



HAL
open science

L'usage pédiatrique de la vitamine D : les impacts des enquêtes de pharmacovigilance et des mesures de minimisation du risque

Inès Nicolas

► To cite this version:

Inès Nicolas. L'usage pédiatrique de la vitamine D : les impacts des enquêtes de pharmacovigilance et des mesures de minimisation du risque. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04279477

HAL Id: dumas-04279477

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04279477>

Submitted on 10 Nov 2023

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

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



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

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

L'USAGE PÉDIATRIQUE DE LA VITAMINE D : LES
IMPACTS DES ENQUÊTES DE PHARMACOVIGILANCE
ET DES MESURES DE MINIMISATION DU RISQUE

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Inès NICOLAS

soutenue le 21 Septembre 2023

Président : Mme PEYRIERE Hélène (PU-PH)

Directeur : Mme PINZANI Véronique (Médecin)

Assesseurs : Mme PERRIER Carole (Pharmacien)

Table des matières

| | |
|---|----|
| Abréviations | 1 |
| Remerciements : | 3 |
| PREMIERE PARTIE : Mécanisme d'action de la vitamine D et son usage | 5 |
| 1. Généralités..... | 6 |
| 2. Pharmacocinétique | 7 |
| 3. Régulation de la vitamine D..... | 10 |
| 4. Les rôles de la vitamine D..... | 12 |
| 5. Les facteurs de déficit en vitamine D..... | 16 |
| 6. Les recommandations..... | 17 |
| 7. Surdosage en Vitamine D..... | 18 |
| DEUXIEME PARTIE : Utilisation de la vitamine D en pédiatrie..... | 21 |
| 1. Besoin de la population pédiatrique en vitamine D | 22 |
| 2. Les produits sur le marché et leurs modes d'administrations | 25 |
| A. Les médicaments contenant de la vitamine D..... | 25 |
| B. Les compléments alimentaires contenant de la Vitamine D..... | 27 |
| C. Mode d'administration de la vitamine D | 27 |
| 3. Les mesures de minimisation de ces risques | 30 |
| A. Les structures de veille..... | 30 |
| B. Enquête de pharmacovigilance | 33 |
| TROISIEME PARTIE : Étude descriptive de l'usage et de la sécurité pédiatrique de la vitamine D..... | 36 |
| 1. Matériels et méthodes..... | 37 |
| 2. Résultats des données..... | 39 |
| A. Données générales | 39 |
| B. Les données par SOC..... | 42 |

| | |
|--------------------|----|
| Discussion | 55 |
| Conclusion..... | 58 |
| Bibliographie..... | 59 |
| Annexes | 63 |

Liste des tableaux et figures

| | |
|--|----|
| Figure 1: Cholécalférol..... | 6 |
| Figure 2 : Ergocalciférol | 6 |
| Figure 3 : Le métabolisme de la vitamine D | 9 |
| Figure 4 : Le rôle de l'hormone parathyroïde | 11 |
| Figure 5 : Organisation de la pharmacovigilance en France | 32 |
| Figure 6 : Nombre de cas en fonction de la molécule et leur gravité..... | 40 |
| Figure 7 : Nombre de cas d'atteinte rénale par année..... | 44 |
| | |
| Tableau 1 : Teneur en vitamine D par denrée | 8 |
| Tableau 2 : Teneur en vitamine D par denrée | 22 |
| Tableau 3 : Recommandation d'apport quotidiens de vitamine D de l'académie nationale de médecine..... | 24 |
| Tableau 4 : Recommandation d'apport quotidiens de vitamine D de la société française de pédiatrie..... | 24 |
| Tableau 5 : Recommandation d'apport quotidiens de vitamine D de l'ANSES | 24 |
| Tableau 6 : Médicaments sur le marché français contenant de la vitamine D utilisable en pédiatrie..... | 25 |
| Tableau 7 Composition en excipient des différents médicaments | 26 |
| Tableau 8 : Répartition des cas par année et par molécule | 39 |

| | |
|---|----|
| Tableau 9 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 47 |
| Tableau 10 : Les erreurs de voie d'administration par année | 51 |
| Tableau 11 : Les erreurs de produit par année | 52 |
| Tableau 12 : Les erreurs de doses par année | 52 |
| Tableau 13 : Produits voie ophtalmique et médicaments avec de la vitamine D..... | 53 |
| Tableau 14 : Huiles essentielles et médicaments avec de la vitamine D | 54 |

Abréviations

- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ANSM (anciennement AFSSAPS) : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (anciennement Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)
- ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- D2 : Vitamine D2
- D3 : Vitamine D3
- DR : Dose reduced = diminution de la dose du médicament
- DW : Drug withdrawn = arrêt du médicament
- EVDAS : EudraVigilance Data Analysis System
- G : Grave
- ICSR : Individual Case Safety Report
- I : Recovering = L'effet est en cours de résolution
- IME : Important Medical Event
- IV : intraveineuse
- N : None = Aucune modification de la dose du médicament
- NG : Non-grave
- NR : Not recovered = L'effet n'est pas résolu
- PT : Preferred Term
- PTH : Parathormone
- R : Recovered = L'effet est résolu
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit
- RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
- SOC : System Organ Class
- UE : Union Européenne
- UI : unité internationale
- VDR : Vitamin D receptor
- Unk : Unknown = inconnu
- 7DHC : 7-déhydrocholestérol

- DHCR7 : 7 déhydrocholestérol réductase
- l'IL-1 β , l'IL-2, l'IL-3, l'IL-6 : l'interleukine-1 β , l'interleukine-2, l'interleukine-3, l'interleukine-6
- TNF α : Facteur de nécrose tumorale α
- RANKL : facteur nucléaire kappa-B ligand
- COX-2 : Cyclo-oxygénase-2
- SRA : Système rénine-angiotensine

Remerciements

- À Madame, Véronique PINZANI, merci pour avoir été un soutien sans failles lors de la rédaction de cette thèse. Merci également pour votre bienveillance et m'avoir fait prendre confiance dans mon travail en tant que directrice de thèse mais également en tant que maître de stage. Vous avez illuminé la salle sans fenêtre.
- À Madame Hélène PEYRIERE, merci pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre réactivité lors de nos échanges.
- À Madame, Carole PERRIER, merci de m'avoir fait découvrir le monde de la Pharmacie. Merci pour ta gentillesse et ta présence solaire, tu as toujours été un grand soutien.
- À mes parents, merci d'avoir toujours été là pour moi. De m'avoir soutenu dans mes études, de m'avoir remué quand cela été nécessaire. Et merci de continuer à me guider dans mes choix. Je vous aime.
- À ma sœur Johanna, merci d'être toujours à mon écoute, de ne jamais juger mes décisions et de soutenir mes choix. Je t'aime.
- À mon frère Thibaut, merci de mon montrer ton affection à travers des gestes du quotidien et d'être toujours là pour nous. Je t'aime.
- À mes grands-parents, René et Marguerite, merci d'avoir été des modèles pour moi. De m'avoir enseigné des valeurs et des principes. Merci de vous être aussi bien occupé de moi et de m'avoir fait sentir aussi aimé. Je vous aime.
- À ma tante, Guylaine, merci pour ta gentille et ton écoute. Merci de t'être occupé de moi et de te soucier autant de moi. Je t'aime.

- À Baptiste, merci de m'avoir plus que soutenu dans la rédaction de cette thèse, de m'avoir relu avec une telle rigueur. Merci d'être un ami aussi exceptionnel, d'être toujours à mon écoute et aussi ouvert d'esprit. Tu es sincèrement une belle personne et tu es sans doute une de mes plus rencontre de la fac.
- À toutes les personnes incroyables qui m'ont accompagné en tant que patron(e) ou que maître de stage, Madame Rivet, Madame Pinzani, Aurélia, Floriane, Madame Duvignac, Monsieur Mimoun, qui m'ont fait confiance et qui m'ont appris mon métier.
- À mes amies d'enfance :
 - Audrey, merci de rester là malgré les années, les années passent, mais notre amitié reste toujours là même. Merci pour ta gentillesse, ton humour et ta bonne humeur. Et merci de faire de moi une future marraine comblée.
 - Chloé et Noémie, merci d'être toujours là. Malgré le temps et la distance, l'alchimie est toujours présente entre nous. Vous êtes de magnifique rencontre.
 - Léonie, l'on s'est découverte sur le tard bien que l'on se connaisse depuis si longtemps. Merci d'être une si bonne amie.
- À mes amies du Lycée, Sarah et Constance, vous avez fait passer mes horribles années de lycée de façon bien plus douce. Merci d'être encore à mes côtés malgré le temps.
- À mes amies de la Fac,
 - A la strat' qui m'a fait passer mes plus belles soirées et m'a fait découvrir des personnes extraordinaires.
 - Aux Commères (Manon S, Manon F, Mathilde), merci pour votre soutien lors de l'année d'indus et dans l'entrée dans le monde du travail qui a pu être une étape compliquée. Merci de continuer à être là.
 - A Roxane, merci de me comprendre aussi bien, partager cette aventure parisienne avec toi est un vrai plaisir. J'espère que cette amitié durera.
- À toi, en train de lire ces remerciements, merci d'avoir ouvert cette thèse, j'espère que tu y trouveras ce que tu cherches.

PREMIERE PARTIE :
Mécanisme d'action de la
vitamine D et son usage

1. Généralités

En 1919, une expérience nutritionnelle est menée, elle associe l'apport de différentes graisses favorisant la croissance et la prévention du rachitisme. Lors de l'expérience, la guérison est attribuée à la présence d'une substance liposoluble appelée vitamine A. Cependant, plus tard l'on découvre que le facteur responsable de la guérison du rachitisme est distinct de la vitamine A, cette nouvelle substance est nommée vitamine D. C'est également à cette époque que les scientifiques réalisent qu'il existe deux facteurs antirachitiques aux structures distinctes, le premier facteur à être identifié est nommé vitamine D2, tandis que la structure de la vitamine D3 est devenue évidente 4 à 5 ans plus tard. (1) (2)

Ainsi, le terme de « vitamine D » recouvre deux composés, l'ergocalciférol aussi appelé vitamine D2, et le cholécalciférol (ou colecalciferol) aussi nommé vitamine D3.

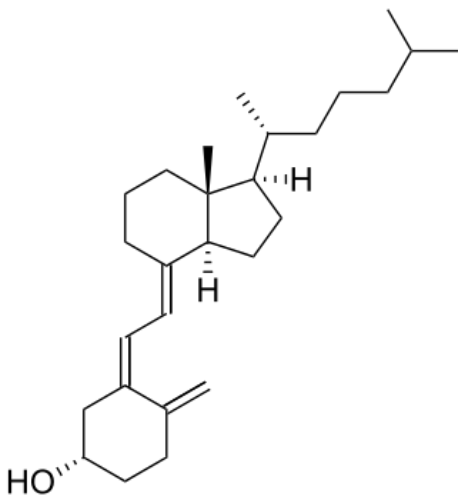


Figure 1: Cholécalciférol

(3)

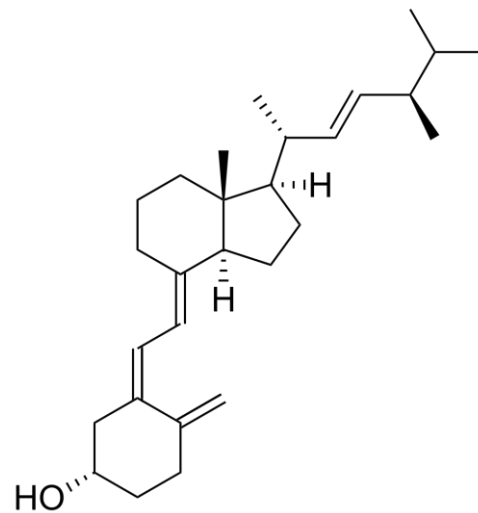


Figure 2 : Ergocalciférol

(4)

- La vitamine D2 ou ergocalciférol est la forme de la vitamine D synthétisée par les végétaux et les champignons.
- La vitamine D3, ou cholécalciférol, est une vitamine synthétisée au niveau de la peau sous l'action des rayons ultra-violet, mais on peut également la trouver dans des aliments d'origine animale : elle est à la fois exogène et endogène. La synthèse cutanée de vitamine D3 est saturable car la peau synthétise une quantité de vitamine D3 qui ne pourra pas aller au-delà d'environ 10 000 à 15 000 UI par jour.

L'absorption intestinale, quant à elle, n'est pas saturable. Ainsi, plus nous ingérons de vitamine D, plus nous en absorbons. La vitamine D est une vitamine liposoluble qui joue un rôle clé dans l'absorption du calcium et la minéralisation osseuse, elle est également impliquée dans d'autres mécanismes physiologiques majeurs. Le métabolite actif de la vitamine D, le calcitriol, présente à la fois des effets génomiques et non génomiques. Les effets génomiques sont liés au *Vitamin D receptor* (VDR), un récepteur nucléaire exprimé dans la plupart des types cellulaires et dans tous les tissus. Un grand nombre de cellules sont donc des cibles potentielles du calcitriol. Cette vitamine joue un rôle d'hormone et son déficit est à l'origine de nombreuses maladies dans la population pédiatrique notamment le rachitisme, l'ostéomalacie, etc. La vitamine D est au cœur de nombreuses études montrant les intérêts de son utilisation en supplément.(2) (5) (6)

2. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la vitamine D est la façon dont l'organisme va impacter cette vitamine. La pharmacocinétique est classiquement désignée par l'acronyme ADME correspondant à l'Absorption de la molécule, sa Distribution dans l'organisme, sa Métabolisation et enfin son Excrétion.

La vitamine D exogène

La vitamine D exogène provient de l'alimentation. Très peu d'aliments contiennent de la vitamine D en quantité suffisante pour couvrir les apports en vitamine D recommandés dans la population pédiatrique. La vitamine D₂ n'est présente que dans les aliments d'origine végétale dont les champignons et les levures. La vitamine D₃ étant liposoluble, elle est présente dans la chair des poissons gras et dans le foie des poissons maigres. Ceci explique l'administration de l'huile de foie de morue comme apport en vitamine D. Dans les produits animaux, la vitamine D est associée à son métabolite hydroxylé, la 25(OH)D₃ qui serait cinq fois plus active biologiquement. Depuis 2006 en Europe, la réglementation permet l'ajout de vitamine D₂ ou D₃ dans l'ensemble des denrées alimentaires. (7)

La concentration en vitamine D de la majorité des aliments peut être retrouvée dans la table CIQUAL qui donne par exemple :

Tableau 1 : Teneur en vitamine D par denrée

| Denrée | Teneur en vitamine D ($\mu\text{g}/100\text{g}$) |
|--|--|
| Saumon, cuit à la vapeur | 8,7 |
| Huile de foie de morue | 250 |
| Lait en poudre, entier | 1,2 |
| Champignon, chanterelle ou girolle, crue | 5,3 |
| Œuf, jaune (jaune d'œuf), cuit | 2,11 |
| Bœuf, steak ou bifteck, cru | 0,6 |

(8)

La vitamine D exogène est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, c'est-à-dire du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré sans faire appel à des transporteurs et sans dépense d'énergie. La vitamine D rejoint ensuite la circulation générale par la voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons. Les chylomicrons sont des lipoprotéines formées dans la paroi intestinale permettant le transport des lipides de l'alimentation vers les différents tissus dont le foie. Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique, la Vitamine D Binding Protein (ou VDBP) et est transportée jusqu'au foie.

La vitamine D endogène

La vitamine D endogène (= vitamine D₃) est biosynthétisée au niveau de l'épiderme, en particulier au niveau de la couche basale et des muqueuses. Les rayons ultraviolets B (=UVB) de longueur d'onde 315 à 290 nm irradient la peau et interagissent avec le 7-déhydrocholestérol (=7DHC) qui est un intermédiaire dans la synthèse du cholestérol. La 7-déhydrocholestérol réductase (=DHCR7) catalyse la réduction réversible du 7DHC en cholestérol. Le 7-déhydrocholestérol est transformé en pré-vitamine D₃ à la suite d'un réarrangement électrocyclique du cycle en position C₉-C₁₀ après l'action des rayons UV. La vitamine D₃ est formée par une isomérisation thermique, qui se produit avec le déplacement d'un hydrogène de C₁₉ à C₉. Cette réaction est réversible, ce qui fait que la pré-vitamine D₃ et la vitamine D₃ coexistent. La régulation biochimique de DHCR7 d'après des études récentes semblerait

cruciale dans la production de vitamine D cutanée car la réduction de cette enzyme peut réorienter la voie du cholestérol vers la vitamine D, ce qui a pour effet d'augmenter la concentration en vitamine D et diminuer la concentration en cholestérol de l'organisme. (7) (9)

Métabolisation de la Vitamine D (10)

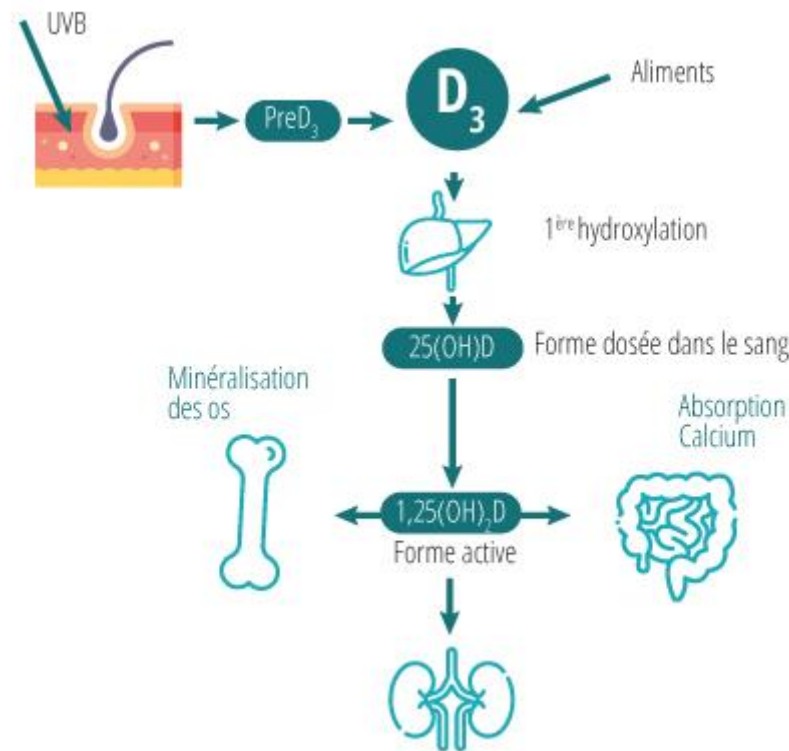


Figure 3 : Le métabolisme de la vitamine D

La vitamine D est convertie en 25-hydroxyvitamine D par des enzymes de type cytochromes P450 dans le foie grâce à une hydroxylation en position C25. La 25-hydroxyvitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours. Cette transformation est un mécanisme non régulé et dépendant du substrat. Une conséquence importante de cette absence de régulation physiologique de la 25OHD est que la mesure de la 25OHD sanguine est une excellente mesure de l'état nutritionnel de la vitamine D. Le cytochrome jouant un rôle majeur dans cette hydroxylation est le cytochrome P450 2R1, d'autres cytochromes peuvent réaliser cette hydroxylation mais ils sont minoritaires. Le cytochrome P450 2R1 a une affinité plus élevée pour la vitamine D₃ mais il peut également hydroxyler la vitamine D₂. Cette 25-hydroxyvitamine D se lie à son tour à la

même protéine porteuse et est transportée dans des organes périphériques et notamment le rein où elle est transformée en sa forme active, le calcitriol (également nommé 1,25-dihydroxyvitamine D ou 1,25-dihydroxycholécalférol) par l'1 α -hydroxylase correspondant au cytochrome 450 27B1. La forme rénale de CYP27B1 est régulée par au moins trois hormones : l'hormone parathyroïdienne stimule l'hydroxylation, tandis que le FGF23 et le calcitriol inhibent l'enzyme en réponse aux concentrations de calcium et de phosphate. Il a également été démontré que la calcitonine stimule le CYP27B1 rénal et que la leptine inhibe probablement l'1 α -hydroxylase via le FGF23.

Il a longtemps été supposé qu'uniquement le cytochrome P450 27B1 rénal existait mais de nouvelles études montrent que les cellules immunitaires dont les macrophages ont leur propre cytochrome P450 27B1 et sont à l'origine de synthèse de calcitriol, tout comme les tissus épithéliaux, le placenta, les os, les glandes endocrines, le cerveau, le foie et les endothéliums.

La formation de calcitriol ne dépend que de la disponibilité du substrat et n'est pas limitée par l'accumulation de produit. Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang.

L'excrétion de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble (acide calcitroïque, dérivés glycuconjugés).

L'activation de la vitamine D3 est en réalité plus complexe puisque la vitamine D3 peut être métabolisée par oxydation en une variété de produits. La plupart de ces nombreux métabolites n'ont aucune fonction biologique identifiable. (2) (8) (12)

3. Régulation de la vitamine D

Certaines étapes de la synthèse de la vitamine D sont régulées, en particulier la formation du calcitriol. La synthèse est augmentée s'il y a une diminution de vitamine D et s'il y a une baisse du calcium et du phosphore. Elle est aussi régulée positivement par l'augmentation de l'hormone parathyroïdienne et par différentes hormones, notamment les œstrogènes et la prolactine. La synthèse est diminuée lorsqu'il y a un excès de vitamine D.

La supplémentation en vitamine D favorise une augmentation de la calcémie et de la phosphatémie. En effet, elle augmente l'absorption digestive de calcium et des phosphates, diminue leur excrétion rénale et mobilise le calcium à partir de l'os. La vitamine D inhibe la

sécrétion de parathormone (PTH), à la fois par un effet indirect dû à l'augmentation de calcium, mais aussi par un effet direct sur la régulation de la PTH.

À l'opposé, s'il y a un déficit de vitamine D chez le patient, il y aura une malabsorption digestive du calcium et du phosphore, tous les mécanismes compensateurs s'activent et il y aura une hausse d'hormone parathyroïdienne ce qui provoque une lyse osseuse pour augmenter le taux de calcium plasmatique.

La parathormone (ou hormone parathyroïdienne) est sécrétée par les glandes parathyroïdiennes situées près de la thyroïde. Cette hormone permet la régulation du calcium dans le sang en ayant une action sur les os en stimulant la résorption osseuse, une action sur les reins en favorisant la rétention de calcium et une action sur les intestins en augmentant l'absorption de calcium issu de l'alimentation.

Des cofacteurs sont impliqués dans la régulation de la vitamine D et de ses métabolites, notamment le magnésium qui est impliqué par le biais d'enzymes dans les différentes étapes de transformation de la vitamine D en forme active. Lors de carences en vitamine D, la synthèse de vitamine D active ne peut plus se réaliser. (13) (11)

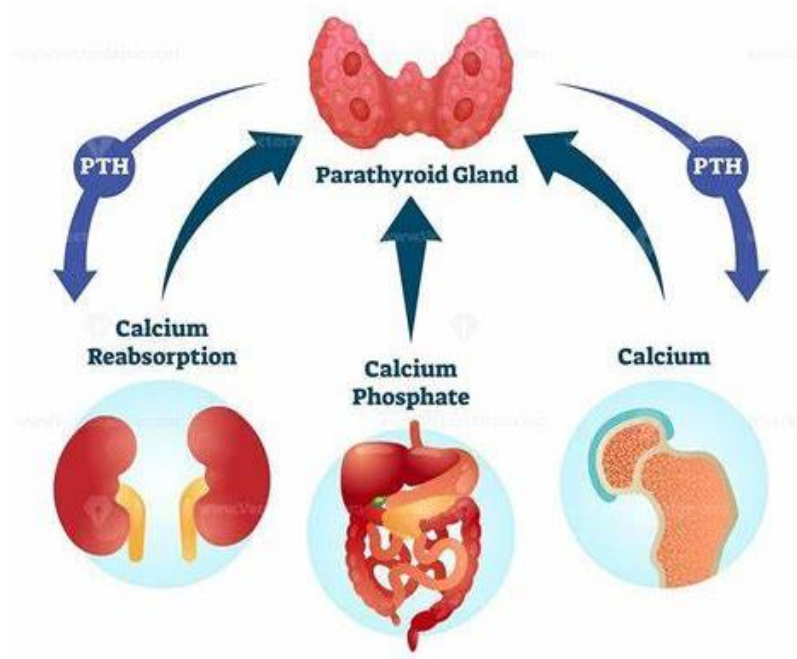


Figure 4 : Le rôle de l'hormone parathyroïde

4. Les rôles de la vitamine D

La vitamine D est impliquée dans de nombreux mécanismes physiologiques : elle aide notamment l'absorption du calcium et des phosphates (Le phosphate est un anion composé d'atomes de phosphore (P) et d'oxygène (O)) par l'intestin grêle). C'est pourquoi la vitamine D est indispensable chez l'enfant pour la croissance osseuse et chez la personne âgée pour limiter l'ostéoporose.

Elle a également un rôle d'hormone ayant une action sur les infections, les inflammations, les tumeurs et le système cardiovasculaire. Au niveau infectieux, la vitamine D, produite de façon autocrine dans les macrophages et monocytes, active les lymphocytes T et les lymphocytes B. Au niveau des tumeurs, des concentrations élevées de vitamine D sont associées à une réduction de la fréquence des cancers (mélanomes exclus) et à une réduction de la mortalité liée au cancer.

Elle jouerait également un rôle au niveau musculaire, lié d'une part à une action directe sur la taille des fibres musculaires de type 2 (ou à contraction rapide ou fibre blanche, ce sont des fibres très puissantes mais très fatigables, elles jouent un rôle dans les exercices brefs et intenses) et d'autre part sur l'augmentation du pool calcique intracellulaire permettant la contraction musculaire.

Le rôle classique du calcitriol aussi appelé 1,25(OH)₂D dans le métabolisme calcium/os, à savoir la régulation de l'absorption intestinale du calcium, la réabsorption rénale du calcium et la mobilisation du calcium et du phosphate à partir des os, est connu depuis de nombreuses décennies, cependant la vitamine D joue un rôle dans d'autres mécanismes encore peu connus, décrits ci-dessous. (14)

Système immunitaire :

La vitamine D semble influencer à la fois le système immunitaire inné et le système immunitaire acquis avec des effets complexes, qui ne sont pas encore complètement élucidés. La 1 α -hydroxylation produit le calcitriol au sein de différentes cellules du système immunitaire, où elle exerce des effets autocrines et paracrines. Une étude très récente sur les gènes cibles de la vitamine D a comparé toutes les données transcriptomiques disponibles provenant de monocytes humains traités avec de la 1,25(OH)₂D in vitro. 15 gènes cibles de la VDR (Vitamin D Receptor, récepteur nucléaire sur lequel se fixe la vitamine D) ayant un rôle pivot potentiel dans la réponse immunitaire ont été identifiés.

Les monocytes et les macrophages expriment tous deux le VDR, le second à des niveaux plus élevés que le premier. De plus il a été démontré que la 1,25(OH)₂D stimule la différenciation et la prolifération des monocytes, l'effet global conduit à une diminution de la fréquence de l'infection et de la réponse inflammatoire. En effet, la 1,25(OH)₂D stimule la production d'IL-10 (anti-inflammatoire) et diminue la libération d'effecteurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1 β , l'IL-2, l'IL-3, l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale- α (TNF α), le récepteur activateur du facteur nucléaire kappa-B ligand (RANKL) et la cyclo-oxygénase-2 (COX-2).

D'autre part, la vitamine D inhibe le système immunitaire acquis, réduisant principalement l'expression du CMH de classe II et des molécules de co-signalisation sur les cellules présentatrices d'antigènes, en diminuant l'activité des cellules TH1 et des cellules TH17, et en augmentant la régulation des cellules T régulatrices. Ainsi d'un point de vue clinique, la carence en vitamine D est fortement associée à un risque accru d'infections, de dérèglement du système immunitaire et de maladies auto-immunes. La concentration de vitamine D est inversement liée au risque de multiples infections pulmonaires telles que la pneumonie, la pneumonie communautaire, le SDRA, les sepsis et l'insuffisance cardiaque due aux infections pulmonaires. Une vaste méta-analyse portant sur plus de 10 000 sujets a démontré que la supplémentation en vitamine D jouait un rôle protecteur dans les infections respiratoires aiguës chez les adultes. Récemment la vitamine D a été suggérée dans le traitement ou la prévention de la COVID-19. Dans le cadre des maladies auto-immunes, il existe une association intéressante entre de faibles niveaux de vitamine D et un risque accru de développer une sclérose en plaques (SEP). Certaines études prospectives ont démontré que l'augmentation des niveaux de 25OHD réduit significativement le risque de SEP, chez les Caucasiens. En outre, la supplémentation en cholécalciférol associée à l'interféron β 1b a significativement réduit l'activité de la maladie évaluée par IRM, par rapport à l'interféron β 1b seul. (15)

Système cardiovasculaire :

Au début des années 80, Robert Scragg a proposé l'hypothèse selon laquelle l'augmentation des maladies cardiovasculaires habituellement observée en hiver pouvait être le résultat de faibles niveaux de vitamine D en raison de la réduction de l'exposition au soleil. Cette idée a suscité un grand intérêt pour les avantages potentiels de la vitamine D sur le plan cardiovasculaire. Pourtant, le rôle physiologique de la vitamine D dans le système cardiovasculaire n'est toujours pas clair. Le VDR est exprimé dans les tissus cardiaques de l'homme et pourrait jouer un rôle de modulateur de l'hypertrophie et de l'insuffisance cardiaques. Cette hypothèse repose sur le

concept selon lequel la modification de la manipulation intracellulaire du calcium ionisé est liée à l'altération de la contractilité du myocarde et à l'insuffisance cardiaque. La 1,25(OH)₂D est directement impliquée dans les processus cellulaires dépendants du calcium, notamment la synthèse de la protéine de liaison au calcium, l'activation de l'adénylate cyclase, l'activation rapide des canaux calciques voltage-dépendants et la modulation de l'absorption et de la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique.

Un autre mécanisme est le rôle potentiel de la 1,25(OH)₂D comme régulateur négatif du système rénine-angiotensine (SRA). Chez les sujets normotendus et hypertendus, les taux sériques de 1,25(OH)₂D sont inversement associés à l'ARP (activité rénine plasmatique). Des études récentes ont montré que les récepteurs nucléaires des hormones, y compris le VDR, le récepteur X du foie (LXR) et le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), régulent la transcription du gène de la rénine via des éléments spécifiques dans le promoteur de la rénine. La rénine jouant un rôle de régulateur de la tension artérielle.

Un autre effet de la 1,25(OH)₂D concerne le système vasculaire serait que la vitamine D peut moduler la croissance du muscle lisse et de l'endothélium. La croissance des cellules musculaires pourrait induire l'activation de gènes vasodilatateurs et antithrombotiques. De plus, la vitamine D semble supprimer l'inflammation et réduire les LDL oxydés, ce qui permet de réduire le risque vasculaire. D'un point de vue clinique, de faibles niveaux sériques de 25OHD ont été associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires, y compris d'hypertension, de maladie coronarienne, de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque ischémique, d'accident vasculaire cérébral et de diabète de type 2.

Plusieurs méta-analyses d'études rétrospectives ont confirmé une association cohérente entre un faible statut en vitamine D et les maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, hypertension, HF) et/ou la mortalité. (16)

Tissu adipeux et métabolisme du glucose/lipide :

Des études ont montré une association entre de faibles niveaux de vitamine D et de nombreux aspects du syndrome métabolique, à savoir le diabète de type 2 (DT2), l'altération de la glycémie à jeun, l'hypertension, la dyslipidémie, l'obésité et la résistance à l'insuline.

Certaines études ont montré une corrélation négative entre les niveaux de vitamine D et ceux de leptine ou de résistine, ainsi qu'une corrélation inverse avec les niveaux d'adiponectine. Une

activité normale des cellules β du pancréas nécessitait des niveaux adéquats de vitamine D et un VDR fonctionnel.

La vitamine D pourrait jouer un rôle dans le diabète puisque le VDR est présent dans tous les tissus impliqués dans le diabète de type 1 et le diabète de type 2, soit dans les îlots pancréatiques et les cellules immunitaires, le tissu adipeux, le foie et le muscle. Dans tous ces tissus et organes, on retrouve le même mécanisme responsable de la production locale de la 1,25(OH)₂D et de ses métabolites. En outre, de faibles niveaux de vitamine D sont associés à un risque accru de diabète de type 1 et de diabète de type 2 dans plusieurs modèles animaux, et la supplémentation en vitamine D améliore la fonction des îlots de Langerhans et la sensibilité à l'insuline. Toutefois, des études robustes chez l'homme sont toujours manquantes et nécessaires. (16)

Muscle :

Il a été établi que la carence en vitamine D est responsable d'une faible force musculaire, de troubles de l'équilibre et d'un risque accru de chutes. Des études observationnelles ont confirmé l'association entre de faibles niveaux de vitamine D et la faiblesse musculaire chez les enfants et les personnes âgées, alors que la supplémentation améliore la fonction musculaire ainsi que la récupération de l'énergie après un exercice physique.

Le cancer :

La vitamine D pourrait ralentir la progression de certains cancers et le développement des métastases. Le VDR est exprimé par des lignées de cellules cancéreuses et l'on suppose qu'il joue un rôle dans la pathogenèse et la progression du cancer. CYP27B1 est également exprimé à un niveau élevé dans de nombreux tissus et cellules cancéreuses. De plus, la 1,25(OH)₂D a un effet anti-prolifératif, d'abord sur le myélome et le mélanome, puis sur d'autres lignées cellulaires cancéreuses. (17)

Dans le cas des mélanomes : la 1,25(OH)₂D et ses analogues ont clairement montré un effet bénéfique en tant qu'inhibiteurs de la prolifération, de l'inflammation et du développement tumoral. Des études proposent l'ajout de vitamine D dans le traitement des cancers surtout lorsque le traitement anticancéreux est uniquement par voie topique.

Les données cliniques concernant la vitamine D et le cancer sont plus controversées : de faibles niveaux de vitamine D ont été associés à un risque plus élevé de cancer. Cependant les essais

cliniques randomisés n'ont pas révélé de bénéfice significatif d'une supplémentation en vitamine D. (18)

5. Les facteurs de déficit en vitamine D

Les facteurs environnementaux et géographiques peuvent être à l'origine d'un déficit en vitamine D. Ainsi, les cas de limitation à l'exposition solaire, de variation saisonnière, d'application de crème solaire, des enfants à la peau pigmentée ainsi que dans le cadre d'obésité (la vitamine D liposoluble étant stockée dans le tissu adipeux), ce déficit peut être observé.

La 25-hydroxyvitamine D₃, dans des conditions normales, est présente à un niveau plasmatique de 20 à 50 ng/ml. Dans le plasma humain normal, la 1,25 (OH)₂D₃ circule à des concentrations environ 1000 fois plus faibles que la 25OHD₃ et est généralement présente à 20 à 65 pg/ml.ⁱ

La carence d'apport est généralement due à un déficit en apports en vitamine D via l'alimentation (par exemple certains régimes comme des régimes végétariens). Elle peut également être observée chez les enfants prématurés dû à un stock de vitamine non constitué sur le dernier trimestre de la grossesse, ou chez les enfants nés de mères déficitaires en vitamine D. L'allaitement maternel exclusif peut aussi causer des déficits en vitamine D par manque d'apport.

Un déficit en vitamine D peut être dû à une carence d'apport à l'origine d'une diminution de la disponibilité provoquée par les pathologies associées à une malabsorption (maladie de Crohn, atrésie des voies biliaires, mucoviscidose, coeliakie, etc.).

Certains traitements sont à l'origine de la dégradation de la vitamine D comme les traitements anticonvulsivants, stéroïdiens ou antifongiques.

Les déficits peuvent aussi être expliqués par une augmentation des pertes notamment au niveau rénal avec par exemple un syndrome néphrotique (= ensemble des syndromes à l'origine d'une perte excessive de protéine dans les urines).

Les peaux colorées ont une capacité de synthèse réduite, cela semble aussi être le cas des peaux riches en kératine. La peau blanche possède une capacité de synthèse élevée, une exposition de 10 minutes du visage et des mains suffit pour produire un taux vitaminique normal.

De plus, pour que les rayons UV soient efficaces, il faut qu'ils atteignent la surface de la terre avec un angle entre le soleil et l'horizon supérieur à 30 degrés, et ils ne doivent pas être arrêtés par des filtres naturels ou artificiels (nuages, pollution atmosphérique, verre).

En outre, l'utilisation de filtre solaire (ou protection solaire) dans des produits topiques diminue la synthèse cutanée de vitamine D.

Les risques principaux liés à un déficit en vitamine D sont liés à un déficit en calcium.

La carence en vitamine D peut provoquer des tétanies, spasmes ou crampes musculaires. Dans le cas du nourrisson rachitique, son crâne entier peut être mou. Les fontanelles se ferment plus lentement. L'apprentissage de la marche est retardé. En grandissant, l'enfant peut développer une scoliose et un varus ou un valgus des genoux.

À l'âge adulte, les carences se caractérisent par des régions douloureuses notamment la colonne vertébrale, le bassin et les jambes, et des fractures peuvent survenir. Chez les personnes âgées, le risque de fractures osseuses, notamment celle de la hanche, est augmenté en cas de carence. (19) (20) (21) (22) (23)

6. Les recommandations

Les besoins en vitamine D de chaque individu varient en fonction de l'âge, de l'exposition au soleil et du degré de pigmentation de la peau.

Une unité internationale (UI) de vitamine D correspond à l'activité biologique provoquée par 0,025 µg de vitamine D3 ou vitamine D2, cela peut se traduire par 1µg de vitamine D = 40 UI.

Les recommandations européennes de la consommation quotidienne de vitamine D destinées aux enfants sont de 400 UI par jour de 0 à 18 ans chez l'enfant en bonne santé sans facteur de risque, et de 800 UI par jour de 0 à 18 ans chez l'enfant présentant un facteur de risque.

Lors de la grossesse un apport en vitamine D de 80 à 100 000 UI est recommandé à 7 mois de grossesse.

De façon générale, la valeur cible est d'un taux sérique de vitamine D (25OHD) de 50 nmol/L dans la population générale et de 75 nmol/L chez la population à partir de 65 ans ou présentant une pathologie à risque ou la population à risque de chute. (24) (25)

7. Surdosage en Vitamine D

« *Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison* » Paracelse

La supplémentation en vitamine D doit rester dans l'intervalle thérapeutique, c'est-à-dire dans des valeurs physiologiques de concentration en vitamine D, en fonction du patient traité. La vitamine D, comme tout composé, peut être à l'origine de surdosage. Les premiers rapports documentés d'intoxication à la vitamine D ont été faits à la fin des années 1920. Ces cas résultaient de l'ingestion de grandes quantités de vitamine D dans l'alimentation.

Les principaux signes d'une intoxication par la vitamine D₃, ou hypervitaminose D, sont liés à l'hypercalcémie, avec des signes digestifs, une altération de la croissance chez l'enfant, des effets rénaux comme une polyurie et une protéinurie, mais également une hypertension artérielle et une calcification artérielle.

Les investigations spécifiques à l'hypervitaminoses D représentent parfois le seul indice permettant de différencier une hypercalcémie liée à une hypervitaminose D des autres causes d'hypercalcémie. Une hypercalcémie est définie par une calcémie supérieure à 12 mg/dL (soit supérieure à 3 mmol/L) et est un signe constamment retrouvé lors des symptômes d'intoxication. Le taux sérique en 25(OH)D est habituellement supérieur 150 ng/mL (soit supérieur à 375 nmol/L). Les taux de 1,25-dihydroxyvitamine D, qui ne doivent pas nécessairement être évalués pour confirmer le diagnostic, sont généralement normaux. Bien que le calcitriol soit la forme active de la vitamine D, il ne représente pas le stock en vitamine D. Le cholécalférol, qui représente 65% de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme, est principalement stocké dans le tissu graisseux, tandis que le calcidiol, qui représente 35% de la vitamine D de l'organisme, possède une distribution plus ubiquitaire. C'est le calcidiol qui représente le stock de vitamine D et qui doit donc être dosé pour estimer le statut vitaminique D de l'organisme. En effet, une fois que la vitamine D est entrée dans la circulation, la conversion en 25OHD est relativement incontrôlée. Normalement, la 25OHD circule à un niveau plasmatique de 30 à 50 ng/ml. Cependant, lorsque la vitamine D est absorbée en excès, la 25OHD plasmatique peut être élevée à des concentrations de 1000 ng/ml ou plus, tandis que la 1,25(OH)2D plasmatique reste à des concentrations normales ou inférieures à la norme. Lorsqu'elle circule à des concentrations très élevées, la 25OH peut concurrencer efficacement la 1,25(OH)2D pour la liaison au VDR. Par conséquent, au cours d'une toxicose à la vitamine

D, la 25OHD peut induire des actions habituellement attribuées à la 1,25(OH)₂D. Une concentration élevée de 25OHD en circulation peut donc expliquer pourquoi les humains ayant de faibles concentrations circulantes de 1,25(OH)₂D peuvent présenter des signes d'hypervitaminose et pourquoi les humains anéphriques peuvent devenir vitdotoxiques. (26)

Il ne peut pas y avoir de surdosage à la suite d'une exposition trop importante au soleil car l'excès est alors décomposé en substance inactive. Divers points de contrôle empêchent la surproduction de vitamine D₃ par la peau. Le point de contrôle le plus important est le détournement de la production de vitamine D₃ de la 7DHC vers des produits de sur-irradiation non biologiquement actifs tels que le lumisterol et le tachysterol. En outre, la pigmentation de la peau et la latitude seraient également des déterminants importants qui limitent la production cutanée de vitamine D₃. (27)

La plupart des recherches portant sur l'utilisation des vitamines D₂ et D₃ partent du principe que ces deux formes sont aussi puissantes l'une que l'autre. Cependant, lorsque des doses importantes et potentiellement toxiques ont été utilisées dans le traitement de l'ostéodystrophie infantile, la vitamine D₂ a présenté moins d'effets secondaires hypercalcémiques que la vitamine D₃. En outre, il a été démontré que la 1OHD₂, qui est aussi efficace que la 1OHD₃ dans les essais biologiques standard, est cinq à quinze fois moins toxique que la 1OHD₃.

Par conséquent, la toxicité réduite de la vitamine D₂ est probablement le résultat du détournement du métabolisme de la production de 25OHD₂ en faveur de la 24OHD₂ qui a une affinité relativement limitée pour le VDR. D'autres différences entre les vitamines D₂ et D₃ ont été notées dans leur capacité à réguler positivement le VDR. Une augmentation du VDR pourrait potentiellement accentuer les effets secondaires toxiques en augmentant la réactivité des tissus intestinaux à un niveau de 25OHD élevé.

Des évaluations régulières de la calcémie (d'abord hebdomadaires, puis mensuelles) doivent être faites chez les patients à qui il est administré des posologies importantes de vitamine D.

Au niveau biologique, la toxicité peut provoquer une hypercalcémie entraînant une diminution de la sécrétion de PTH.

La gravité des effets et des lésions pathogènes dans l'intoxication par la vitamine D dépend de facteurs tels que le type de vitamine D, la dose, l'état fonctionnel des reins et la composition de l'alimentation. La toxicité de la vitamine D est renforcée par un apport alimentaire riche en

calcium et en phosphore. La voie d'administration influence également la toxicité. L'administration parentérale permettrait de contourner la désactivation de la vitamine D par les microbes du tractus digestif et pourrait expliquer en partie la différence de toxicité entre la vitamine D orale et parentérale.

Chez le nouveau-né, les signes de toxicité se manifestent par un bombement douloureux des fontanelles. Chez l'enfant, ils se traduisent par une perte de l'appétit, une soif intense, une diarrhée et une polyurie.

Il y a une augmentation du nombre d'actes de dosage de la vitamine D réalisés en France entre 2007 et 2009 (augmentation de 250%).

Diverses mesures ont été utilisées en médecine humaine pour le traitement de la toxicité de la vitamine D. Ces mesures concernent principalement la gestion de l'hypercalcémie. Le retrait de la vitamine D est évidemment indiqué. Cependant, ce n'est généralement pas un succès immédiat, en raison de la longue demi-vie plasmatique de la vitamine D (5 à 7 jours) et de la 25(OH)D (20 à 30 jours). En revanche, la demi-vie plasmatique de la 1OH₂D₃ (1 à 2 jours) et de la 1,25(OH)₂D₃ (4 à 8 heures) est courte. L'absorption intestinale du calcium contribuant à l'hypercalcémie, une réduction rapide de l'absorption du calcium alimentaire est indiquée. La phytase sodique, un agent qui réduit l'absorption intestinale du calcium, a également été utilisée avec succès dans la gestion de la toxicité de la vitamine D. Le glucagon, des corticostéroïdes ou des biphosphonates notamment l'édronate, qui inhibent la résorption osseuse, sont utilisés afin de réduire les taux de calcium dans le sang, en combinaison avec une hydratation par voie intraveineuse (IV). Des lésions rénales ou des calcifications métastatiques peuvent survenir et peuvent être irréversibles. (28) (2)

DEUXIEME PARTIE :

Utilisation de la vitamine D en
pédiatrie

1. Besoin de la population pédiatrique en vitamine D

Les déficits en vitamine D dans la population pédiatrique sont importants en France dans la population du fait de sa synthèse au niveau du derme et de l'alimentation des nouveau-nés et nourrissons comportant peu de vitamine D. Cependant, par le rôle essentiel de cette vitamine dans le métabolisme phospho-calcique, une carence peut entraîner de nombreux troubles chez l'enfant parmi lesquels le rachitisme.

La population pédiatrique, notamment le nouveau-né avant la diversification alimentaire, se nourrit essentiellement de lait qui peut-être soit maternel, soit issu de lait industriel.

D'après le tableau CIQUAL :

Tableau 2 : Teneur en vitamine D par denrée

| Denrée | Teneur en vitamine D ($\mu\text{g}/100\text{g}$) |
|---|--|
| Lait infantile pour prématurés, prêt à consommer | 22 |
| Lait 1er âge, prêt à consommer (préparation pour nourrissons) | 1,08 |
| Lait 2e âge, prêt à consommer (préparation pour nourrissons) | 1,2 |
| Lait 2e âge, poudre soluble (préparation de suite) | 8,59 |

(8)

L'apport en Vitamine D d'un nourrisson lors d'un allaitement exclusif dépend du statut vitaminique de la mère.

Cependant la composition du lait maternel change pendant la lactation. Le colostrum est produit pendant les 3 à 5 premiers jours de lactation. Moins riche en matières grasses et en lactose que le lait mature, il a une valeur calorique moindre mais contient deux fois plus de protéines, et est également riche en cellules immunitaires et en oligosaccharides.

Le lait de transition est produit dans les 15 jours suivants. Sa composition évolue dans le sens d'un lait mature avec une teneur progressivement croissante en lipides et lactose et une teneur décroissante en protéines.

Le lait mature est produit dans les trois semaines à un mois après le démarrage de l'allaitement.

L'évolution du lait maternel vise à s'adapter aux besoins progressifs de l'enfant, en particulier pour le bon développement de son immunité, et de son système nerveux.

La teneur en vitamine D du lait maternel est d'environ 0,55mg/L. (29)

Une supplémentation est donc nécessaire. Différents organismes recommandent la supplémentation en vitamine D.

La prévention du rachitisme est mise en place depuis la circulaire du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971 « il s'avère [donc] indispensable de fournir par précaution à tous les enfants un supplément de vitamine D2 ou D3. (...) Trois points [concernant les conditions d'administration] doivent être tout d'abord soulignés. L'administration de la vitamine D doit être :

- commencée tôt ;
- poursuivie au moins jusqu'à la fin de la cinquième année ;
- effectuée seulement sur prescription médicale.

Le supplément de vitamine D nécessaire au nourrisson en bonne santé est de 1 000 unités par jour. Cette dose doit être portée à 1 500 unités pour les nourrissons peu exposés à la lumière du soleil et à 2 500 unités pour les nourrissons à peau fortement pigmentée. Elle peut être ajoutée au lait ou, à partir du moment où le régime alimentaire de l'enfant en comporte, au jus de fruit.

Suite à l'emploi de la vitamine D dans les préparations diététiques pour l'allaitement des nourrissons (arrêté du 13 février 1992), la Direction générale de la Santé a précisé, dans un communiqué en date du 4 septembre 1992, que le traitement prophylactique du rachitisme par une spécialité à base de vitamine D n'est plus recommandé aujourd'hui que « chez les nourrissons au sein et chez les nourrissons âgés de moins de 18 mois qui ne boivent plus de lait supplémenté en vitamine D ou qui en ingèrent moins de 500 ml par jour » (30)

Les recommandations d'apport quotidiens de vitamine D de l'académie nationale de médecine sont les suivantes :

Tableau 3 : Recommandation d'apport quotidiens de vitamine D de l'académie nationale de médecine (14)

| Groupes | Apports Journaliers conseillés | Besoin moyens estimés | Apports Quotidiens recommandés par l'Académie | Niveaux supérieurs sans dangers |
|-----------|--------------------------------|-----------------------|---|---------------------------------|
| 0-6 mois | 800-1000 | 800 | 800-1000 | 2000 UI |
| 6-12 mois | 800-1000 | 800 | 600-800 | 2000 UI |
| 1-3 ans | 400 | 800 | 600-800 | 2500 UI |

La société française de pédiatrie recommande :

Tableau 4 : Recommandation d'apport quotidiens de vitamine D de la société française de pédiatrie (24)

| Age de l'enfant et facteurs de risques* | Dose journalière recommandée |
|---|--|
| 0-2 ans (pour tous) | 400 à 800 UI par jour de vitamine D2 ou D3 |
| 2-18 ans sans facteur de risque | 400 à 800 UI par jour de vitamine D2 ou D3 |
| 2-18 ans avec facteurs de risque | 800 à 1600 UI par jour |

* facteurs de risque : peau noire, obésité, régime végétalien absence d'exposition solaire

D'après l'ANSES les références nutritionnelles pour couvrir les besoins en vitamine D :

Tableau 5 : Recommandation d'apport quotidiens de vitamine D de l'ANSES (31)

| Groupes de population | Apports estimés |
|--------------------------------|-----------------|
| Nourrissons de moins de 6 mois | 10 µg/j |
| Nourrissons de 6 mois et plus | 10 µg/j |
| Enfant de 1 à 3 ans | 15 µg/j |

2. Les produits sur le marché et leurs modes d'administrations

Il existe actuellement différents types de produits sur le marché français contenant de la vitamine D, non seulement des médicaments mais aussi des compléments alimentaires. Les médicaments et compléments alimentaires peuvent être confondus par les patients mal informés.

A. Les médicaments contenant de la vitamine D

Le médicament se définit comme (Art L5111-1) “ toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique”.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.” (32)

Sur le marché français sont présents différents types de vitamine D, et elles peuvent être en association avec d'autres substances.

Ci-dessous sont résumés les médicaments actuellement sur le marché français contenant de la vitamine D pouvant être utilisés en pédiatrie.

Tableau 6 : Médicaments sur le marché français contenant de la vitamine D utilisable en pédiatrie (25)

| Médicament | Dose de vitamine D par goutte | Utilisation en pédiatrie en prophylaxie de la carence en vitamine D |
|---|----------------------------------|---|
| ADRIGYL® 10 000 UI/mL (Cholécalciférol) | 1 goutte = 333 UI de vitamine D3 | Oui |
| DELTIUS® 10 000 UI/mL (Cholécalciférol) | 1 goutte = 200 UI de vitamine D3 | Oui |
| ZYMAD® 10 000 UI/mL (Cholécalciférol) | 1 goutte = 300 UI de vitamine D3 | Oui |

| | | |
|--|----------------------------------|----------------------------|
| STEROXYL® 2 000 000 UI/mL (Ergocalciférol) | 1 goutte = 400 UI de vitamine D2 | Non recommandée par l'ANSM |
|--|----------------------------------|----------------------------|

Dans les Résumés des Caractéristiques de ces Produits (RCP), les mêmes effets indésirables sont rapportés pour les 4 produits (Adrigyl®, Deltius®, ZymaD®, Sterogyl®) : des affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée, érythème, œdème.

Cependant, le RCP du Deltius® rapporte également d'autres effets indésirables, tels que des troubles du métabolisme et de la nutrition, considérés comme peu fréquents (>1/1 000, <1/100), que sont l'hypercalcémie et hypercalciurie.

Composition en excipient des différents produits :

Tableau 7 Composition en excipient des différents médicaments (33)

| Princeps | Composition en excipient |
|-----------|---|
| Adrigyl® | Acétate d'alpha tocophérol, saccharine, acide sorbique, huile essentielle de citron, macroglycérides oléiques. |
| Deltius® | Huile d'olive raffinée. |
| ZymaD® | Huile essentielle d'orange douce, huile d'olive raffinée pour préparations injectables, mélange de tocophérols naturels de forme alpha, bêta, gamma et delta (COVI-OX T70). |
| Sterogyl® | Hydroquinone, alcool éthylique à 96,2°, eau purifiée. |

B. Les compléments alimentaires contenant de la Vitamine D

« On entend par :

1° " Compléments alimentaires ", les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ;

2° " Nutriments ", les substances suivantes :

a) Vitamines ;

b) Minéraux ; »

De nombreux produits contenant de la vitamine D sont présents sur le marché français et il est difficile d'évaluer le nombre de produits présents.

La mise sur le marché d'un complément alimentaire en France repose sur une déclaration à la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Il n'y a donc pas d'évaluation préalable du produit avant sa mise sur le marché.

(34)

C. Mode d'administration de la vitamine D

Adrigyl® :

Voie orale.

« Verser les gouttes dans une petite cuillère. Les gouttes peuvent être prises pures ou mélangées dans un aliment liquide ou semi-liquide. Ne pas faire chauffer ou bouillir, ni mettre dans un aliment trop chaud. Il est préférable de ne pas mettre les gouttes dans un biberon d'eau ou de lait, car le produit peut se déposer sur la paroi. » (35)

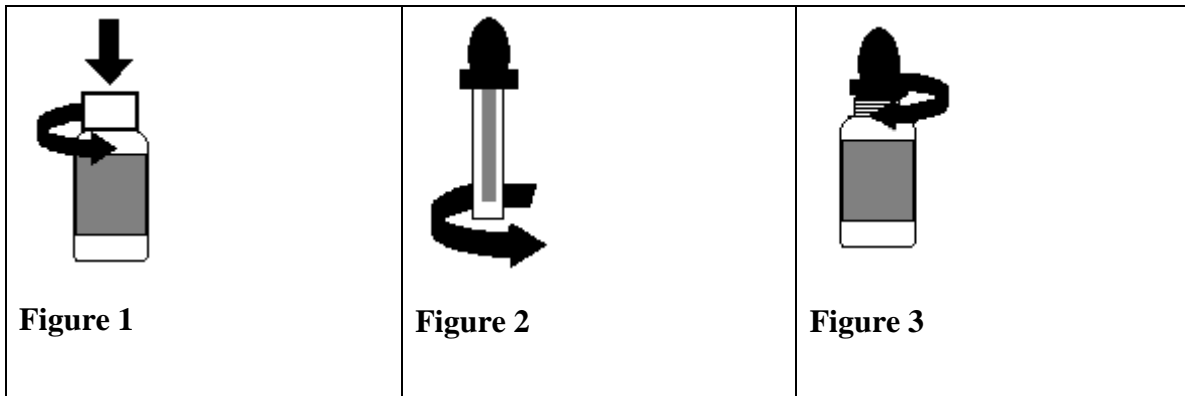
Deltius® :

En prophylaxie de la carence en vitamine D chez les enfants (âgés de 0 à 11 ans) avec risque identifié, la dose recommandée est de 2 gouttes (400 UI) par jour. En prophylaxie chez les adolescents (âgés de 12 à 18 ans) avec risque identifié, la dose recommandée est de 3 à 4 gouttes (600 à 800 UI) par jour.

Pour le traitement d'une carence en vitamine D chez les enfants (de 0 à 11 ans) et les adolescents (de 12 à 18 ans), la posologie doit être ajustée en fonction du taux sérique désiré de 25-hydroxycholecalciférol (25(OH)D), de la sévérité de la maladie et de la réponse du patient au traitement. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 1 000 UI chez les bébés de moins de 1 an, 2 000 UI chez les enfants de 1 à 10 ans et 4 000 UI chez les adolescents.

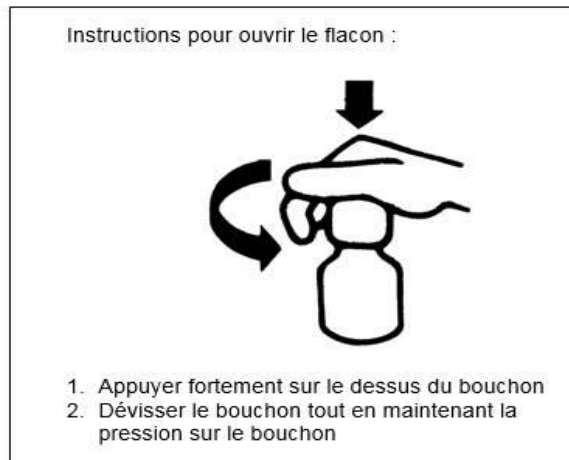
Pour les enfants, DELTIUS peut être mélangé avec une petite quantité d'aliments pour enfants, de yaourt, de lait, de fromage ou d'autres produits laitiers. Ne mélangez pas ce médicament dans un biberon de lait ou un récipient contenant un aliment mou parce que votre enfant pourrait ne pas recevoir la dose complète s'il ne mangeait pas tout. Vous devez vérifier que toute la dose a été prise. Pour les enfants sevrés, la dose prescrite doit être administrée avec un repas substantiel.

Ne pas conserver un produit ou un mélange d'aliments contenant DELTIUS pour une utilisation ultérieure ou le repas suivant. (36)



ZymaD® :

Ce flacon compte-gouttes est équipé d'un bouchon de sécurité.



Après utilisation, bien revisser jusqu'au bout le bouchon afin d'enclencher le système de sécurité.(37)

Sterogyl® :

Voie orale.

Pour ouvrir le flacon, tourner le bouchon en exerçant une pression (sécurité enfant). Bien refermer le flacon après chaque utilisation.

Ne pas boire ce médicament pur, le diluer dans de l'eau, du lait ou du jus de fruit.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. (38)

Les notices des différents produits commercialisés diffèrent sur la partie mode d'administration. Elles sont cependant unanimes sur le fait qu'il n'est pas recommandé d'administrer la vitamine D directement dans le biberon en raison du risque d'adsorption de la vitamine D sur les parois du récipient ou la tétine, en outre le nourrisson ne prendra potentiellement pas la totalité du biberon et par conséquent risque de ne pas avoir les quantités recommandées en vitamine D.

De plus on se rend compte d'une certaine carence d'information de certains laboratoires quant à l'utilisation pratique de leur produit.

La population pédiatrique, notamment les nourrissons allaités, sont très peu pris en compte dans les recommandations d'utilisation de ces produits.

3. Les mesures de minimisation de ces risques

A. Les structures de veille

Différentes structures de sécurité sanitaire existent actuellement en France : Santé publique France, ANSM, ANSES...

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) est l'agence publique qui permet l'accès aux produits de santé et qui assure leur sécurité tout au long de leur cycle de vie. L'ANSM assure que les produits de santé disponibles en France soient sûrs, efficaces, accessibles et bien utilisés.

La pharmacovigilance est définie comme la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. La pharmacovigilance englobe l'ensemble des risques médicamenteux, que le risque soit potentiel ou avéré, tant dans le cadre de l'utilisation conforme aux termes de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) que dans les cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse.

En pratique, les cas de pharmacovigilance peuvent-être déclarés de différentes manières.

Au niveau des CRPV, une fois la notification recueillie, elle est traitée. La qualité de la personne ayant déclaré le cas est reçue, notamment s'il s'agit d'un professionnel de santé. Les données du patient sont collectées, avec ses antécédents médicaux.

Le niveau de gravité du cas est analysé. Pour évaluer ce critère l'on regarde s'il y a eu un décès, une mise en jeu du pronostic vital, une hospitalisation, une incapacité ou invalidité, une anomalie congénitale au moment de la naissance, enfin d'autres critères de gravité peuvent être invoqués dans des situations particulières.

Avec ces différentes informations un narratif est rédigé, il a pour objectif de décrire l'histoire de la maladie du patient, l'effet qui est survenu, si des examens en lien avec cet effet ont été réalisés et l'évolution de cet effet.

L'imputabilité des cas est étudiée, c'est à dire que l'on va prédire la probabilité que les effets soient dus à la molécule. Pour cela, l'on va s'appuyer sur la chronologie entre la prise de la molécule et la survenue de l'effet, ainsi que sur la sémiologie, c'est à dire si l'effet survenu ait pu être favorisé par la molécule ou par un mécanisme évocateur de la molécule.

Enfin, une recherche bibliographique est réalisée pour rechercher dans la littérature des articles faisant référence à un lien entre la molécule et l'effet.

Après cette analyse, on peut considérer si le médicament est suspect dans son lien avec l'effet.

Des cas particuliers sont aussi considérés, comme des cas de pharmacovigilance. Parmi eux, on retrouve les cas de surdosage d'une molécule, qu'ils soient volontaires ou accidentels, les cas d'exposition professionnelle, de pharmacodépendance, d'allaitement et de grossesse. (39) (40) (41)

Les cas d'erreur médicamenteuse sont aussi traités comme des cas de pharmacovigilance. Une erreur médicamenteuse est définie comme une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration.

Les erreurs médicamenteuses peuvent être potentielles, avérées ou suspectées, c'est à dire qu'une observation a permis de mettre en lumière un potentiel danger pour le patient. (42)

L'organisation générale est définie :

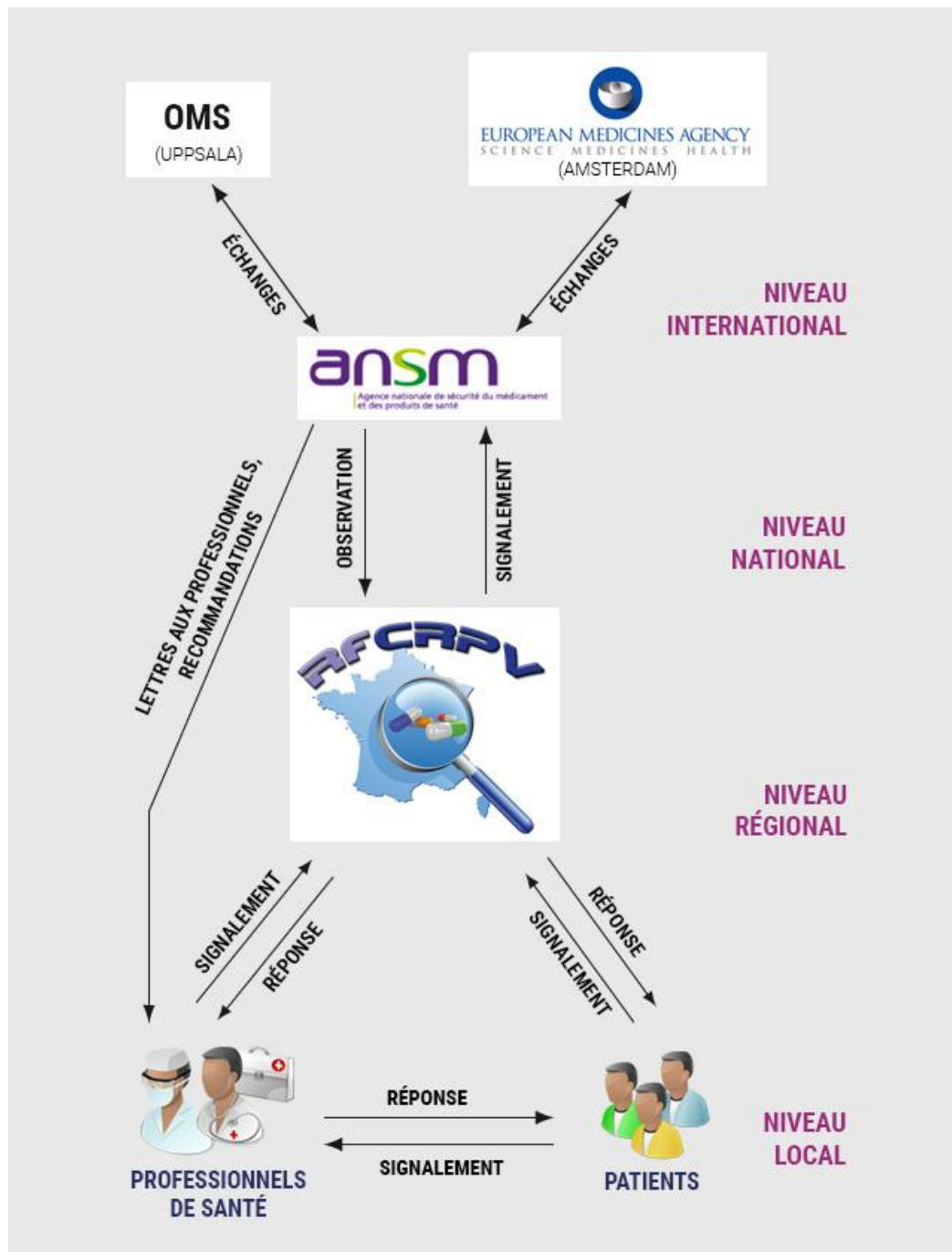


Figure 5 : Organisation de la pharmacovigilance en France

La pharmacovigilance est permise grâce aux patients et aux professionnels de santé qui émettent des signalements. Ces signalements remontent aux niveaux des CRPV (Centre Régionaux de Pharmacovigilance). Les CRPV sont répartis sur l'ensemble du territoire français et permettent un échange optimal entre l'ANSM et le niveau local. Une fois les signalements traités par les CRPV, ils sont envoyés à l'ANSM qui à son tour échange avec les différents niveaux internationaux ; à la fois l'EMA au niveau européen et l'OMS au niveau international. (43)

B. Enquête de pharmacovigilance

L'usage de médicament et de complément alimentaire à base de vitamine D chez l'enfant n'est pas dénué de risques liés au surdosage.

Les risques suivants ont été rapportés :

La concentration en vitamine D par goutte pour les dispositifs compte-gouttes peut être très élevée (jusqu'à 10 000 UI). Un risque d'erreur de dosage lors du passage du médicament au complément alimentaire ou d'un changement de complément alimentaire est également à prendre en compte. De plus, la présence sur le marché d'un nombre élevé de produits avec des concentrations ou dosages différents, parfois au sein d'une même marque, augmentent les risques de surdosage, tout comme le risque de présence dans un complément alimentaire d'autres vitamines ou de calcium à forte dose.

Les enquêtes de pharmacovigilance ont pour objectif d'analyser et de faire un suivi des cas de pharmacovigilance. Le but est d'analyser en dehors des essais cliniques des effets indésirables inattendus (par leur nouveauté ou leur gravité), afin de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes lorsque cela se révèle nécessaire.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS ancienne dénomination de l'actuelle ANSM) a lancé en 2006 une enquête de pharmacovigilance à la suite de la notification de deux cas graves de malaises chez des nourrissons sans pathologie apparente à la suite de prise d'ergocalciférol. L'hypothèse d'un mécanisme de « fausse route » lié à une administration trop rapide du produit semble être la plus probable, l'administration des solutions buvables de vitamine D se faisant parfois dans de mauvaises conditions. Cependant, cela pourrait également être dû au dispositif qui majorerait la libération de produit. Ces deux cas ont conduit l'AFSSAPS à réévaluer les données de pharmacovigilance, ce qui les a amenés à rappeler l'importance du respect des protocoles d'administration de ces produits, et à recommander une série de mesures telles que l'éducation à la santé des parents et des équipes hospitalières. L'agence a également demandé à un des laboratoires de revoir ses formulations galéniques afin de réduire l'osmolalité du produit et le volume à administrer.

En 2006, certains laboratoires ont mis en place des mesures comme la modification du dispositif permettant l'administration du produit, la modification de la formulation du produit afin de

limiter les fausses routes, ainsi que la mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), notamment pour spécifier les protocoles d'administration du produit.

En 2014, de nouvelles formulations ont été mises à disposition, visant notamment à diminuer le volume à administrer en augmentant la concentration de la solution, ainsi qu'une modification du dispositif permettant l'administration du produit. Certains excipients ont également été modifiés pour assurer une plus grande innocuité.

En 2017, un nouveau-né de 10 jours est décédé par arrêt cardio-respiratoire à son domicile. L'ANSM a suspendu l'autorisation de mise sur le marché de UVESTEROL D[®] 5000 UI/ml, solution buvable, et a décidé de réserver l'utilisation de l'Uvestérol VITAMINE A.D.E.C[®] à l'hôpital.

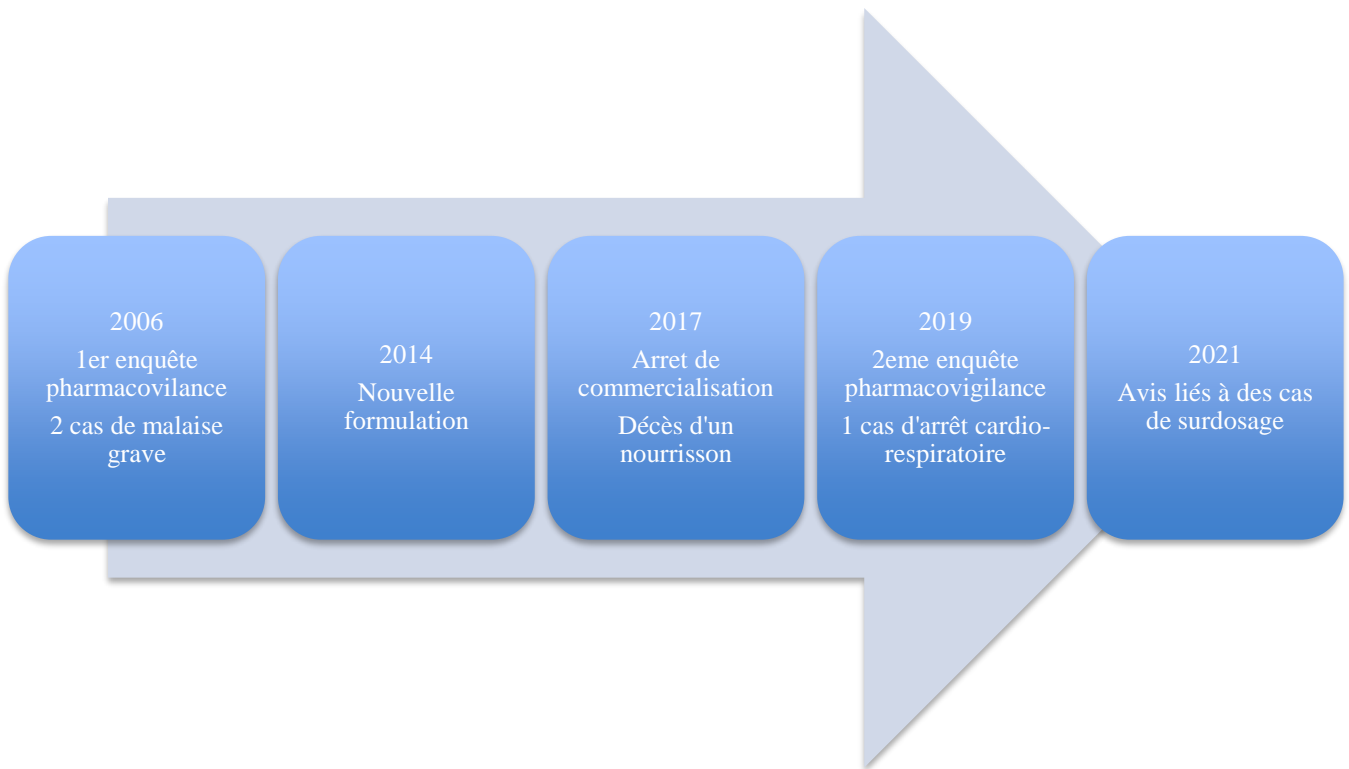
L'ANSM a mis en place en 2017 une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour permettre un accès sécurisé à l'UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C[®] pour les patients qui ne disposent pas d'alternative en ville. (44)

Une nouvelle enquête de pharmacovigilance a été ouverte en 2019. Cette enquête a été lancée à la suite d'un cas d'apnée avec arrêt cardio-respiratoire chez un ancien prématuré ayant nécessité une ventilation au masque et un massage cardiaque.

Depuis octobre 2019, une rupture de stock au niveau du fournisseur de Zyma D[®] a augmenté la consommation d'Adrigyl[®].

En janvier 2021, L'ANSM sort un avis complémentaire au Point d'information. Tout d'abord, l'ANSM rappelle le contexte des cas d'hypercalcémies sévères à la suite de prise de complément alimentaire. L'agence informe de la présence de cas de nutrivigilance concernant cette problématique. De plus, des parents substitueraient des médicaments à base de vitamine D par des compléments alimentaires, en raison de la présence de conservateurs et/ou huile essentielle que les parents redouteraient. Ainsi l'ANSM rappelle que grâce au cadre légal, les médicaments sont assurés de répondre à des exigences de qualité, d'efficacité et de sécurité. L'ANSM fait de cette façon le point sur les excipients présents dans ces médicaments et confirme l'absence de risque de ces excipients, et notamment du butylhydroxytoluène (BHT) qui est décrié comme étant un potentiel perturbateur endocrinien. (26) (45)

En septembre 2021, l'ANSES sort un document rappelant aux patients de privilégier les médicaments aux compléments alimentaires afin de limiter les cas de surdosage. Ils avertissent dans ce document du fait que trois cas de surdosages sont survenus récemment à la suite de la prise de compléments alimentaires. Les compléments alimentaires administrés aux nourrissons dans ces cas étaient destinés à l'adulte. Cette administration excessive de vitamine D a provoqué des hypercalcémies sévères chez ces nourrissons. (46) (25)



Nous nous sommes donc intéressés par la suite à trois thématiques différentes :

- 1) Les surdosages potentiels et leurs conséquences cliniques au niveau rénal
- 2) Les accidents liés au mode d'administration : malaises pouvant aller jusqu'au décès dans certains cas
- 3) Les erreurs de posologies, les erreurs à la suite de ruptures de stock, etc.

TROISIEME PARTIE :
Étude descriptive de l'usage et
de la sécurité pédiatrique de la
vitamine D

1. Matériels et méthodes

EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS) est une base de données qui a pour but de soutenir les activités de surveillance en matière de pharmacovigilance au sein de l'Union Européenne (UE) en se concentrant sur la détection de signaux et l'évaluation des *Individual Case Safety Reports* (ICSRs). EVDAS permet d'avoir des *line-listings* (soit des exports de cas) de cas anonymisés en sélectionnant des périodes et des molécules d'intérêt. Ces exports permettent d'avoir des informations au sujet du notificateur, du patient avec son groupe d'âge, son sexe, ainsi que des informations sur les traitements suspects, avec le nom de la molécule, la posologie, et l'arrêt du traitement ou non. Dans les exports sont aussi présents des informations sur les effets indésirables dont leur gravité et leur évolution.

L'extraction des cas via EVDAS a été réalisée sur la période du 01/01/2006 au 31/12/2020 pour les molécules cholecalciferol, ergocalciferol, calcifediol.

Dans ces exports, les critères de sélection des cas étaient :

- Cas français ;
- Nouveau-nés (correspondant aux patients de 0 à 1 mois) et nourrissons (correspondant aux patients de 2 mois à 2 ans). Ainsi seront retenus tous les cas entre 0 et 2 ans (soit 24 mois).

Les cas concernant la grossesse où la vitamine D a été reçue par le fœtus par voie transplacentaire ont été exclus.

Les termes correspondant aux effets qui ont été analysés sont ceux qui sont ressortis plus de trois fois ou faisant partie de l'*Important Medical Event* (IME) list.

L'*IME list* est une liste créée par l'EMA (mise à jour régulièrement) afin de faciliter la classification des événements indésirables. Elle regroupe les termes pouvant être à l'origine d'évènements considérés comme graves.

Le tableau suivant a été utilisé pour analyser les cas :

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|----|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |

PT = *Preferred term* = Terme

G = Grave

NG = Non-grave

D2 = Vitamine D2

D3 = Vitamine D3

DW = *Drug withdrawn* = arrêt du médicament

DR = *Dose reduced* = diminution de la dose du médicament

N = *None* = Aucune modification de la dose du médicament

R = *Recovered* = L'effet est résolu

NR = *Not recovered* = L'effet n'est pas résolu

I = *Recovering* = L'effet est en cours de résolution

Unk = *Unknown* = inconnu

Dans les résultats qui suivent, les cas sont résumés à l'aide d'un tableau. Seront développés ici les cas de décès ou les cas appartenant aux *System Organ Classes* (SOCs) suivants :

- Affections cardiaques ;
- Affections du rein et des voies urinaires ;
- Affections respiratoires
- Affections du système nerveux.

Les cas appartenant aux SOCs suivants sont développés puisqu'il s'agit des principaux organes pouvant être touchés par un surdosage en vitamine D.

Les cas seront organisés en fonction de la molécule prise : soit le cholécalciférol, soit l'ergocalciférol.

2. Résultats des données

A. Données générales

Eudravigilance contient 838 PTs reliés à l'ergocalciférol, cholécalciférol et calcifédiol.

Dans cette étude descriptive, nous avons des déclarations concernant : 70 nouveau-nés, 174 nourrissons, et 11 cas dont les patients sont de groupes d'âges inconnus. Cent trente-huit cas concernent des patients de sexe féminin, cent quatre cas de sexe masculin et treize de sexe non rapporté.

Du 01/01/2006 au 31/12/2020, la répartition des cas par année et par molécule est la suivante en France :

Tableau 8 : Répartition des cas par année et par molécule

| | Nombre de cas | Cas grave | Décès | ERGOCALCIFÉROL | CHOLÉCALCIFEROL | CALCIFÉDIOL |
|-------|---------------|-----------|-------|----------------|-----------------|-------------|
| 2006 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2007 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2008 | 4 | 2 | 0 | 3 | 1 | 0 |
| 2009 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 2010 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 2011 | 13 | 13 | 1 | 12 | 1 | 0 |
| 2012 | 10 | 10 | 0 | 7 | 2 | 1 |
| 2013 | 13 | 13 | 1 | 11 | 2 | 0 |
| 2014 | 18 | 18 | 0 | 17 | 1 | 0 |
| 2015 | 4 | 4 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| 2016 | 6 | 6 | 0 | 4 | 2 | 0 |
| 2017 | 15 | 15 | 2 | 10 | 5 | 0 |
| 2018 | 36 | 7 | 1 | 1 | 35 | 0 |
| 2019 | 82 | 15 | 1 | 0 | 82 | 0 |
| 2020 | 50 | 7 | 0 | 2 | 49 | 0 |
| Total | 255 | 111 | 6 | 73 | 181 | 2 |

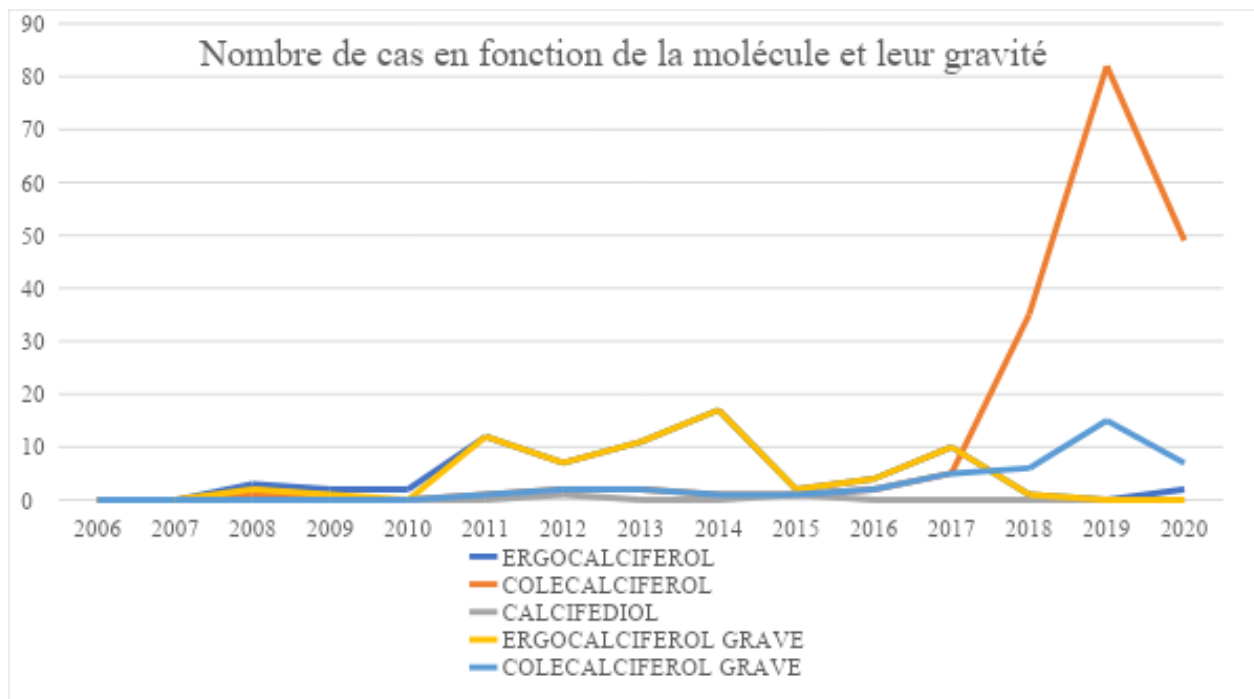


Figure 6 : Nombre de cas en fonction de la molécule et leur gravité

En 2006 est lancée l'enquête de pharmacovigilance concernant les différentes spécialités contenant de la vitamine D. En 2012, la déclaration des effets indésirables devient obligatoire par les professionnels de santé. Cependant, nous observons seulement une très légère augmentation des cas à la suite de cette mesure.

En 2014, la formulation de l'ergocalciférol est modifiée par un laboratoire ce qui a pour effet une diminution importante des cas concernant l'ergocalciférol en 2015.

Les cas liés à l'ergocalciférol vont par la suite légèrement réaugmenter, le signalement de cas graves liés à l'ergocalciférol va s'arrêter à la suite de l'arrêt de commercialisation d'UVESTROL[®] qui était à l'origine de fausses routes.

Il est à noter que des cas de décès de nourrissons expliqués par des atteintes respiratoires ne sont plus répertoriés pour l'ergocalciférol depuis l'arrêt de commercialisation de cette spécialité pharmaceutique. On peut dire que les mesures mises en place à ce jour sont efficaces. En effet, il reste d'autres formes d'ergostérol sur le marché comme STEROGYL[®], ou d'autres formes qui sont réservées à un usage hospitalier comme l'UVESTEROL VITAMINE ADEC[®].

En parallèle, nous remarquons une augmentation des déclarations des cas concernant le cholécalciférol. Malgré l'augmentation du nombre de cas liés au cholécalciférol, le nombre de cas graves n'a pas rencontré d'augmentation massive depuis 2017, entre 15 et 20% du nombre total des cas rapportés avec le cholécalciférol.

Un cas de décès (par mort subite du nourrisson) est survenu sous cholécalciférol en 2018, le cas est un cas complexe puisque le nourrisson prenait différents traitements qui laissent supposer des antécédents médicaux malgré le fait qu'ils ne soient pas renseignés. Ce cas est décrit dans le SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration présent en annexe.

Les atteintes rénales et pulmonaires sont toujours présentes dans la population pédiatrique ayant reçu de l'ergocalciférol. Les cas graves rénaux peuvent s'expliquer par un surdosage en vitamine D qui devrait être évité par la prévention mise en place au niveau des instances. Cependant des atteintes pulmonaires persistent, nous pouvons nous demander si ces atteintes sont dues à des mécanismes de fausse route comme avec l'ergocalciférol ou s'il s'agit d'autres mécanismes qu'il vaudrait mieux étudier afin de les limiter.

De plus, ces dernières années, grâce aux différentes mesures mises en place dont la recommandation de supplémentation en vitamine D, on peut supposer qu'il y a eu une augmentation de prescription de vitamine D chez la population pédiatrique afin d'assurer un bon développement de cette population.

B. Les données par SOC

Les SOC répertoriés ici sont les SOC qui ont pu être visés par les recommandations de l'ANSM ou autres recommandations. Les autres SOC ont été placés à titre d'information en Annexes.

a) Les troubles pouvant être potentiellement dus à un surdosage : les troubles liés au système rénale.

Hypercalciuria (= Hypercalciurie)

| Cholécalciférol | Ergocalciférol |
|--|---|
| <p>Un seul cas a été reporté, il est issu de la littérature, le cas est grave et a été déclaré en 2017 par des professionnels de santé. Le cas concerne un nourrisson de sexe masculin. Il s'agit d'une hyperuricémie ainsi qu'une ostéomalacie hypophataémique (=ostéomalacie provoquée par un manque de phosphate pouvant être héréditaire). Le patient prenait quatre gouttes de cholécalciférol ainsi que du fluorure de sodium, et avait un traitement concomitant à base de vitamine K. Le patient a développé une asthénie, une bronchite, une diminution de l'appétit, une déshydratation, une hypercalcémie, une hypercalciurie, une hypotonie, une néphrocalcinose, une pyrexie et une somnolence. Les effets se sont résolus.</p> | <p>Douze cas ont été déclarés pour l'ergocalciférol. Onze sont considérés comme graves.</p> <p>Parmi les douze cas déclarés, neuf sont des cas de la littérature décrits dans l'analyse sur la néphrocalcinose.</p> <p>Les trois autres cas concernent des nourrissons, 2 de sexe féminin et 1 de sexe masculin. Les patients ont pris dans les 3 cas de l'ergocalciférol par voie orale. Ils ont eu une hypercalciurie qui s'est résolue dans 2 cas et la résolution est inconnue dans le dernier cas.</p> |

Nephrocalcinosis (= Néphrocalcinose)

| Cholécalciférol | Ergocalciférol |
|--|---|
| <p>Trois cas graves ont été déclarés, 1 en 2014, 1 en 2017 et 1 en 2019. Les 3 cas concernent des nourrissons de sexe masculin. Dans 2 cas, le cholécalciférol a été pris par voie orale et dans 1 cas la voie est inconnue. Dans un cas, le cholécalciférol a été arrêté et la résolution des effets est inconnue. Dans les 2 autres cas, la résolution de l'effet est inconnue : pour un des cas, le traitement a été arrêté, dans l'autre</p> | <p>Neuf cas graves ont été déclarés avec de l'ergocalciférol.</p> <p>Deux cas concernent une prise d'ergocalciférol par voie orale chez un nourrisson de sexe féminin. Dans un cas, l'évolution de l'effet est inconnue, et dans l'autre cas l'effet est en cours de résolution.</p> <p>Sept cas sont issus de la même référence de la littérature. Il s'agit de 7 cas de prise</p> |

| | |
|---|--|
| l'information sur l'arrêt du traitement est inconnue. | d'ergocalciférol par voie orale en prophylaxie. Les patients ont eu une augmentation du 25-hydroxycholecalciférol sanguin, une diminution de l'hormone parathyroïdienne sanguine, une déshydratation, une hypercalcémie, une hypercalciurie, une malnutrition, une néphrocalcinose, et une polyurie. |
|---|--|

Nephrolithiasis (= Néphrolithiase)

Un cas grave a été rapporté en 2016 par un professionnel de santé. Il concerne un nourrisson de sexe masculin. Le patient a reçu par voie transplacentaire du cholécalciférol et des vitamines. Il a reçu du cholécalciférol par voie orale. Le patient a développé une néphrolithiase qui s'est résolue à l'arrêt du traitement.

Polyuria (= Polyurie)

| Cholécalciférol | Ergocalciférol |
|--|--|
| Deux cas non graves sont survenus en 2019 sous cholécalciférol. Ils concernent des nourrissons de sexe féminin. Dans les 2 cas, les patients ont reçu du cholécalciférol par voie orale pour une supplémentation vitaminique. A la suite de l'effet indésirable, le traitement a été arrêté et l'effet s'est résolu. | Neuf cas graves sont survenus sous ergocalciférol, il s'agit de cas issus de la littérature décrits dans le paragraphe sur la néphrocalcinose. |

Renal tubular disorder (= Trouble tubulaire rénal)

Un seul cas a été rapporté en 2012, il s'agit d'un cas grave notifié par un professionnel de santé. Il concerne un nouveau-né de sexe féminin. La patiente a reçu trois gouttes de cholécalciférol. La patiente a développé une hypersensibilité au médicament, un trouble de l'alimentation, une hypercalcémie, une hypotonie, un trouble tubulaire rénal, une stupéfaction et une insuffisance pondérale. Tous les effets se sont résolus hormis l'hypersensibilité au médicament.

Ces troubles concernent essentiellement le SOC Affections du rein et des voies urinaires. En effet, le surdosage de la vitamine D provoque une augmentation du calcium pouvant être toxique pour le système rénal. Dans tous ces cas, d'autres signes sont évocateurs d'un surdosage de vitamine D, que ce soit au travers du dosage des métabolites de la vitamine D ou de la présence de calcium augmenté au niveau rénal ou au niveau sanguin.

Nombre de cas en fonction de l'année :

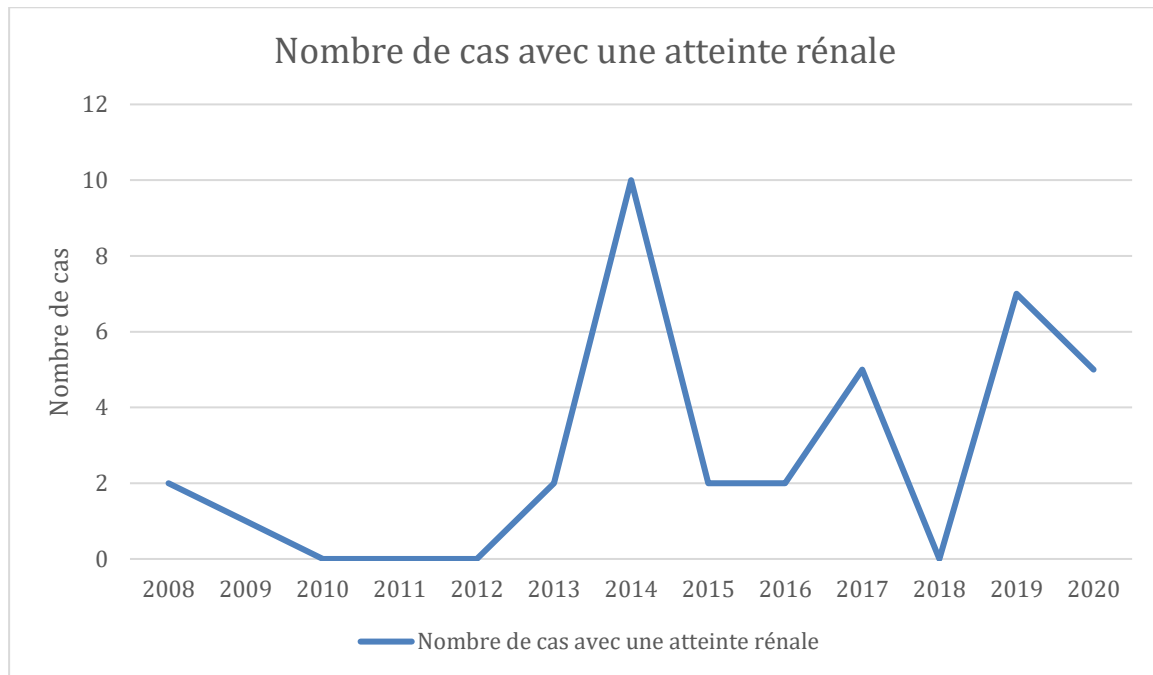


Figure 7 : Nombre de cas d'atteinte rénale par année

On peut se rendre compte d'une augmentation générale du nombre de cas d'atteinte rénale avec une très forte augmentation en 2014 et une diminution en 2018. Il est à noter que 9 cas sur 10 déclarés en 2014 proviennent d'un même centre, un biais est donc présent cette année-là. On ne peut pas voir à l'aide de ce graphique l'effet des recommandations de l'ANSM de favoriser la prise de médicament au lieu des compléments alimentaires car nous n'avons pas assez de recul sur la période. On peut tout de même noter une légère diminution du nombre de déclarations en 2020 mais qui n'est pas marquante. En outre, sont répertoriés uniquement les cas de pharmacovigilance, or dans le cas des surdosages lors de la prise de compléments alimentaires, ces cas étaient répertoriés dans une base de données de nutrivigilance et ne sont donc pas présents dans notre analyse.

b) Risques de malaises, perte de connaissance, décès potentiellement dus à des erreurs d'administration, au travers de 3 SOC.

Dans le SOC Affection cardiaque

Cardiac arrest (= Arrêt cardiaque)

Un seul cas a été reporté en 2017, il s'agit d'un cas grave issu de la littérature. Le nouveau-né (entre 0 et 1 mois) de sexe inconnu a eu un arrêt cardiaque associé à un arrêt respiratoire dû à une erreur de dispensation. L'issue de l'effet indésirable a été fatale. Il a été administré au patient de l'ergocalciférol par voie orale sans plus de précision.

Cardio-respiratory arrest neonatal (= Arrêt cardiorespiratoire du nouveau-né)

Un seul cas est reporté en 2017, il s'agit d'un cas grave notifié par un professionnel de santé. Le cas concerne un nouveau-né masculin, ayant eu un arrêt cardiorespiratoire du nouveau-né, ainsi qu'un étouffement et un malaise à la suite de la prise de 2 mL d'ergocalciférol par voie orale dans le but d'une supplémentation vitaminique. L'issue de l'effet a été fatale.

Dans le SOC Affections du système nerveux

Hypotonia (= Hypotonie)

| Cholécalciférol | Ergocalciférol |
|---|---|
| Cinq cas graves ont été déclarés pour le cholécalciférol. Quatre cas concernent des nourrissons et un cas concerne un nouveau-né. Deux cas concernent des patients de sexe féminin et trois cas concernent des patients de sexe masculin. Dans 3 cas, le cholécalciférol a été pris par voie orale et arrêté après l'effet et dans 2 cas la voie et la notion d'arrêt est inconnue. Dans les 5 cas, les effets se sont résolus. | Vingt-et-un cas grave ont été déclarés pour l'ergocalciférol. 13 cas concernent des nouveau-nés et 8 cas des nourrissons. 15 cas concernent des patients de sexe féminin et 6 cas des patients de sexe masculin. Dans 20 cas, l'ergocalciférol a été pris par voie orale. Dans 10 cas, le traitement a été arrêté. Dans 20 cas, les effets se sont résolus. Pour un seul cas, les effets ne sont pas résolus : il s'agit du cas d'arrêt respiratoire fatal qui a été décrit dans le paragraphe affections respiratoires, thoraciques et médiastinales concernant un nouveau-né de sexe féminin. |

Il n'existe pas plus de précision sur l'origine et le mécanisme de ces hypotonies.

Intraventricular haemorrhage (= Hémorragie intraventriculaire)

Un cas grave a été déclaré en 2015 par un médecin. Il concerne un nourrisson de sexe féminin. La patiente a reçu du voriconazole (VFEND®), de l'acétate d'alpha-tocophérol, de l'amoxicilline avec de l'acide clavulanique, de l'insuline, de la dornase alpha, de l'itraconazole, du rétinol sous forme de palmitate (vitamine A) et du cholécalciférol. Le nourrisson a eu une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, une perforation intestinale et une hémorragie ventriculaire. Les effets se sont résolus. Aucune information sur les modalités de prise du traitement n'a été rapportée. Ce cas comporte de nombreux biais et est multifactoriel.

Loss of consciousness (= Perte de connaissance)

| Cholécalciférol | Ergocalciférol |
|---|--|
| Un cas a été déclaré en 2017 par un non-professionnel de santé. Il concerne un nourrisson de sexe féminin. Elle a reçu 4 gouttes de cholécalciférol par voie orale pour une déficience en vitamine D. La patiente a ressenti une hypotonie, une perte de connaissance, un malaise et de la stupeur. Les effets se sont résolus à la suite de l'arrêt du traitement. | Huit cas graves ont été déclarés. Ils concernent 5 nouveau-nés et 3 nourrissons. 3 patients sont de sexe masculin et 5 de sexe féminin. Dans les 8 cas, les patients ont reçu uniquement de l'ergocalciférol sans traitement concomitant. Dans 7 cas, l'ergocalciférol a été pris par voie orale, et dans 1 cas la voie était inconnue. Dans tous les cas, les effets se sont résolus sans séquelle. |

Syncope (= Syncope)

Un cas grave a été déclaré en 2014 par un médecin. Le cas concerne un nourrisson de sexe féminin ayant reçu l'ergocalciférol par voie orale pour une supplémentation vitaminique. Le nourrisson a eu une apnée, une dysphagie et une syncope. Tous les effets se sont résolus à l'arrêt du traitement.

Unresponsive to stimuli (= Insensible aux stimuli)

Un cas grave a été reporté en 2013 par un médecin concernant un nouveau-né de sexe masculin ayant eu une cyanose, un malaise et une insensibilité aux stimuli. Le patient avait reçu de l'ergocalciférol par voie orale. Les effets se sont résolus.

Dans le SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Tableau 9 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|-----------------|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Cough</i> | 14 | 1 | 12 | 3 | 6 | 0 | 1 | 8 | 14 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Hiccups</i> | 1 | 14 | 0 | 15 | 12 | 0 | 1 | 2 | 7 | 2 | 6 | 0 |
| <i>Sneezing</i> | 0 | 3 | 0 | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |

Apnoea (= Apnée)

Sept cas graves concernent des apnées : quatre ont été déclarés en 2014, un en 2013, en 2012 et en 2011. Les sept cas sont dus à l'ergocalciférol qui a été pris par voie orale sans traitements associés. Les cas concernent deux patients de sexe masculin et cinq patientes de sexe féminin, parmi eux trois sont des nouveau-nés et quatre sont des nourrissons. Dans quatre cas, l'ergocalciférol a été arrêté, dans un cas la dose n'a pas été changée et dans deux cas la poursuite du traitement par ergocalciférol est inconnue. Dans les sept cas, l'effet s'est résolu.

Asphyxia (= Asphyxie)

| Cholécalciférol | Ergocalciférol |
|---|---|
| Un cas d'asphyxie avec du cholécalciférol a été déclaré en 2020. Ce cas grave concerne un nouveau-né de sexe féminin. La patiente a reçu uniquement 3 gouttes de cholécalciférol par voie buccale pour une supplémentation vitaminique. Le traitement a été arrêté et les effets se sont résolus. | Trois cas d'asphyxie avec de l'ergocalciférol ont été déclarés : un cas en 2017, en 2016 et en 2013. Ces 3 cas graves sont survenus chez des nourrissons. Deux cas concernent des patients de sexe féminin et 1 cas concerne un patient de sexe masculin. Le cas concernant le nourrisson de sexe féminin correspond au cas d'angioœdème. L'issue de l'effet a été fatale. Dans les 2 autres cas, l'effet s'est résolu. Dans l'un des cas le traitement a été arrêté et dans l'autre cas l'arrêt du traitement n'est pas précisé. |

Choking (= Etouffement)

| Cholécalciférol | Ergocalciférol |
|--|---|
| <p>Deux cas concernent du cholécalciférol. 1 cas a été déclaré en 2018 et 1 cas en 2019. Les 2 cas concernent des nourrissons de sexe féminin.</p> <p>Un cas concerne une prise orale de 4 gouttes de cholécalciférol, l'effet s'est résolu après arrêt du traitement.</p> <p>Un cas concerne une prise de 3 gouttes de cholécalciférol dans une indication inconnue pour une supplémentation vitaminique. Le traitement a été arrêté et les effets sont en cours de résolution.</p> | <p>Quatre cas graves concernent l'ergocalciférol. 2 cas ont été déclarés en 2011, 1 cas en 2014 et 1 cas en 2017. 2 cas concernent des nouveau-né (1 de sexe féminin et 1 de sexe masculin) dans les 2 cas l'ergocalciférol a été pris par voie orale, et arrêté après l'étouffement. Dans les 2 cas, l'effet s'est résolu.</p> <p>Un cas concerne un nourrisson de sexe masculin qui a reçu du sodium feredetate et de l'ergocalciférol par voie orale. A la suite de l'étouffement, les doses des 2 traitements ont été réduites et les effets se sont résolus.</p> <p>Un cas concerne un nouveau-né de sexe masculin qui a reçu de l'ergocalciférol par voie orale pour une supplémentation vitaminique. Le nouveau-né a eu un étouffement, un malaise et un arrêt cardio-respiratoire. L'issue des effets a été fatale.</p> |

Cyanosis neonatal (= Cyanose néo-natale)

Un seul cas a été déclaré en 2017 par un non-professionnel de santé. Le nourrisson de sexe masculin a eu une cyanose néo-natale ainsi qu'une perte de connaissance. Le patient a reçu de l'ergocalciférol par voie orale pour une supplémentation vitaminique. Le médicament a été arrêté à la suite de cet effet et l'effet s'est résolu.

Dyspnoea (= Dyspnée)

| Cholécalciférol | Ergocalciférol |
|---|---|
| <p>Deux cas sont survenus en 2019 et 1 cas en 2020. Les 3 cas concernent des patients de sexe féminin. Un cas concerne un nouveau-né et 2 cas concernent des nourrissons.</p> <ul style="list-style-type: none">- Deux cas concernent du cholécalciférol pris par voie orale et arrêté à la suite de la dyspnée. Les effets se sont résolus.- Un cas concerne une patiente ayant reçu des huiles d'eucalyptus à la place du cholécalciférol. Les effets se sont résolus. | <p>Les 3 cas sont des cas graves, 2 concernent des patients de sexe féminin et 1 de sexe masculin. Deux cas concernent des nourrissons et 1 cas un nouveau-né. Dans les 3 cas, les patients ont reçu de l'ergocalciférol par prise orale. Dans 2 cas, l'arrêt du traitement n'est pas précisé et dans un cas la dose a été réduite. Dans les 3 cas, les effets se sont résolus.</p> |

Infantile apnoea (= Apnée infantile)

Trois cas graves d'apnée infantile ont été déclarés : deux cas en 2019 et un cas en 2020. Les trois cas concernent le cholécalciférol qui a été pris sans traitement associé. Deux cas concerne des nourrissons de sexe masculin qui ont reçu du cholécalciférol par voie orale pour une supplémentation vitaminique. Le dernier cas concerne un nouveau-né de sexe féminin qui a reçu trois gouttes de cholécalciférol par voie buccale pour une supplémentation vitaminique. Dans les trois cas, les traitements ont été arrêtés. Les effets se sont résolus dans 2 cas ou sont en cours de résolution dans un autre cas.

Respiratory arrest (= Arrêt respiratoire)

Trois cas ont été déclarés en 2017 ; un cas en 2014 et deux cas en 2012. Les six cas sont graves et concernent l'ergocalciférol.

Quatre cas concernent des patients ayant reçu de l'ergocalciférol par voie orale et ayant eu un arrêt respiratoire. Dans ces quatre cas, l'effet s'est résolu.

- Un cas concerne un nouveau-né de sexe féminin ayant eu une amnésie, cyanose, hypotonie, malaise et arrêt respiratoire. La patiente a reçu de l'ergocalciférol par voie orale pour une supplémentation vitaminique. Le traitement a été arrêté et l'effet ne s'est pas résolu.
- Un cas concerne un nouveau-né ayant reçu l'ergocalciférol par voie orale ayant fait un arrêt cardiaque et un arrêt respiratoire à la suite d'une erreur de dispensation sans plus d'information. L'issue a été fatale.

Respiratory distress (= Détresse respiratoire)

| Cholécalciférol | Ergocalciférol |
|--|---|
| Un cas grave déclaré en 2019 concerne un nourrisson de sexe féminin ayant reçu 3 gouttes de cholécalciférol pour une supplémentation vitaminique par voie orale et ayant eu une agitation, des problèmes de mobilité gastrointestinale, des reflux gastro-œsophagiens, des malaises, une douleur, une détresse respiratoire, des cris et des troubles du sommeil. Le traitement a été arrêté, la résolution des effets est inconnue. | Trois cas graves concernent l'ergocalciférol. Deux cas ont été déclarés en 2011 et 1 cas a été déclaré en 2017. Dans les 3 cas, l'ergocalciférol a été pris par voie orale sans traitement concomitant. Les effets se sont résolus à l'arrêt du traitement. |

Ces cas sont des cas complexes, il est difficile de déterminer l'origine de ces événements. S'agit-il d'une administration trop rapide, d'un malaise reflexe ?

c) Cas déclarés comme erreur médicamenteuse.

Nous remarquons que la majorité des cas d'erreurs médicamenteuses est liée au cholécalciférol. Cela peut s'expliquer par l'augmentation générale des cas de pharmacovigilance depuis le retrait d'une forme d'ergocalciférol mais également du fait d'une augmentation des prescriptions liées au cholécalciférol à la suite des recommandations des sociétés savantes.

De plus la population administrant ces produits est une population particulière puisqu'il s'agit de parents s'occupant d'enfants en bas âge. Cette population peut être particulièrement fatiguée et stressée, ayant un risque accru de manque de vigilance. Cela peut favoriser le risque d'erreur médicamenteuse.

De plus, l'administration de produit par voie orale à un nourrisson peut être compliquée par la potentielle agitation de ce dernier.

i. Les erreurs de voie d'administration

Tableau 10 : Les erreurs de voie d'administration par année

| Année | Cas |
|-------|--|
| 2020 | <ul style="list-style-type: none"> - Il s'agit du cas d'un nourrisson de sexe féminin ayant reçu du cholécalciférol par voie orale ayant eu une exposition accidentelle au produit et une irritation des yeux. - Il s'agit du cas d'un nourrisson de sexe masculin ayant reçu du cholécalciférol par voie ophtalmique ayant eu une exposition accidentelle au produit, un érythème des yeux et un gonflement des paupières. - Il s'agit du cas d'un nouveau-né ayant reçu du cholécalciférol par voie ophtalmique ayant eu une exposition accidentelle au produit, un érythème des yeux et un gonflement des yeux. |
| 2019 | <ul style="list-style-type: none"> - Il s'agit du cas d'un nourrisson de sexe masculin ayant reçu du cholécalciférol par voie ophtalmique, lui ayant provoqué une hyperémie oculaire. - Il s'agit du cas de nourrisson masculin ayant reçu de du cholécalciférol par voie ophtalmique et ayant eu un été oculaire ainsi qu'un rash de la macula - Il s'agit du cas d'un nourrisson de sexe masculin ayant s'étant exposé au cholécalciférol par voie ophtalmique provoquant une hyperémie conjonctivale. - Il s'agit du cas d'un nourrisson ayant reçu le produit par erreur et cela lui ayant provoqué une hyperémie oculaire. - Il s'agit du cas d'un nourrisson masculin ayant reçu le cholécalciférol par voie ophtalmique par erreur cela lui ayant provoqué une hyperémie oculaire. - Il s'agit du cas d'un nourrisson ayant reçu par erreur du cholécalciférol cela lui ayant provoqué une gonflement des paupières. |
| 2018 | <ul style="list-style-type: none"> - Il s'agit du cas d'un nourrisson de sexe féminin ayant eu une irritation conjonctivale à la suite d'administration de cholécalciférol par voie ophtalmique - Il s'agit du cas d'un nourrisson de sexe masculin ayant eu une hyperémie oculaire à la suite d'une administration de cholécalciférol par voie ophtalmique. - Il s'agit du cas d'un nouveau-né de sexe masculin ayant reçu du cholécalciférol par voie ophtalmique sans effet associé rapporté - Il s'agit du cas d'un nouveau-né féminin ayant eu une exposition accidentelle au cholécalciférol avec une irritation des yeux et une hyperémie oculaire. - Il s'agit du cas d'un nourrisson de sexe masculin ayant reçu du cholécalciférol par voie ophtalmique, ayant eu une hyperémie ophtalmique. - Il s'agit du cas d'un nouveau-né masculin ayant eu une exposition accidentelle au cholécalciférol lui ayant provoqué une hyperhémie et un œdème oculaire. - Il s'agit du cas d'un nouveau-né de sexe féminin ayant reçu du cholécalciférol par voie ophtalmique et ayant eu un œdème oculaire. |

ii. Les erreurs de produit

Tableau 11 : Les erreurs de produit par année

| | |
|------|--|
| 2019 | <ul style="list-style-type: none"> - Il s'agit du cas d'un nourrisson ayant reçu de l'huile essentielle de basilic par erreur à la place de cholécalciférol. Cela lui ayant provoqué de l'urticaire. - Il s'agit du cas d'un nourrisson féminin ayant reçu de l'huile essentielle d'eucalyptus à la place du cholécalciférol, cela lui ayant provoqué une dyspnée. |
|------|--|

iii. Les erreurs de doses

Tableau 12 : Les erreurs de doses par année

| | |
|------|--|
| 2020 | - Il s'agit du cas d'un nourrisson de sexe féminin ayant reçu du cholécalciférol a un mauvais rythme provoquant une erreur d'administration du produit et une overdose. |
| 2018 | <ul style="list-style-type: none"> - Il s'agit du cas d'un nouveau-né de sexe féminin ayant reçu 10 000 UI de cholécalciférol, le mauvais produit avait été administré. Cela lui a provoqué une régurgitation. - Il s'agit du cas d'un nouveau-né de sexe féminin ayant reçu 10 000 UI de cholécalciférol, le mauvais produit avait été administré cela lui a provoqué une régurgitation. |
| 2017 | - Il s'agit d'un nouveau-né décédé à la suite d'une erreur de dispensation d'ergocalciférol. Cela ayant provoqué un arrêt cardiaque. |
| 2014 | - Il s'agit du cas d'un nourrisson de sexe masculin ayant eu une hypervitaminose et une néphrocalcinose à la suite d'une administration de 80 000 UI de cholécalciférol. Le mauvais produit avait été administré. |
| 2013 | <ul style="list-style-type: none"> - Il s'agit du cas d'un cas de nouveau-né de sexe féminin ayant reçu une dose incorrecte de cholécalciférol dû à une erreur de prescription et de dispensation. Le patient aurait eu un surdosage de produit - Il s'agit du cas d'un nouveau-né de sexe féminin ayant eu une erreur médicamenteuse avec de l'ergocalciférol. La patiente a reçu un mauvais produit à une dose incorrecte ayant provoqué des vomissements. |
| 2010 | - Il s'agit d'un cas de nourrisson de sexe masculin ayant reçu de l'ergocalciférol en mauvaise quantité et ayant eu une erreur d'administration du produit. |
| 2009 | - Il s'agit du cas d'un nourrisson ayant reçu de l'ergocalciférol en excès par erreur avec une mauvaise durée d'administration. Le produit avec était prescrit en excès. |
| 2008 | <ul style="list-style-type: none"> - Il s'agit d'un nouveau de sexe féminin ayant reçu de l'ergocalciférol dans le cadre d'une erreur médicamenteuse. Il lui a été prescrit de l'ergocalciférol en excès et le mauvais produit a été administré. - Il s'agit d'un cas d'une erreur médicamenteuse survenue chez un nourrisson de sexe inconnu. Il y a eu une erreur d'administration du produit et un excès de produit prescrit. |

Afin de comprendre ces erreurs, on peut remarquer :

- Dans certains produits la notice n'est pas développée pour la partie administration.
- On peut se poser comme question : existe-il une similitude de packaging entre les différentes vitamines D et les produits destinés à une voie ophtalmique ?

Tableau 13 : Produits voie ophtalmique et médicaments avec de la vitamine D

| Voie ophtalmique | Vitamine D |
|--|--|
|  <p>The image shows two eye drop products. The top one is a white plastic bottle with a green label that reads 'MULTICROM 2%' and 'Collyre en solution Voie ophtalmique 10 ml en flacon'. The bottom one is a smaller white plastic bottle with a yellow and white box labeled 'Cationorm' and 'Traitement des symptômes de la sécheresse oculaire'.</p> |  <p>The image shows three oral vitamin D products. The top one is a small brown glass bottle with a white cap and a box labeled 'ZymaD 10 000 UI/ml' and 'Solution buvable en gouttes'. The middle one is a small brown glass bottle with a white cap and a label that reads 'adrigyl 10 000' and 'Solution buvable en gouttes'. The bottom one is a white box labeled 'DELTIUS 25.000 UI/2,5 ml solución oral' and 'Colecalciferol (vitamina D) Via oral' next to a small brown glass bottle with a white cap.</p> |



- De même existe-il une similitude entre le packaging de la vitamine D et certaines huiles essentielles ?

Tableau 14 : Huiles essentielles et médicaments avec de la vitamine D

| Huile essentielle | Vitamine D |
|-------------------|------------|
| | |

Cela nous pousse à nous demander si des mesures pourraient être mises en place pour limiter ces erreurs. Actuellement aucun changement de packaging n'a été fait pour limiter le risque de confusion avec les huiles essentielles et les produits oculaires car l'on peut se rendre compte d'une similitude visuelle entre les flacons.

Dans le cas des erreurs de posologie, l'on remarque dans 4 cas, des problèmes de prescriptions avec des produits qui ne sont pas recommandés dans la population pédiatrique. Il y a donc une carence d'information de ces prescripteurs et des pharmaciens ayant délivré sur les produits utilisables dans la population pédiatrique. De plus, on peut se demander si les dispositifs de dispensation des gouttes est optimale pour délivrer la bonne quantité de goutte et éviter ainsi les surdosages, cependant à la suite de la première enquête de pharmacovigilance des modifications de la formulation pour éviter les fausses routes en augmentation la concentration et le dispositif compte-goutte avait été modifié. En outre, le problème des erreurs de posologie pourrait être amélioré grâce à l'information des parents cependant lors de l'accouchement et des suivis post-grossesse de nombreuses informations sont données aux parents malgré cela une sur l'utilisation de la vitamine D lors de la sortie de la maternité par les sage-femmes ou pédiatres et des rappels lors du suivi de grossesse, paraît nécessaire pour éviter les erreurs de posologie.

Discussion

Cette analyse descriptive nous montre l'importance de la mise à jour des RCPs et du maintien de la bonne communication entre les instances et les professionnels de santé afin que le produit soit utilisé de la façon la plus sûre et la plus efficace possible. Le retrait du marché est la mesure la plus efficace pour des cas extrêmement graves, dans notre cas le décès d'un nourrisson. Cependant, ce type de mesures est possible, car d'autres spécialités étaient disponibles sur le marché. Dès lors, aucun cas n'est survenu avec l'ergocalciférol.

Le nombre de cas graves liés au cholécalciférol sont eux plutôt constants ces dernières années. Les effets indésirables ayant un mécanisme respiratoire ou provoquant une atteinte rénale sont toujours présents. Nous pouvons nous demander si à la suite de l'ouverture de l'enquête de

pharmacovigilance, de nouvelles mesures pourraient être mises en place pour limiter le nombre de cas d'effets indésirables graves liés à la vitamine D. Une modification du flacon pourrait être envisagé, bien que des modifications aient déjà été faite. La modification du flacon en mettant une couleur qui soit bien distincte, un bouchon orange par exemple permettrait de limiter les risques de confusion avec les flacons d'huile essentielle et de collyre. Les systèmes d'administration du produit pourraient également être harmonisés pour éviter une confusion dans l'administration par les parents. La concentration en vitamine D pourrait également être harmonisée pour éviter des risques de surdosage lors de changements de princeps.

Le dernier avis de l'ANSM met l'accent sur l'utilisation de la vitamine D sous forme de médicament dans la population pédiatrique afin de s'assurer d'une meilleure sécurité du médicament. L'agence rappelle que les excipients présents dans la formule ne présentent pas de risques connus. Cependant, pour éviter toutes la controverse, une modification des excipients polémique pourrait être envisagée par le fabricant pour limiter l'utilisation de complément alimentaire à base de vitamine D. (47)

De plus, dans le contexte actuel français de rupture fréquente de certains médicaments, l'on peut se demander si les fabricants pourront subvenir aux besoins en médicaments contenant de la vitamine D pour la population pédiatrique. En effet, si l'on rentre dans un contexte de rupture de ce type de produit, qui existe déjà dans les formes pour adulte, une bascule sur les compléments alimentaires sera inévitable et augmentera le risque de surdosage, et d'erreur avec les changements de dosage et de forme. ⁱⁱ

En outre, la question de l'accessibilité des compléments alimentaires notamment en grande surface ou sur Internet peut se poser. Les compléments alimentaires contenant de la vitamine D qui sont facilement accessible sans passer par un professionnel de santé expose au risque de surdosage. Surtout dans le cadre de produit type « Vitamine » qui ne laisse pas soupçonner le risque de surdosage dans la population générale. La population générale n'étant pas informer des risques liés aux surdosages de la vitamine D et les publicités pouvant influencer le choix de la population pour l'utilisation de ces produits. La fonction du pharmacien protégeant le patient face à ce type de produit prend tout son sens. (48) (49) (50)

Il semble nécessaire qu'une explication sur l'utilisation de la vitamine D soit faite au jeune parent, l'information au sein des maternités paraît la plus pertinente pour être sûr de toucher la majorité des nouveau-nés. L'administration dans un lieu calme, à horaire fixe semble la façon

la plus fiable d'administrer le produit. Cette information peut être dispensée par les sage-femmes, en priorité, à la suite de l'accouchement. Cependant, il ne faut pas oublier que les jeunes parents sont une population particulière puisqu'ils sont dans la majorité des cas fatigués, stressés et pour certains même déprimés. L'information devra certainement être répétée par les autres professionnels de santé, sage-femme lors du suivi post-grossesse, le pédiatre lors de consultation ou le pharmacien lors de la dispensation pour être sûr que l'information soit bien reçue et comprise par les parents.

Actuellement, les différentes notices des produits sont assez disparates, puisque certaines sont assez pauvres en information, tandis que d'autres sont plutôt complètes. Or, la notice est le dernier appui que peut trouver un parent sur l'utilisation du produit et certaines notices ne permettent pas aux parents de comprendre comment administrer le produit et donc augmente le risque d'erreur d'administration. Le développement de la partie administration de la notice de ces produits paraît un indispensable pour limiter les risques. ⁱⁱⁱ

La création de plaquette par les instances française pourrait être une bonne initiative afin que tous les parents sachent comment administrer le produit notamment chez le nouveau-né, car le nouveau-né est soit allaité et donc la dispensation doit se faire directement dans sa bouche, ce qui peut provoquer une fausse route, ou alors le nouveau-né reçoit un biberon or les médicaments à base de vitamine D ne doivent pas être mis dans le biberon pour s'assurer que la quantité exacte de vitamine D soit bien délivré, le problème de la dispensation directement dans la bouche avec la fausse route se pose encore.

Enfin, il ne faut pas oublier que les professionnels de santé reçoivent énormément d'information et doivent en délivrer tout autant. Dans le cas du pharmacien d'officine, le temps n'est pas toujours pris pour expliquer pour tous les dispositifs leur utilisation ou présenter les risques. De plus, une énième information sur un produit potentiellement dangereux sera-t-elle bien prise en compte par tous les professionnels de santé et appliqué ?

Conclusion

La vitamine D est une vitamine essentielle au développement correct d'un nouveau-né ou d'un nourrisson. Elle est souvent administrée en complémentation lors d'un apport insuffisant via l'alimentation.

Cependant cette vitamine D n'est pas dénuée de risque. En effet, elle peut être surdosé et provoqué des atteintes rénales ou alors être à l'origine de fausse route ayant déjà couté la vie à des nouveau-nés. Des enquêtes de pharmacovigilances ont été mise en place pour limiter ces risques. La première visant à surveiller les fausses routes s'est soldé par le retrait d'un produit qui est la mesure la plus efficace. La deuxième enquête et l'avis de l'ANSM ayant pour but de favoriser l'utilisation de médicament à base de vitamine D plutôt que de complément alimentaire ne sont pas probante pour le moment. Cependant notre analyse présente deux biais, le premier étant que nous n'avons pas pu recueillir les cas de nutrivigilance qui pourrait montrer l'efficacité de cette mesure, deuxièmement l'avis étant récent nous n'avons pas assez de recul pour juger de son efficacité.

Néanmoins d'autres mesures pourraient être mis en place avec la modification des notices, des dispositifs de dispensation etc.

Pour conclure, nous pouvons nous demander si une information aux parents de la part des pharmaciens d'officine au sujet des risques liés aux carences ainsi qu'au surdosage en vitamine D, potentiellement induits par la prise de compléments alimentaires, pourrait représenter une mesure additionnelle et indispensable pour réduire le risque de surdosage. Le pharmacien d'officine est en effet le dernier rempart entre le compléments alimentaire et/ou le médicament et le patient.

Bibliographie

1. Schlienger JL, Monnier L. Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 juin 2019;13(4):375-83.
2. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Rheum Dis Clin*. 1 févr 2012;38(1):1-11.
3. Cholécalférol. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chol%C3%A9calcif%C3%A9rol&oldid=201717107>
4. Ergocalciférol. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ergocalcif%C3%A9rol&oldid=203723344>
5. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*. 1 juill 2012;523(1):123-33.
6. Guillaud JC. *La vitamine D (Coll. Professions santé)*. Lavoisier; 2015. 386 p.
7. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(18):6573.
8. Ciqual [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
9. Chylomicron - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/chylomicron>
10. Vitamine D : de nombreux rôles à jouer pour notre santé [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-lescuyer.com/blog/nos-conseils-sante/vitamine-d-de-nombreux-roles-a-jouer-pour-notre-sante>
11. Horst R, Reinhardt T, SG R. Vitamin D Metabolism. In: *Vitamin D*. 2005. p. 15-36.
12. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P. Vitamine D : un acteur majeur en santé ? *Arch Pédiatrie*. 1 déc 2010;17(12):1687-95.
13. iStock [Internet]. 2020 [cité 7 sept 2023]. Parathyroid hormone PTH, parathormone or parathyrin vector... Disponible sur: <https://www.istockphoto.com/fr/vectorel/hormone-parathyro%C3%AFde-ptH-parathormone-ou-illustration-vectorelle-de-parathyrine-gm1253472920-366078753>
14. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 avr 2012;196(4-5):1011-5.
15. Vitamin D: its role and uses in immunology1. [cité 7 sept 2023]; Disponible sur: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.01-0433rev>
16. Vaidya A. Vitamin D and cardio-metabolic disease. *Metab - Clin Exp*. 1 déc 2013;62(12):1697-9.

17. Espié M, Wassermann J, de Kermadec E, Lalloum M, Coussy F. Vitamine D et cancers. *Presse Médicale*. 1 oct 2013;42(10):1405-11.
18. Leccia MT. Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 mars 2013;140(3):176-82.
19. Souberbielle JC. Actualités sur la vitamine D. *Cah Nutr Diététique*. 1 avr 2013;48(2):63-74.
20. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. juin 2020;12(6):1617.
21. Chauveau P, Aparicio M. Ethnicité et vitamine D. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 nov 2013;9(6):398-402.
22. Utilité clinique du dosage de la vitamine D [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf
23. Vitamin D deficiency: a global perspective | Nutrition Reviews | Oxford Academic [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/66/suppl_2/S153/1855298
24. AFPA Association Française de Pédiatrie Ambulatoire [Internet]. 2022 [cité 4 juill 2023]. Apport de vitamine D Nouvelles recommandations - AFPA. Disponible sur: <https://afpa.org/2022/03/27/apport-de-vitamine-d-nouvelles-recommandations/>
25. VIDAL [Internet]. [cité 25 août 2022]. Bon usage de la vitamine D chez l'enfant : privilégier les médicaments aux compléments alimentaires. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26542-bon-usage-de-la-vitamine-d-chez-l-enfant-privilegier-les-medicaments-aux-complements-alimentaires.html>
26. Actualité - Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage - ANSM [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/vitamine-d-chez-lenfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour-prevenir-le-risque-de-surdosage>
27. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, for the Drugs and TC of TPES. Vitamin D Supplementation and Risk of Toxicity in Pediatrics: A Review of Current Literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2014;99(4):1132-41.
28. Hmami F, Oulmaati A, Amarti A, Kottler ML, Bouharrou A. Surdosage ou hypersensibilité à la vitamine D ? *Arch Pédiatrie*. 1 oct 2014;21(10):1115-9.
29. [PDF] Le lait maternel : composition nutritionnelle et propriétés fonctionnelles - Free Download PDF [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://docspike.com/download/le-lait-maternel-composition-nutritionnelle-et-proprietes-fonctionnelles_pdf
30. La Vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur:

https://www.sfpediatrie.com/sites/www.sfpediatrie.com/files/medias/documents/recovita_mined_vidailhet__0.pdf

31. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 13 juill 2022]. Vitamine D : privilégier les médicaments pour éviter le surdosage chez les nourrissons. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-privil%C3%A9gier-les-m%C3%A9dicaments-pour-%C3%A9viter-le-surdosage-chez-les-nourrissons>
32. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
33. VIDAL [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Bon usage de la vitamine D chez l'enfant : privilégier les médicaments aux compléments alimentaires. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26542-bon-usage-de-la-vitamine-d-chez-l-enfant-privilegier-les-medicaments-aux-complements-alimentaires.html>
34. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
35. Notice patient - ADRIGYL 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66269026&typedoc=N>
36. Notice patient - DELTIUS 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69726665&typedoc=N>
37. Résumé des caractéristiques du produit - ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63902334&typedoc=R>
38. Notice patient - STEROGYL 2 000 000 UI/100 ml, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62457493&typedoc=N>
39. VIDAL [Internet]. [cité 30 juin 2023]. Pharmacovigilance et gestion des risques : pharmacovigilance : définition et modalités de déclaration. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/pharmacovigilance-br-et-gestion-des-risques-pharmacovigilance-definition-et-modalites-de-declaration-id10431.html>
40. Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, Stagnara J, Bénichou J, Castanet M, et al. Prescription prophylactique de la vitamine D en France : enquête épidémiologique multicentrique nationale chez 3240 enfants de moins de 6 ans. Arch Pédiatrie. 1 déc 2012;19(12):1293-302.
41. Version n°16 des BPPV [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2017/02/BPPV-fevrier_2018.pdf

42. ANSM [Internet]. [cité 30 juin 2023]. La gestion des erreurs médicamenteuses. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/la-gestion-des-erreurs-medicamenteuses>
43. Organisation – Centre Régional de Pharmacovigilance de Bourgogne-Franche-Comté [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-bfc.fr/pharmacovigilance/organisation/>
44. Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 13 juill 2022]. L’ANSM enquête sur le lien possible entre le décès d’un nourrisson et la prise d’Uvestérol D. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/sante-publique/lansm-enquete-sur-le-lien-possible-entre-le-deces-dun-nourisson-et-la-prise-duvesterol-d>
45. Avis complémentaire au Point d’information du 27 janvier 2021 « Vitamine D chez l’enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage » [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/29/20210127-avis-vit-d-2.pdf>
46. AVIS de l’Anses relatif à des nouveaux cas d’intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2022VIG0166.pdf>
47. Attention, l’ADRIGYL ne peut pas remplacer le ZYMAD ! [Internet]. Julien Venesson ♣ Site Officiel. 2019 [cité 30 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.julienvenesson.fr/adrigyl-remplacement-zymad/>
48. Améliorer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/resume_module_11.pdf
49. Automédication des enfants par les parents: un vrai risque? [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://dumg-toulouse.fr/uploads/48bf90bbff090e8e4480e7d763b4ea4d2e10e303.pdf>
50. Lefebvre L. Confusion dans les suppléments en vitamine D disponibles en vente libre et risques de surdosage chronique chez les nourrissons. 13 juill 2011 [cité 7 sept 2023]; Disponible sur: <https://policycommons.net/artifacts/2052008/confusion-dans-les-supplements-en-vitamine-d-disponibles-en-vente-libre-et-risques-de-surdosage-chronique-chez-les-nourrissons/2805099/>

Annexes

SOC Affections congénitales, familiales et génétiques

Laryngomalacia (= Laryngomalacie)

Un seul cas a été reporté en 2012, il s'agit d'un cas grave notifié par un non-professionnel de santé. Le nourrisson est de sexe féminin, et a eu un eczéma, un reflux gastroœsophagien, une émission de selles sanglantes, une colique infantile, des troubles du sommeil, un stridor et une laryngomalacie suite à la prise de cholécalférol par voie orale, le traitement concomitant comprenant de la vitamine K. Tous les effets se sont résolus.

SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Tableau 2 : *Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|---------------|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Eczema</i> | 1 | 4 | 0 | 5 | 4 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 1 | 0 |
| <i>Rash</i> | 1 | 9 | 1 | 9 | 7 | 0 | 0 | 3 | 6 | 1 | 2 | 1 |

Angioedema (= Angioedème)

Un seul cas a été reporté en 2013, il s'agit d'un cas grave notifié par un professionnel de santé. Le nourrisson, de sexe féminin, a eu un angioœdème et une asphyxie à la suite de la prise d'ergocalciférol par voie orale, l'issue a été fatale.

SOC Affections endocriniennes

Inappropriate antidiuretic hormone secretion (= Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique)

Un cas grave de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique a été rapporté en 2015 chez un nourrisson de sexe féminin qui est à l'origine d'une hospitalisation. La patiente était sous cholécalférol qui a été coté comme suspect dans l'apparition de l'effet indésirable. La patiente prenait également du voriconazole (VFEND ®), de l'acétate d'alpha tocophérol, de l'amoxicilline avec de l'acide clavulanique, de l'insuline, de la dornase alpha, de l'itraconazole

et du retinol sous forme de palmitate (vitamine A). L'effet s'est résolu sans séquelle pour la patiente.

SOC Affections gastro-intestinales

Tableau 3 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Affections gastro-intestinale

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|---|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Abdominal distension</i> | 1 | 4 | 0 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| <i>Abdominal pain</i> | 6 | 42 | 1 | 47 | 40 | 0 | 0 | 8 | 35 | 3 | 9 | 1 |
| <i>Abnormal faeces</i> | 0 | 4 | 1 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Constipation</i> | 2 | 13 | 0 | 15 | 14 | 0 | 0 | 1 | 8 | 4 | 3 | 0 |
| <i>Diarrhoea</i> | 4 | 10 | 1 | 13 | 11 | 0 | 1 | 2 | 9 | 2 | 3 | 0 |
| <i>Diarrhoea haemorrhagic</i> | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Dyspepsia</i> | 0 | 3 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| <i>Dysphagia</i> | 12 | 0 | 11 | 1 | 4 | 0 | 0 | 8 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Faeces discoloured</i> | 0 | 4 | 0 | 4 | 3 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| <i>Flatulence</i> | 4 | 13 | 0 | 17 | 16 | 0 | 1 | 0 | 11 | 1 | 5 | 0 |
| <i>Frequent bowel movements</i> | 1 | 4 | 1 | 4 | 5 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 |
| <i>Gastrointestinal disorder</i> | 3 | 4 | 0 | 7 | 7 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 2 | 0 |
| <i>Gastrointestinal motility disorder</i> | 1 | 2 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Gastrooesophageal reflux disease</i> | 10 | 30 | 0 | 40 | 35 | 0 | 0 | 5 | 26 | 1 | 9 | 4 |
| <i>Haematemesis</i> | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Haematochezia</i> | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Infantile colic</i> | 2 | 2 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| <i>Infantile spitting up</i> | 0 | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| <i>Intestinal perforation</i> | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Oesophagitis</i> | 2 | 2 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| <i>Regurgitation</i> | 8 | 14 | 6 | 16 | 14 | 0 | 1 | 7 | 18 | 2 | 2 | 0 |
| <i>Salivary hypersecretion</i> | 2 | 15 | 0 | 17 | 15 | 0 | 1 | 1 | 9 | 3 | 4 | 1 |
| <i>Vomiting</i> | 9 | 7 | 7 | 9 | 12 | 1 | 1 | 2 | 13 | 1 | 1 | 1 |

Necrotising colitis (= Colite nécrosante)

Un seul cas a été rapporté en 2011, il s'agit d'un cas grave notifié par un professionnel de santé. Le nouveau-né de sexe féminin a eu une colite nécrosante. Les traitements co-suspects comprenaient de la josamycine, de la caféine et un mélange à base d'alginate. Onze gouttes d'ergocalciférol ont été prises par voie orale. L'issue de la colite nécrosante a été fatale.

SOC Affections hématologiques et du système lymphatique

Tableau 4 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Affections hématologiques et du système lymphatique

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|---------------------------|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Haemolytic anaemia</i> | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Neutropenia</i> | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| <i>Pancytopenia</i> | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

SOC Affections hépatobiliaires

Hepatic cytolysis (= cytolysse hépatique)

Deux cas de cytolysse hépatique, non graves, ont été reportés. Les deux cas sont survenus à la suite de prise de cholécalciférol. Dans les deux cas le cholécalciférol a été arrêté, dans l'un des cas l'effet s'est résolu, dans l'autre cas la résolution de l'effet est inconnue.

SOC Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Tableau 6 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|---------------------------------------|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Growth retardation</i> | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Hypophosphataemic osteomalacia</i> | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

SOC Affections oculaires

Tableau 7 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Affections oculaires

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|------------------------------|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Erythema of eyelid</i> | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| <i>Eye irritation</i> | 0 | 5 | 0 | 5 | 3 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| <i>Eye movement disorder</i> | 5 | 0 | 5 | 0 | 3 | 0 | 2 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Eye swelling</i> | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| <i>Ocular hyperaemia</i> | 0 | 7 | 0 | 7 | 2 | 2 | 0 | 3 | 2 | 0 | 2 | 3 |

SOC Affections psychiatriques

Tableau 8 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Affections Psychiatriques

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|-----------------------|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Agitation</i> | 4 | 14 | 0 | 18 | 16 | 0 | 0 | 2 | 11 | 2 | 4 | 1 |
| <i>Drug abuse</i> | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Insomnia</i> | 3 | 7 | 0 | 10 | 9 | 0 | 0 | 1 | 8 | 0 | 1 | 1 |
| <i>Irritability</i> | 1 | 2 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| <i>Nervousness</i> | 3 | 2 | 0 | 5 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 |
| <i>Sleep disorder</i> | 8 | 19 | 0 | 27 | 25 | 0 | 0 | 2 | 14 | 5 | 7 | 1 |

SOC Affections vasculaires

Tableau 11 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Affections vasculaires

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|-----------------|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Cyanosis</i> | 22 | 0 | 21 | 1 | 12 | 0 | 2 | 8 | 21 | 1 | 0 | 0 |
| <i>Pallor</i> | 4 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 | 1 |

SOC Investigations

Tableau 13 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Investigations

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|--|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Blood 25-hydroxycholecalciferol increased</i> | 9 | 0 | 9 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Blood parathyroid hormone decreased</i> | 9 | 0 | 9 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Vitamin D increased</i> | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Weight decreased</i> | 12 | 2 | 9 | 5 | 13 | 0 | 0 | 1 | 10 | 2 | 2 | 0 |

SOC Infections et infestations

Tableau 11 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Infections et infestations

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|----------------------|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Bronchiolitis</i> | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

SOC Lésions, intoxications et complications d'interventions

Tableau 14 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Lésions, intoxications et complications d'interventions

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|---------------------------------------|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Accidental exposure to product</i> | 0 | 12 | 0 | 12 | 1 | 0 | 6 | 5 | 11 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Incorrect dose administered</i> | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Medication error</i> | 1 | 6 | 4 | 3 | 5 | 0 | 2 | 0 | 7 | 0 | 1 | 1 |
| <i>Prescribed overdose</i> | 1 | 2 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| <i>Product administration error</i> | 0 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Wrong product administered</i> | 2 | 5 | 2 | 5 | 4 | 0 | 1 | 2 | 6 | 0 | 0 | 1 |

SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition

Tableau 15 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|---------------------------|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Decreased appetite</i> | 3 | 2 | 0 | 5 | 3 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 |
| <i>Dehydration</i> | 10 | 0 | 9 | 1 | 9 | 0 | 0 | 1 | 9 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Hypercalcaemia</i> | 20 | 1 | 11 | 10 | 17 | 1 | 0 | 3 | 17 | 0 | 1 | 3 |
| <i>Malnutrition</i> | 9 | 0 | 9 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 |

SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Tableau 4 : Récapitulatif des cas avec des effets indésirables relatifs au SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration

| PT | Nombre de cas | | Molécule | | Action prise | | | | Résolution | | | |
|----------------|---------------|----|----------|----|--------------|----|---|-----|------------|----|---|-----|
| | G | NG | D2 | D3 | DW | DR | N | Unk | R | NR | I | Unk |
| <i>Crying</i> | 8 | 22 | 1 | 29 | 27 | 0 | 1 | 2 | 21 | 3 | 3 | 3 |
| <i>Malaise</i> | 34 | 2 | 25 | 11 | 26 | 1 | 3 | 6 | 32 | 1 | 3 | 0 |
| <i>Pyrexia</i> | 4 | 1 | 3 | 2 | 4 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 1 |

Death (= Décès)

Un seul cas a été rapporté en 2018, il s'agit d'un cas grave notifié par un médecin. Le nourrisson de sexe féminin a reçu de nombreux traitements par voie transplacentaire (toxocortol pivalate, ritiometan magnesium, phloroglucinol dihydrate, paracétamol / codéine, oméprazole, métopimazine, macrogol, lopéramide, kétoprofène, fluticasone propionate, salmétérol, fluticasone propionate, clomipramine hydrochloride, carbocystéine, bromazépan,

amoxicilline, acétylcystéine). Le nourrisson a également reçu de l'ergocalciférol en prophylaxie à la naissance. Le nourrisson est décédé sans plus d'informations sur le décès.

Sudden infant death syndrome (= Mort subite du nourrisson)

1. Un seul cas a été reporté en 2019, il s'agit d'un cas grave notifié par un médecin. Le cas concerne un nourrisson de sexe féminin. Le nourrisson a reçu différents médicaments également suspectés : Acide carbaglumique (CARBAGLU ®), Lévétiracétam, cyanocobalamine, Levocarnitine ainsi que deux gouttes de cholécalciférol par voie orale pour une supplémentation vitaminique. Le nourrisson est décédé d'une mort subite du nourrisson.

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le.....

P/ le Président de l'Université de Montpellier et par délégation
Le Directeur d'U.F.R.

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

Dans cette thèse, sont reprises les généralités sur la vitamine D en les appliquant au cas de la population pédiatrique (de 0 à 2 ans). Par la suite, les enquêtes de pharmacovigilance concernant la vitamine D sont énumérées et leur impact est analysé grâce à des cas de pharmacovigilance. Les cas touchant le système rénal ont été analysés puisqu'il s'agit d'un des premiers organes touchés en cas de surdosage. Ensuite les systèmes organes à l'origine des malaises ont été étudiés et enfin les cas d'erreurs médicamenteuses.

Une discussion est alors ouverte sur de potentielles mesures supplémentaires pouvant être mises en place.

La population touchée est particulièrement fragile et la supplémentation en vitamine D est préventive plus que curative. Cependant, cette supplémentation a été à l'origine de décès. De par la gravité des effets, des mesures ont été mises en place, mais peut-on aller plus loin ?

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : (obligatoire)

Pediatric use of vitamin D: The impact of pharmacovigilance surveys and risk minimization measures.

PROPOSITION DE MOTS-CLES :

Vitamine D
Cholecalciferol
Ergocalciferol
Pédiatrie
Pharmacovigilance
Surdosage
Erreurs médicamenteuses
