

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**MULTI-12**

**Solution pour injection intraveineuse**

**Multivitamine pour perfusion**

Sandoz Canada Inc.  
145 Jules-Léger Street  
Boucherville, Quebec  
J4B 7K8

Date de rédaction: 12 juin 2006

Numéro de contrôle de la présentation : 106398

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### MULTI-12<sup>®</sup>

#### Fiole 1

Acide ascorbique	20 mg/mL
Vitamine A	660 IU/mL
Vitamine D	40 IU/mL
Thiamine (sous forme de chlorhydrate)	0,6 mg/mL
Riboflavine (sous forme de phosphate)	0,72 mg/mL
Chlorhydrate de pyridoxine	0,8 mg/mL
Niacinamide	8,0 mg/mL
Alcool pantothénique (sous forme de d-panthénol)	3,0 mg/mL
Vitamine E (as dl-alpha tocopheryl acetate)	2,0 IU/mL

#### Fiole 2

Biotine	12 mcg/mL
Acide folique	80 mcg/mL
Vitamine B <sub>12</sub> (cyanocobalamine)	1 mcg/mL

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Multivitamine pour perfusion

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Multi-12 est un supplément multivitaminique pour perfusion contenant les vitamines suivantes :

L'**acide ascorbique** est important dans la synthèse du collagène, dans la trame dentaire et osseuse et dans le ciment intercellulaire de l'endothélium capillaire. Une carence en acide ascorbique entraîne le scorbut.

La **vitamine A** est essentielle à la fonction de la rétine, à la croissance et à la différenciation du tissu épithélial, à la croissance des os, à la reproduction et au développement embryonnaire et à la régulation de la perméabilité des membranes. Une carence en vitamine A entraîne l'hyperkératose folliculaire, des infections, l'héméralopie, une absence de croissance osseuse et des lésions au SNC.

La **vitamine D** facilite l'absorption et la mobilisation du calcium et du phosphore, maintenant ainsi les concentrations plasmatiques. Une carence en vitamine D occasionne le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez les adultes.

La **thiamine** joue un rôle important dans le métabolisme glucidique; les besoins en thiamine

augmentent chez les personnes ayant une alimentation riche en hydrates de carbone, par exemple lors d'une alimentation parentérale totale. Une carence en thiamine entraîne le bériberi.

La **riboflavine** est une vitamine importante dans le maintien des tissus muqueux, épithéliaux et oculaires.

La **niacinamide** est essentielle à la respiration tissulaire. Une carence en niacinamide entraîne la pellagre.

La **pyridoxine** agit comme un coenzyme pour un large éventail de transformations métaboliques des acides aminés. Une carence en cette vitamine affecte la peau, le système nerveux et l'érythropoïèse.

Le **d-panthénol** est incorporé dans le coenzyme A, qui sert de cofacteur dans le métabolisme des glucides et des acides gras et dans la synthèse des stérols.

La **vitamine E** est un antioxydant qui peut jouer un rôle dans la protection des membranes érythrocytaires. Une carence en vitamine E peut entraîner une anémie attribuable à l'hémolyse.

La **biotine** est un coenzyme pour plusieurs réactions de carboxylation. Elle est importante dans le métabolisme des glucides et des graisses, et dans la fixation du CO<sub>2</sub>.

L'**acide folique** joue un rôle important dans la synthèse de l'ADN durant la réplication chromosomique. Une carence en acide folique provoque une anémie mégaloblastique.

La **cyanocobalamine** est importante dans la conversion des dérivés du folate. Une carence en cyanocobalamine entraîne alors le « blocage » du folate, et le développement subséquent de symptômes associés à la carence en folate, soit l'anémie mégaloblastique. La cyanocobalamine joue également un rôle important dans les métabolismes glucidique et lipidique. Une carence en cyanocobalamine entraîne des lésions neurologiques attribuables à la démyélinisation et à la mort cellulaire.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Multi-12 est indiqué comme supplément à l'alimentation parentérale chez les adultes et les enfants âgés de 11 ans et plus. Son administration aide à maintenir les concentrations vitaminiques plasmatiques et aide à prévenir la déplétion des réserves endogènes de vitamines et le développement de symptômes subséquents de carence.

Il est également indiqué lors d'un besoin accru en vitamines attribuable à des situations de stress telles que l'intervention chirurgicale, les brûlures étendues, les fractures et autres traumatismes, les maladies infectieuses graves et les états comateux.

Le traitement vitaminique devrait être instauré avant l'apparition de signes cliniques de carences vitaminiques. Les patients ayant des carences en multivitamines ou qui ont un besoin

manifestement accru en vitamines peuvent recevoir des multiples de la posologie quotidienne pendant deux jours ou plus selon l'état clinique.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Multi-12 est contre-indiqué lorsqu'une hypervitaminose préexiste, ou lors d'une sensibilité connue à l'une des vitamines contenues dans ce produit.

Pour déceler toute anémie mégaloblastique, une prise de sang devrait être faite avant d'administrer Multi-12, car l'acide folique et la cyanocobalamine contenus dans ce dernier peuvent masquer les carences sériques.

### **PRÉCAUTIONS**

Certaines vitamines contenues dans Multi-12 ne sont pas compatibles avec les suppléments parentéraux. Multi-12 et les solutions alcalines sont incompatibles. On a signalé que les ions calcium réduisent la disponibilité de l'acide folique.

Multi-12 peut ne pas être compatible avec d'autres médicaments. La pyridoxine accélère le métabolisme périphérique de la lévodopa, réduisant ainsi son efficacité dans le traitement du parkinsonisme.

Certaines des vitamines sont instables en présence du bisulfite de vitamine K ou du bisulfite de sodium; si des solutions de bisulfite sont nécessaires, les patients devraient être surveillés pour une carence en thiamine.

L'emploi concomitant d'un rétinoïde peut mener à des réactions indésirables additionnelles de la vitamine A.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

On a rapporté que l'administration intraveineuse prolongée de doses faibles de vitamines A ou D occasionne une hypervitaminose A ou D.

On a rapporté des réactions allergiques graves associées à la thiamine ou à d'autres vitamines contenues dans le produit.

### **SURDOSAGE**

Les vitamines A, D et E, qui sont liposolubles, peuvent s'accumuler et atteindre des concentrations nuisibles. Les vitamines hydrosolubles, cependant, sont excrétées facilement dans l'urine. Le traitement d'un surdosage de vitamine consiste habituellement en la suppression de la

vitamine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

En ce qui a trait à l'administration du produit chez les adultes et les enfants âgés de 11 ans et plus, pour une alimentation par voie intraveineuse, ajouter une dose quotidienne (5 mL provenant de la fiole 1, et 5mL provenant de la fiole 2) préférablement à 1000 mL, mais pas à moins de 500 mL de Dextrose injection 5 % ou de Chlorure de sodium injection 0,9 %. Des études ont démontré que la vitamine A pourrait adhérer aux matières plastiques; un supplément additionnel de vitamine A peut s'avérer nécessaire lorsque Multi-12 est dilué dans des contenants en plastique.

En raison de l'instabilité de certaines vitamines ou de la sorption de certaines vitamines au contenant, la solution mélangée devrait être conservée au réfrigérateur (4°C) et utilisée dans les 24 heures.

La solution devrait être protégée de la lumière, car certaines vitamines sont sensibles à celle-ci.

Multi-12 ne devrait pas être injecté sans être dilué, car des étourdissements et des évanouissements ainsi qu'une irritation des tissus peuvent se développer.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

#### Acide ascorbique

Nom propre :	acide ascorbique ou vitamine C
Nom chimique :	l-acide ascorbique
Formule moléculaire :	$C_6H_8O_6$
Masse moléculaire :	176,13
Description :	Poudre ou cristaux blancs à jaunâtres. Noircit graduellement en cas d'exposition à la lumière. À l'état sec, raisonnablement stable dans l'air, mais s'oxyde rapidement dans une solution. Fond à environ 190 °C - 192 °C et se décompose.
Solubilité :	Très soluble dans l'eau, passablement soluble dans l'alcool, insoluble dans le chloroforme et l'éther.

#### Vitamine A

Nom propre :	vitamine A
Nom chimique :	3,7-diméthyl-9-(2,6,6,-triméthyl-1-cyclohexène-1-yl)-2,4,6,8-nonate-tétraen-1-ol.
Formule moléculaire :	$C_{20}H_{30}O$
Masse moléculaire :	286,5
Description :	Sous forme liquide, huile jaune pâle à rougeâtre qui peut se solidifier si elle est réfrigérée. Sous forme solide, elle prend l'apparence de tout diluant qui a été ajouté. Peut être pratiquement sans odeur ou avoir une odeur légère de poisson, mais n'a pas d'odeur rance. Instable si exposée à l'air et à la lumière.
Solubilité :	Sous forme liquide, insoluble dans l'eau et dans la glycérine; très soluble dans le chloroforme et dans l'éther, soluble dans l'alcool absolu et les huiles végétales. Sous forme solide, peut être dispersée dans l'eau.

#### Vitamine D

Nom propre :	vitamine D <sub>3</sub>
Nom chimique :	9,10-sécocholésta-5,7,10(19)-trien-3-ol,(3β,5Z,7E)-
Formule moléculaire :	$C_{27}H_{44}O$
Masse moléculaire :	384,62
Description :	Le cholécalciférol se présente sous forme de cristaux blancs. Son point de fusion est d'environ 84 °C - 85 °C.
Solubilité :	Le cholécalciférol est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques habituels et légèrement soluble dans les huiles végétales.

#### Thiamine

Nom propre :	thiamine, chlorhydrate de thiamine ou vitamine B <sub>1</sub>
Nom chimique :	thiazolium,3-[4-amino-2-méthyl-5-pyrimidinyl)méthyl]-5-

(2-hydroxyéthyl)-4-méthyl-, chlorure, monochlorhydrate.  
Formule moléculaire :  $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$   
Masse moléculaire : 337,27  
Description : Poudre cristalline et cristaux blancs qui ont habituellement une légère odeur caractéristique. S'il est exposé à l'air, le produit anhydre absorbe rapidement environ 4 % d'eau. Il fond à environ 248 °C et se décompose.  
Solubilité : Très soluble dans l'eau; soluble dans la glycérine; légèrement soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

### **Riboflavine**

Nom propre : riboflavine ou vitamine B<sub>2</sub>  
Nom chimique : 7,8-diméthyl-10-(D-ribo-2,3,4,5-tétrahydroxypentyl) isoalloxazine  
Formule moléculaire :  $C_{17}H_{20}N_4O_6$   
Masse moléculaire : 376,37  
Description : Poudre cristalline jaune à orange-jaunâtre ayant une légère odeur. Fond à environ 278 °C - 282 °C. Sa solution saturée est neutre au tournesol. À l'état sec, il n'est pas touché considérablement par la lumière diffusée, mais en solution, la lumière a induit une détérioration rapide, surtout en présence de matières alcalines.  
Solubilité : Très légèrement soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans une solution de chlorure de sodium isotonique; très soluble dans des solutions alcalines; insoluble dans l'éther et le chloroforme.

### **Niacinamide**

Nom propre : niacinamide ou nicotinamide  
Nom chimique : 3-pyridinecarboxamide  
Formule moléculaire :  $C_6H_6N_2O$   
Masse moléculaire : 122,13  
Description : Poudre cristalline blanche. Sans odeur ou pratiquement sans odeur. Ses solutions sont neutres au tournesol. Son point de fusion est d'environ 128 °C - 131 °C.  
Solubilité : Très soluble dans l'eau et dans l'alcool; soluble dans la glycérine.

### **Pyridoxine**

Nom propre : pyridoxine, chlorhydrate de pyridoxine ou vitamine B<sub>6</sub>  
Nom chimique : 3,4-pyridinediméthanol,5-hydroxy-6-méthyl-, chlorhydrate.  
Formule moléculaire :  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$   
Masse moléculaire : 205,64  
Description : Cristaux ou poudre cristalline blanche à presque blanche. Stable à l'air et lentement touché par la lumière du soleil. Ses solutions ont un pH d'environ 3. Il fond à environ 202 °C - 206 °C et se décompose.  
Solubilité : Très soluble dans l'eau; légèrement soluble dans l'alcool; insoluble dans l'éther.

### **d-Panthéno**

Nom propre :	pantothéno
Nom chimique :	butanamide, 2,4-dihydroxy- <i>N</i> -(3-hydroxypropyl)-3,3-diméthyl-, (R)-
Formule moléculaire :	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>
Masse moléculaire :	205,25
Description :	Liquide clair et visqueux avec une légère odeur caractéristique. Légèrement hygroscopique.
Solubilité :	Très soluble dans l'eau et dans l'alcool.

### **Vitamine E**

Nom propre :	vitamine E
Nom chimique :	d ou dl-acétate de l'alpha-tocophéryle
Formule moléculaire :	C <sub>31</sub> H <sub>52</sub> O <sub>3</sub>
Masse moléculaire :	472,8
Description :	Préparations de vitamine E : Les formes liquides se présentent en tant qu'huiles transparentes, jaunes à rouge brunâtre, visqueuses. Elles sont pratiquement sans odeur. Les formes solides sont des poudres blanches à blanches-havane granulaires.
Solubilité :	Préparations de vitamine E : Les formes liquides sont insolubles dans l'eau; solubles dans l'alcool et miscibles avec l'éther, l'acétone, les huiles végétales et le chloroforme. Les formes solides se dispersent dans l'eau et donnent des suspensions troubles.

### **Biotine**

Nom propre :	biotine
Nom chimique :	1H-thiéno[3,4-d]imidazole-4-acide pentanoïque,hexahydro-2-oxo-, [3aS-(3aα,4β,6aα)]-
Formule moléculaire :	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
Masse moléculaire :	244,31
Description :	Poudre cristalline pratiquement blanche. Son point de fusion est d'environ 232 °C - 233 °C.
Solubilité :	Très légèrement soluble dans l'eau et dans l'alcool; insoluble dans d'autres solvants organiques courants.

### **Acide folique**

Nom propre :	acide folique
Nom chimique :	acide L-glutamique, <i>N</i> -[4-[[[(2-amino-1,4-dihydro-4-oxo-6-ptéridinyl)méthyl]amino]benzoyle]
Formule moléculaire :	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub>
Masse moléculaire :	441,40
Description :	Poudre cristalline jaune, jaune brunâtre ou orange jaunâtre, sans odeur. Aucun point de fusion, se noircit et se carbonise à environ 250° C.
Solubilité :	Très soluble dans l'eau; insoluble dans l'alcool, dans l'acétone, dans le chloroforme et dans l'éther; se dissout rapidement dans des solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins, et est soluble dans

l'acide 3N chlorhydrique et dans l'acide sulfurique 2N. Soluble dans l'acide chlorhydrique et dans l'acide sulfurique; produit une solution jaune très pâle.

### **Cyanocobalamine**

Nom propre :	cyanocobalamine ou vitamine B <sub>12</sub>
Nom chimique :	cyanocobalamine
Formule moléculaire :	C <sub>63</sub> H <sub>88</sub> CoN <sub>14</sub> O <sub>14</sub> P
Masse moléculaire :	1355,38
Description :	Cristaux rouge foncé ou poudre rouge amorphe ou cristalline. Sous sa forme anhydre, elle est très hygroscopique, et si elle est exposée à l'air, elle peut absorber environ 12 % d'eau. Ne fond pas à 300 °C.
Solubilité :	Modérément soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool; insoluble dans l'acétone, le chloroforme et l'éther.

### **Composition**

#### **Fiole 1**

Acide ascorbique	20 mg/mL
Vitamine A	660 IU/mL
Vitamine D	40 IU/mL
Thiamine (sous forme de chlorhydrate)	0,6 mg/mL
Riboflavine (sous forme de phosphate)	0,72 mg/mL
Chlorhydrate de pyridoxine	0,8 mg/mL
Niacinamide	8,0 mg/mL
Alcool pantothénilyque (sous forme de d-panthénol)	3,0 mg/mL
Vitamine E (as dl-alpha tocopheryl acetate)	2,0 IU/mL

Chaque mL de la fiole 1 contient également 0,0045 % d'huile végétale, 1,4 % de polysorbate 80, de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique pour ajustement du pH, et eau pour injection.

#### **Fiole 2**

Biotine	12 mcg/mL
Acide folique	80 mcg/mL
Vitamine B <sub>12</sub> (cyanocobalamine)	1 mcg/mL

Chaque mL de la fiole 2 contient également propylèneglycol 30%, acide citrique ou citrate de sodium pour ajustement du pH, et eau pour injection.

### **Entreposage et Stabilité**

Réfrigérer entre 2 et 8 °C. Protéger de la lumière.

### **Dilution pour usage intraveineux**

Il est recommandé que l'ajout du Multi-12 à du Dextrose injection 5 % ou à du Chlorure de sodium injection 0,9 % se fasse aseptiquement sous une hotte à flux laminaire. Le format de

25 mL de Multi-12 est pour un usage en pharmacie pour perfusion par voie intraveineuse (par ponction unique pour une distribution de plusieurs doses) seulement. Ce format pour pharmacie n'est disponible qu'aux hôpitaux possédant, au niveau de leur pharmacie, un programme de préparation de mélanges pour utilisation intraveineuse. Le format de 25mL procure 5 doses uniques de Multi-12 à ajouter aux solutions parentérales ci-haut mentionnées, lors de la préparation de mélanges pour perfusions intraveineuses.

La dilution peut se faire dans des contenants de verre ou de plastique en chlorure de polyvinyle (CPV).

Les solutions diluées ne devraient pas être conservées au réfrigérateur pendant plus de 24 heures.

Inspecter pour l'absence de particules et de décoloration avant administration, lorsque la solution et le contenant le permettent.

### **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

Le format à dose unique de 5 mL est disponible en boîtes de 2, contenant 1x fiole 1 et 1 x fiole 2 et en boîtes de 10, contenant 5 x fiole 1 et 5 x fiole 2. L'utilisation des 5 mL de la fiole 1 et des 5 mL de la fiole 2 représente une dose unique de 10 mL de Multi-12.

La fiole de 25 mL (format pharmacie) est également offerte en boîtes de 10 fioles, soit 5 x fiole 1 et 5 x fiole 2. Ce format sert uniquement à la perfusion par voie intraveineuse par ponction unique pour une distribution de plusieurs doses. L'utilisation des 5 mL de la fiole 1 et des 5 mL de la fiole 2 représente une dose unique de 10 mL de Multi-12.

### **PHARMACOLOGIE**

#### **Acide ascorbique**

L'acide ascorbique est un composé de six carbones structurellement lié au glucose. Il subit une oxydation réversible dans l'organisme, pour devenir de l'acide déhydroascorbique, qui possède le potentiel de la vitamine C entière. Seul l'isomère L a des propriétés antiscorbutiques. L'acide ascorbique est en cause dans de nombreuses réactions d'oxydation. En effet, il joue un rôle important dans la synthèse du collagène, on le trouve dans la matrice des dents et les os, ainsi que dans le ciment intercellulaire de l'endothélium capillaire. Par conséquent, la maladie associée à une carence en acide ascorbique, le scorbut, est associée à l'incapacité des blessures de guérir, à des déficiences dans la formation des dents et à la rupture de capillaires. Des perturbations psychologiques ont également été notées. Au nombre des symptômes secondaires, on compte l'anémie, les infections et les perturbations métaboliques. Les symptômes d'une carence semblent se manifester de 60 à 90 jours après la cessation de l'apport.

L'acide ascorbique est aussi nécessaire pour le transport du fer du plasma sanguin au foie, où il prend sa forme de stockage.

L'acide ascorbique est facilement absorbé dans l'intestin, après quoi il entre dans la circulation. Il est présent dans le plasma et est distribué dans toutes les cellules du corps. On estime que les concentrations de la vitamine dans les leucocytes représentent celles dans les tissus, soit normalement 27 mcg d'acide ascorbique par  $10^8$  cellules. La concentration plasmatique varie avec l'apport; elle se chiffre normalement à 0,5 mg/dl; des concentrations de 0,15 mg/dl sont constatées dans des cas de scorbut franc. Le seuil rénal est de 1,5 mg/dl dans le plasma, et les quantités additionnelles sont excrétées quand l'apport quotidien dépasse 100 mg.

La demi-vie de l'ascorbate est de 16 jours. Les métabolites et l'acide ascorbique inchangé sont excrétés dans l'urine.

### **Vitamine A**

Dans une alimentation moyenne, environ la moitié de la vitamine A est disponible; elle se présente sous forme de vitamine préformée, et le reste, sous forme de carotène, un pigment végétal. Dans l'organisme, l'interconversion des isomères se fait facilement; le trans-rétinol et son aldéhyde, le rétinol, affichent la puissance biologique la plus importante.

La vitamine A joue un rôle essentiel dans la fonction de la rétine. S'il y a carence, la capacité des bâtonnets de s'adapter à la noirceur diminue. Si l'approvisionnement en rétinol est épuisé, l'opsine se désintègre, ce qui entraîne des dommages irréversibles aux bâtonnets.

La vitamine A semble essentielle à la croissance et à la différenciation du tissu épithélial. Une carence mène à la kératinisation du canal alimentaire, des conduits glandulaires, de la conjonctive, de la cornée et de la médulla rénale.

La vitamine est nécessaire à la croissance des os, à la reproduction et au développement embryonnaire. Elle a aussi un effet stabilisateur sur diverses membranes et contrôle la perméabilité des membranes. Une carence peut entraîner des infections des voies respiratoires, l'arrêt de la croissance des os et des dommages au SNC.

Des lésions cutanées, comme l'hyperkératose et des infections, ainsi qu'une cécité nocturne, sont des signes de carence légère.

On croit que des carences en vitamine A augmentent la susceptibilité à la carcinogénèse.

L'absence de lipides dans l'alimentation et des états de malabsorption comme la stéatorrhée peuvent limiter l'absorption de la vitamine A dans l'alimentation. Les caroténoïdes sont convertis en vitamine A dans le tractus intestinal. La vitamine A passe ensuite dans le système lymphatique à travers la paroi intestinale et est transportée dans le foie, où elle est dissoute dans les lipides du sang. À partir du foie, elle est transportée aux tissus cibles qui en ont besoin.

Le niveau normal de vitamine A dans le plasma est de 30 à 70 mcg/dl. De faibles valeurs plasmatiques indiquent que la quantité stockée dans le foie pourrait être épuisée. Les symptômes de carence se manifestent quand les concentrations plasmatiques chutent en deçà de 10 à 20 mcg/dl.

La demi-vie de la vitamine A varie de quelques semaines à quelques mois. Le rétinol est oxydé dans le foie pour devenir du rétinal, des acides rétinoïques et d'autres métabolites solubles dans l'eau, qui sont excrétés dans l'urine et les fèces. Soixante pour cent ou plus des métabolites se présentent dans la bile.

### **Vitamine D**

L'irradiation de la peau convertit une provitamine en vitamine D<sub>3</sub> (cholécalférol). Cette substance est hydroxylée dans le foie pour devenir du calcifédiol. L'hydroxylation finale du calcifédiol au calcitriol dans les reins est régie par des variations de concentration de calcium et de phosphate dans le plasma.

La vitamine D est un régulateur positif dans l'homéostasie du calcium et du phosphore; la vitamine facilite l'absorption du calcium et du phosphore par l'intestin grêle et augmente leur mobilisation à partir de l'os. La vitamine D augmente aussi la réabsorption tubulaire proximale du calcium et du phosphore dans les reins. Ces processus servent à maintenir les ions de calcium et de phosphore à des concentrations plasmatiques essentielles pour une activité neuromusculaire normale, la minéralisation des os et d'autres fonctions calcium-dépendantes.

Une carence en vitamine D chez les enfants mène au développement du rachitisme, où la formation de la matrice osseuse se poursuit, mais la zone de calcification est mal définie et le calcium et le phosphore ne sont pas déposés. Les os longs, qui ploient sous le poids, se durcissent dans ces conditions.

Les adultes qui présentent une carence développent une ostéomalacie, où le calcium des os est acheminé vers le plasma pour que les concentrations plasmatiques soient maintenues et pour prévenir une tétanie.

La vitamine D peut être fabriquée dans la peau, à la suite d'une exposition aux rayons UV, ou absorbée à partir de l'alimentation dans l'intestin grêle et transportée par la lymphe. Les concentrations sériques normales sont de 66 - 165 UI/100 mL de sérum. La vitamine D disparaît du plasma après une demi-vie de 19 à 25 heures, mais elle est stockée dans les dépôts de gras du corps. Le calcifédiol est la principale forme de la vitamine en circulation et sa demi-vie biologique est de 19 jours. La demi-vie plasmatique du calcitriol est de 3 à 5 jours et 40 % de la dose administrée est excrétée en 10 jours.

Le calcitriol et le calcifédiol sont hydroxylés par une hydroxylase rénale. La vitamine D est principalement excrétée dans la bile et seul un petit pourcentage se dépose dans l'urine.

### **Thiamine**

Le pyrophosphate de thiamine, la forme physiologiquement active de la thiamine, agit en tant que coenzyme dans le métabolisme des glucides, soit dans la décarboxylation d'acides a-cétoniques comme les pyruvates et l'a-cétoglutarate. S'il y a carence de thiamine, l'oxydation des acides cétoniques est entravée et la concentration de pyruvates dans le sang augmente. La mesure de l'activité de transcétolase dans les érythrocytes sert de test diagnostique de la carence.

Le besoin de thiamine est rattaché à la vitesse du métabolisme et augmente avec une

alimentation riche en glucides, comme les solutions parentérales totales, où les calories se présentent sous forme de dextrose. Une carence en thiamine peut survenir pendant la grossesse, où l'apport est faible, ou chez les patientes atteintes d'hyperemesis gravidarum. Une carence peut aussi survenir à la suite de la consommation de grandes quantités de thiaminase dans le poisson cru ou de la consommation d'un antagoniste de la thiamine dans de grandes quantités de thé.

Les symptômes d'une légère déficience en thiamine comprennent une perte d'appétit, une faiblesse musculaire, une douleur et une paresthésie aux extrémités, de l'œdème, une baisse de tension artérielle et une baisse de température corporelle.

Une importante carence en thiamine mène au bériberi. Les signes et symptômes neurologiques du bériberi sec comprennent des perturbations sensorielles dans les extrémités associées d'hyperesthésie ou d'anesthésie locales, une perte de force musculaire ou une paralysie, des variations de personnalité, une dépression, un manque d'initiative et des défaillances de mémoire.

Les symptômes cardiovasculaires du bériberi humide comprennent une dyspnée à l'effort, des palpitations, une tachycardie, un ECG anormal, un œdème généralisé et une insuffisance cardiaque à débit élevé.

Au nombre des symptômes gastro-intestinaux figurent une perte d'appétit et une constipation subséquente, la colite ulcéreuse, l'hypotonie gastro-intestinale et les diarrhées chroniques.

L'absorption par l'intestin se fait par transport actif associé de pompes à sodium.

Les concentrations sanguines normales sont de 1,3 mcg/100 mL sous forme de base libre dans le sérum et de 3 à 11 mcg/100 mL sous forme de cocarboxylase dans les cellules sanguines.

Si l'apport dépasse les besoins minimaux quotidiens d'un milligramme, les tissus où est stockée la thiamine deviennent saturés et l'excès se dépose dans l'urine en tant que thiamine intacte ou pyrimidine.

### **Riboflavine**

La riboflavine est convertie en flavine-mononucléotide (FMN) et en flavine-Adénine-dinucléotide (FAD), des coenzymes d'une vaste gamme de flavoprotéines respiratoires. La riboflavine est importante pour la croissance et le développement du fœtus et le maintien des tissus des muqueuses, des épithéliums et des yeux.

Un mal de gorge et la perlèche sont les premiers symptômes d'une carence en riboflavine. La glossite, la chéilite, la dermatite séborrhéique, l'anémie, la neuropathie, la vascularisation cornéenne et la formation de cataractes sont des symptômes avancés.

La riboflavine est absorbée facilement à partir de l'intestin par un mécanisme de transport. À cet endroit et dans d'autres tissus, elle est phosphorylée en FMN par la flavokinase. La vitamine est distribuée à tous les tissus, mais seule une petite quantité est stockée.

Les taux sanguins ont peu de valeur diagnostique. Le taux sanguin normal est de 6,6 mcg/100 mL, mais il diminue avec l'âge. Une excrétion urinaire de moins de 50 mcg/jour indique une carence en riboflavine.

La riboflavine est sécrétée en petites quantités dans les voies intestinales *via* la bile. La riboflavine est présente dans les fèces en raison d'une synthèse par la flore intestinale; cependant, elle n'y est pas absorbée.

### **Niacinamide**

La niacine, ou l'acide nicotinique, est convertie en deux formes actives, soit la nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) soit la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP). Elles jouent un rôle crucial en tant que coenzymes de diverses protéines qui catalysent des réactions d'oxydation-réduction essentielles à la respiration des tissus. Le tryptophane issu de l'alimentation est une source additionnelle importante d'acide nicotinique et des carences surviennent si l'alimentation est pauvre en tryptophane, même si elle fournit des quantités autrement adéquates de niacine.

Une carence peut survenir en présence de la maladie d'Hartnup, qui perturbe l'absorption du tryptophane et chez les patients atteints d'une tumeur carcinoïde, qui peut détourner de grandes quantités de tryptophane de la synthèse d'acide nicotinique.

La maladie issue d'une carence, la pellagre, est caractérisée par des changements cutanés, aux voies gastro-intestinales et au système nerveux central. Des éruptions érythémateuses, qui ressemblent à un coup de soleil au début, apparaissent sur le dos des mains et à d'autres endroits exposés à la lumière du soleil. Elles sont symétriques et peuvent foncer, desquamer et former une cicatrice.

Les symptômes gastro-intestinaux comprennent la stomatite, une entérite, la diarrhée, des ulcérations à la langue, une sécrétion salivaire excessive, l'élargissement des glandes salivaires, des nausées, des vomissements et une achylie gastrique.

Au nombre des symptômes du SNC, on compte les maux de tête, les étourdissements, l'insomnie, la dépression, une défaillance de la mémoire, un délire, des hallucinations, une démence et des perturbations motrices et sensorielles des nerfs périphériques. Dans certains cas, une anémie macrocytique se développe.

La niacine et le niacinamide sont facilement absorbés dans la circulation en provenance de toute partie des voies intestinales.

La vitamine est stockée dans le foie, le cœur et les muscles. Les taux sanguins normaux varient de 0,42 à 0,84 mcg/100 mL. 33 % de l'apport est excrété en 24 heures.

Si des doses thérapeutiques de niacine ou de niacinamide sont administrées, seules de petites quantités de vitamine inchangée se déposent dans l'urine; quand des doses élevées sont administrées, la vitamine inchangée représente la principale composante urinaire.

## **Pyridoxine**

La pyridoxine est convertie en sa forme active, le phosphate de pyridoxal, qui agit en tant que coenzyme d'une gamme variée de transformations métaboliques d'acides aminés, dont la décarboxylation, la transamination et la racémisation, ainsi que pour les étapes enzymatiques du métabolisme du tryptophane, des acides aminés qui contiennent du soufre et d'acides hydroxy-aminés. En présence d'une carence de pyridoxine, d'importantes quantités de métabolites du tryptophane sont excrétées dans l'urine, particulièrement l'acide xanthurénique; par conséquent, des épreuves de charges de tryptophane ont été utilisées pour détecter une carence en pyridoxine.

Une carence en pyridoxine touche la peau, le système nerveux et l'érythroïèse. Des lésions de type séborrhée apparaissent autour des yeux, du nez et de la bouche, accompagnées de glossite et de stomatite. Une névrite périphérique associée d'enflure et de douleurs synoviales, surtout de la synovie carpienne (syndrome du canal carpien) peuvent survenir.

De quinze à vingt pour cent des femmes qui prennent des contraceptifs oraux qui contiennent de l'œstrogène peuvent souffrir d'une carence en pyridoxine.

Une carence en pyridoxine génétique entraîne une anémie qui répond à la pyridoxine, des troubles convulsifs qui répondent à la pyridoxine et des anomalies caractérisées par l'acidurie xanthurénique, la cystathioninurie primaire ou l'homocystinurie. Ces symptômes répondent à l'administration de grandes quantités de la vitamine.

Des convulsions chez le nouveau-né peuvent survenir si la mère a eu une alimentation pauvre en pyridoxine.

La pyridoxine est absorbée par diffusion simple à partir de la lumière de l'intestin grêle. Le taux sanguin normal est de 11,2 mcg/100 mL. La vitamine est stockée dans le foie et de petites quantités sont stockées dans le muscle squelettique.

Cinquante-sept pour cent de la dose ingérée est excrétée chaque jour. Le principal excréta est l'acide 4-pyridoxique, formé à partir de pyridoxal libre par l'aldéhyde-oxydase hépatique. De 3 à 4 mg d'acide 4-pyridoxique et de 0,2 à 0,3 mg de pyridoxal sont excrétés par jour dans l'urine. Chaque jour, de 0,5 à 0,8 mg sont excrétés dans les fèces.

## **d-Panthénol**

Seul l'isomère D du panthénol ou du pantothénol est actif biologiquement, et est fonctionnel dans l'organisme après son incorporation à la coenzyme A. La coenzyme A sert de cofacteur pour diverses réactions catalysées par les enzymes qui mettent en cause le transfert de groupes acétyles. De telles réactions sont importantes dans le métabolisme oxydatif des glucides, la gluconéogenèse et la synthèse et la dégradation des acides gras, ainsi que la synthèse des stérols, des hormones stéroïdes et des porphyrines.

Au nombre des symptômes de carence figurent la fatigue, les maux de tête, les perturbations du sommeil, les nausées, les crampes abdominales, les vomissements occasionnels, les flatulences, une paresthésie aux extrémités, des crampes musculaires, une atteinte à la coordination, une

absence de réponse éosinopénique à l'ACTH et une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Le syndrome des « pieds brûlants » répond favorablement à l'administration de la vitamine.

Elle est facilement absorbée dans la circulation à partir de l'intestin et elle est présente dans tous les tissus.

Les taux sanguins normaux varient de 19 à 32 mcg/100 mL. Elle est stockée dans le foie, le cœur et les reins en petites quantités.

Elle ne semble pas être métabolisée dans l'organisme, étant donné que la quantité ingérée est égale à la quantité excrétée. Environ 70 % est excrété dans l'urine. Il peut s'agir de 1 à 7 mg/jour. La quantité excrétée dans les fèces est variable.

### **Vitamine E**

Des huit tocophérols présents à l'état naturel associés à l'activité de la vitamine E, l'alpha-tocophérol compte pour environ 90 % des tocophérols présents dans les tissus animaux et son activité biologique est la plus importante. Les isomères d sont plus actifs que la forme l. L'alpha-tocophérol est semblable du point de vue structurel à la coenzyme Q<sub>4</sub>, avec qui il partage l'activité biologique dans plusieurs systèmes.

Les tocophérols sont des anti-oxydants qui forment des systèmes d'oxydation-réduction réversibles. S'il y a de nombreux signes et symptômes d'une carence en vitamine E chez les animaux, peu de preuves démontrent que la vitamine E a une importance nutritionnelle significative chez l'homme ou qu'elle a une quelconque valeur thérapeutique.

À la suite d'études animales, la vitamine E a été utilisée pour traiter divers troubles reproducteurs, la dystrophie musculaire et des troubles cardiovasculaires chez l'homme; cependant, les preuves selon lesquelles la vitamine est bénéfique à l'homme dans ces situations ne sont pas concluantes.

Chez l'homme et chez les animaux, une carence en vitamine E semble cependant induire une anémie qui répond à l'alpha-tocophérol. On peut supposer que le tocophérol protège les lipides de la membrane des érythrocytes de la peroxydation, ce qui provoque la destruction et l'hémolyse des membranes.

La vitamine E est absorbée à partir de la lumière des voies gastro-intestinales par diffusion passive. Elle pénètre la circulation sanguine par la lymphe et est distribuée dans tous les tissus, où elle est stockée pendant une longue période. Des tissus adipeux excessifs peuvent livrer concurrence aux tissus cibles qui ont besoin de vitamine E. De petites quantités sont aussi stockées dans les tissus musculaires.

Les concentrations plasmatiques varient d'une personne à l'autre et semblent être liées à l'apport alimentaire et à une absorption insuffisante des matières grasses dans l'intestin. Le taux sanguin normal est de 1,11 mcg/100 mL de sérum.

De soixante à soixante-dix pour cent de la dose quotidienne ingérée est excrétée par le foie dans

les fèces. Le reste se présente sous forme des métabolites dans l'urine. Le CO<sub>2</sub> produit par le métabolisme de la vitamine E est excrété par les poumons.

### **Biotine**

La biotine est un acide organique, dont l'isomère D est biologiquement actif. La biotine est une coenzyme pour plusieurs réactions de carboxylation catalysées par une enzyme et joue un rôle important dans la fixation du CO<sub>2</sub>. La biotine est un cofacteur de la carboxylase des pyruvates et la carboxylase de l'acétyl-CoA, et donc est un facteur important dans le métabolisme des glucides et des lipides.

La biotine sulfone, la desthbiotine et les acides carboxyliques imidazolidones sont des antagonistes de la biotine. L'avidine, que l'on trouve dans les blancs d'œufs crus, se lie à la biotine et en empêche l'absorption.

La carence a pour signes et symptômes la dermatite, la glossite atrophique, l'hyperesthésie, les douleurs musculaires, la lassitude, l'anorexie, une légère anémie et des changements à l'ECG.

La majeure partie de la biotine est dérivée de la synthèse bactérienne dans l'intestin. L'absorption se fait par diffusion passive de la partie supérieure de l'intestin vers la circulation, où elle se lie aux protéines plasmatiques.

Les concentrations sanguines normales sont en moyenne de 1,23 mg/100 mL. La biotine est stockée dans le foie, et 3 à 4 semaines sont nécessaires pour induire une carence avec son antagoniste, l'avidine.

La biotine se dépose dans l'urine principalement sous forme de biotine intacte et en quantité inférieure sous forme des métabolites *bis*-norbiotine et sulfoxyde de biotine. Chaque jour, 0,4 g/kg/jour de biotine et de métabolites se déposent dans l'urine, et les fèces contiennent 2,5 fois l'apport alimentaire en raison de la synthèse bactérienne.

### **Acide folique**

L'acide folique est une famille d'acides ptéroylglutamiques réduits dans l'organisme à l'état d'acide tétrahydrofolique, qui à son tour accepte un certain nombre d'unités à un carbone. Les formes synthétisées par ces réactions jouent des rôles spécifiques dans le métabolisme intracellulaire, comme : la conversion de l'homocystéine en méthionine au moyen de la vitamine B<sub>12</sub> en tant que cofacteur; la conversion de la sérine en glycine au moyen d'un phosphate pyridoxal en tant que cofacteur; la synthèse du thymidylate - une étape qui contrôle le rythme de la réplication de l'ADN; dans le métabolisme de l'histidine en tant qu'accepteur d'un groupe formimino dans la conversion de l'acide formiminoglutamique en acide glutamique; dans la synthèse de purines; et l'utilisation ou la génération de formiate.

Une carence en acide folique est courante en présence d'une maladie de l'intestin grêle ou d'effets toxiques de l'alcool sur les cellules parenchymateuses, qui interfèrent avec l'absorption à partir de l'alimentation et la recirculation de la vitamine. Les médicaments qui interfèrent avec l'absorption et le stockage du folate, comme le méthotrexate, la triméthoprim, les anticonvulsivants et les contraceptifs oraux, sont capables d'induire une carence en folate.

Étant donné que le remplacement des cellules est le plus important dans le système hématopoïétique, il est particulièrement sensible à une carence en acide folique, et une anémie mégalo-blastique se développera. La maturation de globules rouges est grandement anormale et la majorité meurt dans la moelle osseuse. De nombreux fragments cellulaires, des poikilocytes et des macrocytes hyperchromiques s'observent dans le sang périphérique.

Les concentrations normales de folate dans le plasma varient de 4 à 20 ng/mL. Il peut s'agir d'un état de carence quand la valeur est en-deçà de 4 ng/mL. Étant donné que la concentration plasmatique est sensible à l'apport alimentaire et à la présence d'inhibiteurs, la mesure de la quantité de folate dans les globules rouges ou les lymphocytes arrivera mieux à révéler une carence à long terme en acide folique.

L'acide folique est activement absorbé par la partie proximale de l'intestin grêle et une carence en folate peut se manifester en cas de pathologie du jéjunum, comme la sprue non tropicale et tropicale. Une fois absorbé, le folate est rapidement acheminé aux tissus.

L'approvisionnement en folate est maintenu à la fois par l'apport alimentaire et par un cycle entérohépatique. Le folate est réduit et méthylé dans le foie, transporté dans la bile, réabsorbé dans l'intestin et acheminé aux tissus. Cette voie peut fournir jusqu'à 200 mcg ou plus de folate par jour en vue de la recirculation.

En présence d'une carence de vitamine B<sub>12</sub>, l'acide folique sera « emprisonné » par l'absence de vitamine B<sub>12</sub> en quantité suffisante pour continuer son métabolisme, et une anémie mégalo-blastique surviendra même si des quantités suffisantes de folate sont présentes.

### **Cyanocobalamine**

La vitamine B<sub>12</sub> intracellulaire est maintenue sous forme de deux coenzymes actives : la désoxyadénosylcobalamine est une coenzyme importante pour le métabolisme des glucides et des lipides; et la méthylcobalamine agit en tant que donneur du groupe méthyl pour la conversion de l'homocystéine en méthionine. L'interaction de la vitamine B<sub>12</sub> dans la conversion de dérivés du folate est d'autant plus importante et toutes les étapes subséquentes qui requièrent du folate sont par la suite privées de substrat, même si des folates sont présents. Cela mène donc au développement d'une carence en acide folique et au développement subséquent de l'anémie mégalo-blastique.

Une carence en vitamine B<sub>12</sub> peut aussi entraîner des dommages neurologiques, ainsi qu'une enflure progressive des neurones myélinisés, la démyélinisation et la mort cellulaire dans la colonne vertébrale et le cortex cérébral. Cela entraîne des symptômes comme la paresthésie des mains et des pieds, une diminution des sensations de vibration et de la position, une baisse des réflexes tendineux profonds, une perte de mémoire, de la confusion, une instabilité émotionnelle, une perte de vision centrale, des délires, des hallucinations et une psychose manifeste. Si l'acide folique administré devient « emprisonné » par une insuffisance de B<sub>12</sub>, les symptômes d'anémie disparaîtront, mais les dommages neurologiques continueront.

La vitamine B<sub>12</sub> alimentaire, en présence d'acide gastrique, est relâchée des protéines auxquelles

elle est liée et se lie ensuite au facteur intrinsèque gastrique. Le complexe vitamine-facteur intrinsèque est absorbé par l'iléon et se trouve ensuite dans la circulation. L'anémie pernicieuse est causée par le défaut des cellules gastriques pariétales de produire le facteur intrinsèque. L'achlorhydrie gastrique, des anticorps du facteur intrinsèque, une croissance bactérienne excessive, des parasites intestinaux et des dommages aux cellules mucoales de l'iléon causés par une maladie ou une opération peuvent interférer avec ce processus.

Une fois absorbée, la vitamine est rapidement éliminée du plasma et stockée dans le foie. Environ 3 à 8 mcg de la vitamine sont sécrétés dans la bile chaque jour et sont normalement réabsorbés. L'interférence susmentionnée avec la réabsorption peut entraîner un épuisement continu des réserves hépatique et une carence peut s'installer après 3 à 4 ans.

Les concentrations plasmatiques normales varient de 200 à 900 pg/mL et des valeurs en deçà de 200 pg/mL indiquent une carence. La corrélation est excellente, sauf si les concentrations de transcobalamine I et III, des formes de la vitamine relativement non disponibles pour les tissus, augmentent par suite de maladies hépatiques ou d'un trouble myéloprolifératif, et entraînent une concentration normale ou élevée de vitamine dans le plasma.

## RÉFÉRENCES

1. Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, ed. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. New York, MacMillan, 1980: 1331-46, 1538-1601.
2. Kutsky RJ. Handbook of vitamins and hormones. New York, Van Norstrand Reinhold, 1973: 8-31, 38-111.
3. Ferrari RA. The vitamins. In: Verderame M, ed. CRC handbook of hormones, vitamins, and radiopaques. Boca Raton, Florida, CRC Press, Inc., 1986: 245-307.
4. Shils ME, Baker H, Frank O. Blood vitamin levels of long-term adult home total parenteral nutrition patients: the efficacy of the AMA-FDA parenteral multivitamin formulation. J Parenter Enteral Nutr, 1985; 9(2): 179-88.
5. Ladefoged K, Jarnum S. Metabolic complications to total parenteral nutrition. Acta Anaesthesiol Scand, 1985; 29: 89-94.
6. Ruberg RL. Role of nutrition in wound healing. Surg Clin North Am. 1984; 64(4): 705-14.
7. McEvoy G, ed. Vitamins. In AHFS Drug Information. Bethesda, MD. American Society of Hospital Pharmacists, Inc., 1989: 2036-58.
8. Trissel LA. Multivitamins. In: ASHP Handbook of Injectable Drugs. 4th ed. Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists, 1988: 388-93.
9. Trissel LA. Folic acid. In: ASHP Handbook of Injectable Drugs. 4th ed. Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists, 1988: 250-2.
10. Phillips GD, Odgers CL. Parenteral nutrition: current status and concepts. Drugs, 1982; 23:276-323.
11. Myhr K. Addition of drugs to infusion fluids: Pharmaceutical considerations on preparation and use. Acta Anaesthesiol Scand 1985; 29: 71-5.