

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTÉ DE SANTÉ  
DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2023

THESE 2023 TOU3 2062

# THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

DE FAVERI Jeanne

---

**SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D**  
**CHEZ L'ENFANT :**  
**RECOMMANDATIONS ET PRATIQUES OFFICINALES**

---

Lundi 11 septembre 2023

Directeur de thèse : VIARD Caroline

JURY

Président : SALLERIN Brigitte

1er assesseur : VIARD Caroline

2ème assesseur : LIGNIÈRES Arnaud

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN (Directrice-adjointe)	B. Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATToux K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJAJLA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire,
Mme STRUMIA M.	Immunologie
	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

## Remerciements

Je tiens à remercier ma directrice de thèse, **Madame Caroline VIARD**, Pharmacien Hospitalier au CHU de Toulouse, pour m'avoir encadré tout au long de cette thèse, et pour sa gentillesse et bienveillance depuis mon premier stage hospitalo-universitaire.

Je remercie également, ma présidente de jury, **Madame Brigitte SALLERIN**, Professeur des universités et Pharmacien Hospitalier au CHU de Toulouse, de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Un grand merci à **Monsieur Arnaud LIGNIÈRES**, Pharmacien d'officine à Montauban, d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et de m'avoir épaulé durant la réalisation de cette thèse.

Je tiens aussi à remercier,

**Mes parents** pour tout ce qu'ils m'ont appris et apporté durant toutes ces années, pour devenir celle que je suis aujourd'hui. Pour tout cet amour et cette confiance.

Je resterai toute ma vie très reconnaissante de vous avoir près de moi.

Un tendre merci aussi à leurs moitiés respectives, pour leur soutien et leur bienveillance dans ces études.

**Ma grand-mère**, et aussi **mon grand-père**, pour avoir initié chez moi ce goût pour la santé, pour ces merveilleux moments étant petite, et pour toutes ces belles valeurs partagées.

C'était une priorité pour moi, j'espère que l'aboutissement de ces études vous rendent fiers.

**Ma sœur**, mon soutien infailible pour toute épreuve dans la vie, présente dans les bons moments comme les moins bons, celle sur qui je peux compter sans hésiter. Merci d'être celle que tu es.

**Mon beau-frère**, d'être toujours là pour me rassurer et me rappeler que je ne dois pas autant douter. Tes mots gentils ont toujours été un soutien durant ces études.

Celui qui partage ma vie, **Leny**, chaque jour présent pour me soutenir, me reconforter et me faire rire. Toutes ces années ensemble ont tellement été belles et heureuses, j'ai hâte de vivre de nouvelles aventures avec toi.

**Mes amis**, pour avoir rendu mes week-ends plus doux et moins studieux, mais tellement bons. Merci à tous de faire partie de ma vie. Un merci particulier à **mes amies Marie** et **Manon**, et ma belle-sœur **Léa**, pour leurs mots si gentils et leurs coups de boost à chaque moment de doute. Vous avez été d'une aide si précieuse.

**Mes amies de faculté**, Lucie, Lucie et Mathilde, pour ces moments de partage, de doute, d'encouragement, de révisions en visio et tant d'autres. Sans vous, ces études n'auraient pas eu du tout le même goût. Après tant d'années, on peut le dire : on y est arrivé !

Enfin, **toute l'équipe de la pharmacie Lignières**, pour leur accueil chaleureux et leur bonne humeur depuis le premier jour.

Merci à **Arnaud et Sylvie**, pour ce qu'ils m'apportent au quotidien, en termes d'accomplissement professionnel, de savoir et de confiance dans ce beau métier.

Merci aussi à **mes précieuses collègues**, pour leur soutien, leur confiance, et tous les moments de joie passés ensemble.

Hâte de vivre de belles années à vos côtés.

## Liste des abréviations

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**BHT** : Butylhydroxytoluène

**CA** : Complément alimentaire

**CSP** : Code de la Santé Publique

**DGCCRF** : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

**DJA** : Dose journalière admissible

**ECG** : Electrocardiogramme

**EFSA** : European Food Safety Authority

**FGF23** : Fibroblast factor 23

**HTA** : Hypertension artérielle

**IV** : Intraveineux

**PTH** : Parathormone

**RCP** : Résumé des caractéristiques du produit

**SNG** : Sonde nasogastrique

**VDBP** : Vitamine D Binding Protein

**VDR** : Vitamine D Receptor

**UI** : Unités internationales

**UV-B** : Ultraviolets de type B (280-320 nm)

## Table des matières

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>6</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>9</b>
<b>Partie 1 : La vitamine D.....</b>	<b>11</b>
I. Généralités et structure.....	11
II. Sources d'apport en vitamine D et synthèse.....	12
1. Origine exogène : l'alimentation.....	12
2. Origine endogène : la biosynthèse cutanée.....	13
III. Régulation de la synthèse de vitamine D.....	16
IV. Rôles de la vitamine D.....	17
1. Homéostasie phosphocalcique et effets "classiques".....	17
2. Métabolisme et remodelage osseux.....	19
3. Calcium et régulation de la calcémie.....	20
4. Vitamine D et effets "non classiques".....	22
<b>Partie 2 : La supplémentation en vitamine D chez l'enfant.....</b>	<b>24</b>
I. Carence en vitamine D.....	24
II. Recommandations de supplémentation en vitamine D chez l'enfant.....	27
III. Types de suppléments oraux en vitamine D.....	29
1. Spécialités médicamenteuses destinées à la voie orale.....	29
2. Compléments alimentaires.....	31
IV. Surdosage en vitamine D et alertes des autorités.....	36
1. Intoxication à la vitamine D.....	36
2. Alertes des autorités sur le risque de surdosage avec les compléments alimentaires.....	37
2.1. Description des signalements.....	37
2.2. Conclusion de l'étude de cas et de l'alerte.....	43
3. Surdosage en vitamine D et prise en charge.....	46
3.1. Signes d'un surdosage en vitamine D et hypercalcémie.....	46
3.2. Prise en charge de l'hypercalcémie chez l'enfant.....	47

<b>Partie 3 : Enquête des pratiques officinales sur la supplémentation en vitamine D et rôle du pharmacien d'officine.....</b>	<b>48</b>
I. Objectifs de l'étude.....	48
II. Méthodologie.....	48
III. Résultats de l'étude.....	49
1. Population étudiée, expérience professionnelle et type d'officine.....	49
2. Délivrance de vitamine D sur prescription médicale.....	50
3. Recommandations et conseils à l'officine.....	52
4. Retour ou appréhension des parents.....	55
5. Avis et remarques des professionnels.....	55
III. Discussion.....	56
IV. Perspective : Rôle du pharmacien d'officine.....	58
<b>Conclusion.....</b>	<b>62</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>63</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>71</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>75</b>

## Introduction

La vitamine D est une hormone indispensable pour le développement de la matrice osseuse, mais serait aussi protectrice contre certaines pathologies (cardiovasculaires, immunitaires...) (1,2). Elle est naturellement synthétisée chez l'homme, sous l'action des UV-B sur l'épiderme, et apportée de façon minoritaire par l'alimentation.

Cependant, une supplémentation en vitamine D2 ou D3 peut s'avérer nécessaire pour certaines populations, n'ayant pas les ressources suffisantes pour assurer une quantité plasmatique satisfaisante, comme les nourrissons, enfants et adolescents.

En effet, la qualité de la croissance et de la minéralisation osseuses durant l'enfance est déterminante pour l'état squelettique à l'âge adulte (3,4).

Plusieurs facteurs extrinsèques impactent ce statut vitaminique, notamment l'alimentation peu riche en vitamine D2 ou D3 chez les enfants, mais aussi une exposition au soleil trop faible pour stimuler la biosynthèse cutanée, entraînant fréquemment une carence en vitamine D chez l'enfant, en France (1).

Une carence sévère en vitamine D peut conduire à un rachitisme, une pathologie du squelette de l'enfant, ayant des conséquences irréversibles.

C'est ainsi qu'une supplémentation en vitamine D est systématiquement recommandée et prescrite chez les enfants, dès leur naissance.

Cependant, une hypervitaminose D peut survenir lors d'un apport excessif de vitamine D, souvent lors d'un surdosage avec des compléments alimentaires à base de vitamine D, comme l'ont démontré les alertes de 2022 et 2023, de l'ANSES (5,6).

En effet, il existe sur le marché français, des spécialités médicamenteuses à base de vitamine D requérant pour certaines une ordonnance médicale, mais aussi des compléments alimentaires disponibles sans ordonnance, en pharmacie, dans certains commerces, ou même sur internet.

La diversité des produits existants expose les parents et les enfants à des différences de dosage, de qualité et de sécurité.

Le pharmacien a un rôle d'information, de suivi et d'accompagnement dans la délivrance de produits destinés à la supplémentation en vitamine D.

La disponibilité du pharmacien en officine doit être considérée comme un atout dans le choix du produit et dans l'information que requiert son utilisation, d'autant plus qu'il est le dernier professionnel de santé à intervenir entre la délivrance du médicament (ou complément alimentaire) et l'administration à l'enfant.

Dans cette thèse, nous allons étudier les pratiques officinales en terme de dispensation de suppléments à base de vitamine D chez l'enfant, et le rôle du pharmacien dans le conseil et la sécurisation d'utilisation de tels produits.

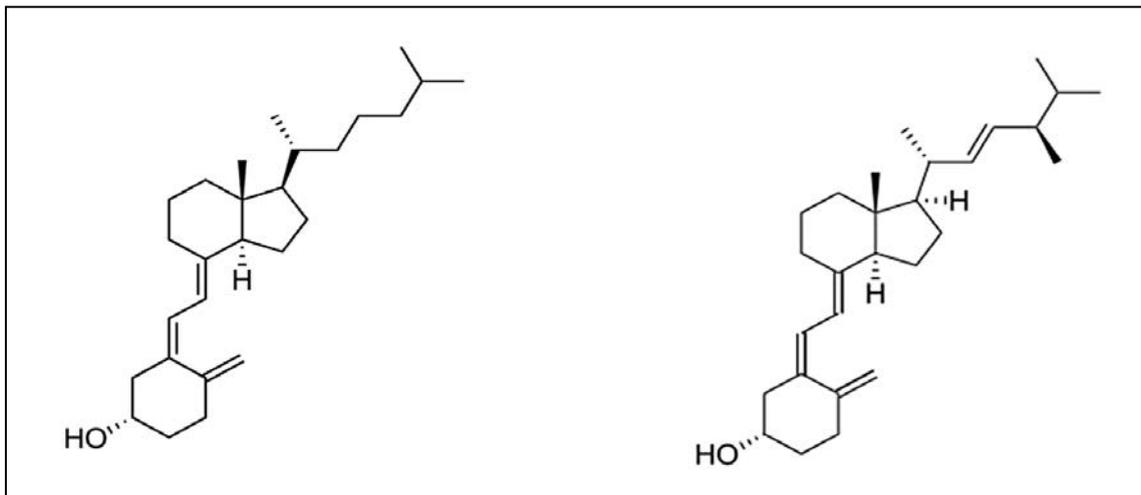
Dans une première partie, nous verrons des généralités sur la vitamine D (origine, synthèse, rôles...). Dans une seconde partie, nous détaillerons la supplémentation en vitamine D chez l'enfant : son intérêt, les recommandations actuelles mais aussi le risque d'une supplémentation mal conduite avec des risques de surdosage (alertés par les autorités compétentes). Enfin, dans une troisième partie, nous étudierons les pratiques officinales, en Occitanie principalement, concernant cette supplémentation en pédiatrie, pour conclure sur le rôle du pharmacien dans le conseil et la dispensation de produits à base de vitamine D.

## Partie 1 : La vitamine D

### I. Généralités et structure

La vitamine D, aussi appelée calciférol, est un terme qui englobe deux formes de vitamine D : la vitamine D3 ou *cholécalférol* d'origine humaine ou animale, et la vitamine D2 ou *ergocalciférol* d'origine végétale (1,7).

Ces deux formes diffèrent par leur structure chimique, mais aussi par leur activité biologique. En effet, la vitamine D3 est mieux absorbée au niveau intestinal, et possède une demi-vie plus longue que la vitamine D2. Également, il a été démontré que la vitamine D2 présente une moindre efficacité à élever le taux sérique de 25-OH vitamine D3 (forme inactive, ayant le meilleur reflet du statut vitaminique au niveau sanguin) (8).



**Vitamine D3 : Cholécalférol**

**Vitamine D2 : Ergocalciférol**

Figure 1 : Structure chimique de la vitamine D (2)

La vitamine D n'est aujourd'hui plus considérée comme une vitamine à proprement parler, mais comme une hormone, puisqu'elle est en grande partie synthétisée et sécrétée par le corps humain (9).

En effet, une vitamine est définie comme une "substance organique active, vitale, indispensable en infime quantité à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme, qui ne peut en effectuer lui-même la synthèse" (10).

Or, la principale origine de la vitamine D3 n'est pas l'alimentation, contrairement aux autres vitamines, mais la néosynthèse via les ultraviolets (UV-B) au niveau de l'épiderme.

## II. Sources d'apport en vitamine D et synthèse

Comme dit précédemment, la vitamine D possède une double origine : endogène de façon majoritaire (80%) via la biosynthèse cutanée pour la vitamine D3, et exogène via l'apport alimentaire (20%) pour la vitamine D3 et D2.

### 1. Origine exogène : l'alimentation

La consommation de certains végétaux ou champignons permet un apport de vitamine D2 (origine végétale), tandis que la consommation de certaines viandes ou produits animaux apporte de la vitamine D3 (origine animale).

La table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual de l'ANSES informe sur les teneurs en vitamine D des aliments, avec comme aliment le plus riche naturellement en vitamine D : l'huile de foie de morue (250 µg de vitamine D pour 100 g d'huile de foie de morue) (11).

Aliments	Teneur en vitamine D (µg/100g)
<i>Huile de foie de morue</i>	250
<i>Hareng, sardine, saumon, maquereau, truite</i>	8-22
<i>Thon, champignons dont girolles, chocolat noir, jaune d'oeuf</i>	0,6-8

Tableau 1 : Sources alimentaires de vitamine D (*liste non exhaustive*) (11)

D'une manière générale, les aliments recommandés pour un bon apport en vitamine D sont :

- les poissons gras, tels que le hareng, les sardines, le saumon et le maquereau ;
- les champignons, tels que girolles, cèpes et morilles ;

- les produits laitiers riches en vitamine D ;
- le jaune d'oeuf, le chocolat, le beurre et les margarines, les abats et la viande (dans une moindre mesure) (12)

En France, les principaux aliments contribuant aux apports en vitamine D sont les poissons et les produits laitiers (yaourts, fromages, lait) (12).

Selon les données de l'étude Inca 3 menée par l'ANSES (2017), les apports moyens en vitamine D dans la population française par l'alimentation sont de :

- 5,2 µg\*/jour pour les enfants de 1 à 3 ans, soit environ 200 UI de vitamine D3/jour
- 2,6 µg/jour pour les enfants de 4 à 10 ans, soit environ 100 UI de vitamine D3/jour
- 2,9 µg/jour pour les enfants de 11 à 17 ans, soit environ 115 UI de vitamine D3/jour (12)

\*1 µg correspondant à 40 UI de vitamine D3.

Lorsque l'aliment est consommé, la vitamine D liposoluble est incorporée aux micelles mixtes, puis absorbée au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle. Ensuite, les chylomicrons (des lipoprotéines formées au moment de la digestion) transportent cette vitamine D dans la circulation plasmatique, pour l'amener directement au foie, où elle subira sa première hydroxylation, première phase d'activation (2).

## **2. Origine endogène : la biosynthèse cutanée**

Seule la vitamine D3 est naturellement synthétisée chez l'Homme au niveau l'épiderme, à partir de son précurseur : le 7-déhydrocholestérol - lui-même considéré comme une pro-vitamine, et présent dans la circulation plasmatique.

La vitamine D2, à l'inverse, ne possède qu'une origine exogène.

La quantité de vitamine D produite par la biosynthèse cutanée reste variable selon le type de pigmentation de la peau, la latitude, la période de la journée, les conditions météorologiques, les vêtements et la photoprotection utilisée (1).

Facteurs <b>stimulant</b> la biosynthèse cutanée	Facteurs <b>diminuant</b> la biosynthèse cutanée
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible latitude</li> <li>- Altitude</li> <li>- Bord de mer, fort ensoleillement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pigmentation foncée de la peau</li> <li>- Vêtements couvrants</li> <li>- Haute photoprotection</li> <li>- Temps nuageux</li> </ul>

Tableau 2 : Facteurs stimulant ou diminuant la biosynthèse cutanée de vitamine D

Il est important de noter qu'une exposition solaire prolongée ne peut conduire à une quantité toxique de vitamine D, puisque celle-ci a une capacité d'auto-régulation pour se convertir en forme inactive (13).

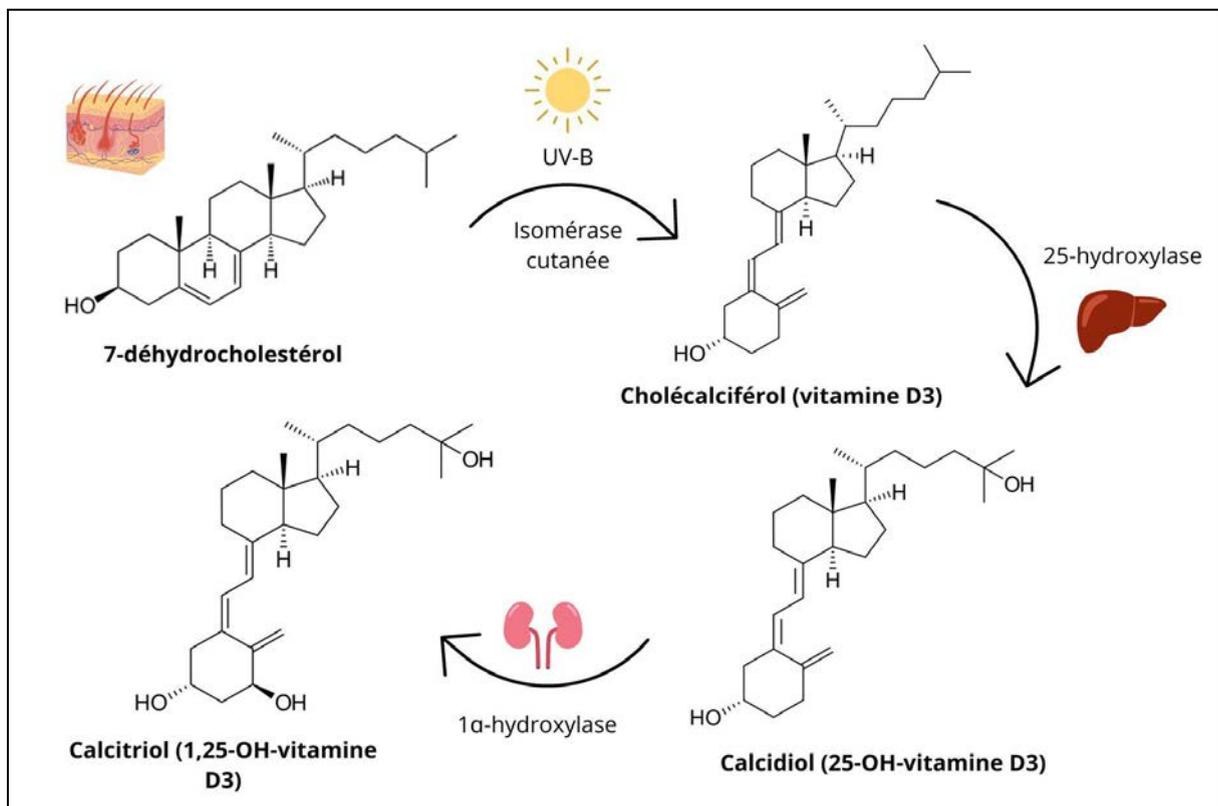


Figure 1 : Synthèse épidermique endogène de la vitamine D

Au niveau de l'épiderme, les rayons ultraviolets de type B (entre 290 et 315 nm) permettent la transformation du 7-déhydrocholestérol en pro-vitamine D3, qui celle-ci, sous l'effet de la chaleur du rayonnement solaire, s'isomérisse pour former la vitamine D3 ou *cholécalférol*.

Cette vitamine D3 doit ensuite subir deux hydroxylations successives pour former le seul métabolite actif : la 1,25-dihydroxy-vitamine D3 (1,25(OH)-D3) ou *calcitriol* (7).

La vitamine D3 (cholécalférol), liée à la *vitamin D binding protein* (VDBP), passe dans la circulation sanguine, rejoint le foie et subit une première hydroxylation hépatique via la 25-hydroxylase, pour former la 25-hydroxy-vitamine D3 ou *calcidiol*. Cette forme de stockage (25-OH vitamine D3) est encore inactive et représente le meilleur marqueur du statut en vitamine D, de part sa concentration sérique élevée et sa demi-vie longue (d'environ 3 semaines) (14).

La deuxième hydroxylation rénale, effectuée par la 1 $\alpha$ -hydroxylase, permet la formation du métabolite actif : le *calcitriol* [1,25(OH)D3], ayant les propriétés d'une hormone : une demi-vie très courte (de l'ordre de 4 heures) et une concentration sérique mille fois plus faible que celle de la 25(OH)-D3.

Cette 1 $\alpha$ -hydroxylation se fait très généralement dans les cellules du tubule contourné proximal du rein, mais peut aussi se faire dans de très nombreux autres tissus et types cellulaires, qui expriment la 1 $\alpha$ -hydroxylase. C'est notamment le cas des lymphocytes, des macrophages, des adipocytes et des kératinocytes (2).

En effet, la 25(OH)-D3 liée à la VDBP, peut être internalisée par la cellule rénale, mais aussi être sécrétée dans la circulation pour rejoindre ces autres tissus.

La présence de la 1 $\alpha$ -hydroxylase dans ces autres tissus, expliquerait ses effets "non classiques", détaillés plus loin.

### III. Régulation de la synthèse de vitamine D

L'hydroxylation rénale de la vitamine D3 (et donc son activation) est étroitement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique. En effet, l'activité de la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale est notamment stimulée par l'action de la vitamine D3 elle-même, et par la PTH (parathormone) sécrétée par les parathyroïdes.

À l'inverse, il existe une voie d'inactivation de la vitamine D grâce à une enzyme, la 24-hydroxylase, présente dans le tubule proximal rénal.

Cette enzyme est stimulée par le calcitriol lui-même, qui autorégule sa propre synthèse, et par le *fibroblast factor 23* (FGF23), peptide sécrété par les ostéoblastes et les ostéocytes principalement (15).

En effet, le FGF23 contrôle l'activation de la vitamine D3 au niveau rénal, en inhibant la 1 $\alpha$ -hydroxylase et en stimulant la 24-hydroxylase (CYP24A1), enzyme responsable du catabolisme de la vitamine D. L'importance de cette enzyme dans le métabolisme de la vitamine D a été démontré par certaines mutations inactivatrices du CYP24A1, responsables d'une "hypersensibilité à la vitamine D", celle-ci s'exprimant par une hypercalcémie sévère et une néphrocalcinose (7).

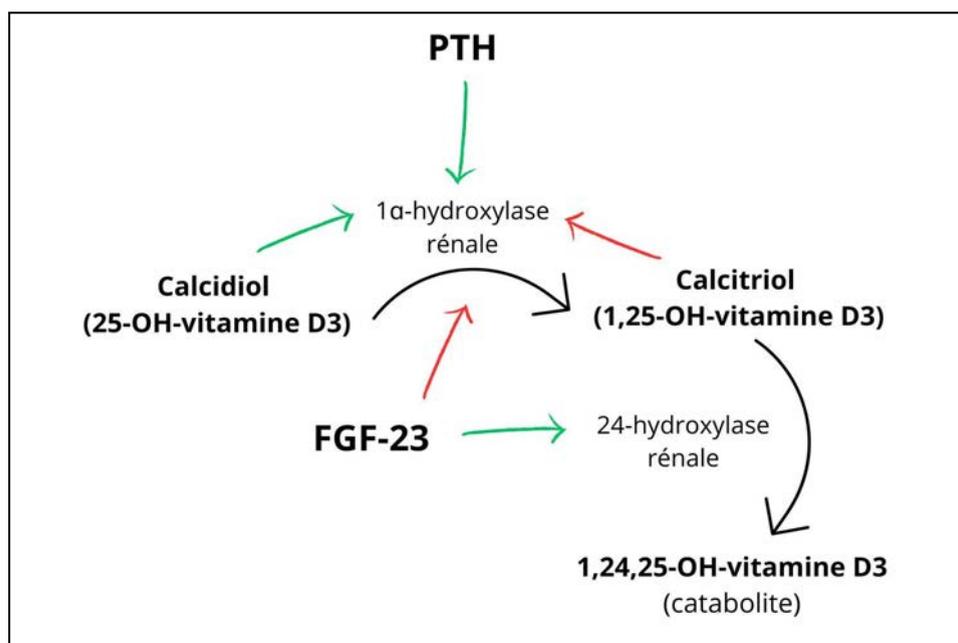


Figure 2 : Régulation de la synthèse de vitamine D

## IV. Rôles de la vitamine D

Longtemps connue uniquement pour son rôle dans le métabolisme phosphocalcique et osseux, la vitamine D apparaît aujourd'hui comme une hormone jouant un rôle global sur la santé, puisqu'est impliquée dans de nombreux processus physiologiques. On lui aurait, en effet, trouvé un rôle anti-infectieux, anti-inflammatoire, anti-tumoral et protecteur cardiovasculaire (1,2).

### 1. Homéostasie phosphocalcique et effets "classiques"

La forme active de la vitamine D, la 1,25(OH)-D<sub>3</sub>, sécrétée dans la circulation sanguine, agit au niveau de ses tissus cibles, après une liaison cytoplasmique au récepteur nucléaire spécifique à la vitamine D : le VDR (*Vitamin D Receptor*).

Les principaux tissus cibles de la vitamine D, expliquant ses effets "classiques" dans le métabolisme phosphocalcique, sont : les intestins, le tissu osseux, les reins et les parathyroïdes (7).

La vitamine D fait partie intégrante du métabolisme phosphocalcique, en jouant un rôle dans la régulation de la calcémie et de la phosphatémie. Cette homéostasie concourt à une bonne minéralisation osseuse puisque la matrice de l'os est composée principalement de cristaux d'hydroxyapatite de calcium et de phosphate.

La vitamine D agit principalement à trois niveaux.

D'une part au niveau intestinal, elle stimule l'absorption de 20% du calcium et 60% du phosphore provenant de l'alimentation. En effet, au niveau de la bordure en brosse des cellules intestinales, la vitamine D augmente la synthèse du transport de calcium (CaT1), mode d'action majeur dans l'absorption du calcium.

D'autre part, elle participe à la réabsorption tubulaire rénale distale de calcium par action directe sur le canal épithélial calcique (16).

La vitamine D est donc décrite comme une hormone hypercalcémiante et hyperphosphatémiante (1).

Enfin, au niveau osseux et en réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon indirecte la résorption osseuse pour favoriser la différenciation des ostéoclastes (16).

Au niveau des parathyroïdes, la vitamine D inhibe la synthèse de parathormone (PTH), elle-même une hormone hypercalcémiant et phosphaturiant, ayant un rôle déterminant dans le remodelage osseux, puisqu'elle participe également à la différenciation des ostéoclastes (1,7).

La PTH agit à deux niveaux : sur le rein et les os. Au niveau rénal, elle stimule l'expression de la 1 $\alpha$ -hydroxylase pour stimuler la synthèse de 1,25(OH) vitamine D3 et donc augmenter indirectement l'absorption et réabsorption de calcium. Au niveau osseux, la PTH active la dégradation osseuse via les ostéoclastes afin de libérer du calcium dans le sang.

Au niveau osseux, la vitamine D3 n'a pas d'effet direct sur la minéralisation, elle agit par le maintien d'une calcémie et d'une phosphatémie efficace (homéostasie phosphocalcique).

Lorsqu'une diminution de la calcémie (hypocalcémie) est détectée, la vitamine D et la PTH sont rapidement sécrétées, pour remonter la concentration plasmatique de calcium.

Pour éviter une régulation positive trop importante de la calcémie et donc une hypercalcémie, la calcitonine, une hormone sécrétée par les cellules parafolliculaires, permet de stimuler le dépôt des sels de calcium dans les os et donc de diminuer la concentration sanguine de calcium.

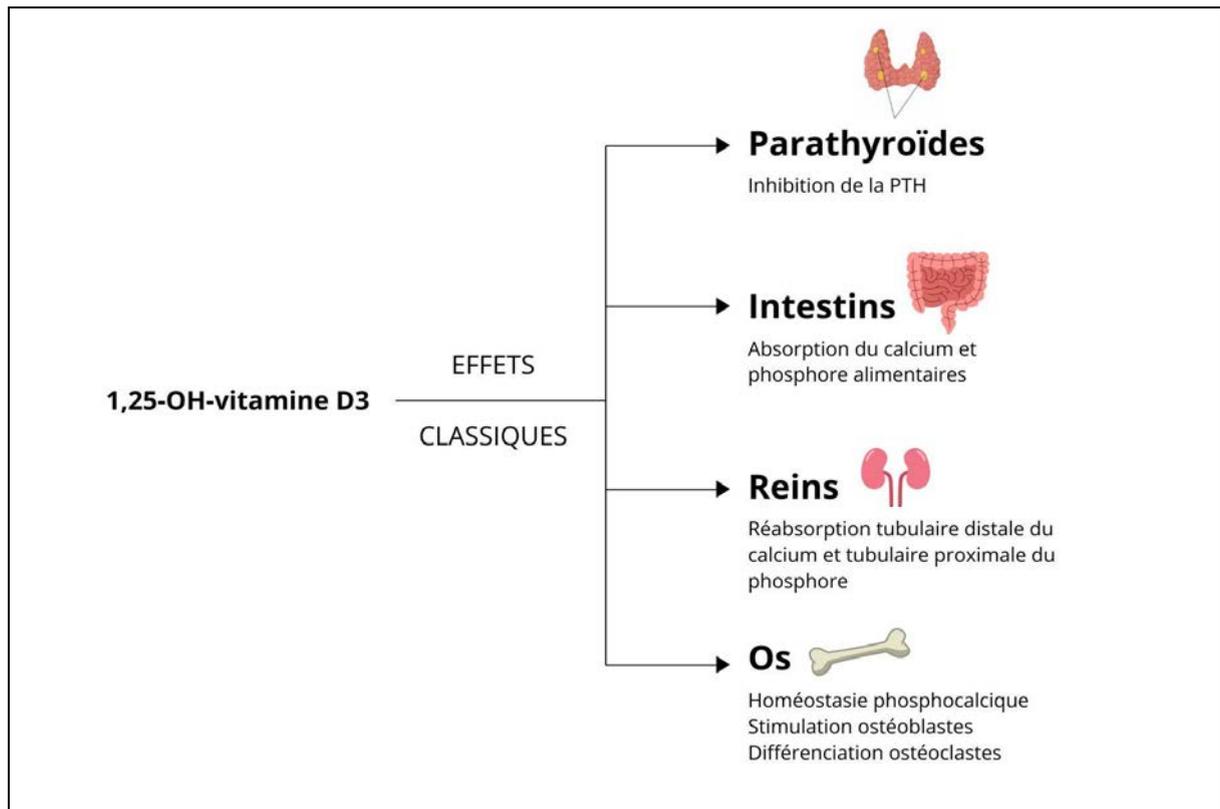


Figure 3 : Effets classique de la vitamine D3 sur ses tissus cibles

## 2. Métabolisme et remodelage osseux

Les cristaux d'hydroxyapatite de calcium qui composent le tissu osseux, lui confèrent une propriété de résistance aux contraintes mécaniques et une propriété de protection, mais aussi lui donnent le rôle de réservoir de calcium et de phosphate.

Le tissu osseux est un tissu vivant en constant renouvellement. Ce processus physiologique, le "remodelage osseux", se caractérise par l'alternance de phases de résorption osseuse et de phases de formation osseuse.

Ce remodelage fait intervenir plusieurs types cellulaires spécialisés, dont les ostéoclastes, en charge de la résorption osseuse, et les ostéoblastes, en charge de la formation et la minéralisation osseuse (17).

Le remodelage osseux est étroitement contrôlé par les facteurs systémiques hormonaux, détaillés précédemment. Ce contrôle assure un équilibre parfait entre résorption et formation osseuse, et assure l'intégrité du squelette.

La vitamine D et la PTH participent à l'activation du remodelage osseux, via la différenciation des ostéoclastes qui vont initier la phase de résorption osseuse. Ensuite, vient l'étape dite d'inversion, par la formation d'ostéoblastes à partir de précurseurs. Ces ostéoblastes permettent de combler la lacune de résorption et de former donc le nouvel os. Finalement, durant de nombreuses années, les cellules osseuses entrent en phase de quiescence avant de recommencer un cycle, à nouveau initié par la PTH et la vitamine D.

Durant l'enfance, la phase de croissance correspond à une phase intense de modelage osseux, caractérisée par une forte activité de formation osseuse. Il est donc primordial d'apporter du calcium et de la vitamine D à un jeune organisme (17,18).

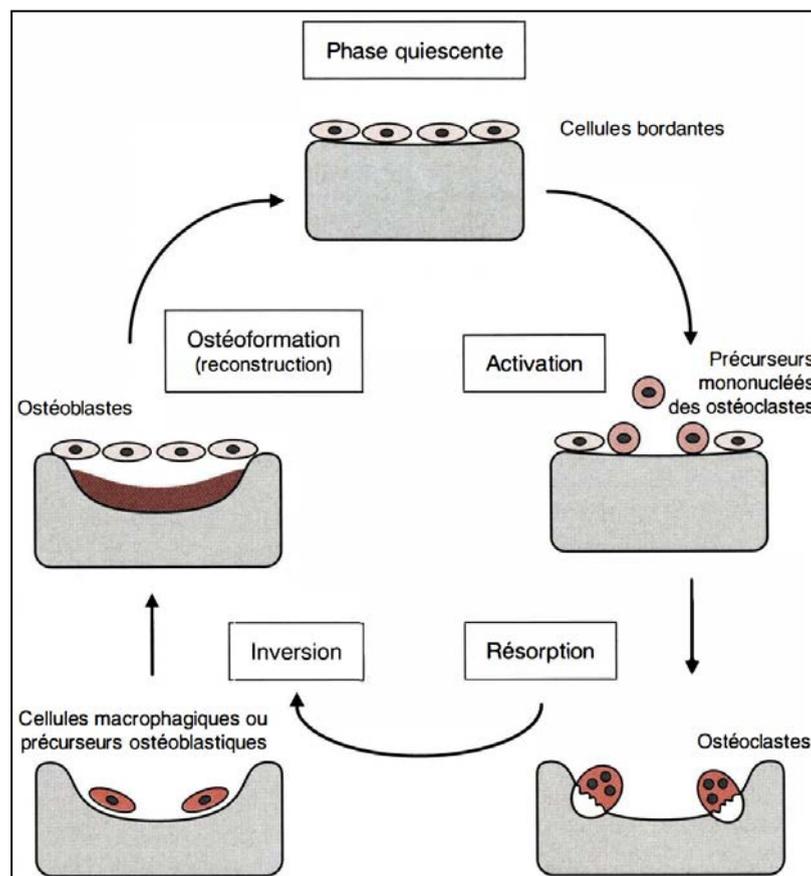


Figure 4 : Remodelage osseux, phases et cellules spécialisées (19)

### 3. Calcium et régulation de la calcémie

Le calcium, dont l'absorption est stimulée par la vitamine D, constitue un nutriment indispensable à la croissance et la minéralisation osseuse. En effet, durant l'enfance, la croissance osseuse (en longueur et en épaisseur) ainsi que la minéralisation osseuse, indispensables à un développement osseux harmonieux, augmentent de façon critique les besoins de l'organisme en minéraux, particulièrement en calcium et phosphates.

Le calcium a un rôle indispensable pour la santé osseuse, mais il joue aussi le rôle de second messenger intracellulaire, sous sa forme ionisée ( $\text{Ca}^{2+}$ ).

En effet, il participe à de nombreux processus vitaux comme la contraction musculaire, la conduction nerveuse, les sécrétions hormonales et digestives, la coagulation sanguine... Ainsi, la vitamine D participe au maintien de ces processus vitaux, en maintenant une calcémie efficace (20).

Les besoins en calcium chez l'enfant évoluent selon l'âge, mais d'une manière générale, pour un enfant de moins de 1 an, l'apport satisfaisant est compris entre 200 et 300 mg de calcium par jour, tandis que pour un enfant ayant entre 1 et 10 ans, ses besoins s'élèvent entre 400 et 800 mg par jour, pour enfin augmenter jusqu'à 1200 mg par jour durant l'adolescence (21).

Ils sont en général couverts par l'alimentation et notamment par la consommation quotidienne de produits laitiers, par l'eau de boisson et par les légumineuses (haricots secs, lentilles, etc) (22).

Pour couvrir ces besoins, il est recommandé aux enfants de 1 à 18 ans, de consommer trois à quatre portions de produits laitiers par jour, puisqu'une portion de produits laitiers apporte environ 200 mg de calcium (23).

Cette quantité de calcium est apportée par :

- un verre moyen, ou un petit bol, de lait de vache de 150 mL
- un yaourt nature de 125 g ;
- 20 g de fromage de type emmental ou comté ;
- trois petits suisses de 60 grammes ;

Même s'ils sont issus du lait, il est important de rappeler que le beurre et la crème fraîche sont des matières grasses, et sont peu riches en calcium (24).

On retrouve alors souvent une supplémentation en vitamine D3 chez l'enfant, puisque la vitamine D reste peu présente dans l'alimentation quotidienne, tandis que la supplémentation en calcium est recommandée à 500-1000 mg par jour chez les enfants ingérant moins de 300 mg/jour de calcium par voie alimentaire, notamment chez les enfants ayant un régime alimentaire particulier (végétalisme, véganisme...) (23).

#### **4. Vitamine D et effets “non classiques”**

L'activation de la vitamine D via la  $1\alpha$ -hydroxylase se fait essentiellement via le rein, mais des synthèses locales de vitamine D ont été retrouvées dans d'autres types cellulaires comme les macrophages, les ostéoblastes, les kératinocytes... (4), ce qui expliquerait les effets “non classiques” ou non phosphocalciques de cette dernière.

Au cours des précédentes années, des études épidémiologiques et expérimentales ont établi un lien entre un déficit en vitamine D et la survenue de pathologies auto-immunes (comme le diabète de type 1 ou la polyarthrite rhumatoïde), de pathologies inflammatoires ou dysimmunitaires, d'infections, mais aussi un risque accru de cancers, d'événements cardiovasculaires, et enfin de pré-éclampsie ou de diabète gestationnel (si le déficit est présent en début de grossesse).

Malgré les arguments expérimentaux qui démontrent ces rôles bénéfiques extra-osseux, certains auteurs ne retiennent pas ces effets, puisque la plupart des essais cliniques randomisés n'ont pas permis d'arriver à une conclusion formelle.

Néanmoins, on peut appuyer cette hypothèse lorsque l'on constate que la vitamine D agit comme une cytokine, avec un rôle paracrine sur la croissance et différenciation cellulaire, sur l'angiogenèse, l'apoptose et l'immunomodulation.

Pour rappel, le terme “paracrine” se dit d'un agent ayant un effet sur des tissus voisins. En effet, ce mode de communication est réservé pour agir sur de courtes

distances (contrairement au mode endocrine, qui agit à distance), et contrairement aux agents autocrines qui agissent sur les cellules qui viennent de les sécréter, les agents paracrines agissent sur des cellules différentes de celles qui les sécrètent.

Certaines études expérimentales ont établi un lien entre insuffisance en vitamine D et risque de cancers chez l'homme. En effet, la vitamine D stimule la différenciation cellulaire et l'apoptose, et inhibe la prolifération cellulaire et l'angiogenèse.

Également, la vitamine D stimule la communication intercellulaire pour renforcer l'inhibition de prolifération cellulaire résultant du contact étroit entre les cellules, et ainsi diminuer le risque métastatique (25).

La vitamine D serait à l'origine d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée, d'après certaines données expérimentales.

En effet, la vitamine D réduirait la prolifération des lymphocytes T et la production de certaines cytokines pro-inflammatoires, ce qui pourrait prévenir certaines maladies auto-immunes, tandis que son effet sur l'immunité innée pourrait lui conférer un rôle protecteur contre les infections (1,25).

Ainsi, il serait attribué à la vitamine D un rôle protecteur contre de nombreuses pathologies.

## Partie 2 : La supplémentation en vitamine D chez l'enfant

D'après les résultats de l'étude Esteban 2014-2016 (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition), la prévalence de la carence en vitamine D (< 10 ng/ml) était de 4% chez les enfants de 6-17 ans, en 2015. Un tiers des enfants compris dans cette tranche d'âge présentaient un déficit modéré (10-20 ng/ml) et seulement 3 enfants sur 10 atteignaient un seuil adéquat en vitamine D (> 30 ng/ml) (26).

D'une manière générale, l'étude montrait que le statut en vitamine D était moins favorable chez les adolescents (15-17 ans) en comparaison des enfants plus jeunes.

### I. Carence en vitamine D

La qualité de la croissance et de la minéralisation osseuses durant l'enfance est déterminante pour l'état squelettique à l'âge adulte. En effet, 90% de la masse osseuse définitive se constitue lors des 20 premières années de vie.

L'adolescence joue un rôle particulièrement important puisque 25% du capital osseux est acquis durant cette période (environ sur deux ans) (4).

Une croissance et une minéralisation osseuses optimales sont dépendantes de plusieurs facteurs, notamment génétiques et aussi environnementaux. En effet, la nutrition, l'activité physique et les facteurs hormonaux jouent sur le développement de la masse osseuse.

D'une manière générale et principalement chez les adultes, il est possible d'assurer un statut satisfaisant en vitamine D par l'exposition au soleil et par l'alimentation.

Néanmoins, pour certaines populations comme les nouveau-nés, un apport supplémentaire en vitamine D est nécessaire pour assurer un statut satisfaisant (12), et pour d'autres, les tendances actuelles ne participent pas au maintien d'un tel statut.

En effet, en Occident, peu d'aliments sont naturellement riches en vitamine D, comme le sont les poissons gras (maquereau, hareng, saumon...), et peu d'enfants en consomment régulièrement.

Les produits laitiers constituent une source très importante en vitamine D chez les enfants, puisque pour les enfants de moins de 10 ans, ils couvrent 63% de leur besoin en vitamine D (12). Mais selon la quantité et la qualité des produits laitiers consommés, l'alimentation peut ne pas suffire à assurer un statut satisfaisant en vitamine D.

L'exposition solaire reste également aléatoire et non uniforme sur le territoire français, puisque dépendante des conditions météorologiques.

Mais il existe aussi une tendance à l'auto-limitation de l'exposition solaire : d'un côté par la réduction des activités quotidiennes extérieures, mais aussi par les campagnes d'information sur les risques du soleil, pour réduire le risque de cancer de la peau (1).

Également, certaines pathologies chroniques pédiatriques (comme les MICI, les insuffisances rénales...) ou certains médicaments (glucocorticoïdes, anticonvulsivants) peuvent impacter l'absorption ou la production de vitamine D. (23)

De par ses effets sur la minéralisation osseuse, un déficit ou une carence en vitamine D peut causer des pathologies telles que le rachitisme chez l'enfant et le jeune en croissance, ou l'ostéomalacie chez l'adulte.

C'est pour cela qu'il est important de déterminer le statut vitaminique d'un adulte ou d'un enfant, afin de vérifier que la concentration de vitamine 25-OH-D (la forme de stockage) respecte les valeurs "souhaitables" ou "recommandées". On parle de statut vitaminique D (7). Dans la population pédiatrique, les consensus sont moins clairs que pour les adultes. On considère qu'une concentration sérique minimale de 20-30 ng/ml est nécessaire (4,7).

En effet, pour des taux inférieurs à 20 ng/ml, la fréquence du rachitisme augmente clairement, mais des manifestations cliniques et/ou radiologiques doivent être présentes pour affirmer un tel diagnostic.

Le rachitisme est un problème majeur de santé publique dans le monde. Il s'agit d'une pathologie du squelette de l'enfant en croissance, et se définit par un défaut de minéralisation de la matrice osseuse et de la plaque de croissance. Il existe plusieurs étiologies de rachitisme : le rachitisme carenciel, le rachitisme par anomalies du métabolisme de la vitamine D, le rachitisme hypophosphatémique, et enfin le rachitisme iatrogène (15). Dans le cadre de cette thèse, nous nous concentrerons sur le rachitisme carenciel.

Une carence en vitamine D diminue fortement l'absorption du calcium au niveau intestinal, ce qui conduit à une déminéralisation mais aussi à un défaut de croissance, et des anomalies dentaires.

Le rachitisme carenciel est une maladie générale, potentiellement grave et mortelle. Cette pathologie peut survenir pour des concentrations sériques de 25(OH)D inférieures à 25 nmol/L (13), et se révèle biologiquement par une hypocalcémie aiguë, et cliniquement par des signes squelettiques.

L'hypocalcémie aiguë (< 2 mmol/L) conduit à des atteintes neurologiques (convulsions, coma, hyperexcitabilité neuromusculaire), des troubles digestifs chez le nourrisson et des atteintes cardiaques (allongement du QT, cardiomyopathie).

Le tableau clinique au niveau squelettique se définit par : un retard de fermeture des fontanelles chez le nourrisson, un craniotabès (un ramollissement des structures du crâne), des déformations osseuses de type *genu varum* - une déviation des genoux vers l'extérieur (15,27).

Il est important de souligner que le *genu varum*, aussi appelé "syndrome des jambes arquées", est une déformation courante chez l'enfant en bas âge et lors de l'apprentissage de la marche ('*genu varum* physiologique entre 0 et 2 ans'), mais qu'elle devient pathologique si elle persiste au-delà de trois ans (28).

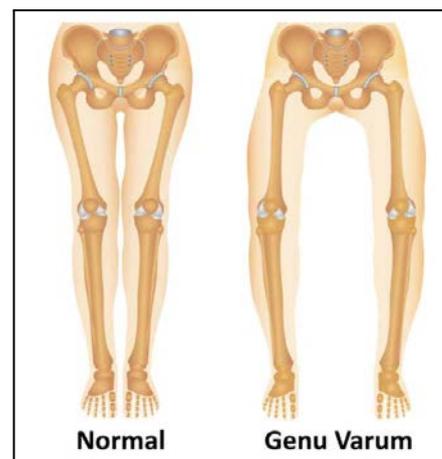


Figure 5 : Déformation osseuse de type *genu varum* (28)

En première intention, si certains de ces signes sont retrouvés, le rachitisme carenciel sera recherché, puisque même s'il est devenu rare, celui-ci n'a pas complètement disparu en France.

Cependant, l'existence de rachitismes non carenciels (essentiellement génétiques), constituant les diagnostics différentiels, doit faire l'objet d'une demande d'avis spécialisé d'une équipe de néphrologie ou d'endocrinologie pédiatrique.

Par conséquent, une supplémentation en vitamine D chez les nourrissons, les enfants et les adolescents est recommandée afin de prévenir le rachitisme en France.

## **II. Recommandations de supplémentation en vitamine D chez l'enfant**

En 2022, une mise à jour des recommandations nationales concernant la supplémentation en vitamine D chez les enfants a été effectuée par les sociétés savantes impliquées dans la santé de l'enfant.

En effet, avec une volonté de simplification, les recommandations nationales ont été harmonisées avec les recommandations européennes.

Celles-ci recommandent, dans un premier temps, une supplémentation, quotidienne si possible, se rapprochant du modèle physiologique, et une éviction des mégadoses selon un schéma espacé (maximum 100 000 UI par prise).

Cet apport en vitamine D doit être conjugué avec un apport satisfaisant de calcium, adapté à l'âge, et au besoin, si l'alimentation n'inclut pas de produits laitiers, une supplémentation en calcium (29).

Auparavant, les apports recommandés n'étaient pas les mêmes selon l'alimentation de l'enfant : allaitement maternel, en allaitement artificiel avec un lait enrichi en vitamine D3 ou un lait non enrichi en vitamine D3. Aujourd'hui, il n'y a plus de distinction.

Les recommandations actuelles sont les suivantes :

Âge et facteurs de risques		Apports recommandés
Entre <b>0 et 2 ans</b> ( <i>avec ou sans facteurs de risques</i> )		<b>400 à 800 UI par jour</b> (vitamine D2 ou D3)
Entre <b>2 et 18 ans</b>	En l' <b>absence</b> de facteurs de risque	<b>400 à 800 UI par jour</b> (vitamine D2 ou D3)
	En <b>présence</b> de facteurs de risque*	<b>800 à 1600 UI par jour</b> (vitamine D2 ou D3)

\* Les facteurs de risque étant : une obésité, une peau de couleur noire, une absence d'exposition solaire, un régime vegan.

Tableau 2 : Apports recommandés en vitamine D chez les enfants - Recommandations 2022 (29)

Concernant les enfants entre 2 et 18 ans, si l'observance semble douteuse, il est recommandé de remplacer la supplémentation quotidienne (par vitamine D2 ou D3) par une supplémentation par vitamine D3 (cholécalférol), selon 2 deux schémas possibles :

- 50 000 UI tous les trimestres
- 80 000 à 100 000 UI en entrée et sortie d'hiver

Dans tous les cas, les formes dosées à 200 000 UI de vitamine D3, sont à éviter en supplémentation chez l'enfant (30).

Une adaptation de dose peut être en effet nécessaire selon certains facteurs de risque.

L'obésité, la peau noire et l'absence d'exposition solaire sont responsables d'une diminution de la disponibilité de la vitamine D, et un régime vegan est quant à lui responsable d'une diminution de la prise alimentaire de vitamine D.

Plusieurs recherches ont révélé qu'il existe une forte association entre l'obésité et la carence en vitamine D. En effet, on constate une séquestration de la vitamine D dans le tissu adipeux, puisque celle-ci est soluble dans les graisses (31).

L'activité mélanocytaire détermine la sensibilité de la peau au rayonnement solaire (UV) et les mélanines ont un effet photoprotecteur. En effet, les mélanines diffractent et absorbent les UV, pour empêcher les mutations responsables de cancers cutanés. Les phototypes V et VI (peaux noires) se caractérisent par la présence d'eumélanines. Ces eumélanines jouent le rôle d'écran physique vis-à-vis des UV-B mais également de filtre chimique, puisqu'elles absorbent les UV-B pour les restituer sous forme de chaleur. Ainsi, les peaux noires, de par leur photoprotection naturelle, sont moins sensibles aux UV-B et ont donc une synthèse endogène en vitamine D plus faible.

Enfin, il est facile de comprendre que l'utilisation de photoprotecteurs (crèmes solaires, huiles solaires...) constitue un frein à la synthèse endogène en vitamine D via leurs effets d'écran physique et chimique.

### III. Types de suppléments oraux en vitamine D

De nombreux produits destinés à la supplémentation en vitamine D existent en France. On trouve des médicaments en gouttes ou en ampoules et divers compléments alimentaires (gouttes, gummies...).

#### 1. Spécialités médicamenteuses destinées à la voie orale

Parmi les spécialités médicamenteuses sous forme de gouttes, souvent prescrites en pédiatrie, on retrouve :

<u>Médicament</u>	<u>Dose de vitamine D par goutte</u>	<u>Excipients</u>
<p>ZymaD® 10 000 UI/mL (cholécalférol)</p> 	<p>1 goutte = <b>300 UI*</b> de vitamine D3</p>	<p><i>Huile essentielle d'orange douce, huile d'olive raffinée pour préparations injectables, mélange de tocophérols naturels de forme alpha, bêta, gamma et delta</i></p>

<p>Adrigyl® 10 000 UI/mL (cholécalférol)</p> 	<p>1 goutte = <b>333 UI</b> de vitamine D3</p>	<p><i>Butylhydroxytoluène (BHT), saccharine, acide sorbique, huile essentielle de citron, glycérides polyglycolysés insaturés</i></p>
--	--	---

\* 1 unité internationale (UI) correspondant à 0,025 µg de vitamine D.

Tableau 3 : Liste des spécialités en gouttes, indiquées en prévention de la carence en vitamine D  
(32,33)

Ainsi, les deux spécialités les plus souvent prescrites (forme gouttes) sont : ZymaD® et Adrigyl®. Leur différence de quantité de vitamine D par goutte ne nécessite pas une réelle adaptation de posologie ; celle-ci sera généralement de 2 gouttes par jour.

Également, parmi les médicaments sous forme d'ampoules, on retrouve essentiellement :

<u>Médicament</u>	<u>Excipients</u>
<p>Uvedose® 100 000 UI ou Uvedose® 50 000 UI (cholécalférol)</p> 	<p><i>Saccharine, acide sorbique, glycérides polyoxyéthylénés glycolysés, essence de citron (aromatisant)</i></p>
<p>ZymaD® 50 000 UI ou ZymaD® 80 000 UI (cholécalférol)</p> 	<p><i>Glycérides polyglycosylés insaturés, huile d'olive raffinée, essence d'orange douce</i></p>

Tableau 4 : Liste des spécialités en ampoules, indiquées en prévention de la carence en vitamine D

La vitamine D contenue dans les médicaments, tout comme dans les compléments alimentaires, est d'origine naturelle, animale (lanoline dérivée de la laine de ruminant) ou végétale.

Les autres composants présents dans les médicaments, souvent jugés comme dangereux ou responsables d'effets indésirables, répondent tout de même aux normes de sécurité actuellement en vigueur.

Le BHT (butyl-hydroxytoluène), retrouvé notamment dans la spécialité Adrigyl®, est un additif alimentaire, utilisé comme antioxydant, permettant la conservation des produits.

L'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a fixé la dose journalière admissible (DJA) à 0,25 mg/kg/jour, sur la base d'études de cancérogenèse et de reprotoxicité.

*Ainsi, pour un nouveau-né de 4 kg, la quantité de BHT par prise contenu dans la spécialité Adrigyl® est environ 60 fois inférieure à la DJA .*

En 2016, l'ANSES a déduit qu'il n'était pas possible de conclure à l'existence éventuelle de propriétés de type perturbateur endocrinien du BHT (32).

Pour ce qui est des huiles essentielles d'orange douce et de citron, celles-ci appartiennent à la liste des arômes et des matériaux de base dont l'utilisation dans les denrées alimentaires est autorisée.

Enfin, la vitamine E (aussi appelée tocophérol) est un antioxydant communément utilisé dans la conservation, notamment des aliments (32).

## **2. Compléments alimentaires**

En France, la supplémentation en vitamine D peut se faire par le biais de spécialités médicamenteuses ou de compléments alimentaires.

En effet, de nombreux compléments alimentaires destinés aux adultes ou aux enfants sont disponibles sur le marché français.

Pour exemple de compléments alimentaires à base de vitamine D, souvent retrouvés en pharmacie, nous pouvons citer la marque Pediakid®, ou encore Nutergia®. Également, de nombreux compléments alimentaires sont disponibles sur internet.

En comparaison aux médicaments, voici la dose, la posologie et la composition de certains de ces compléments alimentaires :

<u>Complément alimentaire</u>	<u>Dose de vitamine D3</u>	<u>Posologie recommandée par le laboratoire</u>	<u>Composition</u>
Pediakid® Vitamine D3 200 UI (cholécalférol) 	1 goutte = <b>200 UI</b> de vitamine D3	2 à 5 gouttes / jour selon le profil de l'enfant	<i>Huile de tournesol oléique désodorisée, vitamine D3 1°% origine naturelle extraite de lanoline, antioxydant : vitamine E</i>
Ergy D Nutergia® (cholécalférol) 	1 goutte = <b>200 UI</b> de vitamine D3	Nourrissons : 1 à 2 gouttes / jour 18 mois à 10 ans : 3 à 4 gouttes > 10 ans : 4 à 5 gouttes	<i>Huile de colza vierge, vitamine D3 (cholécalférol) antioxydant : extrait riche en tocophérols</i>
Pediakid® Vitamine D3 Gommes (cholécalférol) 	<b>2 gommes</b> = <b>200 UI</b> de vitamine D3	2 gommes / jour à partir de 3 ans	<i>Sirop de glucose, sucre de canne cristallisé, gélifiant : pectine, acidifiants : citrate de potassium, acide citrique ; arôme naturel, jus concentré de carotte rouge, agent d'enrobage : cire de carnauba (huiles de coco et de colza), vitamine D3 d'origine naturelle</i>

<p>Sunday Natural® Vitamine D3 10 000 UI + K2 MK7</p> 	<p>1 goutte = <b>10 000 UI</b> de vitamine D3</p>	<p>1 goutte tous les 10 jours, pendant un repas</p>	<p><i>Huile de noix de coco, vitamine K2, vitamine D3 (lanoline).</i></p>
<p>BioGaia® L. reuteri + Vitamine D 800 UI Comprimés à croquer</p> 	<p>1 comprimé = <b>800 UI</b> de vitamine D3</p>	<p>1 comprimé à croquer par jour</p>	<p><i>Agent de charge : isomalt, édulcorant : xylitol, L. reuteri DSM 17936, cholécalciférol (vitamine D3), exhausteur de goût : acide citrique.</i></p>
<p>Alvityl® Vitamine D3 spray sublingual</p> 	<p>1 pulvérisation = <b>400 UI</b> de vitamine D3</p>	<p>Enfants de 3 à 10 ans : 1 pulvérisation/jour Adolescents de plus de 10 ans, et adultes : 2 à 3 pulvérisations/jour</p>	<p><i>Eau purifiée, Émulsifiant : Polysorbate 80, Huile de tournesol non hydrogénée, Conservateurs : Sorbate de potassium, Benzoate de sodium ; Arôme, Acidifiant : Acide citrique, Antioxydant : Extrait riche en tocophérols, Édulcorant : Sucralose, Vitamine D3 (Cholécalciférol).</i></p>
<p>Santé Verte® Vitamine D3 400 UI</p> 	<p>1 goutte = <b>400 UI</b> de vitamine D3</p>	<p>Nourrisson &amp; Enfants jusqu'à 12 ans : 1 à 2 gouttes/jour Adultes &amp; Adolescents : 2 gouttes/jour</p>	<p><i>Huile vierge de Colza, Vitamine D3 (Cholécalciférol), Antioxydant : Extraits riches en tocophérols.</i></p>

Tableau 5 : Liste non exhaustive de compléments alimentaires contenant de la vitamine D

Cette liste non exhaustive montre un aperçu d'une multitude de compléments alimentaires dont les dosages en vitamine D peuvent être très différents.

Il est donc compréhensible qu'une attention particulière sur la quantité de vitamine D par goutte et la posologie en découlant, doit être exigée avant l'utilisation de tels produits.

Les compléments alimentaires sont définis par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 comme étant : *“des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique”*.

Malgré leur présentation semblable à celle des médicaments (sous forme de gélules, pastilles, comprimés et autres formes de préparations liquides ou en poudre) les compléments alimentaires ne sont pas des médicaments.

En effet, le code de la Santé publique (article L.5111-1) définit le médicament comme : *“toute substance [...] présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance [...] pouvant être utilisée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique”*.

Ainsi, les compléments alimentaires et les médicaments se différencient dans un premier temps par leur fonction, puisque les compléments alimentaires *maintiennent* un effet physiologique, tandis que les médicaments *corrigent, restaurent* ou *modifient* des fonctions physiologiques.

Médicaments et compléments alimentaires se différencient également par leur composition. Les médicaments sont composés de principe(s) actif(s) et d'excipient(s), tandis que les compléments alimentaires peuvent contenir des nutriments, des vitamines, des plantes, [...].

Les substances utilisées dans la fabrication des compléments alimentaires doivent appartenir à une liste positive issue du décret n°2006-352.

Enfin, il est important de rappeler que les médicaments et les compléments alimentaires ne relèvent pas des mêmes exigences en termes de qualité et de sécurité.

Un médicament est une spécialité dotée d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), elle-même garantie de qualité, sécurité et efficacité, dans l'indication revendiquée. En effet, l'obtention d'une AMM passe par la recherche pré-clinique et clinique, validant un rapport bénéfice/risque satisfaisant.

Les compléments alimentaires ne relèvent pas du CSP mais des directives générales du droit alimentaire.

Ainsi les obligations générales du droit alimentaire s'imposent aux entreprises du secteur des compléments alimentaires : sécurité (prévention et suivi des produits), conformité (auto-contrôles), traçabilité, coopération, loyauté des transactions, information des consommateurs.

En ce qui concerne leur commercialisation, les compléments alimentaires doivent être obligatoirement déclarés auprès de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes), avec envoi de l'étiquetage, de la composition du produit (selon la liste positive) (34).

Il est important de souligner le rôle des pharmacies d'officine dans la vente des compléments alimentaires, puisque celles-ci sélectionnent des compléments alimentaires de qualité optimale.

En effet, une méfiance est exigée en ce qui concerne l'achat de compléments alimentaires sur internet, puisqu'il existe un taux non négligeable de non-conformité sur certains sites internet.

En 2017, la DGCCRF a enquêté auprès de 95 sites internet proposant l'achat en ligne de compléments alimentaires, et a notamment constaté de nombreux manquements, comme par exemple l'utilisation d'allégations de santé non autorisées ou employées de manière non conforme, pour environ 64% des sites concernés (35).

Or, il faut noter que la majorité des compléments alimentaires sont achetés en pharmacie, mais que l'achat sur Internet s'est fortement développé chez les adultes, passant de 1% à 11% entre 2015 et 2019 (36).

## **IV. Surdosage en vitamine D et alertes des autorités**

### **1. Intoxication à la vitamine D**

La carence en vitamine D est plus fréquente que son inverse, l'hypervitaminose D. En effet, la synthèse étant finement régulée et dépendante de facteurs exogènes tels que l'exposition solaire et l'alimentation, la concentration en vitamine D est plus souvent déficitaire qu'excédentaire.

L'hypervitaminose D, souvent due à une intoxication à la vitamine D, ne se produit qu'en cas d'administration exogène excessive de vitamine D (37). En effet, une concentration sérique excédant 150-200 ng/ml est exceptionnelle en pratique courante.

La symptomatologie de l'intoxication à la vitamine D est liée principalement à l'hypercalcémie aiguë (> 2,60 mmol/L).

Celle-ci provoque des troubles digestifs de type nausées-vomissements, une anorexie, une asthénie, une nervosité, un prurit.

On constate aussi une hypercalciurie, s'exprimant par une dysurie, une hématurie, pour conduire à une néphrocalcinose et une insuffisance rénale (37).

En effet, les conséquences rénales d'une hypervitaminose D peuvent être dramatiques.

La néphrocalcinose se définit par la présence de dépôts de calcium dans le parenchyme rénal. Dans la majorité des cas, la néphrocalcinose est asymptomatique, et à ce stade, la fonction rénale chez l'enfant reste souvent normale, mais une insuffisance rénale progressive peut se développer lentement et conduire à une destruction des reins, puisque ces dépôts ne sont pas éliminés par l'urine et parce qu'il n'existe pas de traitement médical pour éliminer ces dépôts.

La néphrocalcinose peut s'accompagner également d'une lithiase urinaire, qui elle se définit par la présence de calculs rénaux, la plupart du temps éliminés par l'urine (38).

Dans le cadre du dispositif de Nutrivigilance, l'ANSES a reçu en 2022 trois nouveaux signalements d'intoxications chroniques de nourrissons à la vitamine D, très vraisemblablement dus à un mésusage de compléments alimentaires.

Les trois nourrissons ayant fait l'objet de l'alerte, ont tous les trois révélé une hypercalcémie sévère accompagnée d'une néphrocalcinose (5,39).

Par conséquent, une supplémentation contrôlée en vitamine D prend toute son importance, notamment chez les nourrissons et les enfants.

## **2. Alertes des autorités sur le risque de surdosage avec les compléments alimentaires**

Des cas de surdosage à la vitamine D ont récemment été rapportés par des pédiatres et des centres de Nutrivigilance, chez des jeunes enfants suite à la prise de compléments alimentaires enrichis en vitamine D.

### 2.1. Description des signalements

Dans le cadre de son dispositif de Nutrivigilance (créé en 2009), l'ANSES a reçu trois signalements dans les années 2019-2020, à la suite desquels l'Agence a lancé une alerte en 2021.

À ce moment-là, l'avis recense trois cas d'effets indésirables sévères notamment des hypercalcémies sévères associées à des complications rénales (de type lithiases / néphrocalcinoses) susceptibles d'être liés au mésusage, chez des nourrissons, de compléments alimentaires achetés sur internet, contenant 10 000 UI par goutte de vitamine D (40).

Dans l'avis paru en 2021, l'ANSES a retenu l'apport de 10 µg/jour (soit 400 UI/jour) comme apport satisfaisant pour les nourrissons de moins de 12 mois.

Par ailleurs, l'EFSA a fixé une limite supérieure de sécurité à 25 µg/jour pour les nourrissons de moins de 6 mois et à 35 µg/jour pour les nourrissons de 6 mois à 1 an (EFSA 2018) (6).

Depuis 2021, trois nouveaux cas d'hypercalcémie sévère (sévérité de niveau 3, dont deux cas avec menace du pronostic vital) associée à une néphrocalcinose, une anorexie, une hypokaliémie ou un trouble de la repolarisation cardiaque ont été signalés. Ces cas sont à nouveau susceptibles d'être liés à un mésusage de compléments alimentaires commercialisés par la même marque.

Au total, 6 nourrissons, ayant entre 14 jours de vie et 8 mois, ont été concernés par une intoxication à la vitamine D et ont été déclarés sous les cas : 2020-044, 2020-170, 2021-045, 2022-140, 2022-335 et 2022-380.

Les 6 cas vont être succinctement détaillés pour comprendre l'origine de ces intoxications (*la description des cas est faite selon les informations transmises par les déclarants*) :

<b>Cas 2020-044</b>	<p><u>Contexte</u> : Prescription à la maternité de la spécialité médicamenteuse Adrigyl 10 000 UI/ml (333 UI/goutte).</p> <p>Un professionnel de santé conseille aux parents d'utiliser un type de complément alimentaire plutôt que les formulations pharmaceutiques classiques.</p> <p>Achat sur internet du complément "<b>Vitamine D3 10 000 UI + K2 MK7</b>", dosé à 10 000 UI/goutte. À partir de J55*, l'enfant reçoit 3 gouttes/jour soit 30 000 UI/jour.</p>
	<p><u>Bilan biologique et clinique à J95</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcémie = 5 mmol/L (N &lt; 2,60 mmol/L)</li> <li>- PTH effondrée</li> <li>- 25-OH Vitamine D3 = 1743 nmol/L (N &lt; 200 nmol/L)</li> <li>- ECG normal, échographie rénale évoquant une néphrocalcinose</li> </ul>
	<p><u>Traitement</u> : Arrêt du complément alimentaire. Hydratation puis</p>

	<p>hyperhydratation par SNG, arrêt de la supplémentation en vitamine D et de l'allaitement maternel.</p>
	<p>Sévérité de niveau 3, en raison de la valeur de la calcémie.</p>
<b>Cas 2020-170</b>	<p><u>Contexte</u> : Sortie de la maternité avec la spécialité ZymaD 10 000 UI, à la posologie de 4 gouttes/jour (soit 1200 UI/j).</p> <p>Un professionnel de santé aurait suggéré de changer le type de supplément vitaminique par un complément alimentaire (il aurait alors proposé trois noms de fabricant de compléments alimentaires et indiqué de poursuivre avec le même nombre de gouttes).</p> <p>Achat par les parents sur le site internet du fabricant du complément "<b>Vitamine D3 10 000 UI + K2 MK7</b>". Poursuite de la posologie à 4 gouttes/j soit 40 000 UI/j, à partir de J35.</p>
	<p><u>Bilan biologique et clinique à J100</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcémie = 3,08 mmol/L (N &lt; 2,60 mmol/L)</li> <li>- PTH effondrée</li> <li>- 25-OH Vitamine D3 &gt; 400 nmol/L (N &lt; 200 nmol/L)</li> <li>- Échographie rénale montrant des stigmates de dépôts calciques dans les voies urinaires</li> </ul>
	<p><u>Traitement</u> : Arrêt du complément alimentaire. Hyperhydratation par voie IV pendant 48 heures.</p>
	<p>Sévérité de niveau 3, en raison de la valeur de la calcémie.</p>
<b>Cas 2021-045</b>	<p><u>Contexte</u> : À J15 de vie, les parents remplacent d'eux-mêmes la spécialité ZymaD prescrite à la maternité par le complément "<b>Vitamine D3 10 000 UI vegan</b>" dosé à 10 000 UI/goutte, acheté sur internet. Posologie maintenue à 4 gouttes/jour soit 40 000 UI/jour.</p>
	<p><u>Bilan biologique et clinique à J60</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcémie = 5,05 mmol/L (N &lt; 2,60 mmol/L)</li> <li>- PTH effondrée</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25-OH Vitamine D3 = 2480 nmol/L (N &lt; 200 nmol/L)</li> <li>- ECG montrant des signes électriques d'hypercalcémie (QT court, ondes T diphasiques)</li> <li>- Échographie rénale évocatrice de néphrocalcinose</li> </ul> <p><u>Traitement</u> : Arrêt du complément alimentaire. Réhydratation et supplémentation IV en phosphore et potassium.</p> <p>Sévérité de niveau 3, en raison de la valeur de calcémie avec menace de pronostic vital en raison des anomalies électrocardiographiques.</p>
<p><b>Cas 2022-140</b></p>	<p><u>Contexte</u> : À J14 de vie, les parents achètent sur internet le complément "<b>Vitamine D3 10 000 UI + K2 MK7</b>" dosé à 10 000 UI/goutte, dans le but de trouver un produit "plus naturel". Posologie maintenue à 4 gouttes/jour soit 40 000 UI/jour.</p> <p><u>Bilan biologique et clinique à J80 environ</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcémie = 5,46 mmol/L (N &lt; 2,60 mmol/L)</li> <li>- Échographie rénale évocatrice de néphrocalcinose</li> </ul> <p><u>Traitement</u> : Arrêt du complément alimentaire. Pas de réhydratation (pas de déshydratation).</p> <p>Sévérité de niveau 3, en raison de la valeur de calcémie.</p>
<p><b>Cas 2022-335</b></p>	<p><u>Contexte</u> : Sortie de la maternité avec la spécialité ZymaD à raison de 4 gouttes/j (soit 1200 UI/j). À J30, en raison de douleurs coliques, un chiropracteur conseille d'arrêter le ZymaD. Achat sur internet de la mère d'un complément "<b>Vitamine D3 10 000 UI végétarien</b>" avec une posologie conservée à 4 gouttes/j soit 40 000 UI/j.</p> <p><u>Bilan biologique et clinique à J151</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcémie = 3,7 mmol/L (N &lt; 2,60 mmol/L), PTH effondrée</li> <li>- Diarrhées, fièvre à 39,1°C</li> <li>- ECG montrant un raccourcissement du QT court, pas de</li> </ul>

	<p>troubles du rythme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Échographie rénale évocatrice de néphrocalcinose bilatérale de grade 3</li> </ul>
	<p><u>Traitement</u> : Arrêt du complément alimentaire. Hyperhydratation, diurèse forcée et corticothérapie pour limiter l'absorption digestive du calcium.</p>
	<p>Sévérité de niveau 3, en raison de la valeur de calcémie avec menace de pronostic vital en raison des anomalies électrocardiographiques.</p>
<b>Cas 2022-380</b>	<p><u>Contexte</u> : Prescription de la spécialité ZymaD à la maternité à raison de 2 gouttes/j soit 600 UI/j.</p> <p>La posologie est augmentée à J30 par le médecin généraliste selon les recommandations de 4-5 gouttes/jour figurant sur le RCP de la spécialité.</p> <p>À J60, la spécialité ZymaD est remplacée par le complément "<b>Vitamine D3 1000 UI vegan</b>" acheté sur internet à la même posologie de 4 gouttes/j soit 4000 UI/j, puis une commande par erreur à J180 du complément "<b>Vitamine D3 5000 UI végétarien</b>" remplace le précédent avec une dose journalière de 20 000 UI/j.</p>
	<p><u>Bilan biologique et clinique à J261</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcémie = 4,89 mmol/L (N &lt; 2,60 mmol/L), PTH basse</li> <li>- Perte de poids et arrêt du transit</li> <li>- 25-OH Vitamine D3 &gt; 275 nmol/L (N &lt; 200 nmol/L)</li> <li>- ECG montrant un raccourcissement du QT court, pas de troubles du rythme</li> <li>- Échographie rénale évocatrice de néphrocalcinose de grade 1</li> </ul>
	<p><u>Traitement</u> : Arrêt du complément alimentaire. Hyperhydratation, diurèse forcée et corticothérapie.</p>
	<p>Sévérité de niveau 3, en raison de la valeur de calcémie.</p>

\*J0 étant le jour de naissance du nourrisson.

Tableau 7 : Récapitulatif des six cas concernés par un surdosage en vitamine D

Suite aux hospitalisations et à l'arrêt de ces compléments alimentaires, les nourrissons, concernés dans les 6 cas présentés, sont retournés au domicile, sans altération de la fonction rénale et en bon état général.

L'imputabilité des compléments alimentaires dans la survenue de ces effets indésirables a été analysée par le groupe de travail "Nutrivi-gilance" avec la méthode des scores intrinsèques (score chronologie et score étiologique) et du score extrinsèque.

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

Le score étiologique est déterminé sur la base de l'enquête étiologique effectuée.

Et enfin, le score 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 (6,40).

	Score chronologique	Score étiologique	Score intrinsèque	Score extrinsèque
<u>Cas 2020-044</u> CA : <b>"Vitamine D3 10 000 UI + K2 MK7"</b>	Délai d'apparition : <b>compatible</b> Évolution : non interprétable Réapparition : pas de réintroduction	Mésusage des CA conduisant à une exposition à la vitamine D3 des nourrissons à une dose 30 à 40 fois supérieure à celle recommandée = <b>étiologie identifiée</b>	Responsabilité du mésusage du CA dans la survenue des hypercalcémies sévères : <b>vraisemblable</b>	<b>Lien bien documenté</b> entre un surdosage de vitamine D et la survenue d'une hypercalcémie
<u>Cas 2020-170</u> CA : <b>"Vitamine D3 10 000 UI + K2 MK7"</b>	Délai d'apparition : <b>compatible</b> Évolution : suggestive Réapparition : pas de réintroduction		Responsabilité du mésusage du CA dans la survenue des hypercalcémies sévères : <b>très vraisemblable</b>	
<u>Cas 2021-045</u> CA : <b>"Vitamine D3 10 000 UI Vegan"</b>	Délai d'apparition : <b>compatible</b> Évolution : suggestive Réapparition : pas de réintroduction		Responsabilité du mésusage du CA dans la survenue des hypercalcémies sévères : <b>très vraisemblable</b>	

<u>Cas 2022-140</u> CA : "Vitamine D3 10 000 UI + K2 MK7"	Délai d'apparition : <b>compatible</b>		Responsabilité du mésusage du CA dans la survenue des hypercalcémies sévères : <b>très vraisemblable</b>
	Évolution : suggestive		
	Réapparition : pas de réintroduction		
<u>Cas 2022-335</u> CA : "Vitamine D3 10 000 UI végétarien"	Délai d'apparition : <b>compatible</b>		Responsabilité du mésusage du CA dans la survenue des hypercalcémies sévères : <b>très vraisemblable</b>
	Évolution : suggestive		
	Réapparition : pas de réintroduction		
<u>Cas 2022-380</u> CA : "Vitamine D3 1000 UI vegan" et "Vitamine D3 5000 UI végétarien"	Délai d'apparition : <b>compatible</b> pour le "Vitamine D 5000 UI végétarien" Mais <b>incompatible</b> pour le "Vitamine D 1000 UI Vegan"		Responsabilité du mésusage du CA "Vitamine D3 5000 UI végétarien" dans la survenue des hypercalcémies sévères : <b>très vraisemblable</b> , mais <b>exclue</b> pour le "Vitamine D 1000 UI vegan"
	Évolution : suggestive		
	Réapparition : pas de réintroduction		

Tableau 8 : Score intrinsèque (chronologique et étiologique) et extrinsèque des six cas de surdosage

## 2.2. Conclusion de l'étude de cas et de l'alerte

Il a été démontré que le mésusage de ces compléments alimentaires est vraisemblablement responsable de la survenue de ces hypercalcémies sévères.

Il est important d'ajouter que le site internet de la marque commercialisant ces compléments alimentaires mentionne une remarque importante : "Ne convient pas aux enfants de moins de 7 ans" affichée clairement sur la page de certains produits, ou de façon moins évidente pour d'autres, mais tout de même bien présente.

Plusieurs points importants sont à retenir de ces six cas de Nutrivigilance.

D'une part, pour 3 cas sur 6, la substitution de la spécialité médicamenteuse pour un complément alimentaire a été soit suggérée par un professionnel de santé, avec un conseil imprécis et incomplet, soit sur décision des parents avec une conviction de "naturalité" des compléments alimentaires.

On comprend donc l'influence du discours et le rôle du professionnel de santé sur la supplémentation et les produits utilisés, avec le rappel de posologies et des modalités d'administration.

D'autre part, pour 6 cas sur 6, les compléments alimentaires ont été achetés sur internet. Or, comme vu précédemment, une vigilance est exigée concernant l'achat de compléments alimentaires sur internet, puisque, premièrement, de nombreux sites internet ne communiquent pas une information loyale, claire, sans confusion, et accessible, ou une information suffisamment mise en avant pour une bonne compréhension.

Aussi, l'achat "isolé" sur internet, un manque d'accompagnement est clairement constaté, puisqu'aucun professionnel n'est présent pour juger la qualité et fiabilité du produit, et rappeler les modalités de prises, pour réduire le risque d'erreurs.

En effet, l'erreur de dosage est aussi liée à la confusion par les consommateurs entre les différentes formes d'expression des doses de vitamine D. Concernant les médicaments, la concentration de vitamine D est généralement exprimée en UI par mL, tandis que pour certains compléments alimentaires elle est exprimée en UI par gouttes - première confusion dans le dosage. Mais également, une substitution entre différentes formes comme les comptes-gouttes, les ampoules ou encore les gummies, peut être à l'origine d'erreurs de dosage.

Ainsi, au vu de la sévérité des intoxications, l'Anses a estimé qu'il était nécessaire de porter à la connaissance du public, des metteurs en marché et des professionnels de santé, ces cas de mésusage, dans le but d'améliorer la sécurité sanitaire du consommateur. Une première alerte avait donc été publiée en 2021 avec certaines recommandations explicites à destination des professionnels de santé et des parents.

En effet, l'ANSM, l'ANSES, les sociétés savantes de pédiatrie, le collège national des sages-femmes et les centres antipoison avaient publié en janvier 2021 plusieurs recommandations dans le but de prévenir de nouvelles intoxications.

Ces recommandations étaient les suivantes :

Les autorités recommandent dans un premier temps de privilégier la prise de médicaments à base de vitamine D à celle de compléments alimentaires.

Sinon, de contrôler les doses administrées (donc vérifier la quantité de vitamine D par goutte) et de ne pas multiplier les produits contenant la vitamine D.

Il est aussi recommandé de ne pas acheter de produits sur internet, faute de garantie en termes de conformité à la réglementation.

Bien que les compléments alimentaires répondent à une réglementation visant à sécuriser leur utilisation, l'ANSES rappelle que "les notices des médicaments contenant de la vitamine D garantissent une information lisible en termes de doses, de précautions d'emploi, de risque d'effets indésirables et de surdosage".

Également, que "les médicaments présentent un niveau d'exigence concernant la qualité des matières premières, la fabrication et le contrôle du dosage dans chaque lot de fabrication supérieur à celui des compléments alimentaires". Et enfin, que "les médicaments sont des produits sûrs, contrôlés et de qualité qui permettent un apport fiable et une sécurité d'utilisation".

Les autorités insistent sur le fait que l'utilisation de compléments alimentaires à base de vitamine D chez les enfants n'est pas dénuée de risque pour les raisons suivantes :

- Une concentration en vitamine D par goutte parfois très élevée (jusqu'à 10 000 UI)
- Un risque d'erreur de dosage lors du passage du médicament au complément alimentaire
- La présence sur le marché d'un nombre élevé de produits avec des concentrations / dosages différents, quelquefois au sein de la même marque (produits libellés différemment avec un risque de confusion...)

Il a été également constaté que certains parents et même certains professionnels de santé préfèrent parfois substituer certains médicaments par des compléments alimentaires.

Les raisons de ces changements de traitement sont en général les conservateurs ou huiles essentielles que les médicaments peuvent contenir, jugés responsables

d'effets indésirables, ou le manque de "naturel" des composants. Or, on le rappelle, en ce qui concerne la vitamine D en elle-même, son origine est tout autant naturelle (origine animale ou végétale) lorsqu'elle est contenue dans un médicament ou un complément alimentaire.

Enfin, l'ANSES tente de rappeler que l'allégation "produit naturel" ne garantit pas une sécurité d'utilisation fiable (5,32,39–42).

### **3. Surdosage en vitamine D et prise en charge**

#### 3.1. Signes d'un surdosage en vitamine D et hypercalcémie

Les signes de surdosage en vitamine D sont ceux d'une hypercalcémie (calcémie totale > 2,60 mmol/L).

Bien que l'hypercalcémie chez l'enfant soit rare (étiologie iatrogène principalement), celle-ci doit être repérée car reste potentiellement mortelle.

Au départ asymptomatique, des signes cliniques peu spécifiques peuvent apparaître, et seront souvent confirmés par des signes biologiques, corrélés à l'étiologie.

<u>Signes cliniques</u>	<u>Signes biologiques</u>
Céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance Nausées, vomissements Polyurie, polydipsie, déshydratation, HTA Lithiase calcique, calcifications tissulaires Insuffisance rénale	Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie

*Tableau 9 : Signes cliniques et biologiques d'une hypercalcémie liée à un surdosage en vitamine D*

Face à ces signes, un interrogatoire sera mené pour orienter le diagnostic, notamment la prise de médicaments et l'alimentation de l'enfant.

Si un mésusage de supplémentation en vitamine D est constaté par un parent ou un professionnel de santé (en faveur d'un surdosage), la première conduite à tenir est l'arrêt d'administration de vitamine D par l'alimentation et les médicaments (ou compléments alimentaires).

L'enfant doit être ensuite réorienté vers un médecin ou les urgences pour effectuer une analyse biologique.

### 3.2. Prise en charge de l'hypercalcémie chez l'enfant

En fonction de la valeur de calcémie, la prise en charge et le traitement diffèrent.

Chez le nouveau-né, dans le premier mois de vie, la calcémie est généralement un peu plus élevée, avec des valeurs admises jusqu'à 2,8 mmol/L.

Ainsi, si la calcémie n'excède pas 2,8 mmol/l, seul un suivi clinique est suffisant et aucun contrôle sanguin ne sera nécessaire en l'absence de signes cliniques.

En revanche, une calcémie au-delà de 2,8 mmol/l nécessite une prise en charge médicale.

Lorsque la calcémie est comprise entre 2,8 mmol/L et 3,0 mmol/L, et lorsque l'enfant est asymptomatique, le traitement général est une bonne hydratation. Ensuite, le dosage du rapport calcium/créatinine urinaire est effectué, pour rechercher une hypercalciurie.

- Dosage  $< 2$  : pas de suivi particulier et contrôle de la calcémie dans 3 mois
- Dosage  $> 2$  : dosage de la calciurie/créatininurie tous les 15 jours et réintroduction en vitamine D dès que le rapport revient inférieur à 2 (avec contrôles réguliers)

Enfin, une calcémie  $> 3,0$  mmol/ ou un enfant symptomatique, impose une hospitalisation, pour conduire une hyperhydratation par voie veineuse (sérum physiologique NaCl à 0,9%), à raison de 20 ml/kg.

Un diurétique, le furosémide, peut être introduit en complément de l'hyperhydratation IV, et si l'hypercalcémie persiste, des biphosphonates peuvent être administrés (Pamidronate : 0,5 à 2 mg/kg/jour) (43,44).

## **Partie 3 : Enquête des pratiques officinales sur la supplémentation en vitamine D et rôle du pharmacien d'officine**

Dans cette partie, nous aborderons les pratiques officinales concernant la supplémentation en vitamine D chez l'enfant. Pour cela, un questionnaire a été élaboré et diffusé aux personnes travaillant en officine, notamment pharmaciens, préparateur(trice)s, et étudiant(e)s en pharmacie.

### **I. Objectifs de l'étude**

L'objectif de notre étude est de décrire les pratiques officinales en terme de délivrance et de conseils concernant la supplémentation en vitamine D chez les enfants.

### **II. Méthodologie**

Cette étude observationnelle descriptive a été menée grâce à la diffusion d'un questionnaire aux pharmacies d'officine, par le biais de l'URPS Pharmaciens Occitanie, syndicat régional des pharmaciens.

En effet, avec l'aide de M. LIGNIÈRES Arnaud, vice-président du syndicat régional d'Occitanie, le questionnaire a été envoyé aux présidents de chaque syndicat départemental d'Occitanie, qui disposent des courriels des pharmacies d'officine rattachées au syndicat correspondant.

La condition d'inclusion dans l'étude était la profession : pharmaciens, préparateurs(trices) et étudiant(e)s en pharmacie, travaillant dans une pharmacie en France, et un accord pour répondre à l'enquête.

La méthode de recueil était un questionnaire établi sous forme électronique (voir *annexe 3*), et il comprenait cinq rubriques :

- (1) Expérience professionnelle et type d'officine : qualification du professionnel de santé, type d'officine...
- (2) Délivrance de vitamine D sur prescription : spécialité, forme, schéma posologique les plus prescrits, conseils associés lors d'une délivrance sur prescription...
- (3) Recommandations et conseils à l'officine : types de suppléments conseillés à l'officine, conditions d'utilisation, connaissance des professionnels de santé concernant la supplémentation en vitamine D
- (4) Retour ou appréhension des parents : existence d'une appréhension, quelles raisons...
- (5) Avis et remarques des professionnels, et connaissance de l'alerte de l'ANSM et de l'ANSES

Les données collectées ont été analysées dans un tableur, et avec l'outil de formulaire en ligne Google Forms.

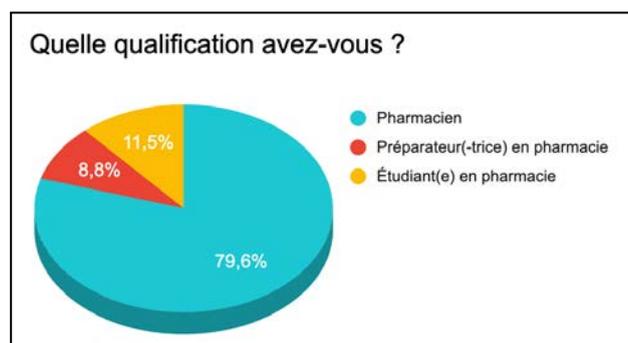
### III. Résultats de l'étude

#### 1. Population étudiée, expérience professionnelle et type d'officine

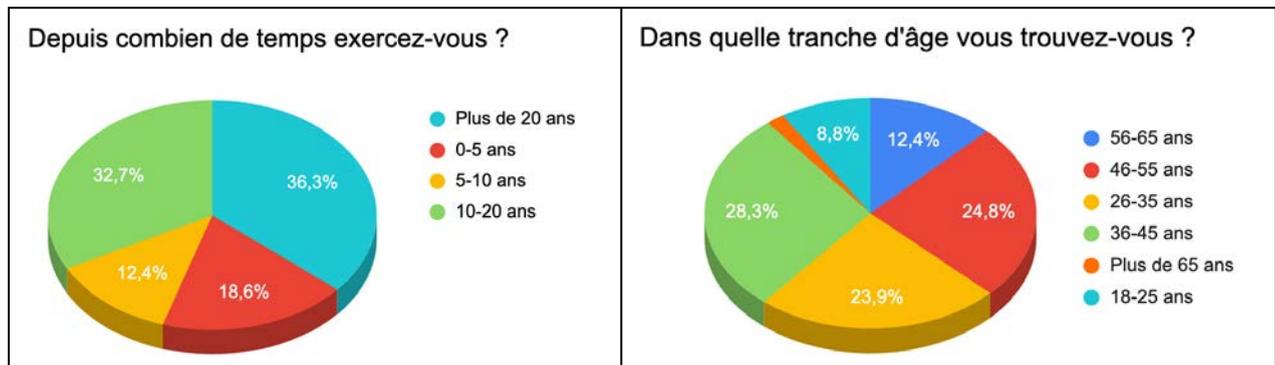
Avant d'évaluer les pratiques officinales, nous allons détailler la population étudiée par l'expérience professionnelle des personnes y travaillant, et le type d'officine.

Ce questionnaire a permis de récolter au total 113 réponses, sur la période mars-mai 2023. Parmi les 113 personnes ayant répondu, on compte :

- 90 pharmacien(ne)s
- 13 étudiant(e)s en pharmacie
- 10 préparateur(trice)s en pharmacie



L'expérience professionnelle a également été évaluée via la durée d'exercice en officine. La majorité des personnes ayant répondu, et plus précisément 69 % de ces personnes, ont une expérience de 10 ans minimum en officine. Concernant l'âge, on retrouve quasiment à parts égales, une majorité des intervalles de 26-35 ans, 36-45 ans et 46-55 ans.



Concernant la localisation et l'environnement des officines, autant de pharmacies rurales que de pharmacies urbaines ont répondu.

Les réponses collectées viennent pour la plupart de la région Occitanie : 106 réponses proviennent de la région Occitanie, contre 3 de la Nouvelle-Aquitaine, 2 du Centre-Val de Loire et 2 de la région PACA.

## 2. Délivrance de vitamine D sur prescription médicale

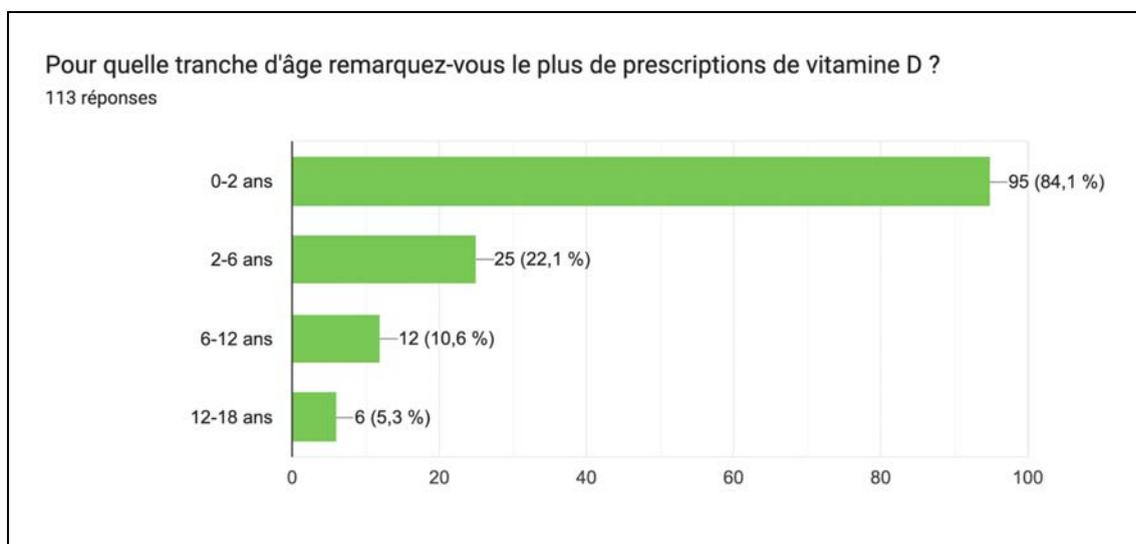
Le premier objectif de ce questionnaire était d'évaluer les habitudes de délivrance de suppléments en vitamine D, lorsque ceux-ci sont prescrits par le médecin pédiatre ou généraliste.

D'après l'expérience des personnes travaillant en officine, une spécialité médicamenteuse est plus souvent prescrite en pédiatrie que les autres : ZymaD® à hauteur de 86,7%, puis vient ensuite la spécialité Uvedose® à 19,5% et enfin Adrigyl à 10,6% (*plusieurs réponses possibles*).

La forme la plus souvent prescrite en pédiatrie, et donc délivrée, est la forme "gouttes" à 65,5% contre la forme "ampoule" à 34,5%.

Lorsque l'on demande aux personnes travaillant en officine, la majorité répond que le schéma posologique le plus souvent prescrit en pédiatrie est une administration quotidienne (64%). L'administration trimestrielle est retrouvée à 28,8% tandis que l'administration mensuelle est retrouvée à 6,3%.

Également, une tranche d'âge se démarque des autres en terme de prescription de vitamine D : environ 84,7% des officinaux constatent une prescription de vitamine D pour les 0-2 ans. Les tranches d'âge 2-6 ans, 6-12 ans, 12-18 ans semblent moins concernées par les prescriptions de vitamine D.



Lors d'une délivrance de vitamine D sur prescription médicale :

- 69% insistent auprès des parents sur l'importance de la supplémentation en vitamine D
- et 54,9% donnent des conseils associés à cette délivrance.

Pour ceux donnant des conseils associés à la délivrance, on retrouve majoritairement des conseils concernant :

1. Les modalités de prise et d'administration (78,33%)
2. Le respect de la posologie prescrite pour éviter tout surdosage (18,33%)
3. L'observance via la régularité de la prise et le renouvellement de l'ordonnance (10%)

En ce qui concerne les modalités de prise et d'administration, de nombreux conseils ont été récoltés, certains étant communs et d'autres quelquefois contradictoires.

En majorité, pour 61,7% des réponses sur les modalités de prise, il est conseillé de prendre la vitamine D pendant ou après un repas riche en graisses, pour une meilleure absorption de la vitamine D (lipophile) et pour une diminution des maux de ventre. Certaines réponses évoquent, a contrario, une prise loin des repas et certaines loin des laitages...

### 3. Recommandations et conseils à l'officine

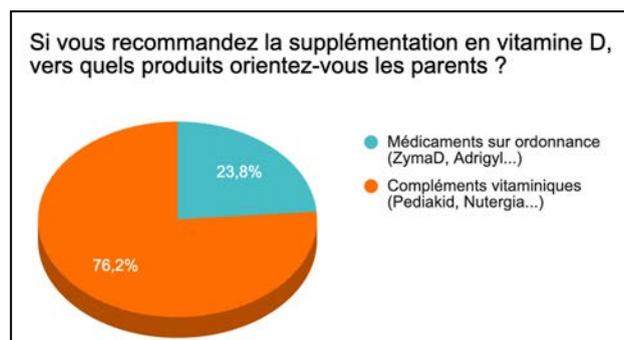
Cette deuxième partie vient compléter les pratiques réalisées en officine, notamment lors de la vente de compléments alimentaires à base de vitamine D, mais aussi lors de conseils spontanés concernant une telle supplémentation.

Le but était donc d'évaluer l'attitude envers les patients (donc les parents principalement), les connaissances et l'appréciation des officinaux sur la supplémentation en vitamine D chez l'enfant.

À 85,8% les officinaux recommandent aux parents la supplémentation en vitamine D chez les enfants.



Parmi ceux qui recommandent la supplémentation en vitamine D, 76,2% orientent les parents vers des compléments alimentaires (type Pediakid®, Nutergia®...) contre 23,8% qui orientent les parents vers un médecin pour une prescription de spécialité médicamenteuse.



Les raisons pour lesquelles le professionnel de santé oriente vers un médicament ou un complément alimentaire sont diverses.

Parmi ceux conseillant la prise d'une spécialité médicamenteuse (proportion minoritaire), le premier argument mis en avant, à 29,2%, est la preuve d'une meilleure qualité et sécurité via l'obtention de l'AMM. Un autre argument est aussi retrouvé (20,8%) : celui de la fiabilité de la dose administrée - en lien avec la crainte de mauvais dosage ou surdosage.

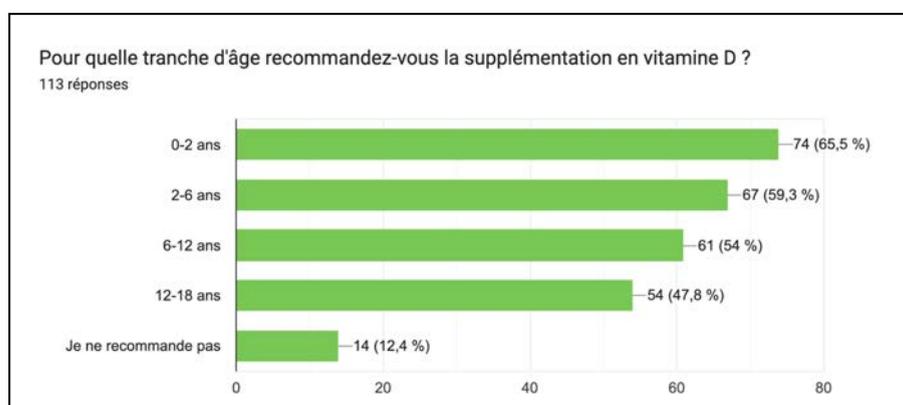
Pour ceux conseillant les compléments alimentaires, on retrouve les arguments suivants :

- Naturalité du produit, composition sans additif, origine végétale
- Meilleure tolérance et assimilation
- Disponibilité en stock et pas d'ordonnance requise
- Prix et marge du produit

Lors d'une vente de complément vitaminique en officine, la posologie et les conditions d'utilisation du produit sont rappelées à 96,5% par les professionnels de santé. Moins de 2% des officinaux les rappellent uniquement s'ils ont le temps, et moins de 2% ne les rappellent pas.

Pour expliquer l'importance aux parents de la supplémentation en vitamine D chez l'enfant, les principaux arguments sont les suivants :

- Croissance et capital osseux (63,7%)
- Stimulation des défenses immunitaires (46%)
- Assimilation du calcium et métabolisme phosphocalcique (13,3%)

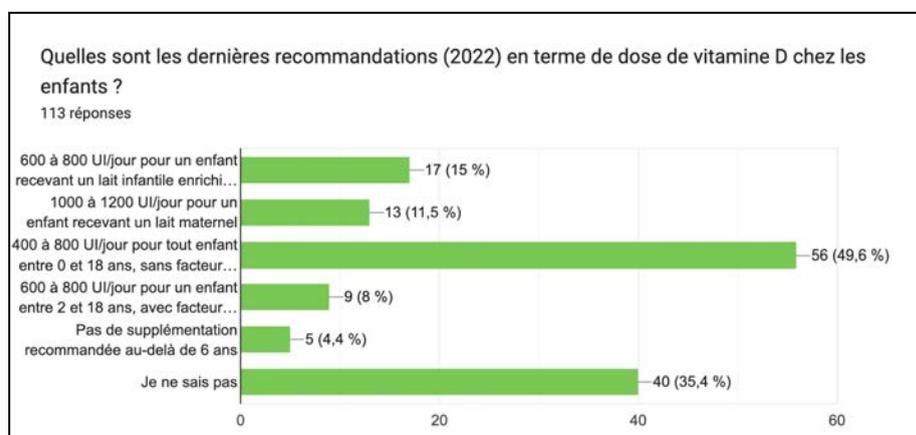


Les connaissances des dernières recommandations de 2022 en termes de dose de vitamine D chez les enfants ont été évaluées.

On constate que la moitié (49,6%) des personnes ayant répondu connaissent la nouvelle recommandation pour un enfant entre 0 et 18 ans sans facteur de risque : soit 400 à 800 UI/jour de vitamine D.

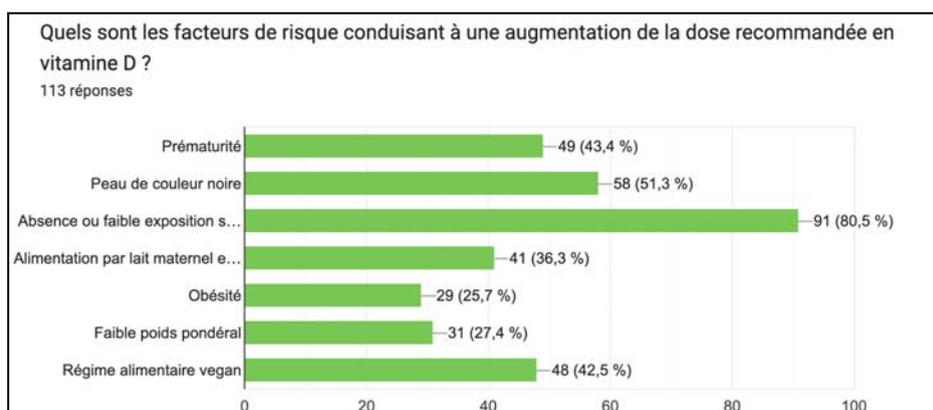
Certains continuent à faire une différence entre un nourrisson recevant un lait infantile ou un lait maternel, selon les anciennes recommandations.

Plus de 30% des officinaux concernés par le questionnaire avouent ne pas connaître les dernières recommandations.



Le seul élément modifiant les recommandations pour un enfant de 2 à 18 ans, est la présence de facteurs de risque. La connaissance des facteurs de risque conduisant à une augmentation de la dose recommandée en vitamine D, a été évaluée chez les professionnels travaillant en officine.

Les facteurs de risque mentionnés dans les nouvelles recommandations étant : une peau de couleur noire, l'absence ou la faible exposition au soleil, l'obésité et le régime alimentaire végétarien, on se rend compte que la prématurité ressort à 43,4% dans la connaissance globale.



#### **4. Retour ou appréhension des parents**

Il arrive d'entendre un avis sur la supplémentation en vitamine D et notamment les spécialités médicamenteuses, comme étant à l'origine d'effets indésirables (coliques du nourrisson, perturbateurs endocriniens...) et comme étant un traitement inutile. Ainsi, il arrive de voir sur de nombreux forums "d'entraide" sur internet, la réticence et la recommandation de certains parents de ne pas utiliser de tels suppléments.

Alors qu'en est-il au comptoir à l'officine ? La question a été posée auprès des personnes travaillant en officine, et 61,9% d'entre eux ne ressentent pas d'appréhension de la part des parents quant au fait de donner de la vitamine D aux enfants. 37,2% des professionnels ont déjà ressenti parfois une réticence, et moins de 1% le constatent de façon régulière.

Parmi ceux ayant déjà connu une appréhension de la part de parents, les raisons étaient les suivantes :

- Composants ou excipients insatisfaisants : 33,33%
- Effets indésirables (coliques,...) : 31,7%
- Traitement jugé inutile : 34,9%

#### **5. Avis et remarques des professionnels**

D'une manière générale, les professionnels travaillant en officine trouvent que la supplémentation en vitamine D est de moins en moins maintenue pour plusieurs raisons :

- Manque de suivi par les pédiatres et moins de prescriptions de la part des médecins généralistes au fil des années
- Oubli des renouvellements de la part des parents
- Recommandations orales de compléments alimentaires par les professionnels de santé (médecins, sage-femmes) peu suivies par les parents
- Mauvaise information ou information insuffisante sur le rôle de la vitamine D dans le développement de l'enfant

### III. Discussion

Comme vu précédemment, la forme buvable en “gouttes” est la forme la plus prescrite par les médecins et donc délivrée dans les pharmacies.

Cette préférence des praticiens, pour les nourrissons et enfants en bas âge, est certainement en lien avec la facilité d’adaptation de dose et la facilité d’administration pour les parents.

La forme buvable en “ampoule” se retrouve prescrite pour une population pédiatrique plus grande, chez laquelle le schéma posologique peut se faire plus facilement en trimestriel, surtout en entrée et sortie de période hivernale.

Les schémas d’administration sont souvent liés à l’âge du patient, puisqu’il est plus facile de maintenir une bonne observance chez les enfants et adolescents lorsque la prise est mensuelle ou trimestrielle, plutôt que quotidienne, jugée trop contraignante pour les grands.

Finalement, d’après les réponses collectées et sur l’échantillon concerné, on peut évaluer approximativement les habitudes de prescription des médecins concernant la vitamine D chez les enfants, c’est-à-dire : une prescription de la spécialité ZymaD® forme buvable en gouttes, en administration quotidienne et pour la plupart d’entre elles, chez les enfants de 0 à 2 ans.

En effet, les enfants de tranches d’âge supérieures (de 2 à 18 ans) semblent être moins concernés par la supplémentation en vitamine D, il est donc légitime de se demander si la raison d’un tel arrêt est un problème d’observance ou de renouvellement d’ordonnance, s’il s’agit d’un oubli de prescription ou de recommandation de la part des médecins, ou encore si le traitement est jugé d’autant plus inutile que l’enfant grandit.

Or, il est important de rappeler qu’une importante partie du capital osseux définitif est acquis durant l’enfance et l’adolescence.

Malgré leur formation scientifique démontrant la qualité et la sécurité du médicament, les officinaux tendent à recommander la supplémentation en vitamine D chez l’enfant par l’utilisation de compléments alimentaires. Certains y trouvent un intérêt sur les tendances actuelles de “naturalité” et l’absence d’effets indésirables

(concernant certaines spécialités médicamenteuses souvent incriminées), et d'autres y trouvent une certaine facilité de part la disponibilité du stock, l'absence d'ordonnance, et l'aspect économique d'un produit en vente libre.

Dans tous les cas, la majorité des professionnels de santé insistent sur l'importance d'une telle supplémentation et donnent des conseils associés à cette délivrance.

Les principaux conseils donnés par les officinaux concernent les modalités d'administration des médicaments ou compléments alimentaires à base de vitamine D.

En effet, certains la conseillent pure, d'autres conseillent de la diluer dans de l'eau (mais non en excès, car il y a un risque de perte du produit à cause de l'incompatibilité hydrophilie/lipophilie), ou encore de la diluer dans du lait.

En pratique, on pourrait conseiller de la prendre pure à la petite cuillère pour assurer la quantité administrée. La prendre avant, pendant ou après un repas, permet de potentialiser l'absorption et mais aussi l'observance : la mettre proche de l'assiette ou du biberon pour y penser.

Chez les nourrissons, il est conseillé d'administrer la vitamine D en position semi-assise ou assise, pour éviter les fausses routes.

La vitamine D peut être aussi avalée pure (directement sur la langue, ou dans une cuillère), ou diluée dans un liquide ou aliment semi-liquide (ex : yaourt, compote), de préférence froid (la vitamine D étant thermosensible).

En ce qui concerne les tranches d'âge pour lesquelles les officinaux recommandent la supplémentation en vitamine D, la majorité est pour les 0-2 ans.

Ainsi, comme pour les tranches d'âge les plus concernées par la prescription de médicaments à base de vitamine D, on arrive à une conclusion similaire : plus l'enfant grandit, moins la supplémentation semble recommandée chez l'enfant, en officine.

Enfin, concernant les facteurs de risque d'une carence en vitamine D, certains sont bien connus des professionnels de santé comme : la peau noire, le manque d'exposition au soleil ou encore un régime vegan.

D'après les données collectées, la prématurité est considérée comme un facteur de risque de carence vitaminique, mais en réalité celle-ci n'est pas définie par les sociétés savantes comme tel. Cependant, il s'agit d'une situation particulière

requérant une augmentation de la dose en vitamine D lors du séjour en unité de soins intensifs néonataux.

Le faible poids pondéral, lui, n'est pas considéré comme un facteur de risque, tandis que l'obésité est une réelle problématique puisque la surcharge en tissu adipeux séquestre la vitamine D et donc empêche son bon métabolisme.

Finalement, les officinaux remarquent que la supplémentation en vitamine D est globalement de moins en moins maintenue chez les enfants, notamment du fait de la raréfaction des prescriptions ou des recommandations de professionnels de santé. Cependant, la réticence de certains parents impacte aussi la supplémentation en vitamine D chez l'enfant, qu'ils vont juger inutile (alimentation ou synthèse naturelle jugées suffisantes), ou encore pourvoyeuse d'effets indésirables (évocation de coliques du nourrisson avec l'huile essentielle d'orange douce - un lien encore jamais scientifiquement démontré).

#### **IV. Perspective : Rôle du pharmacien d'officine**

Le rôle d'information, de suivi et d'accompagnement du pharmacien prend tout son sens dans la supplémentation en vitamine D chez l'enfant.

En effet, le pharmacien se doit de connaître l'importance d'une supplémentation en vitamine D bien menée, de communiquer sur ce sujet aux parents et surtout de rappeler les modalités d'administration et les bonnes posologies.

C'est dans ce but de sensibiliser les professionnels de santé et le grand public, que l'ANSES réitère ses alertes concernant le risque de surdosage en vitamine D avec certains compléments alimentaires (achetés sur internet).

Or, actuellement environ 34% des professionnels de santé n'ont pas eu connaissance de ces alertes sanitaires et donc ne mesurent peut-être pas l'importance de leur rôle quant à la sensibilisation des parents sur les précautions à prendre lors de supplémentations vitaminiques chez l'enfant.

L'achat de compléments alimentaires est envisageable pour les parents (même si l'ANSES encourage à préférer les médicaments par rapport aux compléments

alimentaires), puisque certains compléments alimentaires sont fiables en composition, avec des laboratoires certifiés.

L'achat en pharmacie d'officine reste recommandé pour l'achat de ce type de compléments. En effet, la disponibilité des professionnels de santé doit être considérée comme un atout dans le choix du produit (laboratoire, forme, dosage) et l'information que requiert son utilisation (quantité de vitamine D par goutte, nombre de gouttes par jour...), adaptée au patient.

En revanche, il faut rappeler que toutes les pharmacies ne sélectionnent pas systématiquement leurs compléments alimentaires et les laboratoires qui les produisent selon un critère de qualité et de sécurité seulement. Ce type de produit, non remboursé, fait aussi l'objet d'un marché commercial et donc de critères économiques, avec la fixation d'un prix, d'une marge commerciale etc.

L'ANSES rappelle également les préconisations habituelles relatives aux compléments alimentaires, que le pharmacien devrait également rappeler au comptoir lors de la délivrance de tels produits :

- "Signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant après la consommation d'un complément alimentaire
- Respecter les conditions d'emploi fixées par le fabricant dans la mesure de leur présence et de leur intelligibilité
- Éviter les prises prolongées, répétées ou multiples de compléments alimentaires au cours de l'année sans avoir pris conseil auprès d'un professionnel de santé
- Être très vigilant quant à l'achat de produits dans les circuits non traditionnels (par exemple internet) et sans conseil individualisé d'un professionnel de santé" (6)

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans la supplémentation en vitamine D chez l'enfant, puisqu'il est le dernier professionnel de santé à intervenir auprès des parents, lors de la délivrance du médicament/complément alimentaire, dernière étape avant l'administration à l'enfant.

Également, le pharmacien reste l'un des seuls professionnels de santé accessible sans rendez-vous.

Son rôle primordial est d'informer et de renseigner les patients et parents, avec les connaissances scientifiques dont il dispose.

La communication d'informations indispensables telles que la posologie et les modalités d'administration, au minimum, est indispensable.

Pour aider à la compréhension des parents à la supplémentation en vitamine D chez l'enfant, des fiches informatives pourraient être mises à disposition dans les officines (*voir fiche annexe 2*), avec, si besoin, plus de renseignements apportés par les pharmaciens.

Également, dans le but d'uniformiser la dispensation de vitamine D chez l'enfant en officine, des fiches récapitulatives pourraient être aussi communiquées aux professionnels de santé exerçant dans les pharmacies (*voir fiche annexe 1*).

Ces deux types de fiches informatives auraient pour objectif de rappeler les grands points importants comme : la population pédiatrique concernée par la supplémentation en vitamine D (avec les facteurs de risque concernés), l'intérêt d'une supplémentation, et d'une supplémentation bien menée surtout (posologie adaptée, conseils d'administration...).

Actuellement, la pénurie des médecins en France impacte la disponibilité des médecins généralistes ou des pédiatres pour les consultations, et donc en conséquence impacte les prescriptions et renouvellements d'ordonnance.

Également, le manque de temps et le raccourcissement des consultations peuvent induire un oubli de prescription ou de renouvellement des prescripteurs, lorsque le parent consulte pour une pathologie aiguë ou lors d'une consultation de contrôle.

Par conséquent, l'arrêt de la supplémentation en vitamine D chez les enfants, ou l'achat de compléments alimentaires, facilement accessibles, deviendraient des alternatives pour les parents.

Pour éviter un tel arrêt ou l'achat de compléments alimentaires sans conseil adapté, il serait intéressant de former à nouveau les professionnels de santé travaillant en

officine, sur l'intérêt de délivrance d'un médicament par rapport à un complément alimentaire.

En effet, les formes gouttes des spécialités ZymaD® et Adrigyl® ne sont pas soumises à une prescription médicale obligatoire ; par conséquent, les professionnels de santé pourraient conseiller ces médicaments lorsqu'un parent recherche un supplément à base de vitamine D.

Sinon, il serait possible d'envisager un élargissement des droits de prescription de médicaments à base de vitamine D (surtout pour les formes ampoules), notamment aux pharmaciens, sous condition d'une formation obligatoire, rappelant les indications, posologies, critères d'éligibilité, risque de surdosage, et avec un arbre décisionnel selon le patient.

## Conclusion

Depuis plusieurs années, la supplémentation en vitamine D est intergénérationnelle et connue de tous. En France, le statut vitaminique D chez les enfants et même les adultes est majoritairement déficitaire, d'où l'intérêt de la mise en place d'une telle supplémentation.

Avec l'importante diversité des produits à base de vitamine D (médicaments ou compléments alimentaires) et l'évolution des recommandations nationales de supplémentation, la mise à jour des connaissances des professionnels de santé est indispensable, pour communiquer les bonnes informations et accompagner le patient.

En effet, un médicament à base de vitamine D est systématiquement prescrit au nouveau-né dès sa naissance, avec une posologie adaptée.

Cependant, au fil du temps, avec la raréfaction des médecins, l'oubli de renouvellement, ou encore la communication de mauvaises informations, la supplémentation chez l'enfant peut être impactée ou même arrêtée.

Également, la disponibilité de nombreuses formes de produits à base de vitamine D sans ordonnance, et même sur internet, expose les parents à un risque de confusion et donc d'erreur.

Il est important que le pharmacien, acteur majeur de santé publique et de proximité, ait connaissance des nouvelles recommandations et des alertes récentes de surdosage en vitamine D, pour mesurer les risques d'une supplémentation mal conduite.

Après avoir harmonisé les recommandations nationales de supplémentation, il serait intéressant, à l'avenir, d'harmoniser le discours des professionnels de santé proches de l'enfant et des parents (médecins, pédiatres, sages-femmes, pharmaciens...), pour sécuriser cette supplémentation, et délivrer les bonnes informations, notamment concernant la qualité et sécurité d'un médicament, la vigilance quant à l'achat de produits sans avis médical, mais aussi des conseils adaptés concernant l'administration de tels produits.

## FICHE PROFESSIONNEL DE SANTÉ

### La supplémentation en vitamine D chez l'enfant

<b>Pour qui ?</b>			
Tous les enfants de <b>0 à 18 ans</b> . Population à risque : absence d'exposition au soleil, peau de couleur noire, obésité, régime vegan			
<b>Pourquoi ?</b>			
Croissance osseuse, immunité, prévention de maladies chroniques...			
<b>Comment ?</b>			
Administration quotidienne (forme gouttes) avec posologie adaptée :			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfant de 0 à 2 ans (avec ou sans facteurs de risque) : <b>400 à 800 UI / jour</b></li> <li>• Enfant de 2 à 18 (sans facteur de risque) : <b>400 à 800 UI / jour</b></li> <li>• Enfant de 2 à 18 ans (avec facteur de risque) : <b>800 à 1600 UI / jour</b></li> </ul>			
<b>Recommandations de prise</b> : administration durant un repas (meilleure absorption et observance), pure (sur la langue ou dans une cuillère), ou diluée dans un liquide ou aliment semi-liquide (yaourt, compote) de préférence froid (vitamine D thermosensible).			
Si observance douteuse ou prise quotidienne compliquée : ampoule de vitamine D3 trimestrielle à 50 000 UI, ou à l'entrée <u>et</u> sortie de l'hiver à 80 000 ou 100 000 UI.			
<b>Les points importants à retenir :</b>			
Privilégier les <b>médicaments</b> , aux compléments alimentaires !	<b>Contrôler</b> les <b>doses</b> données à l'enfant !	Ne <b>pas multiplier</b> les produits contenant de la vitamine D !	Recommander une <b>vigilance accrue</b> quant à l'achat de produits sans ordonnance
Les médicaments garantissent une <b>information claire</b> en termes de doses, de précautions d'emploi, de risque d'effets indésirables et de surdosage : ils sont dotés une <b>AMM</b> (gage de qualité, sécurité, efficacité, obtenue par la <b>recherche pré-clinique</b> et <b>clinique</b> ).	Vérifier le dosage en vitamine D de chaque produit, communiquer la bonne <b>posologie</b> et les conseils <b>d'administration</b> , et respecter les <b>conditions d'emploi</b> fixées par le fabricant.	Recommander d'éviter les prises répétées et multiples de compléments alimentaires chez l'enfant, sans conseil médical préalable. Un <b>surdosage</b> peut être aussi <b>dangereux</b> qu'un sous-dosage	Notamment dans les circuits non traditionnels ( <b>internet</b> ) et sans conseil individualisé d'un professionnel de santé

*Annexe 1 : Fiche destinée aux professionnels de santé, pour uniformiser la dispensation de produits à base de vitamine D*

## FICHE PATIENT

### La supplémentation en vitamine D chez l'enfant

<b><u>Pour qui ?</u></b>			
Tous les enfants de 0 à 18 ans !			
<b><u>Pourquoi ?</u></b>			
Croissance osseuse, immunité, prévention de maladies chroniques...			
<b><u>Comment ?</u></b>			
Administration au moment du repas (matin, midi ou soir) pour améliorer l'absorption et éviter les oublis (création d'une routine).			
Peut-être administrée pure (sur la langue, dans une cuillère) ou diluée dans un aliment semi-liquide (ex : yaourt, compote), de préférence froid (vitamine D sensible à la chaleur).			
<b>Administrer trop de vitamine D à un enfant peut être aussi dangereux que de ne pas en administrer assez !</b>			
<b>Les points à retenir, pour une supplémentation bien menée et sans risques !</b>			
Privilégier les <b>médicaments</b> , aux compléments alimentaires !	<b>Contrôler</b> les doses données à son enfant !	Ne <b>pas multiplier</b> les produits contenant de la vitamine D !	Être <u>très vigilant</u> quant à l'achat de produits sans ordonnance
Les médicaments garantissent une information claire en termes de doses, de précautions d'emploi, de risque d'effets indésirables et de surdosage.	Vérifier le dosage en vitamine D de chaque produit, et respecter les conditions d'emploi fixées par le fabricant.	Éviter les prises répétées et multiples de compléments alimentaires chez l'enfant, sans conseil médical préalable	Notamment dans les circuits non traditionnels (internet) et sans conseil individualisé d'un professionnel de santé

**Pour tout renseignement, demandez à votre pharmacien !**

*Annexe 2 : Fiche destinée aux patients, récapitulative d'une supplémentation en vitamine D bien menée chez l'enfant*

# Supplémentation en vitamine D chez l'enfant : recommandations et pratiques officinales.

## Questionnaire

Bonjour,

Actuellement en 6ème année d'études de pharmacie, je me permets de vous solliciter dans le cadre de ma thèse d'exercice : **Supplémentation en vitamine D chez l'enfant : recommandations et pratiques officinales**, que je réalise sous la direction de Madame Caroline VIARD, docteur en pharmacie et pharmacienne référente du pôle pédiatrie du CHU de Purpan à Toulouse.

Pour évaluer ces pratiques officinales, je réalise une enquête auprès des pharmacien(ne)s, étudiant(e)s en pharmacie et préparateurs(-trices), via un questionnaire concernant vos connaissances et habitudes de délivrances et conseils à l'officine liés à la supplémentation en vitamine D chez les enfants.

Ce questionnaire anonyme prend environ 5 minutes, et les réponses collectées ne seront utilisées que dans le but d'analyser les pratiques officinales en France concernant la délivrance de vitamine D chez l'enfant.

[\\* Indique une question obligatoire](#)

### I/ Expérience professionnelle et type d'officine

1. Quelle qualification avez-vous ? *\* Une seule réponse possible.*

- Pharmacien(ne)
- Étudiant(e) en pharmacie
- Préparateur(-trice) en pharmacie

2. Depuis combien de temps exercez-vous ? *\* Une seule réponse possible.*

- 0-5 ans
- 5-10 ans

- 10-20 ans
- Plus de 20 ans

3. Dans quelle tranche d'âge vous trouvez-vous ? \* *Une seule réponse possible.*

- 18-25 ans
- 26-35 ans
- 36-45 ans
- 46-55 ans
- 56-65 ans
- Plus de 65 ans

4. Dans quel environnement se situe l'officine dans laquelle vous travaillez ?

\* *Une seule réponse possible.*

- Environnement urbain
- Environnement rural

5. Dans quelle région de France travaillez-vous ? \*

### **III/ Délivrance de vitamine D sur prescription**

6. D'après votre expérience, quelle spécialité à base de vitamine D est la plus souvent prescrite ? \* *Plusieurs réponses possibles.*

- ZymaD
- Uvedose
- Adrigyl
- Deltius
- Autre :

7. Quelle est la forme la plus souvent prescrite ? \* *Une seule réponse possible.*

- Gouttes
- Ampoules

8. Quel est le schéma posologique le plus souvent prescrit ? \* Une seule réponse possible.

- Administration quotidienne
- Administration trimestrielle
- Autre :

9. Pour quelle tranche d'âge remarquez-vous le plus de prescriptions de vitamine D ?

\* Plusieurs réponses possibles.

- 0-2 ans
- 2-6 ans
- 6-12 ans
- 12-18 ans

10. Insistez-vous auprès des parents sur l'importance de la supplémentation en vitamine D, lorsque celle-ci est prescrite par un médecin ? \* Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

11. Donnez-vous des conseils associés à la délivrance de vitamine D ? \* Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

12. Si oui, lesquels ?

### **III/ Recommandations et conseils à l'officine**

13. Recommandez-vous aux parents la supplémentation en vitamine D chez les enfants ? \* Une seule réponse possible.

- Oui, s'ils me demandent mon avis
- Oui, même s'ils ne me demandent pas un conseil
- Non

14. Si oui, vers quels produits orientez-vous les parents ? *Une seule réponse possible.*

- Compléments vitaminiques (Pediakid, Nutergia...)
- Médicaments sur ordonnance (ZymaD, Adrigyl...)

15. Quels sont les arguments que vous pourriez donner aux parents pour leur expliquer l'importance d'une telle supplémentation chez l'enfant ?

16. Pour quelle tranche d'âge recommandez-vous la supplémentation en vitamine D

? \* *Plusieurs réponses possibles.*

- 0-2 ans
- 2-6 ans
- 6-12 ans
- 12-18 ans
- Je ne recommande pas

17. Sur un conseil de complément vitaminique en vente libre (Pediakid, Ergy D Nutergia...), rappelez-vous la posologie et les conditions d'utilisation du produit ?

\* *Une seule réponse possible.*

- Oui, constamment
- Oui si j'ai le temps
- Non

18. Quelles sont les dernières recommandations (2022) en termes de dose de vitamine D chez les enfants ? \* *Plusieurs réponses possibles.*

- 600 à 800 UI/jour pour un enfant recevant un lait infantile enrichi en vitamine D
- 1000 à 1200 UI/jour pour un enfant recevant un lait maternel
- 400 à 800 UI/jour pour tout enfant entre 0 et 18 ans, sans facteurs de risques

- 600 à 800 UI/jour pour un enfant entre 2 et 18 ans, avec facteurs de risques
- Pas de supplémentation recommandée au-delà de 6 ans
- Je ne sais pas

19. Quels sont les facteurs de risque conduisant à une augmentation de la dose recommandée en vitamine D ? *\*Plusieurs réponses possibles.*

- Prématurité
- Peau de couleur noire
- Absence ou faible exposition solaire
- Alimentation par lait maternel exclusif
- Obésité
- Faible poids pondéral
- Régime alimentaire vegan

#### **IV/ Retour ou appréhension des parents**

20. Avez-vous déjà ressenti une appréhension de la part des parents quant au fait de donner de la vitamine D aux enfants ? *\*Une seule réponse possible.*

- Oui, très souvent
- Oui, ça arrive
- Non

21. Si oui, quelles étaient les principales raisons (composants, excipients, effets indésirables...) ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Composants ou excipients insatisfaisants
- Effets indésirables (coliques, autres...)
- Traitement jugé inutile
- Autre :

## **V/ Votre avis et vos remarques**

22. Pour quelle(s) raison(s) conseilleriez-vous préférentiellement un médicament ou un complément alimentaire ? \*

23. Avez-vous eu connaissance de l'alerte de l'ANSM quant au risque de surdosage en vitamine D avec certains compléments alimentaires ? \**Une seule réponse possible.*

Oui

Non

24. Avez-vous une remarque supplémentaire à faire quant à la supplémentation en vitamine D chez les enfants ?

Merci beaucoup d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.

*Annexe 3 : Questionnaire diffusé aux pharmacies d'officine : Enquête des pratiques officinales concernant la supplémentation en vitamine D chez l'enfant*

## Bibliographie

1. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P. Vitamine D : un acteur majeur en santé ? Arch Pédiatrie. Décembre 2010 ; 17(12):1687-95.
2. Landrier JF. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL. Mai 2014 ; 21(3):D302.
3. ANSES. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? 2022.
4. Bacchetta J. Vitamine D en pédiatrie. EMC - Pédiatrie. 2018 ; 13(2):1-10(Article 4-002-G-10).
5. ANSES, GT Nutrivigilance, CES Nutrition humaine. AVIS de l'ANSES relatif à « des intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires ». 28 juillet 2021.
6. ANSES. Avis de l'ANSES relatif à des nouveaux cas d'intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires. 22 février 2023.
7. Souberbielle J. Vitamine D (1,25-dihydroxyvitamine D, 25-OH-vitamine D et autres métabolites). EMC - Biol Médicale. 2014 ; 9(4):1-12(Article 90-10-0995-A).
8. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, Cavalier É. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? Rev Médecine Interne. 1 octobre 2008 ; 29(10):815-20.
9. Société Chimique de France. Vitamine D.
10. Larousse É. Définitions : vitamine.
11. ANSES. Ciqual - Table de composition nutritionnelle des aliments.
12. ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ?
13. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. 2013 ; 42.
14. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, et al. La Vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Arch Pédiatrie. 2012 ; 19(3):316-28.

15. Bacchetta J. Rachitismes. EMC - Pédiatrie. 2015 ; 10(3):1-8(Article 4-008-10).
16. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro JM, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. Médecine/sciences. Décembre 2006 ; 22(12).
17. Desoutter J, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S. Le remodelage osseux normal et pathologique. Rev Francoph Lab. 1 novembre 2012 ; 2012(446):33-42.
18. Levasseur R. Physiologie du tissu osseux. 4 janvier 2019.
19. Vernejoul M, Marie P. Cellules osseuses et remodelage osseux. médecine/sciences. 1993 ; 9(11):1192.
20. Esterle L. Calcium et santé osseuse chez l'enfant et l'adolescent. J Pédiatrie Puériculture. 1 mai 2010 ; 23(2):65-9.
21. ANSES. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. 2021.
22. VIDAL. Vitamines et minéraux chez les enfants.
23. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, Bernardor J, Bertholet-Thomas A, Castanet M, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. Arch Pédiatrie. Mai 2022 ; 29(4):312-25.
24. Assurance Maladie. 26 janvier 2023. Produits laitiers. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/tarn-et-garonne/assure/sante/themes/alimentation-adulte/alimentation-adulte-types-aliments/produits-laitiers>
25. Courbebaisse M, Souberbielle JC, Prié D, Thervet É. Effets non osseux de la vitamine D. médecine/sciences. Avril 2010 ; 26(4):417-21.
26. SPF. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban 2014-2016).
27. Edouard T, Linglart A, Salles JP. Vitamine D et rachitisme : débats, consensus et utilisation pratique. Perfect En Pédiatrie. Mars 2018;1(1):40-7.
28. Tardivel A. Amélie Tardivel. 2020. le Genu Varum.
29. AFPA Association Française de Pédiatrie Ambulatoire. 2022. Apport de vitamine D - Nouvelles recommandations - AFPA.

30. Linglart A. Vitamine D et nouvelles recommandations en pratique courante. *Perfect En Pédiatrie*. 1 septembre 2022 ; 5(3):241-2.
31. Akter R, Afrose A, Sharmin S, Rezwan R, Rahman MdR, Neelotpol S. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children. *Biomed Pharmacother*. 1 septembre 2022 ; 153.
32. Avis complémentaire au Point d'information du 27 janvier 2021 : « Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage ».
33. VIDAL. Bon usage de la vitamine D chez l'enfant : privilégier les médicaments aux compléments alimentaires.
34. DGCCRF. Compléments alimentaires - Présentation générale. 10 décembre 2018. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/securite/produits-alimentaires/complements-alimentaires>
35. DGCCRF. Contrôle des allégations nutritionnelles et de santé sur les sites internet de compléments alimentaires. 10 mars 2020. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/contrôle-des-allégations-nutritionnelles-et-de-santé-sur-les-sites-internet-de-compléments>
36. ANSES. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée. 26 mars 2019. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-d'une-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
37. Johnson LE. Manuel MSD. Hypervitaminose (intoxication par la vitamine) D - Troubles nutritionnels.
38. Hanquinet S, Vallée JP. Néphrocalcinose et autres calcifications du parenchyme rénal. *Feuill Radiol*. 1 juin 2015 ; 55(3):164-84.
39. ANSES. Vitamine D : privilégier les médicaments pour éviter le surdosage chez les nourrissons (actualisation). 2023. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-privilegier-les-medicaments-pour-eviter-le-surdosage-chez-les-nourrissons>
40. ANSES. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2021. Vitamine D : privilégier les médicaments pour éviter le surdosage chez les nourrissons. Disponible sur :

<https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-privilegier-les-medicaments-pour-eviter-le-surdosage-chez-les-nourrissons>

41. AFPA Association Française de Pédiatrie Ambulatoire. 2021. Vitamine D : attention au risque de surdosage par des compléments alimentaires - AFPA. Disponible sur: <https://afpa.org/2021/02/05/vitamine-d-chez-lenfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour-prevenir-le-risque-de-surdosage/>
42. Bacchetta J, Linglart A. Alerte prescription vitamine D en pédiatrie. 2020.
43. Goulois E, Rodez C, Costes S. Protocole de prise en charge des troubles calciques néonataux.
44. Dysart KC. Manuel MSD. Hypercalcémie néonatale.

## Supplémentation en vitamine D chez l'enfant : Recommandations et Pratiques officinales

---

### RÉSUMÉ :

La vitamine D est systématiquement prescrite chez les enfants, dès leur naissance. Cependant, des bénéfices peu connus, une évolution récente des recommandations, et la diversité des produits à base de vitamine D en France, impactent la qualité de la supplémentation chez l'enfant. Après avoir évoqué les bénéfices de la vitamine D en pédiatrie et les modalités d'une supplémentation bien menée, il est intéressant d'analyser les pratiques officinales actuelles concernant la supplémentation en vitamine D chez l'enfant. Pour cela, des professionnels de santé travaillant en officine en France ont été interrogés via un questionnaire en ligne, afin de décrire les habitudes de délivrance des produits à base de vitamine D et des conseils associés. Nos résultats ont montré que la supplémentation en vitamine D semble moins prescrite lorsque l'enfant grandit, mais aussi que les compléments alimentaires sont privilégiés par certains parents et professionnels de santé. Également, il est assuré que le pharmacien recommande la supplémentation en vitamine D chez l'enfant, et communique aux parents les modalités d'administration. Cependant, le pharmacien se doit de promouvoir et sécuriser davantage la délivrance des produits à base de vitamine D, en communiquant les bénéfices d'une telle supplémentation, en adaptant la posologie avec les recommandations actuelles, mais aussi en alertant sur le risque d'auto-médication. À l'avenir, afin d'éviter tout mésusage, voire même un arrêt de la supplémentation en vitamine D chez l'enfant - qui semble de moins en moins maintenue - il serait intéressant d'informer et former les pharmaciens à la prescription de médicaments à base de vitamine D, gages de qualité et de sécurité.

*Mots clés : vitamine D, nourrisson, enfant, supplémentation.*

---

## Vitamin D supplementation in children : Recommendations and Pharmacy practices

---

### SUMMARY :

Vitamin D has been systematically prescribed for infants, from birth. However, little-known benefits, recent changes in recommendations, and the diversity of vitamin D-based products in France, impact the quality of supplementation in children. After discussing the benefits of vitamin D in pediatrics and the modalities of a well-conducted supplementation, it is interesting to analyze current pharmacy practices concerning vitamin D supplementation in children. For this, health professionals working in pharmacies in France were interviewed via an online questionnaire, in order to describe the habits of dispensing vitamin D-based products and associated advice. Our results showed that vitamin D seems less prescribed when the child grows up, but also that food supplements are preferred by some parents and health professionals. Also, it is ensured that the pharmacist recommends vitamin D supplementation in children, and communicates to the parents the administration methods. However, the pharmacist must promote and further secure the delivery of vitamin D-based products, by communicating the benefits of such supplementation, by adapting the dosage with current recommendations, but also by warning about the risk of self-medication. In the future, in order to avoid any misuse, or even a cessation of vitamin D supplementation in children - which seems to be less and less maintained - it would be interesting to inform and train pharmacists in the prescription of drugs based on vitamin D, guarantees of quality and safety.

*Keywords : vitamin D, infant, child, supplementation.*

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Pharmacie

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :** Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex 09.

---

**DIRECTEUR DE THÈSE :** Madame Caroline VIARD