

Pathologies induites par de fortes doses de vitamine

Année 1995

Auteur Jean-Jacques Bernier

Centre de recherche Clinique Gastro Entérologique - Conseil National de l'Alimentation - COURCY

Thème Pathologie digestive

Type Benjamin Delessert

Le but de cette revue générale est de fournir aux médecins et aux diététiciennes les informations qui peuvent leur être utiles dans leurs prescriptions individuelles.

Il n'aborde pas la question de savoir quelle dose de vitamine supplémentaire pourrait être autorisée dans les aliments et leurs substituts : il s'agit d'une responsabilité différente : celle de l'Etat vis-à-vis de la population en général.

Les vitamines jouissent d'une excellente réputation : elles sont considérées comme nécessaires et inoffensives, ce qui est exact pour les doses recommandées à titre nutritionnel (A.N.C (1)), et cesse de l'être, pour certaines d'entre elles, aux fortes doses. Ce dilemme est illustré par la figure 1. Ce schéma fait apparaître une différence importante : au-delà de l'A.N.C les vitamines cessent d'être "nécessaires", elles peuvent être utiles pour des raisons thérapeutiques : ce n'est plus de la diététique générale mais une prescription particulière. La dose à partir de laquelle apparaissent les premiers risques d'effets secondaires devient alors une information importante à connaître pour les diététiciennes, les médecins et les pharmaciens. Ce travail a été entrepris dans le but de répondre à cette question : collecter, autant que faire se peut, toutes les publications sur des effets secondaires en relation avec des vitamines et les ranger par ordre croissant de doses ingérées afin de situer le risque éventuel par rapport à la dose conseillée à titre nutritionnel, ANC.

On fait généralement remarquer que le nombre restreint de publications sur les effets secondaires des vitamines plaide en faveur de leur sécurité d'emploi. Cet argument doit être ramené à sa juste valeur, car il se nourrit de lui-même. A cause de la grande confiance que les malades et les médecins ont dans les vitamines, ils ne pensent pas à leur attribuer tel ou tel trouble... d'où la rareté des observations. L'exemple est donné par les complications hépatiques de la vitamine A : 1943, publications expérimentales sur cette hépatotoxicité - Années 50-60 et suivantes, large emploi de la vitamine A en dermatologie - 1966, premières publications - cas par cas - de complications hépatiques chez l'homme... et seulement 1991, publication d'une série de 41 cas réunis dans un seul centre spécialisé d'hépatologie à Bruxelles (3).

Vitamines hydrosolubles

THIAMINE (Vitamine B1)

Par voie parentérale la vitamine B1 est mortelle chez l'animal à très forte dose (125 mg/kg souris). Chez l'homme, par la même voie elle provoque des accidents de type anaphylactique (cephalée, vasodilatation hypotension, choc). Ces accidents sont beaucoup moins fréquents aujourd'hui que dans les années 50, du fait d'une posologie mieux contrôlée et d'indications beaucoup plus restreintes.

Per os, ces accidents sont plus rares et moins sévères. La thiamine jouit d'une protection particulière : son absorption digestive est limitée. Certes, à faible dose (1 mg) elle passe rapidement dans le sang, mais à plus forte dose on la retrouve dans les selles. Au total l'absorption digestive de la vitamine B1 est de l'ordre de 8 à 14 mg/jour (4).

RIBOFLAVINE (Vitamine B2)

Nous n'avons pas retrouvé de publication sur des effets secondaires liés à la riboflavine : elle est peu toxique chez l'animal, et son absorption digestive est limitée (inférieure à 50 mg/jour) (4).

PYRIDOXINE (Vitamine B6)

A la différence des précédentes, l'absorption de la pyridoxine s'effectue par un processus de diffusion non saturable, elle passe dans le sang puis, pour partie, dans l'urine, l'excrétion urinaire est proportionnelle à la dose.

Chez l'animal, la pyridoxine provoque des troubles de l'équilibre, de l'ataxie, avec atteinte anatomique des nerfs périphériques et de la moelle. La dose responsable est dépendante de la durée d'administration.

Il faut attendre 1983 pour qu'on rapporte, chez l'homme, une neuropathie, troubles de la marche, engourdissement des extrémités, lié à la pyridoxine. La dose était forte : 2 à 6 g/j pendant 4 à 40 mois (5), puis le même auteur publie un cas avec 500 mg/j/24 mois. On a alors opposé plusieurs études sans effet, avec des doses de 800 - 1 000 mg/j mais pour des durées plus brèves (5). Puis Dalton et Dalton (6) ont étudié un groupe de femmes traitées par la vitamine B6, dont 176 d'entre elles avaient des taux plasmatiques de vitamine B6 supérieurs aux limites supérieures de la normale (18 mg/ml). Parmi celles-ci 60 % se plaignaient de troubles neurologiques (tableau 1). Cette publication est généralement citée avec la dose la plus élevée : 500 mg/j. Mais les troubles étaient observés avec la même fréquence avec 50 mg/j - c'est donc ce chiffre qu'il faut retenir-. La seule différence était l'apparition plus tardive avec la petite dose : tout dépend du temps nécessaire pour que la concentration plasmatique atteigne des chiffres élevés.

On a imputé, à tort, un effet tératogène à la pyridoxine. Par contre, la vitamine B6 est contreindiquée chez les parkinsoniens : elle aggrave leurs troubles neurologiques.

NIACINE (Vitamine PP)

On dispose d'une étude importante (7) sur la niacine employée à dose très élevée : 3 g/j/5 ans pour une étude contrôlée chez les coronariens. Les effets secondaires furent nombreux (tableau II).

En dehors de cette étude on ne dispose que de publications isolées sur l'hépatotoxicité de la niacine à doses plus faibles. Il est difficile de fixer la dose la plus basse provoquant des lésions hépatiques. Par contre, les manifestations cutanées peuvent se manifester à partir de 100 mg/j, ce qui est déjà un seuil d'alerte.

ACIDE FOLIQUE

L'acide folique peut provoquer une détérioration de l'humeur, des épisodes d'insomnies, d'irritabilité, mais il y a divergence sur la dose responsable. Ces troubles ont été observés par Hunter et al (8) avec 15 mg/j/1 mois, mais ne l'ont pas été par d'autres auteurs avec des doses plus fortes. Par contre, il est établi que l'acide folique est épileptogène chez l'animal et fait réapparaître les crises chez l'homme traité par des anticonvulsifs (9).

On a attribué à l'acide folique un effet inhibiteur de l'absorption du zinc, chez les femmes enceintes, mais ce fait n'est pas encore confirmé.

BIOTINE (Vitamine B8) ; ACIDE PANTOTHENIQUE (Vitamine B5) ; VITAMINE B12

On n'a pas publié, à notre connaissance, d'observations convaincantes sur d'éventuels effets secondaires induits par ces vitamines.

ACIDE ASCORBIQUE (Vitamine C)

La vitamine C défraye depuis longtemps la chronique. Les uns préconisent de fortes doses quotidiennes (jusqu'à 15 g/j) pour se protéger de plusieurs maladies ou maintenir sa forme physique ; les autres lui attribuent des effets secondaires nombreux et variés. Nous écarterons un certain nombre d'effets indésirables qui appartiennent à l'anecdote et n'envisagerons que ceux qui reposent sur des documents bien établis.

L'excrétion urinaire de l'oxalate est augmentée par la vitamine C, mais dans de faible proportion et à fortes doses : le risque de lithiase urinaire ne peut néanmoins être écarté (10).

La diminution de l'absorption de la vitamine B12, liée à la vitamine C, est une controverse due aux techniques de laboratoires. Par contre, l'effet de la vitamine C sur l'absorption des ions métalliques est un fait établi -et doit retenir l'attention des cliniciens-. La vitamine C réduit l'absorption du cuivre, elle interfère avec celle du mercure, du plomb, du cadmium.

Surtout elle stimule l'absorption du fer non-héminique : ce dernier effet est utile pour une grande partie de la population, il est par contre très aggravant chez les malades atteints d'hémochromatose et leur famille (11). Cette maladie génétique concerne en France 4 personnes sur 1 000, elle ne se manifeste cliniquement que dans un certain nombre de cas, mais tout ce qui favorise l'absorption du fer peut la faire apparaître.

Reste l'effet de la vitamine C sur la mutagénèse. Il a été montré sur des cellules isolées en présence d'ions Cu++ (12). Quel est le lien avec la cancérologie humaine ?

Vitamines liposolubles

RETINOL (Vitamine A)

Il ne sera question ici que de vitamine A préformée et non des précurseurs caroténoïdes car il semble établi que ceux-ci ne présentent pas de toxicité chez l'homme.

Les vitamines liposolubles sont considérées comme plus toxiques que les vitamines hydrosolubles car elles sont stockées dans l'organisme. La vitamine A en est le type (stockage hépatique), c'est pourquoi il est aussi important de considérer à la fois la dose quotidienne et la durée totale de la supplémentation vitaminique.

Intoxication aiguë

Les symptômes sont liés au développement d'une hypertension intracranienne (cf. tableau III).

Elle a été surtout observée dans les années 50 après prescription médicale de très fortes doses de vitamine A (1 à 2 millions d'unités chez l'adulte, 75 000 à 100 000 unités chez le jeune enfant). Elle peut aussi se manifester après la consommation de foies d'animaux surtraités en vitamine A pendant leur élevage.

Intoxication chronique

Les symptômes révélateurs sont liés à cinq mécanismes pathologiques différents (voir tableau IV). Le dosage du rétinol et de ses esters dans le plasma sont une aide

importante dans le diagnostic. Les doses capables de provoquer ces troubles ont fait l'objet de discussions, mais au fur et à mesure des publications nouvelles on constate que plus l'apport vitaminique est prolongé (5 ans et plus) plus la dose quotidienne toxique devient basse (20 000 UI soit 6 fois la dose nutritionnelle recommandée). (voir graphique).

VITAMINE A et tératogénése (la prescription chez les femmes en âge de procréer)

Les expériences, d'abord chez le rat, puis vérifiées dans plusieurs espèces, prouvent qu'un apport élevé de vitamine A induit des malformations congénitales (système nerveux, cardio-vasculaire, uro-génital) (14). Néanmoins l'extrapolation de ces données à l'espèce humaine souffre encore discussion : il y a au total 19 cas publiés qui ne sont pas tous convaincants. Dans l'incertitude des conclusions, mais en s'appuyant sur les faits expérimentaux, il paraît raisonnable d'adopter une attitude prudente et d'éviter la prescription de vitamine A chez les femmes qui désirent avoir un enfant et, en tous cas, dans les 2 premiers mois de la grossesse.

VITAMINES D (D2 : ergocaliférol) (D3 : cholécalciférol)

Chez le nourrisson les effets toxiques de la vitamine D sont connus depuis plus de 50 ans et le seuil d'administration de cette vitamine au-delà duquel ces effets toxiques peuvent s'observer est très bas, comme pour la vitamine A (voir tableau V et figure I).

Chez le jeune enfant, les mêmes effets ont été observés soit après l'administration de 600.000 UI de vitamine D tous les 3 mois, soit après des doses quotidiennes de 4 500 à 30 000 UI/J (16).

Chez l'adulte des signes biologiques de surcharge ont été observés après des apports quotidiens pendant plusieurs mois de 10 000 à 50 000 UI/J de vitamine D.

Chez la femme enceinte, l'administration répétée de 600.000 UI a eu pour conséquence des altérations foetales et une hypercalcémie du nouveau-né. Par contre l'administration d'une dose unique plus faible (100 000 UI) vers le 6ème-7ème mois de la grossesse ou de doses quotidiennes de 400-1000 UI/j pendant les 3 derniers mois de grossesse n'a pas eu ces effets toxiques (17).

VITAMINE E (TOCOPHEROL et apparentés)

A l'exception de l'interaction avec la vitamine K dont elle réduit l'absorption ce qui entraîne des troubles de la coagulation chez certains patients carencés en K et supplémentés en E, la vitamine E jouit d'une bonne réputation, sa toxicité est considérée comme très faible même à des doses élevées (3 200 unités USP/j) (18). Néanmoins on ne peut négliger un certain nombre de publications faisant état de manifestations diverses jusqu'à de faibles doses (50 mg/j).

Les effets de la vitamine E sur les lipides sont très controversés. Pour certains, la vitamine E à fortes doses pourrait augmenter le cholestérol, les HDL, les triglycérides, pour d'autres, ces paramètres ne seraient pas modifiés lors de traitement par 400 à 800 mg/j. (2).

Chez les prématurés, des doses trop fortes de vitamine E augmentent le risque des complications liés à la prématurité.

Chez des personnes âgées de plus de 65 ans (19) on a observé : d'une part, une augmentation des transaminases (SGOT) ; d'autre part, des thrombophlébites chez des personnes souffrant de pathologie prédisposante et aussi des troubles de l'humeur de type dépressif.

Citons, enfin la récente publication finlandaise du groupe de prévention du cancer montrant une augmentation des accidents vasculaires chez les hommes, en rapport probable avec l'apport de vitamine E (50 mg/j), publication qui a fait beaucoup parler et réfléchir (20).

VITAMINE K

Il ne semble pas que la vitamine K per os induise des effets secondaires chez l'homme (à la différence de la forme injectable).

Conclusions

VIGILANCE :

Vitamine A

Vitamine D

SURVEILLANCE :

Vitamine B6

Vitamine PP

PRUDENCE :

Vitamine E et coagulation

Folates et épilepsie

Vitamine C et Hémochromatose

Bien que les effets indésirables et même toxiques de certaines vitamines soient connus depuis une cinquantaine d'année, un très grand nombre de personnes considère encore qu'il est indécent d'alerter l'opinion sur ce sujet, au motif que des substances aussi indispensables à l'organisme (puisque leur carence provoque des maladies) ne saurait être des substances à risque. Cette position quasi philosophique est pourtant contraire à l'expérience de la pathologie en général et de la pathologie métabolique en particulier : toute substance qui joue un rôle métabolique ne possède ce rôle qu'à l'intérieur de certaines limites. Nombre de maladies métabolique sont liées au fait que l'une ou l'autre de ces substances est sortie de ces limites. Les vitamines (certaines d'entre elles) n'échappent pas à cette règle.

Les effets indésirables des vitamines utilisées à dose modérée n'apparaissent qu'après des années de consommation : ce fait est, lui aussi, utilisé pour dire que les risques sont minimes, car ces "accros" des vitamines seraient peu nombreux. Cette dernière affirmation néglige l'évolution des mentalités. De nombreux sportifs croient que les vitamines leurs sont utiles et très nombreux sont ceux qui se considèrent comme sportifs pendant des dizaines d'années. Par ailleurs, l'attitude de nos concitoyens vis-à-vis de la prévention des maladies - cardio-vasculaires - rhumatismes - cancers etc. - a beaucoup changé et la consommation régulière et pluriannuelle des substances qui se présentent comme préventives est un phénomène courant... et dans ce domaine, les vitamines ne sont pas les dernières !

Les médecins et les diététiciennes doivent prendre conscience de cette évolution :

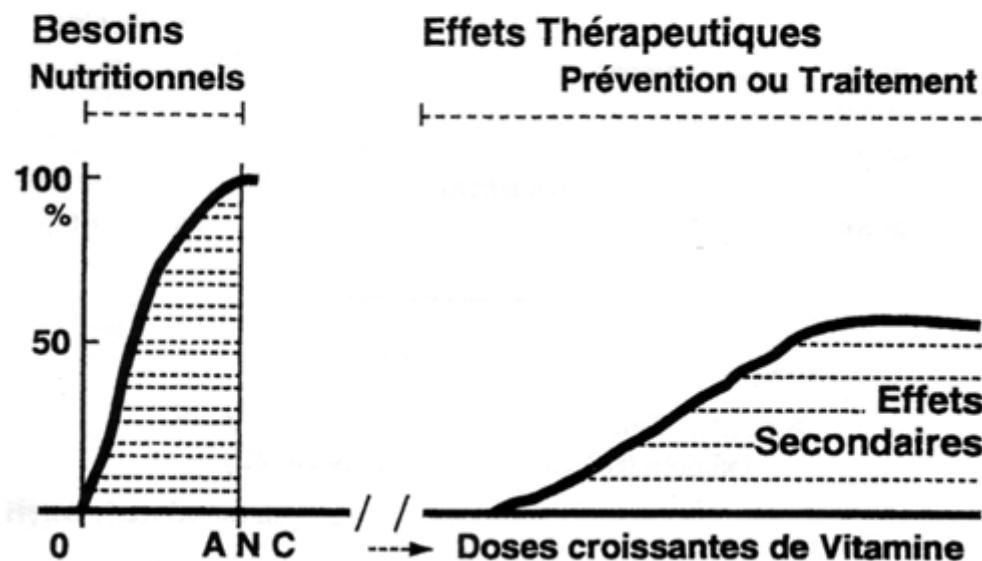
- pour interroger longuement leurs patients sur ces consommations, car, comme il s'agit souvent d'autoprescription, les consultants évitent d'aborder ce sujet ;
- pour être beaucoup plus prudents dans leurs prescriptions ou recommandations qui peuvent engendrer des années d'auto-consommation : ce travail montre que ce n'est pas sans risque.

FIGURE 1

Doses orales quotidiennes physiologiques, thérapeutiques et toxiques des vitamines.

FIGURE 1

Doses orales quotidiennes physiologiques, thérapeutiques et toxiques des vitamines.



- La partie gauche de la figure définit la dose quotidienne de vitamine qui assure la disparition de tous les symptômes liés à la carence en vitamine dans 97,5 % de la population (ANC : apport nutritionnel conseillé). Ref. Etiq : Valeur de référence pour l'étiquetage, adoptée par la Communauté Européenne.
Au dessus de cette dose, l'usage des vitamines n'est plus justifié par les besoins nutritionnels mais par d'éventuels effets thérapeutiques, (prévention ou traitement des maladies).
- La partie droite de la figure concerne des effets secondaires qui, a partir d'une certaine dose se manifesteraient chez 70 % des personnes traitées.
La grande difficulté est de connaître la partie ascendante de la courbe qui dépend des différences de sensibilité individuelle, lesquelles peuvent être très grandes.

TABLEAU I

Symptômes neuromusculaires observés au cours de l'hypervitaminose B6 (Dalton et Dalton) (6).

| (CHEZ 103 FEMMES) | (% DES CAS) | |
|-------------------|----------------------|--------|
| Dans les membres | Paresthésies | 59 |
| | Douleurs osseuses | 45 |
| | Hyperesthésie | 33 |
| | Faiblesse musculaire | 33 |
| | Engourdissements | 21 |
| | Fasciculations | 18 |
| Face-Thorax | Hyperesthésie | 6 à 15 |

Elévation de la vitamine B6 plasmatique

TABLEAU II

Effets secondaires des traitements prolongés par la niacine (3 /jour/5 ans) - (7)

| | |
|---|------|
| Flush cutanés | 92% |
| Prurit, Hyperkeratose | 26% |
| Acanthosis nigricans | |
| Epigastralgie, Rechutes ulcères gastro-duodenaux | 14% |
| Nausées | 8,5% |
| Tests hépatiques perturbés (Transaminases, Phosphatases alcalines) | 50% |
| Hyperuricémie | 44% |

TABLEAU III

Symptômes observés dans l'hypervitaminose A (Cités par HATHCOCK JN (13) modifié)

Hypervitaminose aiguë

| ENFANTS | ADULTES |
|------------------------------------|------------------------------------|
| Signes généraux | Signes généraux |
| Anorexie | Anorexie |
| | Asthénie |
| Hypertension intracrânienne | Hypertension intracrânienne |
| Irritabilité | Irritabilité |
| Somnolence | Céphalée |
| Bombement des fontanelles | Somnolence |
| | Nausées, vomissements |
| | Troubles de la vision |
| | Cutanéo-muqueux |
| | Desquamation |

TABLEAU IV

Symptômes observés dans l'hypervitaminose A (Cités par HATHCOCK JN (13) modifié)

Hypervitaminose chronique

| ENFANTS | ADULTES |
|------------------------------------|------------------------------------|
| Signes généraux | Signes généraux |
| Anorexie | Fièvre, Anorexie, Asthénie |
| | Diarrhée |
| | Nausées, Vomissements |
| | Dysménorrhée |
| Hypertension intracrânienne | Hypertension intracrânienne |

| ENFANTS | ADULTES |
|---|------------------------------|
| Photophobie | Insomnie, Irritabilité |
| Somnolence | Céphalée, Diplopie |
| Bombement des fontanelles | Ataxie, Vertiges |
| Cutanéo-muqueux | Cutanéo-muqueux |
| Erythème | Erythème, Prurit |
| Prurit | Desquamation cutanée |
| Desquamation cutanée | Sécheresse peau et muqueuses |
| Fissures des lèvres | Pétéchies, Epistaxis |
| Alopécie | Ongles cassants |
| Hépatiques | Hépatiques |
| Hépatomégalie | Hépatomégalie |
| Tests hépatites perturbés | Tests hépatites perturbés |
| Osseux | Osseux |
| Douleurs osseuses | Douleurs osseuses |
| Troubles de la croissance | Hyperostose |
| Hyperostose | |
| Calcification précoce des cartilages de conjugaison | |
| Elévation du rétinol et de ses esters plasmatiques | |

TABLEAU V

Symptômes observés dans l'hypervitaminose D chez le très jeune enfant

| ENFANTS | |
|------------------------|----------------------------|
| Signes initiaux | Formes graves |
| Irritabilité | Néphrocalcinose |
| Anorexie | Lithiasie urinaire |
| Asthénie | Calcifications vasculaires |
| Perte de poids | |
| Arrêt de la croissance | |

Elévation de la 25 hydroxyvitamine D plasmatique (15).

Bibliographie

- 1 - DUPIN H, ABRAHAM J, GIACHETTI I. Apports nutritionnels conseillés (2e ed). 1 vol, 146p. TEC & DOC Lavoisier ed, PARIS, 1992.
- 2 - Rapport sur les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et minéraux. 1 vol, 1994.
- 3 - GEUGEL AP, de GALOCSY C, ALVES N, RATHIER J, DIVE Ch. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration : estimate of dose-related toxicity in 41 cases - Gastroenterology 1991, 100, 1701-9.

- 4 - BERNIER JJ, ADRIAN J, VIDON N. Les aliments dans le tube digestif. 1 vol, 468 p. Doin ed, PARIS, 1988.
- 5 - SCHAUMBURG H. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 1983, 309, 445-7.
- 6 - DALTON K, DALTON MJT. Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome *Acta Neurol Scand* 1987, 76, 8-11.
- 7 - The Coronary drug project research group : clofibrate and niacin in coronary heart disease, *J Am Med Assoc* 1975, 231, 360.
- 8 - HUNTER R BARNES J, OAKELEY HF, MATTHEWS DF Ac. Folique et troubles de l'humeur. *Lancer* 1970 , 1, 61-3.
- 9 - MILLER DR, HAYES KC ; in HATHCOCK JN. Nutritional Toxicology, 1 vol, 1982 (Academic Press NEW-YORK).
- 10 - BRIGGS MH. Vitamine C et oxalate. *Lancet* 1976, 1, 154.
- 11 - BRISSOT P. Fer alimentaire et hémochromatose génétique - in 2 -
- 12 - STITCH HF, KARIM J, KOROPATNICK J LO L. Vitamine C et mutagénèse. *Nature* 1976, 260, 722-4.
- 13 - HATHCOCK JN, HATTAN DG JENKINS MY Mc DONALD JT, SUNDARESAN PR, WILKENING VL. Evaluation of vitamine A toxicity. *Am J clin Nut* 1990, 52 183-202.
- 14 - AZAIS-BRAESCO V. Hypervitaminose A tératogénèse - Incidence et mécanisme. *Cah Nut Diet* 1993 28, 143-50
- 15 - GARABEDIAN M, N'GUYEN TM, GUILLOZO H, GRIMBERG R, BALSAN S. Mesure des taux circulants des métabolites actifs de la vitamine D chez l'enfant - *Arch Fr Pédiatr* 1981, 38, 857-65.
- 16 - VIDAILHET M. Intoxication et hypersensibilité à la vitamine D, chez le jeune enfant. In *Journées Parisiennes de Pédiatrie* 1991. Médecine-Sciences - Flammarion ed PARIS - 1 vol. 1991, 77-9.
- 17 - PAUMIER L, LACOURT G, PILLOUD D. 25 - hydroxy - vitamin D and calcium levers in maternal cord and infant serum in relation to maternal vitamin D intake. *Helv Paediatr Acta* 1978, 33, 95-103.
- 18 - SALKELD RM. Safety and tolerance of high dose vitamin E administration in man. A review of litterature -*Fed Register* 1979, 14, 16172.
- 19 - HALE WE, PERKINS LL, MAY FE, MARKS RG, STEWART RB. Vitamin E effet on symptoms and laboratory values in the elderly. *J Am Diet Assoc* 1986, 86 625-9.
- 20 - The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer. Prevention group study. The effect of vitamine E and Beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994, 330, 1029-35.