

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MICRO+ 6

6 oligo-éléments pour injection

Concentré

Zinc	5 mg/mL
Cuivre	300 mcg/mL
Manganèse	55 mcg/mL
Chrome	10 mcg/mL
Sélénium	60 mcg/mL
Iodure	75 mcg/mL

Norme du fabricant

Oligo-éléments multiples

Sandoz Canada Inc.
110 rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date de révision :
9 novembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 237994

MICRO+® 6 Concentré

6 oligo-éléments pour injection

Oligo-éléments multiples

Zinc	5 mg/mL
Cuivre	300 mcg/mL
Manganèse	55 mcg/mL
Chrome	10 mcg/mL
Sélénium	60 mcg/mL
Iodure	75 mcg/mL

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Zinc

Le zinc est un élément nutritif essentiel qui est important dans plusieurs systèmes enzymatiques soit comme métalloenzyme, soit comme activateur enzymatique. Plus de 70 différentes métalloenzymes de zinc ont été distinguées incluant l'anhydrase carbonique, la phosphatase alcaline, l'alcool déshydrogénase, la procarboxypeptidase, la superoxyde dismutase, la glycéraldéhyde-3-P déshydrogénase et la rétinène réductase.

Une métalloenzyme de zinc est également impliquée dans la synthèse de l'ARN et de l'ADN, de là son importance dans le processus normal de croissance et de développement. Le zinc facilite la guérison des blessures et aide à maintenir les sens du goût et de l'odorat et l'hydratation normale de la peau.

La distribution du zinc est répandue et non uniforme, les plus fortes concentrations se trouvant dans les yeux, la prostate, les reins, le foie, les muscles, les os, les dents (émail dentaire), les cheveux, les ongles et la peau. On trouve 75 à 88 % de la totalité du zinc du sang normal dans les globules rouges, 12 à 22 % dans le plasma et 3 % dans les leuco-cytes. Les taux normaux de zinc sont de 8,8 mcg/mL dans le sang entier, 1,21 mcg/mL dans le plasma, et 14,4 mcg/mL dans les érythrocytes.

Lors d'une étude chez 99 jeunes hommes en santé, on a rapporté une concentration moyenne de zinc sérique de 102 mcg/100 mL (intervalle : 68 à 136). Trente à quarante pour cent du zinc plasmatique sont liés à l'alpha-2-macroglobuline et soixante à soixante-dix pour cent sont faiblement liés à l'albumine.

De profonds changements dans les taux sanguins de zinc sont observés lors de plusieurs maladies et sous des conditions de stress. On a rapporté des taux de zinc plasmatique sous la normale chez les patients avec des tumeurs malignes, de l'athérosclérose, une cirrhose du foie causée par l'alcoolisme et d'autres maladies du foie, la tuberculose et après de graves blessures des tissus, quelle qu'en soit l'origine.

Le zinc est absorbé principalement au niveau de l'intestin grêle. La voie principale

d'excrétion du zinc est par les selles qui contiennent la totalité du zinc endogène excrété (sécrétions pancréatiques et intestinales) et le zinc qui n'a pas été absorbé de l'alimentation. De faibles quantités de zinc sont éliminées dans l'urine (0,3 à 0,6 mg/jour). Cependant, une zincurie cumulative a été observée à la suite d'opérations majeures, de graves brûlures, de néphrose, de cirrhose du foie due à l'alcoolisme, de porphyrie hépatique et d'inanition. Le zinc est également éliminé via la sueur, les cheveux et la peau exfoliée.

Chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale recevant une alimentation parentérale totale (APT), une excrétion anormale de zinc est survenue par les voies gastro-intestinales dans les selles de diarrhée et par le liquide intestinal perdu par la succion et l'écoulement fistulaire.

Des déficiences en zinc surviennent lors d'alimentation parentérale totale prolongée et dans certains cas, lors de courtes périodes d'alimentation parentérale totale particulièrement chez les patients souffrant d'entéropathies chroniques. Les patients recevant une alimentation parentérale totale et ayant une déficience en zinc sont de façon caractéristique apathiques, déprimés et développent de la diarrhée, de l'alopecie et une éruption eczémateuse moite dans le pli naso-labial, suivi de lésions bulleuses ou pustuleuses sur d'autres parties du visage, de l'aîne, et sur les mains et les pieds. Ces conditions sont renversées ou soulagées par l'administration de zinc. Quelques-uns ou tous ces symptômes de déficience en zinc ont été rapportés chez les adultes, les enfants et les bébés pré-maturés. Les manifestations cliniques les plus prédominantes rapportées étant des lésions de la peau et de la diarrhée ressemblant aux symptômes d'acrodermatite entéropathique.

Les niveaux de zinc plasmatique diminuent aussi chez les bébés prématurés maintenus sous alimentation parentérale totale sans supplément. Durant les 10 à 12 dernières semaines de grossesse, les deux tiers des réserves de zinc du nourrisson sont transférés de la mère. Cette population de patients a de grands risques de développer une déficience en zinc parce qu'ils sont nés avec de faibles réserves corporelles, qu'ils ont besoin de zinc pour la croissance et que leur bilan de zinc peut être négatif jusqu'à 60 jours après leur naissance.

Ainsi, l'addition de zinc durant l'alimentation parentérale totale prévient le développement des symptômes de carence suivants : la xérophtalmie, l'hypoguesie, l'anorexie, la dysosmie, la géophagie, l'hypogonadisme, le retard de croissance et l'hépatosplénomégalie.

Cuivre

Le cuivre est un élément nutritif essentiel qui est important dans plusieurs systèmes enzymatiques soit comme métalloenzyme ou comme activateur enzymatique tels que : le cytochrome-c-oxydase, la dopamine- β -hydroxylase, la monoamine-oxydase, la super-oxyde dismutase, la tyrosinase, l'urate oxydase, la céruloplasmine, la ferroxidase et la métallothionine.

L'importance clinique du cuivre est reliée au développement et au maintien des liaisons protéiques du collagène, à la structure et au fonctionnement du système nerveux central, au métabolisme du fer, à l'érythropoïèse et à la pigmentation.

Chez l'homme, les plus fortes concentrations de cuivre se trouvent dans le foie et le cerveau. Le cuivre est absorbé principalement au niveau de l'estomac et du jéjunum; cependant, le mécanisme exact d'absorption n'est pas clair.

Les taux sériques et plasmatiques normaux se situent entre 90 et 130 mcg/100 mL (moyenne approximative de 110 mcg/100 mL).

Le cuivre absorbé est faiblement lié à l'albumine sérique et aux acides aminés pour le transport et pour l'échange avec les tissus. Après avoir atteint le foie, le cuivre est soit emmagasiné, soit relâché pour incorporation dans l'érythrocupréine, la céruloplasmine et les nombreux enzymes contenant du cuivre.

Environ 60 % du cuivre dans les globules rouges sont associés à l'érythrocupréine alors que le reste est plus faiblement lié aux protéines.

Le cuivre dans le plasma est présent sous deux formes principales dont 90 % sont fortement liés 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, les hormones et la grossesse influent sur les concentrations plasmatiques et hépatiques du cuivre.

Le cuivre est excrété principalement dans la bile (approximativement 80 %) sous forme d'un complexe protéinique non absorbable, 18 % via la paroi intestinale et 2 à 3 % via l'urine. Ainsi, l'ingestion de 2 à 5 mg de cuivre par jour résulterait en des pertes de cuivre de 0,6 à 2 mg par jour, dont 0,01 à 0,06 mg dans l'urine. Comparativement, de faibles quantités sont perdues par le biais des menstruations et de la transpiration.

Une carence en cuivre a été signalée chez les bébés nourris au lait de vache et chez les bébés sous alimentés réhabilités par des diètes à haute teneur en calories et à faible teneur en cuivre. Les symptômes alors rencontrés incluent l'anémie, l'hypoprotéïnémie, de faibles taux sériques de cuivre et de fer, la neutropénie, la diarrhée et les changements osseux rappelant le scorbut.

Les adultes et les enfants recevant une alimentation parentérale totale sans suppléments de cuivre ont démontré ces mêmes symptômes avec une diminution parallèle du cuivre plasmatique.

L'ajout de cuivre durant une APT aide à prévenir le développement des symptômes de déficience suivants : la leucopénie, la neutropénie, l'anémie, une diminution du taux de céruloplasmine, une formation diminuée de transferrine et une déficience secondaire en fer.

Manganèse

Le manganèse, un élément essentiel, est un composant de plusieurs métalloenzymes, de la pyruvate-carboxylase et de la superoxyde dismutase, et un cofacteur d'un grand nombre de systèmes enzymatiques incluant la polymérase, la galactotransférase, l'arginase et la

cholinestérase.

Le manganèse alimentaire est faiblement absorbé. Il est estimé que le corps d'un homme normal de 70 kg contient de 12 à 20 mg de manganèse. Cette quantité relativement faible est largement répartie sans concentration remarquable. Cependant, la concentration du manganèse tend à être plus élevée dans les tissus riches en mitochondries (foie, reins et pancréas). L'emmagasiner d'une réserve de manganèse ne se produit habituellement pas.

Le manganèse plasmatique est lié à une β_1 -globuline, la transferrine. Les taux normaux de manganèse dans le sang entier varient entre 6 et 10 mcg/L.

La bile est la voie principale d'excrétion du manganèse et le foie semble maintenir l'homéostasie du manganèse. Cependant, lorsque la voie biliaire est bloquée ou surchargée, la sécrétion par des voies auxiliaires (les sucs pancréatiques et les parois du duodénum, du jéjunum et de l'iléon) augmente. L'excrétion urinaire, qui est négligeable, peut être augmentée par l'administration d'agents chélateurs.

Une déficience en manganèse a été démontrée chez de nombreux animaux et chez un sujet humain déficient en vitamine K dont les symptômes ont inclus un retard de la coagulation du sang, une légère dermatite évanescence; des cheveux et de la barbe qui prennent une teinte rouge; un ralentissement dans la pousse des cheveux, des ongles et de la barbe; des nausées et des vomissements occasionnels; une diminution coïncidente des phospholipides et des triglycérides sériques; et une perte de poids modérée.

L'administration de manganèse aide à prévenir les symptômes de déficience comme la nausée et les vomissements, la perte de poids, la réduction des taux plasmatiques de phospholipides et de triglycérides, la dermatite et les changements dans la pousse des cheveux et dans leur couleur.

Chrome

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

La distribution du chrome se fait dans tout le corps en faibles concentrations, sans concentration spéciale dans un tissu en particulier. Le chrome plasmatique est lié à la sidérophilline (transferrine), une β_1 -globuline. On a rapporté des taux sériques de 1 à 31 ng de chrome par mL. L'absorption par les tissus est rapide avec une clairance plasmatique qui a lieu en plusieurs jours. Puisqu'il ne semble pas y avoir d'équilibre entre le chrome plasmatique et le chrome tissulaire, les taux sanguins ne sont pas considérés comme des indicateurs précis de l'état du chrome corporel.

L'administration de suppléments chromiques aux patients présentant une déficience en chrome peut favoriser une normalisation de la courbe de tolérance au glucose à partir de la courbe diabétoïde typique à la déficience chromique. Ce résultat est considéré comme un

indice plus significatif des taux de chrome.

Le chrome est excrété principalement dans l'urine (5 à 10 mcg/jour) avec de petites quantités perdues dans les selles via la bile et l'intestin grêle. Chez les sujets ne recevant pas d'alimentation parentérale totale, on rapporte un chrome urinaire de moins de 5 mcg/jour, tandis que les patients recevant une alimentation parentérale totale ont excrété des taux beaucoup plus élevés, allant de 10 à plus de 100 mcg de chrome par jour. L'équilibre chromique chez les patients recevant une alimentation parentérale totale peut être déterminé par l'indice d'absorption et d'excrétion du chrome.

Lorsque le chrome fut administré aux diabétiques par voie intraveineuse, on a remarqué des taux accrus de chrome dans les urines en comparaison à ceux de personnes normales.

Un supplément de chrome durant l'alimentation parentérale totale aide à prévenir les symptômes de déficience qui incluent une diminution de la tolérance au glucose, l'ataxie, la neuropathie périphérique et un état confusionnel semblable à l'encéphalopathie hépatique légère ou modérée.

Sélénium

Le sélénium est un composé essentiel de la peroxydase glutathione, une enzyme qui aide à prévenir le dommage oxydatif aux cellules causé par les peroxydes et les radicaux libres.

L'absorption, la rétention et la distribution du sélénium à travers le corps ainsi que les quantités, les formes et les voies d'excrétion varient selon les formes chimiques, et les quantités d'éléments ingérées, et avec les taux alimentaires d'autres éléments tels l'arsenic et le mercure.

Le sélénium est absorbé au niveau de l'intestin grêle et est largement distribué dans les tissus incluant le foie, la peau, les muscles, les reins, les poumons, le cerveau, les testicules, les ovaires, le cœur, la rate, la thyroïde, le pancréas, l'émail dentaire ainsi que les ongles des doigts.

On a démontré que les taux sanguins de sélénium varient géographiquement selon les concentrations de sélénium dans le sol et la nourriture. On rapporte des taux de sélénium dans le sang entier variant entre 150 ng/mL pour les régions déficientes en sélénium et 3 200 ng/mL pour une zone riche en sélénium (en Chine). Des études en Amérique du Nord ont rapporté des taux entre 70 et 229 ng/mL dans le sang entier et de 78 à 157 ng/mL dans le plasma.

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

Une cardiomyopathie des enfants et des jeunes femmes en Chine, qu'on identifie sous le nom de maladie de Keshan, est la seule condition clinique qui a été fermement liée à la déficience en sélénium. On a démontré que les taux plasmatiques de sélénium diminuent durant l'alimentation parentérale totale, par contre, on ne rencontre pas de symptômes de

déficience en sélénium chez tous les patients recevant une alimentation parentérale totale. Plusieurs facteurs peuvent influencer le développement d'une déficience en sélénium. Ceux-ci incluent la situation géographique, l'état nutritionnel et clinique, des pertes gastro-intestinales excessives, l'âge, le volume de liquide administré et la durée de la déficience en sélénium lors de l'alimentation parentérale totale. Plusieurs cas de cardiomyopathies sont survenus chez des patients recevant une alimentation parentérale totale. On a rapporté des douleurs musculaires et des faiblesses durant l'alimentation parentérale totale, qui ont répondu à un ajout de sélénium.

L'ajout de sélénium durant l'alimentation parentérale totale aide à prévenir le développement des symptômes de déficience suivants : la cardiomyopathie, les douleurs musculaires et les faiblesses.

Iode

L'iode est un oligo-élément essentiel à la diète humaine. C'est un facteur important dans les processus d'oxydation cellulaire. Il est également nécessaire dans la formation des hormones thyroïdiennes suivantes : thyroglobuline, thyroxine et triiodothyronine. Les manifestations d'une déficience en iode sont celles d'une déficience en hormones thyroïdiennes. Lorsque l'iode provenant de la diète limite l'excrétion de la thyroïde, le métabolisme basal est diminué de façon réversible.

L'hypothalamus sécrète le facteur de libération de la thyrotropine (TRF), un peptide qui provoque la sécrétion de l'hormone stimulante de la thyroïde (TSH). La TSH stimule la glande thyroïde à sécréter ses hormones et à emmagasiner de l'iodure. À leur tour, les hormones thyroïdiennes inhibent la sécrétion de la TRF par l'hypothalamus et de la TSH par la glande pituitaire, maintenant ainsi le taux plasmatique des hormones thyroïdiennes normal.

Étant donné que les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans la métamorphose animale, la croissance et la différenciation cellulaire suggèrent que ces hormones agissent au niveau du contrôle de l'expression génétique.

Les hormones thyroïdiennes et donc l'iode s'avèrent essentiels à la croissance durant les premières années de la vie. L'athyréose peut mener à un certain type de nanisme rencontré dans des régions présentant de graves cas de goitre et peut être traitée par l'administration d'iode.

Le goitre endémique, lorsqu'il est sévère, est fréquemment associé au crétinisme endémique qui, lui, est caractérisé par un retard mental, de la surdité, de la surdimutité, un retard de croissance, des malformations neurologiques, ainsi que de l'hypothyroïdisme.

Les hormones thyroïdiennes sont importantes pour le développement des gonades et des organes sexuels secondaires.

Parmi les traits les plus distinctifs de la déficience en iode, on trouve des changements au niveau de la peau et des cheveux.

Les concentrations en iode des aliments varient selon la disponibilité de l'iode dans le sol ou selon la quantité et la nature des fertilisants utilisés. L'ingestion totale d'iode dépend plus de la source des aliments composant l'alimentation que du choix ou de la proportion des différents aliments, sauf pour ceux d'origine marine ou lorsqu'on utilise un additif iodé comme le sel de table.

L'iode sous forme d'iodure inorganique est absorbé rapidement et presque entièrement à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal. Les acides aminés iodés sont absorbés plus lentement et moins complètement, ou bien sont décomposés et absorbés sous forme d'iodure.

Le corps humain adulte en santé renferme un total de 15 à 20 mg d'iode dont 70 à 80 % se trouvent dans la glande thyroïde. Les muscles squelettiques contiennent la deuxième plus grande proportion de tout l'iode corporel. L'iode est également présent au niveau de la glande pituitaire, des glandes salivaires et de la bile. L'iode est présent dans les tissus sous forme inorganique et organique liée. La concentration d'iode salivaire est proportionnelle à la concentration d'iode organique du plasma. L'iode sérique lié aux protéines (PBI) ou l'iode sérique extractible au butanol (BEI) correspond relativement bien au niveau d'activité thyroïdienne chez l'homme. Chez les adultes, le taux d'iode sérique se situe entre 4 et 8 ou 3 et 7,5 mcg/100 mL avec une moyenne près de 5 à 6 mcg/mL. On rapporte que le colostrum humain en contient entre 50 et 240 mcg/L, avec 40 à 80 mcg/L dans le lait humain, lorsque la lactation est établie.

La réserve d'iodure est constamment réapprovisionnée, de façon exogène par l'alimentation et de façon endogène par la salive, le suc gastrique et par la décomposition des hormones thyroïdiennes. Le taux d'extraction de l'iodure des réserves d'iodure inorganique du plasma par la thyroïde et les reins est exprimé sous forme de clairance thyroïdienne et rénale. Chez l'homme normal, la clairance totale se fait à un taux d'environ 50 mL/min à tous les niveaux d'iodure plasmatique examinés. La clairance thyroïdienne est sensible aux changements des concentrations plasmatiques et varie selon l'activité de la glande. Chez l'adulte normal, la thyroïde élimine 10 à 20 mL/min.

L'iode est excrété principalement dans l'urine, avec de plus faibles quantités rencontrées dans les selles et la sueur. Le taux d'iode urinaire excrété correspond bien à la concentration d'iodure plasmatique et à la réabsorption par la thyroïde d'iode marqué. La limite inférieure des taux urinaires normaux semble être 75 mcg/g de créatinine chez l'adulte mâle, 50 mcg/g chez l'adolescent et 32,5 mcg/g chez l'enfant entre 5 et 10 ans. Presque tout l'iode hormonal est dégradé par le foie et l'iodure retourne dans les réserves corporelles d'iodure, très peu apparaissant dans les selles.

Pendant l'alimentation parentérale totale de courte durée, une déficience en iode a peu de chances de survenir, sauf peut-être chez les patients souffrant d'entéropathies chroniques; cependant, une alimentation parentérale totale de longue durée peut nécessiter des suppléments d'iode.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Micro+ 6 Concentré est indiqué comme supplément aux solutions intraveineuses pour alimentation parentérale totale. Son utilisation 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

Micro+ 6 Concentré est une solution hypotonique qui devrait 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 Concentré, on doit interrompre l'administration des solutions pour APT immédiatement.

On ne doit pas administrer Micro+ 6 Concentré non dilué par injection directe dans une veine périphérique en raison de la possibilité de phlébite au niveau du site d'infusion. Une sensibilisation occasionnelle à l'iode peut entraîner un choc anaphylactique. On devrait évaluer la sensibilité des patients à l'iode avant d'administrer Micro+ 6 Concentré.

L'excès de manganèse peut entraîner un dépôt dans les ganglions de la base du cerveau et provoquer des effets toxiques qui se manifestent de manière symptomatique par des signes et symptômes de type Parkinson, en plus d'autres symptômes neuropsychiatriques.

PRÉCAUTIONS

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

On devrait également tenir compte de la possibilité de rétention du cuivre et du manganèse chez les patients présentant une obstruction biliaire et on devrait prendre les précautions nécessaires étant donné que le cuivre et le manganèse sont éliminés dans la bile. Les taux sanguins de manganèse et de cuivre et la fonction hépatique doivent être contrôlés régulièrement (tous les mois) chez ces patients. Micro+ 6 doit être arrêté si les niveaux de manganèse et de cuivre augmentent jusqu'à la plage potentiellement toxique.

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

On devrait tenir compte de la possibilité de rétention du sélénium chez les patients présentant une dysfonction rénale et/ou un mauvais fonctionnement gastro-intestinal étant donné que le sélénium est éliminé dans les urines et en plus petite quantité, dans les selles.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aucune réaction indésirable n'a été rapportée, associée aux quantités de zinc, de cuivre, de manganèse, de chrome ou de sélénium présentes dans ce produit. Les quantités sont minimales et les symptômes de toxicité sont peu probables lorsqu'on administre les doses suggérées. Cependant, on a rapporté des réactions indésirables associées à l'iode.

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

L'iode peut occasionner des réactions allergiques qui peuvent inclure l'urticaire, l'angioedème, l'hémorragie cutanée ou le purpura, la fièvre, l'arthralgie, la lymphadénopathie et l'éosinophilie.

L'administration prolongée du produit peut entraîner l'iodisme, bien que certaines des réactions pourraient 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 œdème pulmonaire peut apparaître. Les réactions cutanées comprennent des éruptions acnéiformes ou graves (iodide). On a rapporté 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 habituellement rapidement lorsque l'administration de l'iode est interrompue.

SURDOSAGE

Zinc

Le zinc est un élément relativement non toxique mais une toxicité peut survenir avec l'administration orale, l'inhalation et l'hémodialyse. L'ingestion de quantités excessives de zinc résulte habituellement des aliments ou des boissons mis en boîte dans des contenants galvanisés et se manifeste par de la diarrhée, des vomissements et de la fièvre. On a signalé

dans un article médical un cas d'intoxication à la suite de l'inhalation d'oxyde de zinc causant de la fièvre, des maux de tête et des vomissements. En 1972, on a signalé un cas d'empoisonnement dû au zinc chez un patient sous hémodialyse faite avec de l'eau contaminée par le zinc. Le patient a développé de la nausée, des vomissements, de la fièvre et une anémie sévère.

Des perfusions de 40 à 80 mg de zinc par jour ont été utilisées sans effet néfaste apparent. On n'a signalé aucune réaction indésirable lorsqu'un groupe de 22 patients a reçu une perfusion de 20 mg avant et après la chirurgie. On a signalé des réactions indésirables lorsqu'on a perfusé une dose quotidienne de 10 mg de zinc sur une période d'une heure pendant 5 jours. Les effets secondaires étaient la tachycardie, l'hypothermie, une sudation abondante et une vision brouillée.

Un décès est survenu à la suite d'une dose excessive de zinc par voie intraveineuse dû à une erreur locale de prescription. Une femme de 72 ans ayant une fistule entérocutanée de débit élevé a reçu par erreur 46 mmol de sulfate de zinc (7,4 g) par infusion sur une période de 60 heures. L'analyse de son zinc sérique a révélé un taux de zinc de 4184 mcg/100 mL. Les manifestations cliniques furent l'œdème, la jaunisse, les vomissements, la diarrhée et l'oligurie.

Sept patients qui ont reçu une dose excessive par erreur (25 mg zinc/litre de solution d'alimentation parentérale totale; l'équivalent de 50 à 70 mg de zinc/jour) ont manifesté de l'hyperamylasémie (557 à 1 850 unités Klein; normale : 130 à 310).

Cuivre

L'ingestion d'un excès de cuivre due à la conservation de nourriture ou de boissons dans des récipients en cuivre ou en laiton, et aux boissons provenant de machines distributrices, a provoqué des maladies gastro-intestinales aiguës. Les réactions indésirables survenues après l'ingestion de larges doses de sulfate de cuivre (1 à 50 g) incluent les nausées, les vomissements, un goût métallique, une sensation de brûlure dans l'œsophage et dans l'estomac, la colique, la diarrhée saignante, des convulsions, de l'hypotension et un coma, des lésions rénales avec nécrose rénale aiguë, la jaunisse associée à une lésion hépatique et à l'hémolyse, l'anurie et l'oligurie, et l'anémie hémolytique.

Les symptômes de toxicité au cuivre qui ont été signalés incluent la prostration, un changement de comportement, la diarrhée, le marasme progressif, l'hypotonie, la photophobie et l'œdème périphérique. On a rapporté que la D-pénicillamine est un antidote efficace.

Manganèse

Un excès de manganèse peut entraîner un dépôt dans les ganglions de la base du cerveau, ce qui peut être mis en évidence par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et peut se manifester de manière symptomatique par des signes et symptômes de type Parkinson en plus d'autres symptômes neuropsychiatriques. Un syndrome de fièvre des fondeurs peut survenir après une exposition à de fortes concentrations d'oxyde de manganèse; quelques cas de pneumonie ont été associés à une exposition au manganèse.

Chrome

Le chrome trivalent est un élément relativement non toxique. Le chrome trivalent a été administré à des patients recevant une alimentation parentérale totale, démontrant une déficience chromique à des doses allant jusqu'à 250 mcg/jour pendant deux semaines, sans aucun signe de toxicité chromique.

Des symptômes de toxicité chromique qui ont été rapportés pour d'autres composés incluent la nausée, les vomissements, l'anémie, la gastro-entérite et les lésions rénales et hépatiques.

Sélénium

La toxicité chronique au sélénium due soit à une exposition professionnelle, à un contenu élevé en sélénium dans l'eau et la nourriture ou dans des suppléments oraux, ressemble à la toxicité due à l'arsenic. Cette toxicité est caractérisée par une perte de cheveux, des stries blanches horizontales sur les ongles des mains, de la paronychie, de la fatigue, de l'irritabilité, des réflexes exagérés, des nausées, des vomissements, une haleine d'ail et un goût métallique. On observe de la sensibilité musculaire, des tremblements, des étourdissements et des rougeurs faciales lors d'un empoisonnement au sélénium. Les taux sériques de sélénium sont élevés, mais ne correspondent pas bien aux symptômes. Les analyses biochimiques du sang, l'hématologie ainsi que les tests des fonctions hépatique et rénale sont habituellement normaux.

Des fortes ingestions d'acide sélénieux sont presque invariablement fatales. La stupeur, une dépression respiratoire, de l'hypotension et la mort peuvent survenir plusieurs heures après l'ingestion. L'hypotension sévère se développe à la suite d'une contractilité diminuée due à une cardiomyopathie toxique et à une résistance vasculaire périphérique beaucoup trop faible. Les anomalies des tests de laboratoire incluent la thrombocytopénie, la dysfonction hépatorenale modérée et les taux sériques élevés de créatine kinase. L'électrocardiogramme peut indiquer des élévations ST et des changements dans l'onde T caractéristiques à l'infarctus du myocarde. L'excrétion urinaire du sélénium est rapide. On a remarqué un arrêt respiratoire terminal après l'ingestion d'acide sélénieux (15 mL de solution de bleu pour armes à feu) malgré l'utilisation d'un oxygénateur extra-corporel à membrane. La mort est survenue au 18^e jour d'hospitalisation. Le taux plasmatique de sélénium a atteint 285 mcg/mL le premier jour d'hospitalisation et est revenu à un taux normal la quatrième journée.

Il n'existe pas d'antidote à la toxicité à l'acide sélénieux; le traitement consiste en une prise en charge non interventionniste (un contrôle cardio-pulmonaire dans une unité de soins intensifs) et en un traitement de soutien (une infusion intraveineuse, une supplémentation en oxygène et de la ventilation selon les besoins).

Iode

Les symptômes d'empoisonnement aigu à la suite de l'ingestion d'iode sont principalement dus à ses effets corrosifs au niveau du tractus gastro-intestinal; surviennent alors un goût métallique désagréable, des vomissements, des douleurs abdominales et de la diarrhée. De l'anurie peut survenir un à trois jours plus tard; la mort peut résulter d'un arrêt circulatoire, de l'œdème de la glotte résultant en asphyxie, d'une pneumonie d'aspiration ou de l'œdème

pulmonaire. Un rétrécissement de l'œsophage peut survenir si le patient survit à la phase aiguë. La dose fatale est habituellement de 2 ou 3 g.

Un empoisonnement aigu à l'iode devrait être traité par l'administration abondante de liquides et d'électrolytes. Les symptômes d'iodisme disparaissent peu après avoir cessé l'administration de la drogue.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

L'éventail des doses suggérées des six oligo-éléments est :

Zinc

Adultes

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, la dose intraveineuse suggérée est de 2,5 à 5 mg de zinc par jour.

Chez l'adulte en état catabolique aigu, on suggère une dose additionnelle de 2 mg de zinc/jour.

Chez l'adulte stable présentant une perte liquidienne au niveau de l'intestin grêle, on recommande une dose additionnelle de 12,2 mg de zinc par litre de solution pour APT ou une dose additionnelle de 17,1 mg de zinc par kilogramme de selles ou de matières fécales s'écoulant par l'iléostomie.

Pédiatrie

On recommande 50 à 250 mcg de zinc/kg/jour chez les nourrissons nés à terme et 50 mcg de zinc/kg/jour chez les enfants.

Chez les nourrissons prématurés dont le poids corporel est de 3 kg ou moins, on recommande 400 mcg de zinc/kg/jour.

Cuivre

Adultes

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, on suggère une dose additive de 0,3 à 0,5 mg de cuivre par jour.

Pédiatrie

Pour les prématurés < 3 kg, les nourrissons et les enfants, la dose suggérée est de 20 mcg de cuivre/kg/jour.

Manganèse

Adultes

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, on suggère une dose additive de 55 mcg de manganèse par jour.

Pédiatrie

Pour les patients pédiatriques, on recommande une dose de 1 mcg de manganèse/kg/jour avec une dose maximale quotidienne totale de 15 mcg de manganèse.

Chrome

Adultes

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, on suggère une dose additive de 10 à 15 mcg de chrome par jour.

L'adulte dont le métabolisme est stable et qui présente une perte de liquide intestinal peut nécessiter 20 mcg de chrome par jour et une surveillance fréquente des concentrations sanguines qui serviront de lignes directrices lors d'administrations subséquentes.

Pédiatrie

Il est recommandé d'utiliser une dose additive de 0,05 à 0,3 mcg de chrome/kg/jour pour les prématurés de moins de 3 kg et 0,2 mcg de chrome/kg/jour pour les nourrissons et les enfants.

Sélénium

Adultes

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable recevant une APT, on suggère une dose additive de 60 à 100 mcg de sélénium par jour.

Pédiatrie

Pour les prématurés de moins de 3 kg, la dose de sélénium suggéré est de 2 à 3 mcg/kg/jour. Pour les nourrissons et les enfants, la dose suggérée est de 2 mcg de sélénium par kg par jour.

Iode

Chez l'adulte ayant un métabolisme stable, on recommande une dose de 1 à 2 mcg d'iode/kg/jour. Chez l'adulte normal, la dose serait de 75 à 150 mcg/jour.

Chez les femmes enceintes ou allaitantes, et chez les enfants en cours de croissance, on recommande une dose de 2 à 3 mcg d'iode/kg/jour.

Pour les prématurés <3 kg, les nourrissons et les enfants, la dose recommandée est de 1 mcg/kg/jour d'iode.

Administration

La surveillance systématique des concentrations plasmatiques du zinc, du cuivre, du

manganèse, du chrome, du sélénium et de l'iode est suggérée comme ligne directrice pour l'administration. Dans le cas de l'iode, une surveillance systématique de la fonction thyroïdienne est également indiquée.

Zinc

Les concentrations plasmatiques normales de zinc varient approximativement entre 68 et 136 mcg par 100 mL. Contrôler périodiquement les taux sanguins de zinc chez ces patients recevant plus que la dose d'entretien de zinc habituelle.

Cuivre

Bien que les concentrations de cuivre plasmatiques normales chez l'adulte se situent entre 90 et 130 mcg/100 mL, les concentrations sériques normales chez les nourrissons 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 se trouve lié dans le sérum et dans les érythrocytes. Les valeurs normales dans le sang humain ont été établies entre 6 et 10 mcg/mL.

Chrome

Les modifications du chrome sérique observées après une surcharge en glucose ou une injection d'insuline devraient être considérées avec prudence comme révélatrices du bilan en chrome. On a noté des concentrations sériques de 1 à 31 ng/mL. Les taux de chrome dans les cheveux peuvent fournir une indication plus utile du bilan en chrome, avec 900 ppb chez les nouveau-nés, 440 ppb chez les enfants âgés de 24 à 36 mois, et 0,75 mcg de chrome/g dans les cheveux de femmes nullipares.

Sélénium

On a signalé que l'intervalle 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 mcg/100 mL. La fonction thyroïdienne est un indicateur plus réaliste des besoins en iode, car l'iode lié aux protéines (PEI) ou l'iode sérique extractible au butanol (BEI) correspondent raisonnablement bien au niveau d'activité thyroïdienne; les limites normales sont de 3 à 8 mcg/100 mL dans le sérum.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre (Nom chimique)	Formule moléculaire	Masse moléculaire
Sulfate de zinc (Sulfate de zinc heptahydrate)	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	287,5
Sulfate cuivrique (Sulfate de cuivre pentahydrate)	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	249,68
Sulfate de manganèse (Sulfate de manganèse monohydrate)	$MnSO_4 \cdot H_2O$	169,01
Chlorure de chrome (Chlorure de chrome (III) hexahydrate)	$CrCl_3 \cdot 6H_2O$	266,5
Acide sélénieux (Dioxyde de sélénium, monohydraté)	H_2SeO_3	128,97
Iodure (Iodure de sodium)	NaI	149,89

Description

Micro+6 Concentré 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 inodore, incolore, transparent, efflorescent ou une poudre blanche cristalline, de saveur métallique astringente et facilement 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 produit en tant que les cristaux incolores et inodores, ou poudre cristalline blanche. Il est déliquescent en air moite, et développe une teinte brune sur la décomposition. Il est très soluble dans l'eau, et librement soluble en alcool et en glycérine.

Dilution pour usage intraveineux

On recommande l'addition aseptique du Micro+ 6 Concentré sous une hotte à flux laminaire aux solutés d'acides aminés/dextrose pour alimentation parentérale totale. La solution diluée doit être utilisée 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 tout changement de couleur.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

Chaque mL de Micro+ 6 Concentré contient :

Zinc (sous forme de sulfate de zinc heptahydrate)	5 mg
Cuivre (sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate)	300 mcg
Manganèse (sous forme de sulfate de manganèse monohydrate)	55 mcg
Chrome (sous forme de chlorure de chrome hexahydrate)	10 mcg
Sélénium (sous forme de dioxyde de sélénium monohydraté)	60 mcg
Iodure (sous forme d'iodure de sodium)	75 mcg
Eau pour injection	q.s.

L'acide nitrique est utilisé pour l'ajustement du pH à environ 2,0.

Micro+ 6 Concentré (6 oligo-éléments pour injection), stérile, sans agent de conservation, est disponible en fioles ambrées à usage unique de 10 mL, boîte de 10.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (15°C à 30°C). Protéger de la lumière. Protéger du gel.

BOUCHON SANS LATEX – Le bouchon ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

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.
23. Brocks A, Reid H, Glazer G. Acute intravenous zinc poisoning. *Br Med J*, 1977; May 28;1(6073):1390-1.