Avis de l'Anses relatif à des intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires

Pascal Crenn, Catherine Atlan, Alain Boissonnas, Patricia Boltz, Nicolas Danel Buhl, Michel Gerson, Raymond Jian, Pascal Plan, Jean-Marie Renaudin, Philippe Scherer, et al.

▶ **To cite this version:**

Pascal Crenn, Catherine Atlan, Alain Boissonnas, Patricia Boltz, Nicolas Danel Buhl, et al.. Avis de l'Anses relatif à des intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires. [0] Saisine n° 2020-VIG-0186, Anses. 2021, 13 p. anses-03435451

HAL Id: anses-03435451

https://anses.hal.science/anses-03435451

Submitted on 18 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Maisons-Alfort, le 28 juillet 2021

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à « des intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance créé en 2009, l'Anses a reçu trois signalements d'effets indésirables sévères (sévérité de niveau 3 dont un avec menace du pronostic vital)[1] susceptibles d'être liés au mésusage de compléments alimentaires achetés sur internet contenant 10 000 UI par goutte de vitamine D chez des nourrissons. Ces cas, enregistrés dans la base de données de nutrivigilance sous les numéros 2020-044, 2020-170 et 2021-045 ont été jugés d'imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable.

Etant donnée la sévérité des effets indésirables rapportés (hypercalcémies), l'Anses a estimé nécessaire de porter ces cas de mésusage à la connaissance du public, des metteurs en marché et des professionnels de santé, dans un but d'amélioration de la sécurité sanitaire du consommateur et s'est autosaisie le 16 avril 2021.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétence du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Le projet d'avis, validé par le groupe de travail « Nutrivigilance » le 11 mai 2021,

[1] L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

a été transmis au CES le 25 mai 2021. Les conclusions ont été adoptées par le CES, réuni le 3 juin 2021.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin de prévenir les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : https://dpi.sante.gouv.fr/.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'Anses a reçu trois signalements d'hypercalcémie sévère associée à une complication rénale susceptibles d'être liés au mésusage, chez des nourrissons, de compléments alimentaires contenant de la vitamine D commercialisés par la société Sunday Natural. Ces cas sont enregistrés sous les numéros 2020-044, 2020-170 et 2021-045.

3.1. Composition des produits

Pour les cas 2020-044 et 2020-170, le complément alimentaire impliqué est « Vitamines D3 10 000 UI + K2 MK7 » de Sunday Natural acheté sur internet. Ce produit contient de la vitamine D3 (issue de laine de mouton), de la vitamine K2 ménaquinone-7 (issue des huiles végétales de géraniol et de citronnelle), et des triglycérides à chaine moyenne (issus de noix de coco). Une goutte contient 10 000 UI de vitamine D et 200 µg de vitamine K2.

Pour le cas 2021-045, le complément alimentaire impliqué est « Vitamine D3 10 000 UI Vegan » de Sunday Natural acheté sur internet. Ce produit contient de la vitamine D3 (issue de lichens) et de triglycérides à chaine moyenne (issus de noix de coco). Une goutte contient 10 000 UI de vitamine D.

Ces deux compléments alimentaires **sont destinés aux adultes** pour lesquels la posologie recommandée est d'une goutte tous les dix jours**.**

3.2. Rappel des références nutritionnelles et des recommandations de supplémentation en vitamine D pour les nourrissons

Dans son avis paru en 2021, l'Anses a retenu l'apport de 10 µg/j, soit 400 UI/j, comme référence nutritionnelle pour les nourrissons de moins de six mois (Anses 2021). Par ailleurs, l'Efsa a fixé une limite supérieure de sécurité à 25 µg/j (1000 UI/j) pour les nourrissons de moins de un an et à 50 µg/j (2000 UI/j) pour les enfants de un à dix ans (Efsa 2012).

Actuellement en France, il est recommandé de supplémenter avec 1000 à 1200 UI/j, soit 25 à 30 µg/j, de vitamine D les nourrissons allaités, ainsi que les enfants de moins de dix-huit mois qui ne consommeraient pas de préparation infantile mais un lait de vache non enrichi en vitamine D. Les nourrissons recevant un lait enrichi en vitamine D doivent être supplémentés avec 600 à 800 UI/j, soit 15 à 20 µg/L, de vitamine D (Vidailhet *et al.* 2012). Une mise à jour de ces recommandations concernant la supplémentation en vitamine D destinée aux nourrissons de moins de six mois est actuellement en cours[2].

[2] Mise à jour des recommandations réalisée par un groupe de travail multidisciplinaire coordonné par le Centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphore, et validée par les sociétés savantes et groupes de professionnels impliqués dans la santé de l'enfant (SFP, SFEDP, SNP, SOFREMIP, AFPA, SFN notamment). Ces nouvelles recommandations seront labellisées par la HAS en fonction de la méthode utilisée.

3.3. Description des cas

La description des cas est faite selon les informations transmises par les déclarants.

3.3.1. Cas 2020-044

Il s'agit d'un nourrisson né en 2019 (J0). Il est né par césarienne à 38 semaines d'aménorrhée (SA) avec un poids de naissance de 4,1 kg.

La mère n'a pas d'antécédent particulier. Elle a été supplémentée en vitamine D au cours de la grossesse à la posologie habituelle.

Il n'y a pas d'antécédents familiaux d'hypercalcémies ou de lithiases rénales.

L'enfant reçoit en supplémentation vitaminique, le médicament Adrigyl prescrit à la maternité (10 000 UI/mL soit 333 UI/goutte).

Un professionnel de santé conseille aux parents d'utiliser un type de complément alimentaire contenant de la vitamine D plutôt que les formulations pharmaceutiques classiques.

A J55, après avoir terminé un flacon d'Adrigyl, les parents donnent à leur enfant le complément alimentaire, acheté sur internet, « Vitamines D3 10 000 UI + K2 MK7 », dosé à 10 000 UI par goutte à raison de trois gouttes par jour, soit 30 000 UI/j.

A J85, l'appétit du bébé diminue et il présente des douleurs abdominales lors de l'alimentation. Son poids stagne puis décroit. Le transit est normal.

Une allergie au lait de vache et un reflux gastro-œsophagiens sont écartés.

A J95, l'enfant ne prenant pas de poids, un bilan biologique est réalisé qui permet de diagnostiquer une hypercalcémie sévère (calcémie à 4,83 mmol/L ; limite supérieure : 2,5 mmol/L).

Le nourrisson est alors adressé aux urgences. Le bébé pèse 5,6 kg et l'examen clinique est normal. La calcémie est à 5 mmol/L, la phosphorémie est normale la parathormone (PTH) effondrée (<5 ng/L) et le rapport calciurie/créatininurie est élevé (2,16 mmol/mmol). Ce tableau évoque une intoxication à la Vitamine D. Le dosage de la 25-OH-D3 confirme le diagnostic (1743 nmol/L ; normale <200 nmol/L). L'électrocardiogramme est normal. L'échographie rénale montre un aspect hyperéchogène des pyramides des deux reins, pouvant évoquer une néphrocalcinose.

Un traitement par hydratation avec sérum physiologique est débuté (relayée ensuite par une hyperhydratation par sonde nasogastrique). La supplémentation en vitamine D et l'allaitement maternel sont arrêtés. Les apports en calcium sont diminués en alimentant l'enfant avec du lait pauvre en calcium.

La calcémie diminue progressivement, elle se stabilise à 2,86 mmol/L quatre jours après son entrée. Après treize jours d'hospitalisation, devant la très bonne reprise alimentaire l'hyperhydratation par sonde nasogastrique est arrêtée. L'enfant sort de l'hôpital avec un poids de 6,2 kg (prise de poids de 660 g soit 50 g/jour en treize jours). Un lait pauvre en calcium est prescrit. La supplémentation en vitamine D est contre-indiquée jusqu'à réévaluation médicale.

Ce cas présente une sévérité de niveau 3 en raison de la valeur de la calcémie.

3.3.2. Cas 2020-170

Il s'agit d'un nourrisson né en 2020 (J0) à 36 SA avec un poids de naissance de 2,37 kg. Il est allaité exclusivement et reçoit une supplémentation vitaminique D par ZymaD 10 000 UI/mL à la posologie de quatre à cinq gouttes par jour (soit environ 1200 UI/j).

Un professionnel de santé aurait suggéré de changer le type de supplément vitaminique par un complément alimentaire. Selon la déclaration de nutrivigilance, il aurait alors proposé trois noms de fabricant de compléments alimentaires contenant de la vitamine D et indiqué de poursuivre avec le même nombre de gouttes. Les parents achètent le complément alimentaire « Vitamines D3 10 000 UI + K2 MK7 », dosé à 10 000 UI par goutte, sur le site internet du fabricant directement. Les parents poursuivent alors une administration de quatre gouttes par jour à partir de J+35. L'enfant reçoit donc 40 000 UI/j au lieu de 1200 UI/j initialement prescrits.

A J90, ils consultent pour une diminution de la prise alimentaire et des vomissements. Le nourrisson est hospitalisé. L'examen clinique constate une perte de poids, des vomissements, une diminution de prise alimentaire et une déshydratation modérée ayant nécessité la pose d'une sonde nasogastrique. Il n'y a pas de notion de contage, ni de voyage. Le complément alimentaire « Vitamines D3 10 000 UI + K2 MK7 » est arrêté ce jour-là.

A J100, le dosage de la calcémie à 3,08 mmol/L permet de poser le diagnostic d'hypercalcémie sans anomalie de la fonction rénale (urée à 2,3 mmol/L, créatinine à 23 µmol/L) ni retentissement cardiaque.

L'hypercalcémie est traitée par une hyperhydratation par voie intraveineuse pendant 48 heures.

Le dosage de la 25-OH-D3 sanguine supérieur à 400 nmol/L, et celui effondré de la PTH (< à 0,1 pmol/L) confirment le mécanisme de l'hypercalcémie et l'intoxication à la Vitamine D.

Progressivement, la clinique et la calcémie s'améliorent (2,78 mmol/L) et l'enfant sort de l'hôpital. Au cours des semaines suivantes, les calcémies restent élevées (2,6 mmol/L puis 2,74 mmol/L), mais l'examen clinique ne montre pas de signe de déshydratation, l'éveil est correct, le tonus parfait et la prise pondérale est bonne. L'échographie rénale montre des stigmates de dépôts calciques dans les voies urinaires.

Ce cas présente une sévérité de niveau 3 en raison de la valeur de la calcémie.

3.3.3. Cas 2021-045

Il s'agit d'un nourrisson né en 2020.

Il est noté qu'à quinze jours de vie, les parents remplacent, d'eux-mêmes, le ZymaD, dosé à 10 000 UI/mL prescrit à la maternité par le complément alimentaire « Vitamine D3 10 000 UI Vegan », dosé à 10 000 UI par goutte, acheté sur Internet. Ils l'administrent à l'enfant à raison de quatre gouttes par jour, ce qui correspond à 40 000 UI/j de vitamine D.

Deux mois plus tard, le nourrisson est hospitalisé en réanimation devant un tableau d'intoxication à la vitamine D. Le complément alimentaire est arrêté ce jour-là.

A l'entrée, l'hypercalcémie corrigée est à 5,05 mmol/L, le rapport calciurie/créatininurie est initialement à 10 mmol/mmol, la 25-OH-D3 est très augmentée à 2480 nmol/L, et la PTH est effondrée et adaptée à < 4,6 ng/L. La fonction rénale est conservée et le bilan hépatique est normal.

L'ECG pratiqué à l'entrée montre des signes électriques d'hypercalcémie (QTc court, ondes T diphasiques) qui s'amendent en 24 heures.

Une échographie rénale est réalisée. Elle est évocatrice de néphrocalcinose.

L'IRM cérébrale est normale, ainsi que l'électroencéphalogramme.

Une réhydratation et une supplémentation intraveineuse en phosphore et potassium sont instaurées.

L'évolution est bonne malgré une persistance d'une hypotonie axiale majeure et l'enfant retourne à son domicile après huit jours d'hospitalisation.

Ce cas présente une sévérité de niveau 3 en raison de la valeur de la calcémie et avec menace du pronostic vital en raison des anomalies électrocardiographiques.

3.4. Imputabilités

L'imputabilité des compléments alimentaires dans la survenue de des hypercalcémies sévères a été analysée par le groupe de travail « Nutrivigilance » en appliquant la méthode définie dans l'avis révisé de l'Anses du 10 juillet 2019 relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (Anses 2019).

3.4.1. Scores intrinsèques

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction éventuelle des produits.

- Dans le cas 2020-044, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». L'effet régressant après l'arrêt du complément alimentaire et après l'administration d'un traitement réputé efficace (hydratation), l'évolution est qualifiée de « non interprétable ». Il n'y a pas eu de réintroduction du complément alimentaire. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C2[3].
- Dans le cas 2020-170, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». La durée de l'hydratation (48 heures) est jugée par les experts du GT comme insuffisante pour corriger la calcémie, elle n'est donc pas considérée comme un traitement efficace. Ainsi, l'évolution est qualifiée de « suggestive ». Il n'y a pas eu de réintroduction du complément alimentaire. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3.
- Dans le cas 2021-045, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». Un traitement symptomatique a été administré, cependant s'agissant d'un effet indésirable menaçant le pronostic vital, l'évolution est qualifiée de « suggestive ». Il n'y a pas eu de réintroduction du complément alimentaire. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3.

Le score étiologique est déterminé sur la base de l'enquête étiologique effectuée. Dans les cas 2020-044, 2020-170 et 2021-045, l'enquête étiologique met en évidence une intoxication à la vitamine D. Le mésusage des compléments alimentaires conduisant à une exposition des nourrissons à une dose trente à quarante fois supérieure à celle recommandée constitue une étiologie identifiée. Par conséquent, le score étiologique est E3[4].

Combinant le score chronologique et le score étiologique, le score intrinsèque s'établit à I3 pour le cas 2020-044, signifiant que **la responsabilité du mésusage du complément alimentaire dans la survenue de l'hypercalcémie sévère est vraisemblable.** Le score intrinsèque s'établit à I4 pour les cas 2020-170 et 2021-045, signifiant que **la responsabilité**

[3] Le score chronologique s'échelonne de C0 (nul) à C4 (élevé).
[4] Le score étiologique s'échelonne de E0 (une autre cause a été identifiée) à E3 (toutes les causes fréquentes ont été écartées ou le produit évalué a été formellement incriminé).

du mésusage du complément alimentaire dans la survenue de l'hypercalcémie sévère dans ces deux cas est très vraisemblable.

3.4.2. Score extrinsèque

Le score d'imputabilité extrinsèque évalue la qualité de la démonstration scientifique de la relation de cause à effet entre la consommation d'un ingrédient ou d'un produit et un effet indésirable. Il est établi selon les données de la littérature, à une date donnée. Dans le cas présent, la recherche bibliographique a porté sur l'existence dans la littérature d'autres cas d'intoxication à la vitamine D.

Les symptômes d'une intoxication à la vitamine D sont bien connus. Ils comprennent une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et de la résorption osseuse, une confusion, une polyuro-polydipsie et une déshydratation avec perte de minéraux au niveau rénal, une anorexie, divers troubles du transit, des troubles de la conduction cardiaque et des arythmies. L'hypercalcémie peut entraîner une déminéralisation osseuse et une néphrocalcinose (Tebben, Singh, et Kumar 2016).

D'autres cas d'hypercalcémies liées à une intoxication à la vitamine D de nourrissons sont rapportés dans la littérature. Ils sont résumés dans le Tableau 1. Cette liste de cas n'est pas exhaustive. L'ensemble des informations disponibles sur le contexte du mésusage sont rapportés dans la dernière colonne de ce tableau.

Tableau 1 : Cas d'hypercalcémies liées à une intoxication à la vitamine D (sous forme de médicament ou de complément alimentaire) publiés dans la littérature

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité/jour	Durée de consommation	Bilan clinique	Evolution de l'effet indésirable	Contexte du mésusage
Muhlendahl et Nawracala (1999)	7 semaines	200 000 UI/j	30 jours	Hypercalcémie à 4,05 mmol/L Calcification rénale	Guérison	L'article précise qu'il s'agit d'une erreur de prescription, le nourrisson ayant reçu 200 000 UI/j au lieu de 500 UI/j
Bereket et Erdogan (2003)	H, 3 mois	300 000 UI/j	4 jours	Hypercalcémie à 4,6 mmol/L Néphrocalcinose Hypertension artérielle	Guérison	
Ezgu *et al.* (2004)	H, 3 mois	302 000 UI/J	8 jours	Hypercalcémie à 4,5 mmol/L	Guérison	Non-respect par les parents de la prescription du médecin qui consistait à une administration unique de 100 000 UI)
Barrueto *et al.* (2005)	H, 2 ans	Raquiferol (médicament) 600 000 UI/j	4 jours	Hypercalcémie à 3,6 mmol/L Hypertension	Guérison	Administration par les parents d'une ampoule par jour au lieu de deux gouttes
Chambellan-Tison *et al.* (2007)	H, 4 mois	Zymaduo (médicament) 3000 UI/j environ	4 mois	Hypercalcémie à 4,55 mmol/L Troubles cardiaques Néphrocalcinose	Guérison	Administration quotidienne excessive de vitamine D Les auteurs alertent sur la présence sur internet de produits fortement dosés

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité/jour	Durée de consommation	Bilan clinique	Evolution de l'effet indésirable	Contexte du mésusage
Kara *et al.* (2014)	7 enfants de 8 mois à 4 ans	Complément alimentaire 266 000 à 800 000 UI/j	-	Hypercalcémie de 3,35 à 4,7 mmol/L	Guérison	La concentration en vitamine D contenue dans le complément alimentaire était 4000 fois supérieure à la concentration étiquetée
Radlović *et al.* (2014)	F, 1,5 mois	Vigantol oil (médicament) 200 000 UI en un mois	1 mois	Hypercalcémie à 2,72 mmol/L	Guérison	Mésusage consécutif à une incompréhension entre les parents et le médecin
Ketha *et al.* (2015)	F, 4 mois	Liquid Vitamin D3 Seeking Health (complément alimentaire) 50 000 UI/j	2 mois	Hypercalcémie à 4,7 mmol/L Néphrocalcinose	Guérison	La concentration en vitamine D du complément alimentaire était trois fois supérieure à la concentration étiquetée et les parents ont administré un compte-goutte plein par jour
Bilbao (2017)	F, 3,5 mois	Whole Foods Vitamin D3 2000 UI/j	2,5 mois	Hypercalcémie à 5,3 mmol/L Néphrocalcinose	Guérison	
	H, 2,5 mois	Emulsi-D3 (complément alimentaire) 20 000 UI/j	1,5 semaine	Hypercalcémie à 3,8 mmol/L	Guérison	
Çağlar et Tuğçe Çağlar (2021)	38 enfants de 3 mois à 4 ans	600 000 à 2 400 000 UI/j	-	Hypercalcémie à 3,75 ± 0,5 mmol/L Néphrocalcinose chez 15 enfants	Guérison	23 enfants ont été intoxiqués suite à une administration répétée d'une dose très élevée de vitamine D alors que la prescription indiquait une administration unique 9 suite à une administration sans prescription ni consultation médicale 6 à cause d'un problème de qualité (concentration supérieure à celle attendue) du produit consommé

Le score d'imputabilité extrinsèque est B2[5] ce qui correspond à un lien bien documenté entre un surdosage de vitamine D et la survenue d'une hypercalcémie.

3.5. Etat des lieux dans les autres pays

Suite à la réception de ces trois cas, les pays membres du réseau de nutrivigilance ont été interrogés sur l'existence de cas similaires dans leur pays. La majorité des pays ayant répondu (Grèce, République tchèque, Belgique, Suisse, Brésil, Suède, Luxembourg, Slovénie, Lettonie, Malte, Irlande) n'ont, à ce jour, pas eu connaissance de cas d'hypercalcémie chez

[5] Le score d'imputabilité extrinsèque s'échelonne de B0 (non documenté) à B2 (bien documenté).

des nourrissons résultant d'un mésusage de compléments alimentaires contenant de la vitamine D.

Les Pays-Bas ont reçu en 2015 un cas de vomissement survenu chez un enfant âgé d'une semaine après un surdosage de vitamine D. Il a reçu dix gouttes par jour (2 000 UI/j) au lieu de deux gouttes du produit Vibovit pendant quatre jours. L'enfant a été admis à l'hôpital mais s'est rétabli sans traitement.

La Slovaquie a rapporté un cas d'hypercalcémie, survenu en 2013, où un surdosage en vitamine D est suspecté. Le contexte du surdosage et le produit incriminé ne sont pas connus.

De son côté, l'Italie a enregistré plusieurs cas chez des enfants, notamment des cas de troubles digestifs et de perte d'appétit. Cependant, les doses administrées sont soit celles recommandées par le fabricant, soit non précisées. Par ailleurs, elle a également enregistré trois cas d'intoxication à la vitamine D survenue chez des adultes ayant consommé le complément alimentaire MerluzzoVis surdosé en vitamine D. Une capsule de ce produit contenait environ 53 000 UI de vitamine D au lieu de 600 UI, soit 88 fois la dose attendue.

Au Danemark, en 2016, plus de 100 enfants ont été intoxiqués à la vitamine D, dont 18 ont présenté une hypercalcémie sévère, suite à la consommation d'un produit présentant un défaut de qualité. Une goutte contenait 6 000 UI de vitamine D au lieu de 80 UI, exposant les enfants à 30 000 UI/j de vitamine D.

3.6. Conclusion du GT et du CES

L'Anses a reçu trois signalements d'hypercalcémie sévère associée à des complications rénales (néphrocalcinoses et lithiases), présentant une sévérité de niveau 3 ou de niveau 3 avec menace du pronostic vital, survenues chez des nourrissons suite à l'utilisation de compléments alimentaires contenant 10 000 UI par goutte de vitamine D. Ces effets indésirables sont vraisemblablement ou très vraisemblablement imputables à l'intoxication par la vitamine D liée à un mésusage de ces produits.

De nombreux autres cas de mésusage de compléments alimentaires contenant de la vitamine D conduisant à une intoxication de nourrissons sont publiés dans la littérature. Cela montre que ce risque est déjà connu et que les mesures prises sont insuffisantes pour empêcher de nouvelles intoxications.

Les causes de mésusages de la vitamine D sont diverses. Ils sont notamment liés à l'utilisation de compléments alimentaires destinés aux adultes avec un dosage en vitamine D bien supérieur au dosage dans les produits destinés aux nourrissons. La façon dont le dosage est exprimé (par mL ou par goutte) concourt à cette confusion.

Ces cas illustrent l'importance de recommandations précises des professionnels de santé (médecins, pharmacien, sages-femmes…) concernant le produit, le dosage et la posologie. Les informations sur les conditionnements de compléments alimentaires ne semblent pas toujours suffisantes pour éviter des mésusages.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) adopte les conclusions du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Agence a reçu trois signalements d'hypercalcémie sévère, présentant une sévérité de niveau 3 ou de niveau 3 avec menace du pronostic vital, survenue chez des nourrissons après l'utilisation de compléments alimentaires destinés aux adultes contenant 10 000 UI par goutte de vitamine D. Ces effets indésirables sont vraisemblablement ou très vraisemblablement imputables à l'intoxication par la vitamine D liée à un mésusage de ces produits.

Afin de prévenir de nouvelles intoxication à la vitamine D, l'Anses, conjointement avec l'ANSM, les sociétés savantes de pédiatrie[6], le collège national des sages-femmes et les centres antipoison (CAP) a publié en janvier 2021 un communiqué de presse[7] à l'attention des professionnels de santé et des parents, recommandant notamment de :

- privilégier les médicaments par rapport aux compléments alimentaires ;
- contrôler les doses administrées (vérifier la quantité en vitamine D par goutte) ;
- ne pas multiplier la consommation de produits contenant de la vitamine D.

L'Anses souligne que les différentes formes d'expression des dosages de vitamine D (par mL ou par goutte) et les différents schémas de prise (journalière ou espacée) entrainent une confusion et augmentent le risque de mésusage et donc d'effets indésirables sévères. Cette hétérogénéité devrait être limitée afin de réduire le risque de mésusage. Les cas analysés mettent clairement en évidence un écart très important entre la posologie de supplémentation usuellement prescrite pour les nourrissons et celle appliquée après changement de source de supplémentation en vitamine D.

Enfin, l'Anses rappelle ses préconisations habituelles relatives aux compléments alimentaires :

- Aux consommateurs,
  - de signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant après la consommation d'un complément alimentaire ;
  - de respecter les conditions d'emploi fixées par le fabricant ;
  - d'éviter des prises multiples, prolongées ou répétées au cours de l'année de compléments alimentaires sans avoir pris conseil auprès d'un professionnel de santé (médecin, diététicien…) ;
  - d'être très vigilant vis-à-vis des allégations abusives ;
  - d'être très vigilant quant à l'achat de produits vendus dans les circuits non traditionnels (internet) et sans conseil individualisé d'un professionnel de santé.
- Aux professionnels de santé, de transmettre des cas d'effets indésirables qu'ils suspecteraient d'être liés à la consommation de compléments alimentaires et les invite à les déclarer au dispositif de nutrivigilance.

Dr Roger GENET

[6] SFP : Société Française de Pédiatrie, SFN : Société Française de Néonatologie, SFMP : Société Française de Médecine Périnatale, FFRSP : Fédération française des réseaux de santé en périnatalité, SFEDP : Société Française d'endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique, SNP : Société de Néphrologie Pédiatrique, AFPA : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire, la filière OSCAR et le Centre de Référence des Maladies Rares du Calcium et du Phosphore.

[7] Communiqué de presse consultable à l'adresse suivante : https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-chez-l%E2%80%99enfant-recourir-aux-m%C3%A9dicaments-et-non-aux-compl%C3%A9ments-alimentaires-pour

MOTS-CLÉS

Compléments alimentaires, Nutrivigilance, vitamine D, intoxication, mésusage

Food supplement, Nutrivigilance, vitamin D, intoxication, misuse

BIBLIOGRAPHIE

Anses. 2019. "Avis révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (saisine 2018-SA-0026)." Maisons-Alfort: Anses. 16 p.

Anses. 2021. "Actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux. Rapport d'expertise collective. Saisine 2018-SA-0238." Maisons-Alfort: Anses.

Barrueto, F., Jr., H. H. Wang-Flores, M. A. Howland, R. S. Hoffman, et L. S. Nelson. 2005. "Acute vitamin D intoxication in a child." *Pediatrics* 116 (3):e453-6. doi: 10.1542/peds.2004-2580.

Bereket, A., et T. Erdogan. 2003. "Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant." *Pediatrics* 111 (4 Pt 1):899-901. doi: 10.1542/peds.111.4.899.

Bilbao, N. A. 2017. "Vitamin D Toxicity in Young Breastfed Infants: Report of 2 Cases." *Global Pediatric Health* 4. doi: 10.1177/2333794X17731695.

Çağlar, A., et H. Tuğçe Çağlar. 2021. "Vitamin D intoxication due to misuse: 5-year experience." *Archives de Pediatrie* 28 (3):222-225. doi: 10.1016/j.arcped.2020.12.009.

Chambellan-Tison, C., B. Horen, G. Plat-Wilson, P. Moulin, et I. Claudet. 2007. "Severe hypercalcemia due to vitamin D intoxication." *Archives de Pediatrie* 14 (11):1328-1332. doi: 10.1016/j.arcped.2007.08.005.

Efsa. 2012. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamine D." *EFSA journal* 10 (7):145.

Ezgu, F. S., N. Buyan, M. Gündüz, L. Tümer, I. Okur, et A. Hasanoglu. 2004. "Vitamin D intoxication and hypercalcaemia in an infant treated with pamidronate infusions." *European Journal of Pediatrics* 163 (3):163-165. doi: 10.1007/s00431-003-1387-4.

Kara, C., F. Gunindi, A. Ustyol, et M. Aydin. 2014. "Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children." *Pediatrics* 133 (1):e240-e244. doi: 10.1542/peds.2013-0711.

Ketha, H., H. Wadams, A. Lteif, et R. J. Singh. 2015. "Iatrogenic vitamin D toxicity in an infant - A case report and review of literature." *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 148:14-18. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.01.022.

Muhlendahl, K. E. V., et J. Nawracala. 1999. "Vitamin D intoxication [3]." *European Journal of Pediatrics* 158 (3):266. doi: 10.1007/s004310051067.

Radlović, N., Z. Leković, D. Ristić, V. Radlović, G. Djuričić, A. Dimitrijević, et B. Vuletić. 2014. "Case Report of Acute Vitamin D Intoxication in an Infant." *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo* 142 (11-12):736-739. doi: 10.2298/SARH1412736R.

Tebben, P. J., R. J. Singh, et R. Kumar. 2016. "Vitamin D-mediated hypercalcemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment." *Endocrine Reviews* 37 (5):521-547. doi: 10.1210/er.2016-1070.

Vidailhet, M., E. Mallet, A. Bocquet, J. L. Bresson, A. Briend, J. P. Chouraqui, D. Darmaun, C. Dupont, M. L. Frelut, J. Ghisolfi, J. P. Girardet, O. Goulet, R. Hankard, D. Rieu, U. Simeoni, et D. Turck. 2012. "Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics." *Archives de Pediatrie* 19 (3):316-328. doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.015.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae,* et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

- GT « Nutrivigilance » 2018-2021

Président

M. Pascal CRENN – PU-PH (AP-HP/Université Paris-Saclay) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie, nutrition

Membres

Mme Catherine ATLAN – Chef de service (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

M. Alain BOISSONNAS – Retraité, PU-PH (Hôpital Universitaire Paris Sud) – Spécialité : médecine interne

Mme Patricia BOLTZ – PH (Centre antipoison et de toxicovigilance du CHRU de Nancy) – Spécialité : toxicologie clinique, toxicovigilance

M. Nicolas DANEL BUHL – Médecin nutritionniste (GHT de l'Artois) – Spécialité : nutrition

M. Michel GERSON – Médecin libéral – Spécialité : endocrinologie, nutrition

M. Raymond JIAN – Retraité, PUPH (Hôpital Européen Georges Pompidou) – Spécialité : hépato-gastroentérologie

M. Pascal PLAN – Médecin remplaçant – Spécialité : médecine générale, gériatrie, soins palliatifs

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie, médecine du travail

M. Philippe SCHERER – Retraité – Spécialité : allergologie, médecine du travail

M. Jean-Fabien ZAZZO – Retraité, PH (Hôpital Antoine Béclère – AP-HP) – Spécialités : anesthésie-réanimation, nutrition

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Nutrition humaine » – 2018-2021

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

Membres

M. Frédérik BARREAU – CR (Inserm) – Spécialités : maladies inflammatoire chronique de l'intestin, microbiote, relation hôte-microbe, fonction de barrière de la muqueuse intestinale

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse, compléments alimentaires

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : Révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRA, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Amandine DIVARET-CHAUVEAU – PHU (CHRU de Nancy) – Spécialités : allergologie, épidémiologie, diversification alimentaire, allaitement maternel

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Inra, Montpellier) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR Inra (Inserm Nutrition Diabète et Cerveau) – Spécialités : métabolisme énergétique, neuroendocrinologie, axe intestin-cerveau

M. Jacques GROBER – MCU (AgroSup Dijon) – Spécialités : nutrition, lipides, métabolisme des lipoprotéines

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : Nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (Inra Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme lipidique et énergétique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Côte d'Azur, UMR/INSERM 1065) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Fanny HURET – Chargée de projet en Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

Mme Gwenn VO VAN-REGNAULT – Chargée de mission Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – PU détachée (Université Nice Sophia Antipolis) – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Isabelle PIERI – Direction de l'évaluation des risques