

Maisons-Alfort, le 22 février 2023

## **AVIS**

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

#### **relatif à des nouveaux cas d'intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance créé en 2009 et depuis la publication de son avis du 28 juillet 2021 relatif à trois cas de signalements d'effets indésirables sévères<sup>a</sup> chez des nourrissons à la suite du mésusage de compléments alimentaires contenant de la vitamine D<sup>b</sup> (Anses 2021b), l'Anses a reçu trois nouveaux signalements d'effets indésirables sévères (sévérité de niveau 3, dont deux cas avec menace du pronostic vital) chez des nourrissons susceptibles d'être liés au mésusage de compléments alimentaires achetés sur internet contenant 5 000 UI et 10 000 UI par goutte de vitamine D. Ces trois cas, enregistrés dans la base de données de nutrivigilance sous les numéros 2022-140, 2022-335 et 2022-380 ont été jugés d'imputabilité très vraisemblable.

En raison de la sévérité des effets indésirables rapportés (hypercalcémies sévères associées à une néphrocalcinose, anorexie, hypokaliémie, trouble de la repolarisation cardiaque), l'Anses s'est à nouveau autosaisie le 21 septembre 2022, estimant nécessaire de porter ces cas de mésusage à la connaissance du public, des metteurs en marché et des professionnels de santé, dans un but d'amélioration de la sécurité sanitaire du consommateur.

---

<sup>a</sup> L'échelle de sévérité de Nutrivigilance s'étend du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

<sup>b</sup> Le cas 2020-044 avait été jugé d'imputabilité vraisemblable et les cas 2020-170 et 2021-145 avaient été jugés d'imputabilité très vraisemblable.

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise relève du domaine de compétence du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Le projet d'avis, validé par le groupe de travail « Nutrivigilance » le 4 octobre 2022, a été transmis au CES le 13 octobre 2022. Les conclusions ont été adoptées par le CES, réuni le 9 novembre 2022.

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

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

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'Anses a reçu depuis 2021 trois nouveaux signalements d'hypercalcémie sévère associée à une néphrocalcinose, une anorexie, une hypokaliémie ou un trouble de la repolarisation cardiaque, susceptibles d'être liés au mésusage, chez des nourrissons, de compléments alimentaires contenant de la vitamine D commercialisés par la société Sunday Natural. Ces cas sont enregistrés sous les numéros 2022-140, 2022-335 et 2022-380.

### 3.1. Composition des produits

Pour le cas 2022-140, le complément alimentaire impliqué est « Vitamine D3 10 000 UI + K2 MK7 » de Sunday Natural, acheté sur internet. Ce produit contient de la vitamine D3 (issue de laine de mouton), de la vitamine K2 ménaquinone-7 (issue des huiles végétales de géraniole et de citronnelle) et des triglycérides à chaînes moyennes (issus de noix de coco). Une goutte contient 10 000 UI de vitamine D et 200 µg de vitamine K2. Le complément alimentaire « Vitamine D3 10 000 UI + K2 MK7 » **est destiné aux adultes** pour lesquels la dose recommandée est d'une goutte tous les dix jours.

Pour le cas 2022-335, le complément alimentaire impliqué est « Vitamine D3 10 000 UI végétarien » de Sunday Natural, acheté sur internet. Ce produit contient de la vitamine D3 (issue de la laine de mouton) et des triglycérides à chaînes moyennes (issus de noix de coco). Une goutte contient 10 000 UI de vitamine D3. Le complément alimentaire « Vitamine D3 10 000 UI végétarien » **est destiné aux adultes** pour lesquels la dose recommandée est d'une goutte tous les dix jours.

Pour le cas 2022-380, les compléments alimentaires impliqués sont « Vitamine D3 1000 UI vegan » et « Vitamine D3 5000 UI végétarien » de Sunday Natural, achetés sur internet. Ces deux produits contiennent des triglycérides à chaînes moyennes (issus de noix de coco).

Le complément alimentaire « Vitamine D3 1000 UI vegan » contient de la vitamine D3 (issue de lichens). Une goutte du complément alimentaire contient 1000 UI de vitamine D3. Le complément alimentaire « Vitamine D3 1000 UI vegan » est **destiné aux enfants de plus de 7 ans** pour lesquels la dose recommandée est d'une goutte par jour.

Le complément alimentaire « Vitamine D3 5000 UI végétarien » contient de la vitamine D3 (issue de la laine de mouton). Une goutte du complément alimentaire contient 5000 UI de vitamine D3. Le complément alimentaire « Vitamine D3 5000 UI végétarien » **est destiné aux enfants de plus de 14 ans** pour lesquels la dose recommandée est d'une goutte tous les 5 jours.

**Tableau 1 : Concentrations en vitamine D3, dose et champs d'applications revendiqués par le fabricant des quatre compléments alimentaires impliqués**

Nom de spécialité	Concentrations en vitamine D3	Dose recommandée par le fabricant	Champs d'applications	Restrictions sur l'âge
Vitamine D3 10 000 UI + K2 MK7	10 000 UI / goutte	1 goutte tous les 10 jours, pendant un repas.	Vitamine D3 pure hautement dosée pour reconstituer rapidement les réserves de l'organisme. Combinée avec de la vitamine K2 MK7 (K2VITAL®).	Remarque : le site internet du fabricant indique « ne convient pas aux enfants de moins de 7 ans. »
Vitamine D3 10 000 UI végétarien	10 000 UI / goutte	1 goutte tous les 10 jours, pendant un repas.	Vitamine D3 pure hautement dosée pour reconstituer rapidement les réserves de l'organisme.	
Vitamine D3 5000 UI végétarien	5000 UI / goutte	1 goutte tous les 5 jours, pendant un repas.	Vitamine D3 à dosage élevé, idéale pour l'approvisionnement permanent en cas de besoins élevés en vitamine D, par exemple en hiver ou en cas de faible exposition au soleil.	
Vitamine D3 1000 UI vegan	1000 UI / goutte	1 goutte par jour, pendant un repas.	Vitamine D3 idéale pour un apport flexible tout au long de l'année ou comme apport d'entretien.	

L'apport en vitamine D par le complément alimentaire s'ajoute aux autres sources de vitamine D par l'alimentation courante et l'alimentation enrichie, ainsi qu'à la vitamine D endogène produite au niveau cutané par l'exposition solaire. Pour les nourrissons, la vitamine D peut également être apportée par la consommation de préparations infantiles qui en contiennent.

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

Dans son avis paru en 2021 (Anses 2021a), l'Anses a retenu l'apport de 10 µg/j<sup>c</sup>, comme apport satisfaisant pour les nourrissons de moins de douze mois. Par ailleurs, l'Efsa a fixé une limite supérieure de sécurité à 25 µg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois et à 35 µg/j pour les nourrissons de 6 mois à 1 an (EFSA 2018).

En France, la Société française de pédiatrie a mis à jour en 2022 les recommandations sur la complémentation en vitamine D chez les enfants. Pour les enfants de 0 à 2 ans (à risque ou non de carence), une complémentation journalière de 400 à 800 UI de vitamine D2 ou D3 est recommandée (Bacchetta et al. 2022).

<sup>c</sup> 1 µg = 40 UI

### 3.3. Description des cas

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

#### 3.3.1. Cas 2022-140

Il s'agit du cas d'un nourrisson né en 2021 (J0), à terme. Le poids de naissance est de 3,660 kg.

Il est allaité par sa mère de manière exclusive jusqu'à 2 mois.

A partir de J14, il reçoit quatre gouttes par jour du complément alimentaire « Vitamines D3 10 000 UI + K2 MK7 », correspondant à 40 000 UI de vitamine D par jour. Ce produit a été acheté sur internet à l'initiative des parents qui cherchaient un produit "plus naturel".

A J81 (soit à 2 mois et demi), il présente une stagnation pondérale avec prise de seulement 100 g sur le 2<sup>e</sup> mois de vie. La sage-femme conseille alors à la mère de tirer son lait et de lui proposer au biberon. En supplément, une préparation infantile 1<sup>er</sup> âge est introduite. Elle est bien tolérée et le nourrisson consomme entre 480 et 640 mL de lait par jour.

La stagnation pondérale motive néanmoins une consultation aux urgences pédiatriques. L'enfant ne présente pas de fièvre, pas de vomissements, pas de troubles du transit, et pas de signes de déshydratation. Le reste de l'examen clinique est normal.

Une hypercalcémie à 5,46 mmol/L est découverte (limite haute de la norme : 2,6 mmol/L). La phosphorémie est à 0,94 mmol/L (norme chez l'enfant : 1,28 – 1,92 mmol/L), la kaliémie est à 4,1 mmol/L (norme : 3,5 – 5,1 mmol/L).

Le jour-même, le complément alimentaire est arrêté.

Entre J85 et J112, une échographie rénale met en évidence une néphrocalcinose sans altération de la fonction rénale. Un contrôle régulier de la calcémie est effectué.

A J120, la calcémie corrigée est à 2,7 mmol/L et la vitamine D n'est pas encore reprise.

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

#### 3.3.2. Cas 2022-335

Il s'agit du cas d'un nourrisson né en 2022 (J0) à 37 semaines d'aménorrhée. Le poids de naissance n'est pas connu.

A la sortie de la maternité, la vitamine D est prescrite conformément aux recommandations officielles à raison de 4 gouttes/j de ZymaD 10 000 UI/mL, correspondant à une dose quotidienne de 1200 UI.

Il est allaité pendant le 1<sup>er</sup> mois puis reçoit une préparation infantile 1<sup>er</sup> âge « classique ». À J30, en raison de douleurs coliques, un chiropracteur conseille d'arrêter le ZymaD. La mère achète sur internet le complément alimentaire « Vitamine D3 10 000 UI Végétarien » dont elle donne à son enfant 4 gouttes par jour, soit 40 000 UI de vitamine D par jour.

Parallèlement, la préparation infantile (Allernova) donnée en relais de l'alimentation maternelle est remplacée par Modilac riz ; comme toutes les préparations pour nourrissons, les deux contiennent de la vitamine D (respectivement 64 UI et 44 UI/100 mL).

À J150, le nourrisson présente une fièvre à 39,1°C. Il a moins d'appétit (la quantité consommée par repas tombe à 20 mL au lieu de 120 mL), ne tousse pas, ne vomit pas, mais présente une selle liquide.

À J151, il est amené aux urgences en raison de sa fièvre. Le bilan montre une calcémie à 3,7 mmol/L (limite haute de la norme : 2,6 mmol/L) avec un calcium ionisé à 2,12 mmol/L (limite

haute de la norme : 1,3 mmol/L). L'électrocardiogramme (ECG) montre un raccourcissement du QTc à 0,27 s sans trouble du rythme. L'échographie rénale est évocatrice d'une néphrocalcinose bilatérale de grade 3. Le complément alimentaire est arrêté.

A J152, la calcémie corrigée est à 3,94 mmol/L.

A J153, la calcémie corrigée est à 3,15 mmol/L, la parathormone (PTH) est inférieure à 5 ng/L (limite basse). La calciurie est à 10,35 mmol/mmol de créatinine (limite haute de la norme pour un nourrisson de 1 à 12 mois: 2,2 mmol/mmol de créatinine).

L'hypercalcémie est traitée par une hyperhydratation et par une diurèse forcée (furosémide à 1 mg/kg toutes les 6 heures puis à 1 mg/kg toutes les 12 heures à partir de J154).

À J155, une corticothérapie est prescrite *per os* à 1 mg/kg pour limiter l'absorption digestive du calcium.

À J158, une nutrition entérale est instaurée.

À J159, les protéines de lait de vache sont réintroduites après une recherche négative des IgE réalisée à J152, avec le lait Locasol faible en calcium (moins de 7 mg/100 mL reconstitués) et sans vitamine D, qui présente une bonne tolérance.

À J160, la nutrition entérale est arrêtée devant une bonne prise alimentaire *per os*.

À J161, la calciurie est à 3,87 mmol/mmol de créatinine puis à 0,61 mmol/mmol de créatinine les jours suivants. Le diurétique ainsi que la corticothérapie sont arrêtés.

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

### 3.3.3.Cas 2022-380

Il s'agit d'un nourrisson né en 2021 (J0) à terme. Le poids de naissance est de 3,390 kg.

A la sortie de maternité, il reçoit un traitement avec ZymaD, 2 gouttes/j (soit 600 UI/j).

Lors de sa première visite à 1 mois chez le généraliste, la posologie est augmentée à 4 gouttes/j (soit 1200 UI/j), selon les recommandations de 4 à 5 gouttes par jour figurant sur le résumé des caractéristiques de cette spécialité.

À J60, le ZymaD est remplacé par le complément alimentaire « Vitamine D3 1000 UI vegan », acheté sur internet, à la même dose de 4 gouttes/j, soit 4000 UI/j.

À J180, le complément alimentaire « Vitamine D3 5000 UI végétarien » commandé par erreur remplace le précédent. Le nourrisson reçoit toujours 4 gouttes mais celles-ci correspondent dorénavant à 20 000 UI/j.

À J251 (soit vers 8 mois de vie), il présente une perte de poids avec arrêt du transit. Le complément alimentaire est arrêté.

À J259, le nourrisson est examiné aux urgences devant la persistance de la perte de poids. Son poids a diminué de 7 % en 20 jours, passant de 7,1 kg à 6,6 kg.

À J261, le bilan montre une calcémie à 4,89 mmol/L (limite haute de la norme : 2,6 mmol/L), une phosphorémie à 1,04 mmol/L (norme chez l'enfant : 1,28 – 1,92 mmol/L) et une calciurie à 2,67 mmol/mmol de créatinine (limite haute de la norme chez un nourrisson de 7 à 18 mois : 1,5 mmol/mmol de créatinine). La kaliémie est à 3,1 mmol/L (limite basse de la norme : 3,5 mmol/L). L'ECG ne révèle pas de trouble du rythme. La PTH est basse à 8 ng/L et la 25(OH) Vitamine D2+D3 est supérieure à 275 nmol/L (limite haute de la norme : 200 nmol/L). L'hypercalcémie est traitée par hyperhydratation et diurèse forcée (furosémide à 0,5 mg/kg toutes les 6 heures). Une corticothérapie est prescrite à 1 mg/kg toutes les 12 heures.

À J262, une nutrition entérale par Locasol est mise en place.

À J263, une échographie rénale diagnostique une néphrocalcinose de grade 1. La calcémie se normalise.

L'alimentation entérale est finalement remplacée par un soluté de réhydratation orale associé à une préparation de suite.

Ce cas présente une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital en raison de la valeur de la calcémie, associée à une hypokaliémie.

### 3.4. Imputabilités

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

#### 3.4.1. Scores intrinsèques

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

- Dans le cas 2022-140, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». L'évolution est qualifiée de « suggestive » au vu de la régression de l'effet indésirable à l'arrêt du complément alimentaire. Il n'y a pas eu de réintroduction du complément alimentaire. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3<sup>d</sup>.
- Dans le cas 2022-335, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». Un traitement symptomatique a été administré, cependant s'agissant d'un effet indésirable menaçant le pronostic vital, l'évolution est qualifiée de « suggestive »<sup>e</sup>. Il n'y a pas eu de réintroduction du complément alimentaire. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3.
- Dans le cas 2022-380, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible » pour la Vitamine D 5000 UI végétarien mais « incompatible » pour la Vitamine D 1000 UI vegan. Un traitement symptomatique a été administré, cependant s'agissant d'un effet indésirable menaçant le pronostic vital, l'évolution est qualifiée de « suggestive ». Il n'y a pas eu de réintroduction des compléments alimentaires. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C0 pour la Vitamine D 1000 UI vegan mais C3 pour la Vitamine D 5000 UI végétarien.

Le score étiologique est déterminé sur la base de l'enquête étiologique effectuée. Dans les cas 2022-140, 2022-335 et 2022-380, le mésusage des compléments alimentaires conduisant à une exposition à la vitamine D3 des nourrissons à une dose trente à quarante fois supérieure à celle recommandée constitue une étiologie identifiée. Par conséquent, le score étiologique est E3<sup>f</sup>.

Combinant le score chronologique et le score étiologique, le score intrinsèque s'établit à I4<sup>g</sup> pour le produit « Vitamines D3 10 000 UI + K2 MK7 » (cas 2022-140), pour le produit « Vitamines D3 10 000 UI végétarien » (cas 2022-335) et le produit « Vitamine D 5000 UI végétarien » (cas 2022-380), signifiant que **la responsabilité du mésusage de ces**

<sup>d</sup> Le score chronologique s'échelonne de C0 (nul) à C4 (élevé).

<sup>e</sup> Conformément à la méthode d'imputabilité en nutrivigilance (Anses 2019) et notamment du paragraphe 3.1.1.2 traitant du cas particulier des effets indésirables potentiellement létaux.

<sup>f</sup> Le score étiologique s'échelonne de E0 (une autre cause a été identifiée) à E3 (toutes les causes fréquentes ont été écartées ou le produit évalué a été formellement incriminé).

<sup>g</sup> Le score d'imputabilité intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

**compléments alimentaires dans la survenue de ces hypercalcémies sévères est très vraisemblable.** L'imputabilité du produit « Vitamine D 1000 UI vegan » est en revanche exclue.

### 3.4.2. Score extrinsèque

Le score d'imputabilité extrinsèque évalue la qualité de la démonstration scientifique de la relation de cause à effet entre la consommation d'un ingrédient ou d'un produit et un effet indésirable. Il est établi selon les données de la littérature, à une date donnée. Dans le cas présent, la recherche bibliographique a porté sur l'existence dans la littérature d'autres cas d'intoxication à la vitamine D chez des nourrissons et enfants âgés de 7 semaines à 4 ans.

Les symptômes d'une intoxication à la vitamine D sont bien connus. Ils résultent d'une hypercalcémie occasionnée par l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et de la résorption osseuse. Cette hypercalcémie peut se traduire par une confusion, une polyuro-polydipsie et une déshydratation avec perte de minéraux au niveau rénal, une anorexie, divers troubles du transit, des troubles de la repolarisation cardiaque et des arythmies dont le risque de survenue est majoré par l'association fréquente d'une hypokaliémie. L'intoxication chronique en vitamine D peut entraîner une lithiase urinaire et une néphrocalcinose (Tebben, Singh, and Kumar 2016).

Dans l'avis publié en 2021 (Anses 2021b), 54 cas publiés d'hypercalcémie liée à une intoxication à la vitamine D avaient été recensés chez des nourrissons et enfants âgés de 7 semaines à 4 ans. Cette liste était non exhaustive. Depuis, un nouveau cas a été publié dans la littérature (Al-Kandari *et al.* 2021). Il est résumé dans le tableau 2. L'ensemble des informations disponibles sur le contexte du mésusage est rapporté dans la dernière colonne de ce tableau.

**Tableau 2 : Cas d'hypercalcémie liée à une intoxication à la vitamine D (sous forme de médicament ou de complément alimentaire) publié dans la littérature**

Référence bibliographique	Sexe, âge	Quantité/jour	Durée de consommation	Bilan clinique	Evolution de l'effet indésirable	Contexte du mésusage
Al-Kandari <i>et al.</i> (2021)	Fille, 4 mois	15 000 UI/j	30 jours	Hypercalcémie à 5,6 mmol/L Néphrocalcinose	Guérison	Les parents ont administré 3 compte-gouttes pleins par jour, au lieu de 3 gouttes (3 gouttes = 400 UI).

Le score d'imputabilité extrinsèque est B<sup>2h</sup> ce qui correspond à un **lien bien documenté** entre un surdosage de vitamine D et la survenue d'une hypercalcémie.

### 3.5. Etat des lieux dans les autres pays

Un état des lieux avait été effectué dans l'avis précédent sur des cas similaires existant dans les autres pays membres du réseau de nutrivigilance.

La majorité des pays ayant répondu (Grèce, République tchèque, Belgique, Suisse, Brésil, Suède, Luxembourg, Slovénie, Lettonie, Malte, Irlande) n'avait pas eu connaissance de cas d'hypercalcémie chez des nourrissons résultant d'un mésusage de compléments alimentaires contenant de la vitamine D.

<sup>h</sup> Le score d'imputabilité extrinsèque s'échelonne de B0 (non documenté) à B2 (bien documenté).

Les Pays-Bas ont reçu en 2015 un cas de vomissements survenus chez un enfant âgé d'une semaine après un surdosage de vitamine D. Il avait reçu dix gouttes par jour (2 000 UI/j) au lieu de deux gouttes par jour (200 UI/goutte) du produit BabyVibovit Vita D pendant quatre jours. L'enfant avait été admis à l'hôpital mais s'était rétabli sans traitement.

La Slovaquie a rapporté un cas d'hypercalcémie, survenu en 2013, où un surdosage en vitamine D avait été suspecté. Le contexte du surdosage et l'identité du produit consommé n'étaient pas connus.

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

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

### **3.6. Conclusion du GT et du CES**

L'Anses a reçu trois nouveaux signalements d'hypercalcémie sévère associée à des complications rénales (néphrocalcinoses) et dans certains cas des troubles de la repolarisation cardiaque, survenus chez des nourrissons à la suite de l'utilisation de compléments alimentaires contenant 5000 UI et 10 000 UI de vitamine D par goutte de produit. Cela porte à six le nombre de cas similaires publiés par l'Anses suite à la consommation de produits du même fabricant vendus sur internet. Cela vient renforcer les recommandations émises dans l'avis précédent (Anses 2021b). Ces effets indésirables menaçant le pronostic vital sont très vraisemblablement imputables à une intoxication à la vitamine D liée à un mésusage de ces compléments alimentaires.

De nombreux autres cas de mésusage de compléments alimentaires contenant de la vitamine D conduisant à une intoxication de nourrissons sont publiés dans la littérature. Cela montre que ce risque est déjà connu.

L'origine des mésusages de la vitamine D chez les nourrissons est diverse. Elle est notamment liée à l'utilisation de compléments alimentaires destinés aux adultes et aux enfants de plus de 7 ans avec une concentration en vitamine D supérieure à celle des produits destinés aux nourrissons. En outre, la façon dont la concentration est exprimée (par mL ou par goutte) concourt à cette confusion.

Les informations sur les conditionnements de compléments alimentaires ne semblent pas toujours suffisantes pour éviter des mésusages. Ces cas illustrent l'importance d'une recommandation précise par des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, sages-femmes...) concernant le produit, la concentration et la dose recommandée.



#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

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

Depuis un avis analogue publié en 2021, l'Agence a reçu trois nouveaux signalements d'hypercalcémie sévère, présentant une sévérité de niveau 3 ou de niveau 3 avec menace du pronostic vital, survenue chez des nourrissons après l'utilisation de compléments alimentaires ne convenant pas aux enfants de moins de 7 ans, contenant 5000 UI ou 10 000 UI de Vitamine D par goutte.

Sur la base de la méthode de nutrivigilance d'analyse de ces signalements, **l'imputabilité d'une intoxication par la vitamine D, est à son score maximal** sur les deux paramètres que sont le score intrinsèque (niveau « très vraisemblable ») et le score extrinsèque (« lien bien documenté »). Il est très vraisemblable que ces intoxications résultent d'un **mésusage des produits** concernés.

De plus l'Anses rappelle que ces situations ne diffèrent pas des constats dressés en 2021 à la lumière de trois autres cas très similaires d'intoxication de nourrissons à la vitamine D : ils impliquent tous des produits vendus sur internet et provenant du même fabricant.

Afin de prévenir de nouvelles intoxications à la vitamine D, **l'Anses, conjointement avec l'ANSM, les sociétés savantes de pédiatrie<sup>i</sup>, le collège national des sages-femmes et les centres antipoison (CAP) avait publié en janvier 2021 des recommandations tout à fait explicites<sup>j</sup>** à l'attention des professionnels de santé et des parents, notamment de :

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

**La survenue de trois nouveaux cas depuis ces publications montre que ces recommandations fortes ne sont pas suffisantes pour protéger le consommateur.**

Dans les six cas enregistrés en nutrivigilance, l'intoxication fait suite à la substitution de la vitamine D sous forme de médicament par un complément alimentaire. Cette substitution a été faite sur décision des parents ou à la suite d'un conseil imprécis d'un professionnel de santé. **L'erreur de dosage** est liée à une **confusion** entre les différentes formes d'expression des doses de vitamine D. La concentration de vitamine D dans le médicament étant exprimée par mL alors que, dans les compléments alimentaires consommés, elle est exprimée par goutte. Cette **hétérogénéité de définition de la concentration** est manifestement à l'origine des cas de surdosage. Aussi, **l'Anses recommande qu'elle soit proscrite.**

Par ailleurs, l'Anses note que ces produits ont été achetés sur Internet, ce qui augmente le risque d'erreur de dosage par manque d'accompagnement. Enfin, la facilité d'accès à des compléments alimentaires contenant des doses très élevées de vitamine D est un autre facteur de risque de surdosage. L'Anses considère qu'un encadrement adéquat de formulation permettrait de limiter les risques d'intoxication.

Pr Benoit VALLET

---

<sup>i</sup> SFP : Société française de pédiatrie, SFN : Société française de néonatalogie, SFMP : Société française de médecine périnatale, FFRSP : Fédération française des réseaux de santé en périnatalité, SFEDP : Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, SNP : Société de néphrologie pédiatrique, AFPA : Association française de pédiatrie ambulatoire, la filière OSCAR et le Centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphore.

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

## MOTS-CLÉS

Compléments alimentaires, Nutrivigilance, vitamine D, intoxication, mésusage  
Food supplement, Nutrivigilance, vitamin D, intoxication, misuse

## BIBLIOGRAPHIE

- Al-Kandari, A., H. Sadeq, R. Alfattal, M. AlRashid, and M. Alsaied. 2021. "Vitamin D Intoxication and Nephrocalcinosis in a Young Breastfed Infant." *Case Rep Endocrinol* 2021: 3286274. <https://doi.org/10.1155/2021/3286274>.
- Anses. 2019. *Avis révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (saisine 2018-SA-0026)*. Anses (Maisons-Alfort).
- Anses. 2021a. *Actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux. Rapport d'expertise collective. Saisine 2018-SA-0238*. Anses (Maisons-Alfort).
- Anses. 2021b. *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « des intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires » (saisine 2020-VIG-0186)*. Anses (Maisons-Alfort).
- Bacchetta, J., T. Edouard, G. Laverny, J. Bernardor, A. Bertholet-Thomas, M. Castanet, C. Garnier, I. Gennero, J. Harambat, A. Lapillonne, A. Molin, C. Naud, J. P. Salles, S. Laborie, P. Tounian, and A. Linglart. 2022. "Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper." *Arch Pediatr* 29 (4): 312-325. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.02.008>.
- EFSA. 2018. "Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants." *EFSA Journal* 16 (8). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5365>.
- Tebben, P. J., R. J. Singh, and R. Kumar. 2016. "Vitamin D-mediated hypercalcemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment." *Endocrine Reviews* 37 (5): 521-547. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>.

## CITATION SUGGÉRÉE

Anses. 2023. *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « des intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires » (saisine 2022-VIG-0166)*. Maisons-Alfort: Anses, 13 p.

## ANNEXE 1

### Présentation des intervenants

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

#### GROUPE DE TRAVAIL

---

- GT « Nutrivigilance » 2022-2026

#### Président

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

#### Membres

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

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

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

Mme Louise GABORIAU – PH en Pharmacologie médicale (CRPV–CHU Lille) – Spécialité : pharmacologie, pharmacovigilance, interactions médicamenteuses, pharmaco-épidémiologie

Mme Laëtitia JACQUESSON – Praticien libéral – Spécialité : endocrinologie, médecine de la reproduction, nutrition

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

Mme Gisèle KANNY – PU-PH (CHU de Nancy) – Directrice de laboratoire (Faculté de médecine de Nancy) – Spécialité : médecine interne, immunologie clinique, allergologie, allergie alimentaire, nutrition

Mme Laëtitia KOPPE-GUICHARD – MCU-PH (CH Lyon Sud, Hospices civils de Lyon) – Spécialité : néphrologie, nutrition, régime pauvre en protéines, probiotiques, prébiotiques, maladie rénale chronique, néphroprotection

Mme Martine MORISSET- Chef de l'Unité d'Allergologie (CHU d'Angers) – Spécialité : expertise en allergie alimentaire, allergovigilance, médecine interne, immunologie clinique

M. Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand, Université Clermont-Auvergne), Président du Centre de Recherche en Nutrition Humaine-Auvergne – Spécialité : recherche clinique, médecine du sport, nutrition, maladie chronique, bioénergétique

Mme Fanny ROCHER – PH (CRPV de Nice, CHU Nice Cimiez) – Spécialité : vigilances, pharmacovigilance

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

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

## COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

---

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

- CES « Nutrition humaine » – 2022-2026

### Président

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

### Membres

Mme Karine ADEL-PATIENT – DR (INRAE) – Spécialités : allergie alimentaire, immunologie, périnatalité, analyses métabolomiques, gestion du risque allergique

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

Mme Annabelle BEDARD – Chercheuse contractuelle en épidémiologie respiratoire intégrative – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle, nutrition de l'adulte de la femme enceinte et de l'enfant, maladies chronique non transmissible

Mme Cécile BETRY – MCU-PH en nutrition – Spécialités : nutrition clinique, nutrition artificielle, dénutrition, nutrition et diabète, nutrition et obésité, danger des régimes

M. Patrick BOREL – DR (INRAE) – Spécialités: biodisponibilité, vitamines liposolubles, micro-constituants, métabolisme des micronutriments, insectes comestibles, nutriginétique

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

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

M. Jérôme GAY-QUEHEILLARD – MCU en physiologie et biologie cellulaire – Spécialités : gastroentérologie, nutrition, régime obésogène, système immunitaire, pesticides, perturbateurs endocriniens

Mme Aurélie GONCALVES – MCU en nutrition – Spécialités : activités physique à des fins de santé, comportements sédentaires, nutrition, obésité, biodisponibilité

Mme Tao JIANG – MCU en neurosciences – Spécialités : méthodologies des études de consommation, méthodologie des études cliniques, comportement et consommations alimentaires, biostatistiques

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

M. Nathanael LAPIDUS – MCU-PH en santé publique – Spécialités : épidémiologie, recherche clinique, méthodologie, méta-analyse, santé publique, biostatistique

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

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

M. Thomas MOUILLOT – MCU-PH en physiologie-Hépto-gastro-entérologue Nutritionniste – Spécialités : nutrition, hépatologie, gastro-entérologie, physiologie, comportement alimentaire

M. Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand, Université Clermont-Auvergne), Président du Centre de Recherche en Nutrition Humaine-Auvergne – Spécialité : recherche clinique, médecine du sport, nutrition, maladie chronique, bioénergétique

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

M. Olivier STEICHEN – Médecin en médecine interne – Spécialités : nutrition et maladies non transmissibles, fonctions biologiques, cardiologie, endocrinologie, revues systématiques et méta-analyses, études clinique d'intervention

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

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

M. Aurélien MONDIER CASINI – Chargé de projet scientifique et technique – Direction de l'évaluation des risques

### **Contribution scientifique**

M. Aymeric DOPTER – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

Mme Fanny HURET – Coordinatrice scientifique – Direction de l'évaluation des risques

M. Aurélien MONDIER CASINI – Chargé de projet scientifique et technique – Direction de l'évaluation des risques

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

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

### **Secrétariat administratif**

Mme Isabelle PIERI – Direction de l'évaluation des risques