UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2020 THESES 2020-TOU3-2083

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Grégory LANCRÉOT

PLACE DE LA VITAMINE C EN SUPPORT DES THÉRAPIES ANTICANCEREUSES

16 Novembre 2020

Directeur de thèse : Gérard CAMPISTRON

JURY

Président : Gérard CAMPISTRON

1er assesseur: Florent PUISSET

2^{ème} assesseur: Marie-Anne GALY-GASPARROU

REMERCIEMENTS

Bien sûr je ne peux commencer ce manuscrit, sans remercier mes parents Annick et Jean-Claude LANCRÉOT sans qui je ne serais pas l'individu que je suis. Merci de m'avoir transmis vos valeurs. Merci pour votre soutien. Merci pour la chance que vous m'avez offerte, Merci pour votre amour.

Merci à mon frère Mickaël, pour son soutien et de m'avoir donné un magnifique neveu, Marcus.

Merci à mon oncle Joseph pour la direction.

Merci à mon cousin Eloïck, très présent durant toutes ces années.

Je remercie l'équipe de la Pharmacie Saint-Ô, qui m'a accueilli à bras ouverts, et aussi apporté un soutien d'une importance particulière à mes yeux. Merci Mme et M. GALY-GASPAROU. Merci Mme PELLISIER. Merci Carla. Merci Céline. Merci Sandrine. Merci Valérie.

Merci à la famille ROUAH, une véritable famille « générique », aussi efficace que le « princeps ».

Merci à ma compagne Céline DALENS, pour sa patience, son soutien. Merci à la famille DALENS.

Remerciements à Jeffrey, Karine, Marie, Sacha avec qui j'ai vécu et vivrai des moments de vie personnels et bientôt professionnels. Merci les gars.

Je tiens à remercier Monsieur Gérard CAMPISTRON d'avoir accepté d'encadrer cette thèse.

À Monsieur Florent PUISSET, Professeur à l'Université Paul-Sabatier ainsi qu'à Mme Marie-Anne GALY-GASPAROU pharmacien d'officine de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

LISTE	DES ABREVIATIONS	6 -
INTRO	DUCTION	7 -
I. LE	S VITAMINES	8 -
I.1.	Présentation	
1.2.	Les Vitamines liposolubles	- 9 -
1.2.		
1.2.		
1.2.		
1.2.		
1.3.	Les vitamines hydrosolubles	
I.3. I.3.	9 9	
1.0.	D. Vitalillie C	
II. HI	STORIQUE	12 -
II.1.	Première description	12 -
II.2.	« Quelque chose »	
11.2.	« Queique crose »	13 -
III.	LA VITAMINE C	14 -
III.1.	Structure	14 -
III.2.	Biosynthèse	15 -
III.3.	Pharmacocinétique	- 16 -
III.3	•	
III.3	•	
III.3		
	3.d. Élimination	
III. 4 .	Sources de Vitamine C	20 -
III.5.	L'ascorbémie	21 -
<i>III.</i> 6.	Apports nutritionnels conseillés	21 -
III.7.	Vitamine C de synthèse VS Vitamine C naturelle	23 -
IV.	HYPOVITAMINOSE C	24 -
IV.1.		
IV.2.	Signes cliniques 2.a. Phase initiale	
	z.a. Priase illitale	
	2.c. Phase terminale	
IV.3.	Signes biologiques	27 -
IV.4.	Statut vitaminique des patients atteints d'un cancer	

V.	ROLES METABOLIQUES DE L'ACIDE ASCORBIQUE	32 -
	1. Réaction d'hydroxylation	
	V.1.a. Synthèse du collagène	
	V.1.c. Synthèse de la carnitine	
,	V.1.d. Conversion du cholestérol en acide biliaire	34 -
V	2. Antioxydant	34 -
V.,	3. Système Immunitaire	35 -
V.	4. Métabolisme ferreux	36 -
V.	5. Élimination de l'histamine	36 -
V.	6. Régulation épigénétique	36 -
V.	7. Action pro-oxydante	36 -
VI.	VOIES & FORMES D'ADMINISTRATIONS	37 -
VI.	.1. La vitamine C intraveineuse	37 -
	VI.1.a. Distribution	
	VI.1.b. ÉliminationVI.1.c. Cadre légal	
	VI.1.d. Posologie	
VI.	.2. L'acide ascorbique liposomale	39 -
VI.	.3. Palmitate d'ascorbyle	41 -
VII.	ACTIVITÉS ANTITUMORALES	42 -
VI	I.1. L'AA est Pro-oxydante	44 -
VI	I.2. Régulation du Facteur Induit par l'Hypoxie	45 -
VI	I.3. Activation de la translocation ten-eleven	46 -
VI	I.4. Toxicité de l'acide déhydroascorbique	47 -
VI	I.5. Régulation de l'inflammation	50 -
VIII.	UNE ACTION SYNERGIQUE	50 -
IX.	QUALITE DE VIE	52 -
Χ.	EFFETS INDÉSIRABLES	55 -
XI.	CONTRE-INDICATIONS	55 -
XII.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	56 -
XIII.	PRÉCAUTIONS D'EMPLOIS	57 -
XI	II.1. Insuffisance rénale	57 -
XI	II.2. Diabète	57 -

CONCLUSION 58	-
QUESTIONS À PROPOS DE L'ACIDE ASCORBIQUE 59	-
- L'AA empêche-t-elle de dormir ? 59	-
- Combien d'AA puis-je prendre par jour ? 59	-
- L'AA peut-elle provoquer des brûlures d'estomac ? 59	_
- L'AA naturelle est-elle mieux absorbée que la vitamine de synthèse ? 59	-
- Quelle sont les formes galéniques d'AA ? 59	_
- Combien d'oranges dois-je consommer pour obtenir 1g d'AA ? 60	-
ANNEXES 61	-
Annexe 1 : Mécanisme détaillé de l'action pro-oxydante de l'AA 61	-
Annexe 2: Palmitoyl ascorbate and doxorubicin co-encapsulated liposome for synergistic anticancer therapy62	-
Annexe 3: Palmitoyl ascorbate-modified liposomes as nanoparticle platform for ascorbate-mediated cytotoxicity and paclitaxel co-delivery62	
Annexe 4: Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo 63	-
Annexe 5: Questionnaire EORTC QLC-C30 64	-
BIBLIOGRAPHIE 66	-
LISTE DES FIGURES 73	-
LISTE DES TABLEAUX	-

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HTP 5-HydroxyTryptoPhane

AA Acide Ascorbique

ANC Apport Nutritionnel Conseillé

ANSES Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de

l'Environnement et du travail

CRP C Reactiv Protein (Protéine C Réactive)

DHA DeHydroascorbic Acid (Acide DésHydroascorbique)

DOX Doxorubicine

EFSA Autorité Européenne de Sécurité des Aliments GAPDH GlycérAldéhyde-3-Phosphate DésHydrogénase

GLUT Transporteur du GLUcose

GSH Glutathion

HIF Facteur Induit par l'Hypoxie

IFN-γ, Interféron gamma

IKKB Inhibiteur du facteur nucléaire kappa B

IL Interleukine
IV Intraveineuse

MDR Multi Drug résistance (Multi-résistance aux médicaments)

NFkB Facteur Nucléaire kappa B

OMS Organisation Mondiale de la santé

PAL Palmitate d'Ascorbyle
PDH Prolyl-hydroxylase

ROS Reactive Oxygen Species (Espèce réactive de l'oxygène)
SU.VI.MAX Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

SVTC Transporteur Sodium Dépendant de Vitamine C

TCR Récepteur des cellules T
TET Ten-Eleven Translocation

TNF-α Facteur de nécrose tumorale alpha

INTRODUCTION

L'acide ascorbique (AA) communément appelé vitamine C, est une vitamine essentielle. Elle est principalement connue pour son action antioxydante, mais elle intervient aussi en tant que co-facteur dans de nombreuses réactions métaboliques.

Depuis une cinquantaine d'année, l'AA fait l'objet de nombreuses études recherchant un potentiel intérêt dans la lutte contre le cancer. En effet, la première étude a été réalisée par *Cameron et al.* en 1974. Durant celle-ci, ils ont administré de fortes doses d'AA en intraveineuse à des sujets atteints de cancer en phase terminale, avec pour résultat une amélioration de la survie des patients.

À partir de là, de nombreuses études se sont succédées afin de déterminer la place de l'AA en support des thérapies anticancéreuses. Ils ont pu observer que dans des concentrations supra-physiologiques, l'AA présente une activité antitumorale, qui pourrait agir de façon synergique avec les thérapies conventionnelles.

Ajouté à cela, l'AA à haute dose permet d'améliorer la survie ainsi que la qualité de vie des patients.

I. LES VITAMINES

I.1. Présentation

Le béri-béri, est un syndrome neurologique, mis en évidence chez les consommateurs de riz poli. En 1897, le Dr Christiaan Eijkman guéri ce syndrome en introduisant dans leur alimentation du son de riz.[1] Le son de riz contient donc un élément nutritionnel indispensable qui non apporté par l'alimentation abouti à une carence. C'est en 1910 que Kazimierz Funk, biologiste polonais, isole pour la première fois l'élément nutritionnel responsable de cette carence. Ce facteur antibéribérique sera alors nommé « Vitamine B ». Le terme vitamine attribué par le Dr Funck est composé du latin « *vita »*, vie et « amine », substance nécessaire à la vie contenant de l'azote. La première partie de sa définition est correcte, la seconde en revanche fut réfutée car toutes les vitamines ne contiennent pas d'azote.

La découverte des autres vitamines a consisté à étudier les états de « vitaminodéficience » chez l'homme ou chez l'animal.

À ce jour les vitamines sont au nombre de 14. Ce sont des substances organiques, sans valeur énergétique, indispensables au fonctionnement de l'organisme. Elles sont essentiellement apportées par l'alimentation. L'homme peut synthétiser la vitamine D dans la peau à partir du 7-déhydrocholestérol, la vitamine B₃ à partir du tryptophane. Le microbiote intestinal intervient également dans la synthèse de vitamines telles que la K₂, la B₁, la B₂ et la B₈.[2]

Il est habituel de classer les vitamines en fonction de leur solubilité, les vitamines :

- liposolubles absorbées avec les graisses que l'on pourra stocker
- hydrosolubles qui ne peuvent être stockées (à l'exception de la Vit B₁₂) et dont les apports excédentaires seront éliminés dans les urines.

I.2. Les Vitamines liposolubles

Ces vitamines présentent un métabolisme proche des lipides, elles sont absorbées dans les graisses, et sont solubles dans les solvants organiques. Dans la circulation générale, elles sont liées à des protéines spécifiques ou des lipoprotéines afin d'atteindre leurs récepteurs cibles.[3]

I.2.a. Vitamine A

Cette appellation n'est pas spécifique d'une molécule mais regroupe le rétinol, ses esters et ses dérivés métaboliques.

Les apports en vitamine A sont assurés par l'alimentation sous forme de palmitate de rétinol, si d'origine animale et de provitamine A (caroténoïde) si d'origine végétale.

Physiologiquement la vitamine A intervient :

- au niveau oculaire lors de l'adaptation à l'obscurité,
- lors de la différenciation cellulaire des tissus épithéliaux,
- dans l'immunité cellulaire et humorale en stimulant la prolifération des lymphocytes et des thymocytes et la synthèse des immunoglobulines. [3]

I.2.b. Vitamine D

Le groupe des vitamines D est constitué de 5 composés numérotés de 1 à 5.

Chez l'homme le terme « vitamine D » peut désigner :

- l'ergocalciférol (vitamine D₂), apporté par les végétaux
- le cholécalciférol (vitamine D₃) d'origine animale ou issu de la synthèse endogène au niveau de la peau grâce aux rayons UV.

La forme active est la vitamine D₃ joue le rôle d'hormone et intervient dans le métabolisme phosphocalcique. [3]

I.2.c. Vitamine E

Le groupe des vitamines E est constitué de quatre dérivés tocophérol $(\alpha, \beta, \delta, \text{ et } \gamma)$, et quatre dérivés tocotriénol $(\alpha, \beta, \delta, \text{ et } \gamma)$. Chez l'homme, l'action principale est assurée par l' α -tocophérol. C'est une vitamine antioxydante, elle permet de piéger les radicaux libres. La carence en Vitamine E est rare chez l'adulte, elle est responsable de signes hématologiques, neurologiques, musculaires et ophtalmologiques. [3]

La vitamine E est issue de l'alimentation, principalement des graines oléagineuses (tournesol, colza, etc.) et des fruits oléagineux (arachides, noix, amandes, avocats, olives).

I.2.d. Vitamine K

Elles sont au nombre de 3, celles-ci présentent des origines différentes :

- la vitamine K₁ (phylloquinone ou phytoménadione) issue des végétaux verts, tels que choux, épinard, brocoli.
- la vitamine K₂ (ménaquinone), issue des animaux et de la synthèse par la flore intestinale.
- la K₃ (ménadione) considérée comme une pro vitamine K, car son activité biologique résulte de sa transformation en vitamine K₂ par les bactéries intestinales.

Le rôle principal de la vitamine K est d'être co-subtrat de la γ -carboxylation des protéines vitamines-K-dépendantes, intervenant dans le système de la coagulation, du métabolisme osseux, du contrôle de la prolifération cellulaire.[3]

I.3. Les vitamines hydrosolubles

Les vitamines hydrosolubles sont représentées par les vitamines du groupe B et la vitamine C. Celles-ci ont pour particularité de ne pas être synthétisées par l'organisme, à l'exception de la vitamine B₃. Ces vitamines sont des précurseurs de coenzymes intervenant dans le métabolisme cellulaire.[4]

I.3.a. Vitamines du groupe B

Dans ce groupe nous comptons 8 vitamines : la vitamine B_1 (thiamine), B_2 (riboflavine), B_3 (niacine), B_5 (acide pantothénique), B_6 (pyridoxine), B_8 (biotine), B_9 (acide folique), B_{12} (cobalamine). Ce sont des co-facteurs intervenant dans le métabolisme des nutriments énergétiques. Les apports en vitamines du groupe B sont assurés par l'alimentation, on les retrouve dans les céréales, les fruits et légumes, les viandes et poissons, les laitages et les œufs.[5]

I.3.b. Vitamine C

Sujet de votre lecture.

II. HISTORIQUE

II.1. Première description

Comme ce fut le cas pour la majorité des vitamines, la découverte de la vitamine C fait suite à l'observation de signes cliniques carentiels. Il est habituel de replacer les premières descriptions du déficit en vitamine C à l'essor des grandes explorations maritimes. Mais c'est un mal très ancien dont la première description est attribuée à Hippocrate (460-356 av J.-C)[6]. Celui-ci décrivant : « la bouche sent mauvais, les gencives se détachent des dents, du sang coule des narines (...) se développent des ulcérations aux jambes ».[7]

Le scorbut fera des ravages durant les guerres et les famines pendant des siècles. En 1249, Sir de Joinville (noble champenois et bibliographe de Louis IX) décrit de manière précise les symptômes du scorbut « ... la chair de nos jambes séchait toute, et la peau de nos jambes devenait tachetée de noir et terreuse comme une vieille chaussure, venait la chair pourrie aux gencives ... » [8]

Au XV^{ème} siècle, le scorbut exerce ses ravages lors des voyages en mer. En effet ceuxci sont de plus en plus longs, les escales courtes et les réassorts pauvres en fruits et légumes frais.

En 1595, les Hollandais commencent à lutter contre cette affection en plantant des citronniers sur les bateaux, en cultivant des potagers et des vergers dans les colonies, en embarquant de « l'herbe à scorbut » (*Cochlearia officinalis*) et de l'eau citronnée [6]. Cela ne sera pas suffisant, mais la mortalité des équipages hollandais est de 9,5% contre 13% dans les autres pays.

La première étude clinique d'un traitement contre le scorbut est attribuée à James Lind (1716-1794). En 1747 celui-ci a traité deux groupes scorbutiques, le premier groupe a été traité à l'aide des remèdes de référence de l'époque : eau de mer, vinaigre, élixir de vitriol, bière de sapin, tandis que le second groupe a reçu des agrumes. Seul le deuxième groupe s'est remis de la maladie. [6], [9] Cependant Lind n'attribuera pas la guérison des marins aux agrumes mais suggère que le scorbut est lié à l'humidité et au froid.

Pourtant, d'autres avant lui préconisent le citron afin de prévenir le scorbut chez les marins tels que Richard Hawkins (1593), James Lancaster (1601) et Woodal (1617). [10] En dépit du doute, Lind rédigera le *Traité du scorbut* en 1753 dans lequel il intègrera les agrumes dans la prévention de l'apparition de la maladie. [11] Les expéditions de James Cook furent les premières sans maladie, grâce à l'application des conseils de Lind : escales fréquentes pour approvisionner en fruits (agrumes) et légumes frais ainsi que de la choucroute.

II.2. « Quelque chose »

Selon la théorie de Trotter (1792) il existe quelque chose que fournissent les végétaux aux corps contre la maladie. C'est en 1912 que Holst et Frölich deux scientifiques norvégiens décrivent une substance à visée curative et préventive du scorbut. La même année, le Dr Funk dans un article pour *Journal of State Medicine* propose l'existence d'au moins 4 amines vitales :

- une prévenant le béribéri « antiberiberi »;
- une prévenant le scorbut (« antiscorbutique »)
- une prévenant le pellagre (« antipellagrique »);
- une prévenant le rachitisme (« antirachitique »). [12]

Les premières vitamines identifiées sont « le facteur liposoluble A » et « le facteur hydrosoluble B », par McCollum, comme des éléments nécessaires à la croissance des animaux. La nouvelle substance découverte en raison de ses propriétés antiscorbutiques, est nommée « facteur antiscorbutique C ». [6]

En 1928 Szent-Györgyi isole l'acide hexuronique ou vitamine C et découvre sa structure chimique en 1932.

Tadeusz Reichstein réalise la synthèse complète en 1933, à partir du D-glucose. [13]

Szent-Györgyi et Haworth attribueront à la vitamine C le nom d'acide ascorbique et seront récompensés en 1937 des prix Nobel de Chimie et Médecine.

III. LA VITAMINE C

III.1. Structure

Le C₆H₈O₆ (176g/mol) présente 2 carbones asymétriques, il existe sous deux couples énantiomère, diastéréoisomère entre elles. Le premier couple d'énantiomère qui nous intéresse répond au nom d'Acide-L-ascorbique (1a) et Acide-D-ascorbique (1b), le deuxième couple est constitué des acide-L-isoascorbique (2a) et acide-D-isoascorbique(2b). (*Figure 1*)

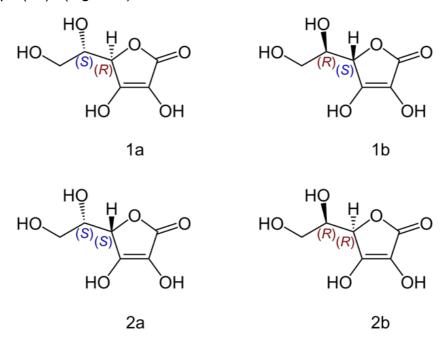


Figure 1: Acide L-ascorbique (1a); Acide D-ascorbique (1b) Acide L-isoascorbique (2a); Acide D-isoascorbique (2b)

De ces 4 molécules, c'est l'acide-L-ascorbique (1a), qui répond au nom de Vitamine C et présente une activité vitaminique.

L'AA existe sous trois degrés d'oxydoréduction :

- La forme réduite ou acide ascorbique donneuse d'électron présente à 95% au pH physiologique [14]
- La forme semi-réduite ou mono-oxydée, mono-hydroascorbique, résultant d'une réaction de réduction
- La forme oxydée ou déhydroascorbique (DHA) présente à 5% au pH physiologique ou suite à deux réactions de réduction.

III.2. Biosynthèse

La voie de biosynthèse de la vitamine C diffère, selon que l'on se place chez les animaux, les plantes, les champignons et les eucaryotes unicellulaires. Chez les animaux, la vitamine C est synthétisée à partir du D-glucose. Cependant l'homme, les primates, les cochons d'Inde et les mammifères volants sont dépourvus de L-gulonolactone-oxydase.

Cette enzyme intervient dans la transformation du L-gulonolactone en 2-céto-L-gulonolactone, précurseur de la vitamine C. [15] En raison de ce déficit enzymatique, l'AA est une vitamine essentielle, celle-ci doit donc être apportée par l'alimentation. [15]

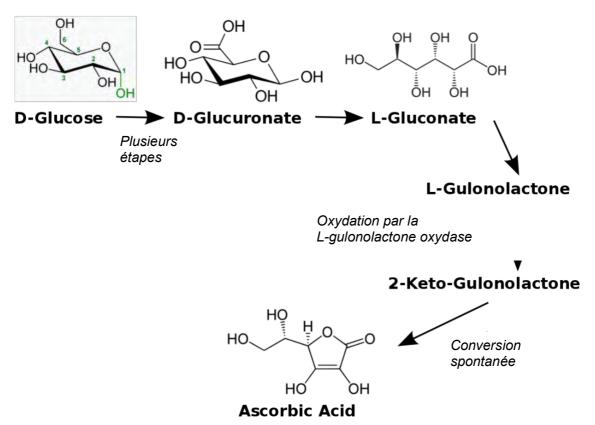


Figure 2 : Schéma simplifié de la biosynthèse de l'AA

III.3. Pharmacocinétique

III.3.a. Absorption

Après une administration orale, le pic de concentration plasmatique d'AA est obtenu entre 120 et 180 minutes. L'AA est absorbé au niveau de l'intestin grêle par les Transporteurs spécifiques Sodium dépendant de Vitamine C (SVCT) 1 et 2. Les SVCT1 sont retrouvés au niveau de l'intestin, des tubules rénaux (participent à la réabsorption) et du foie. Les SVCT 2 sont exprimés dans la plupart des tissus de l'organisme comme les transporteurs du glucose (GLUT) qui assurent le transport de l'acide déhydroascorbique (DHA), forme oxydée de la vitamine C. (Figure 3)

En raison de la nécessité d'utilisation de transporteurs, l'absorption de la vitamine C est saturable. Elle présente un coefficient d'absorption de 80-85% pour un apport quotidien de 100mg/J, ce coefficient diminue si les apports augmentent. [14]

Ainsi par voie orale, il est impossible d'obtenir de fortes concentrations plasmatiques de vitamine C, celles-ci pourront être obtenues grâce à l'administration intraveineuse.

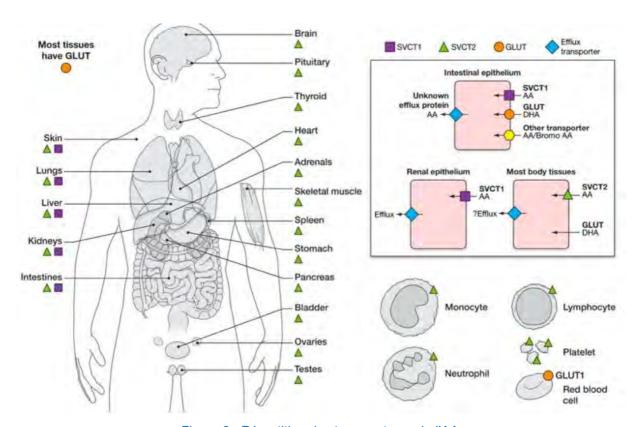


Figure 3 : Répartition des transporteurs de l'AA

III.3.b. Distribution

En raison de son hydrophilie, l'AA se distribue du sang vers l'espace extracellulaire. Celle-ci se concentre dans les tissus contre le gradient de concentration grâce au SVCT 2. Ainsi, les concentrations intracellulaires sont dépendantes des concentrations plasmatiques, elles-mêmes dépendantes des apports. Ces concentrations sont faibles, de l'ordre du micromolaire (μM), ce qui est suffisant pour assurer ses fonctions de coenzymes. Ces concentrations sont à l'heure actuelle encore difficiles à mesurer précisément mais nous pouvons dire que les concentrations les plus importantes sont retrouvées au niveau du foie, du cerveau, et des muscles squelettiques.

En effet, les cellules les plus consommatrices (Figure 4) sont :

- les neurones, [16]
- les leucocytes
- les cellules de l'humeur aqueuse et du cristallin
- les fibroblastes qui synthétisent le collagène
- les glandes surrénales

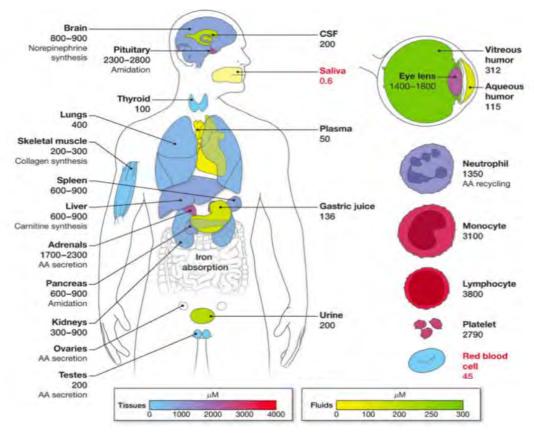


Figure 4 : Répartition des concentrations en AA dans l'organisme

III.3.c. Métabolisme

De manière physiologique l'acide ascorbique présente un rôle d'antioxydant, permettant de capter les radicaux libres pouvant être nocifs pour l'organisme. Par sa nature, l'AA peut donner de manière séquentielle les électrons impliqués dans la double liaison entre le carbone 2 et 3 et ainsi réduire les radicaux libres les rendant moins réactifs. Cela a pour conséquence d'oxyder la vitamine C et de produire un nouveau radical, le radical ascorbate. (*Figure 5*)

Le radical ascorbate présente une demi-vie de plusieurs secondes voire minutes en fonction de la présence d'oxygène ou de métaux. Celui-ci peut être réduit et ainsi reformer de la vitamine C ou intervenir dans une nouvelle réaction et donner la forme oxydée de la vitamine C : l'acide déhydroascorbique (DHA). C'est un élément plus stable comparé au radical ascorbate. Il présente une demie vie de quelques minutes pendant lesquelles un retour à la forme réduite de la vitamine C est possible grâce au glutathion.

Le DHA sera ensuite hydrolysé, il y a une rupture irréversible du cycle et cela forme l'acide 2,3 dicéto-l-gulonique, et donne majoritairement de l'acide oxalique. (*Figure 5*)

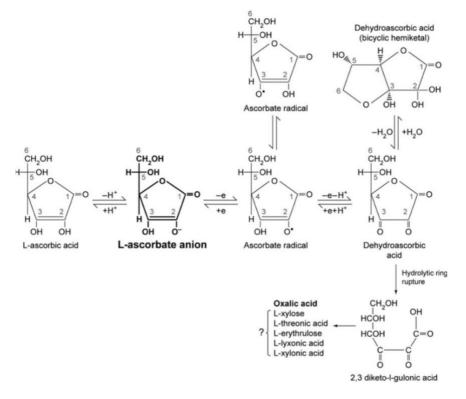


Figure 5 : Métabolisme de l'acide ascorbique

III.3.d. Élimination

L'élimination est conditionnée par les apports, la concentration plasmatique ainsi que par la clairance rénale de l'individu[14]. Elle présente une demi-vie de 10 à 20 jours [17].

Pour des concentrations journalières inférieures à 100 mg/J, la vitamine C est totalement réabsorbée au niveau rénal. L'acide ascorbique s'élimine lorsque celle-ci avoisine les 60 μM/L. En cas d'apport supérieur à 2g par prise, le système de régulation permet d'assurer un plateau plasmatique entre 70-80μmol/L. (Figure 6) [14] Il existe une voie mineure d'élimination respiratoire sous forme de CO₂.

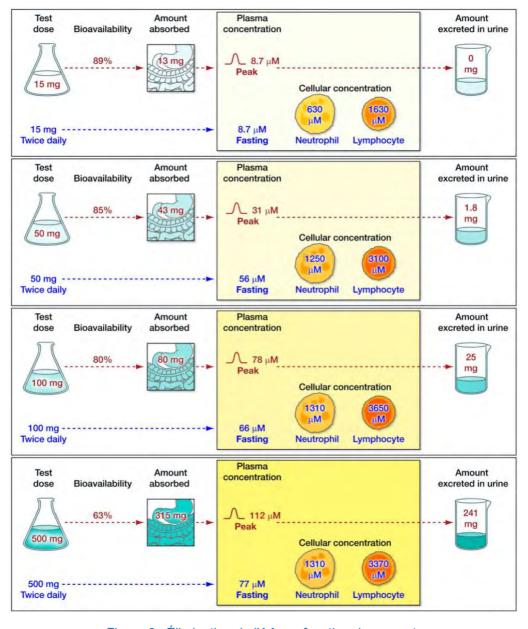


Figure 6 : Élimination de l'AA, en fonction des apports

III.4. Sources de Vitamine C

La vitamine C est connue pour être présente dans les agrumes, les fruits frais colorés, mais pas seulement. La table Ciqual *(Tableau 1)* élaborée par l'ANSES, permet de recenser les différents aliments pouvant apporter de la vitamine C. Ces concentrations sont représentées en mg de Vitamine C pour 100g d'aliment.

Source de vitamine C mg/100g				
Non	Teneur	Min	Max	
Cerise acérola, pulpe, crue, prélevée à la Martinique	2850			
Pomme cajou, pulpe, crue, prélevée à la Martinique	556			
Goyave, pulpe, purée, prélevée à la Martinique	492			
Guacamole, préemballé	359	0,5		
Goyave, pulpe, crue	228	173	283	
Cassis, cru	181	113	255	
Persil, frais	177	89	358	
Thym, frais	160			
Piment, cru	155	44,8	245	
Raifort, cru	152	102	260	
Chou frisé, cru	145	104	262	
Poivron rouge, sauté/poêle sans graisse	144			
Lait infantile pour prématurés, prêt à consommer	142	101	183	
Persil, séché	137	125	149	
Citron, zeste, cru	129			
Poivron jaune, sauté/poêlé sans matière grasse	126			

Tableau 1 : Sources de Vit C, table Ciqual 2020

III.5. L'ascorbémie

Les concentrations plasmatiques d'acide ascorbique sont difficilement observables, par conséquent, les valeurs diffèrent selon les publications et les laboratoires.

Nous prendrons pour référence les valeurs proposées par la Haute Autorité de Santé ainsi :

- valeurs normales. : 59 ± 16 μmol/L (10 ± 2,8 mg/L) pour les femmes et de 53
 ± 16 μmol/L pour les hommes (sujets de 35- 45 ans)
- valeur pré-scorbutique, comprise entre les valeurs seuils (11 μmol/L) et le seuil inférieur normal. Cette valeur diverge selon les laboratoires, nous prendrons le plus pessimiste soit 23 μmol/L (environ 4 mg/L)
- le scorbut biologique est défini comme une ascorbémie inférieure à un seuil variant entre 11 μmol/L (environ 2 mg/L) et 14 μmol/L (environ 2,5 mg/L)

III.6. Apports nutritionnels conseillés

Les apports journaliers de vitamine C sont variables tout au long de de la vie. En effet ceux-ci augmentent de façon physiologique avec l'âge, pendant une grossesse ou l'allaitement mais aussi de façon pathologique, en cas d'infection, d'hémodialyse, de diabète ou encore chez le patient tabagique. (*Tableau 2*) [14], [18]

		Femme	Homme
Nourrisson	7 à 11 mois	20	0 mg/J ¹
	1 à 3 ans	6	0 mg/J ¹
Enfant	4 à 6 ans	7	5 mg/J ¹
Liliant	7 à 9 ans	9	0 mg/J ¹
	10 à 12 ans	10	00 mg/J ¹
	13 ans et plus	1′	10 mg/J ¹
	Enceinte	120 mg/J	1
Adulte	Allaitante	130 mg/J	1
	Personne Âgée	1:	30 mg/J
	Fumeur > 20 Cig/J	15	50 mg/J ²
1Étude SU.VI.MAX 2 Efsa			

Tableau 2 : ANC de l'Acide Ascorbique

De nos jours, ces apports sont facilement accessibles, cependant des situations de déficit peuvent être retrouvées [14]:

- Diminution des apports [17]
 - o Sujet âgé vivant seul et/ou avec une alimentation déséquilibrée,
 - o Éthylisme/tabagisme
 - o Maladie cachectisante : cancer, sida
 - o Régime alimentaire déséquilibré ou restrictif
- Diminution de l'absorption
 - o Maladie de Chrön, maladie cœliaque,
 - o Grêle court

III.7. Vitamine C de synthèse VS Vitamine C naturelle

Depuis 1933, nous sommes en capacité de synthétiser la vitamine C, comme tout produit de synthèse, nous pouvons nous demander s'il existe une différence entre la vitamine C naturelle et la vitamine C synthétique.

Nous allons explorer une étude randomisée menée sur 36 hommes adultes non-fumeurs. Ceux-ci ont consommé, soit un demi kiwi, soit 50mg de vitamine C pendant 6 semaines. Les concentrations de vitamine C ont été évaluées, dans le sang, les urines, les leucocytes et les muscles squelettiques avant, pendant et après l'expérimentation. (Figure 7)

Une phase préliminaire de 5 semaines a permis de contrôler les apports en vitamine C, les jus et les aliments riches en vitamine C ont été supprimés.

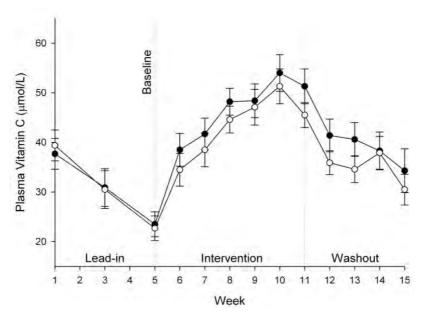


Figure 7: Concentration plasmatique de l'AA dans le groupe ayant reçu 50 mg/j d'AA ● vs le groupe kiwi (0.5/j, ∘)

Ainsi nous pouvons voir que la concentration plasmatique en vitamine C, augmente de façon significative dans les deux groupes, passant de 23 µmol/L environ à 50 µmol/L pour le groupe kiwi, à 55 µmol/L pour le groupe acide ascorbique. Ainsi il n'y a aucune différence significative entre les concentrations d'AA naturelle et synthétique.[19][20] En revanche, certaines études tendent à montrer une diminution de l'excrétion urinaire avec l'utilisation de jus d'acérola en comparaison avec de l'AA seule[21].

IV. HYPOVITAMINOSE C

IV.1. Prévalence

De nos jours l'hypovitaminose C est rare. Cependant, nous pouvons retrouver des populations dans lesquelles celle-ci est favorisée :

- les hommes seuls,
- les éthyliques,
- les sujets ayant des régimes alimentaires volontairement restrictifs

IV.2. Signes cliniques

Les premiers signes cliniques du scorbut se révèlent au bout d'un à trois mois de carence. Trois phases symptomatiques peuvent être identifiées : la phase initiale, phase d'état, et la phase terminale. Ces symptômes peuvent être corrélés à l'ascorbémie. (Figure 8) [22]

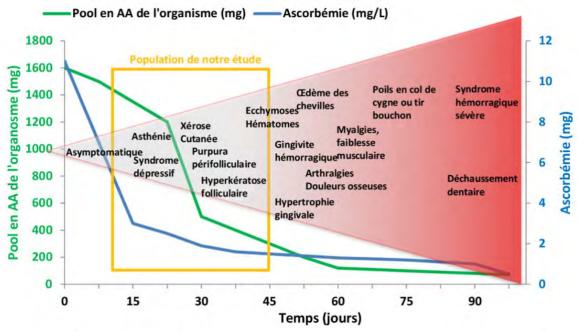


Figure 8 : Schéma représentant l'apparition des signes cliniques de scorbut au cours du temps, en fonction de l'ascorbémie (mg/L) et du pool en acide ascorbique (AA) de l'organisme (mg)

IV.2.a. Phase initiale

Elle est caractérisée par des signes généraux telle une asthénie, anorexie, des arthralgies, myalgie, une anémie exprimée par une dyspnée, une pâleur cutanée. Ces signes généraux, peu spécifiques, ne permettent pas un diagnostic d'hypovitaminose C. Des troubles neuropsychiques commencent à apparaître comme l'apathie, de l'irritabilité, des retards psychomoteurs, ainsi que des changements d'humeur et de comportement.

IV.2.b. Phase d'état

Elle est essentiellement marquée par le syndrome hémorragique, on y retrouve aussi des atteintes cutanéomuqueuses et stomatologiques.

En cas de carence, les vaisseaux sont fragilisés, le collagène produit présente une diminution de sa résistance à la traction et est plus sensible à la dégradation. Il y a donc un défaut d'intégrité des vaisseaux et une fuite d'hématies.

- Le syndrome hémorragique

Il se manifeste de différentes façons en fonction de l'organe concerné :

- o au niveau cutané : purpuras pétéchiaux cutanés
- o au niveau des grosses articulations : hémarthroses résultant d'hémorragies synoviales
- au niveau musculaire et nerveux : hématome profond responsable d'une paralysie scorbutique
- o chez la femme, ménorragie
- o au niveau oculaire : hémorragie conjonctivale et rétinienne
- o au niveau digestif : mélaena et hématémèse, rectorragie

- L'atteinte cutanéomuqueuse

La peau prend un aspect terreux, d'ichtyose pigmenté, avec une xérose. Les poils sont en « tire bouchons ».

Le syndrome sec entraine une sécheresse buccale (xérostomie), oculaire (xérophtalmie) ainsi qu'une hypertrophie des glandes salivaires. (Figure 9)



Figure 9 : Manifestations cutanéomuqueuses du scorbut

- Les atteintes stomatologiques

On observe une gingivite hypertrophique caractérisée par une tuméfaction violacée des gencives. La progression de cette hypertrophie conduit à la chute des dents et à des surinfections. Il est à noter que l'atteinte stomatologique est absente chez le sujet édenté. (Figure 10)



Figure 10: Manifestations stomatologiques du scorbut

IV.2.c. Phase terminale

Elle est essentiellement représentée par l'aggravation du syndrome hémorragique, et des surinfections. Des atteintes cardiaques sont aussi décrites avec une modification du segment ST (onde de propagation de cardiaque) pouvant entraîner une mort subite.

IV.3. Signes biologiques

La carence en vitamine C est représentée par une ascorbémie basse (<11 µmol/L), mais présente de nombreux retentissements sur d'autres valeurs biologiques :

- une anémie : Hémoglobine < 13 g/dl chez l'homme ; < 12 g/dl chez la femme
- une leucopénie : globules blancs circulants < 4000/μL.
- une thrombopénie : Plaquette < 150 G/L
- une hypo albuminémie y est aussi associée mais elle résulte le plus souvent d'une malnutrition
- baisse du fer sérique [23], [24]

IV.4. Statut vitaminique des patients atteints d'un cancer

Le patient atteint de maladie chronique, de dépression majeure, les patients hospitalisés, les patients post-chirurgicaux et les fumeurs présentent plus facilement et rapidement un déficit en vitamine C. Ce déficit concerne également les patients atteints d'un cancer car ils sont soumis à un stress oxydatif chronique. Celui-ci entraîne une augmentation de l'inflammation responsable de la formation importante de radicaux libres. Les radicaux libres seront notamment pris en charge par l'AA et ce qui a pour conséquence de diminuer le pool vitaminique disponible. Le déficit en AA sera d'autant plus important que la pathologie est dans un stade avancé. [25]
Afin de palier à ce déficit, la réabsorption rénale est augmentée et ainsi on remarque une diminution de l'excrétion de l'AA chez ces patients, mais cela n'est pas suffisant. Ci-dessous dans le *Tableau* 3, nous pouvons observer l'ascorbémie dans différents cancers et à différents stades. [26]

Pour rappel les valeurs de l'ascorbémie :

- Valeur normale. : $\simeq 60 \mu mol/L (1 mg/dL)$
- Valeur pré-scorbutique : ≃ 23 µmol/L (0,41 mg/dL)
- Scorbut biologique : seuil variant entre 11 μ mol/L (< 0,2 mg/dL) et 14 μ mol/L (0,25 mg/dL)

Études	Type de cancer	N° Patients	C de Vit C en mg/dl	P Value
Bodansky <i>et al.</i> , 1952	Gynécologique, Seins, Gastro-intestinales	69	0,48	< 0,01
	Seins	25	0,50 ± 0,43	< 0,05
	Tête et cou	22	0,37 ± 0,21	< 0,05
Torum et al. 1995	Génito-urinaire	24	$0,40 \pm 0,22$	< 0,05
	Poumon	5	$0,42 \pm 0,14$	< 0,05
	Gastro-intestinales,	13	0,36 ±0,21	< 0,05
	Sein, stade I	20	1.00±0.3	<0.001
	Sein, stade II	30	0,80±0.2	<0.001
	Sein, stade III	40	0,40±0,1	<0.001
D	Sein, stade IV	10	0,30±0,1	<0.001
Ramaswamy <i>et al.</i> , 1996	Cervical, stade I	20	0,61±0,2	<0.001
	Cervical, stade II	30	0,50±0,23	<0.001
	Cervical, stade III	40	0,44±0,24	<0.001
	Cervical, stade IV	10	0,37±0,13	<0.001
Khanzode et al. 2003	Gastrique	30	0,52 ± 0,01	< 0,001
Gupta et al. 2009	Mélange de stage tardif	17	0.27±0.08	<0.001
Mahdavi et al. 2009	Gastro-intestinales, Tête et cou, Poumon	57	0,17 ± 0,02	< 0,0001
Emri <i>et al.,</i> 2012	Mésothéliome malin	42	0.53±0.01	<0.001
Made at al 2040	Myélome multiple	30	0,68± 0,09	<0.001
Medhi et al. 2013	Myélome multiple	30	0,74± 0,06	<0.001
Mikirova et al 2013	Mélange de stade avancé	193	0,11±0,02	<0,01

Tableau 3 : Concentration plasmatique d'AA dans différents cancers et à différents stades

L'ascorbémie est dépendante de la malignité de la tumeur et de ses effets sur le métabolisme de l'hôte, mais elle est aussi dépendante des effets des antinéoplasiques, pourvoyeurs de stress oxydatif.

L'augmentation de ces besoins est mise en évidence grâce à l'observation de la distribution plasmatique de l'AA. En effet suite à l'injection de 25 grammes d'AA (Figure 11) chez des patients sains et des patients atteints de cancers, on remarque que les patients atteints d'un cancer ont une concentration plasmatique plus faible que les patients sains. De plus, les patients atteints de métastases présentent une ascorbémie plus faible que les patients présentant une tumeur localisée[27]. (Figure 12)

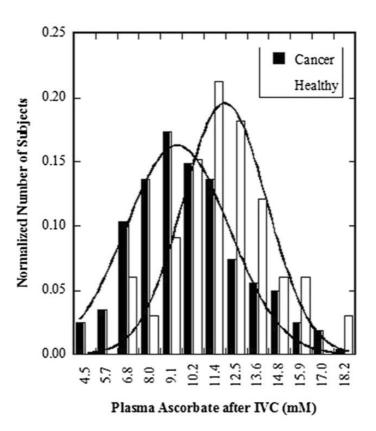


Figure 11 : Distribution plasmatiques d'AA chez des patients adultes sains et des patients atteint d'un cancer

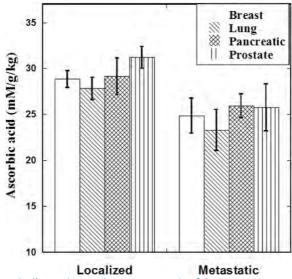


Figure 12 : Valeurs moyennes de l'ascorbate plasmatique relatif (concentration en mM divisée par la dose en g/kg) chez les patients atteints de divers types de cancer localisé ou métastatique après leur première perfusion de 15 grammes de CIV.

Ces différences de distribution s'expliquent par un besoin métabolique et un déficit intracellulaire accrus. L'apport d'AA à haute dose permettrait de résoudre le déficit vitaminique, ainsi que les différents dysfonctionnements relatifs à celui-ci en raison des rôles métaboliques de l 'AA.

V. ROLES METABOLIQUES DE L'ACIDE ASCORBIQUE

Les actions physiologiques de l'acide ascorbique sont multiples, elles reposent essentiellement sur sa capacité à donner des électrons. [24][14]. Ci-dessous quelques-unes de ses fonctions majeures.

V.1. Réaction d'hydroxylation

V.1.a. Synthèse du collagène

Le collagène est une protéine structurelle, elle permet d'assurer la cohésion, l'élasticité et la régénération du tissu conjonctif, celui-ci étant présent dans tous les tissus (peau, os, cartilage, vaisseaux, tendons, muscles, dents). Une carence en AA induit une déstabilisation de la production de collagène ainsi les tissus se retrouvent déstabilisés, et lors de traumatisme, ceux-ci deviennent plus long à réparer. Il est à noter que postérieurement à une chirurgie les patients présentent un déficit en AA.

Dans notre contexte, la présence de collagène en quantité et en qualité permettrait d'améliorer la cicatrisation post-chirurgicale, et ralentir la dissémination d'éventuelles métastases.[28]

V.1.b. Synthèse des catécholamines

Elle intervient dans la synthèse des catécholamines, cette famille de molécules joue un rôle d'hormones et de neurotransmetteurs. Elle est représentée par l'adrénaline, la dopamine, et la noradrénaline.

La vitamine C intervient comme co-facteur des enzymes nécessaires à la synthèse, par un don d'électron (Figure 13) :

- à la Tyrosine hydroxylase afin de former la L-Dopa à partir de la Tyrosine,
- à la dopamine β hydroxylase afin de former la norépinephrine à partir de la dopamine
- à la Tryptophane hydroxylase afin de former le 5-HTP, précurseur de la sérotonine. [29]

Le déficit en AA entraine une perturbation des noyaux gris centraux, dont la manifestation est le syndrome extrapyramidal. Cependant dans la maladie de Parkinson, les concentrations ne sont pas différentes des sujets jeunes sains. Ainsi un taux sérique normal d'AA n'assure pas toujours un taux suffisant dans tous les tissus et notamment dans le cerveau, grand consommateur.

Une dépression peut aussi être observée en cas de déficit en AA. [30]

Des études ont aussi montré que l'AA présente un potentiel neuroprotecteur, contre les maladies neurodégénératives, grâce notamment à son action antioxydante, neuromodulatrice et métabolique. [31]

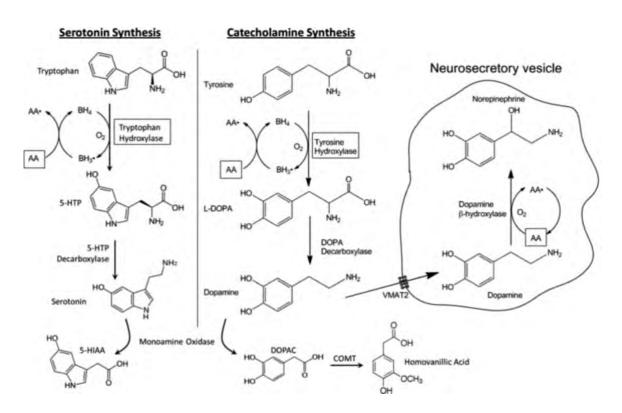


Figure 13 : Le rôle de l'AA dans la synthèse des neurotransmetteurs

V.1.c. Synthèse de la carnitine

La carnitine a pour rôle d'assurer le transport des acides gras à longue chaîne au niveau des mitochondries et assure la production d'énergie dans le cadre du métabolisme lipidique. [32] Le déficit en carnitine peut être responsable d'atteintes musculaires (nécrose, myalgie, myopathie, cardiomyopathie), fatigue, confusion.

V.1.d. Conversion du cholestérol en acide biliaire

L'AA stimule la première étape dans le métabolisme de cholestérol en acides biliaires, par l'intermédiaire de l'enzyme de 7 alpha-hydroxylases.[33]. Le déficit en AA est responsable d'une baisse du métabolisme du cholestérol, ce qui entraîne une hypercholestérolémie.

Un apport de 500 mg/j d'AA permet de diminuer le Cholestérol LDL ainsi que les triglycérides.[34]

V.2. Antioxydant

Le stress oxydant est un déséquilibre entre la production et l'élimination d'espèces réactives de l'oxygène. En effet, les espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites présentent en concentration physiologique, une action bénéfique pour la cellule, notamment lors de la signalisation cellulaire.[35]

Le déséquilibre retrouvé lors du stress oxydant peut être d'origine :

- Endogène : dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, activation de systèmes enzymatiques, oxydation moléculaire
- Exogène : faible apport d'antioxydant, radiation (ex : radiothérapie), traitement anticancéreux (doxorubicine, cis-platine, paclitaxel...).

A des concentrations physiologiques, l'AA permet de protéger l'ADN, les protéines et les lipides de l'oxydation par les ROS. [36]

Figure 14 : Prise en charge de ROS (R-HO*) par l'AA

La prise en charge des ROS par l'AA (AscH-) produit le radical ascorbate (Asc-), peu réactif.

V.3. Système Immunitaire

Le système immunitaire est tout d'abord assuré par la fonction barrière des tissus épithéliaux soutenus par les fibroblastes et la sécrétion de collagène, dont la production est dépendante de la vitamine C. En plus de la barrière assurée par le tissu épithélial, une réponse immune cellulaire et humorale est assurée respectivement par le système immunitaire inné et le système immunitaire acquis. La vitamine C a une part non négligeable dans la production de cellules immunitaires, et la régulation de l'inflammation. (*Tableau 4*) [37][38]

Système Immunitaire	Fonction de la Vitamine C
	Améliore la synthèse et la stabilisation du collagène
	Protection contre les dommages causés par les ROS 1
Barrières épithéliales	Améliore la différenciation des kératinocytes et la synthèse des lipides
	Renforce la prolifération et la migration des fibroblastes
	Réduit le temps de guérison des blessures chez les patients
	Agit comme un antioxydant/donneur d'électrons
	Améliore la motilité /la chimiotaxie
Noutrophilos/Moorophogos	Améliore la phagocytose et la génération de ROS
Neutrophiles/Macrophages	Améliore la destruction des microbes
	Facilite l'apoptose et le dégagement
	Diminution de la nécrose/NETosis
Los lymphosytos P et T	Augmente la différenciation et la prolifération
Les lymphocytes B et T	Augmente les niveaux d'anticorps
Les médiateurs inflammatoires	Moduler la production de cytokines
Les mediateurs inilaminatolles	Diminution du taux d'histamine

Tableau 4 : AA et système immunitaire

V.4. Métabolisme ferreux

Le fer alimentaire est présent sous deux formes, le fer ferrique (Fe³⁺) apporté par les végétaux, et le fer ferreux (Fe²⁺) apporté par les viandes. Au niveau de l'intestin, le fer est absorbé sous forme de Fe²⁺, transporté au niveau plasmatique par la transferrine sous forme de Fe³⁺ et utilisé sous forme de Fe²⁺. L'AA permet de réduire le Fe³⁺ en Fe²⁺. L'AA intervient dans l'absorption, la mobilisation d'un compartiment à l'autre, son utilisation dans diverses réactions enzymatiques. (Figure 15) [39]

AscH
$$^-$$
 + Fe $^{3+}$ \rightarrow Asc $^{\bullet-}$ + Fe $^{2+}$ + H $^+$

Figure 15 : Réduction du Fe³⁺ en Fe²⁺ par l'AA

V.5. Élimination de l'histamine

L'histamine présente un rôle majeur dans le développement de symptômes allergiques. Au niveau vasculaire, l'histamine provoque la séparation des cellules endothéliales, ce qui contribue à la fuite d'hématies. Ainsi en présence d'ion cuivre, la vitamine C permet de détruire l'histamine. [40]

V.6. Régulation épigénétique

La vitamine C intervient dans des mécanismes de déméthylation de l'ADN, ainsi que la régulation de facteurs de croissance. (Voir : VII.2 ; VII.3)

V.7. Action pro-oxydante

C'est une action moins connue, mais l'AA peut en effet être responsable de la formation d'agents oxydants. (Voir VII.1)

VI. VOIES & FORMES D'ADMINISTRATIONS

VI.1. La vitamine C intraveineuse

La voie intraveineuse permet de court-circuiter la phase d'absorption saturable, ainsi la biodisponibilité obtenue est de 100%. Nous pouvons atteindre des concentrations plasmatiques bien supérieures à celles permises par la voie orale.

Les concentrations pouvant être obtenues sont prédictibles jusqu'à une dose de 70g/m² soit une concentration sérique de 50mM. Au-delà il y a un phénomène de saturation. [41][42](*Tableau 5*)

Paramètres PK	Dose d'ac	ide ascorbi	que (g/m²)		
l arametres i K	30	50	70	90	110
Élimination t ½ (heures)	2.1 ± 0.9	1.8 ± 0.4	1.7 ± 0.2	2.1 ± 0.3	2.5 ± 0.9
Clairance (dL/h m²)	23 ± 0.8	25 ± 10	18 ± 2	18 ± 4	20 ± 4
C _{max} (mM)	23 ± 9	33 ± 8	49 ± 8	49 ± 14	37 ± 6
AUC (h mM)	74 ± 3	124 ± 50	219 ± 25	246 ± 40	217 ± 40

Tableau 5: Relation entre la dose injectée et la concentration sérique

VI.1.a. Distribution

Ces concentrations supra physiologiques obtenues par l'injection de l'AA en intraveineuse ne semblent pas modifier la distribution dans les tissus sains. Cependant elles présentent un impact sur la distribution dans les cellules tumorales.

À forte dose dans les cellules tumorales, l'AA présente une action cytotoxique par un mécanisme pro-oxydant.[43] De plus, les études de *Campell et al*. dans un modèle murin ont montré que l'acide ascorbique à haute dose en injections quotidiennes étaient nécessaires pour retarder la croissance des tumeurs et diminuer le **F**acteur de transcription **I**nductible par l'**H**ypoxie (HIF).

Les tumeurs étant mal vascularisées, la distribution de l'AA dans des concentrations physiologiques est mal assurée. *Kuiper et al.* ont montré que de fortes concentrations d'AA sont nécessaires pour assurer une efficacité de l'AA dans les tumeurs.[44]

VI.1.b. Élimination

L'élimination est effectuée essentiellement par le rein par filtration glomérulaire sans réabsorption. La demi-vie est de 2 heures, après l'arrêt de la perfusion le retour à des concentrations physiologiques se fait en 16 heures. Cependant, au sein des cellules tumorales, l'élimination est diminuée, une concentration élevée peut être maintenue jusqu'à 48 heures.

VI.1.c. Cadre légal

En France, bien qu'elle ne soit pas interdite, l'utilisation de l'AA à haute dose en intraveineuse est très limitée, très peu de médecins la pratique. Il existe peu de spécialités commercialisées permettant d'effectuer les perfusions. La spécialité existante ne permet pas d'atteindre les doses visées et ne mentionne pas cette indication. Ainsi l'usage de la vitamine C à haute dose en France est en dehors du cadre réglementaire.

VI.1.d. Posologie

L'administration de 1g/kg, 2 à 3 fois par semaine présente l'efficacité thérapeutique la plus prometteuse. De plus, dans la plupart des rapports, un délai minimum de 2 à 3 mois est nécessaire pour évaluer la réponse.

L'utilisation de l'AA à haute dose étant compliquée, en raison de la fréquence des perfusions, de l'accessibilité de celle-ci, la voie orale serait plus simple. Mais nous l'avons vu, l'absorption par voie orale est très limitée. En relais des perfusions, une autre galénique d'acide ascorbique a été développée, la forme liposomale. [45]

VI.2. L'acide ascorbique liposomale

Un liposome est une vésicule constituée d'une bicouche-phospholipidique. Les phospholipides sont des molécules amphiphiles et présentent une queue hydrophobe et une tête polaire hydrophile. Les queues hydrophobes interagissent entre elles et se lient en exposant les têtes hydrophiles vers l'extérieur et vers l'intérieur de la capsule, il y a un milieu où l'AA pourra se retrouver. (Figure 16)

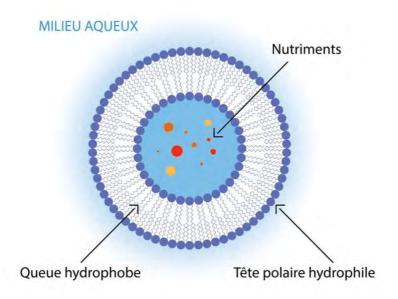


Figure 16 Représentation d'un liposome

Dans cette capsule, la vitamine C est protégée. De plus par son caractère amphiphile le liposome circule librement dans la circulation sanguine (pas de transporteurs), et par son caractère lipophile il peut facilement passer les membranes cellulaires.

Łukawski et al. ont réalisé une étude de biodisponibilité chez 20 patients sains (homme femme) entre 31-65 ans. [46] Ils ont reçu une dose unique de 10g soit d'une suspension d'AA, soit d'une suspension liposomale. (Tableau 6/Figure 17)

	Liposomale	« Libre »
Cmax	303 μΜ	180μΜ
Tmax	180 min	96 min
T1/2	> 6 h	4h

Tableau 6 : Comparaison Pharmacocinétique AA Liposomale Vs Libre

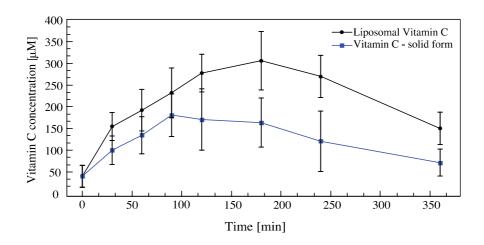


Figure 17 : Profils de concentration moyenne d'AA pour deux groupes de personnes, après l'ingestion orale de 10 g d'ascorbate de sodium sous forme de solution aqueuse (carrés) et encapsulés dans des liposomes (cercles).

La forme liposomale permet de :

- réduire la dégradation de l'AA dans le tractus gastro-intestinal
- ralentir sa libération
- améliorer son absorption
- diminuer les effets indésirables au niveau du tractus gastro-intestinal dans le cadre d'administration de hautes doses durant une période prolongée.

VI.3. Palmitate d'ascorbyle

En raison de son caractère hydrophile, les liposomes présentent une faible capacité de piégeage de l'AA. Pour remédier à cela, un groupement plus lipophile, l'acide palmitique (C₁₆H₃₂O₂) a été ajouté à l'AA par estérification, sans modifier les caractéristiques de l'AA. (*Figure 18*)

Figure 18: Palmitate d'ascorbyle

Le palmitate d'ascorbyle (PAL) est plus facile à intégrer dans le liposome, et passe plus facilement les membranes. On attend aussi de ce dérivé d'AA, qu'il s'accumule et persiste dans les tissus tumoraux et prolonge ainsi l'exposition des tissus tumoraux aux ROS (Voir VII.2).

Sawan et al. ont étudié l'injection à 1g/kg de PAL et AA libre face à un contrôle afin d'étudier le ralentissement du grossissement de la tumeur chez des souris. [47] Sur la *figure 19*, nous pouvons voir que la forme liposomale associée au PAL permet de diminuer davantage la croissance de la tumeur que l'AA ascorbique libre.

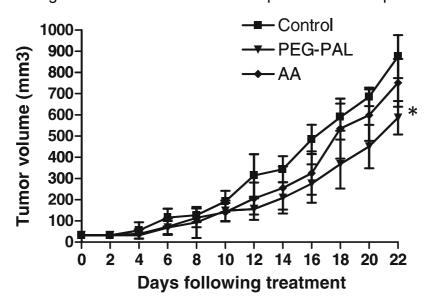


Figure 19 : Évolution du volume tumorale après injection de PAL et d'AA libre à 1g/kg

VII. ACTIVITÉS ANTITUMORALES

Le cancer est défini comme étant une multiplication anarchique de cellules anomales ou malignes qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. La tumeur formée a la capacité :

- d'induire des nouveaux vaisseaux sanguins,
- d'échapper aux processus de senescence et d'apoptose
- d'échapper au système immunitaire
- d'envahir le tissu normal avoisinant, et de former des métastases capables de migrer vers des tissus plus éloignés lors de stade plus avancé.

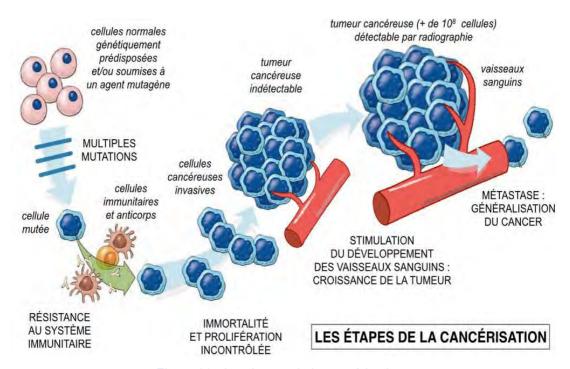


Figure 20 : Les étapes de la cancérisation

En 1979, Linus PAULING prix Nobel de chimie pour ses travaux décrivant la nature de la liaison chimique publie « Supplémentation en ascorbate dans le traitement de soutien du cancer : Prolongation de la durée de survie dans le cancer humain en phase terminale » en association avec Ewan CAMERON. Durant cette étude, ils ont inclus 100 patients présentant des cancers variés en phase terminale face à un groupe contrôle de 1000 patients. Ainsi les 100 patients ont reçu 10g/J en intraveineuse suivi de 10g/J par voie orale en continu [48].

Suite à cette étude, CAMERON et PAULING ont conclu que l'administration d'acide ascorbique en quantité d'environ 10 g/jour à des patients atteints d'un cancer avancé, entraîne une multiplication par quatre environ de leur espérance de vie, en plus d'une amélioration apparente de la qualité de vie. [49]

Depuis cette étude, de nombreuses autres ont été effectuées, certaines affirmant d'autres réfutant ces conclusions. Nous allons voir les mécanismes permettant d'expliquer les observations de *Cameron et al.*

VII.1. L'AA est Pro-oxydante

L'action pro-oxydante de l'AA s'exerce à travers la production de H_2O_2 . Nous avons précédemment vu que l'AA permet d'assurer le passage du Fe^{3+} au Fe^{2+} . Le Fe^{2+} donne un électron à l'oxygène, formant ainsi de l'oxygène actif $O_2^{\bullet-}$, puis avec une dismutation ultérieure forme H_2O_2 . [50]

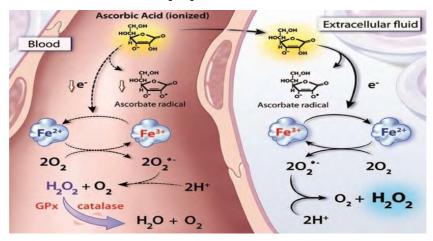


Figure 21 : Mécanisme de Formation de l'H₂O₂

L'H₂O₂ est toxique, les enzymes antioxydantes : catalase, superoxide dismutase, et glutathion peroxydase (GPx) ont pour mission de détoxifier celle-ci en H₂O et O₂. Cependant dans les cellules tumorales (exception faite de de la variante à cellules granulaires de l'adénocarcinome rénal humain), la catalase est sous exprimée. Ceci rend les cellules tumorales plus sensibles aux ROS. [43][51] Les ROS s'accumulent et sont responsables de dommages cellulaires.

De plus l'accumulation de ROS entraîne l'inactivation d'une enzyme glycolytique essentielle, la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH), entraînant une crise énergétique. L'accumulation de ces facteurs conduisent à la mort cellulaire. [52] [53] (*Figure 22/ Annexe 1*)

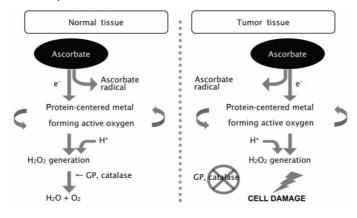


Figure 22 : Représentation schématique, de l'activité de H₂O₂

VII.2. Régulation du Facteur Induit par l'Hypoxie

L'HIF1- α est un facteur de transcription, celui-ci s'exprime dans les conditions d'hypoxie que l'on retrouve lors d'une inflammation et/ou de cancers.

Dans des conditions de normoxie, il est très instable car vite pris en charge par des prolyl-hydroxylase (PDH), dont le co-facteur est l'acide ascorbique. L'HIF1- α subit une hydroxylation, se lie à la pVHL (protéine suppresseur de tumeur) et est dirigé vers le protéasome pour être dégradé.

En l'absence d'oxygène, et en cas de déplétion en vitamine C, les PDH ne peuvent plus effectuer d'hydroxylation HIF1- α . L'HIF1- α s'accumule donc et est transloqué dans le noyau où elle pourra activer de nombreux gênes contribuant à l'activation de la glycolyse, de l'angiogenèse, de la résistance à la chimiothérapie et à la promotion d'un phénotype de cellules souches, favorisant ainsi la croissance et la métastase des tumeurs. [37] (*Figure 23*)

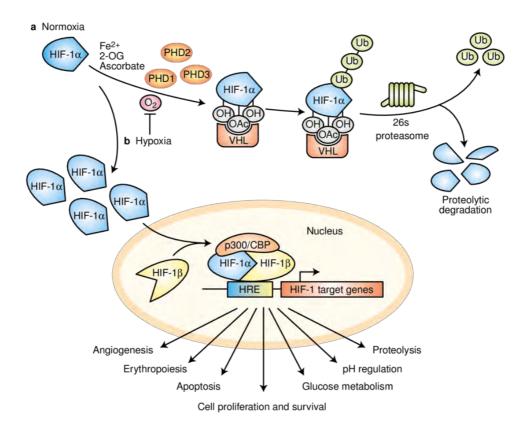


Figure 23 : Régulation de l'expression de HIF

VII.3. Activation de la translocation ten-eleven

L'une des modifications génétiques la plus répandue chez les mammifères est la méthylation, celle-ci permet de mettre en « sommeil » des parties du génome non utilisées pour un type cellulaire.

Les enzymes TET (**T**en-**E**leven **T**ranslocation), qui ont pour co-facteur l'acide ascorbique, permettent d'assurer la déméthylation, et ainsi permettre la lecture du génome. Les TET sont des dioxygénases qui convertissent la 5-méthylcytosine (5mC) en 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC). Il a été montré que les enzymes TET sont mutés dans les lymphomes diffus à grandes cellules B et à cellules T périphériques, entraînant une hyperméthylation de l'ADN, avec hypo expression de gênes suppresseurs de tumeur. [54] (*Figure 24*)

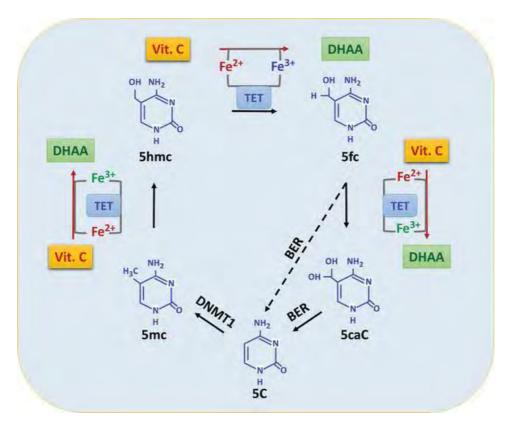


Figure 24 : Vitamine C cofacteur des dioxygénases TET

L'AA module l'activité de TET, permettant la réactivation de SMAD1 un facteur essentiel de la chimiosensibilisation des cellules des lymphomes diffus à grandes cellules B.

VII.4. Toxicité de l'acide déhydroascorbique

Dans le contexte d'hypoxie retrouvé dans les tumeurs, l'activation de HIF1- α augmente notamment l'expression des transporteurs GLUT. Les apports énergétiques de la cellule sont essentiellement assurés par l'absorption de glucose.

La surexpression des transporteurs GLUT a aussi pour conséquence une augmentation de l'absorption de DHA, forme oxydée de l'AA. Dans le cas d'une cellule saine normalement vascularisée, la concentration en glucose étant bien supérieure à celle du DHA, celui-ci est majoritairement absorbé dans la cellule.

Dans le tissu tumoral, les concentrations en glucose sont plus faibles, ainsi suite à un apport à haute dose d'AA, la concentration en DHA est supérieure à celle du glucose, et celui-ci est davantage absorbé.

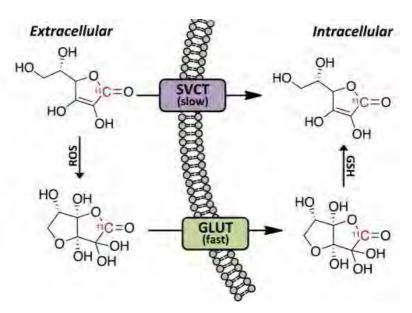


Figure 25 : Transport intracellulaire de l'AA et du DHA [55]

L'augmentation de l'absorption de DHA est responsable d'un stress oxydatif. En effet, le DHA est réduit en AA par le glutathion (GSH), entrainant une déplétion de GSH.

Il est important de noter qu'une déplétion rapide de GSH est nécessaire à l'enclenchement d'une voie apoptotique. En effet, une cinétique de déplétion basse est en faveur de signe de survie, via la voie de signalisation du Facteur Nucléaire kappa B (NFκB).[56][36][57] (Figure 26)

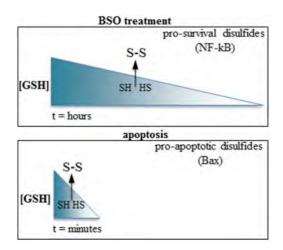


Figure 26 : L'épuisement lent ou rapide du GSH produit des effets opposés sur la survie des cellules.

Le NFκB, est un facteur de transcription indispensable à l'adaptation au stress oxydatif. Il intervient dans plusieurs aspects de la tumorigénèse.

Il peut:

- Inhiber l'expression des voies pro-apoptotiques, ou induire l'expression de gènes anti-apoptotiques,
- Stimuler la production de cytokines,
- Induire l'angiogenèse
- activer divers gènes du cycle cellulaire.[58]

Toutes ces actions favorisent la croissance des tumeurs malignes. Il a également été montré que NFκB améliore l'expression de la protéine de multirésistance aux médicaments (MDR) et intervient dans la chimiorésistance des cellules tumorales. [59]

La régulation de l'activation de NF κ B est dépendante de IKK β (Figure 27). En effet, la présence d'un stress oxydatif, l'accumulation de ROS active l'enzyme, qui va pouvoir phosphoryler I κ B α , et ainsi entraîner sa dégradation afin de permettre l'activation de NF κ B. En présence de DHA, l'IKK β est inhibé, ce qui empêche la libération, donc l'activation de NF κ B.

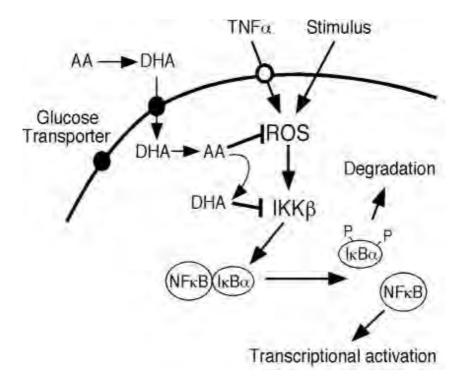


Figure 27 : Représentation schématique de la régulation des réponses de signalisation par l'AA

VII.5. Régulation de l'inflammation

L'inflammation chronique joue un rôle dans le développement des tumeurs, affectant la prolifération des tumeurs, l'angiogenèse, les métastases et la résistance aux traitements. De plus, associé au stress oxydatif, celle-ci peut diminuer le système immunitaire par clivage de la chaîne zêta du récepteur des cellules T (TCR), et ainsi les inactiver. L'un des marqueurs de l'inflammation est la protéine C réactive (CRP), produite par le foie en réponse à l'IL-6, mais aussi par l'IL-1 et le TNF- α .[60].

Le taux de CRP est corrélé à la progression de la maladie, en effet les patients présentant des concentrations très élevées (supérieures à 80 mg/L, par rapport à des valeurs inférieures à 5 mg/L) présentaient un risque de mortalité "toutes causes confondues" 3,5 fois supérieur à celui des autres sujets.[61]

N. Mikirova, et al. ont réalisé une étude chez des patients présentant divers cancers et ayant reçu les traitements conventionnels. Les patients participants ont reçu de la vitamine C par perfusion de 15 à 50 g jusqu'à trois fois par semaine. Ainsi ils ont pu observer une diminution de la CRP avec diminution des marqueurs de la tumeur, ainsi qu'une réduction de IL-1 α , IFN- γ , IL-8, IL-2, et du TNF- α [61].

VIII. UNE ACTION SYNERGIQUE

L'AA présente une activité antitumorale mais ne représente pas pour autant un traitement antitumoral. Elle a davantage sa place en association avec des traitements dits « classiques ». De nombreuses études ont déjà été menées en ce sens, associant l'AA et ses dérivés aux traitements conventionnels. Celles-ci ont permis de montrer la sécurité d'utilisation de l'AA à forte dose, ainsi que ces effets synergiques avec les thérapies classiques.

Association de l'AA avec des thérapeutique traditionnelles

Études	Modèle	Intervention	Autres thérapies	Résultats
Yue Yang, et al./2017 [62]	Souris nude BALB/c portant des cellules d'adénocarcinome du sein humain	Palmitoyl ascorbate liposomale IV 7/ tous les 3 jours à 2mg/kg	Doxorubicine 30 mg/kg	La combinaison de DOX à l'AA, présente une meilleure activité antitumorale que l'utilisation de Dox seule. A cela s'ajoute une diminution de la toxicité de la DOX, celle-ci produisant des ROS responsables d'une toxicité cardiaque, hépatique, et rénale. (Annexe 2)
Sawant et al. 2010 [63]	Souris Balb/C femelles âgées de 9 à 12 semaines	PA-liposomes 10 mg/kg IV PCT liposomes 2 mg/kg IV PCT-loaded 2 mg/kg + PA- liposomale 10 mg/kg IV	Paclitaxel (PCT)	Les liposomes de PA ont considérablement limité la croissance des tumeurs et ont renforcé l'effet du PCT. (Annexe 3)
Matthew S. Alexander et al. 2018 [64]	16 humains adénocarcinome du pancréas	50 g de Vit C IV Ou 75 g de Vit C IV Ou 100 g de Vit C IV Administré lors de la radiothérapie.	Gemcitabine 600mg/m² 30min, 1/ sem, pdt 6 sem Radiothérapie : 50,4 Gy en 28 fractions ou 50 Gy en 25 fractions	L'AA augmente la cytotoxicité des radiations sur les cellules tumorales du pancréas, en plus d'offrir une protection potentielle contre les dommages causés par les radiations dans les tissus environnants normaux.
G Perrone et al 2009 [65]	Souris sévèrement immunodéficience combinée	Vit C Sous-cutanée 40 mg/kg/J	Bortezomib	La supplémentation en AA diminue l'efficacité du bortezomib, même à des taux très faibles. Il est recommandé aux patients sous traitement par inhibiteur du protéasome de ne pas prendre plus de 500 mg d'AA. (Annexe 4)

Tableau 7: Synergie d'action de l'AA

IX.QUALITE DE VIE

Selon l'OMS, la qualité de vie se définit comme étant « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes... ». C'est une notion subjective, qui comprend les dimensions physique, psychologique et sociale.

En somme, son évaluation permet de quantifier les retentissements de la maladie sur la vie du patient.[66]

Plusieurs instruments sont disponibles pour en assurer la mesure[67].

- Outils généralistes : « Short Form 36 » (SF-36) et le « EuroQoL 5 dimensions »
 (EQ-5D), utilisés notamment dans le cas d'infarctus du myocarde, ces outils ne sont pas assez sensibles pour les patients atteints de cancer.
- Outils spécifiques :
 - En Amérique du Nord : « Functional Assessment of cancer therapygeneral » (FACT-G)
 - En Europe : « European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire » (EORTC QLQ-C30)

EORTC QLQ-C30 est constitué de :

- 5 échelles fonctionnelles : physique, cognitive, sociale, émotionnelle ou psychologique et limitations dans les activités quotidiennes ;
- 1 échelle de santé globale/qualité de vie ;
- 9 échelles symptomatiques : fatigue, nausée et vomissement, douleur, dyspnée insomnie, perte d'appétit, constipation et diarrhée, problèmes financiers en lien avec la maladie.

(Annexe 4)

Dans différentes études, l'utilisation d'AA en intraveineuse a permis d'améliorer la qualité de vie des patients, avec une diminution de la fatigue, de la douleur, de la perte d'appétit, des nausées/vomissements et de l'insomnie.

Certaines associations ont aussi montré une diminution de la toxicité des traitements. Les mécanismes liés à cette amélioration sont probablement liés dans un premier temps à la correction de l'hypovitaminose retrouvée chez ce type de patient. Car pour rappel l'AA intervient dans de nombreux processus métaboliques.[68]

Le tableau ci-dessous rapporte le retentissement sur la qualité de vie suite à l'utilisation de l'AA en association avec des thérapeutiques conventionnelles. (*Tableau 8*)

			Études p	rospectives		
Études	Patients	Intervention	Autres thérapies	Outils de mesures	Résultats	
Ma et al. 2014 [69]	25 Cancer Ovarien (Stage III-IV) 13 Chimio + Vit C 12 Chimio	AA IV 75-100g 2/semaine 12 mois	thimiothérapie (paclitaxel, carboplatine) 6 mois	Effets indésirables/ toxicité	↓ Toxicité de grade 1 et 2 (neurolog hépatobiliaire/ pancréatique, rénale pulmonaire, infection, gastro-intest	e/génito-urinaire,
Stephenson et al. 2013[41]	17 Tumeurs solides avancées réfractaires (stade III-IV ; côlon, pancréas, sein, etc.)	Vitamine C IV 0,8-3 g/kg 4 × /semaine 1-4 semaines	Aucune	EORTC QLQ-C30	↓ Fatigue ↓ Douleur ↓ Nausées/vomissements ↓ Insomnie ↓ Perte d'appétit	↑ Santé globale ↑ Fonctionnement physique, rôle, émotionnel, cognitif et social
Takahashi et al. 2012[70]	60 Cancer avancé (poumon, sein, estomac, côlon, etc.)	Vitamine C IV 25-100g 2 × /semaine 4 semaines	± Chimiothérapie	EORTC QLQ-C30	↓ Fatigue ↓ Douleur ↓ Insomnie ↓ Constipation	↑ Santé globale ↑ Fonctionnement physique, rôle, émotionnel, cognitif et social
Yeom et al. 2007[71]	39 Cancer en phase terminale (estomac, colorectal, poumon, sein, biliaire, etc.)	Vitamine C IV 10 g 2×/semaine 4 g par jour par voie orale 1 semaine	Aucune	EORTC QLQ-C30	↓ Fatigue ↓ Douleur ↓ Nausées/vomissements ↓ Insomnie ↓ Perte d'appétit	↑ Santé globale ↑ Fonctionnement physique, rôle, émotionnel, cognitif et social

Tableau 8 : Résultat d'étude associant l'AA à des thérapies conventionnelles

X. EFFETS INDÉSIRABLES

Lors de l'administration de hautes doses, nous pouvons observer [26],[25][24],[22],[21],[20], [19],[20]:

Gastro-intestinal:

- Brûlure gastrique
- Diarrhée (moins fréquente avec la forme liposomale)
- Nausées ou vomissements
- Œsophagite, elle semble être associée à un contact prolongé ou accru des comprimés d'acide ascorbique avec la muqueuse œsophagienne.
- Rougeurs ou rougeurs de la peau
- Crampes d'estomac

Système nerveux :

- Maux de tête
- Vertiges ou évanouissements (avec l'injection uniquement)

Rein:

- Augmentation de la miction (légère)
- Hyperoxalurie
- Calculs rénaux d'oxalate et d'urate

Hématologique

• Hémolyse, dans le cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

XI.CONTRE-INDICATIONS

La vitamine C à haute dose ne doit pas être utilisée chez les patients présentant :

- une susceptibilité à la formation de calcul rénaux, il est recommandé de ne pas dépasser 500 mg par jour.
- un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, cela est responsable d'hémolyse. [72],[73],[16]

XII. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Augmente l'excrétion urinaire de l'AA:

- Aspirine
- Les barbituriques (phénobarbital)
- La calcitonine

Diminue la concentration plasmatique de l'AA:

- L'æstrogène,
- Les traitements hormonaux substitutifs
- Les tétracyclines

L'AA augmente les concentrations :

- Aspirine et tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Œstrogène
- Fer : consommé avec le fer, l'AA pourrait augmenter le risque de surcharge en fer

L'AA diminue l'activité du bortezomib par une interaction directe, entraînant l'abrogation de l'arrêt G2/M induit par la PS-341, l'apoptose et l'inhibition du protéasome. [65][74]

Un report de cas chez un patient de 65 ans a montré une possible interaction avec la warfarine, il en résulterait une augmentation de l'INR. [75]

L'association de déféroxamine et de vitamine C peut provoquer ou aggraver une insuffisance cardiaque. [76]

XIII. PRÉCAUTIONS D'EMPLOIS

XIII.1. Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, il est recommandé que les apports en vitamine C ne dépassent pas les ANC.

3 situations peuvent être distinguées [14]:

- prédialytiques 30-50mg/jour,
- hémodialyse 30-50mg/jour,
- dialyse péritonéale 100mg/jour

XIII.2. Diabète

Un apport > 500mg, ou 120mg/J peut faussement augmenter la glycémie, au niveau des capteurs, FreeStyle Libre[®].

CONCLUSION

Comme nous l'avons vu, l'AA est une vitamine essentielle car elle agit comme cofacteur pour de nombreuses enzymes biosynthétiques nécessaires à la synthèse de macromolécules dérivées d'acides aminés, de neurotransmetteurs et d'hormones neuropeptidiques [2], et pour diverses hydroxylases impliquées dans la régulation de la transcription des gènes et de l'épigénétique.

Chez le sujet atteint de cancer, le déficit en AA est d'autant plus important que la maladie est à un stade avancé. Une supplémentation en AA permettrait de corriger ce déficit.

L'AA présente un intérêt particulier, en association avec les thérapies antitumorales conventionnelles.

En effet, l'AA à haute dose présente des activité antitumorales par :

- l'action pro-oxydante liée à la formation de H₂O₂,
- La déplétion en glutathion
- la régulation de l'expression du facteur induit par l'hypoxie
- la régulation des translocations ten-eleven
- la régulation de l'inflammation

Cette action synergique permet de ralentir la croissance de la tumeur, en plus de diminuer la toxicité des anticancéreux. Cela a été observé avec la Doxorubicine, le Paclitaxel, le Trastuzumab, la radiothérapie. Il est quand même essentiel de vérifier qu'il n'y ait pas d'interaction négative avec les traitements conventionnels, comme celle retrouvée avec le bortezomib.

La posologie optimale serait de l'ordre de 1 à 2 g/Kg , 2 à 3 fois par semaine. Afin de faciliter la prise en charge et maintenir une concentration suffisante, un relais per os sous forme liposomale pourrait être envisagé.

Pour terminer, l'administration d'AA permet d'améliorer la survie et qualité de vie des patients avec une diminution de la fatigue, de la douleur, de la perte d'appétit, des nausées/vomissements et de l'insomnie.

QUESTIONS À PROPOS DE L'ACIDE ASCORBIQUE

L'AA empêche-t-elle de dormir ?

Non, la vitamine C n'apporte pas de calories, ce qui peut vous empêcher de dormir, ce sont les éléments associés, telle que la caféine.

- Combien d'AA puis-je prendre par jour ?

Dans le cadre des compléments alimentaires, la dose est dépendante de l'âge, il est recommandé de ne pas dépasser 1g/j. [77]

Âge	Vitamine C
< 10 ans	200 mg
> 10 ans	500 mg
> de 18 ans	1 000 mg

Tableau 9 : Dose vitamine C en complément alimentaire en fonction de l'âge

- L'AA peut-elle provoquer des brûlures d'estomac?

L'acide ascorbique peut en effet provoquer des douleurs gastriques chez des personnes sensibles. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser des sels d'ascorbate. Ils sont moins acides, considérés comme tamponnés et mieux tolérés :

- Ascorbate de Sodium : 1000 mg d'ascorbate de sodium apporte 111mg de sodium, des précautions sont à prendre en cas de régime hyposodé.
- Ascorbate de calcium 1000 mg d'ascorbate de calcium apporte 90-110 mg.[78]

- L'AA naturelle est-elle mieux absorbée que la vitamine de synthèse ?

Non, la molécule naturelle et la molécule synthétique sont identiques. Il n'y a aucune différence d'absorption entre les deux.

- Quelle sont les formes galéniques d'AA?

Par voie orale, poudre, comprimé effervescent, comprimé à croquer, liposomale.

A l'heure actuelle celle qui présente la meilleure biodisponibilité par voie orale est l'AA liposomale.

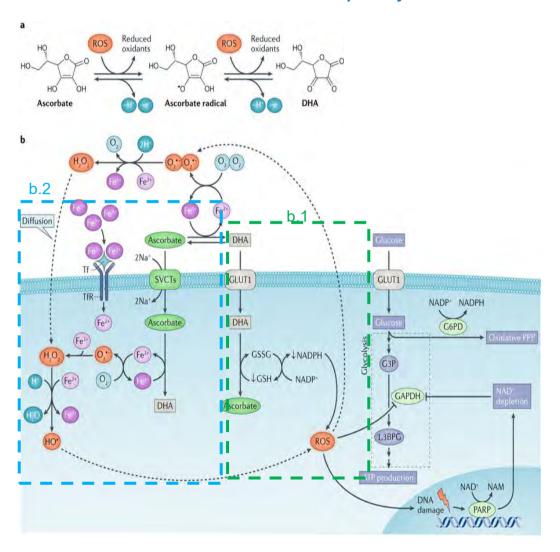
- Combien d'oranges dois-je consommer pour obtenir 1g d'AA?

Contrairement à ce que l'on pense, l'orange n'est pas très riche en AA, en moyenne 47,5mg. 1g d'AA correspondrait à 20 oranges.

Chez un sujet sain, l'ANC de l'AA est de 110mg, soit 3 oranges.

ANNEXES

Annexe 1 : Mécanisme détaillé de l'action pro-oxydante de l'AA



a. Action antioxydante de L'AA

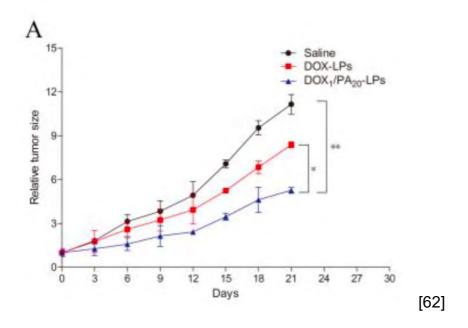
L'AA prend en charge les ROS, et forme le radical ascorbate qui peut encore être utilisé pour prendre en charge une ROS et forme le DHA. Ces réactions sont réversibles.

b. DHA / Production de ROS

- b.1 Le couple rédox GSH/NADPH permet de recycler le DHA en ascorbate. Un afflux important de DHA par les GLUT lors de l'administration IV induit une déplétion en GSH.
- b.2 Dans le milieu intracellulaire, (ou extracellulaire) l'AA réduit le Fe³⁺ en Fe²⁺. Le Fe²⁺ donne un électron à l'oxygène cela forme de l'oxygène superoxyde qui réagira avec 2 protons (H+) et dismute en H₂O₂, très réactif. Le F²⁺ peut à nouveau réagir avec l'H₂O₂ et former le radical OH* qui contribue à l'augmentation de la concentration en ROS. Les chélateurs de fer diminuent cette activité.

Les ROS produits seront responsables de dommage de l'ADN. Ces lésions activent PARP (enzyme de réparation de l'ADN) dont le coenzyme est le NAD+. Une déplétion en NAD+ empêche la réparation de l'ADN ainsi qu'une inhibition du GAPDH responsable d'une crise énergétique par manque d'ATP. [77][78][50]

Annexe 2: Palmitoyl ascorbate and doxorubicin co-encapsulated liposome for synergistic anticancer therapy



Annexe 3: Palmitoyl ascorbate-modified liposomes as nanoparticle platform for ascorbate-mediated cytotoxicity and paclitaxel co-delivery

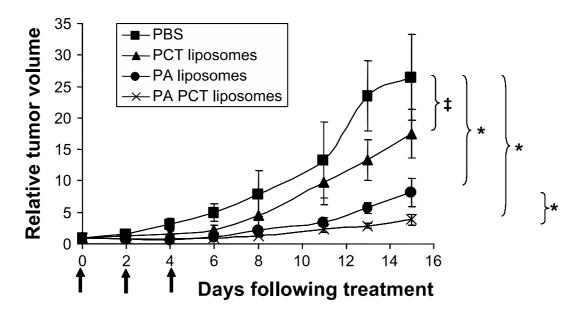


Fig. 6. Effect of i.v. administration of liposomal preparations on tumor growth in 4T 1 tumor-bearing mice (n = 5, mean \pm SD). Arrows indicate days of treatment. Doses: PA-liposomes (10 mg/kg of PA), PCT liposomes (2 mg/kg of PCT), PCT-loaded PA-liposomes (10 mg/kg of PA and 2 mg/kg of PCT). $^{\ddagger}P > 0.05$, $^{*}P < 0.05$.

Annexe 4: Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo

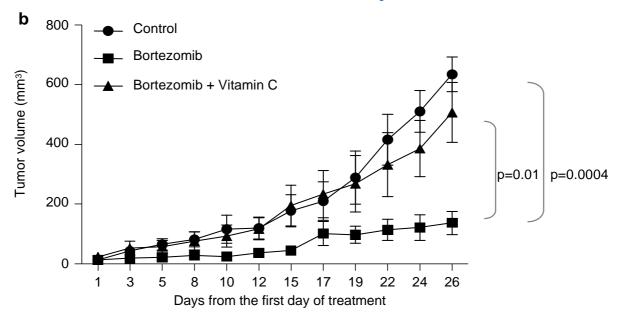


Figure 28 : Des souris SCID ont reçu une injection sous-cutanée de cellules RPPMI8226 et ont été traitées pendant 4 semaines avec un véhicule témoin (K), du bortézomib 0,1 mg/kg (') aux jours 1, 4, 8, 11, 14, 17, 22 et 26, ou du bortézomib 0,1 mg/kg plus vitamine C [48]

Annexe 5: Questionnaire EORTC QLC-C30

Vos initiales:

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Date de naissance :				
La date d'aujourd'hui:				
Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4

14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatiguée ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous sentie tendue ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes vous sentie irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes vous sentie déprimée ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie FAMILIALE ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités SOCIALES (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma)	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

POUR LES QUESTIONS SUIVANTES, VEUILLEZ REPONDRE EN ENTOURANT LE CHIFFRE ENTRE 1 ET 7 QUI S'APPLIQUE LE MIEUX A VOTRE SITUATION.

29. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre ETAT PHYSIQUE au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvai	is					Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre QUALITE DE VIE au cours de la semaine passée ?

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. PASCAUD, « AVITAMINOSES », *Encyclopædia Universalis*. http://www.universalis.fr/encyclopedie/avitaminoses/ (consulté le sept. 16, 2019).
- [2] E. FAURE, « Les vitamines », CADUCEE.NET. .
- [3] J.-C. Guilland, « Vitamines liposolubles (A, D, E et K) », *EMC Endocrinol. Nutr.*, vol. 6, no 4, p. 1-21, janv. 2009, doi: 10.1016/S1155-1941(09)49502-7.
- [4] J.-C. Guilland, « Vitamines hydrosolubles (I). Thiamine, riboflavine, niacine, acide pantothénique, vitamine B6 et biotine », *EMC Endocrinol. Nutr.*, vol. 9, nº 4, p. 1-27, oct. 2012, doi: 10.1016/S1155-1941(12)49503-8.
- [5] B. Baudin, « Les vitamines du groupe B : structures et rôles dans le métabolisme, déficits nutritionnels », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2019, n° 514, p. 36-44, juill. 2019, doi: 10.1016/S1773-035X(19)30327-2.
- [6] S. Vannier, « Histoire du scorbut et de la vitamine C », p. 31, 2016.
- [7] Hippocrate (460-377 av J.-C.), Oeuvres complètes d'Hippocrate par Emile Littré. page 281, 1839.
- [8] Jean de Joinville (1224-1317), *Mémoires de Jean, sire de Joinville*, vol. p 90. 1858.
- [9] Netgen, « La véritable expérience du Dr James Lind », *Revue Médicale Suisse*. https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-355/La-veritable-experience-du-Dr-James-Lind (consulté le janv. 27, 2020).
- [10] Eric MARTIN, « Comment Lind n'a pas découvert le traitement contre le scorbut », *Histoire des sciences médicales -Tome XXXIX No 1 -*, 2005. .
- [11] J. Lind et Boerhaave, *Traité du scorbut: auquel on a joint la traduction du traité de scorbut de Boerhaave*. 1756.
- [12] L. Irissou, « L'histoire des vitamines : Jean Bocquet, Contribution à l'histoire des vitamines », *Rev. Hist. Pharm.*, vol. 41, n° 137, p. 58-59, 1953.
- [13] Société Chimique de France, « Vitamine C », 2020. .
- [14] G. Carole, « Haute Autorité de santé », p. 91, 2018.
- [15] C. L. Linster et E. V. Schaftingen, « Vitamin C », *FEBS J.*, vol. 274, nº 1, p. 1-22, 2007, doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05607.x.

- [16] L. Duron-Bourzeix, « Le déficit en vitamine C des sujets âgés en institution: signes et facteurs de risque: étude en Unité de Soins Longue Durée (USLD) », p. 67, 2014.
- [17] O. Fain, « Carences en vitamine C », *Rev. Médecine Interne*, vol. 25, n° 12, p. 872-880, déc. 2004, doi: 10.1016/j.revmed.2004.03.009.
- [18] EFSA, « Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C », *EFSA J.*, vol. 11, nº 11, p. 3418, 2013, doi: 10.2903/j.efsa.2013.3418.
- [19] A. Carr et M. Vissers, « Synthetic or Food-Derived Vitamin C—Are They Equally Bioavailable? », *Nutrients*, vol. 5, n° 11, p. 4284-4304, oct. 2013, doi: 10.3390/nu5114284.
- [20] A. C. Carr, S. M. Bozonet, J. M. Pullar, J. W. Simcock, et M. C. M. Vissers, « A Randomized Steady-State Bioavailability Study of Synthetic versus Natural (Kiwifruit-Derived) Vitamin C », *Nutrients*, vol. 5, n° 9, p. 3684-3695, sept. 2013, doi: 10.3390/nu5093684.
- [21] E. Uchida *et al.*, « Absorption and excretion of ascorbic acid alone and in acerola (Malpighia emarginata) juice: comparison in healthy Japanese subjects », *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 34, n° 11, p. 1744-1747, 2011, doi: 10.1248/bpb.34.1744.
- [22] S. de Matos, « Statut vitaminique C chez des sujets hospitalisés dans un service de médecine interne : analyse de fréquence, facteurs de risque et corrélation clinicobiologique », *undefined*, 2016. /paper/Statut-vitaminique-C-chez-des-sujets-hospitalis%C3%A9s-%3A-Matos/755b106c9d968ab487da6357025bef2abfc3cd88 (consulté le oct. 04, 2020).
- [23] M. Bougrat, « L'hypovitaminose C : savoir y penser. À partir de quatre cas cliniques », p. 179, 2017.
- [24] S. J. Padayatty et M. Levine, « Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks », *Oral Dis.*, vol. 22, no 6, p. 463-493, sept. 2016, doi: 10.1111/odi.12446.
- [25] E. Klimant, H. Wright, D. Rubin, D. Seely, et M. Markman, « Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: A review and rational approach », *Curr. Oncol. Tor. Ont*, vol. 25, p. 139-148, avr. 2018, doi: 10.3747/co.25.3790.
- [26] A. C. Carr et J. Cook, « Intravenous Vitamin C for Cancer Therapy Identifying the Current Gaps in Our Knowledge », *Front. Physiol.*, vol. 9, août 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.01182.

- [27] N. Mikirova, J. Casciari, N. Riordan, et R. Hunninghake, « Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid: achievable levels in blood for different states of inflammation and disease in cancer patients », *J. Transl. Med.*, vol. 11, p. 191, août 2013, doi: 10.1186/1479-5876-11-191.
- [28] S. Xu *et al.*, « The role of collagen in cancer: from bench to bedside », *J. Transl. Med.*, vol. 17, n° 1, p. 309, 14 2019, doi: 10.1186/s12967-019-2058-1.
- [29] M. E. Meredith et J. M. May, « Regulation of embryonic neurotransmitter and tyrosine hydroxylase protein levels by ascorbic acid », *Brain Res.*, vol. 1539, p. 7-14, nov. 2013, doi: 10.1016/j.brainres.2013.09.040.
- [30] M. Moretti, D. B. Fraga, et A. L. S. Rodrigues, « Ascorbic Acid to Manage Psychiatric Disorders », *CNS Drugs*, vol. 31, n° 7, p. 571-583, juill. 2017, doi: 10.1007/s40263-017-0446-8.
- [31] A. Covarrubias-Pinto, A. I. Acuña, F. A. Beltrán, L. Torres-Díaz, et M. A. Castro, « Old Things New View: Ascorbic Acid Protects the Brain in Neurodegenerative Disorders », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, nº 12, p. 28194-28217, nov. 2015, doi: 10.3390/ijms161226095.
- [32] « Carnitine deficiency syndromes », *Pediatr. Neurol.*, vol. 6, n° 2, p. 75-81, mars 1990, doi: 10.1016/0887-8994(90)90037-2.
- [33] E. Ginter *et al.*, « Effect of Ascorbic Acid on Plasma Cholesterol in Humans in a Long-Term Experiment1,2,3 », p. 13.
- [34] M. P. McRae, « Vitamin C supplementation lowers serum low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials », *J. Chiropr. Med.*, vol. 7, n° 2, p. 48-58, juin 2008, doi: 10.1016/j.jcme.2008.01.002.
- [35] C. Migdal et M. Serres, « Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant », *médecine/sciences*, vol. 27, n° 4, Art. n° 4, avr. 2011, doi: 10.1051/medsci/2011274017.
- [36] J. Du, J. J. Cullen, et G. R. Buettner, « Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1826, n° 2, p. 443-457, déc. 2012, doi: 10.1016/j.bbcan.2012.06.003.
- [37] A. Ang, J. M. Pullar, M. J. Currie, et M. C. M. Vissers, « Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer », *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 46, n° 5, p. 1147-1159, oct. 2018, doi: 10.1042/BST20180169.

- [38] A. C. Carr et S. Maggini, « Vitamin C and Immune Function », *Nutrients*, vol. 9, no 11, nov. 2017, doi: 10.3390/nu9111211.
- [39] D.-C. Tarng, T.-P. Huang, et Y.-H. Wei, « Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 16, n° suppl 5, p. 35-39, juill. 2001, doi: 10.1093/ndt/16.suppl_5.35.
- [40] A. F. Hagel *et al.*, « Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases », *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, vol. 386, n° 9, p. 789-793, sept. 2013, doi: 10.1007/s00210-013-0880-1.
- [41] C. M. Stephenson, R. D. Levin, T. Spector, et C. G. Lis, « 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.*, vol. 72, n° 1, p. 139-146, juill. 2013, doi: 10.1007/s00280-013-2179-9.
- [42] J. Lykkesfeldt et P. Tveden-Nyborg, « The Pharmacokinetics of Vitamin C », *Nutrients*, vol. 11, no 10, oct. 2019, doi: 10.3390/nu11102412.
- [43] T. D. Oberley et L. W. Oberley, « Antioxidant enzyme levels in cancer », *Histol. Histopathol.*, vol. 12, n° 2, p. 525-535, avr. 1997.
- [44] C. Kuiper, M. C. M. Vissers, et K. O. Hicks, « Pharmacokinetic modeling of ascorbate diffusion through normal and tumor tissue », *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 77, p. 340-352, déc. 2014, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.023.
- [45] G. Nauman, J. C. Gray, R. Parkinson, M. Levine, et C. J. Paller, « Systematic Review of Intravenous Ascorbate in Cancer Clinical Trials », *Antioxidants*, vol. 7, no 7, juill. 2018, doi: 10.3390/antiox7070089.
- [46] M. Łukawski *et al.*, « New oral liposomal vitamin C formulation: properties and bioavailability », *J. Liposome Res.*, p. 1-8, juill. 2019, doi: 10.1080/08982104.2019.1630642.
- [47] R. R. Sawant *et al.*, « Palmitoyl ascorbate liposomes and free ascorbic acid: comparison of anticancer therapeutic effects upon parenteral administration », *Pharm. Res.*, vol. 29, n° 2, p. 375-383, févr. 2012, doi: 10.1007/s11095-011-0557-8.
- [48] E. Cameron et A. Campbell, « The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer », *Chem. Biol. Interact.*, vol. 9, n° 4, p. 285-315, oct. 1974, doi: 10.1016/0009-2797(74)90019-2.

- [49] E. Cameron et L. Pauling, « Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 73, nº 10, p. 3685-3689, oct. 1976, doi: 10.1073/pnas.73.10.3685.
- [50] Q. Chen *et al.*, « Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 104, n° 21, p. 8749-8754, mai 2007, doi: 10.1073/pnas.0702854104.
- [51] B. Frei et S. Lawson, « Vitamin C and cancer revisited », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no 32, p. 11037, août 2008, doi: 10.1073/pnas.0806433105.
- [52] V. Vaidyanathan, P. Sastry, et T. Ramasarma, « Regulation of the activity of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase by glutathione and H2O2 », *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 129, p. 57-65, janv. 1994, doi: 10.1007/BF00926576.
- [53] V. Bhardwaj et J. He, « Reactive Oxygen Species, Metabolic Plasticity, and Drug Resistance in Cancer », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no 10, Art. no 10, janv. 2020, doi: 10.3390/ijms21103412.
- [54] N. Shenoy *et al.*, « Upregulation of TET activity with ascorbic acid induces epigenetic modulation of lymphoma cells », *Blood Cancer J.*, vol. 7, n° 7, p. e587, juill. 2017, doi: 10.1038/bcj.2017.65.
- [55] V. N. Carroll *et al.*, « [11C]Ascorbic and [11C]Dehydroascorbic Acid, An Endogenous Redox Pair for Sensing Reactive Oxygen Species Using Positron Emission Tomography », *Chem. Commun. Camb. Engl.*, vol. 52, n° 27, p. 4888-4890, avr. 2016, doi: 10.1039/c6cc00895j.
- [56] M. De Nicola et L. Ghibelli, « Glutathione depletion in survival and apoptotic pathways », *Front. Pharmacol.*, vol. 5, déc. 2014, doi: 10.3389/fphar.2014.00267.
- [57] W. Blaszczak, W. Barczak, J. Masternak, P. Kopczyński, A. Zhitkovich, et B. Rubiś, « Vitamin C as a Modulator of the Response to Cancer Therapy », *Mol. Basel Switz.*, vol. 24, n° 3, janv. 2019, doi: 10.3390/molecules24030453.
- [58] Q. Meng, Z. Peng, L. Chen, J. Si, Z. Dong, et Y. Xia, « Nuclear Factor-κB Modulates Cellular Glutathione and Prevents Oxidative Stress in Cancer Cells », *Cancer Lett.*, vol. 299, no 1, p. 45-53, déc. 2010, doi: 10.1016/j.canlet.2010.08.002.

- [59] L. Y. W. Bourguignon, W. Xia, et G. Wong, « Hyaluronan-mediated CD44 interaction with p300 and SIRT1 regulates beta-catenin signaling and NFkappaB-specific transcription activity leading to MDR1 and Bcl-xL gene expression and chemoresistance in breast tumor cells », *J. Biol. Chem.*, vol. 284, n° 5, p. 2657-2671, janv. 2009, doi: 10.1074/jbc.M806708200.
- [60] G. M. Hirschfield et M. B. Pepys, « C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule », *QJM Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 96, no 11, p. 793-807, nov. 2003, doi: 10.1093/qjmed/hcg134.
- [61] N. Mikirova, J. Casciari, A. Rogers, et P. Taylor, « Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients », *J. Transl. Med.*, vol. 10, p. 189, sept. 2012, doi: 10.1186/1479-5876-10-189.
- [62] Y. Yang *et al.*, « Palmitoyl ascorbate and doxorubicin co-encapsulated liposome for synergistic anticancer therapy », *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.*, vol. 105, p. 219-229, juill. 2017, doi: 10.1016/j.ejps.2017.05.038.
- [63] R. R. Sawant, O. S. Vaze, K. Rockwell, et V. P. Torchilin, « Palmitoyl ascorbate-modified liposomes as nanoparticle platform for ascorbate-mediated cytotoxicity and paclitaxel co-delivery », *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Pharm. Verfahrenstechnik EV*, vol. 75, n° 3, p. 321-326, août 2010, doi: 10.1016/j.ejpb.2010.04.010.
- [64] M. S. Alexander *et al.*, « Pharmacological ascorbate reduces radiation-induced normal tissue toxicity and enhances tumor radiosensitization in pancreatic cancer », *Cancer Res.*, vol. 78, n° 24, p. 6838-6851, déc. 2018, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1680.
- [65] G. Perrone *et al.*, « Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo », *Leukemia*, vol. 23, n° 9, Art. n° 9, sept. 2009, doi: 10.1038/leu.2009.83.
- [66] C. Brousse et B. Boisaubert, « La qualité de vie et ses mesures », *Rev. Médecine Interne*, vol. 28, n° 7, p. 458-462, juill. 2007, doi: 10.1016/j.revmed.2007.02.010.
- [67] « Qualité de vie & Infarctus du myocarde Haute Autorité de santé », p. 32, 2013.
- [68] A. C. Carr, M. C. M. Vissers, et J. S. Cook, « The Effect of Intravenous Vitamin C on Cancer- and Chemotherapy-Related Fatigue and Quality of Life », *Front. Oncol.*, vol. 4, oct. 2014, doi: 10.3389/fonc.2014.00283.

- [69] Y. Ma, J. Chapman, M. Levine, K. Polireddy, J. Drisko, et Q. Chen, « High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy », *Sci. Transl. Med.*, vol. 6, n° 222, p. 222ra18, févr. 2014, doi: 10.1126/scitranslmed.3007154.
- [70] H. Takahashi, H. Mizuno, et A. Yanagisawa, « High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients », *Pers. Med. Universe*, vol. 1, n° 1, p. 49-53, juill. 2012, doi: 10.1016/j.pmu.2012.05.008.
- [71] C. H. Yeom, G. C. Jung, et K. J. Song, « Changes of Terminal Cancer Patients' Health-related Quality of Life after High Dose Vitamin C Administration », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 22, n° 1, p. 7-11, févr. 2007, doi: 10.3346/jkms.2007.22.1.7.
- [72] J. Lykkesfeldt, A. J. Michels, et B. Frei, « Vitamin C Add », *Adv. Nutr.*, vol. 5, n° 1, p. 16-18, janv. 2014, doi: 10.3945/an.113.005157.
- [73] M. de l'Urologie, « Vitamine C et risque lithiasique », déc. 17, 2018. https://www.urofrance.org/base-bibliographique/vitamine-c-et-risque-lithiasique (consulté le oct. 31, 2019).
- [74] E. Pawlowska, J. Szczepanska, et J. Blasiak, « Pro- and Antioxidant Effects of Vitamin C in Cancer in correspondence to Its Dietary and Pharmacological Concentrations », *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2019, déc. 2019, doi: 10.1155/2019/7286737.
- [75] A. Sattar, J. E. Willman, et R. Kolluri, « Possible warfarin resistance due to interaction with ascorbic acid: Case report and literature review », *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, vol. 70, n° 9, p. 782-786, mai 2013, doi: 10.2146/ajhp110704.
- [76] « DESFERAL EurekaSanté par VIDAL », *EurekaSant*é. https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf780008-DESFERAL.html (consulté le juill. 24, 2020).
- [77] « Compléments alimentaires Les nutriments autorisés ». https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-nutriments-autorises (consulté le juill. 26, 2020).
- [78] « Supplemental Forms », *Linus Pauling Institute*, oct. 21, 2014. https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-C/supplemental-forms (consulté le juill. 27, 2020).

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Acide L-ascorbique (1a); Acide D-ascorbique (1b) Acide L-isoascorbiq	ue
(2a) ; Acide D-isoascorbique (2b)	- 14 -
Figure 2 : Schéma simplifié de la biosynthèse de l'AA	- 15 -
Figure 3 : Répartition des transporteurs de l'AA	- 16 -
Figure 4 : Répartition des concentrations en AA dans l'organisme	- 17 -
Figure 5 : Métabolisme de l'acide ascorbique	- 18 -
Figure 6 : Élimination de l'AA, en fonction des apports	- 19 -
Figure 7: Concentration plasmatique de l'AA dans le groupe ayant reçu 50 mg/j d	AA'b
vs le groupe kiwi (0.5/j, ∘)	- 23 -
Figure 8 : Schéma représentant l'apparition des signes cliniques de scorbut au c	ours
du temps, en fonction de l'ascorbémie (mg/L) et du pool en acide ascorbique (AA	4) de
l'organisme (mg)	- 24 -
Figure 9 : Manifestations cutanéomuqueuses du scorbut	- 26 -
Figure 10 : Manifestations stomatologiques du scorbut	- 26 -
Figure 11 : Distribution plasmatiques d'AA chez des patients adultes sains et des	3
patients atteint d'un cancer	- 30 -
Figure 12 : Valeurs moyennes de l'ascorbate plasmatique relatif (concentration e	n
mM divisée par la dose en g/kg) chez les patients atteints de divers types de car	ncer
localisé ou métastatique après leur première perfusion de 15 grammes de CIV	- 31 -
Figure 13 : Le rôle de l'AA dans la synthèse des neurotransmetteurs	- 33 -
Figure 14 : Prise en charge de ROS (R-HO*) par l'AA	- 34 -
Figure 15 : Réduction du Fe³+ en Fe²+ par l'AA	- 36 -
Figure 16 Représentation d'un liposome	- 39 -
Figure 17 : Profils de concentration moyenne d'AA pour deux groupes de person	ines,
après l'ingestion orale de 10 g d'ascorbate de sodium sous forme de solution	
aqueuse (carrés) et encapsulés dans des liposomes (cercles)	- 40 -
Figure 18 : Palmitate d'ascorbyle	- 41 -
Figure 19 : Évolution du volume tumorale après injection de PAL et d'AA libre à 1	1g/kg
	- 41 -
Figure 20 : Les étapes de la cancérisation	- 42 -
Figure 21 : Mécanisme de Formation de l'H ₂ O ₂	- 44 -
Figure 22 : Représentation schématique, de l'activité de H ₂ O ₂	- 44 -

Figure 23 : Régulation de l'expression de HIF45 -
Figure 24 : Vitamine C cofacteur des dioxygénases TET 46 -
Figure 25 : Transport intracellulaire de l'AA et du DHA [55] 47 -
Figure 26 : L'épuisement lent ou rapide du GSH produit des effets opposés sur la
survie des cellules48 -
Figure 27 : Représentation schématique de la régulation des réponses de
signalisation par l'AA49 -
Figure 28 : Des souris SCID ont reçu une injection sous-cutanée de cellules
RPPMI8226 et ont été traitées pendant 4 semaines avec un véhicule témoin (K), du
bortézomib 0,1 mg/kg (') aux jours 1, 4, 8, 11, 14, 17, 22 et 26, ou du bortézomib 0,1
mg/kg plus vitamine C [48] 63 -
LISTE DES TARI FALIX
LISTE DES TABLEAUX
LISTE DES TABLEAUX Tableau 1 : Sources de Vit C, table Ciqual 2020 20 -
Tableau 1 : Sources de Vit C, table Ciqual 2020 20 - Tableau 2 : ANC de l'Acide Ascorbique 21 - Tableau 3 : Concentration plasmatique d'AA dans différents cancers et à différents
Tableau 1 : Sources de Vit C, table Ciqual 2020 20 - Tableau 2 : ANC de l'Acide Ascorbique 21 -
Tableau 1 : Sources de Vit C, table Ciqual 2020 20 - Tableau 2 : ANC de l'Acide Ascorbique 21 - Tableau 3 : Concentration plasmatique d'AA dans différents cancers et à différents
Tableau 1 : Sources de Vit C, table Ciqual 2020 20 - Tableau 2 : ANC de l'Acide Ascorbique 21 - Tableau 3 : Concentration plasmatique d'AA dans différents cancers et à différents stades 29 -
Tableau 1 : Sources de Vit C, table Ciqual 2020
Tableau 1 : Sources de Vit C, table Ciqual 2020
Tableau 1 : Sources de Vit C, table Ciqual 2020

RÉSUMÉ: PLACE DE LA VITAMINE C EN SUPPORT DES THÈRAPIES ANTICANCÉREUSES

L'acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble, ne pouvant pas être synthétisée par l'organisme et doit donc être apportée par l'alimentation. En concentration physiologique, l'AA participe à de nombreuses réactions de biosynthèse, de protection contre les agents oxydants, d'épissage épigénétique.

Depuis quelques années l'AA fait l'objet d'étude concernant son utilisation chez le patient atteint de cancer. En effet le patient atteint de cancer présente un déficit en AA, et cela d'autant plus que la pathologie est avancée.

De plus à des concentrations pharmacologiques, l'AA présente une action antitumorale que l'on peut associer aux traitements conventionnels. Cette association présente une action synergique avec un ralentissement de la progression de la tumeur, et permet une diminution des effets secondaires associés aux traitements anticancéreux.

ABSTRACT: PLACE OF VITAMIN C IN SUPPORT OF ANTI-CANCER THERAPIES

Ascorbic acid is a water-soluble vitamin, which cannot be synthesized by the human's body and must therefore be provided by the diet. In physiological concentration, AA participates in many biosynthesis reactions, protection against oxidizing agents, epigenetic splicing.

For some years, AA has been the subject of studies concerning uses in cancer patients. Indeed, the cancer patient presents an AA deficiency, this deficiency increases as the pathology is advanced.

At pharmacological concentrations, AA has an anti-tumor action that can be associated with conventional treatments. This combination has a synergistic action with a slowing of tumor progression, and allows a reduction in the side effects associated with anti-cancer treatments.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE: PHARMACIE

MOTS-CLÉS: Acide Ascorbique / Adjuvant / Antioxydant / Antitumoral / Association / Cancer / Carence / Haute dose / Hypovitaminose C / Intraveineuse/ Liposomale / Palmitate d'ascorbyle/ Pro-Oxydant / Scorbut / Supra-physiologique / Synergie / Tumeur / Vitamine C

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Paul Sabatier – Toulouse III Faculté des sciences pharmaceutiques 35 chemin des maraîchers 31062 TOULOUSE Cedex 9

DIRECTEUR DE THÈSE : Gérard CAMPISTRON