



**HAL**  
open science

# La vitamine D chez l'enfant : besoins, recommandations et cas de l'Uvesterol® D dans l'administration des formes orales liquides

Tiffany Ficara

## ► To cite this version:

Tiffany Ficara. La vitamine D chez l'enfant : besoins, recommandations et cas de l'Uvesterol® D dans l'administration des formes orales liquides. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01764091

**HAL Id: dumas-01764091**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01764091v1>**

Submitted on 11 Apr 2018

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

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

Université de Bordeaux  
U.F.R des Sciences Pharmaceutiques

Année 2018

Thèse n°18

Thèse pour l'obtention du :

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Tiffany FICARA**

Née le 2 Juillet 1993 à Essey-lès-Nancy (54)

*Le vendredi 16 février 2018 à Bordeaux*

**LA VITAMINE D CHEZ L'ENFANT : BESOINS,  
RECOMMANDATIONS ET CAS DE  
L'UVESTEROL® D DANS L'ADMINISTRATION  
DES FORMES ORALES LIQUIDES**

Directeur de thèse  
Madame Françoise AMOUROUX

Membres du jury :

- Présidente du jury : Madame Karin MARTIN-LATRY
- Directrice de thèse : Madame Françoise AMOUROUX
- Membre extérieur : Madame Sylvie GOMEZ

# Remerciements

---

**A la Présidente du jury, Madame Karin MARTIN-LATRY,**

Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. J'espère que mon travail vous satisfera et sera à la hauteur de vos attentes.

**A ma Maitre de thèse, Madame Françoise AMOUROUX,**

Je vous remercie de l'intérêt et du temps que vous m'avez accordés en acceptant de diriger cette thèse. Votre proximité envers les étudiants m'a donné l'envie et la confiance de collaborer avec vous.

Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre réactivité. Merci pour vos encouragements tout au long de l'élaboration de mon travail.

**A Sylvie GOMEZ, pharmacienne adjointe à la Pharmacie de la Mairie (33)**

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie des membres du jury de ma thèse. Pendant mon stage de 6<sup>ème</sup> année tu as su, au quotidien, répondre à chacune de mes questions avec une réelle volonté de me faire apprendre et comprendre ton métier. Ta pédagogie, ton humanité et ta gentillesse, dont tu as fait preuve tout au long de ce stage envers moi, m'ont réellement touchée. Tu étais bien plus qu'une collègue de travail. Grâce à toi, mon expérience professionnelle s'est enrichie.

### **A mes parents, Mam' et Pa',**

Merci pour votre soutien sans faille tout au long de mes études. Et oui, il y en a eu du stress, des doutes, des pleurs pendant ces six années... ! Mais vous avez toujours été là et m'avez toujours soutenue dans les moments difficiles.

Merci aussi de m'avoir financé mes études. Merci pour les sacrifices que vous avez fait pour moi afin que je réalise mon rêve d'enfance : devenir pharmacienne !

Je n'y serais jamais arrivé sans vous !

Vous avez toujours cru en moi, j'espère que vous êtes fiers de moi.

JE VOUS AIME !!

**Maman**, merci pour le temps que tu as pris à me faire réciter mes cours... des heures et des heures ! Je sais que mon stress était le tien ! Tu avais toujours les mots et surtout l'humour pour me remonter le moral dans les moments de doutes. Sans oublier aussi tes petits séjours dans mon appart à Bordeaux...

Un grand merci pour ton aide précieuse pour ma thèse surtout pour l'orthographe, ton domaine de prédilection ! Je ne pouvais pas avoir meilleure relectrice que toi !

**Papa**, même si tu travailles beaucoup, tu m'as toujours soutenue et m'as toujours dit « je savais que tu allais y arriver ! ». Merci d'avoir cru en moi.

Merci aussi de me gâter au quotidien, sans toi mes journées shopping n'auraient pas été les mêmes ! Je sais que tu travailles dur tous les jours pour nous faire plaisir et que nous ne manquons de rien. Je profite de ce jour si particulier pour te dire un grand MERCI de nous offrir à maman, Margaux et à moi, cette vie confortable et heureuse.

### **A ma Sœur, ma Touti, ma Gogo, ma Choutsi (petit chou en alsacien !!)...**

Merci pour tous ces moments que nous avons passé ensemble, pour nos éclats de rire et notre complicité. Je profite de cette occasion pour te dire que je suis très fière de toi et du chemin que tu as parcouru.

Aujourd'hui, tu es loin pour ton travail mais malgré la distance qui nous sépare, notre complicité reste la même. J'espère que tu seras heureuse et épanouie à Megève avec Axel.

Comme maman et papa, tu m'as toujours soutenue dans mes études, merci pour tout l'amour que tu me portes.

J'espère qu'on repartira à New-York très vite ! Que de souvenirs gravés en moi pour toujours ! Je n'oublierai jamais cette semaine du mois de mai 2017.

Je t'aime fort !

### **A Axel, mon futur beau-frère j'espère.. !**

Merci d'être arrivé dans notre famille et surtout dans la vie de ma sœur. Grâce à toi, l'humour est au rendez-vous tous les jours et ça fait du bien.

Tu es une très belle personne. Reste comme tu es.

Je t'adore !

**A Sacha, mon titi, mon néné, mon sachou,**

Tu as été et restera le plus beau cadeau de tous mes anniversaires ! Même si tu n'étais qu'un chien, pour moi tu étais bien plus. Tu m'auras soutenu pendant 14 ans... Merci d'avoir partagé ma vie et merci à papa d'avoir craqué face à cette petite boule de poils. Quel vide et chagrin immense quand tu es parti... Nous te voyons tous les jours depuis le salon.

**A Cyril, mon frère de cœur, mon Bi, mon Polpette,**

Quelle rencontre fusionnelle il y a maintenant 8 ans ! J'ai toujours rêvé d'avoir un grand frère, c'est fait ! Merci pour tout ce que tu m'apportes, merci pour tous ces souvenirs qui resteront gravés à jamais.

Malgré nos petites prises de tête, (parce que oui, faut le dire, il y en a !), j'espère que notre complicité si unique restera intacte.

Merci pour ton soutien pendant ces six années de fac car toi aussi tu m'en as fait réciter des cours ! Merci d'être là au quotidien pour moi.

Je t'aime fort !

**A Jeannot, mon papi de cœur,**

Tu es parti bien trop tôt, malheureusement malgré tous nos efforts nous étions impuissants face à cette tumeur... j'aurais aimé que tu sois là tout au long de mes études et surtout le jour de la remise de mon diplôme. Tu aurais été si fier de me voir avec mon chapeau, mon écharpe et mon diplôme à la main !

Je pense que d'où tu es tu es fier de moi.

Nous parlons et pensons souvent à toi, tu nous manques !

**A Charlène, ma Zet,**

Malgré la distance qui nous sépare, tu es et resteras toujours ma meilleure amie.

21 ans d'amitié indescriptible, 21 ans de souvenirs à tes côtés et ce n'est pas prêt de s'arrêter ! Nous avons chacune choisi des voies différentes, des kilomètres nous séparent mais l'amitié est notre force.

Tu es une femme droite, honnête, franche, courageuse, bosseuse et bienveillante avec ceux qui t'entourent. Ton métier te correspond tellement bien. Je suis fière de toi !

Merci pour tous nos fous rires, délires qui ne s'oublient pas malgré l'éloignement.

Merci pour ton sens de l'humour, ton naturel et ta répartie légendaire qui me font tant rire ! Tu me manques.

**A mes meilleures copines de pharma, Alexia, Julie, Marion, Manue, Ludivine,**

Une amitié grandissante pendant ces six années d'études ! Merci pour votre soutien et votre aide dans les moments difficiles et de stress.

Pour ces heures de cours sur les bancs inconfortables de la fac, nos travaux de groupes (#vidéosurlagrippe) et nos révisions, partagés à se soutenir mutuellement : merci !

A tous nos apéros bordelais, landais ou basques, nos « soirées pharma », nos « soirées

appart », nos restaurants et bien sûr nos potins... !! A tous nos bons (et mauvais) souvenirs et aux futurs... Merci d'avoir rendu mes études si uniques et que je ne pourrai jamais oublier.

J'espère que nous conserverons cette belle amitié malgré nos chemins différents et les distances qui nous séparent. J'ai confiance en nous, après six années de pharmacie, plus rien ne peut nous arrêter !

**A Faustine et Olivia, ma Faufau et ma Oli,**

Trois filles dans la même promo, un stage à Libourne, un covoiturage pendant trois mois, il en aura fallu peu pour qu'une amitié sincère et unique naisse entre nous !

A tous nos petits déjeuners, brunchs et goûters si réconfortants et gourmands ! Petite mention particulière pour le Kokomo quand même !

Un soutien mutuel, un trio de choc, une force pendant ces études : merci !

**A toutes mes collègues en pharmacie, Véro, Aurélie, Mélissa, Lucie, Catherine, Christine, Nathalie, et Nadia,**

De la pharmacie de la Mairie à Biganos où tout a commencé en passant par la pharmacie du Pont de Leyre, un grand merci à vous toutes. J'ai pu apprendre à vos côtés et m'enrichir de vos expériences professionnelles. Merci également à Monsieur Salmon pour m'avoir initiée à ce métier et pour tous ses conseils si précieux.

**Enfin, aujourd'hui, à mes collègues Maëva et Charlène,**

Merci pour votre accueil et votre gentillesse. Je me sens pleinement intégrée à votre équipe.

Merci à **Monsieur Dattée** pour sa confiance, j'espère que je serais à la hauteur de ses espérances en tant que pharmacien adjoint.

Un nouveau départ dans une nouvelle officine, j'espère que je serais épanouie et heureuse d'exercer mon métier à vos côtés.

# Sommaire

Liste des abréviations .....	8
Liste des tableaux .....	9
Liste des figures .....	10
Introduction .....	11
<b>Partie I : Généralités sur la Vitamine D .....</b>	<b>13</b>
1) Définition & Apports Nutritionnels Conseillés .....	13
2) Sources .....	14
3) Métabolisme .....	16
4) Effets sur le corps humain .....	18
5) Stockage .....	21
6) Mécanismes de régulation .....	21
<b>Partie II : La vitamine D chez l'enfant .....</b>	<b>23</b>
1) Apports Nutritionnels Conseillés chez l'enfant .....	23
2) Le déficit en Vitamine D .....	23
a) Définition .....	23
b) Etiologies .....	24
c) Diagnostic .....	27
d) Prévention .....	28
e) Traitement médicamenteux .....	30
3) Conséquences d'une carence en Vitamine D .....	31
a) Le rachitisme carenciel .....	31
b) Le rachitisme par mutation de la 1- $\alpha$ hydroxylase .....	32
c) Le rachitisme par mutation du VDR .....	33
d) Le rachitisme hypophosphatémique .....	33
4) Surdosage en Vitamine D .....	34
<b>Partie III : La supplémentation en Vitamine D .....</b>	<b>35</b>
1) Historique et Définition .....	35
2) Réglementation française .....	35
3) Analyse des recommandations chez les enfants .....	37
4) Spécialités médicamenteuses disponibles en France .....	40
5) Voies et modes d'administration .....	43
6) Contre-indications et Effets indésirables .....	43
7) Surveillance de la supplémentation .....	44

<b>Partie IV : Cas de l'Uvestérol® D</b> .....	<b>45</b>
1) Forme et présentation .....	45
2) Indication et posologies .....	45
3) Mode d'administration .....	46
4) Précautions d'emploi et contre-indications .....	47
5) La pharmacovigilance en pédiatrie .....	48
6) Rôle de l'ANSM .....	49
7) Les alternatives à l'Uvestérol® D .....	52
8) Contexte actuel sur l'Uvestérol® vitaminé A.D.E.C .....	53
<b>Partie V : Administration des formes orales liquides chez l'enfant</b> .....	<b>57</b>
1) Formulation pédiatrique .....	57
a) Facteurs influençant le choix de la voie d'administration .....	57
b) Les différentes formes galéniques .....	58
c) Choix de la forme en fonction de l'âge .....	60
d) Choix de la forme en fonction du goût .....	61
2) Difficultés à choisir la forme galénique adaptée à l'enfant .....	61
3) Intérêts des formes orales liquides en pédiatrie .....	62
4) Avantages et inconvénients par rapport aux formes orales solides .....	66
5) Moyens d'administration de ces formes et conseils d'utilisation .....	68
6) Risques liés à l'utilisation des formes orales liquides .....	69
Conclusion .....	73
Liste des Annexes .....	75
Bibliographie .....	86

# Liste des abréviations

**1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>** = 1,25-dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub>  
**25OHD<sub>3</sub>** = 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub>  
**AFSSAPS** = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
**AMM** = Autorisation de Mise sur le Marché  
**ANC** = Apports Nutritionnels Conseillés  
**ANSES** = Agence Nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
**ANSM** = Agence Nationale de la Sécurité du Médicament  
**CMO** = Contenu Minéral Osseux  
**CNSFP** = Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie  
**CRPV** = Centre Régional de PharmacoVigilance  
**CYP** = Cytochrome P  
**DBP** = Vitamin D-Binding Protein  
**DMO** = Densité Minérale Osseuse  
**EIM** = Effet Indésirable Médicamenteux  
**EMA** = Agence Européenne des Médicaments  
**FGF 23** = Fibroblast Growth Factor 23  
**ng/mL** = nanogramme par millilitre  
**NHANES** = National Health and Examination Survey  
**nmol/L** = nanomole par litre  
**OMS** = Organisation Mondiale de la Santé  
**P1NP** = propeptide N-terminal du procollagène de type 1 total  
**PHEX** = Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidase on the X chromosome  
**PMI** = Protection Maternelle et Infantile  
**PNSS** = Programme National Nutrition Santé  
**PTH** = parathormone  
**PUMA** = Paediatric-use marketing authorisation  
**RANK-L** = Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand  
**RTU** = Recommandation Temporaire d'Utilisation  
**SFP** = Société Française de Pédiatrie  
**TRPV6** = Transient Receptor potential cation channel, family V, member 6  
**UI** = Unité Internationale  
**UVB** = Ultraviolets B  
**VDR** = vitamin D receptor  
**µg** = microgramme

# Listes des tableaux

---

- **Tableau 1** : Les ANC en vitamine D
- **Tableau 2** : Aliments naturellement riches vitamine D
- **Tableau 3** : Résumé des étiologies du déficit en vitamine D
- **Tableau 4** : Recommandations 2012 de supplémentation en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent selon le Comité de Nutrition de la Société française de pédiatrie
- **Tableau 5** : Caractéristiques biologiques des différents rachitismes
- **Tableau 6** : Comparatif des prescriptions de vitamine D selon les recommandations françaises entre 1971 et 2012
- **Tableau 7** : Présentation des spécialités pharmaceutiques contenant de la Vitamine D<sub>2</sub>
- **Tableau 8** : Présentation des spécialités pharmaceutiques contenant de la Vitamine D<sub>3</sub>
- **Tableau 9** : Présentation des spécialités pharmaceutiques contenant de la Vitamine D<sub>3</sub> associées à du fluor
- **Tableau 10** : Les posologies en vitamine D chez l'enfant et l'adulte
- **Tableau 11** : Les avantages et les inconvénients des formes orales liquides
- **Tableau 12** : Comparatif des avantages et des inconvénients des formes orales liquides et solides

# Listes des figures

- **Figure 1** : Structures chimiques des vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>
- **Figure 2** : Synthèse cutanée de la Vitamine D
- **Figure 3** : Métabolisme de la vitamine D
- **Figure 4** : Effets de la vitamine D
- **Figure 5** : Rachitisme par mutation du VDR, caractérisé cliniquement par une alopécie (A) et par une atteinte osseuse sévère avec nombreuses fractures (B)
- **Figure 6** : Plaquette d'informations sur l'administration de l'Uvestérol® D 5000 UI/mL
- **Figure 7** : Nouvelles présentations et formulations galéniques de l'Uvestérol® ADEC et de l'Uvestérol D® 5000 UI/mL
- **Figure 8** : Mode d'administration chez l'enfant de moins de 6 mois
- **Figure 9** : Mode d'administration chez l'enfant de plus de 6 mois
- **Figure 10** : Exemple de la spécialité Advil® contenant une pipette en fonction du poids
- **Figure 11** : Cuillère-mesure de 2,5 mL ou 5mL fournie avec certains médicaments
- **Figure 12** : Exemple de la spécialité Célestène® contenant une pipette compte-gouttes
- **Figure 13** : Affiche de la campagne d'information et de sensibilisation lancée par l'ANSM

## **Introduction :**

La vitamine D est connue pour son rôle clé dans le métabolisme phosphocalcique. Mais aujourd'hui, elle apparaît comme une vitamine aux multiples potentialités car elle est impliquée dans de nombreux processus physiologiques. De par sa double origine exogène (alimentaire) et endogène (synthèse cutanée), la vitamine D constitue une vitamine à part entière, dont les apports et les besoins restent insuffisants chez la population et plus particulièrement chez l'enfant. On se trouve donc à l'heure actuelle dans une situation délicate car, la part de vitamine D apportée par l'alimentation est faible, la synthèse cutanée couvrant auparavant une part très importante des besoins en vitamine D se trouve considérablement réduite et la capacité de stockage de vitamine D est très limitée, ce qui explique en grande partie la forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D. De plus, les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits peu courants dans l'alimentation quotidienne des enfants.

Le paramètre biologique qui définit le statut vitaminique D est la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> (25OHD<sub>3</sub>), représentant le stock de vitamine D de l'organisme.

Le déficit et l'insuffisance en vitamine D, définis respectivement par des concentrations sériques de 25OHD<sub>3</sub> inférieures à 20 µg/L et entre 20 et 30 µg/L, sont des situations très fréquentes et souvent sous-diagnostiquées, particulièrement chez les enfants.

En cas de déficit en vitamine D chez un enfant, la conséquence majeure serait l'apparition d'un rachitisme. Ce dernier se caractérise par une anomalie de minéralisation de la plaque en croissance et de l'os chez l'enfant en développement.

En France, les différentes spécialités pharmaceutiques utilisées pour la supplémentation en vitamine D contiennent soit de la vitamine D<sub>2</sub>, soit de la vitamine D<sub>3</sub>, disponibles sous forme de gouttes, ampoules buvables ou ampoules injectables. En fonction du schéma thérapeutique envisagé (doses journalières ou doses trimestrielles), le médecin choisira une supplémentation en vitamine D<sub>2</sub> ou en vitamine D<sub>3</sub>.

Dans cette thèse, nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'Uvestérol® D 5000 UI/mL qui est une solution buvable, indiqué en prévention et en traitement de la carence en vitamine D chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 5 ans. Cette spécialité fait l'objet d'une enquête de pharmacovigilance depuis 2006 et d'un plan de gestion des risques depuis juin 2011 (suite à des signalements de malaises et de fausse-route chez des nourrissons, en particulier chez des nouveau-nés prématurés et des nourrissons âgés de moins d'un mois). En effet, l'administration par voie orale de formes liquides suscite une attention particulière chez les enfants. C'est le cas avec le dispositif d'administration, à savoir la pipette de l'Uvestérol® D, qui est remis en cause.

Face au manque de médicaments spécifiquement conçus et mis au point pour répondre aux besoins thérapeutiques de la population pédiatrique, les autorités françaises et européennes se sont vues dans l'obligation d'établir un cadre réglementaire visant à encourager le développement de médicaments à usage pédiatrique.

Parmi les formes à privilégier, se trouvent les formes destinées à la voie orale, solides ou liquides. Les formes liquides sont les plus adaptées aux jeunes patients en raison de leur facilité d'administration, de leur flexibilité des doses (dose-poids) et de leur goût attractif. Cependant, ces formes orales liquides présentent des inconvénients tels que :

rejet du liquide par l'enfant, excipients potentiellement toxiques, coûts élevés mais surtout, les plus graves, des erreurs d'administration ou de reconstitution du médicament. Ces erreurs médicamenteuses sont la première cause d'effets indésirables évitables en pédiatrie et peuvent avoir de graves conséquences sur la santé de l'enfant.

Ainsi, on observe aujourd'hui une très forte augmentation des prescriptions de vitamine D et ce, quels que soient l'âge, le sexe et l'état physiopathologique du patient. Pourquoi un tel engouement pour cette vitamine ces dernières années ? Au vue de l'hétérogénéité des prescriptions, existe-t-il des recommandations précises en cas de carence ou selon l'état pathologique et physiologique de l'enfant ?

Sur quels éléments l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament s'est basée pour suspendre la commercialisation de l'Uvestérol® D 5000 UI/mL en janvier 2017 ? L'administration par voie orale de formes liquides chez les enfants est-elle remise en cause ? Les conditions d'administration de l'Uvestérol® D sont-elles liées au retrait de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ?

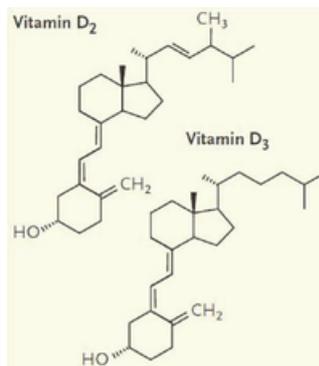
Au fur et à mesure de la lecture de cette thèse, des réponses vont être apportées à ces différentes questions.

## Partie I : Généralités sur la Vitamine D

### 1) Définition & Apports Nutritionnels Conseillés

Les vitamines sont des substances sans valeur énergétique mais essentielles à l'organisme. Ces substances sont en effet nécessaires à un grand nombre de processus physiologiques. A l'exception de deux d'entre elles, la vitamine D et K, le corps humain est incapable de les fabriquer.

Quand on parle de vitamine D, il s'agit en fait d'un groupe de 5 stéroïdes chimiquement distincts, numérotés de 1 à 5. Ainsi, on connaît plusieurs vitamines D : les vitamines D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> et D<sub>5</sub>, très voisines les unes des autres. Cependant, les plus connues et utilisées sont : la vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalciférol et la vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol (Figure 1).



**Figure 1** : Structures chimiques des vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub><sup>(1)</sup>

La Vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol est la forme végétale de la vitamine D, non absorbée dans le tractus digestif de l'homme. Son origine est essentiellement exogène (alimentation) <sup>(1)</sup>.

La Vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalciférol est la forme humaine ou animale de la vitamine D. Son origine est double, endogène (synthèse cutanée) et exogène (alimentation animale). Elle est dotée d'une efficacité trois fois plus importante que la vitamine D<sub>2</sub> <sup>(1)</sup>.

La vitamine D est donc présente dans notre alimentation sous deux formes :

- la vitamine D<sub>2</sub> : produite essentiellement par les végétaux et les champignons
- la vitamine D<sub>3</sub> : produite par les animaux

Le terme vitamine, c'est-à-dire un produit vital que l'organisme ne peut pas produire, est très largement inapproprié pour la vitamine D. En effet, la Vitamine D est une vitamine liposoluble qui présente une double origine : exogène, qui correspond à l'apport alimentaire mais aussi endogène, résultant d'une néosynthèse au niveau de l'épiderme sous l'action des rayons solaires ou ultraviolets <sup>(5)</sup>.

De part cette double origine, la vitamine D constitue une vitamine à part entière et est donc considérée comme une « prohormone » <sup>(6)</sup>.

La vitamine D est mesurée en Unité internationale (UI) ou en microgramme ( $\mu\text{g}$ ) dans l'alimentation, les médicaments et les compléments alimentaires, et en nanomole par litre (nmol/L) ou en nanogramme par millilitre (ng/mL) dans les bilans sanguins. Les équivalents entre les unités sont :  $100 \text{ UI} = 2,5 \mu\text{g}$  et  $1 \text{ nmol/L} = 0,4 \text{ ng/mL}$ .

En France, l'ANSES (*Agence Nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail*) a établi en 2016, les valeurs d'Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) en vitamine D, pour la population française. Ces valeurs ont été définies en supposant que la population s'expose au soleil et donc que la production endogène cutanée couvre 50 à 70% des besoins quotidiens en cette vitamine. Les ANC s'échelonnent de  $5 \mu\text{g/j}$  chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 3 ans, à  $10 \mu\text{g/j}$  chez les enfants de moins de 3 ans, les femmes enceintes et allaitantes et jusqu'à  $15 \mu\text{g/j}$  chez la personne âgée (Tableau 1) <sup>(1)</sup>.

Tranche d'âge	ANC ( $\mu\text{g/jour}$ )	ANC (UI/jour)
Enfants de 1 à 2 ans	10	400
Enfants de 3 à 12 ans	5	200
Adolescents de 13 à 19 ans	5	200
Adultes	5	200
Personnes âgées	10 à 15	400 à 600
Femmes enceintes et allaitantes	10	400

**Tableau 1** : Les ANC en vitamine D

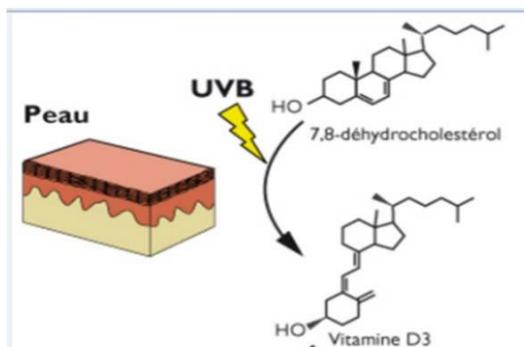
## 2) Sources

### ➤ La synthèse cutanée :

Si la synthèse cutanée a très longtemps été considérée comme pouvant couvrir 50 à 70% des besoins en vitamine D, un certain nombre de facteurs tendent à diminuer ce pourcentage <sup>(1,3)</sup>. En effet, cette synthèse endogène de vitamine D est influencée par la saison, l'horaire d'exposition, la latitude, l'utilisation de crèmes solaires et surtout par la pigmentation cutanée de chacun <sup>(1)</sup>. La saison hivernale est associée à une quasi-absence de néosynthèse. Au-delà du 35<sup>ème</sup> degré de latitude Nord, comme en France métropolitaine, la capacité de synthèse est considérée comme nulle ou quasi-nulle entre novembre et février.

Egalement, des aspects socio-culturels tels que le port de vêtements couvrants limitent également la synthèse endogène.

Ainsi, la principale source de vitamine D<sub>3</sub> est la synthèse cutanée qui se déroule dans les couches profondes de l'épiderme après une exposition aux rayonnements ultraviolets B (UVB) fournis par le soleil. Elle est réalisée à partir du 7,8-déhydrocholestérol, un intermédiaire de synthèse du cholestérol, présent dans les membranes des cellules du derme et de l'épiderme <sup>(5)</sup>. L'énergie fournie par les rayons UVB permet sa transformation en pré-vitamine D<sub>3</sub>, elle-même rapidement convertie, sous l'effet de la chaleur, en vitamine D<sub>3</sub>, libérée dans la circulation <sup>(1)</sup> (voir Figure 2).



**Figure 2** : Synthèse cutanée de la Vitamine D

➤ L'alimentation :

La vitamine D est présente dans notre alimentation sous deux formes : la vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol et la vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalférol <sup>(1)</sup>.

Les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits peu courant dans notre alimentation. On la retrouve facilement dans certains poissons, notamment les poissons gras, et dans le jaune d'œuf <sup>(1,4)</sup>.

Cependant, la quantité de la vitamine D contenue dans ces produits ne suffit que très rarement à couvrir les besoins nutritionnels recommandés. Une autre source de la vitamine D, très riche, est l'huile de foie de morue, autrefois utilisée dans le traitement du rachitisme. De très faibles concentrations de vitamine D sont également présentes dans les viandes, abats, champignons <sup>(1,4)</sup>. On la retrouve aussi dans certains laits et produits laitiers enrichis (Tableau 2).

Aliments	Teneur en vitamine D (en UI pour 100g)
Huile de flétan	200 000
Huile de foie de morue	8500
Anguille de mer	520
Cabillaud	50
Flétan	200
Hareng	1250
Maquereau	40
Sardine	300
Saumon	650
Sole	60
Thon	200
Beurre	50
Margarine	300
Foie de veau	130
Foie de volaille	50

Lait entier	1
Fromage	De 10 à 20
oeuf	70
Jaune d'oeuf	220
Champignons shiitaké cru	100
Champignons shiitaké séché	1600

**Tableau 2** : Aliments naturellement riches vitamine D

Ainsi, la vitamine D<sub>3</sub> provient de deux sources principales : l'une exogène d'origine alimentaire et l'autre endogène issue de la synthèse cutanée. Quant à la vitamine D<sub>2</sub> sa principale source est exogène c'est-à-dire qu'elle se retrouve principalement dans les céréales, les champignons et les levures.

Enfin, il faut savoir que la synthèse cutanée de vitamine D<sub>3</sub> est saturable car la peau synthétise par jour une quantité maximale de vitamine D<sub>3</sub> qui ne pourra pas aller au-delà (environ 10000-15000 UI). Contrairement à l'absorption intestinale qui, elle, n'est pas saturable (plus on ingère de vitamine D, plus on en absorbe) <sup>(5)</sup>.

En résumé, la source principale de vitamine D est la synthèse endogène qui devrait couvrir 2/3 des apports recommandés (environ 60%). Elle est donc plus faible l'hiver, du fait du plus faible ensoleillement et de la plus faible quantité de rayons UVB dans l'hémisphère nord. La synthèse endogène est maximum entre 10h et 15h et environ 5 à 15 minutes d'exposition par jour, sans crème solaire, de 20 % de la surface corporelle permettent une synthèse suffisante de mai à septembre. Cette synthèse est moins importante chez les sujets ayant la peau noire et diminue avec l'âge. Cette synthèse est donc très variable et dépend de plusieurs paramètres (voir ci-dessus).

En ce qui concerne l'alimentation, 1/3 des besoins en vitamine D doit être couvert par cette dernière. Mais en pratique, en France, l'apport moyen de vitamine D par l'alimentation est de 104 UI soit 2,7 µg par jour. La moitié des adultes ingère moins de 80 UI (2 µg) par jour, soit une couverture de 40 % des ANC pour l'adulte et de 20 % des ANC pour les personnes âgées et les femmes enceintes.

### 3) Métabolisme

La vitamine D (D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>) est transportée dans le sang par une protéine de transport, la *Vitamin D-Binding Protein* (DBP) jusqu'au foie où elle est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> (25OHD<sub>3</sub>) ou Calcidiol <sup>(5)</sup>. Cette hydroxylation en position 25 peut être assurée par plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450 parmi lesquels le CYP2R1, le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2. Cependant, le CYP2R1 semble être l'enzyme clé <sup>(1)</sup>.

Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée, ainsi plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D, plus la quantité de 25OHD<sub>3</sub> formée sera importante <sup>(5)</sup>.

La 25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> repasse ensuite dans la circulation générale avec une demi-vie de l'ordre de 3 à 4 semaines.

Elle entre ensuite dans les cellules du tubule proximal rénal soit sous forme libre (non liée à la DBP), soit associée à la DBP, en se liant à une protéine de surface : la Mégaline<sup>(6)</sup>.

Grâce à une enzyme : la *1α-hydroxylase* et au CYP27B1, la 25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25-dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub> (1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) ou Calcitriol (Figure 3).

Cette dernière est le métabolite actif de la vitamine D, 500 fois plus actif que la 25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Sa demi-vie dans le sérum est très brève : 4 à 5 heures.

De nombreux tissus sont également capables d'hydroxyler la 25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> puisqu'ils expriment la *1α-hydroxylase*. Ceci permet d'envisager les propriétés extra-osseuses de la vitamine D que nous verrons dans la partie suivante.

Le métabolisme de la vitamine D est autorégulé par une voie d'inactivation via une enzyme la *24-hydroxylase* et du CYP24A1<sup>(1)</sup> qui convertissent la 25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> et la 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en métabolites inactifs : 24,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D et 1,24,25-(OH)<sub>3</sub> vitamine D. Ces derniers seront transformés ensuite en acide calcitroïque inactif<sup>(2)</sup>.

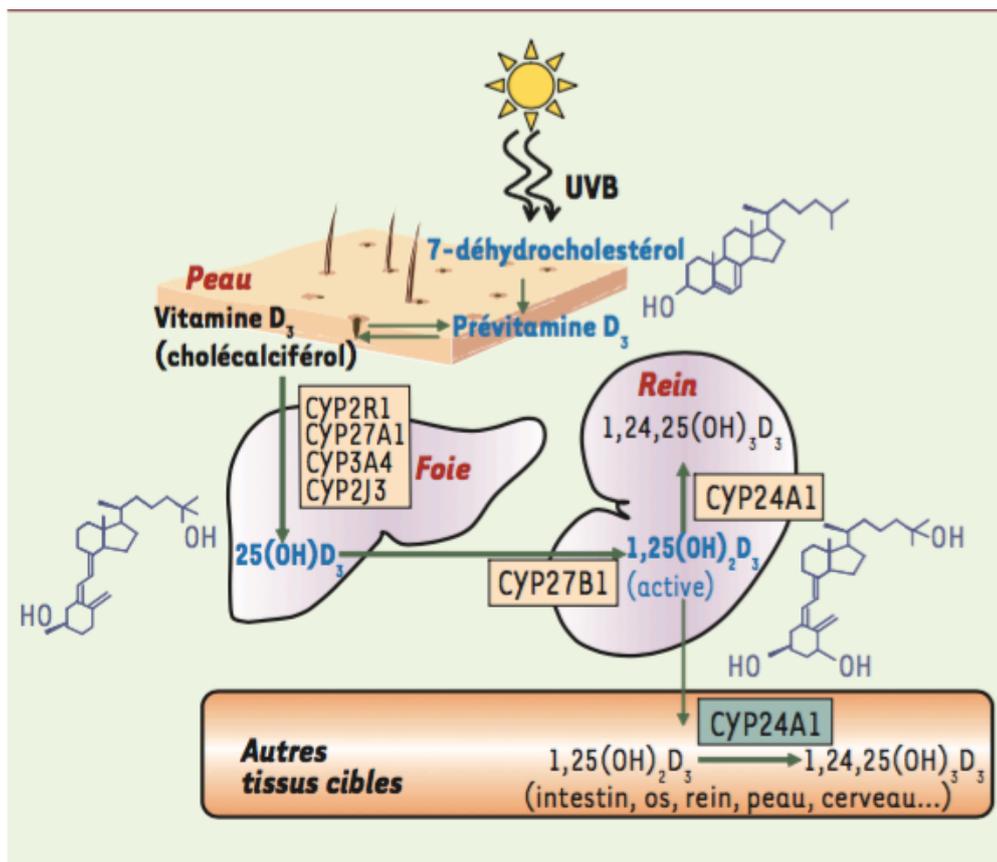


Figure 3 : Métabolisme de la vitamine D<sup>(6,7)</sup>

#### 4) Effets sur le corps humain

Le métabolite actif de la vitamine D, le calcitriol, présente à la fois des effets génomiques et non génomiques. Les effets génomiques sont bien connus et font intervenir un récepteur spécifique, le *vitamin D receptor* (VDR), appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires. Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires et est donc exprimé dans tous les tissus, ce qui signifie que de nombreuses cellules sont des cibles potentielles du calcitriol <sup>(1)</sup>.

➤ Effets « classiques » de la vitamine D :

La vitamine D est un des composants majeurs du métabolisme phosphocalcique et est impliquée dans la minéralisation osseuse comme dans le maintien d'une calcémie et d'une phosphatémie adéquates, par son action au niveau de l'intestin, du rein et de l'os<sup>(4)</sup> (Figure 4).

Ainsi, le rôle le plus connu de la vitamine D est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

Dans la cellule intestinale, la  $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$  (=calcitriol) induit la synthèse <sup>(5,6)</sup> :

- de la protéine *Transient Receptor potential cation channel, family V, member 6* (TRPV6) qui crée un canal calcique au niveau de la bordure en brosse apicale de l'entérocyte, permettant l'entrée de calcium dans la cellule
- de la *calbindine 9K* qui transporte le calcium dans l'entérocyte
- de la protéine *NPT2b* qui est un cotransporteur sodium-phosphate favorisant l'entrée du phosphate dans l'entérocyte.

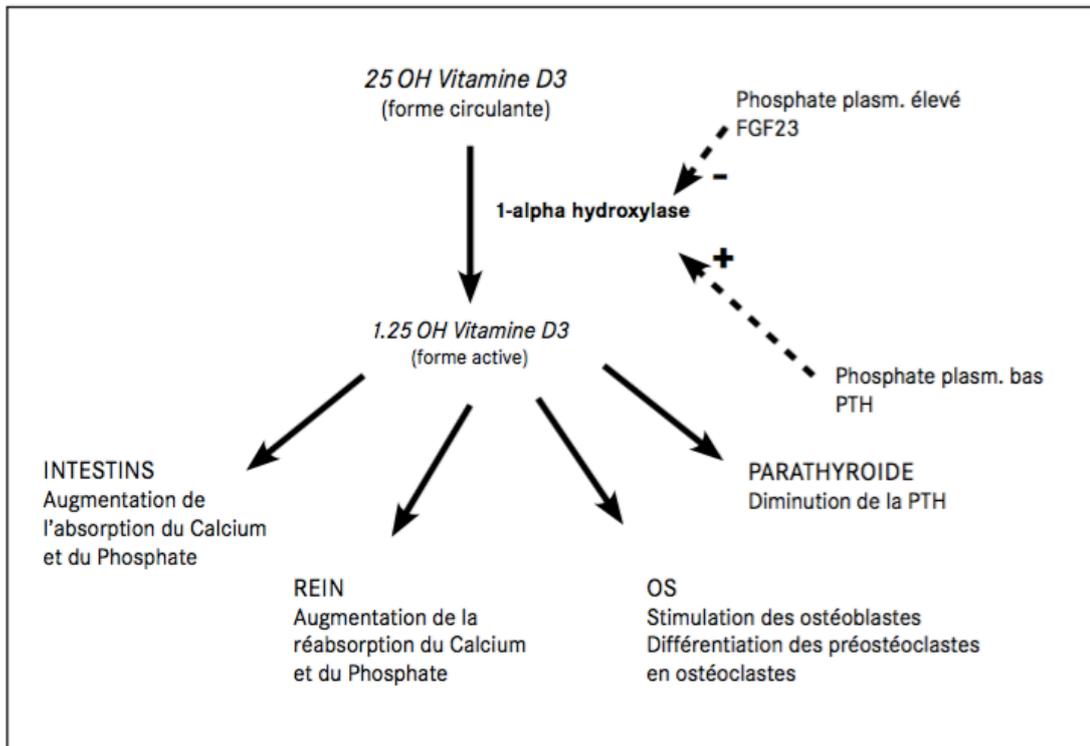
Au niveau rénal, la  $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$  augmente la réabsorption tubulaire distale de calcium et la réabsorption tubulaire proximale de phosphore <sup>(4)</sup>.

Au niveau de l'os, dans les ostéoblastes, la  $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$  stimule la production de *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand* (RANKL) qui est une cytokine stimulant la résorption par les ostéoclastes <sup>(5,6)</sup>.

Ces processus vont favoriser un environnement minéral optimal pour le tissu osseux et permettre la minéralisation osseuse.

Enfin, la vitamine D exerce une action inhibitrice sur la parathormone (PTH). A l'inverse, la PTH augmente la production de vitamine D active en stimulant la *1 $\alpha$ -hydroxylase*. Le *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF 23), hormone hyperphosphaturiante, induit une diminution de la synthèse du calcitriol alors que ce dernier stimule la synthèse du FGF 23 via l'ostéocyte <sup>(4)</sup>.

Ainsi, l'hydroxylation rénale dans le métabolisme de la vitamine D, est étroitement régulée et est stimulée principalement par la PTH, par une hypophosphatémie ou par de faibles apports alimentaires en calcium, et est inhibée par le FGF 23 et une hyperphosphatémie <sup>(4)</sup>.



**Figure 4** : Effets de la vitamine D<sup>(4)</sup>

➤ Effets « non classiques » de la vitamine D :

De nombreux tissus, n'ayant aucun lien avec le métabolisme de l'os ou du calcium, possèdent le VDR et répondent à la 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. En effet, ces cellules expriment la *1α-hydroxylase* qui permet la synthèse de la 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> à partir de la 25OHD<sub>3</sub>, et utilisent la 25OHD<sub>3</sub> circulante pour fabriquer leur propre 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> qui agira ensuite de manière autocrine <sup>(12)</sup>. On peut donc supposer que certaines pathologies puissent être influencées par une insuffisance en vitamine D, même en l'absence de signes osseux d'insuffisance en cette vitamine.

Ces effets « non classiques » sont surtout documentés par des études d'observation et expérimentales ce qui signifie que les données sont encore insuffisantes pour les affirmer. En effet, lors de l'essai clinique d'un médicament, sa concentration dans le sang des participants est nulle. Ce n'est pas le cas de la vitamine D dont la concentration sanguine peut être très significative <sup>(6)</sup>.

Toutefois, des experts ont pu établir « des liens » entre :

- Vitamine D et fonction musculaire :

Il est bien connu que le rachitisme/ostéomalacie s'accompagne de douleurs et faiblesses musculaires. Plusieurs études d'observation ont retrouvé une association très significative entre des concentrations sériques basses de 25OHD<sub>3</sub> et une sarcopénie, en particulier chez les sujets âgés <sup>(7, 9)</sup>.

Cet effet sur la fonction musculaire pourrait être lié d'une part à une action directe sur la taille des fibres musculaires de type 2 <sup>(7,10)</sup> et d'autre part sur l'augmentation du pool calcique intracellulaire permettant la contraction musculaire <sup>(7,11)</sup>. Une autre hypothèse avancée est celle de l'hyperparathyroïdie associée à l'hypovitaminose D.

- Vitamine D et cancers :

De nombreuses enquêtes épidémiologiques ont suggéré que des concentrations élevées de 25OHD<sub>3</sub> sont associées à une réduction de la fréquence des cancers et à une réduction de la mortalité liée au cancer. Ainsi, des études ont montré qu'il existe un lien entre des concentrations élevées de 25OHD<sub>3</sub> et la réduction du risque de tout type de cancers (mélanomes exclus), à savoir, entre autres : le cancer colorectal, le cancer de prostate, du poumon, des ovaires, du sein, de l'estomac, du rein, du pancréas, de la vessie et de l'utérus, ainsi que le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple.

Lorsqu'un macrophage ou un monocyte est stimulé par un agent infectieux, cela modifie l'expression du récepteur VDR et stimule la *1 $\alpha$ -hydroxylase*. La présence d'un taux satisfaisant de 25OHD<sub>3</sub> est alors le substrat d'une transformation en sa forme active, le 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, qui chemine vers le noyau où il induit une majoration de l'expression de *cathélicidine*, peptide capable de stimuler l'immunité et d'induire la destruction d'agents infectieux tel que le bacille tuberculeux par exemple.

De la même manière, le 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, produit de façon autocrine dans les macrophages et monocytes, active <sup>(12)</sup> :

- les lymphocytes T qui régulent la synthèse de cytokines
- les lymphocytes B qui régulent la synthèse des immunoglobulines.

- Vitamine D et système immunitaire :

Les effets de la vitamine D sur les maladies inflammatoires ou immunitaires s'expliquent en partie par la présence du VDR et de la *1- $\alpha$  hydroxylase* (qui hydroxyle la 25OHD<sub>3</sub>) dans les cellules immunitaires à savoir les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules dendritiques <sup>(7,8)</sup>. Ce qui leur permet une production locale de la forme active de la vitamine D <sup>(12)</sup>.

Dans des études expérimentales chez l'animal, en particulier dans le modèle murin, la vitamine D pourrait atténuer ou prévenir différentes maladies auto-immunes telles que l'encéphalomyélite, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde ou encore le diabète de type 1 <sup>(12,14)</sup> ...

De nombreuses études épidémiologiques montrent une association entre un déficit en vitamine D et une plus grande fréquence de ces maladies, cependant le lien de causalité reste encore non prouvé.

## - Vitamine D et syndrome métabolique :

Plusieurs études NHANES (*National Health and Examination Survey*) de 2003-2004 ont montré une association inverse entre le syndrome pluri-métabolique et les taux plasmatiques de 25OHD<sub>3</sub>.

Des taux bas de 25OHD<sub>3</sub> seraient associés aux différentes composantes du syndrome métabolique : obésité abdominale, l'hypertension artérielle, l'hypertriglycéridémie, l'HbA<sub>1c</sub>, et la baisse du HDL-cholestérol<sup>(13)</sup>.

Ainsi, beaucoup d'études ont mis en évidence les effets de la vitamine D dans de nombreuses pathologies. Ceci s'explique en partie par la découverte de la présence de récepteurs à la vitamine D dans la plupart des tissus, et par sa capacité à influencer l'expression de nombreux gènes. On peut donc dire que la vitamine D a une action pléiotrope.

À ce jour, en l'absence de tout essai randomisé comparant une supplémentation en vitamine D contre un placebo, il est impossible de savoir si la vitamine D a un effet bénéfique ou non dans les états diabétiques, l'obésité, le syndrome pluri-métabolique, les cancers et les affections cardiovasculaires au sens large du terme.

## 5) Stockage

Contrairement aux autres vitamines liposolubles, la vitamine D n'est pas stockée dans le foie mais majoritairement dans le tissu adipeux et dans les muscles sous forme de 25OHD<sub>3</sub><sup>(1)</sup>. Elle est donc mobilisable en cas de diminution des apports qu'ils soient alimentaires ou issus de la synthèse cutanée (période hivernale par exemple).

La distribution de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule. Le cholécalciférol (= vitamine D<sub>3</sub>) qui représente 65 % de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme est principalement stocké dans le tissu graisseux (à 75%) tandis que la 25OHD<sub>3</sub> (= calcidiol), représentant 35% de la vitamine D de l'organisme, possède une distribution plus ubiquitaire (20% dans les muscles, 30% dans le sérum, 35% dans le tissu graisseux et 15% dans les autres tissus). C'est donc la 25OHD<sub>3</sub> qui représente le stock de vitamine D et qui doit donc être dosée pour estimer le statut vitaminique D de l'organisme.

## 6) Mécanisme de régulation

C'est au niveau de l'enzyme *1 $\alpha$ -hydroxylase* rénale que s'effectue le contrôle de la concentration en vitamine D active. L'hydroxylation rénale est régulée par différents systèmes selon les besoins de l'organisme :

- **la PTH** (parathormone ou hormone parathyroïdienne) stimule l'expression de la *1 $\alpha$ -hydroxylase* et donc la conversion de la 25OHD<sub>3</sub> en 1,25OHD<sub>3</sub>. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH en inhibant la synthèse par les glandes parathyroïdes<sup>(15)</sup>.

- **la calcitonine** stimule l'expression de la *1 $\alpha$ -hydroxylase* et celle de PTH <sup>(15)</sup>.
- **l'hypocalcémie** et **l'hypophosphatémie** stimulent l'expression de la *1 $\alpha$ -hydroxylase*. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibe <sup>(15)</sup>.
- **le FGF 23**, facteur libéré par l'os en croissance effectue un rétrocontrôle négatif <sup>(4)</sup> sur la *1 $\alpha$ -hydroxylase* et stimule la synthèse de la *24-hydroxylase* <sup>(16)</sup>. De plus, il diminue directement l'absorption phosphocalcique intestinale et la réabsorption rénale. Ceci entraîne une diminution de concentration de 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle positif <sup>(4)</sup> sur la synthèse de FGF 23 par l'ostéocyte.
- **le taux de 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>** circulant s'autorégule lui-même : un excès inhibe la production et l'activité de la *1 $\alpha$ -hydroxylase* et stimule la *24-hydroxylase* ce qui permet de réduire sa propre concentration <sup>(15)</sup>.
- **d'autres hormones** stimulent la production de 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> telles que l'insuline, la prolactine ou l'hormone de croissance.

## Partie II : La vitamine D chez l'enfant

### 1) Apports Nutritionnels Conseillés (ANC)

En France, l'ANSES (*Agence Nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail*) a établi en 2016, les valeurs d'Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) en vitamine D, pour la population française. Ces valeurs ont été définies en supposant que la population s'expose au soleil et donc que la production endogène cutanée couvre 50 à 70% des besoins quotidiens en cette vitamine. Les ANC sont de 5 µg/j chez les adolescents et les enfants de plus de 3 ans, et de 10µg/j chez les enfants de moins de 3 ans.

Les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits peu courants dans l'alimentation quotidienne des enfants. Concernant les produits laitiers, le lait entier est le seul lait qui contient de la vitamine D dans sa partie lipidique (1L = 30 UI) du fait de la nature liposoluble de celle-ci <sup>(4)</sup>. Le lait maternel, quant à lui, est pauvre en vitamine D et dépend également du statut vitaminique de la mère (en moyenne 40 UI/L). Les nourrissons allaités et qui ne sont pas exposés au soleil ne reçoivent par conséquent pas suffisamment de vitamine D pour satisfaire leurs besoins au-delà des premiers mois. En ce qui concerne les préparations lactées pour nourrissons, elles contiennent en moyenne 400 UI/L <sup>(4)</sup>, ce qui implique qu'un nourrisson devrait ingérer 1 litre de lait par jour pour atteindre les 400 UI quotidiennes recommandées selon l'ANSES, ce qui est rarement le cas en pratique.

### 2) Le déficit en Vitamine D

#### a) Définition

Le paramètre biologique qui définit le statut vitaminique D est la concentration sérique en 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> (25OHD<sub>3</sub>) <sup>(6)</sup>. Même si la 1,25-dihydroxy vitamine D<sub>3</sub> (1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) est le métabolite actif de la vitamine D, celui-ci ne serait pas un marqueur d'évaluation représentatif du statut vitaminique. En effet, un déficit en vitamine D entraîne une hypocalcémie, elle-même compensée par une élévation de la PTH. Cette hyperparathyroïdie secondaire stimule la *1-α hydroxylase*, ce qui augmente la concentration sérique de la 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Ainsi, dans une insuffisance en vitamine D, la 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sérique peut être normale, élevée ou basse. C'est pourquoi, la mesure de la 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> n'est donc pas appropriée pour évaluer le statut vitaminique D. C'est la 25OHD<sub>3</sub>, représentant le stock de vitamine D de l'organisme qui doit être dosée pour savoir si un patient a ou non une insuffisance en vitamine D.

Il est donc de plus en plus recommandé de doser également la PTH pour estimer la réalité d'une insuffisance en vitamine D. On pourrait dire que la véritable définition de l'hypovitaminose D correspond au plus juste à la concentration de 25OHD<sub>3</sub> en dessous de laquelle, chez des sujets en bonne santé, la PTH augmente de façon significative.

Concernant les valeurs de référence, celles-ci dépendront de la population étudiée et en particulier de la saison pendant laquelle les échantillons sanguins ont été recueillis, de la latitude et de l'altitude du lieu où les sujets résident, ainsi que de leur âge et la pigmentation de leur peau. C'est pourquoi, actuellement, la plupart des experts

internationaux se sont accordés pour fixer chez l'adulte et l'enfant les seuils du déficit en vitamine D <sup>(4,5,6)</sup> :

- **insuffisance : 50 à 75 nmol/L (20 à 30 µg/L)**
- **déficit modéré : 30 à 50 nmol/L (12 à 20 µg/L)**
- **déficit sévère ou carence < 30 nmol/L (< 12 µg/L)**

Lorsque le taux sérique de 25OHD<sub>3</sub> est supérieur à **75 nmol/L**, le statut vitaminique D peut-être qualifié d'optimal.

En cas de déficit en vitamine D chez un enfant, la conséquence majeure serait l'apparition d'un rachitisme. Ce dernier se caractérise par une anomalie de minéralisation de la plaque en croissance et de l'os chez l'enfant en développement. Il existe plusieurs types de rachitismes en fonction des étiologies : rachitisme carenciel, rachitisme par anomalie génétique de la vitamine D et rachitisme hypophosphatémique. Ceux-ci seront détaillés dans la partie 2.3) ci-dessous.

## b) Etiologies

A l'heure actuelle, on observe une augmentation du déficit en vitamine D chez les enfants, due à différents facteurs de risques :

### ➤ Facteurs environnementaux et géographiques :

- La synthèse endogène de vitamine D est influencée par la saison, l'horaire d'exposition, l'altitude et la latitude. En effet, plus le lieu de vie est proche de l'équateur, plus l'exposition aux UVB est élevée et donc plus la synthèse de Cholécalférol (= Vitamine D<sub>3</sub>) est importante <sup>(1)</sup>.

L'altitude joue également un rôle positif sur la concentration en vitamine D, par le biais d'un ensoleillement de plus forte intensité en montagne qu'en plaine. Les rayons UVB sont moins atténués s'ils ont une faible distance à parcourir dans l'atmosphère (ce qui est le cas en altitude). De plus en altitude, les UVB sont moins atténués par les particules en suspension des zones polluées <sup>(5)</sup>, contrairement en ville ou en plaine.

La saison hivernale est associée à une quasi-absence de synthèse cutanée en vitamine D<sub>3</sub>. En France métropolitaine, la capacité de synthèse est considérée comme nulle ou quasi-nulle entre novembre et février.

- Aujourd'hui, les recommandations concernant l'exposition au soleil sont de plus en plus restrictives. Ainsi, on observe une tendance à l'autolimitation de l'exposition solaire, liée à des activités quotidiennes réalisées de plus en plus souvent à l'intérieur et à des campagnes d'informations pour réduire le risque de cancer de la peau. De plus, l'application de crèmes solaires avec un indice 20 peut réduire la synthèse de vitamine D de plus de 90%. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les enfants de moins de 12 mois doivent toujours être à l'ombre. Egalement chez les enfants, l'application d'un écran total est indispensable.

- Le type de peau des enfants est un facteur de risque important dans le déficit en vitamine D<sup>(1)</sup>. De nombreuses études suggèrent que plus la pigmentation de la peau est

intense, moins le cholécalciférol est synthétisé. La pigmentation de la peau est une cause majeure de carence en vitamine D, en raison de la mélanine qui absorbe les rayons UVB <sup>(5)</sup>. Ainsi, un enfant à la peau foncée nécessite jusqu'à 5 fois plus de temps d'exposition solaire pour une même absorption de vitamine D, par rapport à un enfant à la peau claire.

- Des aspects socio-culturels tels que le port de vêtements couvrants certaines parties du corps <sup>(1)</sup>, limitent également la synthèse endogène de vitamine D. Certaines religions imposent, dès le plus jeune âge, des limites vestimentaires ou le port du voile qui engendrent des conséquences sur la synthèse cutanée de l'enfant.

➤ Facteurs liés au déficit d'apport :

- Comme vu dans la partie 1, les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits peu courants dans l'alimentation des enfants. On la retrouve facilement dans certains poissons, notamment les poissons gras, et dans le jaune d'œuf <sup>(1)</sup>. Cependant, la quantité de la vitamine D contenue dans ces produits ne suffit que très rarement à couvrir les besoins nutritionnels recommandés. Il est donc difficile d'apporter les besoins nécessaires en vitamine D dans l'alimentation des enfants au vu de la pauvreté de cette vitamine dans l'alimentation occidentale.

- Chez les nourrissons, l'allaitement maternel exclusif <sup>(18)</sup> constitue un risque de carence en vitamine D. Il est donc nécessaire de les supplémenter avec des médicaments comme par exemple l'Uvestérol D<sup>®</sup> (vitamine D<sub>2</sub>). Les laits infantiles étant supplémentés en vitamine D, les autres nourrissons présenteront un moindre risque de carence.

- Pendant la grossesse, certains facteurs de risque maternels peuvent entraîner un déficit d'apport en vitamine D chez l'enfant.

Un défaut de minéralisation osseuse peut commencer à se mettre en place dès la période fœtale du fait d'une carence maternelle en calcium ou en vitamine D. En effet, le développement et la minéralisation du squelette du fœtus nécessitent des apports importants de calcium et de phosphore, notamment au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Ceci est permis par un transport placentaire actif de ces minéraux à partir de la circulation maternelle <sup>(19)</sup>. La vitamine D n'a pas de rôle direct sur ce transport, mais elle est nécessaire au maintien des réserves calciques de la mère. Ainsi, les enfants nés de mère déjà déficiente en vitamine D, risquent éventuellement d'avoir une hypovitaminose D <sup>(18)</sup>. De plus, cette carence maternelle peut être favorisée par des facteurs de risques ethniques et socio-culturels (peau foncée, port de vêtements couvrants etc...)

Chez la femme enceinte, une supplémentation systématique par Uvedose<sup>®</sup> 100 000 UI est mise en place au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. C'est pourquoi les enfants prématurés sont à risque de développer une hypovitaminose D durant son développement.

- De nombreuses études <sup>(16,17)</sup> montrent que les concentrations de 25OHD<sub>3</sub> les plus basses sont significativement associées à un IMC (Indice de Masse Corporelle) plus élevé. Ainsi, chez les enfants obèses, l'augmentation des taux plasmatiques de 25OHD<sub>3</sub>

après une dose orale de vitamine D ou après exposition solaire, est plus faible que chez les sujets en poids normal.

Cela est dû au fait que chez les individus obèses, la vitamine D liposoluble est séquestrée dans le tissu adipeux et donc ne pourra être ultérieurement libérée dans la circulation générale. De même, un déficit en vitamine D chez un individu est corrélé à une prise de poids plus importante que chez un individu normal.

Aujourd'hui, on observe une augmentation de la prévalence de l'obésité à l'échelle mondiale ce qui permet d'expliquer l'augmentation de la prévalence du déficit en vitamine D.

➤ Facteurs liés aux pathologies chroniques :

Les pathologies chroniques induisant une hypovitaminose D sont les suivantes :

- Insuffisance rénale chronique entraînant un défaut de transformation de la 25OHD<sub>3</sub> en 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> <sup>(20)</sup>. Les insuffisances rénales modérées (30 ml/min < débit filtration glomérulaire > 45 ml/min) entraînent une diminution des taux de vitamine D dans le sang. Les insuffisances rénales sévères et terminales (15 ml/min < débit filtration glomérulaire > 29 ml/min) entraînent rapidement une hypocalcémie, une hyperparathyroïdie secondaire avec ostéopathie due à des taux de calcitriol (=1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) effondrés.

- Pathologies digestives <sup>(22)</sup>: maladie de Crohn, maladie cœliaque, maladie de Whipple, pancréatite chronique, mucoviscidose, obstruction biliaire... entraînent une malabsorption de la vitamine D. Le tube digestif servant à absorber les précurseurs de la vitamine D, toute pathologie digestive affectera les taux circulants de 25 OHD<sub>3</sub>.

- Insuffisance hépatique <sup>(21)</sup> entraînant un défaut d'hydroxylation de la vitamine D en position 25.

- Syndrome néphrotique <sup>(21)</sup> entraînant une fuite de 25OHD<sub>3</sub> dans les urines.

Chez l'enfant de moins de 18 mois, n'ayant pas acquis l'autonomie complète de la marche, la limitation des sorties, des expositions au soleil et la croissance osseuse très rapide expliquent certainement la fréquence du déficit en vitamine D, alors que celui-ci devient beaucoup plus rare chez les adultes.

Ainsi, le tableau 3 résume les différentes étiologies qui expliquent la recrudescence du déficit en vitamine D chez la population infantile.

<p><u>Facteurs environnementaux et géographiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- variation saisonnière</li> <li>- enfants vivants sous des latitudes élevées</li> <li>- enfants avec peau pigmentée</li> <li>- tendance à l'autolimitation de l'exposition solaire et crèmes solaires</li> </ul>
<p><u>Facteurs liés au déficit d'apport :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pauvreté de l'alimentation occidentale en vitamine D</li> <li>- enfants nés de mère déficitaire en vitamine D</li> <li>- allaitement maternel exclusif</li> <li>- obésité</li> </ul>
<p><u>Facteurs liés aux pathologies chroniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- perte rénale : insuffisance rénale</li> <li>- diminution de l'hydroxylation : insuffisance hépatique</li> <li>- syndrome de malabsorption : pathologies digestives (Maladie de Crohn, mucoviscidose)</li> </ul>

**Tableau 3** : Résumé des étiologies du déficit en vitamine D

### c) Diagnostic

#### ➤ Signes cliniques :

Ces signes cliniques doivent être particulièrement surveillés chez les enfants à pigmentation cutanée foncée ou présentant des facteurs de risques. L'interrogatoire de l'entourage de l'enfant sur ses habitudes alimentaires, vestimentaires et quotidiennes, est également important. Les premiers symptômes cliniques du déficit en vitamine D sont peu spécifiques : faible croissance, retard psychomoteur, fatigue, irritabilité <sup>(4)</sup> ...

Ensuite, on pourra observer une hypotonie musculaire et des altérations squelettiques atteignant tous les os, notamment au niveau des cartilages de croissance <sup>(4,21)</sup>.

Ainsi que des signes d'hypocalcémie tels que convulsions, laryngospasmes...

Des examens complémentaires sont donc indispensables pour affirmer le diagnostic.

#### ➤ Le bilan sanguin et urinaire :

Comme vu dans la partie 2.a, la 25OHD<sub>3</sub> circule dans l'organisme à des concentrations nettement plus élevées et a une demi-vie beaucoup plus longue que la 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Ainsi, pour diagnostiquer un déficit en vitamine D, il faut doser la concentration sérique de 25OHD<sub>3</sub> qui représente les stocks de vitamine D de l'organisme et sera donc le meilleur marqueur du statut vitaminique D.

Lorsque l'enfant présente des déformations osseuses ou des fractures, certains marqueurs osseux pourront être dosés <sup>(4)</sup>. Ces marqueurs permettent une interprétation plus significative de la formation et de la résorption osseuse. Cependant, leurs limites résultent du fait qu'ils soient variables chez l'enfant, particulièrement la journée, et qu'ils ne soient pas représentatifs « d'un site spécifique ». Il est également nécessaire de connaître le développement pubertaire et la vitesse de croissance du patient pour les interpréter. La phosphatase alcaline osseuse est un des marqueurs osseux les plus

utilisés. Elle est présente sur la membrane de l'ostéoblaste et est requise pour la minéralisation. Elle constitue un marqueur osseux fiable et est plus spécifique que la phosphatase alcaline. De nombreux autres biomarqueurs <sup>(23)</sup> existent et sont utilisés, comme le propeptide N-terminal du procollagène de type 1 total (P1NP) et le Beta-crosslaps. Ces marqueurs osseux ne seront dosés que dans des cas particuliers ou lorsque l'enfant présente des atteintes osseuses <sup>(24)</sup>. Il n'est pas recommandé de les doser en cas de déficit simple en vitamine D.

Le bilan sanguin sera complété par un dosage du calcium, du phosphate et de la fonction rénale (urée, créatinine). L'hormone PTH peut également être dosée mais son dosage n'est indiqué que si l'on suspecte une pathologie de l'os ou du métabolisme phosphocalcique sous-jacente ou si les dosages du calcium et phosphate sont pathologiques.

Enfin, un bilan urinaire sera effectué pour pouvoir calculer le taux de réabsorption des phosphates et la calciurie (rapport calcium/créatinine).

➤ La densitométrie osseuse :

Chez l'enfant, l'acquisition de la masse osseuse se fait au cours de la croissance à des vitesses variables avec 2 pics d'accélération de 0 à 3 ans et de 11 à 15 ans. Cette acquisition de la masse osseuse diffère aussi selon le sexe de l'enfant et selon les sites (squelette axial/squelette périphérique). Le pic de masse osseuse est atteint aux environs de 20 ans, puis la masse osseuse diminue progressivement, avec une accélération de la décroissance après la ménopause. Il paraît donc important d'avoir une estimation de la masse osseuse des enfants.

L'examen de densitométrie osseuse doit être envisagé chez tout enfant présentant une maladie susceptible d'affecter le squelette et d'augmenter le risque de fractures (maladies inflammatoires, immobilisation chronique, néoplasies etc ...)<sup>(24)</sup>. Il est également indiqué chez tout enfant sain ayant un antécédent de fracture cliniquement significative à savoir, une fracture d'un os long du membre inférieur ou deux fractures d'un os long du membre supérieur.

Cet examen complémentaire permet d'évaluer la Densité Minérale Osseuse (DMO) et du Contenu Minéral Osseux (CMO) par absorptiométrie biphotonique à différents niveaux de 25OHD<sub>3</sub> circulant <sup>(26)</sup>.

d) Prévention

L'essentiel de la prévention du déficit en vitamine D passe par la correction des facteurs de risque et des différents déterminants du statut vitaminique D, (voir partie II.2.b) mais en réalité cela s'avère difficile !

En effet, certains, liés aux habitudes de vie ou à l'alimentation sont modifiables, d'autres sont non modifiables tels que l'âge, le sexe, la pigmentation de la peau, la saison etc ... Certains facteurs de risque liés à des convictions religieuses ou à des habitudes communautaires (port de vêtements couvrants) théoriquement modifiables, sont en général très difficiles à modifier. D'autres, comme l'obésité, demandent une modification des habitudes alimentaires et souvent une prise en charge médicale.

En France, actuellement, il n'y a pas eu d'étude évaluant spécifiquement l'incidence du rachitisme. Cependant en 2014, une évaluation nationale multicentrique du statut vitaminique D réalisée chez 326 enfants français âgés de 6 à 10 ans a mis en évidence une situation de déficit chez 3% d'entre eux et d'insuffisance chez 34%<sup>(18)</sup>.

La prévention étant peu efficace et les études montrant un déficit général en vitamine D chez les enfants, des recommandations d'apports en cette vitamine ont été proposées par le Comité de Nutrition de la Société française de pédiatrie (CNSFP) en 2012. Il en découle donc les schémas suivants de supplémentation en vitamine D chez les nourrissons, les enfants de 18 mois à 5ans et les adolescents de 10 à 18 ans<sup>(15)</sup> :

- Chez la femme enceinte : une dose de charge unique de 80000 à 100000 UI au début du 7<sup>ème</sup> mois de grossesse.
- Chez le nourrisson allaité : 1000 à 1200 UI/jour pendant toute la durée de l'allaitement.
- Chez l'enfant de moins de 18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D<sub>3</sub> : 600 à 800 UI/jour.
- Chez l'enfant de moins de 18 mois recevant un lait de vache non enrichi en vitamine D<sub>3</sub> : 1000 à 1200 UI/jour.
- Chez l'enfant de 18 mois à 5 ans : deux doses de charge trimestrielle de 80000 à 100000 UI en hiver, l'une en novembre, l'autre en février.
- Chez l'adolescent de 10 à 18 ans : deux doses de charge trimestrielle de 80000 à 100000 UI en hiver, l'une en novembre, l'autre en février. Ces deux doses pouvant être remplacées par une dose semestrielle unique de 200000 UI quand le risque d'oubli de la 2<sup>ème</sup> dose semble élevé.

Toutes ces recommandations sont résumées dans le Tableau 4 ci-dessous.

	En l'absence de facteur de risque	En présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque <sup>a</sup>
Femme enceinte	Dose de charge unique de 80–100 000 unités au début du 7 <sup>e</sup> mois de grossesse	
Nourrisson allaité	1000 à 1200 unités par jour	
Enfant de moins de 18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D	600 à 800 unités par jour	
Enfant de moins de 18 mois recevant un lait de vache non enrichi en vitamine D	1000 à 1200 unités par jour	
Enfant de 18 mois à 5 ans	2 doses de charge de 80 à 100 000 unités en hiver (novembre et février) <sup>b</sup>	Dose de charge trimestrielle
Enfant de 5 à 10 ans	Pas de supplémentation	2 doses de charge de 80 à 100 000 unités en hiver (novembre et février) <sup>b</sup>
Adolescent de 10 à 18 ans	2 doses de charge de 80 à 100 000 unités en hiver (novembre et février) <sup>b</sup>	Dose de charge trimestrielle

<sup>a</sup> Sont considérés comme facteurs de risque les facteurs suivants : forte pigmentation cutanée, absence d'exposition au soleil estival, affection dermatologique empêchant l'exposition solaire, port de vêtements très couvrants en période estivale, malabsorption digestive, cholestase, insuffisance rénale, syndrome néphrotique, certains traitements (et notamment rifampicine, phénobarbital, phénytoïne), obésité, régime aberrant (végétalisme).

<sup>b</sup> Ou une ampoule de 200 000 unités.

**Tableau 4** : Recommandations 2012 de supplémentation en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent selon le Comité de Nutrition de la Société française de pédiatrie.

A ces recommandations de supplémentation en vitamine D, le Programme National Nutrition Santé (PNSS 2004)<sup>(16)</sup> s'est aussi intéressé aux apports nécessaires pour prévenir l'incidence du manque de vitamine D chez les enfants.

*« Pour tous les enfants de plus de 3 ans et les adolescents, les apports nutritionnels conseillés en vitamine D sont de 5 µg/jour, avec les conseils diététiques suivants : consommer au moins deux fois par semaine du poisson (en privilégiant les poissons gras, apportant entre 3 et 20 µg de vitamine D pour 100mg), consommer des produits enrichis en vitamine D, et s'exposer régulièrement mais raisonnablement au rayonnement solaire (15 à 30 minutes par jour, avec une photoprotection nécessaire lors des situations de fort ensoleillement), dans un contexte où l'étude INCA 2 a bien montré une diminution de 11% de la consommation de produits laitiers chez les enfants français de 3 à 14 ans entre 1999 et 2007, avec des apports calciques cependant stables dans la tranche des 15 à 17 ans ».*

Peu d'aliments sont naturellement riches en vitamine D, c'est pourquoi certains aliments sont enrichis depuis la circulaire du 11 octobre 2001 <sup>(27)</sup>, paru au Journal Officiel de la République française, autorisant la supplémentation en vitamine D dans les laits et produits laitiers frais de consommation courante. En ce qui concerne les préparations lactées pour nourrissons, l'arrêté, plus ancien du 13 février 1992 <sup>(28)</sup>, autorise l'adjonction de vitamine D dans ces produits.

Enfin, à ces actions de prévention s'ajoutent également la nécessité d'apports calciques suffisants et la pratique d'une activité physique régulière.

Aujourd'hui, malgré tous ces moyens mis en place, les apports en vitamine D restent insuffisants. Les études évaluant le statut en vitamine D permettent de constater une recrudescence de l'hypovitaminose D et mettent en évidence l'importance de la carence en vitamine D dans la population pédiatrique.

On peut alors se demander comment il est possible que ce déficit soit si fréquent dans des pays comme la France, où la nourriture est accessible et variée et qui dispose de moyens importants pour lutter contre ce phénomène. Des recommandations ont ainsi été mises en place avec notamment des schémas de supplémentation en vitamine D chez les enfants. Cette supplémentation est l'une des mesures prophylactiques les plus anciennes et efficaces pour la prévention du rachitisme. Par ailleurs, cette dernière ne doit être ni excessive ni insuffisante.

#### e) Traitement médicamenteux

En cas de déficit en vitamine D, une supplémentation est nécessaire sous forme d'ampoules buvables ou de gouttes à administrer per os une fois par jour, selon les recommandations de 2012 (voir Tableau 4), avec pour objectif de normaliser les taux de 25OHD<sub>3</sub> et de reconstituer les stocks.

Pour rappel, la vitamine D peut être de deux formes : vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol) d'origine végétale ou vitamine D<sub>3</sub> (cholécalfiérol) d'origine animale, ce qui explique qu'en cas de supplémentation quotidienne, on puisse donner indifféremment les formes D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>. Alors qu'en cas de supplémentation mensuelle ou trimestrielle, on préférera la forme D<sub>3</sub> du fait de sa demi-vie plus longue <sup>(16)</sup>.

Du fait de la bonne biodisponibilité dans l'organisme de la forme orale, l'administration per os reste le choix de première intention.

Les différentes spécialités actuellement disponibles sur le marché seront décrites dans la partie III.3.

### 3) Conséquences d'une carence en Vitamine D

Le risque majeur lorsqu'un enfant présente une carence en vitamine D est de développer un rachitisme. C'est une pathologie du squelette de l'enfant en croissance, marquée par un défaut de minéralisation du tissu pré-osseux nouvellement formé.

Depuis la supplémentation systématique des nourrissons en vitamine D et l'enrichissement des laits infantiles, la prévalence du rachitisme a considérablement diminué en France mais n'est pas nulle, du fait de défauts d'observance et d'éducation. En effet, le déficit en vitamine D est souvent fréquent et sous-diagnostiqué dans la population infantile.

#### a) Le rachitisme carentiel

Le rachitisme carentiel est la forme la plus souvent rencontrée lors d'un diagnostic positif de rachitisme. Il est dû à une carence en vitamine D qui se définit par une concentration sérique de  $25\text{OHD}_3 < 30 \text{ nmol/L}$ .

Concernant la physiopathologie <sup>(29)</sup>, on observe tout d'abord une chute de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore entraînant une diminution du pool phosphocalcique de l'organisme. L'hypocalcémie puis l'hyperparathyroïdie secondaire (due à la mobilisation du calcium osseux) entraînent une fuite urinaire de phosphore. L'hypophosphorémie qui en résulte et le déficit en vitamine D sont responsables des lésions squelettiques caractéristiques du rachitisme : multiplication excessive et anarchique des cellules cartilagineuses, vascularisation désordonnée des plaques de croissance, accumulation de tissu ostéoïde et déformations osseuses telles que nouures épiphysaires, retard de fermeture des fontanelles, chapelet costal, genu varum...

De plus, l'hypocalcémie se manifestera par des convulsions, laryngospasmes, troubles digestifs, contraction neuromusculaire avec la « main d'accoucheur »... <sup>(18)</sup>

Les examens radiologiques (atteinte métaphysaire le plus souvent) et biologiques confirment le diagnostic fortement suspecté par l'interrogatoire et l'examen clinique.

En cas de rachitisme carentiel avéré, en l'absence d'hypocalcémie, on peut proposer de la  $25\text{OHD}_3$  à doses plus importantes qu'en prophylaxie, soit 1500 à 3000 UI par jour pendant six à huit semaines, puis 300 à 400 UI par jour <sup>(15)</sup>.

En cas d'hypocalcémie, on traitera d'abord l'hypocalcémie avant d'introduire la vitamine D, comme précédemment décrite, pour ne pas que cette dernière inhibe la PTH et donc diminue encore plus la calcémie en phase précoce de traitement <sup>(15)</sup>.

Il faut savoir qu'il existe des rachitismes non carentiels qui constituent des diagnostics différentiels. Les caractéristiques biologiques de ces diagnostics différentiels permettant de différencier plusieurs pathologies sont ainsi résumées dans le Tableau 5 ci-dessous :

	Rachitisme carentiel	Rachitisme par mutation de la 1- $\alpha$ hydroxylase	Rachitisme par mutation du VDR	Rachitisme hypophosphatémique
<b>Calcémie</b>	Normale ou diminuée	Diminuée	Diminuée	Normale
<b>Phosphatémie</b>	Normale ou diminuée	Diminuée	Diminuée	Diminuée
<b>Phosphatases alcalines</b>	Augmentées	Augmentées	Augmentées	Augmentées
<b>Parathormone</b>	Augmentées	Augmentées	Augmentées	Normale
<b>Concentration sérique 25OH<sub>3</sub></b>	Diminuée	Normale	Normale	Normale
<b>Concentration sérique 1-25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b>	Diminuée (parfois augmentée)	Diminuée	Augmentée	Normale

**Tableau 5** : Caractéristiques biologiques des différents rachitismes

#### b) [Le rachitisme par mutation de la 1- \$\alpha\$ hydroxylase](#)

Le rachitisme par mutation de la 1- $\alpha$  hydroxylase est causé par des mutations inactivantes sur le gène CYP27B1<sup>(30)</sup> codant pour l'enzyme 1- $\alpha$  hydroxylase qui transforme le calcidiol, précurseur de la vitamine D, en calcitriol. Ce défaut de synthèse de la vitamine D conduit à des troubles de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate.

Les symptômes des patients atteints de cette pathologie ressemblent aux symptômes classiques du rachitisme carentiel : croissance ralentie, hypotonie, troubles moteurs...<sup>(18)</sup>.

Le diagnostic repose sur les résultats biochimiques et radiologiques. Les radiographies montreront des anomalies osseuses des plaques de croissance et des os métaphysaires. Sur le plan biologique, on retrouve une hypocalcémie sévère et une hypophosphatémie modérée<sup>(15)</sup>. Les analyses révéleront également une concentration sérique en 25OH<sub>3</sub> normale, une concentration en 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> diminuée ainsi que la PTH et les phosphatases alcalines élevées<sup>(30)</sup>.

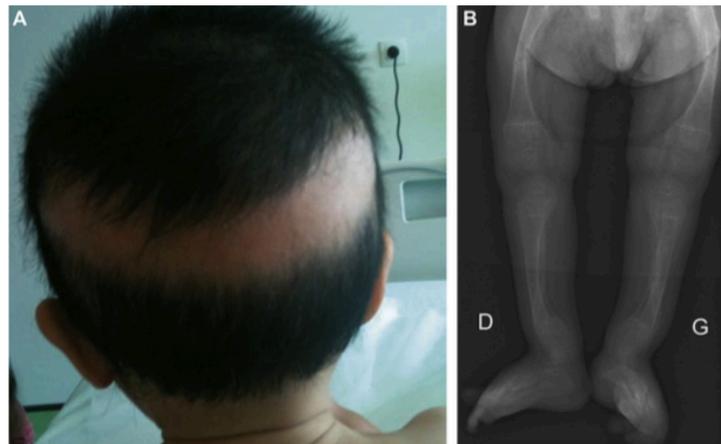
Le traitement consiste en l'administration quotidienne d'importantes doses de vitamine D et de doses physiologiques de calcitriol.

L'apport calcique doit être contrôlé par la mesure de l'excrétion urinaire. Une excrétion anormalement élevée peut provoquer des néphrocalcinoses et une surveillance adéquate de la fonction et de la structure rénale est recommandée.

### c) [Le rachitisme par mutation du VDR](#)

Le rachitisme par mutation du VDR, également appelé pseudocarentiel de type 2, est une pathologie rare (moins de 20 cas connus en France), et est principalement observé parmi les populations du pourtour méditerranéen. La maladie est reconnue assez tôt dans la vie de l'enfant, entre 6 mois et 3 ans, soit par des convulsions hypocalcémiques, soit par l'apparition d'un retard de croissance et de déformations osseuses des membres <sup>(15)</sup>.

Un signe clinique caractéristique de cette pathologie est l'alopecie totale ou partielle qui est souvent associée aux formes les plus sévères (voir Figure 5).



**Figure 5** : Rachitisme par mutation du VDR, caractérisé cliniquement par une alopecie (A) et par une atteinte osseuse sévère avec nombreuses fractures (B)<sup>(15)</sup>

Sur le plan biologique, on retrouve une hypocalcémie et une hypophosphatémie. La  $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ , la PTH ainsi que les phosphatases alcalines sont très élevées.

La prise en charge de ces rachitismes repose sur l'administration per os de fortes doses de  $25\text{OH}_2\text{D}_3$  en augmentant la posologie par paliers tous les 15 jours, pour traiter le déficit en vitamine D potentiellement associé.

En cas d'inefficacité de ce traitement au bout de trois mois, des perfusions calciques sur voie veineuse centrale, une supplémentation en  $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$  (=calcitriol) et en vitamine  $\text{D}_2$  (=ergocalciférol) seront mises en place, tant que les phosphatases alcalines et la PTH ne seront pas normalisées.

### d) [Le rachitisme hypophosphatémique](#)

Le rachitisme hypophosphatémique est une maladie orpheline, atteignant un enfant sur 20 000.

La plupart des rachitismes hypophosphatémiques sont secondaires à une diminution de l'expression rénale des co-transporteurs sodium/phosphore permettant la réabsorption tubulaire proximale du phosphore <sup>(15)</sup>. Ainsi, les principales mutations seront sur le facteur phosphaturiant FGF-23 ou sur le PHEX (*Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidase on the X chromosome*) qui régulent l'axe os/rein <sup>(29,31)</sup>.

Le diagnostic est en général évoqué à l'âge de la marche, devant l'apparition progressive d'une déformation des membres inférieurs et d'un retard de croissance. D'autres signes cliniques peuvent apparaître lorsque le diagnostic est plus tardif : anomalies d'éruption dentaire, abcès dentaires sans carie, myopathies... Comme il n'y a pas d'hypocalcémie, les enfants ne convulsent pas <sup>(32)</sup>.

Le traitement de cette pathologie est, à ce jour, uniquement symptomatique et a pour objectif d'assurer une croissance optimale et de limiter les douleurs et déformations osseuses. Ainsi, il associe une supplémentation en vitamine D et en phosphate en plusieurs prises par jour (4 prises quotidiennes chez le très jeune enfant du fait de la demi-vie très courte du phosphore, avec une diminution progressive jusqu'à 2 prises quotidiennes chez l'adolescent) <sup>(15)</sup>.

En cas de besoin, un suivi orthopédique sera également mis en place.

La prise en charge du rachitisme hypophosphatémique va probablement être modifiée d'ici quelques années avec l'apparition des anticorps anti-FGF23 <sup>(33)</sup> qui sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques internationaux et qui ont montré des résultats prometteurs dans les modèles murins et les premières études pharmacocinétiques cliniques.

#### 4) Surdosage en Vitamine D

Pour éviter les risques d'intoxication, l'apport maximal quotidien tolérable a été fixé à 2500 UI pour les enfants de 1 à 3 ans, à 3000 UI pour ceux de 4 à 8 ans, et à 4000 UI pour ceux âgés de 9 à 13 ans. L'intoxication est avérée lorsque que le taux de 25OHD<sub>3</sub> est supérieur à 250 nmol/L <sup>(34)</sup>.

Il ne peut y avoir de surdosage suite à une exposition trop importante au soleil car l'excès est alors décomposé en substance inactive.

On peut voir des surdosages suite à des erreurs de prise ou de dosage de vitamine D en supplémentation. Les signes cliniques peuvent être des nausées, vomissements, polyurie, polydipsie, déshydratation, asthénie ... <sup>(26, 34)</sup>.

Egalement, une intoxication à la vitamine D peut être une cause rare mais grave d'une hypercalcémie chez le nourrisson. Il faut donc être vigilant aux signes cliniques qui pourront évoquer cette hypercalcémie.

En effet, au niveau biologique, la toxicité peut provoquer une hypophosphatémie et une hypercalcémie entraînant une diminution de la sécrétion de PTH <sup>(35)</sup>. Une hypercalciurie s'installe alors avec des possibles atteintes rénales (lithiase, néphrocalcinose).

## **Partie III : La supplémentation en Vitamine D**

### **1) Historique et Définition**

Comme pour la vitamine C, la découverte de la vitamine D est liée à une maladie : le rachitisme. A la fin du 18<sup>ème</sup> siècle, on découvre que l'huile de foie de morue soigne cette maladie, mais il faut attendre les années 20 pour découvrir que c'est grâce à la vitamine D contenue dans cette huile.

Dès l'Antiquité, on note l'existence d'une maladie, le rachitisme, touchant les enfants vivant dans des régions pauvres et faiblement ensoleillées, et caractérisée par de gros os mous.

En 1782, un médecin anglais, Dale Percival préconise l'administration d'huile de foie de morue afin de prévenir la maladie, voire d'améliorer l'état de santé des enfants atteints de cette maladie <sup>(36)</sup>. En 1827 en France, le Dr Bretonneau a lui aussi l'idée d'administrer de l'huile de foie de morue aux enfants victimes de rachitisme <sup>(36)</sup>.

Puis en 1865, un médecin français, Armand Trousseau affirme que le soleil a également un effet bénéfique <sup>(37)</sup>. Il est le premier à recommander, dans son manuel de médecine clinique, l'absorption à la fois d'huile de foie de morue et l'exposition au soleil.

Mais ce n'est qu'en 1920 que deux chercheurs, Mac Collum et Mellanbourg font la relation entre l'efficacité de l'huile de foie de morue dans la prévention et le traitement du rachitisme, et la présence dans cette huile d'une substance, la vitamine D<sup>(37)</sup>.

Et c'est finalement un chimiste allemand du nom de Windaus qui, en 1928, réussit à élucider la constitution de la vitamine D et qui isola la vitamine D<sub>2</sub> puis la vitamine D<sub>3</sub> <sup>(37)</sup>.

### **2) Réglementation française**

Aux États-Unis dès 1934, les laits et les laitages sont enrichis en vitamine D. Ce même enrichissement n'est assuré au Canada et dans les pays d'Europe de l'ouest qu'à partir de 1972 <sup>(36)</sup>. Quant à la France, elle y est opposée, tant au niveau des laits infantiles qu'aux laitages.

Devant une prévalence très élevée du rachitisme en France, l'enrichissement des formules lactées pour nourrissons est autorisé en 1992. De plus, la circulaire du 11 octobre 2001, parue au Journal officiel de la République française, autorise la supplémentation en vitamine D dans les laits et produits laitiers frais de consommation courante.

Une circulaire officielle précise dans un décret, à 2 reprises, en 1963 et 1971 <sup>(38)</sup>, les règles à suivre pour la prévention médicamenteuse : 1000 à 1500 UI/jour chez le nourrisson à peau claire selon son exposition au soleil, 2500 UI/jour si sa peau est très pigmentée et 1500 UI/jour chez le prématuré. La supplémentation doit être assurée toute l'année jusqu'à 18 mois et suivie d'une prévention par dose de charge de 18 mois à 5 ans en 1 à 2 prises <sup>(39,40)</sup>.

En 2012, toutes ces recommandations ont été actualisées par le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie pour les enfants et adolescents <sup>(41)</sup>. Ainsi, la SFP propose de réviser les recommandations de prescription de la vitamine D. Elle propose de commencer la supplémentation au début du 7<sup>ème</sup> mois de grossesse avec une dose de 80 000 ou 100 000 UI. En effet, le taux de vitamine D du nourrisson à la naissance est fortement lié à celui de sa mère <sup>(42)</sup>. En l'absence de risque particulier, il est préconisé de donner 1000 à 1200 UI/jour chez le nourrisson allaité, 600 à 800 UI/jour chez le nourrisson de moins de 18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D et 1000 à 1200 UI/jour s'il reçoit un lait non enrichi.

Chez l'enfant de 18 mois à 5 ans, la SFP recommande deux doses de charge trimestrielles de 80 000 ou 100 000 UI en hiver, l'une en novembre et l'autre en février <sup>(43)</sup>.

Il n'y a pas de recommandation chez l'enfant de 5 à 10 ans <sup>(44)</sup>.

Chez l'adolescent de 10 à 18 ans <sup>(44)</sup> : il est recommandé le même schéma que chez l'enfant de 18 mois à 5 ans, c'est-à-dire deux doses de charge trimestrielles de 80 000 UI ou 100 000 UI en hiver. Celles-ci pouvant être remplacées par une seule dose de 200 000 UI en cas de risque d'oubli.

Toutes les recommandations de 1971 et de 2012 sont résumées par tranche d'âge dans le Tableau 6 ci-dessous.

	Femme enceinte	Nourrisson allaité exclusivement	Enfant de moins de 18 mois recevant un lait enrichi en vit. D	Enfant de 18 mois à 5 ans	Enfant de 5 à 10 ans	Adolescent de 10 à 18 ans
<b>Recommandations du décret de 1971</b>	Pas de recommandation	- 1000 à 1500 UI/jr chez le nourrisson à peau claire selon son exposition au soleil - 2500 UI/jr si sa peau est très pigmentée - 1500 UI/jr chez le prématuré  <b>ou</b> - dose de charge de 200 000 UI à 400 000 UI en cas de mauvais suivi médical tous les 6 mois <i>Voire dose de 600 000 UI si peau du nourrisson très pigmentée</i>	- 1000 à 1500 UI/jr chez le nourrisson à peau claire selon son exposition au soleil - 2500 UI/jr si sa peau est très pigmentée - 1500 UI/jr chez le prématuré  <b>ou</b> - dose de charge de 200 000 UI à 400 000 UI en cas de mauvais suivi médical tous les 6 mois <i>Voire dose de 600 000 UI si peau du nourrisson très pigmentée</i>	- mêmes doses que chez les moins de 18 mois mais administration limitée aux saisons brumeuses et peu ensoleillées  <b>ou</b> - dose de charge unique au début de l'hiver de 200 000 UI à 400 000 UI en cas de mauvais suivi médical	Pas de recommandation	Pas de recommandation

	Femme enceinte	Nourrisson allaité exclusivement	Enfant de moins de 18 mois recevant un lait enrichi en vit. D	Enfant de 18 mois à 5 ans	Enfant de 5 à 10 ans	Adolescent de 10 à 18 ans
<b>Recommandations de la SFP de 2012</b>	- dose de charge unique de 80 000 ou 100 000 UI au début du 7 <sup>ème</sup> mois de grossesse	- 1000 à 1200 UI/jr pendant toute la durée de l'allaitement	- 600 à 800 UI/jr  - 1000 à 1200 UI/jr pour les enfants de moins de 18 mois recevant un lait de vache non enrichi en vit. D	- deux doses de charge trimestrielles de 80 000 ou 100 000 UI en hiver, l'une en novembre et l'autre en février  <b>ou</b>  - dose de 200 000 UI en une fois en cas de mauvais suivi médical	Pas de recommandation	- deux doses de charge trimestrielles de 80 000 ou 100 000 UI en hiver, l'une en novembre et l'autre en février  <b>ou</b>  - dose de 200 000 UI en une fois en cas de mauvais suivi médical

**Tableau 6** : Comparatif des prescriptions de vitamine D selon les recommandations françaises entre 1971 et 2012

D'après ce tableau, on peut remarquer qu'il y a eu une baisse globale du nombre d'UI des doses administrées chez le nourrisson entre les recommandations du décret de 1963/1971 et celles de la SFP de 2012. On note également, depuis 2012, qu'une indication de prescription chez l'adolescent à partir de 10 ans et chez la femme enceinte à partir du 7<sup>ème</sup> mois de grossesse a été recommandée.

Par contre, chez les enfants de 5 à 10 ans, aucune supplémentation en vitamine D n'a été envisagée dans les recommandations de 1971 et 2012. Ceci pourrait s'expliquer par l'absence d'études qui auraient pu montrer un déficit en vitamine D dans cette tranche d'âge. Ce manque de données chez les enfants de 5 à 10 ans n'a pas permis de recommander une supplémentation en cette vitamine.

### 3) Analyse des recommandations chez les enfants

Les premières recommandations concernant les apports en vitamine D chez les enfants datent de 1963 <sup>(45)</sup> et de 1971 <sup>(46)</sup>. Aujourd'hui, celles-ci ont considérablement évolué et ont permis d'atteindre des apports en cette vitamine, au cours de l'enfance et de l'adolescence, suffisants pour éviter l'apparition d'une pathologie osseuse, à savoir le rachitisme, dans la plupart des pays occidentaux.

Du plus jeune âge jusqu'à la fin de l'adolescence, le calcium et la vitamine D sont indispensables à la croissance osseuse. La carence calcique ralentit la croissance du squelette, en réduisant la masse de tissus osseux. La microarchitecture osseuse trabéculaire se trouve détériorée, ce qui diminue encore la résistance des os à la contrainte mécanique. La carence en vitamine D entraîne une diminution de l'absorption

intestinale du calcium et du phosphore ce qui entrave la fixation du calcium au niveau de l'os.

Par conséquence, ces carences entraînent une déminéralisation continue des os et des dents par abaissement du taux de phosphore et de calcium, et donc des troubles de l'ossification <sup>(47)</sup>.

C'est pourquoi, il est important de bien suivre les recommandations de supplémentation en vitamine D chez les enfants dès leur naissance et de surveiller leur statut vitaminique.

En France, selon la SFP, il est recommandé de supplémenter un enfant en vitamine D dès sa naissance jusqu'à ses 18 ans afin de prévenir le risque de rachitisme.

En 2013, *E.Mallet, J.Gaudelus et al.* <sup>(43)</sup> ont évalué l'adéquation de la prescription prophylactique de la vitamine D aux nouvelles recommandations en vigueur de 2012, par une enquête épidémiologique multicentrique nationale chez 3240 enfants de moins de 6 ans.

Les enfants ont été choisis en fonction de leur âge et de leur type d'alimentation lactée afin d'obtenir des résultats en adéquation avec la situation en France.

Les prescriptions prises en compte dans cette étude, ont été réalisées par des pédiatres, des médecins généralistes ou des médecins de la Protection Maternelle et Infantile (PMI).

Les résultats ont montré que **66,6% des prescriptions chez les enfants de 0 à 18 mois et 41,5% chez les enfants de 19 mois à 5 ans sont conformes aux recommandations.**

Plus précisément, chez les enfants de 0 à 18 mois :

- 9,8% des enfants avaient des prescriptions inférieures aux recommandations dont 1/5<sup>ème</sup>, soit 31 enfants, n'avaient eu aucune prescription de vitamine D pendant les douze derniers mois. La majorité des enfants de ce groupe d'âge recevait des apports complémentaires en vitamine D par les laits et laitages.
- 23,7% des enfants avaient des prescriptions supérieures aux recommandations
- 24% des enfants nourris avec des laits non supplémentés avaient des prescriptions inférieures aux recommandations.
- 11% des enfants nourris exclusivement au sein avaient des prescriptions inférieures aux recommandations.
- 7,3 % des enfants nourris par des laits supplémentés avaient des prescriptions inférieures aux recommandations.

Chez les enfants de 19 mois à 5 ans :

- 53,4% des enfants avaient des prescriptions inférieures aux recommandations.
- 5,1% des enfants avaient des prescriptions supérieures aux recommandations.
- 72,4% des enfants nourris avec des laits non supplémentés avaient des prescriptions inférieures aux recommandations.
- 31% des enfants nourris par des laits supplémentés avaient des prescriptions inférieures aux recommandations.

On peut donc en conclure que :

- un enfant sur trois de 0 à 18 mois n'est pas ou est insuffisamment supplémenté en vitamine D.
- un enfant sur deux de 19 mois à 5 ans n'est pas ou est insuffisamment supplémenté en vitamine D.

→ Il est donc important que les prescripteurs soient sensibilisés au respect des recommandations et de les appliquer dès la naissance de l'enfant, d'autant plus si celui-ci présente des facteurs de risque (peau pigmentée, région peu ensoleillée...). De plus, c'est un âge où la vitesse de croissance est la plus élevée (25 cm lors de la première année de vie).

C'est dans la population des 19 mois à 5 ans que le pourcentage des prescriptions non conformes est le plus élevé. Ceci pourrait s'expliquer par une baisse des fréquences des visites médicales dans cette tranche d'âge <sup>(48)</sup>.

Les résultats de cette enquête montrent une disparité des prescriptions et du suivi des recommandations actuelles de la part des prescripteurs, y compris chez les enfants présentant des facteurs de risque. La baisse progressive et massive des prescriptions après 18 mois, alors que la croissance de l'enfant reste importante, invite à une réflexion.

Toujours selon les recommandations de 2012, une supplémentation n'est pas recommandée entre 6 et 10 ans. Cela est expliqué par une absence de données qui ne permet pas de recommander une supplémentation systématique en période hivernale dans cette tranche d'âge.

Cependant, l'évaluation récente du statut vitaminique D réalisée chez 326 enfants français âgés de 6 à 10 ans <sup>(49)</sup> a mis en évidence une situation de déficit chez 3% d'entre eux et d'insuffisance chez 34%.

L'objectif principal de cette étude multicentrique était d'apprécier la concentration de 25OHD<sub>3</sub> plasmatique en fin de période hivernale, dans des zones géographiques d'ensoleillement différent.

Plus précisément, les résultats de cette étude sont :

- 10 enfants soit 3,1% étaient en déficit sévère
- 112 enfants soit 34,4% avaient un statut déficitaire
- 173 enfants soit 53,1% avaient un taux satisfaisant
- 31 enfants soit 9,5% avaient un taux > 100 nmol/L, dont 2 avaient une hypervitaminose D (476 et 625 nmol/L)

→ Si la poursuite de la supplémentation entre 5 et 10 ans apparaît logique et sans risque, on manque aujourd'hui de plusieurs études cliniques pour la valider en France.

Enfin, l'évolution des recommandations de supplémentation en vitamine D se voit de plus en plus influencée par la mondialisation avec notamment l'augmentation des flux migratoires.

L'application des recommandations pour la prévention du rachitisme par la vitamine D chez l'enfant est d'autant plus importante à évaluer que des publications récentes rapportent l'intérêt d'optimiser la minéralisation et la structure de l'os et reconnaissent des effets extraosseux à cette vitamine : immunomodulateurs en prévention du diabète sucré de type 1, de l'asthme ou anti-infectieux vis-à-vis de la tuberculose ou des infections virales saisonnières <sup>(50)</sup>.

De plus, la masse minérale osseuse atteinte en fin de croissance est un déterminant majeur du risque d'ostéoporose.

#### 4) Spécialités médicamenteuses disponibles en France

Les spécialités contenant de la vitamine D seule ou associée sont disponibles sous forme de gouttes, ampoules buvables ou ampoules injectables. L'administration se fera donc le plus souvent par voie orale. La vitamine D seule pourra être administrée pure ou diluée dans un peu d'eau, de lait ou de jus de fruit sauf pour le Stérogyl® qui devra toujours être pris dilué. La demi-vie d'élimination des spécialités contenant de la vitamine D est de 15 à 40 jours. La prise de la vitamine D peut se faire indépendamment du repas.

En France, les différentes spécialités pharmaceutiques utilisées pour la supplémentation en vitamine D contiennent soit de la vitamine D<sub>2</sub>, soit de la vitamine D<sub>3</sub>. En fonction du schéma thérapeutique envisagé (doses journalières ou doses trimestrielles), le médecin choisira une supplémentation en vitamine D<sub>2</sub> ou en vitamine D<sub>3</sub> <sup>(51)</sup>.

En effet, pour une même quantité de vitamine D administrée, la vitamine D<sub>3</sub> permettrait d'augmenter la concentration de 25OHD<sub>3</sub> de façon plus importante et plus prolongée que la D<sub>2</sub> <sup>(52,53)</sup>.

Ceci a été démontré par Armas *et al* en 2004 <sup>(54)</sup> dans une étude comparant l'évolution des concentrations sériques de 25OHD<sub>3</sub> au cours du temps, sur une période de 28 jours et après une dose unique de D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> (2000µg ou 50 000 UI) chez des individus âgés de 20 à 61 ans en bon état général mais carencés en vitamine D. Les résultats ont montré que l'augmentation des concentrations sériques est similaire pendant les trois premiers jours, ce qui montre que l'absorption des deux calciférols est comparable. Par contre, au 13<sup>ème</sup> jour, les concentrations de 25OHD<sub>3</sub> sont différentes selon la vitamine absorbée au départ. En effet, les 10 sujets ayant assimilés la vitamine D<sub>2</sub> ont vu leur concentration de 25OHD<sub>3</sub> revenir à celle de départ, alors que ceux qui ont pris la vitamine D<sub>3</sub> ont des concentrations de 25OHD<sub>3</sub> qui se maintiennent au-dessus des valeurs initiales au moins jusqu'au 28<sup>ème</sup> jour.

Outre les spécialités à base de vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> seule, il existe également des spécialités contenant de la vitamine D associée soit au fluor, soit au calcium. Celles contenant du fluor sont à administrer pures ou diluées dans un peu d'eau ou de jus de fruit mais il ne faut pas les diluer dans le lait. En effet, l'apport concomitant de calcium contenu dans le lait peut diminuer l'absorption du fluorure de sodium par chélation.

Ces spécialités contenant du fluor sont indiquées en prophylaxie de la carie dentaire et de l'hypovitaminose D chez l'enfant de 6 à 18 mois. En effet, le 7 février 2017, l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) a décidé de restreindre les indications des spécialités à base de fluor (Zymaduo® 150 UI, Zymaduo® 300 UI et Fluostérol® 0,25mg/800 UI) aux enfants de plus de six mois <sup>(55)</sup>.

Les prescriptions associées au calcium sont réservées aux adultes, en traitement préventif de l'ostéoporose ou pour corriger un déficit vitamino-D calcique.

Les autres spécialités contenant de la vitamine D seule sont indiquées en prophylaxie ou en traitement curatif en cas de déficit en vitamine D et suivent les recommandations de la SFP de 2012.

Les Tableaux 7, 8 et 9 regroupent les différentes spécialités pharmaceutiques contenant de la vitamine D disponibles en France et utilisées chez les enfants en traitement préventif ou curatif.

<b>Spécialités à base de Vitamine D<sub>2</sub> = Ergocalciférol</b> <sup>(56)</sup>		
Nom commercial	Forme galénique et voie d'administration	Dosage en vitamine D <sub>2</sub>
<b>Stérogyl®</b>	- Gouttes buvables Flacon de 20 mL = 1000 gouttes - Voie orale	1 goutte = 400 UI
<b>Stérogyl® 15H</b>	- Ampoule buvable ou injectable de 1,5 mL - Voie orale ou voie IM	1 ampoule = 600 000 UI
<b>Stérogyl® 15A</b>	- Ampoule buvable de 1,5 mL - Voie orale	1 ampoule = 600 000 UI
<b>Uvestérol Vitamine A, D, E, C</b>	- Gouttes buvables Flacon de 10 mL - Voie orale   <b>Depuis janvier 2017, médicament réservé à usage hospitalier !</b>	1 dose = 0,3 mL = 1000 UI

**Tableau 7 :** Présentation des spécialités pharmaceutiques contenant de la Vitamine D<sub>2</sub>

<b>Spécialités à base de Vitamine D<sub>3</sub> = Cholécalfiérol</b> <sup>(57)</sup>		
Nom commercial	Forme galénique et voie d'administration	Dosage en vitamine D <sub>3</sub>
<b>Adrigyl®</b>	- Gouttes buvables Flacon de 10 mL = 300 gouttes - Voie orale	1 goutte = 333 UI (10 000 UI/mL)
<b>Uvedose®</b> et ses génériques : Cholécalfiérol Arrow Cholécalfiérol Biogaran Cholécalfiérol Mylan	- Ampoule buvable de 2 mL - Voie orale	1 ampoule = 100 000 UI
<b>Vitamine D3 BON®</b>	- Ampoule buvable ou injectable de 2 mL - Voie orale ou voie IM	1 ampoule = 200 000 UI
<b>Zymad® 10 000 UI</b>	- Gouttes buvables Flacon de 10 mL = 333 gouttes	1 goutte = 300 UI (10 000 UI/mL)

	- Voie orale	
<b>Zymad® 80 000 UI</b>	- Ampoule buvable de 2 mL - Voie orale	1 ampoule = 80 000 UI
<b>Zymad® 200 000 UI</b>	- Ampoule buvable de 2 mL - Voie orale	1 ampoule = 200 000 UI

**Tableau 8** : Présentation des spécialités pharmaceutiques contenant de la Vitamine D<sub>3</sub>

<b>Spécialités à base de Vitamine D<sub>3</sub> associées à du fluor <sup>(58)</sup></b>		
Nom commercial	Forme galénique et voie d'administration	Dosage en vitamine D <sub>3</sub>
<b>Fluostérol® = Cholécalciférol 800 UI + Fluor 0,25 mg/dose</b>	- Gouttes buvables Flacon de 90 doses = 300 gouttes - Voie orale	1 dose = 0,25 mL = 800 UI
<b>Zymaduo® 150 UI = Cholécalciférol 150 UI + Fluor 0,0625 mg/goutte</b>	- Gouttes buvables Flacon de 12 mL = 370 gouttes - Voie orale	1 goutte = 150 UI
<b>Zymaduo® 300 UI = Cholécalciférol 300 UI + Fluor 0,0625 mg/goutte</b>	- Gouttes buvables Flacon de 12 mL = 370 gouttes - Voie orale	1 goutte = 300 UI
 <b>Depuis février 2017, la supplémentation en fluor par voie orale n'est plus indiquée chez l'enfant de moins de 6 mois !</b>		

**Tableau 9** : Présentation des spécialités pharmaceutiques contenant de la Vitamine D<sub>3</sub> associées à du fluor

**NB**: Les spécialités Fluostérol® et Zymaduo® sont indiquées en prévention du rachitisme vitaminoprive et de la carie dentaire chez le nourrisson à risque carieux élevé (dès l'apparition des premières dents), dans le cas où fluor et vitamine D sont administrés conjointement. Ces médicaments peuvent être utilisés :

- en l'absence d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D
- chez les enfants à peau pigmentée en cas d'utilisation d'un lait supplémenté en vitamine D.

*Il existe également de nombreuses associations « calcium + vitamine D<sub>3</sub> » ou « biphosphonates + vitamine D<sub>3</sub> » en doses hebdomadaires, pour le traitement de l'ostéoporose du sujet âgé.*

Toutes ces spécialités à base de vitamine D sont peu coûteuses (par exemple une ampoule buvable de Uvedose® coûte en France 1,24€) et sont prises en charge par la Sécurité Sociale à 30 ou 65% lors d'une prescription médicale <sup>(59)</sup>.

## 5) Voies et modes d'administration

Comme dit précédemment, les spécialités médicamenteuses contenant de la vitamine D sont administrées soit par voie orale soit par voie intramusculaire. Celles-ci se présentent sous forme d'ampoule buvable ou de flacon compte-gouttes. Ainsi, la forme galénique sera adaptée en fonction de l'âge de l'enfant. De plus, au vu de la bonne biodisponibilité de la forme orale (80%), les recommandations sont de l'utiliser en premier choix <sup>(22)</sup>.

Les injections intramusculaires sont utilisées en première intention pour combler rapidement des déficits profonds en vitamine D avant d'initier une supplémentation de fond par voie orale en doses journalières ou semestrielles.

La fréquence d'administration idéale est celle qui combine la meilleure observance à la meilleure efficacité. On se pose donc la question de savoir si un médecin peut prescrire indifféremment un traitement en vitamine D « journalier » ou « par doses espacées » ?

Alors qu'un traitement journalier peut paraître plus physiologique, un traitement « espacé » peut permettre de favoriser l'observance des parents pour leurs enfants.

En 2013, une étude, de *Jean-claude Souberbielle* <sup>(6)</sup>, réalisée chez des parents et des adultes montrait qu'environ 85% des patients préféreraient des doses espacées alors que 15% optaient pour un traitement journalier (le plus souvent par peur d'oublier les doses trimestrielles).

Bien que la prise quotidienne paraisse donc instinctivement plus physiologique que la prise ponctuelle, la majorité des auteurs montre une efficacité comparable de ces deux modes d'administration. Il faut souligner que cela est vérifié à condition que l'administration par doses ponctuelles ne soit pas trop espacée dans le temps, sous peine d'une trop grande fluctuation de la concentration de 25OHD<sub>3</sub> <sup>(60)</sup>.

En effet, des scientifiques anglais ont démontré qu'une dose mensuelle de vitamine D<sub>3</sub> et le 1/30<sup>ème</sup> de cette dose administré tous les jours, aboutissent à la même concentration de 25OHD<sub>3</sub> <sup>(61)</sup>.

## 6) Contre-indications et Effets indésirables

Les contre-indications à une supplémentation en vitamine D sont rares mais certaines situations ne la permettent pas telles que :

- une hypercalcémie (>105mg/L soit 2,6 mmol/L)
- une lithiase urinaire calcique
- une hypercalciurie (>5mg/kg/24h soit 0,125 mmol/kg/24h)
- une hypersensibilité connue à la vitamine D

Même si les effets indésirables sont rares, il en existe de deux types : ceux spécifiques à la vitamine D et ceux liés à un surdosage.

Parmi les effets indésirables liés à la vitamine D, on retrouve un prurit, une éruption cutanée, un érythème, voire un œdème...

Les signes cliniques en faveur d'un surdosage à la vitamine D ont été décrits dans la partie 2.4 <sup>(34)</sup>. Ces derniers sont une hypercalciurie, une hypercalcémie, une

déshydratation, une soif intense, une polyurie, une perte de poids importante ainsi que des nausées et vomissements <sup>(29,34)</sup>.

## 7) Surveillance de la supplémentation

Afin de réévaluer le statut en vitamine D de l'enfant, la mesure du taux de 25OHD<sub>3</sub> devrait être effectuée après trois mois de supplémentation <sup>(62)</sup>. Ensuite, une prise de sang sera réalisée une fois par an <sup>(22)</sup>.

En réalité, cette prise de sang est très rarement effectuée et devrait faire l'objet d'une attention plus particulière de la part des pédiatres et des médecins généralistes.

Le suivi de la calcémie n'est pas nécessaire sauf dans certaines situations particulières telles que les maladies granulomateuses ou lymphomes... <sup>(63)</sup>

Dans tous les cas, il faut tenir compte du contexte général de l'enfant et des apports en vitamine D dans son alimentation, avant de prescrire ou non une supplémentation médicamenteuse.

## Partie IV : Cas de l'Uvestérol® D 5000 UI/mL

### 1) Forme et présentation

Le 26 Juillet 1989, le directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) prend la décision de donner son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) à l'Uvestérol® D.

Les titulaires de l'AMM sont les laboratoires CRINEX <sup>(64)</sup>.

La spécialité Uvestérol® D est une solution buvable à 5000 UI/ml (limpide à légèrement opalescente avec une odeur de fruits rouges ; incolore à jaunâtre).

Elle est conditionnée dans un flacon de 10 ml, fermé par un bouchon sécurité enfant. Elle est munie d'une pipette doseuse (*Seringoutte*) pour l'administration orale et d'un piston gradué indiquant « dose L, dose n°1, dose n°2 ».

Elle est composée de vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol.

1 dose L = 0,16 mL = 800 UI de vitamine D<sub>2</sub>

1 dose n°1 = 0,20 mL = 1000 UI de vitamine D<sub>2</sub>

1 dose n°2 = 0,30 mL = 1500 UI de vitamine D<sub>2</sub>

### 2) Indication et Posologies

L'Uvestérol® D 5000 UI/mL est indiqué en prévention et en traitement de la carence en vitamine D chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 5 ans, la femme enceinte ou allaitante, et le sujet âgé (d'après Vidal 2017) <sup>(65)</sup>.

	<b>Posologies</b>
<b>Nouveau-né, nourrisson, enfant &lt;5ans</b>	<i>L'apport doit tenir compte de l'alimentation du nourrisson :</i> - Si le lait est enrichi en vitamine D : 800 à 1000 UI/jr, soit une dose L à une dose n° 1 par jour. - Si le lait n'est pas enrichi en vitamine D : 1000 à 1500 UI/jr, soit une dose n° 1 à une dose n° 2 par jour.
<b>Femme enceinte</b>	1000 UI/jr, soit une dose n° 1 par jour, pendant le dernier trimestre de la grossesse.
<b>Femme allaitante</b>	800 à 1000 UI/jr, soit une dose L à une dose n° 1 par jour, en période hivernale ou en cas de non-exposition solaire. <i>Cet apport couvre les besoins de la mère, mais pas ceux de son enfant.</i>

Sujet âgé	800 à 2000 UI/jr, soit une dose L à deux doses n° 1 par jour.
-----------	---

**Tableau 10** : Les posologies en vitamine D chez l'enfant et l'adulte

### 3) Mode d'administration

L'administration de l'Uvestérol® D chez les nouveau-nés et les nourrissons nécessite une attention particulière.

Afin de limiter le risque de fausse-route lors de l'administration du produit, il est particulièrement important de respecter scrupuleusement le mode d'administration du produit <sup>(66)</sup> :

- Toujours administrer le produit avant la tétée ou le biberon
- Utiliser exclusivement la pipette doseuse « Seringoutte » pour l'administration du médicament
- Prélever à l'aide de la pipette « Seringoutte » la dose prescrite
- Prendre l'enfant éveillé, l'installer en position semi-assise au creux du bras, la tête reposée sur le bras



- Introduire la pipette à environ 1 cm dans la bouche et la placer contre l'intérieur de la joue : laisser téter l'enfant, puis lui donner le sein ou le biberon. Si l'enfant ne tète pas, appuyer très lentement sur le piston de la pipette afin que le produit s'écoule goutte à goutte dans la bouche, puis lui donner le sein ou le biberon
- Ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration
- Rincer la pipette « Seringoutte » à l'eau après chaque utilisation

*La solution étant aqueuse, elle peut être administrée dans un biberon de faible volume avant la tétée.*

En cas de reflux gastro-œsophagien, de problèmes digestifs ou de troubles de la déglutition, il ne faut pas administrer l'Uvestérol® D pur, mais dans une tétine adaptée à l'enfant après dilution dans un petit volume d'eau ou de lait (environ 2 mL).



Ensuite, on laisse l'enfant téter doucement la tétine, la lui retirer une fois vide, puis lui donner le sein ou le biberon. Rincer la tétine à l'eau après chaque utilisation.

#### 4) Précautions d'emploi & contre-indications

Des cas de fausse-route ou de malaise avec apnée pouvant entraîner une cyanose ont été rapportés chez des nouveau-nés et des nourrissons, sans pathologie connue, lors de l'administration d'Uvestérol® D, et ce, notamment au cours du premier mois de vie. Par conséquent, afin de limiter ce risque, **l'administration d'Uvestérol® D à des nourrissons doit s'effectuer en respectant scrupuleusement le protocole d'administration du médicament** détaillé ci-dessus (partie IV.3) <sup>(66)</sup>.

La maman devra **toujours administrer le produit avant la tétée ou le biberon et mettre l'enfant en position semi-assise afin qu'il soit éveillé lors de l'administration du médicament. Le produit doit être administré lentement pour laisser le temps au nourrisson de l'avaler naturellement.**

**Dans tous les cas, l'enfant ne devra jamais être allongé pendant ou immédiatement après l'administration.**

Au-delà des conseils donnés par les pédiatres et sages-femmes à l'hôpital, des plaquettes d'informations (Figure 6) sont mises à disposition par le laboratoire afin que l'administration de l'Uvestérol® D soit représenté sous forme d'un support écrit et imagé <sup>(67)</sup>.

Ces « fiches conseils actualisées » sont remises aux parents par le médecin lors de la prescription ou par le pharmacien lors de la délivrance de ce médicament. Cela permet d'encadrer et de sécuriser l'administration mais surtout de rassurer au maximum les parents.

Les contre-indications à l'Uvestérol® D sont :

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- une hypercalcémie
- une hypercalciurie
- et/ou une lithiase calcique.

**UVESTEROL® D**  
5 000 UI/ml - SOLUTION BUVALE

TOUJOURS ADMINISTRER LE PRODUIT AVANT LA TÉTÉE OU LE BIBERON.

UTILISER EXCLUSIVEMENT LA PIPETTE DOSEUSE POUR ADMINISTRATION ORALE FOURNIE DANS LA BOÎTE (SERINGOUTTE®).



**A //** Prélever à l'aide de la SERINGOUTTE® la dose prescrite.

**B //** Prendre l'enfant éveillé, l'installer en position semi-assise au creux du bras, la tête reposée sur le bras. (VOIR SCHEMA ①)

**C //** Introduire la pipette à environ 1 cm dans la bouche et la placer contre l'intérieur de la joue. Laisser téter l'enfant, puis lui donner le sein ou le biberon. Si l'enfant ne tète pas, appuyer très lentement sur le piston de la pipette afin que le produit s'écoule goutte à goutte dans la bouche, puis lui donner le sein ou le biberon. (VOIR SCHEMA ②)

**ATTENTION :** Ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration.

La solution étant aqueuse, elle peut être administrée dans un biberon de faible volume avant la tétée.

**D //** En cas de reflux gastro-œsophagien, de problèmes digestifs ou de troubles de la déglutition, ne pas administrer pur, mais dans une tétine adaptée à l'enfant après dilution dans 2 ml d'eau ou de lait selon le mode d'allaitement préconisé. (VOIR SCHEMA ③)

Laisser l'enfant téter doucement la tétine et lui retirer la tétine une fois vide, puis lui donner le sein ou le biberon.

**Rincer la Seringoutte® et la tétine à l'eau après chaque utilisation.**

**Figure 6 :** Plaquette d'informations sur l'administration de l'Uvestérol® D 5000 UI/mL<sup>(68)</sup>

## 5) La pharmacovigilance en pédiatrie

La population pédiatrique est en croissance permanente et comprend un large spectre de situations physiologiques entre la période foetale et l'adolescence ce qui la rend particulièrement vulnérable aux Effets Indésirables des Médicaments (EIM). C'est pourquoi, en 2007, la réglementation européenne a introduit l'évaluation de la sécurité des médicaments spécifiquement dans la population pédiatrique, recentrant ainsi la pharmacovigilance « classique » post-AMM à une pharmacovigilance pré-AMM, indispensable pour évaluer le rapport bénéfice-risque <sup>(69)</sup>.

La pharmacovigilance, ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'EIM, suit une méthodologie similaire chez l'enfant et l'adulte. Cela passe tout d'abord par la « notification spontanée » qui est fondamentale pour générer des alertes qui seront ou non confirmées par des études pharmaco-épidémiologiques <sup>(70)</sup>. Puis, depuis quelques années, la pharmacovigilance comprend des « plans de gestion de risque » qui incluent une section pédiatrique basée sur des

données épidémiologiques pertinentes en fonction de la prévalence de la maladie dans les classes d'âge ou à partir des observations pré-cliniques chez l'animal <sup>(71)</sup>.

Chaque région possède son Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Celui-ci, au cœur du dispositif de surveillance des médicaments puisqu'il recueille les notifications spontanées, est en charge de tous les effets indésirables quel que soit l'âge, y compris ceux liés à l'exposition fœtale ou via l'allaitement maternel aux médicaments <sup>(71)</sup>.

Certains CRPV s'intéressent plus particulièrement à la problématique pédiatrique soit par leur implantation dans un hôpital pédiatrique, soit par la présence de pédiatres-pharmacologues.

Lors d'une notification spontanée d'un EIM <sup>(72, 73)</sup>, la relation entre chaque médicament pris par l'enfant et la survenue de l'EIM est établie par un raisonnement logique qui nécessite un dialogue entre le clinicien qui déclare et le médecin de pharmacovigilance. Cependant, la déclaration spontanée est loin d'être exhaustive, puisqu'on estime que seulement 1 à 10% des effets indésirables graves sont notifiés en pédiatrie <sup>(74)</sup>. Cette sous-notification s'explique par un manque de temps, une mauvaise compréhension de son intérêt en terme de santé publique, le lien non établi par le médecin entre un effet et un médicament, mais aussi par la crainte de déclarer un EIM après prescription hors AMM.

Enfin, de rares études ont analysé les EIM en pédiatrie après l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Star et al. <sup>(75)</sup>, dans une étude réalisée à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) appelée Vigibase <sup>(76)</sup>, ont montré que les notifications d'EIM concernant les enfants représentaient seulement 7,7 % de l'ensemble des notifications. Dans la base anglaise de pharmacovigilance, les EIM pédiatriques représentent, 14 % des données de la base <sup>(77)</sup>, dont la majorité dans le cadre d'une vaccination.

Les deux spécialités Uvestérol® D et Uvestérol® vitaminé ADEC font l'objet d'une enquête de pharmacovigilance depuis 2006 et d'un plan de gestion des risques depuis juin 2011 <sup>(78)</sup>.

En effet, suite à des signalements de malaises et de fausse-route chez des nourrissons, en particulier chez des nouveau-nés prématurés et des nourrissons âgés de moins d'un mois, l'ANSM a demandé au laboratoire CRINEX la mise en place de mesures de minimisation des risques afin de favoriser le bon usage de ces derniers.

Ainsi, nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'Uvestérol® D et voir dans la partie suivante les différentes décisions prises par l'ANSM qui ont conduit à son arrêt de commercialisation.

## 6) Rôle de l'ANSM

En **2006** <sup>(79)</sup>, la notification de deux cas graves de malaises chez des nourrissons a conduit l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) à réévaluer les données de pharmacovigilance concernant Uvestérol® Vitaminé ADEC et Uvestérol® D 1500 UI/mL. Cette réévaluation conduit l'Agence à rappeler l'importance du respect des protocoles d'administration de ces deux produits.

Un risque très rare, mais potentiellement grave, de survenue de malaise vagal (apnée du nourrisson pouvant entraîner une cyanose) a été mis en évidence lors de l'administration de ces produits à des nouveau-nés ou à des nourrissons de moins de six mois, sans pathologie apparente. L'hypothèse d'un mécanisme de type « fausse route » liée à une administration trop rapide du produit semble être la plus probable.

C'est pourquoi, le **19 octobre 2006**, les laboratoires CRINEX, en accord avec l'AFSSAPS, adressent une lettre aux prescripteurs les informant des nouvelles recommandations à respecter lors de l'administration des spécialités Uvestérol® Vitamine ADEC et Uvestérol® D 1500 UI/mL (voir annexe n°1).

Dans cette lettre, le laboratoire s'est engagé à mettre à disposition d'ici la fin de l'année un nouveau dispositif d'administration orale plus adapté : la Seringoutte®, développée pour limiter le risque d'administration directe et trop rapide sur l'oropharynx du nourrisson et à communiquer sur les nouvelles conditions d'administration.

Malgré le rappel des recommandations d'administrations de ces médicaments en 2006 et la mise à disposition par les laboratoires CRINEX d'une nouvelle seringue pour administration orale plus adaptée, de nouveaux cas de malaises ont été signalés, en particulier chez les nouveau-nés prématurés et chez les nourrissons de moins de 1 mois. Aussi, afin de limiter le risque de malaise et de fausse route, l'AFSSAPS rappelle la nécessité de respecter scrupuleusement les modalités d'administration de ces médicaments, en particulier chez les nouveaux nés prématurés et chez les nourrissons nés à terme dans un communiqué du **18 mars 2011** (voir annexe n°2).

De plus, l'AFSSAPS insiste sur l'importance de la diffusion de ces protocoles d'administrations aux utilisateurs concernés (parents, personnel médical et paramédical). Protocoles imprimables sur le site de l'AFSSAPS ou des laboratoires CRINEX.

Ainsi, l'Uvestérol® D fait l'objet d'une enquête de pharmacovigilance depuis 2006 mais aussi d'un plan de gestion des risques depuis juin 2011.

*Le 29 avril 2012, l'AFSSAPS change de nom et devient l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).*

En **novembre 2013** <sup>(80)</sup>, l'ANSM a demandé au laboratoire CRINEX la mise en place de mesures de minimisation des risques afin de favoriser le bon usage de ces derniers. Ces nouvelles actions de minimisation s'inscrivent dans la suite de celles qui avaient été initiées en 2006 et en 2011, dans l'attente de nouvelles formulations galéniques demandées par l'ANSM au laboratoire.

De plus, l'ANSM refait « un point d'information » sur les recommandations d'utilisation des spécialités : Uvestérol® Vitamine ADEC et Uvestérol® D 1500 UI/mL <sup>(80)</sup>.

Dans ce contexte, l'importance de la diffusion de fiches conseils devient indispensable. Ces dernières seront remises aux parents par le médecin lors de la prescription ou par le pharmacien lors de la délivrance de ces médicaments.

Le **25 novembre 2014** <sup>(81)</sup>, les laboratoires CRINEX ont informé, en accord avec l'ANSM, dans une lettre adressée aux professionnels de santé, de la prochaine mise à disposition

le 1<sup>er</sup> décembre 2014, de nouvelles formulations galéniques et présentations de leurs spécialités Uvestérol® D et Uvestérol® ADEC. Ces changements s'inscrivent dans le prolongement des mesures de minimisation des risques liés à l'administration de ces spécialités chez le nouveau-né et le nourrisson. Cette modification des formulations des spécialités a été réalisée afin, principalement, de diminuer l'osmolalité de la solution, et de diminuer le volume à administrer en augmentant la concentration de la solution. Les pipettes graduées ont donc également été modifiées pour être en cohérence avec les volumes à administrer (voir annexe n°3)

L'Uvestérol® D 1500 UI/mL changera de dénomination suite à la nouvelle concentration mentionnée sur le flacon et s'appellera ainsi Uvestérol® D 5000 UI/mL. Par ailleurs, les indications et les posologies restent inchangées.

Quant à l'Uvestérol® ADEC, sa dénomination, ses indications et ses posologies restent les mêmes.

La figure 7 ci-dessous permet de sensibiliser les professionnels de santé et les parents sur ces modifications, en particulier sur l'existence de nouvelles pipettes spécifiques. Cette lettre des Laboratoires CRINEX <sup>(82)</sup> rappelle également que pour chaque dose, la quantité de vitamine délivrée est identique à l'ancienne formulation. En effet, seul le volume d'administration est modifié, entrainant le changement des pipettes graduées et le remplacement des présentations en flacon de 20 mL par des flacons de 10 mL.



**Figure 7 :** Nouvelles présentations et formulations galéniques de l'Uvestérol® ADEC et de l'Uvestérol® D 5000 UI/mL.

Enfin, le rappel des lots des formules actuelles a été effectué le 1<sup>er</sup> décembre 2014.

**Le 1<sup>er</sup> décembre 2014** <sup>(83)</sup>, les laboratoires CRINEX, en accord avec l'ANSM, procèdent au rappel de tous les lots des deux spécialités Uvestérol® Vitaminé A.D.E.C., solution buvable (CIP : 34009 311 087-02) et Uvestérol® D 1500 UI/mL, solution buvable (CIP : 34009 332 089-29) actuellement sur le marché.

Deux ans plus tard, **le 21 décembre 2016** <sup>(84)</sup>, un nouveau-né de 10 jours est décédé par arrêt cardio-respiratoire, à son domicile. Ce nouveau-né avait reçu une dose d'Uvestérol® D.

L'ANSM est alors en lien étroit avec les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) concernés depuis le 22 décembre 2016. Des investigations ont été menées pour

déterminer les causes exactes du décès et savoir s'il est susceptible d'être imputé à l'Uvestérol® D.

Depuis 1990, date de la mise sur le marché de l'Uvestérol® D, aucun décès n'a été imputé à l'administration de ce produit.

Après le constat d'effets indésirables liés à son administration, l'Uvestérol® D faisait l'objet depuis 2006 d'une surveillance renforcée de la part des autorités sanitaires à travers le réseau des CRPV avec lesquels l'ANSM est en lien permanent. Des mesures de réduction du risque ont été mises en place par le biais d'une meilleure adaptation du produit pour sécuriser l'administration et le renforcement des recommandations auprès des prescripteurs et des familles.

Ces dispositions ont été insuffisantes et, malheureusement, un nourrisson est décédé.

**Le 4 janvier 2017** <sup>(85)</sup>, les conclusions des investigations mettent en évidence un lien probable entre le décès et l'administration de l'Uvestérol® D. Aussi, en dépit des mesures de réduction des risques mises en place depuis 2006 pour sécuriser l'administration et le renforcement des recommandations, l'ANSM lance, par mesure de précaution, une procédure contradictoire auprès du laboratoire en vue de la suspension de la commercialisation de sa spécialité Uvestérol® D, dans les prochains jours.

**Le 6 janvier 2017** <sup>(86)</sup>, par mesure de précaution, l'ANSM suspend la commercialisation de ce médicament. Cette mesure est effective immédiatement et ne remet pas en cause la supplémentation en vitamine D chez les enfants (voir annexe n°4). En conséquence, tous les lots d'Uvestérol® D disponibles sur le marché sont retirés du circuit de distribution.

## 7) Les alternatives à l'Uvestérol® D

D'autres médicaments à base de vitamine D sont disponibles, soit sous forme de gouttes en flacon, soit sous forme d'ampoule en fonction de l'âge de l'enfant. Il est recommandé de se rapprocher du médecin afin qu'il conseille et prescrive un autre médicament adapté à l'enfant.

Les spécialités contenant de la vitamine D<sub>2</sub> (=ergocalciférol) comme l'Uvestérol® D, actuellement disponibles sur le marché sont :

- Stérogyl® en gouttes buvables
- Stérogyl® 15H en ampoule buvable
- Stérogyl® 15A en ampoule buvable

Les spécialités contenant de la vitamine D<sub>3</sub> (=cholécalfiérol), actuellement disponibles sur le marché sont :

- Adrigyl® en gouttes buvables
- Uvedose® et ses génériques : Cholécalfiérol *Arrow*, Cholécalfiérol *Biogaran*, Cholécalfiérol *Mylan* en ampoule
- Vitamine D3 BON® en ampoule buvable
- Zymad® 10 000 UI en gouttes buvables
- Zymad® 80 000 UI en ampoule buvable
- Zymad® 200 000 UI en ampoule buvable

Toutes ces spécialités ont été décrites en détails dans la partie précédente III.4.

## 8) Contexte actuel sur l'Uvestérol® vitaminé A.D.E.C ?

L'Uvestérol® vitamine A.D.E.C est un médicament qui contient plusieurs vitamines. Dans le cadre de son AMM, il est destiné aux nouveau-nés (en particulier les prématurés) et les nourrissons (moins de 2 ans) présentant un risque de carence ou de malabsorption en vitamines A, D et E liposolubles (solubles dans les graisses) et C.

Comme vu précédemment, ce médicament a fait l'objet en **2006** de nouvelles recommandations concernant son administration puis de la mise en place fin d'année 2006, d'une nouvelle seringue pour une administration orale plus adaptée <sup>(79)</sup>. Ceci dans le but de minimiser les risques de fausses routes chez les nourrissons.

Puis en **novembre 2014** <sup>(81)</sup>, l'Uvestérol® A.D.E.C change de formule galénique et de présentation afin de diminuer le volume à administrer en augmentant la concentration de la solution. Une nouvelle pipette doseuse graduée est ainsi mise en place.

On rappelle que suite au décès d'un nouveau-né fin 2016, survenu après la prise d'Uvestérol® D, l'ANSM, par mesure de précaution, a suspendu sa commercialisation le 6 janvier 2017.

La spécialité Uvestérol® A.D.E.C, qui utilise le même procédé d'administration mais dont l'usage est réservé à des situations pathologiques particulières pour lesquelles il n'existe pas d'alternative est, quant à elle, réservée à l'usage hospitalier.

Ce médicament est désormais inscrite sur la liste I des substances vénéneuses et peut donc être prescrite et administrée à l'hôpital chez le nouveau-né prématuré et le nourrisson présentant un risque de carence ou de malabsorption en vitamine A, D, E et C.

C'est pourquoi le **13 janvier 2017** <sup>(86)</sup>, l'ANSM met en place une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour permettre un accès sécurisé à l'Uvestérol® A.D.E.C pour les patients qui ne disposent pas d'alternative en ville. En effet, chez certains enfants à partir de l'âge d'un mois présentant un syndrome de malabsorption (cholestase, insuffisance intestinale, insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose), il est nécessaire de disposer en ambulatoire la spécialité Uvestérol® A.D.E.C.

Dans le cadre de cette RTU, l'Uvestérol® A.D.E.C est soumis à prescription hospitalière et est inscrit sur la liste de rétrocession <sup>(87)</sup>. Ainsi, seuls les médecins exerçant dans les établissements de santé publique ou privés peuvent le prescrire et il pourra être délivré en ambulatoire au public concerné par les pharmacies hospitalières autorisées à rétrocéder.

Cette RTU sera effective à partir du **3 février 2017** <sup>(88)</sup>.

Pour rappel, une RTU est un dispositif dérogatoire, élaboré par l'ANSM, qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son AMM, lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans, renouvelable. Leur objectif est de sécuriser l'utilisation des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients.

*Quelles sont les conditions de prescription et de délivrance d'Uvestérol® A.D.E.C dans le cadre de la RTU et dans le cadre de son AMM ?*

Dans le cadre de la RTU :

- chez les enfants de plus d'un mois non hospitalisés, présentant une malabsorption intestinale (cholestase, insuffisance intestinale, insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose) : Uvestérol® A.D.E.C est prescrit à l'hôpital et rétrocédé par la pharmacie de l'hôpital. Ainsi, les parents repartent avec le traitement.
- chez les patients de plus de 2 ans hospitalisés, présentant une malabsorption intestinale (cholestase, insuffisance intestinale, insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose) : Uvestérol® A.D.E.C est prescrit et utilisé à l'hôpital.

Dans le cadre de l'AMM : l'Uvestérol® A.D.E.C est prescrit et utilisé à l'hôpital chez le nouveau-né (en particulier le nouveau-né prématuré) et le nourrisson (moins de 2 ans) présentant un risque de déficit ou de malabsorption en vitamines liposolubles A, D et E et vitamine C.

Ainsi, le cadre de la RTU et celui de l'AMM permettent de prendre en charge l'ensemble des enfants ayant un déficit en vitamines A, D, E et C, qu'ils soient hospitalisés ou non hospitalisés.

Quant à son administration, il est indispensable de suivre les recommandations d'utilisations qui ont été publiées sur le site de l'ANSM. Ces dernières concernent les enfants de moins de 6 mois (Figure 8) et les enfants de plus de 6 mois (Figure 9) <sup>(89)</sup>.

SCHEMA 4



SCHEMA 5



SCHEMA 6



## UVESTEROL® Vitaminé ADEC

**TOUJOURS ADMINISTRER LE PRODUIT AVANT LA TÉTÉE OU LE BIBERON.**

UTILISER **EXCLUSIVEMENT** LA PIPETTE DOSEUSE FOURNIE DANS LA BOÎTE POUR PRÉLEVER LE VOLUME D'UNE DOSE **MAIS NE PAS L'UTILISER POUR UNE ADMINISTRATION DIRECTE DANS LA BOUCHE.**



**A //** *Prélever à l'aide de la SERINGOUTTE® la dose prescrite. Diluer cette dose avec 2 ml de lait dans une tétine adaptée à l'enfant. Si l'enfant est allaité au sein, la dilution peut se faire soit dans le lait de la maman, soit dans de l'eau :*  
[ VOIR SCHEMA 4 ]

**B //** *Prendre l'enfant éveillé, l'installer en position semi-assise au creux du bras, la tête reposée sur le bras :*  
[ VOIR SCHEMA 5 ]

**C //** *Laisser l'enfant téter doucement la tétine, lui retirer la tétine une fois vide, puis lui donner le sein ou le biberon.*  
[ VOIR SCHEMA 6 ]

**ATTENTION :** Ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration.

**Rincer la Seringoutte® et la tétine à l'eau après chaque utilisation.**

**Figure 8 :** Mode d'administration chez l'enfant de moins de 6 mois.

AFIN DE LIMITER LE RISQUE DE FAUSSE ROUTE LORS DE L'ADMINISTRATION DU PRODUIT, IL EST PARTICULIÈREMENT IMPORTANT DE SUIVRE SCRUPULEUSEMENT LE MODE D'ADMINISTRATION DU PRODUIT.

### MODE D'ADMINISTRATION D'UVESTEROL ADEC CHEZ L'ENFANT DE PLUS DE 6 MOIS

**SCHEMA ①**

**UVESTEROL<sup>®</sup>**  
**Vitaminé ADEC**

TOUJOURS ADMINISTRER LE PRODUIT AVANT LA TÊTÉE OU LE BIBERON.

UTILISER EXCLUSIVEMENT LA PIPETTE DOSEUSE POUR ADMINISTRATION ORALE FOURNIE DANS LA BOÎTE (SERINGOUTTE<sup>®</sup>).

**A //** Prélever à l'aide de la SERINGOUTTE<sup>®</sup> la dose prescrite.

**B //** Prendre l'enfant éveillé, l'installer en position semi-assise au creux du bras, la tête reposée sur le bras. (VOIR SCHEMA ①)

**C //** Introduire la pipette à environ 1 cm dans la bouche et la placer contre l'intérieur de la joue. Laisser téter l'enfant, puis lui donner le sein ou le biberon. Si l'enfant ne tète pas, appuyer très lentement sur le piston de la pipette afin que le produit s'écoule goutte à goutte dans la bouche, puis lui donner le sein ou le biberon. (VOIR SCHEMA ①)

**ATTENTION :** Ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration.

La solution étant aqueuse, elle peut être administrée dans un biberon de faible volume avant la tétée.

**D //** En cas de reflux gastro-œsophagien, de problèmes digestifs ou de troubles de la déglutition, ne pas administrer pur, mais dans une tétine adaptée à l'enfant après dilution dans 2 ml d'eau ou de lait selon le mode d'allaitement préconisé. (VOIR SCHEMA ③)

Laisser l'enfant téter doucement la tétine et lui retirer la tétine une fois vide, puis lui donner le sein ou le biberon.

**Rincer la Seringoutte<sup>®</sup> et la tétine à l'eau après chaque utilisation.**

Figure 9 : Mode d'administration chez l'enfant de plus de 6 mois.

## **Partie V : Les formes orales liquides**

### **1) Formulation pédiatrique**

La galénique doit permettre de formuler des spécialités adaptées à la population pédiatrique si particulière, en raison de son hétérogénéité. En effet, le terme « enfant » est un terme générique qui recouvre des individus totalement différents d'un point de vue de l'âge et du poids.

Les difficultés viennent du fait que les informations disponibles sur l'acceptabilité des différentes formes galéniques existantes (comme la taille, le goût ...), sur la tolérance et la sécurité des excipients employés en fonction de l'âge et du stade de développement de l'enfant sont encore très limitées <sup>(90)</sup>.

Formuler un médicament adapté à l'enfant est donc un véritable défi pour les industriels !

#### **a) Facteurs influençant le choix de la voie d'administration**

Le choix de la voie d'administration est en effet influencé et même parfois, conditionné par certains facteurs tels que:

##### **➤ La capacité à utiliser les différentes formes galéniques :**

Cette capacité est essentiellement liée à l'âge et plus précisément au stade de développement physique (coordination des gestes ...) et intellectuel (compréhension) de l'enfant <sup>(90)</sup>.

La problématique majeure demeure dans la délimitation du seuil d'âge à partir duquel il est considéré qu'un enfant peut avaler une forme solide (comprimé, gélule ...) en toute sécurité. D'après l'ANSM, l'âge moyen de 6 ans est défini pour cela, même s'il est toujours indispensable de prendre en compte l'avis du patient et d'en évaluer sa capacité. La voie orale demande également certaines exigences concernant les caractéristiques de la forme pharmaceutique comme le goût, l'odeur ou encore la texture, qui sont des facteurs essentiels pour l'acceptabilité et l'adhérence au traitement des jeunes enfants.

Le cas particulier des comprimés buccaux ou sublinguaux nécessite en plus, de la part de l'enfant, une capacité à conserver le médicament sur son site d'absorption.

Enfin, toute voie sollicitant des administrations répétées est à éviter du fait du caractère inconfortable et du stress potentiel provoqué par chaque prise du médicament.

##### **➤ Type de pathologie (aiguë ou chronique) :**

En cas de pathologie aiguë, associée fréquemment à une douleur ou une fièvre, les enfants peuvent se montrer moins coopératifs. Les formes liquides sont alors préférées pour écarter tout risque de débat et d'étouffement. Dans le cas d'intoxication ou de toute autre pathologie présentant des vomissements dans le tableau clinique, les voies d'administration rectale et parentérale semblent être les plus appropriées.

En cas de pathologie chronique nécessitant des traitements continus au long cours, les enfants doivent être « formés », dès leur plus jeune âge (vers 3-5 ans), à l'administration de formes solides <sup>(91)</sup>. Des injections régulières peuvent être tolérées à condition que des techniques appropriées de distraction de la douleur soient mises en place. Dans tous les cas, il est préférable d'offrir une large gamme de formes galéniques afin que les patients ainsi que le personnel soignant aient le choix pour que l'observance sur une longue durée soit respectée.

➤ Facilité d'administration par le personnel soignant :

Bien que la préférence de l'enfant envers une forme galénique soit importante, il est également utile de prendre en compte le degré de facilité d'administration par le personnel soignant, à savoir parents, infirmiers, instituteurs etc... La voie rectale est un exemple simple de voie d'administration pouvant ne pas très être appréciée et par conséquent, poser problème dans certaines situations. Il faut donc trouver des formes pharmaceutiques pertinentes qui faciliteront l'administration des médicaments.

➤ Comportements liés à l'adolescence :

L'adolescence est une période particulière dans la vie de l'enfant où des comportements tels que la rébellion ou la recherche de la discrétion peuvent s'installer. C'est également la catégorie de la population parmi laquelle l'inobservance est la plus élevée <sup>(91)</sup>. Il est donc essentiel de prendre en considération ces facteurs de changements lors du développement de médicaments destinés à cette population spécifique. De plus, le personnel soignant doit être vigilant face à d'éventuels changements pour éviter une inobservance au traitement.

➤ Milieu culturel :

Les différences culturelles peuvent influencer le choix des arômes. En effet, le goût est propre à chacun et varie selon la voie d'administration. Egalement, certains goûts seront plus ou moins appréciés entre régions voire même entre pays d'Europe.

## b) Les différentes formes galéniques

➤ Voie orale :

L'administration des médicaments par voie orale est le cas le plus rencontré chez l'enfant, ainsi de nombreuses formes galéniques existent. Pour les formes orales, le goût constitue un paramètre critique qui conditionne l'acceptabilité chez l'enfant.

Parmi les formes galéniques on retrouve les **formes liquides** qui regroupent <sup>(92)</sup> :

- les solutions : elles sont obtenues par une mise en solution et dissolution du ou des principes actifs en phase aqueuse <sup>(93)</sup>. Cette forme n'est applicable qu'aux principes actifs solubles et présentant des caractéristiques de goût favorable.

- les sirops : ce sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65%, leur donne la consistance, assure une conservation bactériologique sous certaines

conditions et permet également de masquer le goût indésirable de certains principes actifs <sup>(93,94)</sup>. Le saccharose, considéré comme excipient à effet notoire, peut être substitué par du glucose, du fructose, du sucre inverti ou d'autres sucres. Les polyols de saveur sucrée (comme glycérol, sorbitol, xylitol) ainsi que les édulcorants artificiels et des épaississants peuvent également être employés afin d'obtenir des sirops « sans sucre ».

- les suspensions : elles résultent de la dispersion d'un ou plusieurs principes actifs solides en fines particules insolubles dans un liquide <sup>(93)</sup>. Elles sont privilégiées lorsque le principe actif ne peut être dissous dans l'eau ou lorsque le principe actif possède des caractéristiques de goût défavorable <sup>(92)</sup>. Les suspensions permettent également, vis-à-vis des solutions, un dosage en principe actif plus important, ce qui contribue à réduire le volume d'administration. Lors de l'utilisation, les suspensions nécessitent d'être correctement agitées afin de garantir la conformité et l'homogénéité du dosage.

- les émulsions : résultent du mélange stable de deux liquides non miscibles dont l'un est l'eau et l'autre, en général, l'huile. Un agent émulsionnant est souvent ajouté pour stabiliser la préparation <sup>(94)</sup>.

Egalement, des **formes solides** <sup>(92)</sup> peuvent être administrées par voie orale telles que :

- les comprimés : ils sont souvent inappropriés à un usage pédiatrique en raison de leur dosage et de leur taille <sup>(93,94)</sup>. Les mini-comprimés sont préférés et peuvent permettre une adaptation du dosage.

- les gélules : elles sont formées de deux capsules cylindriques s'emboitant l'une dans l'autre et constituées de poudres ou de granulés. Si elles ne sont pas gastro-résistantes, les gélules ont l'avantage de pouvoir être ouvertes et mélangées à l'alimentation ou à un liquide pour en faciliter l'administration <sup>(94)</sup>.

- les formes effervescentes : incluent les comprimés, les poudres et les granulés qui se dissolvent préalablement dans de l'eau avant administration <sup>(94)</sup>.

- les formes orodispersibles comprennent les comprimés orodispersibles et les lyophilisats qui se placent dans la bouche où ils se dissolvent ou fondent rapidement sur la langue. Elles offrent les avantages d'être faciles à administrer en évitant le risque de fausse route ou de crachat de la dose. Contrairement à d'autres formes sèches classiques, le goût représente un paramètre essentiel de formulation de ces formes, surtout chez les enfants <sup>(91,92)</sup>.

➤ Voies buccale et sublinguale :

Les formes galéniques de ces voies sont destinées à rester en contact avec la muqueuse buccale, sans être avalées lors de l'administration. Leur avantage est d'éviter l'effet de premier passage hépatique. L'applicabilité de ces formes à la population pédiatrique nécessite une évaluation d'un point de vue de sécurité d'administration et d'observance, qui vont dépendre essentiellement de l'âge des patients <sup>(91)</sup>.

➤ Voie nasale :

Cette voie est principalement destinée à une action locale au niveau de la muqueuse nasale et des tissus sous-jacents. Parmi les formes galéniques, on retrouve les gouttes nasales, les préparations pour pulvérisation nasale et les poudres nasales.

*Nb : Aux Etats-Unis, cette voie est utilisée pour un vaccin antigrippe chez les enfants.*

➤ Voie rectale :

La voie rectale peut être utilisée pour obtenir un effet local ou systémique. La voie rectale peut se présenter comme une réelle alternative aux autres voies d'administration invasive. Parmi les formes galéniques, on retrouve les suppositoires, les gels, les lavements et les pommades.

➤ Voie cutanée :

La voie cutanée se caractérise par une plus grande perméabilité des substances actives chez la population pédiatrique en raison d'un taux d'hydratation de la couche cornée plus important et d'un rapport surface corporel/poids plus élevé comparé à l'adulte <sup>(93,94)</sup>.

➤ Voie parentérale :

Les enfants, gravement malades, peuvent nécessiter de traitements médicamenteux lourds, fréquemment administrés par voie parentérale. Les patients les plus concernés par cette voie sont généralement les nouveau-nés <sup>(94)</sup>.

➤ Voie pulmonaire :

L'inhalation représente une voie efficace pour une administration locale des principes actifs au niveau des poumons, par exemple, dans le traitement de l'asthme ou de la mucoviscidose. L'utilisation de cette voie dépendra essentiellement de l'âge du patient car cela nécessite une certaine « coordination main-poumon ». Mais il existe des chambres d'inhalation pour enfants et nourrissons afin de faciliter l'administration des médicaments par cette voie. On peut aussi utiliser les aérosols électriques.

### c) Choix de la forme en fonction de l'âge

Un des éléments-clés dans le développement des médicaments à usage pédiatrique est de trouver la forme la mieux adaptée en fonction de l'âge du patient. Très peu d'études ont expertisé l'utilisation de différentes formes galéniques chez la population pédiatrique. De simples constats ont été faits, à partir d'analyses de prescriptions médicales, sur l'existence de différences inter-individuelles <sup>(95)</sup>.

Ainsi, des enfants du même âge peuvent avoir des capacités différentes vis-à-vis des formes galéniques. L'acceptabilité envers certaines formes va dépendre de plusieurs facteurs comme l'humeur de l'enfant, la pathologie, les habitudes culturelles et/ou

familiales. Egalement, des différences importantes peuvent être mises en évidence selon les propriétés de formulation telle que le goût.

#### d) Choix de la forme en fonction du goût

Le sens du goût chez l'homme est une perception chimio-sensorielle qui provient de la stimulation des cellules sensorielles des bourgeons gustatifs localisés sur la langue et le voile du palais <sup>(96)</sup>. De façon innée, l'enfant rejette violemment le goût amer, ce qui est souvent le cas des principes actifs, ceci étant un mécanisme ancestral préventif contre l'ingestion des produits toxiques. Le goût devient donc un facteur critique dans l'observance médicamenteuse, en particulier dans le cas de traitements chroniques en pédiatrie, où l'acceptabilité du traitement est strictement corrélée au goût agréable de la préparation à administrer <sup>(97)</sup>.

L'addition des arômes et/ou des édulcorants est une approche souvent utilisée pour pallier le goût indésirable d'une formulation destinée à l'enfant, notamment pour les formes liquides orales <sup>(97)</sup>.

### 2) Difficultés à choisir la forme galénique adaptée à l'enfant

La population pédiatrique est considérée comme étant particulièrement à risque en raison, notamment pour les nouveau-nés, d'une faible maturité digestive et métabolique, et du manque de spécialités adaptées à l'enfant, que ce soit en terme de dosage, ou de forme galénique. En effet, adapter à l'enfant des spécialités destinées aux adultes pose des problèmes de sécurité et d'administration <sup>(98)</sup>.

Chez l'enfant, la forme pharmaceutique d'un médicament administré par voie orale influence l'efficacité et la sécurité du médicament, son acceptabilité et, par conséquent, son administration. Le choix d'une forme orale adaptée à l'enfant constitue un véritable enjeu clinique, pratique et économique, aussi bien pour les chercheurs lors du développement de médicaments, que pour les soignants dans la pratique courante <sup>(99)</sup>.

De plus, l'ANSM recommande de ne pas administrer de formes orales solides à un enfant de moins de 6 ans, à cause d'un risque de fausse route. De ce fait, les spécialités sont, le plus souvent, prescrites en dehors du cadre de leur AMM. Les spécialités destinées à un usage pédiatrique sont trop peu nombreuses à ce jour. Parmi les spécialités, quelques paradoxes existent comme l'existence d'indication chez l'enfant sans que la présentation soit adaptée pour autant. On se rend compte alors des risques encourus pour l'enfant et de la difficulté du choix de la forme pharmaceutique pour l'administration d'un médicament par voie orale adaptée à l'enfant.

De plus, les essais cliniques sont difficiles à mener chez les enfants notamment en raison de difficultés éthiques, techniques et logistiques <sup>(100)</sup>.

A ces difficultés de mise en place des essais, s'ajoutent des problèmes de faible rentabilité économique. En effet, les populations cibles sont souvent limitées, parfois même très restreintes, comme dans le cas de médicaments orphelins. De plus, le coût de développement galénique est plus élevé pour des formes pédiatriques que pour des

formes adultes : l'industriel doit prévoir différentes posologies en fonction du poids et une présentation pharmaceutique adaptée permettant une administration facile et sûre. L'AFSSAPS, puis l'ANSM, ont joué un rôle moteur pour le développement d'un statut européen de spécialités pédiatriques. Un règlement européen (n° 1901/2006) est entré en vigueur le 26 janvier 2007 <sup>(101)</sup>.

Le règlement pédiatrique européen a pour but :

- de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique
- d'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches cliniques d'une grande qualité.

Il convient d'atteindre ces objectifs sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population.

Afin de favoriser le développement de médicaments adaptés à l'enfant, ce règlement pédiatrique européen impose désormais aux firmes pharmaceutiques de soumettre un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) auprès du Comité européen pédiatrique <sup>(102)</sup>. Le PIP doit justifier explicitement le choix de la forme pharmaceutique développée.

Ce système s'applique aux nouveaux produits en cours de développement, afin que les développements pédiatriques soient inclus dans le plan de développement global du nouveau principe actif, mais s'applique aussi aux médicaments déjà autorisés, y compris ceux n'étant plus couverts par un brevet.

Pour les médicaments commercialisés n'étant plus protégés par leur brevet pharmaceutique, le *Paediatric-use marketing authorisation (PUMA)* assure aux industriels qui développeraient une nouvelle forme pharmaceutique destinée à la population pédiatrique une extension de 8 à 10 ans de leur brevet <sup>(103)</sup>. Cependant, le manque de données sur l'acceptabilité des formes orales en fonction de l'âge ou sur l'influence de la forme pharmaceutique sur l'efficacité du médicament rend difficile le choix d'une forme galénique chez l'enfant.

Les préparations pédiatriques sous forme buvable permettent une meilleure adaptation aux modifications de posologie et une administration plus aisée pour les parents et les soignants. Mais l'ensemble des médicaments à usage pédiatrique est restreint du fait qu'ils soient coûteux et peu rentables à développer.

### 3) Intérêts des formes orales liquides en pédiatrie

Idéalement, un médicament pédiatrique sous forme orale doit être efficace, bien toléré, peu coûteux et avoir une bonne saveur et odeur avec, si possible, un aspect agréable. Très souvent, le personnel infirmier hospitalier a recours à des pratiques non « conformes », voire même non recommandées, qui ne permettent pas une bonne maîtrise de la dose à administrer et qui peuvent générer des erreurs dans le traitement de l'enfant <sup>(99)</sup>. Ainsi, on observe fréquemment dans les services cliniques pédiatriques le broyage de comprimés pelliculés, voire même gastro-résistants, l'utilisation de dosages inadaptés aboutissant à la réalisation de doubles dilutions, la mise en solution ou en suspension des spécialités dans un véhicule inadapté (eau, lait, jus de fruit, compote...) <sup>(99, 104)</sup>. De même, pour résoudre dans certains cas une difficulté d'administration, le personnel soignant est amené à administrer une spécialité par une voie différente de

celle indiquée par l'AMM, avec notamment l'utilisation de spécialités injectables par voie orale sans prise en compte du pH des solutions, de leur osmolarité, de la présence d'excipients éventuellement incompatibles avec la voie orale et pour laquelle la biodisponibilité orale est totalement inconnue <sup>(99, 104)</sup>.

Actuellement, peu de spécialités sont destinées à l'usage pédiatrique. C'est pourquoi, quand il n'y a pas d'autres choix, certaines spécialités sont prescrites en dehors du cadre de leur AMM.

Ainsi, les formes liquides buvables prêtes à l'emploi avec un système de dosage adapté sont une solution de choix pour la pédiatrie, réduisant ainsi les risques d'erreurs. Leur utilisation est facile pour le personnel soignant et pour les parents.

Parmi les formes liquides on retrouve <sup>(92)</sup> :

- les sirops
- les solutions, les émulsions et les suspensions buvables
- les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables
- les gouttes buvables
- les poudres pour gouttes buvables
- les poudres et granulés pour sirops

Ces formes sont conditionnées soit sous forme « unidoses » tels que les ampoules ou les sachets, soit sous forme « multidoses » tels que les sirops, émulsions, solutions ...

Les avantages et les inconvénients des formes galéniques liquides par voie orale sont énumérés dans le tableau 11 et seront ensuite détaillés.

<b>Formes liquides orales</b>	
 <b>Avantages</b>	 <b>Inconvénients</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- homogénéité de la solution</li> <li>- facile à avaler</li> <li>- pas de problème de déglutition</li> <li>- personnalisation de la dose</li> <li>- précision de la dose à administrer</li> <li>- principes actifs mieux tolérés et absorbés</li> <li>- masquer un goût désagréable</li> <li>- meilleure biodisponibilité donc action plus rapide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- conservation limitée</li> <li>- instabilité, contamination microbienne</li> <li>- conditionnement encombrant, lourd et fragile</li> <li>- pas facile à doser</li> <li>- impossibilité de masquer le goût du principe actif (rare)</li> <li>- ne peut pas être utilisé chez un patient inconscient</li> <li>- coût important</li> </ul>

**Tableau 11** : Les avantages et les inconvénients des formes orales liquides



- Les formes liquides sont dites « homogènes » car le ou les principes actifs sont répartis de façon homogène dans la solution.
- Ces formes sont faciles à avaler et ne posent pas de problèmes de déglutition chez les patients. Ceci est un avantage surtout chez les enfants qui ne peuvent pas avaler de formes solides avant l'âge de 6 ans (selon l'ANSM).
- La dose à administrer avec les formes orales liquides peut être un avantage ou, au contraire, un inconvénient. En effet, avec les formes « unidoses », la dose contenue dans un sachet ou une ampoule est précise et unique.

Quant aux formes liquides « multidoses », elles permettent de délivrer plusieurs doses et le plus souvent la dose à administrer sera fonction du poids de l'enfant. Cela se fera grâce à une pipette graduée.

Ainsi, les formes liquides permettent une bonne adaptation de la dose en fonction de l'âge et du poids par un simple calcul du volume à administrer selon la concentration en principe actif. Cela permet donc de limiter les erreurs de dosage <sup>(105)</sup>.

Une particularité de ces formes est, dans la majorité des cas, de contenir un dispositif pour son administration, indispensable pour un dosage précis <sup>(99, 106)</sup> :

- les cuillères fournies par le fabricant sont les plus classiques, par exemple des cuillères-mesures ou des gobelets-doseurs. Leur précision est limitée : seuls les médicaments à marge thérapeutique relativement large, nécessitant des posologies de l'ordre de 5 à 15 mL, peuvent être dosés par ce genre de système.
- les pipettes graduées et les seringues orales, par leur plus grande précision, sont mieux adaptées à une utilisation chez les jeunes enfants, en permettant un contrôle de l'administration mais également en autorisant l'administration de principes actifs à marge thérapeutique étroite.
- les pipettes compte-gouttes sont privilégiées dans le cas d'administration de faibles volumes.

Mais, sur de nombreuses prescriptions, il peut être noté « 1 cuillère à soupe ou 1 cuillère à café » ce qui correspond au moyen d'administration du médicament. On peut alors comprendre qu'il est difficile d'être précis dans ces cas-là et qu'il y aura des variabilités de la dose reçue chez l'enfant.

- L'un des objectifs des formes buvables va être de masquer un goût éventuellement désagréable du médicament, mais aussi de certains excipients. L'arôme à utiliser peut être déterminé en fonction du type de goût à masquer (amertume, acidité, salinité...). L'amélioration de la saveur et de l'odeur permet d'assurer une meilleure observance du patient à son traitement, et cela particulièrement en pédiatrie <sup>(107)</sup>.

- La biodisponibilité, définie comme la part du médicament administrée qui atteint la circulation et la vitesse à laquelle elle l'atteint, est fonction d'une part de la libération du principe actif (délitement puis solubilisation) et d'autre part de l'absorption (passage intestinal et effet de premier passage). Pour une molécule donnée, la biodisponibilité est caractéristique d'une forme galénique et d'une voie d'administration. Avec les formes liquides, il n'y a pas de délitement du principe actif dans l'organisme. Ainsi, la biodisponibilité est meilleure et l'action du médicament plus rapide <sup>(108)</sup>. Egalement, les

formes liquides ne posent pas de problème de désintégration ou de dissolution (notamment pour les solutions), ce qui se caractérise par une biodisponibilité in vivo plus élevée comparativement aux formes sèches



- Etant donnée la nature du milieu liquide, ces formes galéniques présentent des problèmes de stabilité concernant la dégradation du principe actif et la contamination microbienne <sup>(107)</sup>. Elles nécessitent, dans la plupart des cas, l'addition de conservateurs antimicrobiens, d'antioxydants ou d'agents tampons qui sont potentiellement toxiques <sup>(109)</sup>.

Par exemple, les sirops, préparations aqueuses de saveur sucrée, ont une conservation limitée à cause de leur teneur en sucre. Si la solution est altérée, on remarquera une cristallisation du saccharose. Egalement, ces agents sucrants, destinés à masquer le goût du principe actif, pourraient être à l'origine de caries dentaires ou au long cours, provoquer des déséquilibres de diabète <sup>(105)</sup>.

D'un point de vue santé publique, aujourd'hui, de plus en plus d'enfants présentent des intolérances au lactose ou à d'autres agents sucrants. Beaucoup de formes liquides en contiennent et ne seront donc pas adaptées pour ces enfants. Il faudra alors trouver une autre alternative thérapeutique.

De plus, l'ajout de colorants pour masquer le goût du principe actif est un facteur supplémentaire qui altère la solution et donc sa conservation.

- Certaines formes orales liquides sont sous forme de poudre et doivent être reconstituées avant leur utilisation. A l'état de poudre, la conservation du médicament est longue (minimum deux ans), mais une fois reconstitué, le médicament ne se conserve plus que deux à trois semaines.

Ce type de procédé est intéressant pour les principes actifs instables en milieu liquide et pour lesquelles la forme galénique liquide est indispensable.

- La plupart des formes « multidoses » sont conditionnées en flacons en verre. Ces derniers sont lourds, encombrants et donc fragiles <sup>(107)</sup>. Pour les personnes qui se déplacent ou voyagent beaucoup, il est alors difficile de transporter ce type de médicaments. Le conditionnement n'est donc pas pratique et peut donc être un problème. De plus, les formes orales liquides nécessitent des conditions de conservation particulière (température, lumière...). Celles-ci doivent être respectées pour éviter un risque de dégradation du principe actif, de formation de composés toxiques ou de contamination microbienne de la solution.

- Malgré l'utilisation d'aromatisants, d'exhausteur de goût ou de sucre, il est parfois impossible de masquer le goût du principe actif comme, par exemple, avec la quinine.

- Enfin, lorsqu'une personne est inconsciente, la voie orale ne peut pas être utilisée pour éviter que cette dernière s'étouffe.

- D'un point de vue économique, les difficultés rencontrées par l'industrie pharmaceutique lors de la mise au point d'une forme orale liquide (défaut de stabilité, mise au point du goût ...) en font une forme coûteuse pour la Sécurité Sociale et les patients. De plus, le coût élevé d'un médicament peut limiter ou retarder l'accès des patients au traitement, en particulier dans les pays en voie de développement, et diminuer l'observance médicamenteuse.

#### 4) Avantages et Inconvénients par rapport aux formes orales solides

Le choix d'une forme pharmaceutique pour l'administration d'un médicament par voie orale se fait généralement entre une forme liquide (sirop, suspension, gouttes buvable...) ou une forme solide (comprimés, gélules, granulés...).

Alors que la forme liquide était historiquement considérée comme la plus adaptée à l'enfant, les données récentes sur l'acceptabilité des formes solides en pédiatrie ont conduit à une évolution des idées reçues : la forme orale liquide n'est désormais plus considérée comme la référence absolue chez l'enfant.

Ainsi, nous allons voir les avantages et les inconvénients des formes orales solides par rapport aux formes orales liquides.

Comme nous venons de le voir dans la partie précédente, la forme orale liquide, présente l'avantage d'être facile à avaler pour les enfants dès leur plus jeune âge et d'être bien acceptée grâce à des arômes attractifs. L'efficacité des médicaments commercialisés sous forme liquide a le plus souvent été démontrée au cours d'essais cliniques et leur dosage est adapté à la posologie pédiatrique. Cependant, l'acceptabilité d'une forme liquide par l'enfant peut être remise en cause par de nombreux facteurs, en particulier lors de traitements au long cours. Parmi ces facteurs, le volume de liquide à avaler par prise est l'un des plus contraignants.

Les recommandations de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)<sup>(110)</sup>, selon lesquelles ce volume ne devait pas excéder 5 mL chez l'enfant de moins de 5 ans et 10 mL au-delà, sont difficiles à respecter. Egalement, de nombreux principes actifs ont un goût amer difficile à masquer dans une formulation liquide. De plus, l'acceptabilité du goût d'un médicament par l'enfant, très différente de celle de l'adulte et dépendante des habitudes culturelles, est délicat à évaluer en raison du manque de références et d'échelles de mesures validées.

Selon l'EMA, les formes orales solides « monodoses », plus stables, plus transportables et mieux adaptées au mode de vie des adolescents et des enfants en âge scolaire, sont préférables à la forme orale liquide dès l'âge de 6 ans, ou dès l'âge de 3 ans chez les enfants atteints de maladies chroniques et recevant plusieurs médicaments. En effet, l'utilisation de formes solides chez ces enfants impliquerait l'administration de volumes moindres et favoriserait une meilleure observance du traitement.

D'autre part, la cinétique d'absorption du principe actif ne pouvant pas être modifiée dans une formulation liquide, la fréquence d'administration des formes orales liquides peut compliquer l'organisation des soins, en particulier pour les enfants en âge scolaire, avec un impact important sur le mode de vie des enfants et des soignants.

Contrairement à la forme liquide, la forme solide permet une modification de sa cinétique d'absorption du principe actif (notamment avec les formes à libération

prolongée) dans le but d'optimiser et de réduire les fréquences d'administration afin d'améliorer l'observance médicamenteuse.

Le manque de stabilité chimique et microbiologique de ces formes impose l'ajout de conservateurs et d'autres excipients dont l'innocuité n'est pas démontrée chez l'enfant (111).

Les formes orales solides sont composées d'excipients plus neutres et en moindres quantités que les formes orales liquides. Cependant, certains agents sucrants (aspartame, lactose) peuvent provoquer des intolérances chez les enfants.

La reconstitution des suspensions, le calcul et la mesure du volume à administrer sont des étapes fastidieuses et peuvent être sources d'erreurs pour les parents et les soignants.

Enfin, les conditions de conservation des formes orales liquides sont souvent mal respectées au domicile ou dans les services de soins. Alors que les formes orales solides ne nécessitent pas de conditions de conservation particulière.

Les formes orales liquides sont des traitements coûteux : d'une part, leur courte date de péremption est responsable d'un gaspillage conséquent et d'autre part, leur conditionnement et volume nécessitent des conditions de stockage importantes.

La majorité des formes orales liquides « multidoses » sont conditionnées dans des flacons en verre, encombrants et difficiles à transporter. L'avantage des formes orales solides est son conditionnement sous forme de blisters « unidoses », peu encombrants, peu fragiles et surtout faciles à transporter.

Ainsi, les facilités de transport, de stockage et de développement des formes solides par rapport aux formes liquides contribuent à réduire les coûts de prise en charge par la Sécurité Sociale et donc pour le patient.

→ En résumé, les formes liquides représentent les formes les plus adaptées aux enfants en bas âge (de la naissance jusqu'à l'âge de 6 ans) pour lesquels un risque de « fausse route » est avéré lors de l'administration d'un comprimé ou d'une gélule. La facilité d'administration ainsi que leurs goûts attractifs pour masquer l'odeur d'un ou plusieurs principes actifs représentent leurs principaux avantages. Cependant pour être accepté par les enfants et rester stable chimiquement et microbiologiquement, l'ajout de conservateurs et d'autres excipients peut entraîner des effets notoires ou des réactions d'hypersensibilité chez les enfants.

Enfin, ces formes liquides permettent une bonne adaptation de dose en fonction de l'âge et du poids par un simple calcul du volume à administrer selon la concentration en principe actif, ce qui est un avantage mais également un risque d'erreur d'administration.

Les formes solides présentent des avantages tels qu'une stabilité chimique et microbiologique, un conditionnement peu encombrant ainsi qu'une grande précision de dosage comparativement aux formes liquides. Elles offrent également les possibilités de réaliser un enrobage de la forme finale permettant le masquage d'un goût indésirable et de développer des formulations à libération modifiée pour optimiser la cinétique du médicament. L'inconvénient majeur réside cependant dans l'acceptabilité chez l'enfant en bas âge en raison des difficultés à avaler les formes solides (risque de dysphagie).

Le tableau 12 présente les avantages et les inconvénients des formes pharmaceutiques orales liquides et solides que nous venons de détailler ci-dessus.

<b>Formes orales liquides</b>	<b>Formes orales solides</b>
 <p><u>Avantages</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- faciles à avaler</li> <li>- flexibilité des doses (dose-poids)</li> <li>- masquer le goût du principe actif</li> </ul>	 <p><u>Avantages</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bonne stabilité chimique et microbiologique</li> <li>- mise au point galénique simple</li> <li>- transportabilité (peu encombrant)</li> <li>- optimisation de la cinétique (forme retard)</li> <li>- goût du principe actif masqué par l'enrobage</li> <li>- conditionnement monodose</li> <li>- coût</li> </ul>
 <p><u>Inconvénients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- volume à administrer</li> <li>- faible stabilité chimique et microbiologique</li> <li>- conservateurs et excipients à effets notoires</li> <li>- cinétique du principe actif non modifiable</li> <li>- risques d'erreurs d'administration</li> <li>- difficultés galéniques de mise au point</li> <li>- coût</li> </ul>	 <p><u>Inconvénients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- difficile à avaler pour les jeunes enfants</li> <li>- flexibilité des doses limitée</li> </ul>

**Tableau 12** : Comparatif des avantages et des inconvénients des formes orales liquides et solides

## 5) Moyens d'administrations de ces formes et conseils d'utilisation

Ces formes sont :

- soit prêtes à l'emploi
- soit obtenues par dilution préalable dans un solvant
- soit obtenues à partir de poudres ou de granulés qu'on remet en solution ou en suspension au moment de l'emploi

Sur son site internet, l'ANSM émet plusieurs conseils à savoir :

- *N'utilisez pas n'importe quel dispositif d'administration : ils ne sont pas universels, mais sont spécifiques du médicament avec lesquels ils sont délivrés.*
- *Conservez le dispositif d'administration avec le médicament correspondant, pour éviter toute confusion.*
- *Demandez conseil à un professionnel de santé en cas de perte du dispositif, de doute sur son utilisation ou sur la prescription.*
- *Lisez attentivement la notice du médicament : elle contient notamment toutes les informations pratiques pour utiliser correctement le dispositif d'administration.*

Aussi, les professionnels de santé ont un rôle déterminant dans les conseils qu'ils prodiguent aux patients :

- ils doivent notamment s'assurer de la bonne compréhension de la posologie et du mode d'administration du médicament par le patient. Il est recommandé que le professionnel de santé regarde, avec son patient, le dispositif d'administration afin d'être sûr qu'il en ai compris son utilisation.
- ils doivent également s'assurer que le médicament qu'il prescrit ou délivre est le plus adapté. En effet, le prescripteur doit privilégier, lorsqu'il existe, le conditionnement adapté à la population ciblée.

## 6) Risques liés à l'utilisation des formes orales liquides

La reconstitution des suspensions, le calcul et la mesure du volume à administrer sont des étapes longues, délicates et sources d'erreurs pour les soignants <sup>(107)</sup>. Les erreurs médicamenteuses sont la première cause d'effets indésirables médicamenteux évitables en pédiatrie, deux tiers de ces erreurs médicamenteuses survenant au moment de l'administration. D'après une étude réalisée par l'ANSM en 2013, 85% de ces erreurs survenant chez l'enfant seraient directement attribuables à des erreurs d'utilisation au domicile <sup>(112)</sup>.

Ainsi, les erreurs d'administration les plus fréquentes résultent d'une erreur de décimale ou d'une confusion d'unité (mL et mg par exemple...) <sup>(113)</sup>.

Les instructions renseignées sur les prescriptions et les conditionnements sont mal interprétées par un tiers des parents, avec notamment une confusion fréquente entre petite et grande cuillère <sup>(113,114)</sup>.

Le manque de précisions des mesures du volume à administrer peut également conduire à une erreur de dose, un quart des parents faisant une erreur de précision de plus de 40% de la dose prescrite <sup>(107)</sup>.

Les multiples concentrations de formes orales liquides disponibles pour un même principe actif sont également un facteur de risque d'erreurs médicamenteuses <sup>(107)</sup>. Par exemple, l'*amoxicilline* existe sous plusieurs dosages : 125, 250, 500 mg/5mL.

Enfin, les différents dispositifs d'administrations (cuillères-mesures, pipettes, compte-gouttes) sont des facteurs de risque d'erreurs médicamenteuses <sup>(107)</sup>. En effet, les parents peuvent se tromper lors de l'administration du médicament soit parce qu'ils ont échangé les dispositifs d'une spécialité à l'autre, soit parce qu'ils se trompent dans la quantité à administrer à l'aide des dispositifs.

L'ANSM a été destinataire de nombreux signalements de risques d'erreurs ou d'erreurs médicamenteuses en lien avec ces dispositifs d'administration. Parmi les signalements d'erreurs médicamenteuses avérées, plus d'un tiers ont entraîné un effet indésirable, dont une moitié d'effets indésirables graves <sup>(115)</sup>.

La majeure partie des erreurs signalées est survenue au domicile des patients et est réalisée par les patients eux-mêmes ou par un membre de leur famille, notamment les parents. Ces erreurs touchent en effet principalement les nourrissons et les enfants âgés de 2 à 11 ans.

Une erreur médicamenteuse est toujours multifactorielle. Cependant, l'analyse des signalements met en évidence que les causes principales sont liées à une erreur humaine (administration par exemple du médicament A avec le dispositif d'un médicament B), une incompréhension des modalités d'utilisation du dispositif fourni,

voire de la prescription (administration par exemple de X pipettes ou seringues au lieu de X gouttes prescrites) <sup>(115)</sup>.

D'autres signalements mettent en cause directement le dispositif d'administration du fait, par exemple, de la présence d'une double graduation ou d'un manque de lisibilité. Ces dispositifs d'administration diffèrent selon les spécialités : pipettes en fonction du poids, cuillères-mesure, pipettes compte-gouttes... Ils sont représentés ci-dessous et sont donc souvent soumis à des confusions de la part des parents.



**Figure 10** : Exemple de la spécialité Advil® contenant une pipette en fonction du poids



**Figure 11** : Cuillère-mesure de 2,5 mL ou 5mL fournie avec certains médicaments



**Figure 12** : Exemple de la spécialité Célestène® contenant une pipette compte-gouttes

Dans ce contexte, l'ANSM a en premier lieu engagé une réflexion en lien avec le « Groupe de Travail Erreurs médicamenteuses », composé de professionnels de santé de terrain, dans un but d'amélioration et de sécurisation des dispositifs fournis avec les solutions buvables de médicaments. Pour se faire, des recommandations à destination des laboratoires pharmaceutiques ont été proposées.

L'ANSM lance, par ailleurs en 2013, une campagne d'informations et de sensibilisation destinée aux patients et à leurs proches via la diffusion d'une affichette (voir figure 10) rappelant les quatre règles clés pour limiter le risque d'erreur.

**ansm**  
Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

**Ne vous mélangez pas les pipettes !**

Un dispositif d'administration = un médicament

Les seringues orales, les pipettes, les cuillères-mesure et les compte-gouttes sont des dispositifs d'administration que vous pouvez trouver dans les boîtes de certains médicaments.

Un dispositif d'administration, s'il est mal utilisé, peut délivrer une dose trop importante ou insuffisante du médicament : il peut alors devenir dangereux ou inefficace.

Le dispositif d'administration est conçu uniquement pour le médicament qui vous a été délivré.

Des règles simples vous permettront d'éviter les erreurs :

- ◆ Gardez toujours le dispositif d'administration dans la boîte du médicament associé pour ne pas le mélanger avec un autre.
- ◆ En cas de perte du dispositif ou de doute sur son utilisation, demandez conseil à un professionnel de santé.
- ◆ Lisez toujours attentivement la notice du médicament. Cette dernière contient des informations importantes pour l'utilisation des dispositifs d'administration.

**Figure 10** : Affiche de la campagne d'information et de sensibilisation lancée par l'ANSM

En conclusion, une part importante de la recherche pédiatrique est aujourd'hui consacrée au développement et à l'évaluation des formes orales chez l'enfant. Les formes orales liquides semblent être les plus adaptées à l'enfant mais présentent toutefois de nombreux inconvénients : rejet du liquide par l'enfant, excipients potentiellement toxiques, risques d'erreurs d'administration, coûts élevés... Une alternative intéressante à la forme orale liquide est la forme orale solide, monodose, stable, transportable et mieux adaptée au mode de vie des enfants en âge scolaire ou atteints de maladies chroniques. Des formes orales « innovantes » arrivent progressivement sur le marché français à savoir des mini-comprimés d'un diamètre inférieur à 3mm, des microgranules pelliculés ou encore des formes à désintégration immédiate qui se désintègrent dans la bouche en 5 à 30 secondes sans eau. Ces formes innovantes semblent être mieux acceptées par les enfants et donc prometteuses pour l'industrie pharmaceutique.

## **Conclusion :**

Les connaissances concernant le métabolisme de la vitamine D ont beaucoup évolué ces dernières années. Il est désormais établi que la vitamine D agit comme une hormone stéroïdienne pléiotrope via un récepteur nucléaire, en activant la transcription de plus de 500 gènes. Ces effets dépassent largement le bénéfice sur le métabolisme osseux et des rôles potentiels sur les maladies musculaires, cardiovasculaires, inflammatoires, auto-immunes ou encore sur les cancers... ont été rapportés dans de nombreuses études au cours de ces dernières années. Mais ces études sont, pour la plupart, que de type observationnel, et elles doivent maintenant être confirmées par des études interventionnelles randomisées et en double aveugle afin de pouvoir attribuer à la vitamine D des effets précis qui pourraient, s'ils venaient à se confirmer, être d'une grande utilité en terme de santé publique et de recommandations nutritionnelles.

En France, l'ANSES (*Agence Nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail*) a établi en 2016, les valeurs d'Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) en vitamine D, pour la population française : de 5 µg/j chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 3 ans, à 10 µg/j chez les enfants de moins de 3 ans, les femmes enceintes et allaitantes et jusqu'à 15 µg/j chez la personne âgée.

La principale source de vitamine D est la synthèse cutanée qui a été très longtemps considérée comme pouvant couvrir 50 à 70% des besoins en vitamine D. Cependant, un certain nombre de facteurs tels que la saison, l'horaire d'exposition, la latitude, l'utilisation de crèmes solaires et surtout la pigmentation cutanée de chacun, tendent à diminuer ce pourcentage.

La deuxième source de vitamine D est l'alimentation. Cependant, les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits peu courant dans notre alimentation et plus particulièrement dans la population infantine.

De ce fait, l'hypovitaminose D est souvent sous-diagnostiquée dans la population et cela dès le plus jeune âge. D'autant plus que les symptômes d'un déficit ou d'une carence en vitamine D sont peu spécifiques et frustrés : asthénie générale, douleurs ostéo-musculaires et hypotonie musculaire.

La prévention étant peu efficace et les études montrant un déficit général en vitamine D chez les enfants, des recommandations d'apports en cette vitamine ont été proposées par le Comité de Nutrition de la Société française de pédiatrie (CNSFP) en 2012 chez les nourrissons, les enfants de 18 mois à 5 ans et les adolescents de 10 à 18 ans. L'autorisation de la supplémentation en vitamine D dans les laits a également été une des mesures de prévention pour palier au déficit en vitamine D chez les enfants.

Ainsi suite à ces recommandations, on constate une augmentation des prescriptions de vitamine D chez les enfants ces dernières années. La délivrance de médicaments à base de vitamine D est alors devenue un acte courant dans la pratique officinale.

La plupart des spécialités contenant de la vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> s'administrent par voie orale, ce qui peut poser des problèmes pour leur administration. C'est le cas de l'Uvestérol D® qui, malgré les mesures de prévention prises par l'ANSM et le laboratoire CRINEX, s'est vu retirer son AMM le 6 Janvier 2017. En effet, c'est le dispositif d'administration, à savoir la pipette, du médicament qui est remis en cause.

Ainsi, il est nécessaire de développer des formulations pharmaceutiques innovantes pour améliorer la facilité d'accès du médicament aux enfants. De nouvelles voies d'administration telles que la voie orale-transmucosale ou la voie intra-nasale sont de futures voies d'administrations prometteuses chez les enfants afin de garantir la sécurité d'emploi des médicaments.

Enfin, la supplémentation en vitamine D chez les enfants dès leur plus jeune âge peut susciter des interrogations. En effet, à long terme, une forme de dépendance à cette vitamine de synthèse ne peut être exclue. Les spécialités médicamenteuses dont nous disposons en France sont à base de vitamine D synthétique et non naturelle.

Pour éviter cela, il serait judicieux de favoriser la synthèse de vitamine D endogène par une exposition mesurée et contrôlée au soleil, notamment chez les enfants. Une autre alternative au traitement de synthèse serait d'utiliser la forme naturelle de la vitamine D, qui est déjà disponible soit sous forme huileuse animale (poisson) soit sous forme végétale (levure exposée au soleil) dans certains compléments alimentaires. Le rôle du conseil à l'officine concernant cette vitamine et hormone est justifié en terme de prévention et de bénéfice sur la santé, qui ne serait plus limité à l'os.

# Liste des annexes

---

- **Annexe n°1** : Lettre adressée aux prescripteurs les informant des nouvelles recommandations à respecter lors de l'administration des spécialités Uvestérol® Vitamine ADEC et Uvestérol® D 1500 UI/mL (19 octobre 2006)
- **Annexe n°2** : Communiqué concernant les modalités d'administration de l'Uvestérol® Vitamine ADEC et Uvestérol® D 1500 UI/mL en particulier chez les nouveaux nés prématurés et chez les nourrissons nés à terme (18 mars 2011 ).
- **Annexe n°3** : Lettre adressée aux professionnels de santé les informant de la prochaine mise à disposition le 1<sup>er</sup> décembre 2014, de nouvelles formulations galéniques et présentations de leurs spécialités Uvestérol® D et Uvestérol® ADEC (25 novembre 2014)
- **Annexe n°4** : Communiqué concernant la suspension de la commercialisation de ce médicament par l'ANSM (6 janvier 2017)

➤ **Annexe n°1 :**

**Information importante de pharmacovigilance**

**UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C, solution buvable  
UVESTEROL D 1500UI/mL, solution buvable**

Madame, Monsieur

Les laboratoires CRINEX, en accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) souhaitent vous informer des **nouvelles recommandations à respecter lors de l'administration des spécialités UVESTEROL VITAMINE ADEC et UVESTEROL D 1500UI/mL.**

L'indication de l'UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C est réservée au nouveau-né (en particulier le nouveau-né prématuré) et au nourrisson présentant un risque de déficit ou de malabsorption en vitamines liposolubles A, D et E et vitamine C.

L'UVESTEROL D 1500UI/mL est indiqué dans la prévention et le traitement de la carence en vitamine D chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à cinq ans, la femme enceinte ou qui allaite et chez le sujet âgé.

L'analyse des effets indésirables rapportés avec les spécialités UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C et UVESTEROL D 1500UI/mL a mis en évidence un risque très rare, mais potentiellement grave, de survenue de malaise vagal (apnée du nourrisson pouvant entraîner une cyanose) lors de leur administration à des nouveau-nés ou des nourrissons sans pathologie apparente et âgés de moins de six mois. L'hypothèse d'un mécanisme type « fausse route » lié à une administration trop rapide du produit, directement sur l'oropharynx, paraît la plus probable.

**Aussi, afin de limiter le risque de « fausse route », nous vous demandons de respecter strictement les protocoles d'administration joints en annexe. Nous attirons votre attention sur le fait que le protocole d'administration de l'UVESTEROL VITAMINE ADEC chez le nouveau-né prématuré diffère sensiblement de celui chez le nourrisson né à terme.**

Par ailleurs, nous vous informons qu'un nouveau dispositif d'administration, la Seringoutte<sup>®</sup>, développé pour limiter le risque d'administration directe et trop rapide sur l'oropharynx du nourrisson sera mis à disposition d'ici la fin de l'année, après accord de l'AFSSAPS.

Il vous est demandé de diffuser ces informations et les protocoles standard joints en annexe à l'ensemble des utilisateurs concernés (parents, personnel médical et paramédical). Ces protocoles sont également disponibles sur le site [www.crinex.fr](http://www.crinex.fr) ou [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au centre de pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr))  
Pour tout complément d'informations, veuillez contacter le département de pharmacovigilance des Laboratoires Crinex au 01 42 53 77 09.

En vous remerciant de votre coopération,

Docteur Philippe PAULMIER  
Pharmacien responsable

## UVESTEROL VITAMINE ADEC

### PROTOCOLE D'ADMINISTRATION 1

Administration chez le nouveau-né prématuré après arrêt de l'alimentation par sonde et à l'issue de la période d'apprentissage de l'oralité (jusqu'à l'âge du terme théorique de 35-36 semaines)

Préparer le flacon et la seringue pour administration orale

Utiliser le produit à température ambiante

- Prélever à l'aide de la seringue pour administration orale la dose à administrer et la **diluer dans 2 à 3 ml de lait dans une tétine 2<sup>ème</sup> âge** (position de la « fente » pour débit lent)
- Prendre le nouveau-né et l'installer en **position semi-assise** au creux du bras (tête en légère flexion, reposée sur l'avant-bras)



- Laisser le nouveau-né téter doucement la tétine tout en surveillant ses réactions; lui retirer la tétine une fois vide

*Chez le nouveau-né ayant atteint l'âge du terme théorique (âge gestationnel minimum de 35 semaines et un poids de 1.5kg minimum) → utiliser le protocole d'administration N°2 (voir ci-après)*

## UVESTEROL VITAMINE ADEC

### PROTOCOLE D'ADMINISTRATION 2

Administration chez le nourrisson né à terme et chez le nouveau-né prématuré ayant atteint l'âge théorique (âge gestationnel minimum de 35 semaines et un poids de 1,5kg minimum)

**Ne pas administrer à un nouveau-né âgé de moins de 24 heures révolues**

- Prélever à l'aide de la seringue pour administration orale marquée « uvesterol ADEC » la dose à administrer
- Prendre le nourrisson et l'installer au creux du bras **en position semi-assise** (tête en légère flexion avant, reposée sur l'avant-bras) (voir figure 1)
- Introduire avec précaution la seringue pour administration orale dans la bouche du nourrisson en prenant soin de la placer sous la langue pour que le nourrisson « goûte » le produit. Deux modes d'administration sont préconisés en fonction de l'attitude du nourrisson :
  1. Si le nourrisson tète la seringue, appuyer **très lentement** sur le piston de la seringue afin d'accompagner naturellement l'aspiration du produit par le nourrisson (voir figure 2).
  2. Si le nourrisson ne tète pas la seringue, introduire la seringue avec précaution en prenant soin de la placer contre l'intérieur de la joue. Appuyer **très lentement, par fractions successives**, sur le piston de la seringue afin que le produit s'écoule **doucement** dans la cavité buccale (voir figure 3)
- Rincer la seringue pour administration orale après chaque utilisation

La solution étant aqueuse, elle est totalement miscible et peut être administrée diluée dans un peu d'eau ou de lait, dans une tétine ou un biberon de faible volume avant la tétée.



**En cas de reflux gastro-oesophagien connu, ne pas administrer le produit pur, mais le diluer obligatoirement dans un peu d'eau ou de lait (à l'exclusion du jus de fruit).**

## UVESTEROL D 1500UI/mL, solution buvable MODE D'ADMINISTRATION CHEZ LE NOURRISSON NÉ À TERME

**Ne pas administrer à un nouveau-né âgé de moins de 24heures révolues**

- ❑ Prélever à l'aide de la seringue pour administration orale la dose à administrer
- ❑ Prendre le nourrisson et l'installer au creux du bras **en position semi-assise** (tête en légère flexion avant, reposée sur l'avant-bras) (voir figure 1)
- ❑ Introduire avec précaution la seringue pour administration orale dans la bouche du nourrisson en prenant soin de la placer sous la langue pour que le nourrisson « goûte » le produit. Deux modes d'administration sont préconisés en fonction de l'attitude du nourrisson :
  1. Si le nourrisson tète la seringue, appuyer **très lentement** sur le piston de la seringue afin d'accompagner naturellement l'aspiration du produit par le nourrisson (voir figure 2)
  2. Si le nourrisson ne tète pas la seringue, introduire la seringue avec précaution en prenant soin de la placer contre l'intérieur de la joue. Appuyer **très lentement, par fractions successives**, sur le piston de la seringue afin que le produit s'écoule **doucement** dans la cavité buccale (voir figure 3)
- ❑ Rincer la seringue pour administration orale après chaque utilisation

La solution étant aqueuse, elle est totalement miscible et peut être administrée diluée dans un peu d'eau ou de lait, dans une tétine ou un biberon de faible volume avant la tétée.



**En cas de reflux gastro-oesophagien connu, ne pas administrer le produit pur, mais le diluer obligatoirement dans un peu d'eau ou de lait (à l'exclusion du jus de fruit).**

➤ **Annexe n°2 :**

Février 2011

<p style="text-align: center;"><b>INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE</b> <b>UVESTEROL D 1500UI/mL, solution buvable</b> <b>UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C, solution buvable</b></p>
--

**Madame, Monsieur**

Les laboratoires CRINEX, en accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaitent vous rappeler les recommandations à respecter lors de l'administration des spécialités UVESTEROL D 1500UI/mL et UVESTEROL VITAMINE ADEC.

Uvestérol Vitaminé ADEC est indiqué chez le nouveau-né (en particulier le nouveau-né prématuré) et le nourrisson présentant une carence en vitamines A, C, D et E. Uvestérol D 1500UI/mL est indiqué dans la prévention et le traitement de la carence en vitamine D chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à cinq ans, la femme enceinte ou qui allaite et chez le sujet âgé.

Pour rappel, en 2006, la notification de cas de malaises chez des nourrissons avait conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à rappeler l'importance de respecter les modalités d'administration de ces spécialités. Les Laboratoires CRINEX ont par ailleurs mis à disposition fin 2006 une nouvelle seringue spécifique pour administration orale permettant de limiter la projection directe de la solution dans la cavité buccale du nourrisson.

Malgré ces mesures, **de nouveaux cas de malaises ont été signalés**, notamment chez des nouveau-nés prématurés et des nourrissons âgés de moins de 1 mois. Ces cas sont principalement dus à un non respect des modalités d'administration de ces spécialités, diffusées en 2006. L'utilisation de seringues inadaptées à l'administration orale de ces produits a également été rapportée.

Aussi, afin de limiter le risque de malaise, il est important de respecter scrupuleusement les modalités d'administration de ces spécialités jointes en annexe. Nous attirons notamment votre attention sur les points suivants :

- **Lors de l'administration de Uvestérol Vitaminé ADEC à un nouveau-né prématuré** (dans les premières semaines après arrêt de l'alimentation par sonde), **la solution doit toujours être diluée dans un peu d'eau ou de lait puis administrée dans une tétine 2<sup>ème</sup> âge.**
- De même, **en cas de reflux gastro-oesophagien**, Uvestérol Vitaminé ADEC et Uvestérol D 1500UI/mL **doivent systématiquement être dilués dans un peu d'eau ou de lait, puis administrés dans une tétine ou dans un biberon de faible volume.**
- Dans les autres situations où le produit peut être administré pur, **il faut utiliser uniquement la seringue pour administration orale fournie avec le flacon**, les autres seringues étant inadaptées à l'administration orale à des nourrissons.
- Dans tous les cas, l'enfant doit être installé en **position semi-assise** (tête en légère flexion, reposée sur le bras). Le produit doit être administré **lentement** pour laisser le temps au nourrisson de l'avaler naturellement. Ces précautions (position semi-assise et administration lente) doivent être systématiquement appliquées lors de l'administration de tout médicament sous forme liquide chez un nourrisson.

**Par ailleurs, il est rappelé qu'une boîte comprenant un flacon et une seringue pour administration orale correspond au traitement d'un seul enfant et ne doit donc en aucun cas être partagée entre plusieurs enfants.**

Nous vous remercions de diffuser ces informations et les recommandations d'administration jointes en annexe à l'ensemble des utilisateurs concernés (parents, personnel médical et paramédical). Ces protocoles sont également disponibles sur le site [www.crinex.fr](http://www.crinex.fr) ou [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au centre de pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

Pour tout complément d'information, veuillez contacter le département de pharmacovigilance des Laboratoires CRINEX au 01 42 53 77 09.

En vous remerciant de votre coopération,

Docteur Philippe PAULMIER  
Pharmacien responsable

➤ **Annexe n°3 :**



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

## Lettre aux professionnels de santé

Novembre 2014

### UVESTEROL D, UVESTEROL Vitaminé A.D.E.C., solutions buvables : nouvelles formulations galéniques et changement de présentations dans le cadre du plan de gestion et de minimisation des risques

*Information destinée aux pédiatres, médecins généralistes, Protection Maternelle et Infantile, sages-femmes, puéricultrices, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers*

Madame, Monsieur,

Les Laboratoires CRINEX, en accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) vous informent de la prochaine mise à disposition, le 1<sup>er</sup> décembre 2014, de nouvelles formulations galéniques et présentations de leurs spécialités UVESTEROL D et UVESTEROL Vitaminé A.D.E.C., solutions buvables, dans le prolongement des mesures de minimisation des risques liés à l'administration de ces spécialités chez le nouveau-né et le nourrisson.

En effet, la notification de nouveaux cas de malaise, cyanose et/ou apnée survenus lors de l'administration des solutions buvables d'UVESTEROL D et UVESTEROL Vitaminé A.D.E.C., en particulier chez des nouveau-nés prématurés et des nourrissons de moins de 1 mois, avait conduit l'Agence à demander la mise en place de mesures additionnelles de minimisation des risques par les Laboratoires Crinex.

#### Résumé

- Cette modification des formulations des spécialités UVESTEROL D et UVESTEROL Vitaminé A.D.E.C. a été réalisée afin, principalement, de **diminuer l'osmolalité** de la solution, et de **diminuer le volume à administrer** en augmentant la concentration de la solution. Les pipettes graduées ont donc également été modifiées pour être en cohérence avec les volumes à administrer.  
La dénomination d'UVESTEROL D mentionnera la nouvelle concentration : **5 000 UI/ml** au lieu de 1 500 UI/ml.
- **Les indications et posologies de ces spécialités restent inchangées.**
- **Le rappel des lots des formules actuelles** et la mise à disposition des nouvelles formulations d'UVESTEROL D et UVESTEROL Vitaminé A.D.E.C. seront effectués le **1<sup>er</sup> décembre 2014**. Les fiches conseil à remettre aux parents et les fiches Vidal ci-jointes, rappelant notamment les règles de bon usage pour limiter les risques de malaise et de fausse route, ont été mises à jour avec les nouvelles informations concernant ces spécialités.

#### Informations complémentaires

Les indications et les posologies restent inchangées. En effet, pour chaque dose, la quantité de vitamine délivrée est identique à l'ancienne formulation. Seul le volume d'administration est modifié, entraînant le changement des pipettes graduées et le remplacement des présentations en flacons de 20 ml par des flacons de 10 ml.

Il est important de sensibiliser les patients/parents sur ces modifications, en particulier l'existence de nouvelles pipettes spécifiques, mais également de rappeler les règles de bon usage à l'aide des fiches conseil jointes.

UVESTEROL Vitaminé A.D.E.C.	UVESTEROL D 5 000 UI/ml
 <p>CIP 34009 279 159 5 6 Flacon de 10 ml</p>	 <p>CIP 34009 279 157 2 7 Flacon de 10 ml</p>
Nouvelle pipette doseuse (Seringoutte® Blanche)	Nouvelle pipette doseuse (Seringoutte® Orange)

<p>Pour <b>UVESTEROL Vitaminé A.D.E.C.</b> :</p> <p>La dose journalière administrée correspond toujours à 3000 UI de vitamine A, 1000 UI de vitamine D2, 5 mg de vitamine E et 50 mg de vitamine C <b>mais passe de 1 ml à 0,3 ml de solution à l'aide d'une nouvelle pipette doseuse spécifique.</b></p>	<p>Pour <b>UVESTEROL D 5 000 UI/ml</b> :</p> <p>La dose L est égale à 800 UI d'ergocalciférol (<b>0,16 ml</b> de solution).</p> <p>La dose n°1 est égale à 1000 UI d'ergocalciférol (<b>0,2 ml</b> de solution).</p> <p>La dose n°2 est égale à 1500 UI d'ergocalciférol (<b>0,3 ml</b> de solution).</p> <p>Une <b>nouvelle pipette doseuse spécifique</b> a été développée en conséquence.</p>
---	--

UVESTEROL Vitaminé A.D.E.C. est indiqué chez le nouveau-né (en particulier le nouveau-né prématuré) et le nourrisson présentant un risque de déficit ou de malabsorption en vitamines liposolubles A, D et E et en vitamine C.

UVESTEROL D 5 000 UI/ml est indiqué en prévention et traitement de la carence en vitamine D chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à cinq ans, la femme enceinte ou qui allaite et le sujet âgé.

Afin d'éviter tout risque d'erreurs médicamenteuses, les Laboratoires CRINEX, en partenariat avec l'ANSM, vont procéder au rappel de lots des anciennes formulations à compter du 1<sup>er</sup> décembre 2014 :

UVESTEROL Vitaminé ADEC, code CIP : 34009 311 087-02

UVESTEROL D 1 500 UI/ml, code CIP : 34009 332 089-29

Ce rappel de lot sera mis en place via la convention CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens).

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

#### Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

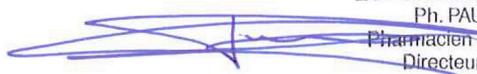
#### Information médicale

Pour tout complément d'information, veuillez contacter les Laboratoires Crinex au 01 81 79 40 00.

En vous remerciant de votre coopération,

Docteur Philippe PAULMIER  
Pharmacien responsable  
Laboratoires Crinex

LABORATOIRES CRINEX S.A.  
Ph. PAULMIER  
Pharmacien responsable  
Directeur Général



PJ (2) : Fiches conseil pour le bon usage des spécialités UVESTEROL D 5 000 UI/ml et UVESTEROL Vitaminé A.D.E.C., solutions buvables – Fiches Vidal.

➤ **Annexe n°4 :**



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie,  
en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares

Pôle "Dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares

Direction des affaires juridiques et réglementaires

Pôle réglementaire

Réf. : NL 15457 ; CIS 6 879 517 4

**DECISION**

portant suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

**UVESTEROL D 5000 UI/ml, solution buvable**

**LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT  
ET DES PRODUITS DE SANTE**

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, notamment son article 116 ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L. 5121-9, L. 5121-20, R. 5121-21 et suivants;

Vu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée le 26 juillet 1989, modifiée ;

Vu l'examen des résultats du suivi national de pharmacovigilance des spécialités UVESTEROL D et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C. par le comité technique de pharmacovigilance lors de sa séance du 5 juillet 2016 ;

Vu le décès par arrêt cardiorespiratoire le 21 décembre 2016, d'un nouveau-né âgé de 10 jours, après administration à son domicile par les parents, d'une dose d'UVESTEROL D 5000 UI/ml, dont l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été informée le 22 décembre 2016 ;

Vu la lettre en date du 3 janvier 2017 informant en conséquence le laboratoire CRINEX de l'intention de l'ANSM de procéder à la suspension de l'AMM de la spécialité concernée, et l'invitant à présenter ses observations ;

Vu les observations présentées par les LABORATOIRES CRINEX en date du 5 janvier 2017 lors de leur audition à l'ANSM et confirmées par lettre du même jour, lesquelles n'apportent pas d'élément susceptible de remettre en cause le sens de la décision envisagée ;

Considérant le principe général de prééminence de la protection de la santé publique énoncé par le second considérant de la directive 2001/83/CE précitée ;

Considérant qu'aux termes des articles L. 5121-9 et R. 5121-47 du code de la santé publique, l'AMM peut être suspendue notamment lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, sa sécurité ou son efficacité n'est pas considérée comme favorable ;

Considérant que les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont de signification qu'appréciées en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament ;

Considérant que l'exigence d'une évaluation du rapport bénéfice/risque présenté par un médicament ne vise pas exclusivement l'octroi de l'AMM, mais implique une évaluation continue, et notamment dans le cadre d'une procédure de suspension ou de retrait d'AMM ;

Considérant en l'espèce que selon les informations disponibles à ce jour, le nouveau-né âgé de 10 jours à qui une dose d'UVESTEROL D 5000 UI/ml a été administrée, a présenté immédiatement après l'administration d'UVESTEROL D 5000 UI/ml, à distance de la tétée au sein, un blocage respiratoire avec deux efforts de vomissement assimilables à une probable fausse-route, le décès par arrêt cardiaque ayant fait suite à cet épisode de suffocation ;

Considérant que depuis 2006, la notification de cas de malaise, cyanose et/ou apnée survenus lors de l'administration de la solution buvable d'UVESTEROL D 1500 UI/ml et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C. à des nouveau-nés et à des nourrissons, a conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) puis l'ANSM à mettre en place des mesures visant à réduire ce risque, incluant notamment :

- une enquête officielle de pharmacovigilance débutée en 2006,
- un rappel des recommandations d'administration de ces spécialités en 2006,
- la mise à disposition d'une nouvelle seringue d'administration (Seringoutte®) fin 2006,
- un renforcement de l'information au sein du résumé des caractéristiques des produits, de la notice et de l'étiquetage en 2006, accompagné d'une communication adaptée en 2006, 2011 et 2013 visant au renforcement de la sensibilisation des prescripteurs et des utilisateurs de ces spécialités ;
- un plan de gestion des risques depuis 2011 avec mise en place d'une étude observationnelle portant sur l'utilisation des spécialités UVESTEROL, menée de 2013 à 2016, dont l'objectif principal était d'évaluer les conditions réelles de prescription et d'utilisation par le personnel soignant et les parents après mises en œuvre des mesures d'optimisation du bon usage de ces spécialités ;
- une modification des formulations des spécialités UVESTEROL D et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C. afin d'en diminuer l'osmolalité, le volume à administrer et de modifier les excipients, avec mise à disposition des nouvelles présentations et rappel des anciens lots, le 1er décembre 2014, accompagnée de la diffusion de fiches conseil destinées à rappeler aux parents les règles de bon usage de ces médicaments.

Considérant que l'examen des résultats du suivi national de pharmacovigilance des spécialités UVESTEROL D 1500 UI/ml (ancienne formulation) et UVESTEROL D 5000 UI/ml (nouvelle formulation) et UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C. (ancienne et nouvelles formulations), a mis en évidence une persistance des notifications de cas de malaise malgré la mise à disposition d'une nouvelle formulation galénique pour ces spécialités. Plus précisément, entre le 1er décembre 2014 et le 31 mai 2016, sept cas de malaise ont été rapportés avec les nouvelles formulations (quatre cas avec UVESTEROL D 5000 UI/ml et trois cas avec UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C.). En revanche, aucun cas de fausse-route n'a été rapporté sur cette période avec ces nouvelles formulations.

Considérant que la nouvelle formulation de la spécialité UVESTEROL D 5000 UI/ml, solution buvable n'est disponible sur le marché que depuis le 1er décembre 2014 et qu'en conséquence l'évolution du nombre de cas de malaise, cyanose et/ou apnée est difficilement appréciable dans la mesure où une possible sous-notification des cas d'effets indésirables ne peut être exclue ;

Considérant qu'il ne peut non plus être exclu que le décès susmentionné survenu chez un nouveau-né puisse résulter de l'administration d'une dose de la solution buvable UVESTEROL D 5000 UI/ml ;

Considérant la persistance des signalements de malaise avec la nouvelle formulation de cette spécialité malgré les nombreuses mesures de réduction du risque mises en place pour favoriser un usage sûr et considérant que si les résultats de l'étude observationnelle précitée montrent une amélioration de l'information et de formation des parents, ils montrent aussi que la spécialité est encore trop souvent administrée en position couchée contrairement aux recommandations de l'AMM ;

Considérant que si les LABORATOIRES CRINEX proposent, en réponse au courrier de procédure contradictoire, de contre-indiquer le médicament aux seuls nouveaux nés et nourrissons de moins de 6 mois, des doutes peuvent raisonnablement être émis quant à l'efficacité réelle et au caractère suffisant de cette mesure pour faire cesser les risques encourus, compte tenu d'une part de la possibilité pour les parents d'obtenir le médicament sans dispensation médicale et d'autre part, surtout, des habitudes de prescriptions et d'administration du médicament en pratique quotidienne ;

Considérant enfin que la sortie de l'arsenal thérapeutique de la spécialité précitée n'est pas de nature à occasionner une difficulté dans la prise en charge thérapeutique ou une perte de chance pour les patients ;

Considérant que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique n'est plus considérée comme favorable, les effets thérapeutiques attendus ne permettant plus de contrebalancer les risques auxquels les nourrissons et les enfants peuvent être exposés lors de son administration ;

Considérant qu'il y a donc lieu, au vu de l'ensemble de ces éléments de suspendre l'AMM de la spécialité précitée une telle mesure étant, en l'état des connaissances acquises à ce jour, rendue nécessaire au regard de l'objectif de protection de la santé publique ;

#### DECIDE :

##### ARTICLE 1<sup>er</sup>

L'autorisation de mise sur le marché octroyée pour la spécialité pharmaceutique :

**UVESTEROL D 5000 UI/ml, solution buvable,**

dont le titulaire est le laboratoire CRINEX,

est suspendue sous toutes ses présentations pour une durée de un an.

##### ARTICLE 2

Le titulaire doit prendre toutes dispositions, notamment auprès des détenteurs de stocks, en vue de faire cesser la délivrance au public de la spécialité précitée.

##### ARTICLE 3

Conformément au 3<sup>ème</sup> alinéa de l'article L. 5124-11 du code de la santé publique, l'exportation de la spécialité est interdite.

##### ARTICLE 4

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait, le 06 JAN. 2017

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

## **BIBLIOGRAPHIE**

- (1) Landrier, Jean-François. « Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, Vitamine D 2014 : 49 (6) ; 245-51.
- (2) Schuster I. « Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system ». *Biochim Biophys Acta* 2011 : 1814 (1) ; 186-99.
- (3) Heaney RP, Armas LA, French C. « All-source basal vitamin d inputs are greater than previously thought and cutaneous inputs are smaller ». *J Nutr* 2013 : 143 (5) ; 571-5.
- (4) Tonson la Tour Aude, Wilhelm-Bals Alexandra, Gonzalez Nguyen Tang Elsa, Girardin Eric. « Le point sur la vitamine D ». *Revue médicale suisse Paediatrica* 2012 : 23 (4).
- (5) Souberbielle, Jean-Claude, Gérard Maruani, et Marie Courbebaisse. « Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves ». *La Presse Médicale*, Vitamine D 2013 : 42 (10) ; 1343-50.
- (6) : Souberbielle, Jean-Claude. « Actualités sur la vitamine D ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2013 : 48 (2) ; 63-74.
- (7) : Souberbielle, Jean-Claude, Prié Dominique, Courbebaisse Marie, Friedlander Gérard, Houillier Pascal, Maruani Gérard, Cavalier Etienne et Cormier Catherine. « Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D ». *Annales d'Endocrinologie* 2008 : 69 (6) ; 501-10.
- (8) : Souberbielle, Jean-Claude, Dominique Prié, Marie Courbebaisse, Gérard Friedlander, Pascal Houillier, Gérard Maruani, Etienne Cavalier, et Catherine Cormier. 2009. « Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2009 : 414 ; 31-39.
- (9) : Visser M, Deeg D, Lips P. « Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam ». *J Clin Endocrinol Metab* 2003 : 88 ; 5766-72.
- (10) : Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. « Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke : a randomized controlled trial ». *Cerebrovasc Dis* 2005 : 20 ; 187-92.
- (11) : Capiati DA, Vasquez G, Boland RL. « Protein kinase C alpha modulates the Ca<sup>2+</sup> in ux phase of the Ca<sup>2+</sup> response to 1 alpha, 25-dihydroxy-vitamin-D3 in skeletal muscle cells ». *Horm Metab Res* 2001 : 33 ; 201-6.

- (12) Mallet.E. « Vitamine D » *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2014 : 27 ; 29-38
- (13) Monnier, L., et C. Colette. « La vitamine D dans les affections métaboliques et cardiovasculaires. Effet réel ou effet de mode? » *Médecine des Maladies Métaboliques* 2016 : 10 (3) ; 210-18.
- (14) Garabédian, Michèle. « Vitamine D : faut-il revoir les besoins et apports recommandés ? » *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2008 : 43(5) ; 229-34.
- (15) Bacchetta, J. « Rachitismes ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2017 30 : (1) ; 20-29.
- (16) Bacchetta, J., B. Ranchin, L. Dubourg, et P. Cochat. « Vitamine D : un acteur majeur en santé ? » *Archives de pédiatrie* 2010 : 17 ; 1687-1695
- (17) Adams J, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Metab Endocrinol* 2010 : 95 ; 471-8
- (18) Estrade, S., C. Majorel, N. Tahhan, Y. Dulac, C. Baunin, I. Gennero, Y. Chaix, J. -P. Salles, et T. Edouard. « Rachitisme carenciel sévère du nourrisson : de nouveau d'actualité ». *Archives de Pédiatrie* 2017 : 24 (8) ; 737-42.
- (19) Salles JP. « Bone metabolism during pregnancy » *Ann Endocrinol* 2016 : 77 ; 163-8
- (20) Netgen. « Vitamine D et insuffisance rénale : aspects épidémiologiques ». *Revue Médicale Suisse* 2017.
- (21) Lang, P. -O. « Supplémentation en vitamine D : pourquoi ? Comment ? Qui ? Et avec quoi ? » *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 2013 : 13 (74) ; 63-70.
- (22) V.Amstutz, J.Cornuz, M.-A. Krieg, B. Favrat. « Vitamine D : actualité et recommandations ». *Revue Médicale Suisse* 2011 : 7 ; 0-0
- (23) Debiais, Françoise. « Marqueurs biochimiques du remodelage osseux ». *Bulletin du Cancer* 2013 : 100 (11) ; 1093-1100.
- (24) Lapillonne, A. « Densité osseuse et marqueurs osseux du prématuré ». *Archives de Pédiatrie* 2012 : 19 ; 180-81.
- (25) Cormier, C, JC Souberbielle, C Kindermans, CJ Menkes, et Ch Sachs. « Les marqueurs osseux ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 1993, Exploration du métabolisme phosphocalcique : 8 (6) ; 348-54.
- (26) Audran, Maurice, et Karine Briot. « Analyse critique du déficit en vitamine D ». *Revue du Rhumatisme* 2010 : 77 (2) ; 139-43.

(27) « Arrêté du 11 octobre 2001 relatif à l'emploi de vitamine D dans le lait et les produits laitiers frais (yaourts et laits fermentés, fromages frais) de consommation courante ». Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 20.11.2017)

(28) « Arrêté du 13 février 1992 relatif à l'emploi de vitamine D dans les préparations diététiques pour l'allaitement des nourrissons ». Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr> (consulté le 20.11.2017)

(29) Vidailhet, Michel, et Éric Mallet. « La vitamine D en pédiatrie ». *La Presse Médicale*, Vitamine D, 2013 : 42 (10) ; 1383-90.

(30) Glorieux FH, Pettifor JM. « Vitamin D/dietary calcium deficiency rickets and pseudo-vitamin D deficiency rickets. *Bone rep* 2014 : 3 ; 524.

(31) Rouf, S., H. Aynaou, et H. Latrech.. « Le rachitisme hypophosphatémique : à propos d'un cas ». *Annales d'Endocrinologie*, 32e Congrès de la Société Française d'Endocrinologie 2015 : 76 (4) ; 484.

(32) Gizard, Alette, Philippe Wicart, Agnès Linglart, Zaga Pejin, Georges Finidori, Christophe Glorion, et Benoit De Billy. « Analyse critique des complications du traitement chirurgical des déformations des membres chez des enfants ayant un rachitisme hypophosphatémique ». *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*, 2015 : 101 (7) ; 158.

(33) Salles, J. -P., P. Moulin, F. Briand-Mésange, F. Conte-Auriol, I. Gennero, M. Tauber, et J. Fauvel. « FGF 23 et phosphatémie ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2005 : 20 (3) ; 136-43.

(34) Hmami, F., A. Oulmaati, A. Amarti, M.-L. Kottler, et A. Bouharrou. « Surdosage ou hypersensibilité à la vitamine D ? » 2014.

(35) Elarqam, L., A. Babakhouya, S. Chaouki, S. Atmani, A. Bouharrou, et M. Hida. « L'intoxication par la vitamine D chez le nourrisson ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2007 : 20 (5) ; 203-205.

(36) Vidailhet, M., et M. Garabédian. « Les besoins en vitamine D des enfants français ». *Archives de Pédiatrie*, Congrès de la Société Française de Pédiatrie et de l'Association des Pédiatres de Langue Française (APLF) 2010 : 17 (6) ; 808-9.

(37) « Historique de la vitamine D » Disponible sur : <http://www.guide-vitamines.org/vitamines/vitamine-d/historique-vitamine-d.html> (consulté le 10.12.2017)

(38) Circulaires de la Direction générale de la Santé du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/190/?sequence=26> (consulté le 11.12.2017)

- (39) Groupe d'étude du métabolisme du calcium en pédiatrie, Société française de pédiatrie. « Supplémentation en vitamine D des aliments lactés diététiques et prévention du rachitisme carenciel ou laits pour nourrissons enrichis en vitamine D : nouvelles modalités de prescription médicamenteuse pour la prévention du rachitisme ». *Arch Pediatr* 1993
- (40) Gaudelus J. « Rachitisme : physiopathologie, diagnostic, traitement préventif et curatif ». *Rev Prat* 1996 : 46 ; 359-365.
- (41) M. Vidailhet, E. Mallet, A. Bocquet, J.-L. Bresson, A. Briend, J.-P. Chouraqui, D. Darmaun, C. Dupont, M.-L. Frelut, J. Ghisolfi, J.-P. Girardet, O. Goulet, R. Hankard, D. Rieu, U. Simeoni, D  
[http://www.sfpediatrie.com//sites/default/files/pdf/RECOMMANDATIONS\\_DE\\_LA\\_SFP/Reco\\_VIT\\_D\\_Version\\_FR\\_VF.pdf](http://www.sfpediatrie.com//sites/default/files/pdf/RECOMMANDATIONS_DE_LA_SFP/Reco_VIT_D_Version_FR_VF.pdf)
- (42) Zeghoud, F., et al., Effects of sunlight exposure on vitamin D status in pregnant women in France. *Journal Gynecologic Obstetric Biology Reproduction (Paris)*, 1991 : 20(5) ; 685-90
- (43) Mallet, E., J. Gaudelus, P. Reinert, J. Stagnara, J. Bénichou, M. Castanet, C. Thill, et al.. « Prescription prophylactique de la vitamine D en France : enquête épidémiologique multicentrique nationale chez 3240 enfants de moins de 6 ans ». 2012 : 19 ; 1293-1302.
- (44) Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A. et al. « La vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent ». *Comité de nutrition de la Société française de Pédiatrie. Arch Pediatr* 2012 : 19 ; 316-328
- (45) Ministère de la Santé publique et de la population. Prévention du rachitisme. Circulaire du 21 février 1963.
- (46) Ministère de la Santé publique et de Sécurité sociale. Instructions relatives à la prévention du rachitisme. Circulaire du 6 janvier 1971 et annexe à la circulaire du 6 janvier 1971.
- (47) Mallet. E, Claude V, Basuyau JP, et al. « Statut calcique et vitaminique D des enfants d'âge préscolaire A propos d'une enquête pratiquée en région rouennaise ». *Arch Pediatr* 2005 : 12 ; 1797-1803
- (48) Davies PS, Bates CJ, Cole TJ, et al. « Vitamin D seasonal and regional differences in preschool children in Great Britain ». *Eur J clin Nutr* 1999 : 53 ; 195-198.
- (49) Mallet, E., J. Gaudelus, P. Reinert, J. Stagnara, J. Bénichou, J.-P. Basuyau, M. Maurin, J. Cordero, A. Roden, et J. Uhrich. 2014. « Statut en vitamine D des enfants de 6 à 10 ans : étude nationale multicentrique chez 326 enfants » *Arch Pediatr* 2014 : 21 ; 1106-1114.

(50) Holick MF. « Resurrection of vitamin D deficiency and ricket ». *Journal Clin Invest* 2006 : 116 ; 2062-2072.

(51) Mallet E. Hadji S. Mouterde O. « Statut vitaminique D des nourrissons à l'heure des laits enrichis : enquête rouennaise ». *Arch Pediatr* 1995 : 2 ; 194.

(52) Armas L, Hollis B, Heaney R. « Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans ». *J Clin Endocrinol Metab* 2004 : 89 ; 5387-5391.

(53) Holick M, Biancuzzo R, Chen T, et al. « Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D ». *J Clin Endocrinol Metab* 2008 : 93 ; 677-681.

(54) Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. « Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans ». *J Clin Endocrinol Metab* 2004 : 89 ; 5387-5391.

(55) « L'ANSM restreint l'indication de Zymaduo, Fluorex et Fluostérol aux enfants de plus de 6 mois - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-restreint-l-indication-de-Zymaduo-Fluorex-et-Fluosterol-aux-enfants-de-plus-de-6-mois-Point-d-information> (consulté le 10.12.2017)

(56) « Recherche : ERGOCALCIFEROL - VIDAL Evidal » Disponible sur : <https://evidal.vidal.fr/recherche/index/q:ERGOCALCIFEROL/type@FICHES:M%C3%A9dicaments/view:prod/#fiches> (consulté le 20.12.2017)

(57) « Recherche : cholecalciferol - VIDAL Evidal » Disponible sur : <https://evidal.vidal.fr/recherche.html?q=chol%C3%A9calcif%C3%A9rol> (consulté le 20.12.2017)

(58) « Recherche : vitamine d3 fluor - VIDAL Evidal » Disponible sur : <https://evidal.vidal.fr/recherche.html?q=vitamine+d3+fluor> (consulté le 20.12.2017)

(59) « UVEDOSE 100 000 UI sol buv - VIDAL Evidal » Disponible sur : [https://evidal.vidal.fr/medicament/uedose\\_100\\_000\\_ui\\_sol\\_buv-17128.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/uedose_100_000_ui_sol_buv-17128.html) (consulté le 20.12.2017)

(60) Hastier-Gouin, N., M. Mathe, N. Bogliolo Hauss, A. Belgaid, A. Rose, D. Dufour, J.-C. Paon, et P. Le Roux. « Calcium – Etat des lieux sur la supplémentation en vitamine D chez l'enfant » 2008.

(61) Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. « Comparison of daily weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients ». *J Clin Endocrinol Metab* 2008 : 93 ; 3430-3435.

(62) Souberbielle, Jean-Claude.. « Épidémiologie du déficit en vitamine D ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, Vitamine D, 2014 : 49 (6) ; 252-259.

(63) Hamo, S., C. Freychet, A. Bertholet-Thomas, A. -L. Poulat, P. Cochat, C. Vuillerot, et J. Bacchetta. « Supplémentation en vitamine D : ni trop, ni trop peu ! » *Archives de Pédiatrie* 2015 : 22 (8) ; 868-871.

(64) « UVESTEROL D - UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/UVESTEROL-D-UVESTEROL-VITAMINE-A.D.E.C> (consulté le 20.12.2017)

(65) « UVESTEROL D 5000 UI/ml sol buv - VIDAL Evidal » Disponible sur : [https://evidal.vidal.fr/medicament/uvesterol\\_d\\_5000\\_ui\\_ml\\_sol\\_buv-149114.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/uvesterol_d_5000_ui_ml_sol_buv-149114.html) (consulté le 20.12.2017)

(66) Schmitt, Olga. « L'administration de la vitamine D ». Cahiers de la puéricultrice. 2015 : 289.

(67) « Rappel des recommandations d'administration de uvestérol vitaminé ADEC et uvestérol D 1500 UI/mL ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2011 : 24 (3) ; 159.

(68) : « Uvestérol et risques de malaise ou de fausse route : mise à disposition de nouvelles formulations afin de limiter ces risques » Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Uvesterol-et-risques-de-malaise-ou-de-fausse-route-mise-a-disposition-de-nouvelles-formulations-afin-de-limiter-ces-risques-Point-d-information>. (Consulté le 20.12.2017).

(69) Mentzer D, Day S. « Paediatric pharmacovigilance in clinical research and drug development ». Guide to paediatric drug development and clinical research 2010 ; 131-137.

(70) Montastruc, Jean-Louis, Agnès Sommet, Isabelle Lacroix, Pascale Olivier, Geneviève Durrieu, Christine Damase-Michel, Maryse Lapeyre-Mestre, et Haleh Bagheri. « La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux : intérêt, fonctionnement et méthodes ». *Revue du rhumatisme* 2006 : 1021-1024.

(71) Géniaux, Hélène, et Marie-Laure Laroche. « La pharmacovigilance, fonctionnement et missions ». *Actualités Pharmaceutiques* 2017 : 56 (571) : 20-23.

(72) Saint-Martin, Caroline, Lukshe Kanagaratnam, Paul de Boissieu, Brahim Azzouz, Malak Abou Taam, et Thierry Trenque. « Les effets indésirables médicamenteux en pédiatrie : expérience d'un centre régional de pharmacovigilance ». *Thérapie* 2016 : 71 (5) ; 467-73.

(73) Autret-Leca, E., M.-S. Marchand, H. Cissoko, F. Beau-Salinas, et A.-P. Jonville-Béra. « Pharmacovigilance en pédiatrie ». *Archives de pédiatrie* 2012 : 19 ; 848-855.

(74) Hazell L, Shakir SA. « Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review ». *Drug Saf* 2006 : 29 ; 385-396.

(75) Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. « Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide : an exploratory study using VigiBase ». *Drug Saf* 2011 : 34 ; 415-428.

(76) Uppsala Monitoring Centre. <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=98082&mn1=7347&mn2=7252&mn3=-7322&mn4=7326>

(77) Hawcutt DB, Mainie P, Riordan A, Smyth RL, Pirmohamed M. « Reported paediatric adverse drug reactions in the UK 2000-2009 ». *Br J Clin Pharmacol* 2012 : 73 ; 437-446.

(78) « Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2) (consulté le 22.12.2017)

(79) Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Nouvelles-recommandations-d-administration-pour-Uvesterol-Vitamine-ADEC-et-Uvesterol-D-1500UI-mL> (consulté le 22.12.2017)

(80) « UVESTEROL D 1500 UI/mL et UVESTEROL Vitaminé ADEC - Recommandations d'utilisation pour limiter le risque de malaise et de fausse route lors de l'administration - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/UVESTEROL-D-1500-UI-mL-et-UVESTEROL-Vitamine-ADEC-Recommandations-d-utilisation-pour-limiter-le-risque-de-malaise-et-de-fausse-route-lors-de-l-administration-Point-d-information> (consulté le 22.12.2017)

(81) « Uvestérol et risques de malaise ou de fausse route : mise à disposition de nouvelles formulations afin de limiter ces risques - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Uvesterol-et-risques-de-malaise-ou-de-fausse-route-mise-a-disposition-de-nouvelles-formulations-afin-de-limiter-ces-risques-Point-d-information> (consulté le 22.12.2017)

(82) « UVESTEROL D et Vitaminé A.D.E.C., solutions buvables : nouvelles formulations galéniques et changement de présentations - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/S->

**informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/  
UVESTEROL-D-et-Vitamine-A.D.E.C.-solutions-buvables-nouvelles-formulations-  
galeniques-et-changement-de-presentations-Lettre-aux-professionnels-de-sante  
(consulté le 22.12.2017)**

**(83) « Uvesterol Vitaminé A.D.E.C.et UVESTEROL D 1500 UI/ml, solution buvable -  
Retrait de lots - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des  
produits de santé ». Disponible sur : [http://www.ansm.sante.fr/S-  
informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Uvesterol-  
Vitamine-A.D.E.C.-UVESTEROL-D-1500-UI-ml-solution-buvable-Retrait-de-lots](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Uvesterol-Vitamine-A.D.E.C.-UVESTEROL-D-1500-UI-ml-solution-buvable-Retrait-de-lots)  
(consulté le 23.12.2017)**

**(84) « Décès d'un nouveau-né le 21 décembre 2016 - Communiqué - ANSM :  
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » Disponible  
sur : [http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-  
presse/Deces-d-un-nouveau-ne-le-21-decembre-2016-Communique](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Deces-d-un-nouveau-ne-le-21-decembre-2016-Communique) (consulté le  
02.01.2018)**

**(85) « Par mesure de précaution, l'ANSM engage une procédure de suspension de  
la commercialisation de l'Uvestérol D - Communiqué - ANSM : Agence nationale de  
sécurité du médicament et des produits de santé » Disponible sur :  
[http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-  
presse/Par-mesure-de-precaution-l-ANSM-engage-une-procedure-de-suspension-  
de-la-commercialisation-de-l-Uvesterol-D-Communique](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Par-mesure-de-precaution-l-ANSM-engage-une-procedure-de-suspension-de-la-commercialisation-de-l-Uvesterol-D-Communique) (consulté le 02.01.2018)**

**(86) « L'Uvestérol VITAMINE A.D.E.C sera mis à disposition des patients non  
hospitalisés qui présentent un syndrome de malabsorption - Point d'information -  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé »  
Disponible sur : [http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-  
Points-d-information/L-Uvesterol-VITAMINE-A.D.E.C-sera-mis-a-disposition-des-  
patients-non-hospitalises-qui-presentent-un-syndrome-de-malabsorption-Point-  
d-information](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-Uvesterol-VITAMINE-A.D.E.C-sera-mis-a-disposition-des-patients-non-hospitalises-qui-presentent-un-syndrome-de-malabsorption-Point-d-information) (consulté le 02.01.2018)**

**(87) Vrignaud, L., C. Simon, M.-S. Agier, T. Bejan-Angoulvant, E. Bouquet, F. Beau-  
Salinas, et A.-P. Jonville-Béra. « Info-médicaments ». 2017**

**(88) « La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) d'UVESTEROL  
VITAMINE ADEC est effective à compter du 03 février 2017 - Point d'information -  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé »  
Disponible sur : [http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-  
Points-d-information/La-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-d-  
UVESTEROL-VITAMINE-ADEC-est-effective-a-compter-du-03-fevrier-2017-Point-  
d-information](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-d-UVESTEROL-VITAMINE-ADEC-est-effective-a-compter-du-03-fevrier-2017-Point-d-information) (consulté le 02.01.2018)**

**(89) « ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de  
santé » Disponible sur :  
[http://www.ansm.sante.fr/searchengine/general\\_search?SearchText=RTU+uvest  
%C3%A9rol](http://www.ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=RTU+uvest%C3%A9rol) (consulté le 02.01.2018)**

- (90) T. Nunn and J. Williams. « Formulation of medicines for children ». *Br J Clin Pharmacol* 2005 : 59 (6) ; 674-676.
- (91) T. B. Ernest, D. P. Elder, L. G. Martini, M. Roberts, and J. L. Ford, « Developing paediatric medicines : Identifying the needs and recognizing the challenges ». *J. Pharm. Pharmacol* 2007 : 59 (8) ; 1043-1055.
- (92) Caruba, Thibaut, et Emmanuel Jaccoulet. « Formes pharmaceutiques solides et liquides ». In *Pharmacologie et thérapeutiques (2e édition)* 2015 ; 22-28.
- (93) Y. Aujard. « Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques ». Flammarion Médecine-Sciences, 1992.
- (94) A. L. Hir, J. C. Chaumeil, and D. Brossard. « Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments ». 2009.
- (95) E. Schirm, H. Tobi, T. W. de Vries, I. Choonara, and L. T. W. De Jong-van den Berg. « Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community ». *Acta Paediatr* 2003 : 92 (12) ; 1486-1489.
- (96) Sabard, A., B. Atanasova, S. Willot, et F. Labarthe. « SFP CO-36 - Etude du goût et de l'odorat chez les enfants avec MICI ». *Archives de Pédiatrie*, Congrès des Sociétés de Pédiatrie, Lyon, 2014 : 21 (5) ; 687.
- (97) Berthe-Aucejo, A., E. Dolonne, S. Prot-Labarthe, O. Bourdon, et F. Brion. « Médicaments en pédiatrie : une question de goût ? » *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, XIVe Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, 2012 : 47 (1) ; 60-61.
- (98) Lagrange, F. « Forme galénique adaptée et forme galénique adaptable ». 2012
- (99) Bay, Mathieu, Céline Saint-Laurent, et Antoine Dupuis. « Les préparations buvables en pédiatrie ». *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières* 2011 : 7 (26) ; 20-24.
- (100) C. Belorgey. « Le règlement pédiatrique Européen et Guideline Européenne : Ethique et essais cliniques en pédiatrie » 2006.
- (101) "Médicaments à usage pédiatrique - Synthèse de la législation," Europa. Disponible sur : [http://europa.eu/legislation\\_summaries/internal\\_market/single\\_market\\_for\\_goods/pharmaceutical\\_and\\_cosmetic\\_products/l22148\\_fr.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l22148_fr.htm) (consulté le 03.01.2018)
- (102) "Réglementation relative aux médicaments pédiatriques," ANSM. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Reglementation-relative-aux-medicaments-pediatriques/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Reglementation-relative-aux-medicaments-pediatriques/(offset)/1) (consulté le 03.01.2018)

- (103) "Questions and answers on the paediatric use marketing authorizations (PUMA)." European Medicines Agency, EMA, 2011.
- (104) Pourrat, M., C. Delescluse, S. Merlin, S. Sauvion, S. Carret, et J. -E. Fontan. « Administration orale de médicaments au nourrisson : réalisation d'une analyse préliminaire des risques dans un service d'hospitalisation pédiatrique ». *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2014 : 72 (2) ; 112-21.
- (105) Standing JF, Tuleu C. « Paediatric formulations-getting to the heart of the problem ». *Int J Pharm* 2005 : 300 ; 56-66.
- (106) Kuzzay, Marie-Pierre, Mathilde Emonet, Jean-François Husson, et Corinne Harnois. « Choix de dispositifs d'administration pour sécuriser les formes buvables en pédiatrie ». *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2016 : 51 (1) ; 64-65.
- (107) Lajoinie, A., E. Henin, et B. Kassai. « Choisir la forme pharmaceutique orale la plus adaptée à l'enfant » *Archives de pédiatrie* 2015 : 22 ; 877-885.
- (108) Bochot, Amélie, Odile Chambin, et François Pillon. « Améliorer la biodisponibilité pour la voie orale ». *Actualités Pharmaceutiques*, 2011 : 50 (508) ; 10-11.
- (109) M. Clarisse, V. Di Vetta, and V. Giusti, "Edulcorants: entre mythe et réalité," *Rev Med Suisse* 2009 : 5 ; 682-686.
- (110) European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use 2013.
- (111) Turner MA, Duncan J, Shah U, et al. « European study of neonatal exposure to excipients : an update ». *Int J Pharm* 2013 : 457 ; 357-358.
- (112) The French Drug Agency. Management of medication errors associated with the use of delivery devices for orally ingested liquid drugs 2013.
- (113) Schillie SF, Shehab N, Thomas KE, et al. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. *Am J Prev Med* 2009 : 37 ; 181-187.
- (114) Bailey SC, Pandit AU, Yin S, et al. Predictors of misunderstanding pediatric liquid medication instructions. *Fam Med* 2009 : 41 ; 715-721.
- (115) « Pipettes et autres dispositifs d'administration des solutions buvables : attention aux erreurs - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pipettes-et-autres-dispositifs-d-administration-des-solutions-buvables-attention-aux-erreurs-Point-d-Information> (consulté le 03.01.2018)

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

