

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MICRO +6 PÉDIATRIQUE

Injection de 6 oligo-éléments USP

Zinc	3 mg/mL
Cuivre	0,4 mg/mL
Manganèse	0,1 mg/mL
Chrome	4 µg/mL
Sélénium	20 µg/mL
Iodure	60 µg/mL

Oligo-éléments multiples

Sandoz Canada Inc.
145, rue Jules-Léger
Boucherville (QC) Canada
J4B 7K8

Date de préparation : 7 juillet, 2006

Numéro de contrôle : 106931

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Micro +6 Pédiatrique

Injection de 6 oligo-éléments USP

Zinc	3 mg/mL
Cuivre	0,4 mg/mL
Manganèse	0,1 mg/mL
Chrome	4 µg/mL
Sélénium	20 µg/mL
Iodure	60 µg/mL

Oligo-éléments multiples

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Zinc :

Le zinc est un élément nutritif qui joue un rôle essentiel dans bon nombre de systèmes enzymatiques à titre de métallo-enzyme ou d'activateur enzymatique. Plus de 70 différents métallo-enzymes de zinc ont été caractérisés, tels que l'anhydrase carbonique, la phosphatase alcaline, l'alcool-déshydrogénase, la procarboxypeptidase, la superoxyde-dismutase, la 3-phospho-glyceraldéhyde- déshydrogénase et la rétinène-réductase.

Un métallo-enzyme de zinc participe également à la synthèse de l'ARN et de l'ADN, le rendant ainsi important dans le processus normal de croissance et de développement. Le zinc facilite la guérison des plaies et aide à maintenir les sens du goût et de l'odorat ainsi que l'hydratation normale de la peau.

La distribution du zinc est étendue et non uniforme; on le retrouve en concentrations très élevées dans l'oeil, la prostate, les reins, le foie, les muscles, les os, les dents (l'émail des dents), les cheveux, les ongles et la peau. Le zinc est également présent dans le sang, où 75 à 88 % du zinc total dans le sang humain normal se trouve dans les globules rouges, 12 à 22 % dans le plasma et 3 % dans les leucocytes. Les concentrations normales de zinc sont

de 8,8 µg/mL dans le sang entier, de 1,21 µg/mL dans le plasma et de 14,4 µg/mL dans les érythrocytes.

Au cours d'une étude menée auprès de 99 jeunes hommes en santé, on a signalé une concentration sérique moyenne de zinc de 102 µg/100 mL (plage de 68 à 136). Trente à quarante pour cent du zinc plasmatique est lié aux alpha₂-macroglobulines et soixante à soixante-dix pour cent est faiblement lié à l'albumine.

On note des changements profonds dans les concentrations sanguines de zinc chez les patients présentant diverses maladies ou vivant des situations de stress. On a signalé des concentrations plasmatiques de zinc inférieures à la normale chez des patients présentant des tumeurs malignes, chez ceux atteints d'athérosclérose, de cirrhose post-alcoolique du foie et d'autres maladies du foie, de tuberculose et chez ceux ayant subi une lésion tissulaire aiguë, de quelque origine que ce soit.

Le zinc est absorbé principalement à partir de l'intestin grêle. Les selles sont la voie principale d'excrétion du zinc; elles contiennent le zinc excrété en entier de façon endogène (sécrétions pancréatiques et intestinales) ainsi que le zinc nonabsorbé à partir du régime alimentaire. De petites quantités de zinc sont éliminées dans les urines (0,3 à 0,6 mg/jour). Cependant, on a observé une accumulation de zinc dans les urines à la suite d'interventions chirurgicales importantes, de brûlures graves, de néphrose, de cirrhose post-alcoolique du foie, de porphyrie hépatique et de famine. Le zinc est également éliminé dans la transpiration, les cheveux et au niveau de la peau qui desquame.

Chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale et nourris par une solution pour alimentation parentérale totale (APT), l'excrétion anormale du zinc se produit à partir du tube digestif dans les selles diarrhéiques et dans le liquide intestinal éliminé par succion et par écoulement fistuleux.

Une carence en zinc se produit durant une APT de longue durée et, dans certains cas, durant

une APT de courte durée, notamment chez les patients atteints d'une entéropathie de longue date. Les patients alimentés par solutions parentérales et ayant une carence en zinc sont typiquement apathiques, déprimés, ont de la diarrhée et présentent une alopecie et un rash eczémateux humide dans le pli nasolabial, suivis de lésions bulleuses ou pustuleuses sur d'autres régions du visage, sur l'aîne et sur les mains et les pieds. Ces affections sont réversibles ou peuvent disparaître grâce à l'administration de zinc. On a signalé tous ou presque tous ces symptômes associés à la carence en zinc chez les adultes, les enfants et les enfants prématurés, les manifestations cliniques prédominantes étant les lésions cutanées et la diarrhée, symptômes rappelant ceux de l'acrodermatite entéropathique.

Les concentrations plasmatiques de zinc ont également diminué chez les enfants prématurés recevant un traitement d'entretien par APT sans supplément. Au cours des 10 à 12 dernières semaines de grossesse, les deux tiers des réserves de zinc chez l'enfant proviennent de la mère. Les patients dans cette population sont exposés à des risques élevés de carence en zinc car ils sont nés avec de faibles réserves de zinc, ont besoin de zinc pour grandir et peuvent présenter un équilibre négatif de zinc jusqu'à 60 jours après leur naissance.

Donc, l'administration de zinc durant l'APT prévient l'installation des symptômes suivants associés à une carence en zinc : la parakératose, l'hypoguesie, l'anorexie, la dysosmie, la géophagie, l'hypogonadisme, un retard de croissance et l'hépatosplénomégalie.

Cuivre :

Le cuivre est un élément nutritif essentiel à bon nombre de systèmes enzymatiques à titre de métallo-enzyme ou d'activateur enzymatique tels que la cytochrome-c-oxydase, la dopamine-β-hydroxylase, la monoamine-oxydase, la superoxyde-dismutase, la tyrosinase, l'urate-oxydase, la céruloplasmine, la ferroxidase et la métallothionine.

L'importance clinique du cuivre est associée au développement et au maintien des liaisons interfibrillaires protéiniques du collagène, aux structures et fonctions du système nerveux central, au métabolisme du fer, à l'érythropoïèse et à la pigmentation.

Chez l'Homme, on retrouve les concentrations de cuivre les plus élevées dans le foie et le cerveau. Le cuivre est absorbé principalement à partir de l'estomac et du jéjunum; cependant, le mécanisme exact de l'absorption n'est pas établi.

Les concentrations sériques plasmatiques normales se situent entre 90 et 130 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$ (moyenne d'environ 110 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$).

Le cuivre absorbé se lie faiblement à l'albumine sérique et aux acides aminés pour leur transport et pour des échanges avec les tissus. Après avoir atteint le foie, le cuivre est soit stocké, soit libéré pour son incorporation dans l'érythrocupréine, la céruloplasmine et les nombreux enzymes contenant du cuivre.

Environ 60 % du cuivre dans les globules rouges est associé à l'érythrocupréine tandis que le reste est faiblement lié aux protéines.

Le cuivre dans le plasma est présent sous deux formes dont 90 % est solidement lié à la céruloplasmine et un petit pourcentage est faiblement lié à l'albumine. Le reste est lié aux acides aminés et aux enzymes.

L'âge, le régime alimentaire, la présence d'hormones et la grossesse influent sur les concentrations plasmatiques et hépatiques du cuivre.

Le cuivre est excrété principalement dans la bile (environ 80 %) sous forme d'un complexe protéinique non absorbable, 18 % est excrété par la paroi intestinale et 2 à 3 % dans les urines. Ainsi, l'ingestion de 2 à 5 mg de cuivre quotidiennement entraînerait des pertes de cuivre de 0,6 à 2 mg par jour, dont une partie allant de 0,01 à 0,06 mg est éliminée dans les urines. Comparativement, des petites quantités sont éliminées par le biais des menstruations et de la transpiration.

Une carence en cuivre a été signalée chez les nourrissons nourris au lait de vache et chez les nourrissons mal nourris auxquels on administre un régime hypercalorique à faible teneur en cuivre pour compenser. Les symptômes d'une carence en cuivre comprennent l'anémie, l'hypoprotéinémie, de faibles concentrations sériques de cuivre et de fer, la neutropénie, la diarrhée et des changements aux os rappelant le scorbut.

Chez les adultes et les enfants nourris par solutions pour alimentation parentérale totale sans suppléments de cuivre, on a signalé ces mêmes symptômes ainsi qu'une baisse parallèle en cuivre plasmatique.

Les suppléments de cuivre administrés durant une APT aident à prévenir les symptômes de carence suivants : la leucopénie, la neutropénie, l'anémie, des concentrations diminuées de céruleplasmine, l'insuffisance de transferrine et la carence secondaire en fer.

Manganèse :

Le manganèse, un élément nutritif essentiel, est un constituant de bon nombre de métallo-enzymes, de la pyruvate-carboxylase et de la superoxyde-dismutase, et un cofacteur d'un grand nombre de systèmes enzymatiques comprenant la polymérase, la galactotransférase, l'arginase et la cholinestérase.

Le manganèse provenant du régime alimentaire est mal absorbé. On estime que l'organisme d'un homme normal pesant 70 kg contient 12 à 20 mg de manganèse. Cette quantité relativement faible est largement distribuée sans concentration notable. Cependant, la concentration de manganèse a tendance à être supérieure dans les tissus riches en mitochondries (foie, reins et pancréas). L'emmagasiner du manganèse ne se produit pas habituellement.

Le manganèse plasmatique se lie à une globuline B1, la transferrine. Les concentrations normales de manganèse dans le sang entier varient entre 6 et 10 µg/L.

La bile est la principale voie d'excrétion du manganèse et le foie semble maintenir l'homéostasie du manganèse. Cependant, lorsque la voie biliaire est bloquée ou surchargée, l'emprunt de routes auxiliaires, soit les sucs pancréatiques et les parois du duodénum, du jéjunum et de l'iléon, augmente. L'excrétion urinaire, qui est négligeable, peut augmenter après l'administration de chélateurs.

Une carence en manganèse a été signalée chez de nombreux animaux et chez un sujet humain présentant une carence en vitamine K; les symptômes comprenaient un retard du temps de coagulation, une dermatite éphémère bénigne, le rougissement des cheveux et de la barbe, la pousse ralentie des cheveux, des ongles et de la barbe, des nausées et des vomissements occasionnels, une baisse coïncidente des phospholipides et des triglycérides sériques et une perte modérée de poids.

L'administration du manganèse aide à prévenir les symptômes de carence, tels que les nausées et les vomissements, la perte de poids, la baisse des concentrations plasmatiques de phospholipides et de triglycérides, la dermatite et les changements dans la pousse et la couleur des cheveux.

Chrome :

Le chrome trivalent, un élément essentiel, est un constituant du facteur de tolérance au glucose qui facilite la réaction de l'insuline avec des sites récepteurs des tissus insulino-sensibles. Le chrome aide à maintenir le métabolisme normal du glucose et la fonction du système nerveux périphérique.

Le chrome est distribué à travers l'organisme en faibles concentrations sans concentration particulière dans les tissus. Le chrome plasmatique se lie à la sidérophiline (transferrine), une globuline B1. On a fait état de concentrations sériques de 1 à 31 ng de chrome. Le recaptage du chrome par les tissus est rapide et la clairance plasmatique a lieu après plusieurs jours. Étant donné qu'il ne semble pas y avoir un équilibre entre le chrome plasmatique et le chrome tissulaire, on estime que les concentrations sanguines n'indiquent

pas de façon précise l'état du chrome dans l'organisme.

L'administration de suppléments de chrome chez les patients présentant une carence en chrome peut occasionner la normalisation de la courbe de tolérance au glucose à partir de la courbe diabétoïde typique de la carence en chrome. Cette réaction est vue comme un indicateur plus représentatif des concentrations de chrome.

Le chrome est excrété principalement dans les urines (5 à 10 µg/jour); une petite quantité est cependant éliminée dans les selles par le biais de la bile et de l'intestin grêle. On a signalé que chez les patients qui ne reçoivent aucune alimentation parentérale totale la quantité de chrome excrétée dans les urines est inférieure à 5 µg/jour, tandis que chez les patients alimentés par solutions parentérales, la quantité de chrome excrétée est beaucoup plus élevée, variant de 10 à plus de 100 µg de chrome par jour. L'équilibre du chrome chez les patients alimentés par solutions parentérales peut être évalué en mesurant l'apport et l'excrétion de chrome.

Lorsque le chrome est administré par voie intraveineuse à des patients diabétiques, on a observé des concentrations accrues de chrome dans les urines en comparaison des concentrations trouvées chez les personnes normales.

Un supplément de chrome administré lors d'une APT aide à prévenir les symptômes de carence en chrome tels qu'une tolérance altérée au glucose, l'ataxie, la neuropathie périphérique et un état de confusion semblable à celui observé dans l'encéphalopathie hépatique bénigne à modérée.

Sélénium :

Le sélénium est un élément essentiel de la glutathion-péroxydase, qui aide à prévenir les lésions oxydatives causées aux cellules par les peroxydes et les radicaux libres.

L'absorption, la rétention et la distribution du sélénium dans l'organisme et les quantités, les

formes et les voies d'excrétion varient selon les formes chimiques et les quantités de l'élément ingérées et selon les concentrations alimentaires d'autres éléments tels que l'arsenic et le mercure.

Le sélénium est absorbé à partir de l'intestin grêle et largement distribué dans les tissus, dont le foie, la peau, les muscles, les reins, les poumons, le cerveau, les testicules, les ovaires, le coeur, la rate, la glande thyroïde, le pancréas, l'émail des dents et les ongles.

On a démontré que les concentrations sanguines varient selon les aires géographiques en raison des concentrations de sélénium dans le sol et les aliments. Les valeurs des concentrations de sélénium signalées dans le sang entier varient de 150 ng/mL dans les régions pauvres en sélénium à 3 200 ng/mL dans les régions où le sélénium est abondant (en Chine). Des études nord-américaines ont signalé des concentrations dans le sang entier de 70 à 229 ng/mL et des concentrations plasmatiques de 78 à 157 ng/mL.

L'excrétion se fait principalement par le biais des reins. Cependant, une petite quantité des réserves endogènes est éliminée dans les selles.

La maladie de Keshan, une myocardiopathie observée chez les enfants et les jeunes femmes en Chine, est le seul état clinique qui a été rigoureusement associé à une carence en sélénium. On a montré que les concentrations plasmatiques de sélénium baissent durant une alimentation parentérale totale; cependant, les symptômes de carence en sélénium n'ont pas été signalés chez tous les patients alimentés par solutions parentérales. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'installation d'une carence en sélénium, soit le lieu géographique, l'état nutritionnel et clinique, les pertes gastro-intestinales abondantes, l'âge, le volume de liquide administré et la durée de l'APT déficiente en sélénium. Plusieurs cas de myocardiopathie ont été signalés chez des patients alimentés par solutions parentérales totales. Des douleurs musculaires et de la faiblesse ont été signalées chez les patients alimentés par solutions parentérales totales et ceux-ci ont bien réagi à un supplément de sélénium.

Le supplément de sélénium administré aux patients alimentés par solutions parentérales totales aide à prévenir l'installation des symptômes de carence suivants : la myocardiopathie, les douleurs musculaires et la faiblesse.

Iode :

L'iode est un oligo-élément essentiel au régime alimentaire de l'Homme. L'iode est un facteur important dans les processus d'oxydation cellulaire et est nécessaire à la formation d'hormones thyroïdiennes, comme la thyroglobuline, la thyroxine et la triiodothyronine. Les manifestations d'une carence en iode sont les mêmes que celles d'une carence en hormones thyroïdiennes. Lorsque l'iode alimentaire limite la production d'hormones thyroïdiennes, la vitesse du métabolisme basal est réduite; cette baisse est toutefois réversible.

L'hypothalamus sécrète le facteur de libération de la thyroestimuline (TRF), un peptide qui provoque la sécrétion de la thyrotrophine (TSH). La TSH stimule la glande thyroïde pour qu'elle libère ses hormones et retienne l'iodure. Les hormones thyroïdiennes à leur tour inhibent la libération du facteur de la TRF par l'hypothalamus et celle de la TSH par l'hypophyse, maintenant ainsi la concentration plasmatique des hormones thyroïdiennes à la normale.

Le fait que les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans la métamorphose, la croissance et la différenciation cellulaire chez l'animal suggère que ces hormones ont un effet primaire sur la maîtrise de l'expressivité du gène.

Les hormones thyroïdiennes et par conséquent l'iode sont essentiels à la croissance en bas âge. L'hypothyroïdie peut entraîner un type de nanisme observé dans les populations où l'on trouve de nombreux cas de goitre, et peut être traitée par l'iode.

Le goitre endémique, lorsque qu'il est grave, est fréquemment associé au crétinisme endémique qui est caractérisé par l'arriération mentale, la surdité, la surdimutité, le retard de croissance et les anomalies neurologiques, ainsi que l'hypothyroïdie.

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans la croissance des gonades et des organes sexuels secondaires.

Les changements de la peau et des cheveux font partie des caractéristiques les plus fréquentes de la carence en iode.

Les concentrations d'iode du régime alimentaire de l'Homme varient selon la présence d'iode dans le sol ou la quantité et la nature des engrais mêlés au sol. L'apport global d'iode est déterminé plutôt par la source d'aliments formant les régimes alimentaires que par le choix ou la proportion de divers aliments, sauf pour les aliments provenant de la mer, ou pour les substances enrichies d'iode comme le sel iodé.

L'iode, sous forme d'iodure inorganique, est rapidement et presque complètement absorbé à partir du tube digestif sur toute sa longueur. Les acides aminés iodés sont absorbés moins rapidement et moins complètement, ou ils sont décomposés et absorbés sous forme d'iodure.

Le corps humain d'un homme adulte en santé contient un total de 15 à 20 mg d'iode, duquel 70 à 80 % est présent dans la glande thyroïde. Les muscles squelettiques viennent au deuxième rang quant à la proportion totale d'iode dans l'organisme. L'iode est également présent dans l'hypophyse, les glandes salivaires et la bile. L'iode est présent dans les tissus à la fois sous forme d'iode inorganique et d'iode lié organiquement. Pour ce qui est de la concentration d'iode organique, les concentrations d'iode dans la salive sont proportionnelles à celles dans le plasma. L'iode lié aux protéines du sérum, ou l'iode extractible par le butanol du sérum (BEI), correspond raisonnablement bien au niveau d'activité thyroïdienne chez l'Homme. Chez les adultes, on a déterminé comme normale une concentration de 4 - 8 ou 3 - 7,5 µg/100 mL dont la moyenne est d'environ 5 -6 µg/100 mL. On signale que le colostrum humain contient 50 - 240 µg/L, dont 40-80 µg/L est retrouvé dans le lait humain, une fois la lactation établie.

Les réserves d'iode sont continuellement réapprovisionnées, de façon exogène à partir du régime alimentaire, et de façon endogène à partir de la salive, des sucs gastriques et de la décomposition des hormones thyroïdiennes. Le taux de déplacement d'iode des réserves d'iode inorganique plasmatique par la thyroïde et les reins est exprimé sous forme de clairances thyroïdienne et rénale. Chez l'Homme normal, la clairance totale se fait à un taux d'environ 50 mL/min dans toutes les plages d'iode plasmatique examinées. La clairance thyroïdienne est sensible au changement dans les concentrations plasmatiques et varie en fonction de l'activité de la glande. Chez les adultes normaux, la clairance thyroïdienne est de 10-20 mL/min.

L'iode est principalement excrété dans les urines, et de petites quantités apparaissent dans les selles et la transpiration. Le niveau d'excrétion d'iode urinaire correspond bien à la concentration d'iode plasmatique et au recaptage par la thyroïde de l'iode marqué. On a suggéré que la limite inférieure des concentrations urinaires normales soit de 75 µg I/g de créatinine chez l'Homme adulte, de 50 µg/g chez les adolescents, et de 32,5 µg/g chez les enfants âgés de 5 à 10 ans. La dégradation de l'iode hormonal est faite en grande partie par le foie et l'iode est retourné aux réserves corporelles, très peu apparaissant dans les selles.

Durant une alimentation parentérale totale de courte durée, une carence en iode est peu probable, sauf peut-être chez les patients présentant une entéropathie de longue date; cependant, l'APT de longue durée peut nécessiter un apport complémentaire d'iode.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le produit Micro +6 Pédiatrique est indiqué comme supplément aux solutions intraveineuses pour alimentation parentérale totale. Son emploi dans les solutions pour APT aide à maintenir les concentrations plasmatiques de zinc, de cuivre, de manganèse, de chrome, de sélénium et d'iode et à prévenir la déplétion des réserves endogènes de ces éléments et l'apparition de symptômes de carence subséquents.

MISES EN GARDE

Le produit Micro +6 Pédiatrique est une solution hypotonique qui doit être administrée dans des solutions pour injection seulement.

Si des symptômes de toxicité apparaissent à cause de la présence d'un des oligo-éléments contenus dans Micro +6 Pédiatrique, il faut interrompre l'administration des solutions pour APT immédiatement.

Il ne faut pas administrer le produit Micro +6 Pédiatrique non dilué par injection directe dans une veine périphérique en raison de la possibilité d'une phlébite attribuable à la perfusion. Une sensibilisation occasionnelle à l'iode peut entraîner un choc anaphylactique. On doit évaluer la sensibilité des patients à l'iode avant d'administrer le produit Micro +6 Pédiatrique.

PRÉCAUTIONS

On doit tenir compte de la possibilité de rétention du zinc chez les patients présentant une dysfonction rénale et on doit prendre les précautions nécessaires étant donné que le zinc est excrété par les reins.

On doit également tenir compte de la possibilité de rétention du cuivre et du manganèse chez les patients présentant une obstruction biliaire et on doit prendre les précautions nécessaires étant donné que le cuivre et le manganèse sont éliminés dans la bile.

Chez les patients diabétiques, on doit prendre en considération la contribution d'un supplément de chrome dans l'homéostasie du glucose. Chez tous les patients diabétiques, l'hyperglycémie doit également être maîtrisée par un traitement approprié.

On doit tenir compte de la possibilité de rétention du sélénium chez les patients présentant une dysfonction rénale ou un dysfonctionnement gastro-intestinal étant donné que le

sélénium est éliminé dans les urines et, en plus petite quantité, dans les selles.

Comme l'iodure est éliminé en grande partie dans les urines, l'iode peut s'accumuler et atteindre des concentrations toxiques chez des patients présentant une dysfonction rénale. D'autres sources d'iode doivent être prises en considération, telles que les désinfectants topiques ou l'air salin, puisque l'iode est absorbé par la peau et les muqueuses.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

On n'a fait état d'aucune réaction indésirable associée aux quantités de zinc, de cuivre, de manganèse, de chrome ou de sélénium présentes dans ce produit. Ces quantités sont minimales et les symptômes de toxicité sont peu probables lorsqu'on administre les doses suggérées. Cependant, on a fait état de réactions indésirables associées à l'iode.

L'iode et les iodures peuvent entraîner un goitre et l'hypothyroïdie ainsi que l'hyperthyroïdie. On a également signalé le goitre et l'hypothyroïdie chez les nourrissons de mères qui ont pris des iodures durant la grossesse.

L'iode peut occasionner des réactions allergiques comprenant l'urticaire, l'angio-oedème, l'hémorragie cutanée ou purpura, la fièvre, l'arthralgie, l'adénopathie et l'éosinophilie.

L'administration prolongée du produit peut entraîner l'iodisme, bien que certaines des réactions peuvent être attribuables à l'hypersensibilité. Ces dernières comprennent des réactions indésirables affectant la bouche comme un goût métallique, une salivation accrue, une sensation de brûlure, de la douleur et une rhinite; on peut noter un gonflement et une inflammation de la gorge. Les yeux peuvent être irrités et enflés. Un oedème pulmonaire peut apparaître. Les réactions cutanées comprennent des éruptions acnéiformes ou graves (iodidie). On a fait état d'autres réactions comme les troubles gastro-intestinaux et la diarrhée.

Un traitement symptomatique peut s'avérer nécessaire chez les patients présentant des

réactions allergiques et de l'iodisme, bien que les symptômes disparaissent rapidement lorsque le patient cesse de prendre de l'iode.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Zinc :

Le zinc est un composé relativement non toxique mais qui peut présenter une toxicité lorsqu'il est administré par voie orale, par inhalation ou dans le cadre d'une hémodialyse. L'ingestion d'une quantité excessive de zinc est habituellement causée par l'ingestion d'aliments et de boissons conservés dans des contenants galvanisés et peut entraîner la diarrhée, des vomissements et de la fièvre. Dans la documentation, on a noté un cas d'intoxication suivant l'inhalation d'émanations d'oxyde de zinc ayant entraîné de la fièvre, des céphalées et des vomissements. En 1972, on a fait état d'un cas d'intoxication par le zinc chez un patient en hémodialyse dont l'eau était contaminée par du zinc. Le patient a souffert de nausées, de vomissements, de fièvre et d'anémie grave.

Quarante à quatre-vingts milligrammes de zinc par jour ont été administrés par perfusion sans occasionner de réactions indésirables. Aucune réaction indésirable n'a été signalée lorsqu'un groupe de 22 patients a reçu 20 mg par perfusion avant et après une intervention chirurgicale. On a fait état d'un cas de réactions indésirables chez un patient ayant reçu 10 mg de zinc par une perfusion d'une durée de une heure pendant 5 jours consécutifs. Les réactions indésirables signalées comprenaient la tachycardie, l'hypothermie, la transpiration excessive et la vision trouble.

Un cas de surdosage, induit par une erreur locale d'ordonnance et causant la mort, a été signalé chez une personne recevant du zinc par voie intraveineuse. Une femme âgée de 72 ans et présentant une fistule entéro-cutanée produisant beaucoup de sécrétions a reçu par inadvertance une dose de 1 683 mg (7,4 g) de zinc par perfusion pendant une période de 60 heures. L'analyse du zinc sérique a révélé une concentration de zinc de 4 184 µg/100 mL. Les signes cliniques étaient l'oedème, la jaunisse, les vomissements, la diarrhée et l'oligurie.

Sept patients qui ont connu un surdosage accidentel (25 mg de zinc par litre de solution d'APT, ce qui équivaut à une dose de 50 à 70 mg de zinc par jour) ont présenté une hyperamylasémie (de 577 à 1 850 unités Klein; plage normale : 130 à 310).

Cuivre :

L'ingestion d'une quantité excessive de cuivre attribuable aux aliments et aux boissons conservés dans des contenants en cuivre ou en laiton, ou aux boissons vendues dans les distributeurs automatiques, a occasionné des maladies gastro-intestinales aiguës. Les réactions indésirables connues à la suite d'une ingestion de doses importantes de sulfate cuivrique (1 à 50 g) comprennent les nausées, les vomissements, un goût métallique dans la bouche, une sensation de brûlure dans l'oesophage et l'estomac, la colique, la diarrhée sanglante, des convulsions, l'hypotension et le coma, des lésions rénales accompagnées de nécrose rénale aiguë, la jaunisse associée aux lésions hépatiques et à l'hémolyse, l'anurie et l'oligurie, et l'anémie hémolytique.

Les symptômes de toxicité par le cuivre signalés comprennent la prostration, des modifications du comportement, la diarrhée, l'athrepsie progressive, l'hypotonie, la photophobie et l'oedème périphérique. On a noté que la D-pénicillamine est efficace comme antidote.

Manganèse :

Le manganèse est un élément relativement non toxique. Dans la documentation, on n'a fait état d'aucun cas de toxicité associée au manganèse chez les patients alimentés par solutions parentérales totales ou recevant du manganèse par voie orale.

La toxicité due au manganèse, le manganisme, est une maladie rare du système nerveux central qui peut apparaître à la suite d'une exposition prolongée à la poussière des émanations de minerais de manganèse produites dans le traitement de l'acier. La fièvre des fondeurs peut survenir à la suite d'une exposition à des concentrations élevées d'oxyde de manganèse; quelques cas de pneumopathie ont été associés à l'exposition au manganèse.

Chrome :

Le chrome trivalent est un élément relativement non toxique. Le chrome trivalent a été administré chez des patients alimentés par solutions parentérales totales et présentant une carence en chrome, à des doses atteignant 250 µg/jour pendant deux semaines, sans qu'ils ne manifestent de signes de toxicité associée au chrome.

Les symptômes de toxicité associée au chrome qui ont été signalés pour d'autres composés comprennent les nausées, les vomissements, l'anémie, la gastro-entérite et des lésions rénales et hépatiques.

Sélénium :

La toxicité chronique, associée à l'exposition au sélénium dans le cadre du travail ainsi qu'au contenu élevé de sélénium dans les aliments, l'eau et les suppléments administrés par voie orale ressemble à la toxicité associée à l'arsenic. La chute des cheveux, les rainures blanches et horizontales sur les ongles des doigts, le panaris superficiel, la fatigue, l'irritabilité, l'hyperréflexie, les nausées, les vomissements, une haleine d'ail et un goût métallique dans la bouche sont tous des facteurs qui caractérisent la toxicité. On a noté une sensibilité musculaire, des tremblements, une sensation de tête légère et une rougeur du visage à la suite d'une intoxication par le sélénium. Les concentrations sériques de sélénium sont élevées mais ne correspondent pas aux symptômes. La chimie du sang, l'hématologie et les tests de l'exploration fonctionnelle rénale et hépatique donnent habituellement des résultats normaux.

L'ingestion aiguë d'acide sélénieux est presque invariablement fatale. La stupeur, la dépression respiratoire, l'hypotension et la mort peuvent se manifester plusieurs heures après l'ingestion. L'hypotension grave apparaît après une contractilité diminuée produite par une cardiomyopathie toxique et une résistance vasculaire périphérique trop faible. Les anomalies observées en laboratoire comprennent la thrombopénie, la dysfonction hépatorénale et des concentrations sériques de créatine-kinase élevées.

L'électrocardiogramme peut montrer une élévation du segment ST et des modifications des ondes T caractéristiques de l'infarctus du myocarde. L'excrétion urinaire du sélénium est rapide.

Une insuffisance respiratoire terminale s'est installée après une ingestion d'acide sélénieux (15 mL de solution de bleu pour armes à feu) malgré le recours à une oxygénation extracorporelle sur oxygénateur à membrane. Le patient est décédé à la 18^e journée d'hospitalisation. La concentration plasmatique de sélénium a atteint 285 µg/mL à la première journée d'hospitalisation et est redevenue normale à la 4^e journée.

Il n'existe aucun antidote à la toxicité associée à l'acide sélénieux; on administre un traitement essentiellement abstentionniste (surveillance cardio-pulmonaire dans une unité de soins intensifs) et de soutien (perfusion intraveineuse, oxygénothérapie d'appoint et ventilation assistée, au besoin).

Iode :

Les symptômes de l'intoxication aiguë à la suite d'une ingestion d'iode sont principalement attribuables aux effets corrosifs de l'iode sur le tube digestif, soit un goût métallique désagréable dans la bouche, des vomissements, des douleurs abdominales et la diarrhée. Une anurie peut se manifester 1 à 3 jours plus tard; la mort peut être le résultat d'une insuffisance circulatoire, d'un oedème de la glotte occasionnant l'asphyxie, d'une pneumonie de déglutition ou d'un oedème pulmonaire. Une striction de l'oesophage peut s'installer si le patient survit au stade aigu. La dose fatale est habituellement de 2 ou 3 g.

L'intoxication aiguë par l'iode doit être traitée par de grandes quantités de liquides et d'électrolytes. Les symptômes de l'iodisme disparaissent rapidement après l'interruption de la prise du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie :

L'éventail recommandé des doses des six oligo-éléments administrées en pédiatrie est :

- Zinc :** Chez les enfants nés à terme, de la naissance à l'âge de 5 ans, on recommande 100 µg de zinc/kg/jour. Chez les enfants prématurés dont le poids corporel est de 3 kg ou moins, on recommande 300 µg de zinc/kg/jour.
- Cuivre :** On recommande une dose de 20 µg de cuivre/kg/jour.
- Manganèse :** On recommande une dose de 2 à 10 µg de manganèse/kg/jour.
- Chrome :** On recommande une dose additionnelle de 0,14 à 0,20 µg/kg/jour.
- Sélénium :** On recommande une dose de 3 µg de sélénium/kg/jour.
- Iodure :** On recommande une dose de 2 à 3 µg d'iode/kg/jour.

Administration :

La surveillance routinière des concentrations plasmatiques du zinc, du cuivre, du manganèse, du chrome, du sélénium et de l'iode est recommandée comme ligne directrice au moment de l'administration. Dans le cas de l'iode, une surveillance de la fonction thyroïdienne est également indiquée.

Zinc : Les concentrations de zinc plasmatiques normales varient d'environ 68 à 136 µg/100 mL. Il faut surveiller fréquemment les concentrations de zinc dans le sang chez les patients recevant une dose plus élevée que la dose d'entretien habituelle de zinc.

Cuivre : Bien que les concentrations de cuivre plasmatiques normales chez l'adulte se situent entre 90 et 130 µg/100 mL, les concentrations sériques normales chez les enfants nés à terme sont d'environ le tiers de ces dernières. On a noté que ces valeurs augmentent graduellement durant la première semaine de vie, tombent à l'âge de deux mois sous les concentrations observées chez les adultes, augmentent de nouveau à l'âge de trois mois pour se situer dans la plage des concentrations observées chez les adultes, et augmentent encore à

l'âge de huit mois pour atteindre une concentration au-delà de la plage des adultes et, les valeurs persistent à une telle concentration durant le reste de l'enfance.

Manganèse : Le manganèse est lié à la fois au sérum et aux érythrocytes. Les valeurs normales dans le sang humain ont été établies à 6 à 10 µg/mL.

Chrome : Les modifications du chrome sérique observées après une charge en glucose ou une injection d'insuline doivent être considérées avec prudence comme révélatrices du bilan en chrome. On a noté des concentrations sériques de 1 à 31 ng/mL. Les concentrations de chrome dans les cheveux fournissent une indication plus utile du bilan en chrome, avec 900 ppb chez les nouveau-nés, et 440 ppb chez les enfants âgés de 24 à 36 mois.

Sélénium : On a signalé que la plage des concentrations sanguines du sélénium est de 78 à 157 ng/mL dans le plasma, et de 70 à 229 ng/mL dans le sang entier.

Iode : Les concentrations sériques d'iode chez les sujets en santé sont de 0,08 à 0,60 µg/100 mL. La fonction thyroïdienne est un indicateur plus réaliste des besoins en iode, car l'iode lié aux protéines (PEI) ou l'iode extractible par le butanol (BEI) du sérum correspondent raisonnablement bien au niveau d'activité thyroïdienne; les limites normales sont de 3 à 8 µg/100 mL dans le sérum.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique :

Dénomination commune (Dénomination chimique)	Formule moléculaire	Poids moléculaire
A. Sulfate de zinc (Sulfate de zinc heptahydrate)	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	287,5
B. Sulfate cuivrique (Sulfate de cuivre pentahydrate)	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	249,68
C. Sulfate de manganèse (Sulfate de manganèse monohydrate)	$MnSO_4 \cdot H_2O$	169,01
D. Chlorure de chrome	$CrCl_3 \cdot 6H_2O$	266,5

(Chlorure de chrome (CrCl ₃) hexahydrate)		
E. Acide sélénieux (Dioxyde de sélénium, monohydrate)	H ₂ SeO ₃	128,97
F. Iodure de sodium (Iodure de sodium)	NaI	149,89

Description :

Le produit Micro +6 Pédiatrique est un supplément stérile à éléments multiples renfermant six oligo-éléments, utilisé comme supplément dans l'alimentation parentérale totale (APT).

Le sulfate de zinc est un cristal ou une poudre blanche cristalline inodore, incolore, transparente, facilement efflorescente, de saveur métallique astringente et soluble dans l'eau.

Le sulfate de cuivre se présente sous forme de poudre cristalline bleue. Il devient lentement efflorescent à l'air sec. Sa solution présente une acidité au test du papier tournesol. Il est facilement soluble dans l'eau et la glycérine, très soluble dans l'eau bouillante et légèrement soluble dans l'alcool.

Le sulfate de manganèse se présente sous forme de cristal rouge pâle légèrement efflorescent ou de poudre inodore de couleur pourpre. Il est soluble dans l'eau et insoluble dans l'alcool.

Le chlorure de chrome est un cristal inodore légèrement déliquescent de couleur vert foncé. Il est soluble dans l'eau et l'alcool, légèrement soluble dans l'acétone et quasiment insoluble dans l'éther.

L'acide sélénieux est un cristal blanc ou incolore, efflorescent à l'air sec et hygroscopique à l'humidité. Il est insoluble dans l'eau et l'alcool.

L'iodure de sodium se présente sous forme de cristaux incolores et inodores, ou de poudre cristalline blanche. Il est déliquescent à l'humidité, et présente une teinte brune en se

décomposant. Il est très soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'alcool et la glycérine.

Composition :

Chaque mL contient :

Zinc (sous forme de sulfate de zinc heptahydrate)	3 mg/mL
Cuivre (sous forme de sulfate cuivrique pentahydrate)	0,4 mg/mL
Manganèse (sous forme de sulfate de manganèse monohydrate)	0,1 mg/mL
Chrome (sous forme de chlorure de chrome hexahydrate)	4 µg
Sélénium (sous forme de dioxyde de sélénium, monohydrate)	20 µg
Iode (sous forme d'iodure de sodium)	60 µg
Eau pour injection	q.s.

De l'acide nitrique est employé pour ajuster le pH à environ 2,0.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage :

Conserver à une température de 15 à 30°C à l'abri de la lumière et ne peut être congelé.

Dilution pour administration par voie intraveineuse :

On recommande l'addition aseptique de Micro +6 Pédiatrique sous une hotte à flux laminaire aux solutés d'acides aminés/dextrose pour alimentation parentérale totale. Les solutions diluées doivent être employées dans les 24 heures suivant la dilution.

Si la solution et son contenant le permettent, les solutés doivent être examinés visuellement avant d'être administrés, afin d'en déceler toute particule ou changement de couleur.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Micro +6 Pédiatrique sans agent de conservation, est disponible en fioles ambrées à usage unique de 10 mL, boîtes de 10.

RÉFÉRENCES

1. Tasman-Jones C, Kay RG, Lee SP. Zinc and copper deficiency with particular reference to parenteral nutrition. *Surg Ann* 1978; 10: 23-52.
2. Phillips GD, Odgers CL. Parenteral nutrition: current status and concepts. *Drugs* 1982; 23: 276-323.
3. Underwood EJ. Trace elements in human and animal nutrition 4th ed. New Academic Press 1977; 56-108, 170-242, 258-346.
4. Report of a WHO expert group on trace elements in human nutrition. *Tech Rep Ser Wld Hlth Org No 532*, 1973; 9-14, 20-4.
5. Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979; 76: 458-467.
6. Zlotkin SH. Total parenteral nutrition in children. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32 (2): 381-400.
7. Howard L, Michalek AV. Home parenteral nutrition (HPN). *Ann Rev Nutr* 1984; 4: 69-99.
8. Reynolds JE, ed. *Martindale: the extra pharmacopeia*. The Pharmaceutical Press, London 1982; 930-2, 937, 943-6, 1184-5.
9. Freund H, Atamian S, Fischer JE. Chromium deficiency during total parenteral nutrition (TPN). *JAMA* 1979; 241: 496-8.
10. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 531-8.
11. Fell GS, Hall D, Shenkin A. Chromium requirements during intravenous nutrition, in Shapcott D, Hubert J, eds: *Chromium in nutrition and metabolism*, North-Holland Biomedical Press, Elsevier 1979; 105-11.
12. Grieg PD, Baker JP, Jeejeebhoy KN. Metabolic effects of total parenteral nutrition. *Ann Rev Nutr* 1982; 2: 179-99.
13. Combs GF, Combs SB. Ch 8. Selenium in human nutrition and health. In: *The role of selenium in nutrition*. Academic Press 1986; 327-99.

14. Levander OA, Burk RF. Report on the 1986 A.S.P.E.N. Research workshop on selenium in clinical nutrition. *JEPN* 1986; 10: 545-9.
15. Van Rij AM, Thomson CD, McKenzie JM, Robinson MF. Selenium deficiency in total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2076-85.
16. Phillips GD, Garnys VP. Parenteral administration of trace elements to critically ill patients. *Anaesth Intens Care* 1981; 9: 221-5.
17. Ulmer DD. Medical intelligence: current concepts: trace elements. *N Eng J Med* 1977; 297: 318-21.
18. Expert Panel, AMA Department of Foods and Nutrition. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. *JAMA* 1979; 241: 2051-4.
19. Ellenhorn MJ, Barceloux DG, eds. *Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. Elsevier Science Publishing Co Inc, New York 1988; 1020, 1022-3, 1047-8, 1059-60, 1064-5.
20. Product Monograph M.T.E-4 and M.T.E-4 Concentrated, Novopharm/Lyphomed Pharmaceutical Co., 1988.
21. Ricour C, Gros J, Maziere B, Comar D. Trace elements in children on total parenteral nutrition (TPN). *Acta Chir Scand Suppl* 1975; 466: 22-3.
22. Nichoalds GE. Iodide. In: Baumgartner TG, ed. *Clinical guide to parenteral micronutrition*. Melrose Park Ill. Educational Publications Ltd 1984; 157-63.