

Le dossier – Controverses en nutrition

Médicaments et compléments alimentaires contenant de la vitamine D : où est le véritable danger ?

RÉSUMÉ : Des cas d'intoxication vitaminique D suite à l'usage de compléments alimentaires très concentrés en vitamine D ont été décrits en France ces derniers mois, certains induisant même des hypercalcémies sévères avec néphrocalcinose et des hospitalisations en réanimation chez des nourrissons auparavant en bonne santé. En parallèle, on constate une augmentation de l'administration de vitamine D *via* des compléments alimentaires et non par la vitamine D médicamenteuse, parfois sur les conseils inadaptés de professionnels de santé ou à la demande de parents cherchant des "vitamines D naturelles". Enfin, il existe, chez certains professionnels de santé, une réticence à prescrire la vitamine D médicamenteuse du fait de la présence de certains excipients.

Avec ces éléments, l'Anses, l'ANSM, les centres de pharmacovigilance, les sociétés savantes et le Centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphate ont diffusé une alerte en janvier 2021 sur les risques de l'utilisation des compléments alimentaires à base de vitamine D en pédiatrie. L'objectif de cet article est de détailler le rationnel à l'origine de cette alerte.



J. BACCHETTA¹, A. LINGLART²

¹ Centre de Référence des Maladies Rénales Rares, Centre de Référence des Maladies Rares du Calcium et du Phosphore, Faculté de Médecine Lyon Est, Université Lyon 1, INSERM 1033, Prévention des Maladies Osseuses, Hôpital Femme Mère Enfant, BRON ; ² Centre de Référence des Maladies Rares du Calcium et du Phosphore, Hôpital du KREMLIN-BICÊTRE.

Hormone synthétisée dans l'organisme humain sous l'action de certains rayonnements ultraviolets et peu retrouvée dans l'alimentation (à l'exception des poissons gras et des produits laitiers artificiellement enrichis), la vitamine D joue un rôle majeur dans la croissance et la qualité osseuse. C'est une hormone liposoluble dont la biosynthèse commence au niveau cutané sous l'effet du rayonnement ultraviolet et se termine au niveau rénal par l'hydroxylation en 1, après plusieurs étapes successives.

La vitamine D existe sous deux formes principales : la forme de stockage (25 OH vitamine D3, 25-D ou calcidiol) et la forme active (1-25 OH₂ vitamine D3, 1.25-D ou calcitriol). La 1.25-D est une hormone stéroïde et, à ce titre, elle agit donc comme telle au niveau cellulaire, avec une liaison initiale cytoplasmique au récepteur de la vitamine D (VDR)

qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, et qui va ensuite transloquer dans le noyau de la cellule et se fixer sur une séquence RXR. L'hétérodimère ainsi formé va se fixer sur le VDRE (*Vitamin D Responsive Element*) et déclencher l'expression ou la répression des gènes cibles contrôlés par la vitamine D [1, 2].

Le rôle "historique" et classiquement décrit de la vitamine D est son rôle dans l'homéostasie phosphocalcique, avec la stimulation de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore (permettant ainsi de maintenir un état de normocalcémie et une minéralisation osseuse adéquate) [3], la stimulation de la réabsorption tubulaire de calcium et l'inhibition de la synthèse de parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant et phosphaturiant. Dans un contexte de "pandémie" de déficit en vitamine D dans la population générale,

Le dossier – Controverses en nutrition

la connaissance de la physiologie de cette hormone a progressé de manière considérable ces dernières années, faisant passer sa conception d'une hormone purement phosphocalcique et osseuse à une hormone ayant un effet bénéfique sur la santé globale : anti-infectieuse, anti-inflammatoire, anti-tumorale, protectrice cardiovasculaire notamment par ses effets inhibiteurs du système rénine-angiotensine et possiblement bénéfique sur le psychisme et le développement neuronal, la vitamine D a tout pour plaire [1, 4, 5] ! Elle a même été associée aux formes sévères de COVID-19 en pédiatrie [6], mais les essais interventionnels sont encore attendus...

Il existe des recommandations françaises de supplémentation en vitamine D en pédiatrie générale, datant de 2012 [7] et en cours de réactualisation, notamment pour s'harmoniser aux recommandations européennes [8], qui préconisent une supplémentation de 400 UI par jour chez les nourrissons. Les apports nutritionnels recommandés en vitamine D publiés par l'EFSA (*European Food Safety Authority*) en 2016 sont par ailleurs de 400 UI par jour pour tous les nourrissons et de 600 UI par jour au-delà d'un an [9]. En effet, la dose de 400 UI par jour chez des nourrissons sains nés à terme et allaités suffit pour prévenir le rachitisme, mais également pour assurer une santé osseuse adéquate [10, 11]. Cette supplémentation en vitamine D est néanmoins fondamentale pour prévenir le risque de rachitisme carenciel, qui n'a malheureusement pas complètement disparu en France [12].

Le contexte de l'alerte de l'Anses début 2021

Au sein du Centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphore, nous avons été interpellés pendant l'année 2020 par trois éléments concernant la prescription actuelle de vitamine D en France aux nourrissons. Premièrement, la description de cas d'intoxication vita-

minique D suite à l'usage de compléments alimentaires à très forte concentration en vitamine D, ayant induit des hypercalcémies sévères avec néphrocalcinose nécessitant des hospitalisations chez des nourrissons auparavant en bonne santé. Ce constat n'est malheureusement pas uniquement français et a déjà été rapporté, notamment aux États-Unis et en Angleterre où les compléments alimentaires sont de longue date disponibles très facilement [13]. Deuxièmement, les nombreuses questions de nos correspondants nous ont fait faire le constat d'une augmentation de l'administration de vitamine D *via* des compléments alimentaires et non par la vitamine D médicamenteuse, parfois sur les conseils inadaptés de professionnels de santé de la petite enfance. Troisièmement, il semble également exister une certaine réticence de certains professionnels de santé à prescrire la vitamine D médicamenteuse du fait de la présence de certains excipients pouvant avoir un rôle de perturbateurs endocriniens à fortes concentrations.

En collaboration avec les sociétés savantes de pédiatrie et de périnatalité (Société française de pédiatrie, Société française de néonatalogie, Société française de médecine périnatale, Fédération française des réseaux de santé en périnatalité, Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Société de néphrologie pédiatrique, Association française de pédiatrie ambulatoire), avec le Centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphore et la filière maladies rares OSCAR, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Agence nationale de sécurité de l'alimentaire, de l'environnement et du travail (Anses) ont donc alerté en janvier 2021 les professionnels de santé et les parents sur le risque de surdosage associé à l'administration à des enfants de compléments alimentaires contenant de la vitamine D [14]. Cette alerte a également été diffusée aux pharmaciens et au collège national des sages-femmes.

Quelques éléments de lecture supplémentaires

Nous attirons l'attention sur les risques réels de surdosage en vitamine D mais également en calcium dans les compléments alimentaires, favorisés par des concentrations élevées (500 à 1 000 UI de vitamine D dans 1 goutte, voire parfois beaucoup plus !), en cas de mauvaise lecture de l'étiquette (posologie donnée pour 2 gouttes) et en cas d'association de compléments alimentaires entre eux. Le **tableau I** illustre de manière non exhaustive la difficile lecture de composition des différents compléments alimentaires, sans compter le changement récent de concentration de certaines formes, source d'erreur par mauvaise information des familles et des vendeurs.

Il est également important de noter l'existence de compléments alimentaires combinant calcium et vitamine D, proposés dès l'âge de 3 ans. Si l'intention est louable de proposer une double supplémentation dans une population pédiatrique souvent déficiente en calcium nutritionnel (mais pas toujours, surtout chez les moins de 5 ans !) [15], les doses finales proposées sont largement supérieures aux apports journaliers recommandés (AJR) pour l'âge, en tout cas pour les plus jeunes enfants, et ne tiennent absolument pas compte des apports nutritionnels en calcium de l'enfant : en effet, pour mémoire, les AJR en calcium entre 1 et 5 ans sont de 500 mg par jour et entre 6 et 12 ans de 800 mg par jour [16]. L'association vitamine D et calcium à hautes doses augmente donc le risque d'hypercalcémie mais aussi d'hypercalciurie et de néphrocalcinose/lithiases rénales secondaires, dont on sait que l'incidence augmente en pédiatrie en France, probablement du fait de facteurs nutritionnels.

Un complément alimentaire n'est par définition pas soumis au contrôle du médicament. Une étude britannique récente a évalué 11 compléments alimentaires contenant de la vitamine D et

Le dossier – Controverses en nutrition

a montré que la concentration en vitamine D variait de 41 ± 11 % à 165 ± 18 % de la concentration inscrite sur l'étiquette. 8 préparations ne respectaient même pas la réglementation en vigueur au Royaume-Uni sur les compléments alimentaires (pour mémoire, concentration mesurée entre 80 et 150 % de la concentration affichée) [17], ce qui pose question sur les compléments alimentaires donnés dès la période néonatale.

Ainsi, la prescription de vitamine D sous forme de compléments alimentaires doit être proscrite. Il ne faut pas oublier que la vitamine D est un médicament, à manier comme tel, qui doit faire l'objet d'une prescription médicale. Le risque est en effet bien sûr le rachitisme carentiel, mais également le surdosage à l'opposé du spectre, que ce soit par mauvaise prescription ou mauvaise compréhension parentale [18]. On rappellera les

cas récents de surdosage chez les adultes persuadés que la vitamine D serait le médicament contre la COVID-19...

Enfin, les éléments disponibles dans la littérature médicale et scientifique ne permettent pas, à ce jour, d'établir un lien entre la présence de certains arômes ou excipients dans les préparations médicamenteuses de vitamine D et la survenue de pathologies. La liste des excipients varie effectivement en fonction des différentes formes comme illustré dans le **tableau II**, mais nous proposons de laisser à chaque pédiatre et autre intervenant de la petite enfance le libre choix de la spécialité prescrite, à condition qu'il s'agisse d'une forme médicamenteuse de vitamine D, donc soumise aux processus de fabrication et aux contrôles inhérents au médicament.

Pediakid D3	2 gouttes = 1 000 UI
Pediakid Stick Calcium C +	2 sticks = 800 mg de calcium et 200 UI de vitamine D
Pediakid Gommies D3	2 gommies = 200 UI
Pediakid 22 vitamines	4 cuillères à café = 200 UI
Ergy D	1 goutte = 200 UI
Ergy D plus	1 goutte = 800 UI
Holistica Ultra Vegan D3	1 goutte = 200 UI
Nordic Naturals Vitamine D3	1 goutte = 1 000 UI
Super Smart Vitamine D	1 capsule molle = 5 000 UI
Sunday Natural Vitamine D3 vegan 240 Tropfen	1 goutte = 10 000 UI
LuckyVitamin – Vitamine D3 haute puissance	1 gélule = 10 000 UI

Tableau I : Exemples (non exhaustifs) de composition en vitamine D de certains compléments alimentaires achetés en pharmacie, parapharmacie, magasins bios et sur internet. On notera que le Stick Calcium C + de Pediakid contient de la vitamine D alors que cela n'est pas indiqué dans son nom et, surtout, que la consommation recommandée de 1 à 2 sticks par jour à partir de l'âge de 3 ans dépasse largement les apports journaliers recommandés en calcium dans cette classe d'âge. On notera également la diversité des concentrations, des unités et des présentations, ainsi que la similarité de certaines dénominations : autant de facteurs qui perturbent la lecture de composition pour les familles et augmentent le risque d'erreur d'administration (concentrations retrouvées sur les sites internet des différents fabricants, 1 µg = 40 UI).

	Adrigyl	Deltius	ZymaD
Concentration	1 goutte = 333 UI de vitamine D3	1 goutte = 200 UI de vitamine D3	1 goutte = 300 UI de vitamine D3
Excipients	Butylhydroxytoluène (BHT), saccharine, acide sorbique, huile essentielle de citron, glycérides polyglycolysés insaturés	Huile d'olive raffinée	Huile essentielle d'orange douce, huile d'olive raffinée pour préparations injectables, mélange de tocophérols naturels de forme alpha, bêta, gamma et delta

Tableau II : Vitamine D3 sous forme de médicament actuellement disponible en France (informations trouvées sur l'alerte de l'Anses [14]).

Conclusion

Il existe un risque réel de surdosage en vitamine D mais également en calcium dans les compléments alimentaires. La vitamine D est un médicament, à manier comme tel, qui doit faire l'objet d'une prescription médicale. La prescription de vitamine D sous forme de compléments alimentaires doit être proscrite. La recherche de l'utilisation des compléments alimentaires en automédication par les parents devrait être systématique avant toute prescription de vitamine D sous forme médicamenteuse.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS JS, HEWISON M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95:471-478.
- BACCHETTA J, RANCHIN B, DUBOURG L *et al.* Vitamine D : un acteur majeur en santé ? *Arch Pédiatrie*, 2010;17:1687-1695.
- LIEBEN L, MASUYAMA R, TORREKENS S *et al.* Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest*, 2012;122:1803-1815.

4. SHIRAZI HA, RASOULI J, CIRIC B *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. *Exp Mol Pathol*, 2015;98:240-245.
5. BACCHETTA J, PELLETIER S. Vitamin D deficiency is associated with mortality in maintenance dialysis: moving forward from epidemiology to clinical trials. *Nephrol Dial Transplant*, 2018;33:1679-1682.
6. DARREN A, OSMAN M, MASILAMANI K *et al.* Vitamin D status of children with Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (PIMS-TS). *Br J Nutr*, 2021; 1-26.
7. VIDAILHET M, MALLET E, BOCQUET A *et al.* Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pédiatr*, 2012;19:316-328.
8. BRAEGGER C, CAMPOY C, COLOMB V *et al.* Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;56:692-701.
9. efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4547
10. BAGNOLI F, CASUCCI M, TOTI S *et al.* Is vitamin D supplementation necessary in healthy full-term breastfed infants? A follow-up study of bone mineralization in healthy full-term infants with and without supplemental vitamin D. *Minerva Pediatr*, 2013;65:253-260.
11. SAVINO F, VIOLA S, TARASCO V *et al.* Bone mineral status in breast-fed infants: influence of vitamin D supplementation. *Eur J Clin Nutr*, 2011;65:335-339.
12. FLOT C, PORQUET-BORDES V, BACCHETTA J *et al.* Demographic characteristics, risk factors, and presenting features of children with symptomatic nutritional rickets: a french series. *Horm Res Paediatr*, 2020;93:304-312.
13. TAYLOR PN, DAVIES JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*, 2018;84:1121-1127.
14. www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-chez-1%E2%80%99enfant-recourir-aux-m%C3%A9dicaments-et-non-aux-compl%C3%A9ments-alimentaires-pour
15. LIORET S, DUBUISSON C, DUFOUR A *et al.* Trends in food intake in French children from 1999 to 2007: results from the INCA (étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires) dietary surveys. *Br J Nutr*, 2010;103:585-601.
16. BACCHETTA J, BERNARDOR J, GARNIER C *et al.* Hyperphosphatemia and chronic kidney disease: a major daily concern both in adults and in children. *Calcif Tissue Int*, 2020;108:116-127.
17. WAN M, PATEL A, PATEL JP *et al.* Quality and use of unlicensed vitamin D preparations in primary care in England: Retrospective review of national prescription data and laboratory analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2021;87:1338-1346.
18. HAMO S, FREYCHET C, BERTHOLET-THOMAS A *et al.* [Vitamin D supplementation: not too much, not too little!]. *Arch Pédiatr*, 2015;22:868-871.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.