

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de nutrivigilance

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Mai 2017

Édition scientifique





**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de nutrivigilance

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Mai 2017

Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 3 mai 2017

## **AVIS**

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

#### **Risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de Nutrivi-gilance**

---

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

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

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

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

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses s'est auto-saisie le 17 décembre 2013 afin d'évaluer les risques relatifs à l'apport, au cours de la grossesse, de vitamines et minéraux présents dans des compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes impliqués dans les cas de Nutrivi-gilance. L'intitulé de la saisine a été modifié le 16 août 2016 afin de préciser le champ de l'expertise : « risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de Nutrivi-gilance ».

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

##### **■ Contexte**

Depuis la mise en place du dispositif national de Nutrivi-gilance en 2009 et jusqu'au 1er janvier 2016 quarante-quatre signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation, au cours de la grossesse, de compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes ont été portés à la connaissance de l'Anses.

Dix-huit de ces signalements ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité, réalisée à partir de la méthode élaborée par l'Anses (2011), les autres ayant été considérés non recevables en raison du manque d'information ou de l'absence d'effet indésirable. Les effets indésirables déclarés sont principalement d'ordre endocrinien ou métabolique (hypercalcémies et hypothyroïdies néonatales), gastroentérologique et obstétrical avec notamment deux interruptions médicales de grossesse. Le groupe de travail Nutrivi-gilance a établi que deux de ces cas sont d'imputabilité intrinsèque « vraisemblable », onze d'imputabilité « possible » et cinq d'imputabilité « douteuse ».

La sévérité des effets touchant des populations sensibles (femmes enceintes et nouveau-nés) et les imputabilités parfois élevées ont conduit l'Anses à s'auto-saisir afin d'évaluer les risques relatifs à l'apport en vitamines et minéraux au cours de la grossesse.

Les compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes sont désignés dans le présent avis par le terme : compléments alimentaires « grossesse ».

#### ■ **Objet de la saisine**

L'Anses s'est auto-saisie afin d'évaluer les risques relatifs à l'apport, au cours de la grossesse, de vitamines et minéraux présents dans des compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes impliqués dans les cas de Nutrivigilance. Au regard des effets indésirables décrits, de leur récurrence et de leur imputabilité, l'Anses a choisi de concentrer son étude sur les effets endocriniens et métaboliques déclarés en Nutrivigilance associés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la vitamine D ou de l'iode.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

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

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition Humaine ». L'Anses a confié l'expertise à des rapporteurs externes et au groupe de travail (GT) « Nutrivigilance ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 13 octobre 2016. Ils ont été adoptés par le CES réuni le 3 novembre 2016.

Un expert extérieur a été auditionné et un appui scientifique et technique interne a été apporté par l'unité « Observatoire des consommations alimentaires » (Note technique OCA/PP/2014-071) et par l'unité « Méthodologie et Etudes » (Note technique UME/PP/2016-008). Ces éléments figurent dans le rapport d'expertise du GT.

Les centres antipoison et de toxicovigilance, l'ANSM et des syndicats professionnels représentant des industries produisant des compléments alimentaires « grossesse » ont été sollicités afin d'obtenir les signalements qui leur auraient été déclarés. Les signalements transmis ont été intégrés à la base de données de nutrivigilance et pris en compte dans cette saisine.

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

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

L'argumentaire et les conclusions présentés ci-dessous synthétisent le rapport d'expertise collective du GT « Nutrivigilance » et l'examen conduit par le CES « Nutrition humaine ».

#### ■ **Hypercalcémie néonatale et vitamine D**

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui, dans l'alimentation, est présente sous deux formes : la vitamine D2 (ergocalciférol), produite par les végétaux, et la vitamine D3 (cholécalfiérol), d'origine animale. Ces deux formes ont chez l'Homme une activité biologique équivalente. Chez l'Homme, la vitamine D est par ailleurs synthétisée de façon endogène par les cellules profondes de l'épiderme sous l'action directe du rayonnement ultraviolet. Les vitamines D2

et D3 alimentaires sont métabolisées par le foie en calcidiol [25(OH)D] qui est la forme de réserve puis dans le rein en calcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>D], forme biologiquement active de la vitamine D (Afssa 2001; Mallet 2014).

- Etiologies des hypercalcémies néonatales liées à l'apport en vitamine D

Certaines tumeurs malignes, une granulomatose ou un syndrome de Williams-Beuren peuvent entraîner des hypercalcémies indépendamment de l'apport en vitamine D.

Compte tenu des doses de vitamine D apportées par les compléments alimentaires « grossesse », leur seule consommation n'est pas susceptible d'entraîner une hypercalcémie chez la mère ou le fœtus sain. Néanmoins, une hypercalcémie peut être observée en cas d'hypersensibilité à la vitamine D par mutation génétique touchant le gène *cyp24A1* qui code pour la 24-hydroxylase, enzyme inactivant la vitamine D. Un cas d'hypercalcémie néonatale liée à une hypersensibilité à la vitamine D (mutation homozygote) a notamment été décrit par Malandain *et al.* (2015). Ces hypercalcémies sont caractérisées notamment par des concentrations basses de PTH (hormone parathyroïdienne) et des concentrations élevées de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. En cas de mutation homozygote (une personne sur 250 000) une hypercalcémie peut être observée quelle que soit la dose de vitamine D ingérée. Les cas de mutation hétérozygotes sont moins documentés et leur prévalence n'est pas définie. Un enfant hétérozygote peut présenter une hypercalcémie *in utero* si la mère (homozygote) est hypercalcémique. Que l'enfant soit supplémenté ou non en vitamine D à la naissance, sa calcémie se normalise alors en quelques jours (Colussi *et al.* 2014; Dauber *et al.* 2012; Molin *et al.* 2015; Schlingmann *et al.* 2011).

- Apports alimentaires et limite supérieure de sécurité

Les compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes impliqués dans les cas de Nutrivigilance apportaient entre 5 et 10 µg de vitamine D par jour, aux doses préconisées par le fabricant.

L'IOM a défini pour les femmes enceintes une référence nutritionnelle de population (RNP) à 600 UI/j (15 µg/j) et un besoin nutritionnel moyen (BNM) à 400 UI/j (10 µg/j) pour la vitamine D (IOM 2011). Dans le cadre de l'actualisation des repères alimentaires du Programme national nutrition santé (PNNS), l'Anses a endossé les repères proposés par l'IOM pour la population adulte. L'Anses ne s'est pas encore prononcée sur les repères de consommation alimentaire pour les femmes enceintes, les valeurs proposées par l'IOM pour cette population sont néanmoins retenues par défaut dans le présent avis.

Bien que les estimations du besoin nutritionnel soient imprécises et majorées, on estime qu'en France la quasi-totalité des femmes a des apports insuffisants. Un apport supplémentaire de 5 à 10 µg/j est susceptible d'améliorer la situation de façon très nette.

En considérant une administration théorique de 10 µg/jour de vitamine D en plus de l'apport alimentaire, il n'y a aucun risque de dépassement de la limite supérieure de sécurité (LSS), telle qu'établie par l'IOM (2011) et l'Efsa (2012) à 100 µg/jour.

- Données cliniques

Seul un cas d'hypercalcémie néonatale modérée consécutive à une administration maternelle de vitamine D pendant toute la grossesse (de 17 à 36 µg/j soit de 680 à 1440 UI/j) a été rapporté (Marx *et al.* 1980).

Les études disponibles ne montrent pas d'effet ou montrent un effet protecteur de la vitamine D sur les risques de pré-éclampsie, d'anomalie des paramètres anthropométriques, d'issue défavorable de la grossesse, d'infection maternelle ou néo-natale, de trouble de la minéralisation osseuse (chez la mère et l'enfant) et de diabète gestationnel (Baker *et al.* 2010; Bodnar *et al.* 2007; De-Regil *et al.* 2016; Fares *et al.* 2014; Farrant *et al.* 2009; Gale *et al.* 2008; Hollis *et al.* 2011; Lagiou *et al.* 2005; Morley *et al.* 2006; Powe *et al.* 2010; Reif *et al.* 1988; Robinson *et al.* 2010; Scholl *et*



Chen 2009; Shand *et al.* 2010; Soheilykhah *et al.* 2010; Wagner *et al.* 2013a; Wagner *et al.* 2013b; Watson et McDonald 2010; Yorifuji *et al.* 2008).

Une augmentation du risque d'asthme et d'eczéma dans l'enfance a été associée à un statut maternel en calcidiol supérieur à 75 nmol/L (Gale *et al.* 2008). Cependant d'autres études n'ont pas montré d'effet ou ont montré un effet protecteur de la vitamine D sur le risque d'asthme ou de respiration sifflante chez l'enfant (Camargo *et al.* 2011; Camargo Jr *et al.* 2007; Chawes *et al.* 2016; Devereux *et al.* 2007; Litonjua *et al.* 2016).

- Cas d'hypercalcémie néonatale en Nutrivigilance

Pour les cinq cas d'hypercalcémie néonatale suffisamment documentés reçus en Nutrivigilance, l'imputabilité de l'hypercalcémie au complément alimentaire est douteuse ou possible.

L'association d'une hypercalcémie, d'une PTH basse et d'une 1,25(OH)<sub>2</sub>D élevée ainsi que les étiologies écartées laissent deux étiologies possibles : un syndrome d'hypersensibilité à la vitamine D ou une tumeur maligne sécrétant de la PTH-rP (protéine apparentée à la PTH). Dans tous ces cas, l'arrêt de la vitamine D et un traitement adapté ont permis la normalisation progressive de la calcémie sans néphrocalcinose.

Les autres étiologies ayant été écartées, un dosage de la PTH-rP et une recherche d'une mutation du gène *cyp24A1* permettraient de confirmer l'origine des hypercalcémies observées.

## ■ Hypothyroïdie congénitale et iode

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes : la tri-iodothyronine (T3) et la tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4). La sécrétion endocrine de ces hormones contrôle de grandes fonctions physiologiques, dès la vie fœtale.

- Etiologies des hypothyroïdies congénitales

Les hypothyroïdies congénitales peuvent être permanentes ou transitoires.

- Les hypothyroïdies congénitales permanentes

Dans les deux cas d'hypothyroïdie congénitale déclarés en Nutrivigilance, la TSH est élevée, ce qui, en cas d'hypothyroïdie permanente, oriente vers une cause périphérique (ou primaire). Les hypothyroïdies primaires sont essentiellement dues à des dysgénésies thyroïdiennes (85 % des cas) ou à un défaut génétique d'hormonosynthèse (Rastogi et LaFranchi 2010).

- Les hypothyroïdies congénitales transitoires

Les hypothyroïdies congénitales transitoires peuvent être liées à une carence d'apport alimentaire en iode chez la mère (Gaudino *et al.* 2005; Zimmermann 2011) ou, au contraire, à un apport maternel excessif (par l'alimentation ou par traitement médicamenteux par voie orale ou cutanée) (Bartalena *et al.* 2001; Chanoine *et al.* 1988; Connelly *et al.* 2012; Emden et Jack 2011; Lomenick *et al.* 2004; Nishiyama *et al.* 2004; Pennington 1990). D'autres étiologies sont notamment un traitement de la mère par des antithyroïdiens de synthèse (Diav-Citrin et Ornoy 2002; Rosenfeld *et al.* 2009) ; le transfert placentaire d'anticorps maternels anti-récepteur à la TSH en cas de maladie de Basedow maternelle (Brown *et al.* 1993; Pacaud *et al.* 1995) ou une mutation hétérozygote du gène permettant la génération de peroxyde d'hydrogène (THOX2) (Moreno *et al.* 2002; Zamproni *et al.* 2008).

Une hypothyroïdie néonatale transitoire infra-clinique peut également être induite par l'application répétée d'antiseptique iodé chez le prématuré (Linder *et al.* 1997).



- Apports alimentaires et limite supérieure de sécurité

Les compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes impliqués dans les cas de Nutrivigilance apportaient entre 120 et 150 µg d'iode par jour aux doses recommandées par le fabricant.

L'Efsa (2014) a défini un Apport satisfaisant (AS) de 200 µg/jour pour la femme enceinte. Dans le cadre de l'actualisation des repères alimentaires du PNNS, l'Anses a endossé les repères proposés par l'Efsa pour la population adulte. L'Anses ne s'est pas encore prononcée sur les repères de consommation alimentaires pour les femmes enceintes, les valeurs proposées par l'Efsa pour cette population sont néanmoins retenues par défaut dans le présent avis. Les apports moyens en iode étant inférieurs à l'AS, il n'est pas possible de savoir si et dans quelle mesure le besoin est couvert par l'alimentation seule.

Pour les adolescentes (15-17 ans) la consommation de 150 µg/jour d'iode en plus de l'apport alimentaire courant n'entraîne aucun risque de dépassement des limites supérieures de sécurité (LSS), établies par l'IOM (2001) à 900 µg/jour ou par l'Efsa (2006) à 500 µg/j. Pour les femmes de 18 à 50 ans, ce risque est nul pour la LSS de l'IOM (1100 µg/jour) et est proche de zéro (0,12%) pour la LSS de l'Efsa (600 µg/j).

- Données cliniques

Un statut en iode adéquat contribue à prévenir la prématurité et la mortalité périnatale. Il est nécessaire au développement neurologique et comportemental normal du nouveau-né (Bath *et al.* 2013; Bougma *et al.* 2013; Chaouki et Benmiloudl 1994; Ghassabian *et al.* 2014; Hynes *et al.* 2013; O'Donnell *et al.* 2002; Pharoah *et al.* 1976; Qian *et al.* 2005; Santiago *et al.* 2013; Zimmermann 2011).

En revanche, un apport excessif d'iode (oral ou transdermique) pendant la grossesse augmente le risque d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie ou de goitre chez le nouveau-né (Bartalena *et al.* 2001; Caron *et al.* 2006; Connelly *et al.* 2012; Glinoe 1997; Nishiyama *et al.* 2004; Pennington 1990; Sang *et al.* 2012; Trumpff *et al.* 2013).

- Cas d'hypothyroïdie congénitale en Nutrivigilance

Pour les deux cas d'hypothyroïdie congénitale suffisamment documentés reçus en Nutrivigilance, l'imputabilité de l'hypothyroïdie au complément alimentaire était possible. Les données disponibles ne permettent toutefois pas d'incriminer formellement un vecteur particulier, notamment lorsque le complément alimentaire n'est pas la seule source d'iode.

## ■ Recommandations du CES et du GT

Pour les cinq cas d'hypercalcémie enregistrés en Nutrivigilance et suffisamment documentés, deux étiologies sont envisagées : un syndrome d'hypersensibilité à la vitamine D ou une tumeur maligne. La recherche d'une mutation du gène *cyp24A1* et un dosage de la PTH-rP auraient pu permettre de confirmer l'origine des hypercalcémies observées. Il est possible que la consommation du complément alimentaire ait révélé une hypersensibilité à la vitamine D. Néanmoins, sauf dans un cas, le complément alimentaire n'était pas la seule source de vitamine D.

De même, pour le cas d'hypothyroïdie liée à une surcharge iodée, le complément alimentaire n'était pas l'unique source d'iode. L'application d'antiseptique iodé lors de l'accouchement peut avoir majoré le risque de surcharge de la mère et de l'enfant.

Sur la base de ces observations, le groupe de travail « Nutrivigilance » et le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » émettent les recommandations suivantes :

- L'hypersensibilité à la vitamine D, d'incidence estimée à 1/250 000 pour la mutation homozygote la plus cliniquement significative, ne fait pas actuellement l'objet d'un dépistage systématique.
  - Une hypercalcémie chez la mère, même infra-clinique, peut notamment être un signe d'hypersensibilité à la vitamine D. Les professionnels de santé doivent y être attentifs en cas de grossesse. Un dosage de la calcémie pourrait être inclus dans le bilan sanguin établi lors d'une grossesse.
  - En cas d'hypercalcémie chez la femme enceinte, il convient de rechercher sa cause et de discuter de l'intérêt d'une complémentation maternelle en vitamine D.
  - Devant l'apparition d'une hypercalcémie néonatale sans étiologie identifiée, il convient de rechercher une mutation du gène *cyp24A1* chez l'enfant.
    - En cas de mutation homozygote avérée, l'enfant ne doit plus recevoir de vitamine D et l'exposition au soleil doit être limitée. L'attention des parents doit être attirée sur l'existence d'un risque d'hypersensibilité à la vitamine D chez leurs autres enfants.
    - En cas de mutation hétérozygote, en l'absence de données scientifiques, les enfants doivent être suivis avec attention afin d'adapter les doses de vitamine D à chaque cas. La mutation doit également être recherchée chez les deux parents en vue d'une future grossesse.
- L'exposition simultanée à de multiples sources d'iode (provenant de médicaments ou de compléments alimentaires) doit être évitée pendant la grossesse car elle peut augmenter le risque d'hypothyroïdie néonatale.
- Il est recommandé aux femmes enceintes de signaler à leur médecin (réfèrent ou obstétricien) ou sage-femme la prise de tout produit (médicament ou complément alimentaire) qu'il soit délivré sur prescription ou pris en automédication. Le pharmacien détient également un rôle de conseil et de prudence avant de délivrer ces produits.

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

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

En préambule, l'Anses rappelle aux femmes enceintes de ne pas utiliser de compléments alimentaires sans l'avis d'un professionnel de santé et leur recommande de signaler à leur médecin, pharmacien ou sage-femme la prise de tout produit (médicament ou complément alimentaire) qu'il soit délivré sur prescription ou pris en automédication.

La survenue d'effets indésirables parfois sévères touchant des populations sensibles (femmes enceintes et nouveau-nés) a conduit l'Anses à évaluer les risques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par les compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes et à formuler les recommandations suivantes.

Les conséquences sur la santé du nouveau-né d'une hypercalcémie en cas d'hypersensibilité à la vitamine D imposent de mettre en place des mesures de prévention appropriées. En cas d'hypercalcémie confirmée, il conviendra d'en rechercher l'origine par les examens appropriés et de reconsidérer la pertinence d'une complémentation de la femme enceinte en vitamine D.

Chez les nouveau-nés présentant une hypercalcémie inexpiquée, il conviendra de rechercher une mutation du gène *cyp24A1* chez l'enfant et de prendre les mesures adaptées.

Concernant les apports en iode, l'exposition simultanée à de multiples sources d'iode (provenant de médicaments ou de compléments alimentaires) augmente le risque de troubles thyroïdiens chez le nouveau-né et doit donc être évitée pendant la grossesse.

Au-delà des cas de la vitamine D et de l'iode qui ont spécifiquement fait l'objet de déclarations de nutrivigilance, l'Agence met en garde contre la multiplication des sources de vitamines et minéraux, en l'absence de besoins biologiquement établis, pouvant dans certains cas conduire à des dépassements des limites de sécurité.

Dans ce contexte, l'Agence attire l'attention des professionnels de santé sur l'importance de ne pas cumuler les sources de vitamines et minéraux sans suivi biologique régulier. Elle souligne également l'importance de déclarer auprès de son dispositif de nutrivigilance les effets indésirables portés à leur connaissance et qui seraient susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires.

Dr Roger GENET

## **MOTS-CLÉS**

Effets indésirables, nutrivigilance, compléments alimentaires, hypercalcémie, hypothyroïdie, grossesse, vitamine D, iode.

Adverse side effects, nutrivigilance, dietary supplements, hypercalcemia, hypothyroidism, pregnancy, vitamin D, iodine.

---

**Risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de Nutrivigilance**

---

Saisine « 2013-SA-0240 »

**RAPPORT  
d'expertise collective**

Groupe de travail « Nutrivigilance »

Septembre 2016

---



## Mots clés

---

Effets indésirables, nutrivigilance, compléments alimentaires, hypercalcémie, hypothyroïdie, grossesse, vitamine D, iode.

Adverse side effects, nutrivigilance, dietary supplements, hypercalcemia, hypothyroidism, pregnancy, vitamin D, iodine.

## Présentation des intervenants

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

### GROUPE DE TRAVAIL

---

- Groupe de Travail « Nutrivigilance » – 2015-2018

#### Président

M. Alexandre MACIUK – MCU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

#### Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

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

Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pascal CRENN – PU-PH (Hôpital Raymond Poincaré) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille II) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Raphaële LE GARREC – MCU (Université de Bretagne occidentale) – Spécialité : toxicologie

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie

Mme Dominique Angèle VUITTON – Retraîtée, PU-PH (Université de Franche Comté) – Spécialités : médecine interne, immunologie/allergologie, hépato-gastro-entérologie

M. Bernard WENIGER – MCU honoraire (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

M. Jean-Fabien ZAZZO – PH (Hôpital Antoine Béclère) – Spécialités : médecine générale, nutrition

### RAPPORTEURS

---

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

M. Jean-Louis BRESSON – PU-PH (AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades, Centre d'Investigation Clinique 0901) – Spécialités : épidémiologie, immunologie, nutrition infantile, femmes enceintes et protéines

Mme Anne GALINIER – MCU-PH (Université Paul Sabatier - CHU de Toulouse) – Spécialités : métabolisme du tissu adipeux/obésité, physiopathologie



M. Daniel RIEU – PU-PH honoraire (Université de Montpellier) – Spécialités : pédiatrie, nutrition

M. Edmond ROCK – DR (INRA Clermont) – Spécialité : Nutrition humaine

## COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

---

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

- CES « Nutrition humaine » – 2015-2018

### Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, syndrome métabolique

### Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

M. Jean-Louis BRESSON – PU-PH (AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades, Centre d'Investigation Clinique 0901) – Spécialités : épidémiologie, immunologie, nutrition infantile, femmes enceintes et protéines

M. Olivier BRUYERE – PU (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, ostéoporose

Mme Blandine DE LAUZON-GUILLAIN – CR (Inserm, CRESS, Villejuif) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Anne GALINIER – MCU-PH (Université Paul Sabatier - CHU de Toulouse) – Spécialités : métabolisme du tissu adipeux/obésité, physiopathologie

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

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

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université d'Auvergne) – Spécialités : nutrition des pathologies, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Catherine MICHEL – CR (Inra, UMR Inra / CHU Hôtel Dieu, Nantes) – Spécialités : nutrition infantile, microbiote intestinal, fermentations coliques, prébiotiques

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme énergétique

Mme Jara PEREZ-JIMENEZ – Chercheur contractuel (ICTAN – CSIC, Madrid) – Spécialités : microconstituants, nutrition et pathologies, biodisponibilité

M. Sergio POLAKOF – CR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, métabolisme énergétique

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Nice-Sophia Antipolis) – Spécialités : nutrition et activité physique, biodisponibilité, stress oxydant

M. Luc TAPPY – PU-PH (Université de Lausanne) – Spécialités : endocrinologie, métabolisme des glucides

M. Stéphane WALRAND – DR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique et acides aminés

---

## **PARTICIPATION ANSES**

### **Coordination scientifique**

Mme Gwenn VO VAN-REGNAULT – Chargée de mission Nutrivigilance – Anses

### **Contribution scientifique**

M. Aymeric DOPTER – Adjoint au chef d'unité – Anses

Mme Irène MARGARITIS – Chef d'unité – PU détachée (Université Nice-Sophia Antipolis) – Anses

### **Secrétariat administratif**

Mme Virginie SADE – Anses

---

## **AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES**

M. Jean-Claude SOUBERBIELLE – PH (Hôpital Necker-Enfants Malades) – Spécialités : Explorations Fonctionnelles, hypersensibilité à la vitamine D

## SOMMAIRE

Présentation des intervenants .....	3
Sigles et abréviations .....	8
Glossaire .....	9
Liste des tableaux.....	10
Liste des figures .....	10
<b>1. Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....</b>	<b>11</b>
1.1 Contexte.....	11
1.2 Objet de la saisine.....	11
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	11
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts. ....	12
<b>2. Femmes enceintes et compléments alimentaires .....</b>	<b>13</b>
2.1 Grossesse et apports alimentaires .....	13
2.2 Compléments alimentaires « grossesse ».....	14
2.2.1 Réglementation des compléments alimentaires .....	14
2.2.2 Composition des compléments alimentaires « grossesse » impliqués dans les cas de Nutrivi-gilance .....	14
2.2.3 Profil des consommatrices de compléments alimentaires « grossesse » .....	14
<b>3. Analyse globale de l'imputabilité des cas selon la méthode de Nutrivi-gilance .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Analyse des cas au regard des données bibliographiques et des mécanismes susceptibles d'expliquer les effets indésirables observés...</b>	<b>18</b>
4.1 Hypercalcémie néonatale et vitamine D .....	18
4.1.1 Etiologies des hypercalcémies néonatales.....	18
4.1.2 Vitamine D .....	19
4.1.2.1 Métabolisme et fonctions.....	20
4.1.2.1 Statut, apports alimentaires et limite supérieure de sécurité .....	22
4.1.2.1.1 Statut vitaminique D .....	22
4.1.2.1.2 Apports en vitamine D .....	22
4.1.2.1.3 Limite supérieure de sécurité .....	24
4.1.2.2 Données cliniques .....	24
4.1.2.2.1 Etiologies et manifestations cliniques d'un déficit en vitamine D .....	24
4.1.2.2.2 Etiologies et manifestations cliniques d'une surcharge en vitamine D .....	24
4.1.2.2.3 Données cliniques spécifiques à la femme enceinte et au nouveau-né .....	25
4.1.3 Cas d'hypercalcémie en Nutrivi-gilance.....	27
4.2 Hypothyroïdie congénitale et iode .....	29
4.2.1 Etiologies des hypothyroïdies congénitales.....	29
4.2.1.1 Hypothyroïdie congénitale permanente .....	29
4.2.1.2 Hypothyroïdie congénitale transitoire .....	30
4.2.2 Iode .....	31

4.2.2.1	Métabolisme et fonctions.....	31
4.2.2.2	Statut, apports alimentaires, repères de consommation alimentaire et limite supérieure de sécurité.....	33
4.2.2.2.1	<i>Statut en iode</i> .....	33
4.2.2.2.2	<i>Apports en iode</i> .....	33
4.2.2.2.3	<i>Limite supérieure de sécurité</i> .....	34
4.2.2.3	Données cliniques.....	35
4.2.2.3.1	<i>Etiologies et manifestations cliniques d'un déficit en iode</i> .....	35
4.2.2.3.2	<i>Etiologies et manifestations cliniques d'une surcharge en iode</i> .....	35
4.2.2.3.3	<i>Données cliniques spécifiques à la femme enceinte et au nouveau-né</i> .....	35
4.2.3	Cas d'hypothyroïdie en Nutrivigilance.....	37
<b>5.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>39</b>
<b>6.</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>40</b>
6.1	Publications.....	40
6.2	Législation et réglementation.....	51
<b>ANNEXES</b>	<b>.....</b>	<b>52</b>
Annexe 1	: Lettre de saisine.....	53
Annexe 2	: Apports nutritionnels usuels en vitamine D et iode pour les femmes en âge de procréer (15-50 ans) – extrait adapté de la note technique OCA/PP/2014-071.....	55
Annexe 3	: Prévalence d'inadéquation d'apport et prévalence de dépassement des limites de sécurité, pour la vitamine D et l'iode, chez les femmes en âge de procréer (15-50 ans) – extrait adapté de la note technique UME/PP/2016-008.....	56
Annexe 4	: Descriptif des cas de Nutrivigilance recevables et analyse globale de l'imputabilité de ces cas selon la méthode de Nutrivigilance.....	59
Annexe 5	: Principales études de la littérature relatives au lien entre le statut ou l'apport en vitamine D et les effets sur la femme enceinte ou le nouveau-né.....	68
Annexe 6	: Principales études de la littérature relatives au lien entre le statut ou l'apport en iode et les effets sur la femme enceinte ou le nouveau-né.....	79
Annexe 7	: Compte-rendu de l'audition du Professeur Jean-Claude Souberbielle réalisée dans le cadre de l'auto-saisine 2013-SA-0240.....	92

## Sigles et abréviations

1,24,25(OH)<sub>3</sub>D : acide calcitriolique

1,25(OH)<sub>2</sub>D : calcitriol

25(OH)D : calcidiol

ANC : Apport nutritionnel conseillé

AS : Apport satisfaisant

ATP : Adénosine triphosphate

BNM : Besoin nutritionnel moyen

DBP : vitamin D-binding protein

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

DINS : Déficit en iode non supplémenté

DIS : Déficit en iode supplémenté

DIT : Di-iodo-tyrosine

Efsa : Autorité européenne de sécurité des aliments

ET : Equivalent tocophérol

FE: femmes enceintes

IMG : Interruption médicale de grossesse

IOM : Institute of medicine – Etats Unis

LSS : Limite supérieure de sécurité

MIT : Mono-iodo-tyrosine

NE : Equivalent niacine

OR : Odds ratio

PNNS : Programme national nutrition santé

PTH : Parathormone

PTHrp : Protéine apparentée à la PTH

RNP : Référence nutritionnelle de population

Inca 2 : Etude individuelle nationale sur les consommations alimentaires 2006-2007 - Afssa

SA : Statut adéquat

T3 : Tri-iodothyronine

T4 : Tétr-iodothyronine

TBP : Thyroxin binding protein

Tg : Thyroglobuline

TPO : Thyropéroxydase

TSH : Thyroid Stimulating Hormone ou thyrostimuline

## Glossaire

**ANC : Apports nutritionnels conseillés.** Le terme ANC était utilisé pour différents types de référence nutritionnelle. Dans un souci de clarté, il a été abandonné au profit, notamment, de la RNP et de l'AS.

**AS : Apport satisfaisant** défini comme l'apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant. L'AS est la référence nutritionnelle retenue :

- quand le BNM et donc la RNP ne peuvent pas être estimés faute de données suffisantes, ce qui correspond à la définition de l'« *adequate intake (AI)* » ;
- ou quand la valeur de RNP peut être estimée mais n'est pas jugée satisfaisante au regard d'observations de population à long terme établissant que cette RNP ne permet pas de satisfaire des critères de santé qui seraient plus pertinents que les critères utilisés pour estimer le BNM. Ainsi, contrairement à l'AI, l'AS n'est pas seulement envisagé comme substitut de la RNP dans le cas où on ne pourrait pas le calculer. Cette définition tient compte aussi du fait qu'on dispose de plus en plus de données concernant les relations entre l'apport et la modulation du risque de pathologie à long terme.

Les données utilisées pour estimer le statut nutritionnel sont souvent obtenues par des études d'observation mais proviennent parfois d'études expérimentales. Les critères peuvent relever de critères cliniques (par ex. la vitesse de croissance), métaboliques (par ex. la concentration normale ou souhaitable de nutriments ou de métabolites indicateurs), ou physiologiques (par ex. les potentiels évoqués visuels) et peuvent prendre en compte directement ou indirectement le risque de pathologie à long-terme.

**BNM : Besoin nutritionnel moyen**, c'est le besoin moyen au sein de la population, tel qu'estimé à partir de données individuelles d'apport en relation avec un critère d'adéquation nutritionnelle lors d'études expérimentales. Ces données sont souvent obtenues sur un nombre faible d'individus. Les études expérimentales sont conduites à plusieurs niveaux d'apports. Les critères utilisés sont souvent des critères de bilan en nutriment, ou de renouvellement métabolique, de modification de l'état des réserves, ou des marqueurs des fonctions associées au nutriment lors d'études de déplétion-réplétion. Dans certaines situations physiologiques (croissance, grossesse), le besoin peut être calculé par la méthode factorielle sur la base des critères précédemment décrits et en tenant compte de composantes supplémentaires liées à ces situations.

**IR : Intervalle de référence** défini comme un intervalle d'apports considérés comme satisfaisants pour le maintien de la population en bonne santé. Il s'agit d'une référence nutritionnelle spécifique aux macronutriments énergétiques, exprimée en pourcentage de l'apport énergétique total.

**LSS : Limite supérieure de sécurité.** Apport journalier chronique maximal d'une vitamine ou d'un minéral considéré comme peu susceptible de présenter un risque d'effets indésirables sur la santé de toute la population. Cette limite est estimée par une évaluation des risques, c'est-à-dire une identification puis une caractérisation du risque.

**Prévalence d'inadéquation des apports aux besoins** est définie comme la proportion d'individus dont les apports nutritionnels sont inférieurs à leurs besoins individuels. Cette proportion est approchée par la proportion d'individus dont les apports usuels sont inférieurs au Besoin Nutritionnel Moyen. Cette méthode, dite de la valeur-seuil au besoin nutritionnel moyen (BNM) a fait l'objet d'une validation (De Lauzon *et al.* 2004) et est considérée comme une méthode de référence au niveau international. Néanmoins, elle est assortie de certaines conditions d'utilisation : les apports et les besoins doivent être indépendants, la distribution des besoins doit être symétrique autour du BNM, et enfin, la variabilité des apports doit être plus grande que celle des besoins, condition indispensable à la validité de l'approche. Comme ces chiffres sont obtenus sur un échantillon de la population, il s'agit de chiffres d'estimation de la prévalence dans la population générale, qu'il convient donc d'assortir de leur intervalle de confiance (à 95 %).

**Prévalence de dépassement des limites supérieures de sécurité (LSS)** permet d'évaluer le risque nutritionnel pour les valeurs d'apport élevées en comparant les apports avec des valeurs supérieures de référence (LSS).

**RNP : Référence nutritionnelle de population**, c'est l'apport qui couvre le besoin de presque toute la population considérée, tel qu'estimé à partir des données expérimentales. La RNP est calculée à partir de l'estimation des paramètres de la distribution du besoin. Le plus souvent la RNP est estimée à partir du BNM auquel on ajoute deux écart-types, pour déterminer ainsi l'apport qui couvre le besoin de 97,5% de la population. L'écart-type étant le plus souvent estimé à 15 % du BNM, et la RNP vaut alors 1,3 fois le BNM. Cette définition est consensuelle dans le monde. Elle correspond à celle de l'ancien terme apport nutritionnel conseillé, ANC, qui était également utilisé par extension pour différents types de référence nutritionnelle. Dans un souci de clarté, le terme d'ANC a été abandonné au profit de RNP et de deux nouveaux types de référence nutritionnelle : l'apport satisfaisant et l'intervalle de référence.

## Liste des tableaux

Tableau 1 : composition des compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes impliqués dans les cas de Nutrivigilance .....	15
Tableau 2 : Résultats des bilans biologiques et des examens menés dans les cas d'hypercalcémie néonatale déclarés en Nutrivigilance .....	28

## Liste des figures

Figure 1 - Cas de Nutrivigilance selon le type d'effet et l'imputabilité .....	17
Figure 2 – Formes de vitamine D alimentaire (D2 et D3) et leur métabolite actif (calcitriol) .....	20
Figure 3 – Synthèse et métabolisme de la vitamine D [d'après Mallet (2014)] .....	21



# 1. Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

## 1.1 Contexte

Depuis la mise en place du dispositif national de Nutrivigilance en 2009 et jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2016 quarante-quatre signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires au cours de la grossesse ont été portés à la connaissance de l'Anses.

Vingt-six de ces signalements ont été jugés non recevables principalement en raison du manque d'information ou de l'absence d'effet indésirable.

Dix-huit de ces signalements ont été jugés recevables. Les effets indésirables déclarés sont principalement d'ordre endocrinien ou métabolique (hypercalcémies et hypothyroïdies néonatales), gastroentérologique et obstétrical avec notamment deux interruptions médicales de grossesse. Le groupe de travail Nutrivigilance a établi que deux de ces cas sont d'imputabilité intrinsèque « vraisemblable », onze d'imputabilité « possible » et cinq d'imputabilité « douteuse ».

La sévérité des effets touchant des populations sensibles (femmes enceintes et nouveau-nés) et les imputabilités parfois élevées ont conduit l'Anses à s'autosaisir afin d'évaluer les risques relatifs à l'apport en vitamines et minéraux au cours de la grossesse.

Les compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes sont désignés dans le présent rapport par le terme : compléments alimentaires « grossesse ».

## 1.2 Objet de la saisine

L'Anses s'est auto-saisie afin d'évaluer les risques relatifs à l'apport, au cours de la grossesse, de vitamines et minéraux présents dans des compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes impliqués dans les cas de Nutrivigilance. Au regard des effets indésirables décrits, de leur récurrence et de leur imputabilité, l'Anses a choisi de concentrer son étude sur les effets endocriniens et métaboliques déclarés en Nutrivigilance associés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la vitamine D ou de l'iode.

## 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine à des rapporteurs externes et au groupe de travail « Nutrivigilance », rattaché au comité d'experts spécialisé « Nutrition Humaine ». Un expert extérieur a été auditionné (annexe 7).

Un appui scientifique et technique interne a été apporté par l'unité « Observatoire des consommations alimentaires » (Note technique OCA/PP/2014-071) et par l'unité « Méthodologie et Etudes » (Note technique UME/PP/2016-008).

Les centres antipoison et de toxicovigilance, l'Ansm et des syndicats professionnels représentant des industries produisant des compléments alimentaires « grossesse » ont été sollicités afin d'obtenir les signalements qui leur auraient été déclarés. Les signalements transmis ont été intégrés à la base de données de nutrivigilance et pris en compte dans cette saisine.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

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

#### **1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.**

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## 2. Femmes enceintes et compléments alimentaires

### 2.1 Grossesse et apports alimentaires

Au cours de la grossesse, un ensemble de mécanismes se met en place pour couvrir les besoins en énergie, protéines, vitamines et oligoéléments liés à la croissance du fœtus et aux modifications de l'organisme maternel. L'accroissement progressif de l'appétit et donc de la consommation alimentaire spontanée contribue directement à la couverture des besoins foeto-maternels tandis que s'installent précocement des adaptations métaboliques pour de nombreux nutriments et une augmentation de l'absorption intestinale. Ces adaptations permettent aux femmes en bonne santé de mener une grossesse normale à son terme tout en constituant des réserves suffisantes pour assurer l'allaitement. Elles se traduisent physiologiquement par l'augmentation progressive du poids au cours de la grossesse.

L'Anses a publié en 2010 un rapport relatif aux pratiques alimentaires d'amaigrissement s'intéressant notamment aux femmes enceintes (Anses 2010). Ce rapport a mis en évidence les points suivants :

- peu de données sur l'effet des régimes amaigrissants chez la femme enceinte sont disponibles à ce jour ;
- une restriction énergétique (anorexie, famine, etc.) en cours de grossesse entraîne un ralentissement de la croissance fœtale survenant au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, des poids de naissance plus faibles que dans la population générale ainsi qu'une plus forte prévalence de fausses couches, de naissances prématurées et de naissances par césarienne ;
- les déficits nutritionnels anténataux ont des conséquences importantes sur la santé ultérieure de l'individu, notamment lorsque la restriction énergétique survient au cours de la 2<sup>ème</sup> partie ou du dernier trimestre de la grossesse.

Aucune restriction énergétique ne doit donc être entreprise au cours d'une grossesse, en dehors d'une prise en charge médicale.

Les résultats de l'enquête Inca 2 permettent d'estimer les apports nutritionnels en vitamines et minéraux par l'alimentation courante pour la population française, cependant l'effectif des femmes enceintes (n=28) dans Inca 2 est trop faible pour être représentatif. En l'absence de données concernant les apports en vitamine D et iode des femmes enceintes en France, l'hypothèse est posée que ces derniers sont équivalents à ceux des femmes en âge de procréer. Selon l'étude brésilienne de Dos Santos *et al.* (2014) sur 322 femmes enceintes, 751 femmes allaitantes et 6837 femmes témoins âgées de 19 à 40 ans, la consommation alimentaire (évaluée par questionnaire alimentaire) ne semble pas modifiée lors de ces différents états physiologiques malgré les besoins augmentés lors de la grossesse et de la lactation. Les apports nutritionnels par l'alimentation courante en France pour les femmes en âge de procréer (de 15 à 50 ans) sont utilisés dans la suite de ce rapport et présentés en annexe 2.

## 2.2 Compléments alimentaires « grossesse »

### 2.2.1 Réglementation des compléments alimentaires

En France, les compléments alimentaires sont réglementés par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Ce texte réglementaire reprend en partie les dispositions de la Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil de l'Union Européenne.

Les substances chimiques utilisées comme sources de vitamines et de minéraux font l'objet d'une liste positive mentionnée dans l'arrêté du 9 mai 2006. Cet arrêté fixe également la dose journalière maximale de vitamine D et d'iode pouvant être apportée par les compléments alimentaires en France compte tenu de la portion journalière de produit recommandée par le fabricant telle qu'indiquée sur l'étiquetage. Les fibres, acides aminés, plantes et autres substances incorporés doivent être autorisés par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). La réglementation prévoit une liste positive progressivement établie des ingrédients pouvant entrer dans leur composition. Ces dispositions réglementaires visent notamment à minimiser les risques sanitaires liés à la consommation de compléments alimentaires.

Le règlement de la commission européenne n°1924/2006 harmonise les règles concernant l'utilisation d'allégations nutritionnelles ou de santé. Ce règlement repose sur le principe de listes positives, seules les allégations figurant sur les listes européennes pouvant être utilisées. Onze allégations de santé sont autorisées pour la vitamine D et six pour l'iode, néanmoins aucune de ces allégations ne concerne spécifiquement les femmes enceintes (<http://ec.europa.eu/nuhclaims/>).

### 2.2.2 Composition des compléments alimentaires « grossesse » impliqués dans les cas de Nutrivigilance

Plus de quarante compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes étaient disponibles en pharmacie ou sur internet en 2015. Ces produits sont presque exclusivement composés de vitamines et minéraux.

Cinq de ces produits ont fait l'objet d'une ou de plusieurs déclarations de Nutrivigilance. Ces produits sont constitués des vitamines et minéraux présentés dans le Tableau 1. Ce tableau donne les valeurs minimales et maximales de chaque vitamine et minéral présent dans des compléments alimentaires « grossesse » impliqués dans les cas de Nutrivigilance ainsi que les doses journalières maximales autorisées dans les compléments alimentaires compte tenu de la portion journalière de produit recommandée par le fabricant (Arrêté du 9 mai 2006).

### 2.2.3 Profil des consommatrices de compléments alimentaires « grossesse »

Plusieurs études ont caractérisé le profil des consommatrices de compléments alimentaires « grossesse » et leur observance, sur des effectifs de population de femmes enceintes plus ou moins grands (Arkkola *et al.* 2006; Brough *et al.* 2009; Jensen *et al.* 2012; Knudsen *et al.* 2004; McNulty *et al.* 2011; Nelson *et al.* 2014). Ces études ont montré que les femmes qui consomment le moins de compléments alimentaires pendant leur grossesse sont les femmes les moins âgées, multipares, les moins éduquées, avec les plus bas revenus et les consommatrices de tabac. Dans une étude de cohorte aux Etats-Unis (trois états) et en Europe (Suède, Finlande et Allemagne), les primipares les plus éduquées et avec un indice de masse corporelle inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> sont les femmes se supplémentant le plus pendant la grossesse (Aronsson *et al.* 2013).

Une étude sur soixante-dix femmes enceintes a montré que les problèmes digestifs avérés ou non (nausées, vomissements, ballonnement, constipation) sont la première cause de non observance ou de non initiation de prise de compléments alimentaires pendant la grossesse. Par ailleurs, l'habitude de prendre des compléments alimentaires, le suivi de régime ou le conseil du personnel soignant sont déterminants pour la mise en place d'une complémentation chez les femmes enceintes (Nguyen *et al.* 2009).

**Tableau 1 : composition des compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes impliqués dans les cas de Nutrivigilance**

	Quantité apportée par jour par les compléments alimentaires		Doses journalières maximales autorisées dans les compléments alimentaires (Arrêté du 9 mai 2006)
	minimale	maximale	
<b>Vitamines</b>			
<b>bêta-carotène</b>	3 mg	3 mg	-
<b>B1*</b>	1,1 mg	1,8 mg	-
<b>B2*</b>	1,4 mg	1,6 mg	-
<b>B3/PP</b>	16 mg	18 mg	Nicotinamide : 54 mg Acide nicotinique : 8 mg (mg NE)
<b>B5</b>	6 mg	6 mg	-
<b>B6*</b>	1,4 mg	2 mg	2 mg
<b>B8</b>	50 µg	150 µg	-
<b>B9*</b>	200 µg	400 µg	200 µg
<b>B12*</b>	1 µg	3 µg	-
<b>C</b>	110 mg	120 mg	180 mg
<b>D*</b>	5 µg	10 µg	5 µg
<b>E</b>	12 mg	15 mg	30 mg (mg ET)
<b>Minéraux</b>			
<b>Fer</b>	10 mg	14 mg	14 mg
<b>Zinc*</b>	3,75 mg	15 mg	15 mg
<b>Magnésium</b>	15 mg	112,5 mg	300 mg
<b>Cuivre</b>	0,5 mg	1 mg	2 mg
<b>Manganèse</b>	2 mg	2 mg	3,5 mg
<b>Iode</b>	120 µg	150 µg	150 µg
<b>Sélénium</b>	25 µg	30 µg	50 µg
<b>Calcium</b>	40 mg	200 mg	800 mg

\* Substances présentes dans tous les compléments alimentaires

- : pas de dose journalière maximale fixée par l'arrêté du 9 mai 2006 (modifié par la décision du Conseil d'Etat n°295235 du 27 avril 2011).

NE : équivalent niacine

ET : équivalent tocophérol

### 3. Analyse globale de l'imputabilité des cas selon la méthode de Nutrivigilance

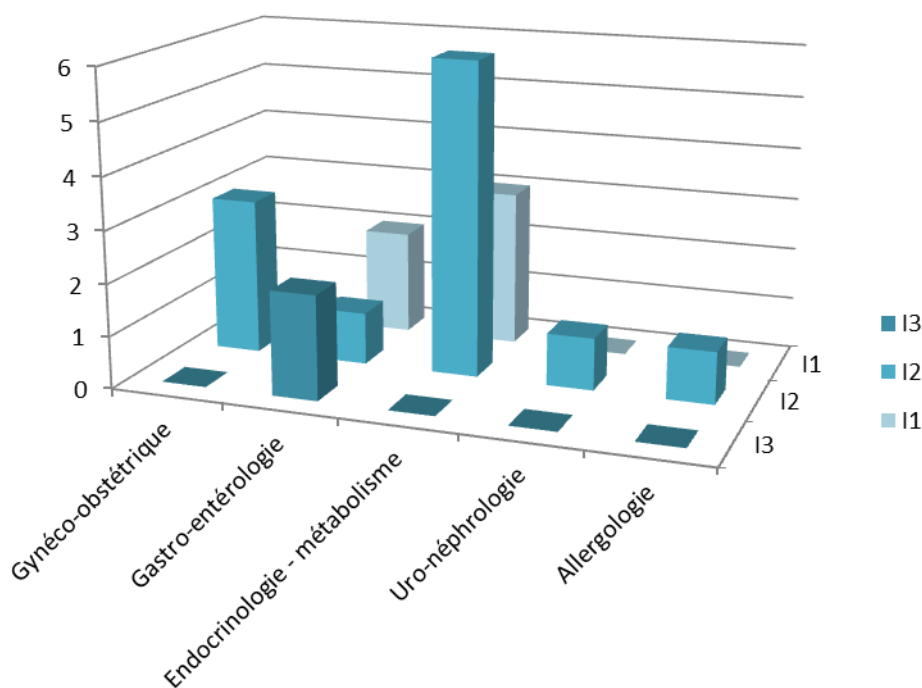
Depuis la création de son dispositif de Nutrivigilance en 2009 et jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2016, l'Anses a reçu quarante-quatre signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires « grossesse » par des femmes enceintes. Seize de ces signalements ont été considérés comme non recevables en raison d'informations manquantes. Dix cas ont été jugés hors champs donc non recevables (absence d'effet indésirable, défaut de qualité, mésusage).

Afin d'identifier le rôle des compléments alimentaires dans les signalements reçus, l'Anses a analysé l'imputabilité des dix-huit cas déclarés recevables en appliquant la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 relatif à l'élaboration d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de Nutrivigilance (Anses 2011). Les cas, le type d'effet et les imputabilités établies sont détaillés en annexe 4.

Parmi les dix-huit cas examinés :

- aucun cas n'a été jugé d'imputabilité très vraisemblable (I4) ;
- deux cas ont été jugés d'imputabilité vraisemblable (I3) ;
- onze cas ont été jugés d'imputabilité possible (I2) ;
- cinq cas ont été jugés d'imputabilité douteuse (I1) ;
- aucun cas n'a été jugé d'imputabilité exclue (I0).

Les effets indésirables portés à la connaissance de l'Anses sont principalement d'ordre endocrinien/métabolique (neuf cas ; imputabilités I1 à I2), gastro-entérique (cinq cas ; imputabilités I1 à I3) et obstétrical (trois cas dont un présente également un effet endocrinien ; imputabilités I1 à I2). Un cas d'ordre allergologique (imputabilité I2) et un cas d'ordre néphrologique (imputabilité I2) ont également été rapportés. La distribution des cas par type d'effet indésirable et par imputabilité est illustrée dans la Figure 1.



**Figure 1 - Cas de Nutrivigilance selon le type d'effet et l'imputabilité**

La récurrence des cas d'ordre endocrinien ou métabolique a conduit l'Anses à concentrer son expertise sur ce type d'effets. Parmi les effets endocriniens ou métaboliques déclarés, sept concernent des hypercalcémies néonatales et deux des hypothyroïdies néonatales.



## 4. Analyse des cas au regard des données bibliographiques et des mécanismes susceptibles d'expliquer les effets indésirables observés

### 4.1 Hypercalcémie néonatale et vitamine D

La calcémie est régulée par deux hormones : la parathormone (PTH) et la calcitonine.

La parathormone est sécrétée par les glandes parathyroïdes en réaction à une diminution de la calcémie. Elle exerce une action hypercalcémiante en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium, en favorisant l'ostéolyse et en augmentant la formation de calcitriol (forme active de la vitamine D).

Le calcitriol contribue à l'homéostasie calcique en influençant, selon le statut calcique de l'individu, l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, la réabsorption du calcium au niveau rénal et la minéralisation osseuse.

La calcitonine, sécrétée par la thyroïde, possède au contraire une action hypocalcémiante.

#### 4.1.1 Etiologies des hypercalcémies néonatales

Les étiologies des hypercalcémies néonatales sont diverses et peuvent être dépendantes ou indépendantes de la PTH. Les hypercalcémies dépendantes de la PTH sont associées à une concentration de PTH élevée ou normale et peuvent être d'origine paranéoplasique ou liées à des hyperparathyroïdies (Davies 2015). Dans tous les cas de Nutrivigilance pour lesquels l'information était disponible, l'hypercalcémie était associée à une PTH diminuée voir effondrée, ce qui orientait vers une étiologie indépendante de la PTH.

Les causes possibles d'hypercalcémie néonatale associée à une concentration de PTH basse sont nombreuses, les principales étant (Davies 2015) :

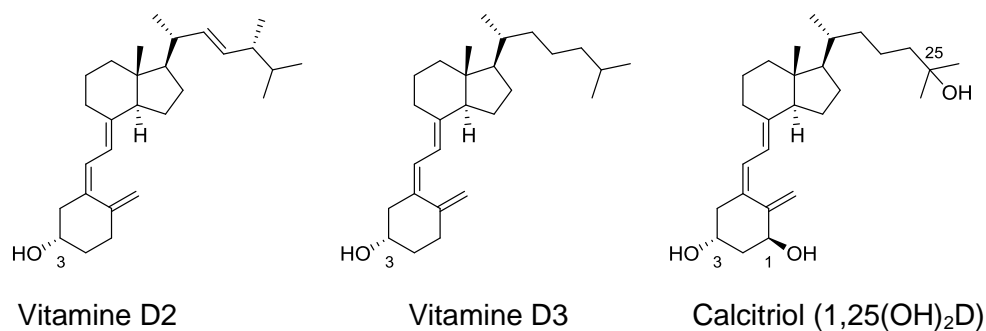
- Certaines tumeurs malignes entraînant :
  - o une augmentation de la résorption osseuse autour des cellules malignes, pour des tumeurs de localisation osseuse : leucémie aiguë, lymphome, myélome, métastases ;
  - o une sécrétion tumorale de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (calcitriol) qui peut être observée dans certains cas de dysgerminome ovarien ou de lymphome notamment ;
  - o une production post-natale de PTHrp (protéine fœtale apparentée à la PTH) par les cellules malignes. L'augmentation de la concentration de PTHrp qui a une action similaire à la PTH, entraîne une augmentation de la résorption osseuse et de la réabsorption rénale du calcium. Ce type d'effet est rapporté notamment dans des cas de médulloblastome, d'hépatoblastome ou de leucémie lymphocytaire aiguë (Mundy et Edwards 2008).
- Une hypersensibilité à la vitamine D par mutation génétique touchant le gène *cyp24A1* qui code pour la 24-hydroxylase, enzyme inactivant la vitamine D. Cette mutation, de

transmission récessive, empêche l'inactivation de la vitamine D et peut conduire à des hypercalcémies caractérisées notamment par des concentrations basses de PTH et des concentrations élevées de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . En cas de mutation homozygote (une personne sur 250 000) une hypercalcémie peut être observée quelle que soit la dose de vitamine D ingérée. Les cas de mutation hétérozygotes sont moins documentés et leur prévalence n'est pas définie. Un enfant hétérozygote peut présenter une hypercalcémie *in utero* si la mère (homozygote) est hypercalcémique. Que l'enfant soit supplémenté ou non en vitamine D à la naissance, sa calcémie se normalise alors en quelques jours (Colussi *et al.* 2014; Dauber *et al.* 2012; Molin *et al.* 2015; Schlingmann *et al.* 2011). Un cas d'hypercalcémie néonatale liée à une hypersensibilité à la vitamine D (mutation homozygote) a notamment été décrit par Malandain *et al.* (2015).

- Une granulomatose pouvant entraîner une hypercalcémie par une sécrétion endogène anormale de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . En période néonatale, il s'agit principalement de cytotéatonecrose : une nécrose granulomateuse plus ou moins étendue de l'hypoderme survenant chez l'enfant ayant présenté une souffrance fœtale aiguë. Le diagnostic est essentiellement clinique avec des lésions cutanées spécifiques (Barbier *et al.* 2003; Malandain *et al.* 2015; Sharma 2000; Tuddenham *et al.* 2015).
- Un syndrome de Williams-Beuren dû à une micro-délétion de l'un des chromosomes 7 dans la région q11.23 englobant de nombreux gènes. Ce syndrome associe des anomalies cardiovasculaires, une dysmorphie cranio-faciale, des troubles cognitifs et, dans certains cas, une hypercalcémie néonatale.
- Une surcharge alimentaire ou médicamenteuse en vitamine D entraînant une saturation des protéines de transport (DBP) par la  $25(\text{OH})\text{D}$  (calcidiol) et une libération de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  qui est mille fois plus active que la  $25(\text{OH})\text{D}$ . En cas de surcharge, les concentrations de  $25(\text{OH})\text{D}$  et de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sont élevées. Chez l'adulte, une hypercalcémie n'apparaît que pour des doses journalières de vitamine D très élevées ( $\geq 250 \mu\text{g/j}$  soit 10 000 UI de vitamine D par jour) (Hathcock *et al.* 2007; IOM 2011) or les compléments alimentaires apportent au maximum 10  $\mu\text{g}$  de vitamine D par jour (Tableau 1). La seule consommation de telles doses n'est donc pas susceptible d'entraîner une hypercalcémie chez la mère, en l'absence d'une hypersensibilité. La concentration de vitamine D du fœtus dépend de celui de la mère, la concentration de calcidiol du nouveau-né correspondant à environ 75% de la concentration de calcidiol de la mère (Brannon et Picciano 2011), la probabilité qu'une surcharge maternelle en vitamine D induise une hypercalcémie chez le nouveau-né semble donc faible.
- Une insuffisance rénale aiguë ou chronique dans certaines situations exceptionnelles.

#### 4.1.2 Vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui, dans l'alimentation, est présente sous deux formes : la vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol), produite par les végétaux, et la vitamine D<sub>3</sub> (cholécalfiérol), d'origine animale. Ces deux formes ont une activité biologique équivalente chez l'Homme. Chez l'Homme, la vitamine D est par ailleurs synthétisée de façon endogène par les cellules profondes de l'épiderme sous l'action directe du rayonnement ultraviolet. Leur teneur est exprimée soit en poids, soit en unité internationale, 1 mg de vitamine D<sub>3</sub> équivaut à 2,6  $\mu\text{mol}$  ou 40000 UI (Afssa 2001).



**Figure 2 – Formes de vitamine D alimentaire (D2 et D3) et leur métabolite actif (calcitriol)**

#### 4.1.2.1 Métabolisme et fonctions

Les vitamines D2 et D3 alimentaires sont absorbées par l'intestin, incorporées aux chylomicrons puis métabolisées par le foie en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] ou calcidiol, qui est la forme de réserve. Ce métabolite circule dans le sang après liaison à sa protéine porteuse (DBP). Elle est ensuite métabolisée dans le rein en calcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>D], forme biologiquement active de la vitamine D. La demi-vie de la vitamine D est d'environ six mois, celle du calcidiol d'un mois et celle du calcitriol de 5 à 8 heures (Mallet 2014). Chez la femme enceinte, le métabolisme de la vitamine D est modifié et la concentration de calcitriol est deux à 2,5 fois plus élevée que chez les femmes non enceintes ; néanmoins, une augmentation de la DBP permet de maintenir une calcémie normale. La vitamine D active (calcitriol) ne passe pas la barrière placentaire, alors que le calcidiol la traverse. Le statut vitaminique D du fœtus dépend de celui de la mère, la concentration de calcidiol du nouveau-né correspond environ à 75% de la concentration de calcidiol de la mère. C'est donc à partir des réserves maternelles que le fœtus constitue au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre ses propres réserves en vitamine D qui lui permettront de maintenir son homéostasie calcique à la naissance (Brannon et Picciano 2011).

Le calcitriol contribue à l'homéostasie calcique en influençant, selon le statut calcique de l'individu, l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, la réabsorption du calcium au niveau rénal et la minéralisation osseuse. La 24-hydroxylase transforme la 1,25(OH)<sub>2</sub>D en 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D (acide calcitroïque) forme inactive et plus hydrosoluble éliminée par la bile (Mallet 2014).

La figure 3 illustre la synthèse et le métabolisme de la vitamine D.

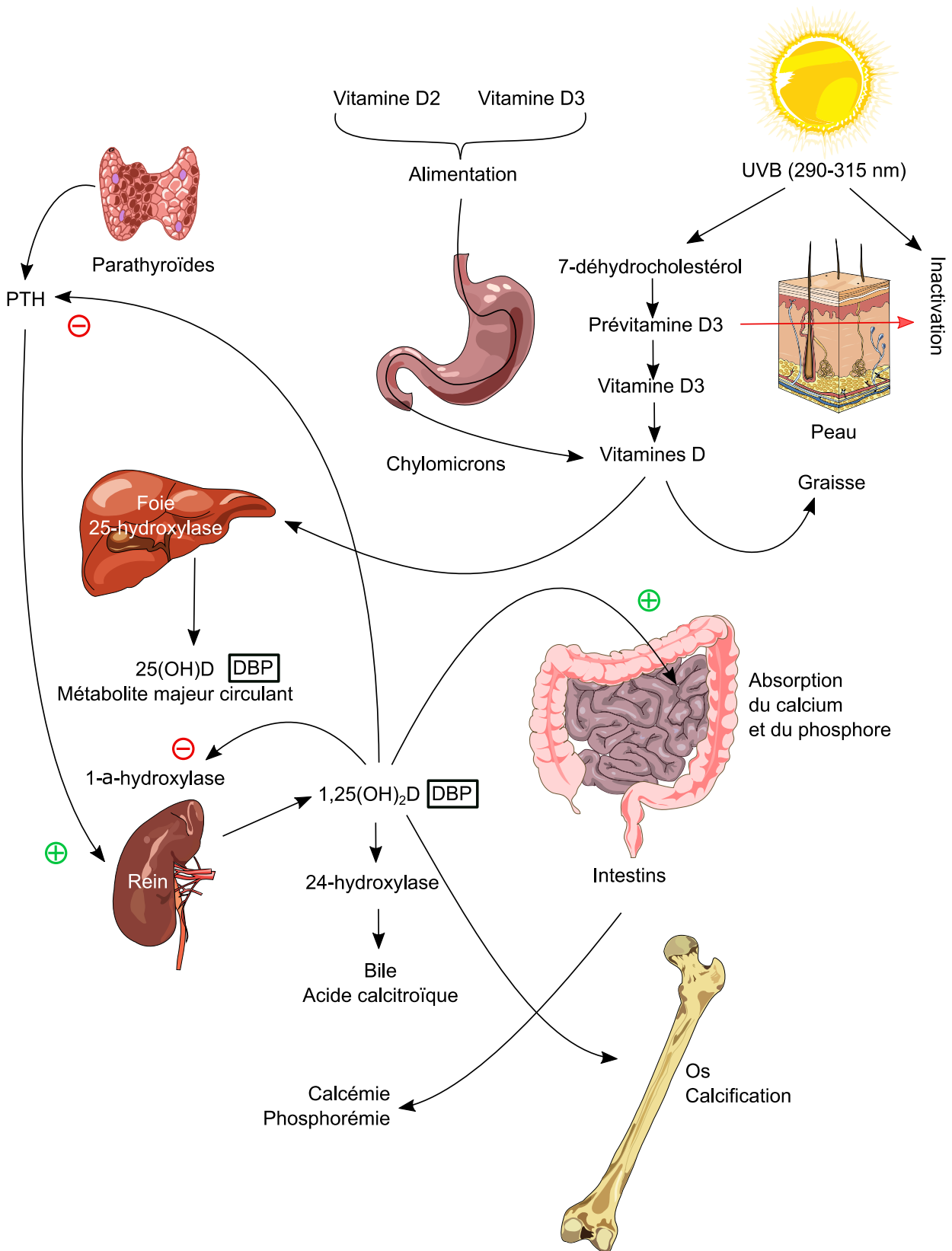


Figure 3 – Synthèse et métabolisme de la vitamine D [d'après Mallet (2014)]

UVB : rayons ultraviolets B ; PTH : parathormone ; DBP : D binding protein.

#### 4.1.2.1 Statut, apports alimentaires et limite supérieure de sécurité

##### 4.1.2.1.1 *Statut vitaminique D*

La forme de vitamine D dosée en routine dans le sang est le calcidiol [25(OH)D]. Il n'y a pas de consensus international sur les valeurs normales de cette concentration et le dosage du calcidiol n'étant pas standardisé, la variabilité inter-laboratoires peut être importante. La concentration de calcidiol sérique est exprimée en nmol/l ou ng/mL (2,5nmol/L=1ng/mL). En France, un statut normal est généralement défini par une concentration de 25(OH)D sérique comprise entre 75 et 200 nmol/L (30 à 80 ng/mL) (Académie nationale de médecine 2012; Afssa 2001). Les seuils de carence ou d'insuffisance mentionnés ci-après sont ceux définis par les auteurs de chaque article.

La forme active 1,25(OH)<sub>2</sub>D est instable et difficile à doser. Ce dosage n'est donc réalisé que dans certains cas comme par exemple les cas d'hypercalcémie néonatale.

Dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX une analyse du statut vitaminique D de 1569 adultes (35-60 ans) en France a montré que 14 % des sujets présentaient une carence sévère en calcidiol (< 30 nmol/L soit 12 ng/ml) et 75 % une concentration sanguine en calcidiol inférieure à 78 nmol/L (31 ng/ml) (Chapuy *et al.* 1997). En 2012, l'étude nationale nutrition santé (ENNS 2006-2007) portant sur 1587 adultes sains (18-74 ans) en France a montré que 5,9 % des femmes présentaient un déficit sévère (<10 ng/mL) et 81,4 % une insuffisance (<30 ng/mL) (Vernay *et al.* 2012).

A notre connaissance, aucune publication française récente portant spécifiquement sur les femmes enceintes n'est disponible. Néanmoins, des données européennes sur des femmes enceintes ont été publiées. Ainsi, une étude belge a été menée sur 633 femmes enceintes au premier trimestre de grossesse et 665 au troisième trimestre. Au premier trimestre de grossesse, 11,6 % des femmes présentaient une carence sévère en calcidiol (<10 ng/mL) ; 47% une carence (<20 ng/mL) et 82,2 % un déficit (<30 ng/mL). Au troisième trimestre, 12,6 % présentaient une carence sévère (<10 ng/mL) ; 42,3 % une carence (<20 ng/mL) et 66,7 % un déficit (<30 ng/mL) ; 52,6 % et 72,3 % des femmes consommaient des multivitamines au premier et troisième trimestre respectivement. La prévalence de déficit en vitamine D (< 20 ng/mL) est significativement plus faible chez les femmes consommant des multivitamines (OR=0,224) (Vandevijvere *et al.* 2012). Une revue bibliographique des études s'intéressant au statut vitaminique D des femmes enceintes dans les régions méditerranéennes (Grèce, Italie, Espagne, Turquie, Emirats Arabes Unis) a montré une forte prévalence (50 à 77 % environ) d'hypovitaminose D (seuil fixé à 20 ou 30 ng/mL selon les études) chez les femmes enceintes. Ces résultats inattendus pour des régions particulièrement ensoleillées s'expliqueraient par une peau plus pigmentée, le port de vêtements couvrant ou de faibles apports alimentaires en vitamine D (Karras *et al.* 2014).

##### 4.1.2.1.2 *Apports en vitamine D*

- *Apports alimentaires*

Un nombre limité d'aliments contient des quantités significatives de vitamine D. Ces teneurs sont étroitement liées à la présence de matières grasses, la vitamine D étant liposoluble. Les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits de la mer (foie de morue, hareng, pilchard, maquereau, etc.) avec des teneurs allant jusqu'à 16 µg/100 g (Anses 2013). D'autre part, de nombreux aliments (lait et laitages notamment) peuvent être enrichis avec cette vitamine (Commission Européenne 2006).

Selon l'enquête Inca 2 (Afssa 2009), l'apport alimentaire moyen en vitamine D dans la population française hors complément alimentaire est de 2,28 µg/j chez les femmes de 18 à 50 ans (95<sup>ème</sup> perc. : 4,89 µg/j) et de 1,8 µg/j chez les adolescentes de 15 à 17 ans (95<sup>ème</sup> perc. : 3,62 µg/j) (Annexe 2).

- *Dose apportée par les compléments alimentaires*

L'arrêté du 9 mai 2006 fixe la dose journalière maximale de vitamine D pouvant être apportée par les compléments alimentaires compte tenu de la portion journalière de produit recommandée par le fabricant telle qu'elle est indiquée dans l'étiquetage. Cette dose maximale est fixée à 5 µg.

Les compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes impliqués dans les cas de Nutrivigilance apportaient entre 5 et 10 µg de vitamine D par jour aux doses préconisées par le fabricant (Tableau 1).

- *Administration de vitamine D aux femmes enceintes : recommandations nationales*

Les recommandations françaises actuelles préconisent une administration médicamenteuse de vitamine D chez la femme enceinte en prophylaxie d'une carence. Trois schémas d'administration sont proposés : de préférence une prise orale unique de 2 à 2,5 mg (80 000-100 000 UI) de vitamine D2 ou D3 au 6 ou 7<sup>ème</sup> mois de grossesse, un apport régulier de 10 µg/j (400 UI/j) pendant toute la grossesse ou de 25 µg/j (1 000 UI/j) à partir du 6<sup>ème</sup> mois (Inpes 2007).

En l'absence de risque particulier, la société française de pédiatrie a recommandé en 2012 pour la femme enceinte une dose de charge unique de vitamine D de 80 000-100 000 UI au début du 7<sup>ème</sup> mois de grossesse (Vidailhet *et al.* 2012).

- *Repères de consommation alimentaire pour la population générale et les femmes enceintes*

Fixer un Apport Nutritionnel Conseillé (ANC) pour la vitamine D est rendu difficile par l'impossibilité de quantifier précisément le niveau de synthèse endogène de la vitamine D. La variabilité inter-individuelle de la synthèse endogène de la vitamine D peut être assez forte en France en fonction de différents critères tels que la région, la saison, la couleur de peau, l'âge et les facteurs socio-culturels. Pour cette raison, il est difficile d'établir des ANC pour cette vitamine. Les ANC de 5 µg/jour pour les adultes sains et 10 µg/j pour les femmes enceintes proposés par l'Afssa (2001) ont été établis en tenant compte de l'hypothèse que la population était « normalement » exposée au soleil et que la production endogène couvrirait 50 à 70% des besoins quotidiens totaux en vitamine D.

L'*Institute of Medicine* (IOM – Etats-Unis) a ré-évalué en 2010 les ANC en vitamine D. Avec l'hypothèse d'une synthèse endogène minimale, l'IOM a établi pour la population nord-américaine de moins de 70 ans un RNP à 600 UI, soit 15 µg/j et un BNM à 400 UI soit 10 µg/j (IOM 2011). Dans le cadre de l'actualisation des repères alimentaires du PNNS, l'Anses a endossé ces valeurs pour la population adulte (hommes et femmes de plus de 18 ans). L'Anses ne s'est pas encore prononcée sur les repères de consommation alimentaires pour les femmes enceintes, les valeurs proposées par l'IOM pour cette population sont néanmoins retenues par défaut dans le présent rapport. Ces valeurs sont les mêmes que pour la population adulte en général soit un RNP à 600 UI/j (15 µg/j) et un BNM à 400 UI/j (10 µg/j) (IOM 2011).

L'Efsa a proposé en 2016 un apport satisfaisant de 15 µg/j pour les femmes enceintes comme pour les adultes en général (Efsa 2016).

- *Prévalence d'inadéquation d'apport*

En prenant en compte l'apport alimentaire en vitamine D (hors complément alimentaire) et en considérant comme seuil de référence le BNM de 10 µg/j (avec toutes les réserves émises précédemment concernant la difficulté à estimer le besoin nutritionnel pour la vitamine D), la prévalence d'inadéquation pour la vitamine D est de 100 % chez les femmes (18-50 ans) et les adolescentes (15-17 ans).



Le calcul a également été effectué en ajoutant à l'apport alimentaire une administration théorique de 5 ou 10 µg/j de vitamine D, correspondant aux doses observées dans les compléments alimentaires « grossesse » impliqués dans les cas de Nutrivigilance. Pour 5 µg/j, la prévalence d'inadéquation d'apport diminue de 0,8 % pour les adolescentes et de 4,1% pour les femmes de 18 à 50 ans. En revanche, une administration de 10 µg/j permet à toutes les femmes et les adolescentes d'atteindre le BNM (annexe 3).

#### 4.1.2.1.3 Limite supérieure de sécurité

- *Limite supérieure de sécurité pour les femmes enceintes*

L'IOM (2011) a établi, sur la base des effets hypercalcémiant d'un surdosage en vitamine D, une limite supérieure de sécurité (LSS) à **100 µg/jour** (4000 UI) pour la femme enceinte de 14 à 50 ans, comme pour la population adulte en général. Cette même valeur a été retenue par

- *Prévalence de dépassement de la LSS pour les femmes enceintes*

En considérant une administration théorique de 10 µg/jour de vitamine D en plus de l'apport alimentaire, il n'y a aucun risque de dépassement de la limite supérieure de sécurité (LSS), telle qu'établie par l'IOM (2011), à 100 µg/jour (annexe 3).

La prévalence d'inadéquation d'apport en vitamine D (hors complément alimentaire) est de 100% chez les femmes de 18 à 50 ans et les adolescentes de 15 à 17 ans en France. Ce résultat montre que les besoins en vitamine D des femmes en âge de procréer en France ne sont pas couverts par l'alimentation seule. Une administration de 10 µg/j de vitamine D en plus de l'alimentation permet à toutes ces femmes d'atteindre le BNM de 10 µg/j sans dépasser la limite supérieure de sécurité de 100 µg/j.

#### 4.1.2.2 Données cliniques

##### 4.1.2.2.1 *Etiologies et manifestations cliniques d'un déficit en vitamine D*

Les carences en vitamine D peuvent être favorisées par plusieurs facteurs, parmi lesquels : une exposition solaire insuffisante, une forte pigmentation de la peau, un régime alimentaire pauvre en vitamine D (végétarien...), l'obésité, un syndrome de malabsorption (mucoviscidose, maladie de Crohn, chirurgie bariatrique...) ou une cholestase chronique. Certains médicaments peuvent perturber l'activation de la vitamine D (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine...) ou son absorption intestinale (huiles minérales laxatives...). Certaines catégories de population sont particulièrement à risque de carence : les nourrissons, les femmes enceintes et les personnes âgées (Afssa 2001; Guiland 2013).

Une carence en vitamine D favorise notamment un défaut de minéralisation du squelette entraînant un rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte, et une hypocalcémie se caractérisant notamment par des convulsions, des crises tétaniques ou des cardiomyopathies (Afssa 2001).

##### 4.1.2.2.2 *Etiologies et manifestations cliniques d'une surcharge en vitamine D*

Des doses inférieures à 10 000 UI/jour ne conduisent généralement pas à une toxicité alors que des doses supérieures ou égales à 50 000 UI/jour pendant plusieurs semaines ou mois sont fréquemment associées à des hypercalcémies notamment (Afssa 2001; Hathcock *et al.* 2007; IOM



2011). Dans une étude rétrospective sur 25 567 analyses de sang, 475 cas (1,86 %) d'hypervitaminose D (définie par  $25(\text{OH})\text{D} > 160 \text{ nmol/L}$ ) ont été identifiés parmi lesquels 51 (11,1 %) étaient associés à une hypercalcémie (Pérez-Barrios *et al.* 2016).

Les formes sévères d'hypercalcémie (calcémie  $> 3,2 \text{ mmol/l}$ ) peuvent entraîner une anorexie, une nausée, une perte de poids, une asthénie, une polyurie, une polydipsie, une déshydratation, une hypertension artérielle, des troubles du rythme, une irritabilité, des troubles de la conscience, une insuffisance rénale fonctionnelle, une lithiase rénale ou une néphrocalcinose (Afssa 2001; Hathcock *et al.* 2007; IOM 2011).

#### 4.1.2.2.3 Données cliniques spécifiques à la femme enceinte et au nouveau-né

Les données disponibles sur les effets du niveau d'apport (alimentaire ou par administration) ou du statut maternel en vitamine D sont très hétérogènes.

- *Homéostasie calcique et minéralisation osseuse*

- Administration maternelle

Un essai randomisé<sup>1</sup> en double aveugle a été mené sur 160 femmes enceintes, débutant entre la 26 et la 30<sup>ème</sup> semaine de grossesse la prise de 35 000 UI/semaine (875 µg/semaine) de vitamine D3 ou d'un placebo, jusqu'à l'accouchement. Cet essai a montré qu'une administration maternelle anténatale diminuait le nadir calcique postnatal de l'enfant sans augmenter le risque d'hypercalcémie néonatal (Harrington *et al.* 2014).

Une hypercalcémie modérée a été observée pendant les deux premiers jours de vie d'un enfant dont la mère était traitée pour insensibilité à la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  par cette molécule à raison de 17 µg/jour jusqu'au 5<sup>ème</sup> mois de grossesse, 24 µg/jour jusqu'au 8<sup>ème</sup> mois puis 36 µg/jour jusqu'à l'accouchement (soit de 680 à 1440 UI/j). Aucun autre signe de toxicité n'a été observé (Marx *et al.* 1980).

Un essai randomisé sur 161 femmes enceintes recevant 2000 UI de  $25(\text{OH})\text{D}$  par jour pendant un mois puis 2000 ou 4000 UI par jour à partir de la 12<sup>ème</sup> ou 16<sup>ème</sup> semaine de grossesse et jusqu'à l'accouchement n'a pas mis en évidence de cas d'hypercalcémie chez la mère ou dans le sang de cordon (Wagner *et al.* 2013a).

- Statut maternel

L'IOM en 2011 a identifié quatorze études ne montrant pas de lien entre le statut vitaminique D maternel et l'homéostasie calcique fœtale ou le développement squelettique. Peu d'études montrant un effet négatif d'une déficience maternelle en vitamine D sur la minéralisation osseuse chez l'enfant ont été identifiées (IOM 2011). Parmi celles-ci, une étude de cohorte sur 198 femmes enceintes et leur enfant, suivis jusqu'à 9 ans, a montré qu'une concentration maternelle faible de  $25(\text{OH})\text{D}$  sérique en fin de grossesse est associée à un déficit de minéralisation osseuse persistant jusqu'à 9 ans chez l'enfant (Javaid *et al.* 2006).

Une étude de cohorte sur 424 femmes enceintes suggère qu'une concentration sérique de calcidiol insuffisante ( $< 50 \text{ nmol/l}$ ) chez la mère peut entraîner dès la 19<sup>ème</sup> semaine de gestation une atteinte fémorale fœtal pouvant être liée à un rachitisme prénatal (Mahon *et al.* 2010).

Une étude cas-témoins s'est intéressée à 42 femmes enceintes diabétiques, 114 femmes enceintes non diabétiques et 116 femmes témoins non enceintes et a montré que des concentrations maternelles de  $25(\text{OH})\text{D}$  plus faibles peuvent entraîner une hypocalcémie

---

<sup>1</sup> Randomisé = réalisé par échantillonnage aléatoire

néonatale. Ainsi, huit nouveau-nés de mère diabétique présentaient une hypocalcémie néonatale et sept de leurs mères avaient une concentration de 25(OH)D inférieure à 10 ng/mL (Martinez et al. 1991). Un cas de convulsions hypocalcémiques a été décrit chez un nouveau-né d'une semaine dont la mère présentait une carence sévère en vitamine D avec une concentration sérique de 25(OH)D de 11 nmol/L (seuil de carence : < 12,5 nmol/l) (Camadoo et al. 2007).

- *Autres types d'effets*

Une méta-analyse Cochrane publiée en 2016 a analysé les résultats de quinze essais supplémentant des femmes enceintes (FE) (n=2833) par de la vitamine D seule (de 400 à 2000 UI/j ou doses ponctuelles de 60 000 UI ou de 1 200 000 UI en deux prises pendant la grossesse) ou par une association de vitamine D (200 à 1200 UI/jour) et calcium (375 à 1250 mg/j) comparé à des placebos ou à l'absence de traitement. Une diminution du risque de faible poids de naissance (trois essais, 493 FE), de naissance prématurée (trois essais, 477 FE) et de pré-éclampsie (deux essais, 219 FE) a été noté chez les femmes supplémentées par vitamine D seule. Une diminution du risque de pré-éclampsie (trois essais, 1114 FE) a également été mise en évidence dans des essais associant vitamine D et calcium. En revanche, une augmentation du risque de prématurité a été noté dans les essais associant vitamine D et calcium (trois essais, 798 FE). Enfin, les essais avec la vitamine D seule n'ont pas mis en évidence de différence concernant le risque de césarienne (deux essais, 312 FE) ; de mortinatalité (trois essais, 540 FE) ; de décès néonatal (deux essais, 282 FE) ; de diabète gestationnel (deux essais, 219 FE) et d'effets indésirables (DeRegil et al. 2016).

Les autres études relatives au lien entre apport ou statut vitaminique D et le déroulement ou l'issue de la grossesse sont résumées ci-après et détaillées dans l'annexe 5.

Concernant le risque de pré-éclampsie, les études disponibles montrent une absence de corrélation (Powe et al. 2010; Shand et al. 2010) ou une corrélation négative entre la concentration de 25(OH)D maternelle et le risque de pré-éclampsie (Baker et al. 2010; Bodnar et al. 2007; Fares et al. 2014; Robinson et al. 2010; Wagner et al. 2013b).

Des études ont montré l'absence de corrélation (Shand et al. 2010) ou une corrélation négative (Wagner et al. 2013a; Wagner et al. 2013b) entre la concentration maternelle en 25(OH)D et le risque de naissance prématurée.

Dans un essai randomisé, la durée de la grossesse ne différait pas entre les groupes de FE ayant reçu différentes doses de vitamine D (400, 2000 ou 4000 UI/j) (Hollis et al. 2011). En revanche, selon Morley et al. (2006), un statut faible en 25(OH)D était associé à une diminution de la durée de la grossesse.

Certaines études ne montrent pas de corrélation entre les paramètres anthropométriques du nouveau-né (poids et taille de naissance, périmètre crânien, circonférence du bras, poids du placenta) et le statut maternel en 25(OH)D (Farrant et al. 2009; Gale et al. 2008) ou les apports maternels en vitamine D (Lagiou et al. 2005). En revanche, deux études ont montré une corrélation positive entre les apports en vitamine D pendant la grossesse et le poids de naissance (Scholl et Chen 2009; Watson et McDonald 2010) et une étude a montré qu'un statut vitaminique D faible chez la mère (< 28 nmol/L) en fin de grossesse est associé à une longueur talon-genou plus faible chez l'enfant (Morley et al. 2006).

Concernant les affections respiratoires, les données sont contradictoires. Ainsi, des études ont mis en évidence une corrélation négative entre la concentration de 25(OH)D dans le sang de cordon et le risque de respiration sifflante à 5 ans (Camargo et al. 2011) ou entre les apports en vitamine D pendant la grossesse et le risque de respiration sifflante chez l'enfant à 3 ans (Camargo Jr et al. 2007) ou 5 ans (Devereux et al. 2007). Camargo et al. (2011) n'ont en revanche pas identifié de corrélation entre le statut maternel de 25(OH)D et le risque d'asthme chez l'enfant et d'autres auteurs n'ont pas mis en évidence de différence concernant le risque d'asthme à 3 ans chez des

enfants de mères recevant de la vitamine D ou un placebo (Chawes *et al.* 2016; Litonjua *et al.* 2016). Au contraire, Gale *et al.* (2008) ont montré un risque plus élevé d'asthme à 9 ans chez les enfants de mère ayant une concentration de 25(OH)D supérieure à 75 nmol/L par rapport aux enfants de mère ayant une concentration inférieure à 30 nmol/L.

Dans trois études, une corrélation négative a été montrée entre la concentration de 25(OH)D chez le nouveau-né et le risque de développer par la suite des infections respiratoires (Belderbos *et al.* 2011; Camargo *et al.* 2011; Karatekin *et al.* 2009).

Un risque plus élevé d'eczéma atopique a été observé à 9 mois pour les enfants de mères ayant une concentration de 25(OH)D supérieure à 75 nmol/L par rapport aux enfants de mères ayant une concentration inférieure à 30 nmol/L (Gale *et al.* 2008).

Soheilykhah *et al.* (2010) ont montré une concentration de 25(OH)D significativement plus faible chez des femmes enceintes souffrant de diabète gestationnel par rapport à des femmes enceintes témoins. En revanche, d'autres auteurs n'ont pas mis en évidence de lien entre le risque de diabète gestationnel et le statut maternel de 25(OH)D (Farrant *et al.* 2009) ou l'administration de vitamine D (2000 ou 4000 UI/j) (Wagner *et al.* 2013a).

Deux études ont montré une concentration sérique de 25(OH)D plus faible chez les nouveau-nés souffrant de cranio-tabès et chez leur mère par rapport aux témoins (Reif *et al.* 1988; Yorifuji *et al.* 2008).

Une corrélation négative a été montrée entre la concentration de 25(OH)D de la mère et le risque d'infection maternelle (Bodnar *et al.* 2009; Wagner *et al.* 2013a).

Les études disponibles ne montrent pas d'effet ou montrent un effet protecteur de la vitamine D sur les risques de pré-éclampsie, d'anomalie des paramètres anthropométriques, d'issue défavorable de la grossesse, d'infection maternelle ou néo-natale, de trouble de la minéralisation osseuse (chez la mère et l'enfant) et de diabète gestationnel.

Une augmentation du risque d'asthme et d'eczéma dans l'enfance a été associée par certains auteurs à un statut maternel en calcidiol supérieur à 75 nmol/L. Cependant d'autres études n'ont pas montré d'effet ou ont montré un effet protecteur de la vitamine D sur le risque d'asthme ou de respiration sifflante chez l'enfant.

Seule une hypercalcémie néonatale modérée consécutive à une administration maternelle de vitamine D pendant toute la grossesse (de 17 à 36 µg/j soit de 680 à 1440 UI/j) a été rapportée.

#### 4.1.3 Cas d'hypercalcémie en Nutrivigilance

Sept cas d'hypercalcémie néonatale recevables ont été rapportés en Nutrivigilance. Parmi ces sept cas, deux sont peu documentés (2013-182 et 2014-399) et aucune donnée permettant un diagnostic étiologique n'est disponible. Pour les cinq autres cas (2015-131, 2012-073, 2012-072, 2012-071, 2011-089), des résultats de bilans biologiques et cliniques sont disponibles. Ces cas sont détaillés en annexe 4. Les principales données biologiques et cliniques sont résumées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Résultats des bilans biologiques et des examens menés dans les cas d'hypercalcémie néonatale déclarés en Nutrivigilance**

Cas N°	Nouveau-né						Mère		
	calcémie	calciurie	PTH	25(OH)D	1-25 (OH) <sub>2</sub> D	examens rénal et cardiaque	calcémie	PTH	1-25 (OH) <sub>2</sub> D
2015-131	↗	↗	↘↘	↘	↗↗	N			
2014-399	↗								
2013-182	↗								
2012-073	↗	↗	↘	↘	↗	N	N (à J0)		
2012-072	↗	↗	↘	↘	↗	N	N (à J8)		
2012-071	↗	N	↘	N	↗	N		N	↗
2011-089	↗	N calciurie/ créatininurie	↘↘	N	↗	N			

N : normal

Case grise : pas d'information

Ces déclarations ont été analysées en suivant la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 relatif à l'élaboration d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de Nutrivigilance (Anses 2011).

Les cas 2014-399 et 2013-182 sont les moins documentés. Les mères ont consommé le complément alimentaire du 1<sup>er</sup> au 7<sup>ème</sup> mois de grossesse (2013-182) ou du 3<sup>ème</sup> mois à l'accouchement (2014-399). Le délai d'apparition a été jugé « compatible ». L'évolution a été jugée « suggestive ». Aucune étiologie n'a été recherchée, néanmoins, en plus du complément alimentaire, les mères ont consommé une ampoule de vitamine D (100 000 UI) au 7<sup>ème</sup> mois de grossesse (conformément aux recommandations nationales) et, pour le cas 2013-182, une autre source de vitamine D a remplacé le complément alimentaire à partir du 7<sup>ème</sup> mois. Au regard de la méthode d'imputabilité de Nutrivigilance, ces autres apports constituent une autre étiologie très probable pour l'hypercalcémie. L'imputabilité de l'hypercalcémie au complément alimentaire a été fixée à possible (I2) pour ces deux cas.

Dans les cas 2012-073, 2011-089 et 2015-131 les mères ont consommé un complément alimentaire pendant leur grossesse et de la vitamine D a été administrée à l'enfant de la naissance à la découverte de l'hypercalcémie à 4, 6 ou 12 jours de vie. Le délai d'apparition a été jugé « compatible » et l'évolution « suggestive », le traitement administré étant considéré comme vital. Les données disponibles permettent d'écarter certaines étiologies, notamment une surcharge en vitamine D, un syndrome de Williams-Beuren, une insuffisance rénale aiguë ou une cytotéatonecrose. Il n'y a pas eu d'exploration d'une tumeur maligne (dosage de la PTH-rp...) ni de recherche d'une mutation du gène *cyp24A1*. Au regard de la méthode d'imputabilité de nutrivigilance, l'administration de vitamine D à l'enfant à la naissance constitue une autre étiologie très probable pour l'hypercalcémie. L'imputabilité de l'hypercalcémie au complément alimentaire a été fixée à possible (I2) pour ces trois cas.

Les observations sont similaires pour le cas 2012-071 mais en l'absence de précision sur les dates de consommation du complément alimentaire par la mère, le délai d'apparition a été jugé « inconnu », ce qui conduit à une imputabilité douteuse (I1) pour le complément alimentaire.

Le cas 2012-072 est le seul cas dans lequel le complément alimentaire était l'unique source (hors alimentation courante et synthèse endogène) de vitamine D, le nouveau-né n'ayant pas été

supplémenté et la mère n'ayant pas reçu d'ampoule de vitamine D. Néanmoins, le complément alimentaire ayant été arrêté au 5<sup>ème</sup> mois de grossesse, le délai d'apparition a été jugé « peu compatible ». Par ailleurs, l'hypercalcémie persistant plus de 17 jours après la naissance, malgré un traitement réputé efficace (réhydratation orale et diurétique), l'évolution est jugée « non suggestive ». Les données disponibles permettent d'écarter certaines étiologies, notamment une surcharge en vitamine D, un syndrome de Williams-Beuren, une insuffisance rénale aiguë ou une cytoostéonécrose mais il n'y a pas eu d'exploration à la recherche d'une tumeur maligne (dosage de la PTH-rp) ni de recherche d'une mutation du gène *cyp24A1*. Au regard de la méthode d'imputabilité de nutrivigilance, l'imputabilité de l'hypercalcémie au complément alimentaire a été fixé à douteuse (I1) pour ce cas.

Pour les cinq cas de Nutrivigilance suffisamment documentés, l'imputabilité de l'hypercalcémie au complément alimentaire est douteuse ou possible. L'association d'une hypercalcémie, d'une PTH basse et d'une 1,25(OH)<sub>2</sub>D élevée ainsi que les étiologies écartées laissent deux étiologies possibles : un syndrome d'hypersensibilité à la vitamine D ou une tumeur maligne. Dans tous ces cas, l'arrêt de la vitamine D et un traitement adapté ont permis la normalisation progressive de la calcémie sans néphrocalcinose.

Les autres étiologies ayant été écartées, un dosage de la PTH-rp et une recherche d'une mutation du gène *cyp24A1* permettraient de confirmer l'origine des hypercalcémies observées. Si une mutation homozygote est avérée, l'enfant ne devra alors plus recevoir de vitamine D et l'exposition au soleil devra être limitée. En l'absence de données scientifiques pour les mutations hétérozygotes, les enfants la présentant devraient également être suivis avec attention. De faibles doses pourraient lui être administrées en hiver. La mutation devrait également être recherchée chez les deux parents en vue d'une future grossesse.

## 4.2 Hypothyroïdie congénitale et iode

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes : la tri-iodothyronine (T3) et la tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4). La sécrétion endocrine de ces hormones contrôle de grandes fonctions physiologiques et ce, dès la vie fœtale.

Le régulateur majeur de la fonction thyroïdienne est la TSH (thyroïdostimuline) qui contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormono-synthèse : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale.

### 4.2.1 Etiologies des hypothyroïdies congénitales

Les hypothyroïdies congénitales peuvent être permanentes ou transitoires.

#### 4.2.1.1 Hypothyroïdie congénitale permanente

Les hypothyroïdies congénitales permanentes peuvent être liées à une atteinte primitive de la glande thyroïde (hypothyroïdie primaire ou périphérique) ou, plus rarement, à une atteinte hypothalamo-hypophysaire (hypothyroïdie centrale) (Rastogi et LaFranchi 2010).



Les hypothyroïdies primaires sont caractérisées par une concentration de TSH (thyroïdostimuline) élevée et des concentrations d'hormones périphériques (T4 libre et/ ou T3 libre) normales ou basses. Les hypothyroïdies primaires sont essentiellement dues à des dysgénésies thyroïdiennes (85 % des cas) qui sont liées à une anomalie de la migration thyroïdienne au moment de l'embryogenèse (ectopie), à une agénésie, une hypoplasie ou hémiagénésie. Le défaut génétique d'hormonosynthèse est l'autre cause prépondérante (10 à 15 % des cas). Elle est due à des mutations génétiques impliquant le transport ou la fixation de l'iode ou la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Les hypothyroïdies centrales sont rares (< 5%) et sont caractérisées par une concentration de TSH diminuée ou inadaptée et des concentrations d'hormones périphériques diminuées. Elles entrent dans le cadre de déficits hypophysaires multiples et le diagnostic est fait devant une insuffisance corticotrope ou somatotrope.

Dans les deux cas d'hypothyroïdie congénitale déclarés en Nutrivigilance, la TSH est élevée, ce qui, en cas d'hypothyroïdie permanente, oriente vers une cause périphérique.

#### 4.2.1.2 Hypothyroïdie congénitale transitoire

Il existe également des formes d'hypothyroïdie congénitale transitoire. Dans ce cas, la fonction thyroïdienne se normalise spontanément en quelques semaines ou mois après la naissance. Les hypothyroïdies congénitales transitoires sont liées à des facteurs maternels ou foétaux (Rastogi et LaFranchi 2010) :

- une carence d'apport alimentaire en iode (Gaudino *et al.* 2005; Zimmermann 2011) ;
- un apport excessif d'iode chez la mère
  - o par l'alimentation (Emder et Jack 2011; Nishiyama *et al.* 2004) ou les compléments alimentaires (Connelly *et al.* 2012) ;
  - o par un traitement médicamenteux apportant de grandes quantités d'iode par voie orale (amiodarone notamment) (Bartalena *et al.* 2001; Lomenick *et al.* 2004; Pennington 1990) ou par voie transcutanée (antiseptique iodé) (Chanoine *et al.* 1988; Pennington 1990) ;
- un traitement de la mère par des antithyroïdiens de synthèse (en cas d'hyperthyroïdie maternelle) qui bloque la synthèse hormonale maternelle et foétale. La synthèse néonatale hormonale peut être diminuée jusqu'à deux semaines après la naissance (Diav-Citrin et Ornoy 2002; Rosenfeld *et al.* 2009);
- le transfert placentaire d'anticorps maternels anti-récepteur à la TSH dits "bloquants", chez le nouveau-né dans les cas d'une maladie de Basedow maternelle. Les effets de ces anticorps peuvent persister 3 à 6 mois après l'accouchement (Brown *et al.* 1993; Pacaud *et al.* 1995);
- une mutation hétérozygote du gène permettant la génération de peroxyde d'hydrogène (THOX2), nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes (Moreno *et al.* 2002; Zamproni *et al.* 2008)
- d'exceptionnelles tumeurs hépatiques congénitales (hémangiome hépatique) produisant de grande quantité de déiodase induisant une hypothyroïdie par une inactivation accélérée de la T4. Un hémangiome hépatique induit une concentration sérique de TSH élevée, de T4 bas et de T3 élevé. Dans ce cas, de fortes doses de thyroxine (T4) sont nécessaires pour maintenir un état euthyroïdien (Huang *et al.* 2000).

Il est à noter qu'une hypothyroïdie néonatale transitoire infraclinique, manifestée par une élévation de la TSH, peut également être induite par l'application répétée d'antiseptique iodé chez le prématuré en secteur de soins intensifs (Linder *et al.* 1997).

## 4.2.2 Iode

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes : la tri-iodothyronine (T3) et la tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4). La sécrétion endocrine de ces hormones contrôle de grandes fonctions physiologiques et ce, dès la vie fœtale.

### 4.2.2.1 Métabolisme et fonctions

L'iode ingéré sous différentes formes chimiques est capté par un mécanisme actif saturable ATP-dépendant (avec un co-transport dépendant du Na). Plus de 90% de l'iode ingéré est absorbé.

L'étape suivante, l'organification (ou oxydation) de l'iode nécessite la présence d'une enzyme spécifique liée à la membrane, la thyropéroxydase (TPO). L'iode oxydé peut se lier aux résidus tyrosyl d'une glycoprotéine : la thyroglobuline (Tg), donnant naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes mono-iodo-tyrosine (MIT) et di-iodo-tyrosine (DIT). La thyropéroxydase intervient également dans le couplage des précurseurs aboutissant à la synthèse des hormones thyroïdiennes : tétra-iodothyronine (T4) et tri-iodothyronine (T3) (MIT+DIT=T3; DIT+DIT=T4).

Les hormones sont rapidement fixées par des protéines sériques, la *thyroxin-binding protein* (TBP) essentiellement, l'albumine et la transthyrétine accessoirement. Seule la fraction libre est active. Ces hormones thyroïdiennes sont transportées vers les cibles tissulaires où la T4 est convertie par les désiodases en sa forme active la T3. L'iode non utilisé de la T4 rejoint la circulation puis est excrété dans les urines. Jusqu'à 90 % de l'iode ingéré est excrété dans les urines.

Le régulateur majeur de la fonction thyroïdienne est la TSH (thyroestimuline) qui contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormono-synthèse : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale. Elle entretient le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyropéroxydase et elle est un facteur de croissance pour la glande thyroïde.

Le statut en iode régule les mécanismes de captation, d'iodification, de sécrétion, et le niveau de sensibilité des thyrocytes à la TSH.

La régulation hormonale thyroïdienne est illustrée par la figure 4.

Les effets de l'iode sont connus essentiellement au travers des effets des hormones thyroïdiennes. Celles-ci jouent un rôle fondamental dans les processus de croissance et de maturation cellulaire ainsi dans la thermogénèse, l'homéostasie glucidique et lipidique ainsi que dans la modulation transcriptionnelle des synthèses protéiques. Le rôle de l'iode dans le développement cérébral du fœtus au cours des premiers mois de la grossesse est également fondamental (Afssa 2001; IOM 2001).

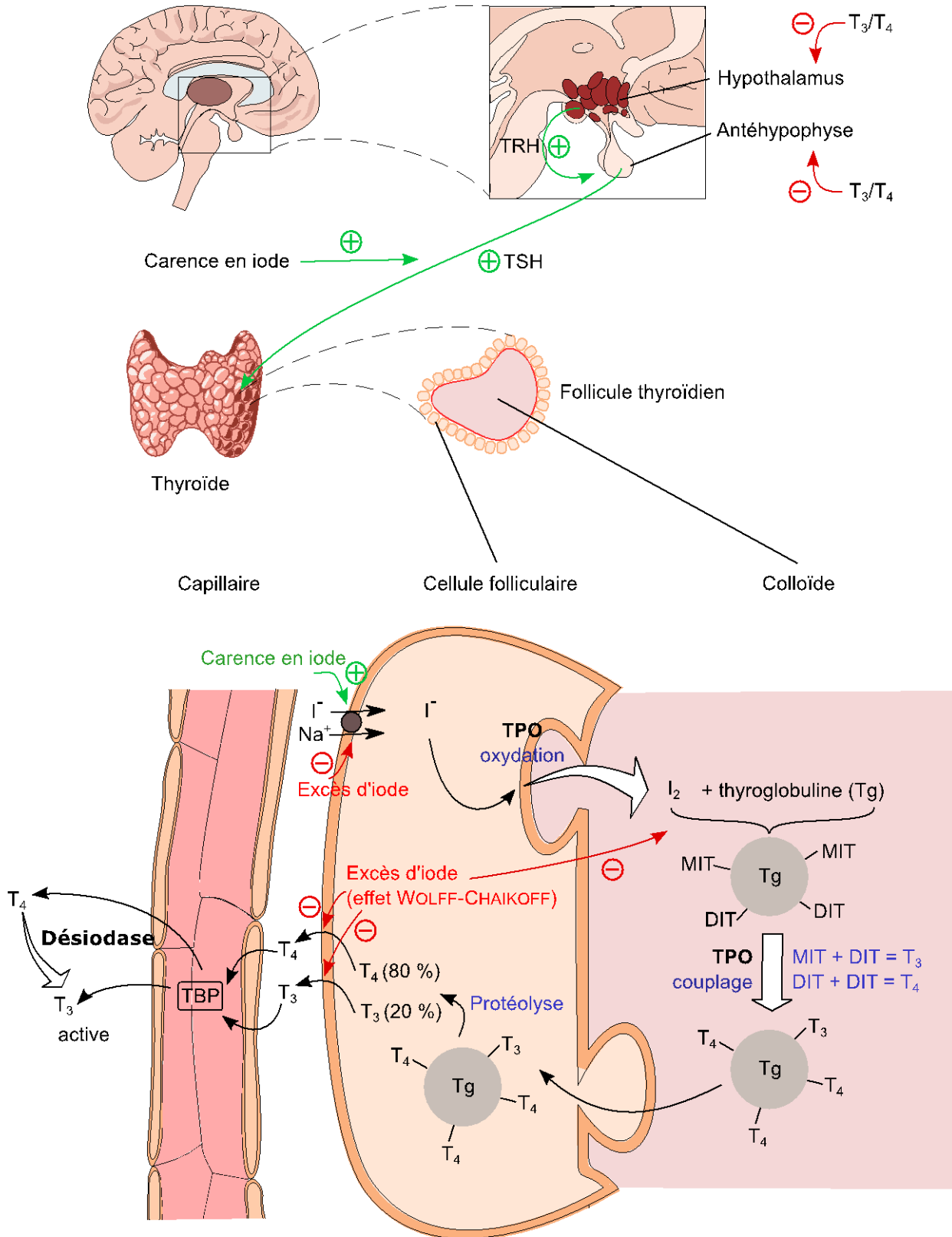


Figure 4 – Régulation hormonale thyroïdienne [d'après Vander (2009)]

T3 : Tri-iodothyronine ; T4 : Tétrai-iodothyronine ; TSH : Thyroid Stimulating Hormone ou thyroestimuline; TBP : Thyroxin Binding Protein; TPO : Thyropéroxydase; DIT : Di-iodo-tyrosine; MIT : Mono-iodo-tyrosine; Tg : Thyroglobuline



#### 4.2.2.2 Statut, apports alimentaires, repères de consommation alimentaire et limite supérieure de sécurité

##### 4.2.2.2.1 *Statut en iode*

Le statut en iode est estimé par la mesure de l'iodurie. Selon l'OMS, chez la femme enceinte, une insuffisance est définie par une iodurie inférieure à 150 µg/L (100 µg/L pour la population générale), un statut adéquat par une iodurie comprise entre 150 et 249 µg/L et un excès par une iodurie supérieure à 250 µg/L (Andersson *et al.* 2007).

Selon l'étude SU.VI.MAX, les apports en iode en France sont insuffisants, puisque l'iodurie médiane en France était de 85 µg/L chez les hommes (4860 hommes de 45 à 60 ans) et de 82 µg/L chez les femmes (7154 femmes de 35 à 60 ans). De plus, 17,8 % des femmes de 35 à 45 ans présentaient une carence sévère en iode (iodurie <50 µg/L), cette proportion variant selon les régions (jusqu'à 33% en région Centre par exemple) (Valeix *et al.* 1999). Selon l'OMS, 52% de la population européenne aurait des apports insuffisants en iode (iodurie <100 µg/L) (OMS 2007).

Concernant le statut des femmes enceintes, une étude menée en 2009 en France sur 330 femmes enceintes (au troisième trimestre) a montré que 17,3 % étaient en carence sévère (< 31 µg/l) ; 22,1 % en carence modérée (31 à 49 µg/l) ; 47 % en insuffisance (50 à 150 µg/L). Seulement 8,8 % avaient une iodurie reflétant des apports adéquats (150–249 µg/l), 3,9 % avaient des apports excessifs (iodurie comprise entre 250 et 499 µg/L) et 1,5% étaient en surcharge iodée (iodurie >500µg/L). Parmi ces 330 femmes, 22 ont déclaré prendre des compléments alimentaires enrichis en iode. Dix-huit de ces 22 femmes avaient une carence iodée (iodurie <150µg/L) dont quatre en carence sévère (iodurie <31 µg/L). Par ailleurs, parmi les cinq femmes de l'étude en surcharge iodée (iodurie >500 µg/L), une seule prenait un complément alimentaire enrichi en iode (Hiéronymus *et al.* 2009).

Une autre étude menée en France sur 110 femmes enceintes ayant une fonction thyroïdienne normale (au premier trimestre, sans administration d'iode) a montré que 1 % de ces femmes avait une carence sévère en iode (iodurie <20 µg/L), 18 % une carence modérée (iodurie de 20 à 50 µg/L), 47 % une insuffisance (iodurie entre 50 et 149 µg/L). Dans cette étude, 19 % avaient une iodurie comprise entre 150 et 249 µg/L et 15 % une iodurie comprise entre 250 et 499 µg/L (Brucker-Davis *et al.* 2012).

##### 4.2.2.2.2 *Apports en iode*

- *Apports alimentaires*

Outre le sel iodé qui peut apporter jusqu'à 2000 µg d'iode pour 100 g, les produits marins (poissons, crustacés, mollusques et algues) sont les aliments les plus riches en iode. Ainsi, le foie de morue en contient jusqu'à 1220 µg/100 g et le lieu noir jusqu'à 266 µg/100 g. Ensuite viennent les œufs (175 µg/100 g dans le jaune d'œuf cru), les produits laitiers (de 2 à 80 µg/100 g dans le lait) et céréaliers (Anses 2013).

Selon l'enquête Inca 2 (Afssa 2009), l'apport alimentaire moyen en iode dans la population française (hors compléments alimentaires) est de 110,51 µg/j chez les femmes de 18 à 50 ans (95ème percentile : 179,05 µg/j) et 96,55 µg/j chez les adolescentes de 15 à 17 ans (95ème percentile : 173,72 µg/j) (Annexe 2).

- *Dose apportée par les compléments alimentaires*

L'arrêté du 9 mai 2006 fixe la dose journalière maximale d'iode pouvant être apportée par les compléments alimentaires compte tenu de la portion journalière de produit recommandée par le fabricant telle qu'elle est indiquée dans l'étiquetage. Cette dose maximale est fixée à 150 µg.

Les compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes impliqués dans les cas de Nutrivigilance apportaient entre 120 et 150 µg d'iode par jour aux doses recommandées par le fabricant (Tableau 1).

- *Administration d'iode aux femmes enceintes: recommandations nationales*

Les recommandations françaises actuelles préconisent de conseiller aux femmes enceintes de consommer des aliments naturellement riches en iode. Cependant, cela peut ne pas suffire pour des femmes présentant un risque élevé de déficience pour diverses raisons : habitat en zone de carence ; tabagisme ; grossesses rapprochées ; régimes restrictifs ou régimes alimentaires particuliers (végétarisme, végétalisme) ; nausées ou vomissements limitant les apports alimentaires. Dans ces situations, une dose de 100 µg d'iode par jour peut être prescrite pendant toute la durée de la grossesse (Inpes 2007).

- *Repères de consommations alimentaires pour la population générale et les femmes enceintes*

L'Efsa (2014) a défini un apport satisfaisant à partir d'une large étude épidémiologique européenne portant sur des enfants, indiquant que la prévalence du goitre était la plus faible pour des concentrations urinaires d'iode supérieures à 100 µg/L. En l'absence de données similaires dans les autres populations, l'Efsa a appliqué cette limite à l'adulte. Prenant en compte la diurèse moyenne et un coefficient d'absorption de 92 %, un apport satisfaisant de 150 µg/j a été fixé chez l'adulte. Le groupe de travail de l'Anses chargé de l'actualisation des repères PNNS a endossé ces valeurs pour la population adulte (hommes et femmes de plus de 18 ans). Ce groupe de travail ne s'est pas encore prononcé sur les repères de consommation alimentaires pour les femmes enceintes, les valeurs proposées par l'Efsa pour cette population sont néanmoins retenues par défaut dans ce rapport. Chez la femme enceinte, l'apport satisfaisant tient compte de l'augmentation de la production maternelle d'hormones thyroïdiennes, et des besoins propres du fœtus. Il est fixé à 200 µg/jour.

- *Prévalence d'inadéquation d'apport*

La référence nutritionnelle retenue étant un apport satisfaisant, la prévalence d'inadéquation d'apport au BNM ne peut pas être calculée (annexe 3).

Les apports moyens en iode étant inférieurs à l'apport satisfaisant, il n'est pas possible de savoir si et dans quelle mesure le besoin est couvert par l'alimentation seule.

#### 4.2.2.2.3 Limite supérieure de sécurité

- *Limite supérieure de sécurité pour les femmes enceintes*

L'IOM (2001) a établi, sur la base des effets de l'iode sur l'augmentation de la TSH, une limite supérieure de sécurité (LSS) à 1100 µg/jour pour la femme enceinte de plus de 19 ans et 900 µg/j pour l'adolescente enceinte de 14 à 18 ans, comme pour la population générale.

L'Efsa (2006) a fixé des LSS identiques pour la population générale et les femmes enceintes. Elles sont de 600 µg/j pour les adultes et de 500 µg/j pour les adolescents de 15 à 17 ans.

- *Prévalence de dépassement des limites supérieures de sécurité (LSS)*

Pour les adolescentes (15-17 ans), la prévalence de dépassement des LSS (IOM : 900 µg/j ou Efsa : 500 µg/j) est nulle, même en considérant une administration théorique de 150 µg/jour d'iode en plus de l'apport alimentaire.

Pour la femme de 18 à 50 ans, la prévalence de dépassement de la LSS fixée par l'IOM (1100 µg/j) est nulle et la prévalence de dépassement de la LSS fixée par l'Efsa (600 µg/j) est proche de zéro (0,12%), même en considérant une administration théorique de 150 µg/jour d'iode en plus de l'apport alimentaire (annexe 3).

Les apports moyens en iode étant inférieurs à l'apport satisfaisant, il n'est pas possible de savoir si et dans quelle mesure le besoin est couvert par l'alimentation seule. Une administration de 150 µg/j d'iode en plus de l'alimentation induit une prévalence de dépassement de la limite supérieure de sécurité fixée par l'Efsa (600 µg/j) de 0,12% chez la femme adulte. En revanche, pour les adolescentes (15-17 ans), la prévalence de dépassement de la LSS est nulle, même pour un apport de 150 µg/j par les compléments alimentaires.

#### 4.2.2.3 Données cliniques

##### 4.2.2.3.1 *Etiologies et manifestations cliniques d'un déficit en iode*

Une carence iodée peut être liée à une carence d'apport ou à une interaction avec d'autres substances (flavonoïdes, lithium, sélénium, vitamine A, tabac...) (Afssa 2001). En cas de carence iodée modérée, des mécanismes adaptatifs (stimulation du transporteur Na-dépendant, recyclage intracellulaire de l'iode, synthèse préférentielle de T3...) sont mis en jeu aboutissant au maintien d'un état euthyroïdien. Néanmoins des troubles du développement intellectuel peuvent être observés chez des enfants ayant une carence iodée modérée (Glinoeur 2007). En cas de carence iodée sévère et prolongée (exceptionnel en France), les mécanismes d'adaptation sont dépassés et conduisent à l'apparition d'un goitre endémique, traduisant une hyperactivité de synthèse qui bascule ensuite vers un état hypothyroïdien avec amoindrissement des activités mentales et somatiques (Bleichrodt et Born 1995; Caron *et al.* 2006).

##### 4.2.2.3.2 *Etiologies et manifestations cliniques d'une surcharge en iode*

Une surcharge alimentaire en iode est rare et est généralement liée à une consommation trop importante de sel iodé ou au traitement des patients souffrant de carence en iode. En revanche, certains médicaments (produits de contraste iodé, amiodarone, antiseptiques iodés...) en sont des causes fréquentes (Andersson *et al.* 2010; IOM 2001).

Sur une glande thyroïde normale, la surcharge iodée entraîne un effet Wolff-Chaikoff se traduisant par une inhibition de la synthèse de T4 et T3. Cette baisse transitoire de l'hormonosynthèse est suivie d'un retour à la normale appelé échappement à l'effet Wolff-Chaikoff. Sur une thyroïde pathologique, une surcharge iodée (>150 µg/j) peut avoir des effets opposés : hypothyroïdie persistante par absence d'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff (personnes souffrant d'une maladie thyroïdienne auto-immune, antécédent de chirurgie, thyroïdite subaiguë...) ou hyperthyroïdie (en cas de maladie de Basedow latente, goitre ou nodules autonomes...). Ce dysfonctionnement peut être transitoire ou permanent (Leung et Braverman 2014).

##### 4.2.2.3.3 *Données cliniques spécifiques à la femme enceinte et au nouveau-né*

- *Dysthyroïdies*

Dès le début de la grossesse, une augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes est observée. Cette augmentation des besoins doit être couverte par une augmentation de la production de ces hormones qui est directement dépendante de la quantité d'iode disponible (Glinoeur 2007). Chez la mère, une carence iodée entraîne une augmentation de la production de TSH dans le but de stimuler la synthèse hormonale thyroïdienne et induit éventuellement une hypertrophie thyroïdienne, et une hypothyroxinémie partiellement réversible après l'accouchement.

Chez le fœtus, une carence maternelle en iode peut entraîner également une augmentation de la TSH et donc l'apparition d'un goitre. Des hypothyroxinémies maternelle et fœtale peuvent être observées, dès le début de la grossesse. (Caron *et al.* 2006; Glinoe 1997; Trumpff *et al.* 2013).

Un excès d'apport en iode (iodurie >250µg/L) au cours de la grossesse peut entraîner chez la mère une augmentation des pathologies thyroïdiennes (hypothyroïdie subclinique, thyroïdite auto-immune), (Sang *et al.* 2012). Pour le fœtus, la capacité d'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff n'est complètement mature que vers la 36<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Un excès d'apport en iode pendant la grossesse peut donc entraîner une hypothyroïdie fœtale (Bartalena *et al.* 2001). Ainsi, plusieurs cas d'hypothyroïdie néonatale ont été décrits suite à l'ingestion de fortes quantités d'iode par la mère pendant la grossesse (administration de 12,5 mg/jour ou consommation excessive d'aliments riches en iode) (Connelly *et al.* 2012; Nishiyama *et al.* 2004).

Une revue publiée en 1990 a listé vingt-cinq rapports relatant des effets indésirables chez le fœtus suite à l'ingestion de fortes quantités d'iode par la mère pendant sa grossesse. Les effets observés chez les enfants étaient principalement des goitres, des hypo- ou hyperthyroïdies. Des décès de l'enfant ont également été rapportés. La principale source d'iode était médicamenteuse avec des traitements pour l'asthme, l'hyper- ou l'hypothyroïdie ou une tachycardie. Les auteurs concluent qu'un apport en iode inférieur à 1 mg/j est sans danger pour la population générale mais peut avoir des effets indésirables dans certaines populations (populations vivant dans des zones de goitre endémique, personnes souffrant de troubles de la thyroïde ou sensibles à l'iode) (Pennington 1990).

En revanche, une revue de la littérature effectuée par l'OMS (1996) n'avait pas montré d'anomalie de la fonction thyroïdienne lors de l'accouchement et ultérieurement chez la mère et l'enfant en cas de consommation massive d'iode pendant la grossesse (une dose unique de 100 à 480 mg d'iode avant ou pendant la grossesse).

- *Autres types d'effets*

- Développement neurologique

Une carence maternelle sévère (iodurie < 50 µg/L) en iode peut induire un « crétinisme » chez l'enfant (neurologique ou myxoedemateux) associant un retard mental, un strabisme, des troubles du langage, de l'audition, de l'activité motrice volontaire (diplegie spastique, parésie des membres inférieurs...), de la posture (ataxie, démarche spasmodique...), un retard de croissance et de maturation (Pharoah *et al.* 1976). Une carence plus modérée chez la mère (iodurie : 50 à 100 µg/L) peut également altérer le développement cognitif de l'enfant (Zimmermann 2011), des résultats plus faibles aux tests de QI verbal et de lecture (Bath *et al.* 2013) ou d'orthographe (Hynes *et al.* 2013). Dans une étude plus récente, Ghassabian *et al.* (2014) n'ont pas mis en évidence de corrélation entre une iodurie maternelle faible (<150 µg/g) et le QI non verbal ou la compréhension orale des enfants à l'âge de 6 ans. Une corrélation positive a été montrée entre la concentration d'iode maternelle au premier trimestre de grossesse et le développement intellectuel de l'enfant (Bougma *et al.* 2013).

- Mortalité périnatale et infantile

Une carence en iode, même sans signe clinique d'hypothyroïdie a été associée à une augmentation du risque de mortalité néonatale et de mortalité infantile (Pharoah *et al.* 1976).

- Effets d'une administration d'iode

Chez des femmes ayant un apport insuffisant en iode, une consommation de sel iodé pendant au moins un an avant le début de la grossesse a été associée à une amélioration de la fonction thyroïdienne et une diminution du volume thyroïdien (Santiago *et al.* 2013).

En 2005, une méta-analyse a inclus vingt-trois études comparant les enfants de femmes présentant un déficit en iode et supplémentées pendant et après la grossesse (DIS) aux enfants de femmes ayant un statut adéquat en iode (SA) et des femmes présentant un déficit en iode et non supplémentées (DINS). Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le

QI des enfants SA et DIS. En revanche, le QI des enfants DIS dans les zones de déficit en iode sévère, était supérieur de 8,7 points au QI des enfants DINS (Qian *et al.* 2005). De même, une méta-analyse publiée en 2013 et incluant deux essais randomisés, huit essais non randomisés et dix études de cohorte a montré un meilleur développement intellectuel chez les enfants des mères ayant eu une administration d'iode avant ou pendant la grossesse par rapport au groupes placebo ou sans administration (Bougma *et al.* 2013).

L'examen vers 6 ans d'enfants suivis depuis leur naissance n'a pas montré de différence significative de taille et d'audition. En revanche, le périmètre crânien et les résultats aux tests psychomoteurs des enfants de mères traitées par de l'iode pendant le 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse étaient significativement plus élevés que ceux des enfants de mères traitées au 3<sup>ème</sup> trimestre ou les enfants traités à partir de l'âge de 2 ans (O'Donnell *et al.* 2002).

Une administration d'iode chez des femmes enceintes avant ou au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (une dose de 240 mg d'iode) a été associée à une diminution du risque de fausse couche, de mortalité néonatale, de prématurité et à une augmentation du poids de naissance et du poids du placenta (Chaouki et Benmiloudl 1994).

Un statut en iode adéquat contribue à prévenir la prématurité et la mortalité périnatale. Il est nécessaire au développement neurologique et comportemental normal du nouveau-né.

En revanche, un apport excessif d'iode (oral ou transdermique) pendant la grossesse augmente le risque d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie ou de goitre chez le nouveau-né.

### 4.2.3 Cas d'hypothyroïdie en Nutrivigilance

Deux cas recevables d'hypothyroïdie ont été signalés à la Nutrivigilance. Ces cas sont détaillés en annexe 4. Ces déclarations ont été analysées en suivant la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 relatif à l'élaboration d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de Nutrivigilance (Anses 2011).

Dans le cas 2011-043 la mère a consommé au troisième trimestre de grossesse deux comprimés par jour d'un complément alimentaire « grossesse », la dose préconisée étant de un comprimé par jour. Ces deux comprimés apportent 300 µg d'iode par jour. L'accouchement par césarienne a par ailleurs nécessité une préparation cutanée par un antiseptique iodé (10 000 µg/ml d'iode libre). Le délai d'apparition a été jugé « compatible » et l'évolution « non interprétable », un traitement par Levothyrox (L-thyroxine) ayant été administré. Les données disponibles permettent d'écarter certaines étiologies, notamment une hypothyroïdie primaire et les hypothyroïdies transitoires liées à une carence en iode ou à l'ingestion maternelle de médicaments iodés ou antithyroïdiens ; néanmoins il n'y a pas eu de recherche d'anticorps maternels, de mutation génétique ou d'hémangiome hépatique. L'élévation de l'iodémie maternelle signe une surcharge iodée qui semble être l'explication à privilégier dans ce cas mais cette surcharge ne peut être imputée uniquement au complément alimentaire, l'application d'antiseptique iodé lors de l'accouchement ayant probablement majoré le risque de surcharge de la mère et de l'enfant. En effet, plusieurs études ont démontré la réalité de l'absorption de l'iode après application muqueuse ou cutanée de antiseptiques iodés chez la femme (Jacobson *et al.* 1984; Safran et Braverman 1982; Vorherr *et al.* 1980). L'augmentation de l'iodémie ou de l'iodurie de la mère et/ou du sang de cordon et/ou de l'iodurie de l'enfant, même en cas d'application unique a été documentée (Arena Ansotegui *et al.* 1989; Findik *et al.* 2014; Tahirović *et al.* 2009) ainsi que l'augmentation de la TSH chez le nouveau-né (Chanoine *et al.* 1988; Novaes *et al.* 1994; Robuschi *et al.* 1987; Sakakura *et al.* 1993). Cette augmentation de la TSH est cependant moins élevée en cas d'accouchement par césarienne (Ordookhani *et al.* 2007; Tahirović *et al.* 2009), mais aggravée par l'allaitement maternel (Arena Ansotegui *et al.* 1989; Koga *et al.* 1995). Aucun cas d'hypothyroïdie clinique n'a



cependant été rapporté qui puisse être imputable au seul usage de l'antiseptique iodé chez la mère. L'imputabilité de l'hypothyroïdie au complément alimentaire a donc été jugée possible (I2).

Dans le cas 2009-034 la mère a consommé pendant toute sa grossesse un complément alimentaire apportant 150 µg d'iode par jour. L'enfant est né par césarienne mais la déclaration ne mentionne pas l'utilisation d'antiseptique iodé. Le délai d'apparition a été jugé « compatible » et l'évolution « non interprétable », un traitement par L-thyroxine ayant été administré à l'enfant. Les examens pratiqués orientent vers une agénésie thyroïdienne ; néanmoins l'évolution est atypique car la posologie de L-thyroxine a dû être diminuée au lieu d'être augmentée (T4 dans les limites normales supérieures et TSH dans les valeurs normales basses) ce qui oriente vers une éventuelle ectopie avec scintigraphie blanche due à une saturation en iode. Par ailleurs, une surcharge iodée n'a été recherchée ni chez la mère ni chez l'enfant. Les données disponibles ne permettent pas de faire la différence entre une hypothyroïdie primaire et une hypothyroïdie transitoire liée à une surcharge en iode. L'imputabilité de l'hypothyroïdie au complément alimentaire a néanmoins été jugée possible (I2).

Pour les deux cas de Nutrivigilance recevables, l'imputabilité de l'hypothyroïdie au complément alimentaire était possible. Les données disponibles ne permettent toutefois pas d'incriminer formellement un vecteur particulier. Pour le cas 2011-043 l'hypothyroïdie paraissait imputable à un excès d'iode maternel ; néanmoins, le complément alimentaire n'était pas la seule source d'iode en cause. Le cas 2009-034 était, quant à lui, trop peu documenté pour conclure à une surcharge iodée.

## 5. Conclusion

Pour les cinq cas d'hypercalcémie enregistrés en Nutrivigilance et suffisamment documentés, deux étiologies sont envisagées : un syndrome d'hypersensibilité à la vitamine D ou une tumeur maligne. Un dosage de la PTH-rp et une recherche d'une mutation du gène *cyp24A1* auraient permis de confirmer l'origine des hypercalcémies observées. La consommation du complément alimentaire a pu révéler une hypersensibilité à la vitamine D. Néanmoins, sauf dans un cas, le complément alimentaire n'était pas la seule source de vitamine D. Le complément alimentaire n'était donc pas la seule étiologie de ces hypercalcémies.

De même, pour le cas d'hypothyroïdie liée à une surcharge iodée, le complément alimentaire n'était pas l'unique source d'iode. L'application d'antiseptique iodé lors de l'accouchement peut avoir majoré le risque de surcharge de la mère et de l'enfant.

Sur la base de ces observations, le groupe de travail « Nutrivigilance » émet les recommandations suivantes :

- Devant l'apparition d'une hypercalcémie néonatale évocatrice d'un surdosage de la mère en vitamine D, une mutation du gène *cyp24A1* devrait être systématiquement recherchée chez l'enfant.
  - En cas de mutation homozygote avérée, l'enfant ne doit plus recevoir de vitamine D et l'exposition au soleil doit être limitée.
  - En cas de mutation hétérozygote, en l'absence de données scientifiques, les enfants doivent être suivis avec attention afin d'adapter les doses de vitamine D à chaque cas. La mutation doit également être recherchée chez les deux parents en vue d'une future grossesse.
- L'exposition simultanée à de multiples sources d'iode doit être évitée pendant la grossesse car elle peut augmenter le risque d'hypothyroïdie néonatale.
- Les femmes enceintes doivent signaler à leur médecin ou sage-femme la prise de tout produit (médicament ou complément alimentaire) pris en automédication ou sur prescription d'un autre professionnel de santé.

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 20 septembre 2016**

## 6. Bibliographie

### 6.1 Publications

Académie nationale de médecine (2012) Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D Rapport, conclusions et recommandations. Paris.

Afssa (2001) 'Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3e édition, coordonnateur Ambroise Martin.' TEC&DOC edn. (Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), CNERNA-CNRS) 605

Afssa (2009) Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007).

Andersson M, De Benoist B, Delange F, Zupan J (2007) Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition* **10**(12 A), 1606-1611.

Andersson M, de Benoist B, Rogers L (2010) Epidemiology of iodine deficiency: Salt iodisation and iodine status. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* **24**(1), 1-11.

Anses (2010) Evaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement - Rapport d'expertise collective. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, Fr.

Anses (2011) Avis relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutriviigilance. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, Fr.

Anses (2013) Table Ciqual, composition nutritionnelle des aliments. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. <https://pro.anses.fr/tableciqual/>.

Arena Ansotegui J, Emparanza Knorr JI, San Millan Vege J, Garrido Chercoles A, Eguileor Gurtubai I (1989) Maternal povidone perineal preparation induces iodine overload in newborn. *Anales Espanoles de Pediatria* **30**(1), 23-26.

Arkkola T, Uusitalo U, Pietikäinen M, Metsälä J, Kronberg-Kippilä C, Erkkola M, *et al.* (2006) Dietary intake and use of dietary supplements in relation to demographic variables among pregnant Finnish women. *British Journal of Nutrition* **96**(5), 913-920.



- Aronsson CA, Vehik K, Yang J, Uusitalo U, Hay K, Joslowski G, *et al.* (2013) Use of dietary supplements in pregnant women in relation to sociodemographic factors - A report from the environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY) study. *Public Health Nutrition* **16**(8), 1390-1402.
- Baker A, Haeri S, Camargo Jr C, Espinola J, Stuebe A (2010) A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **95**(11), 5105-5109.
- Barbier C, Cneude F, Deliège R, El Kohen R, Kremp O, Leclerc F (2003) Subcutaneous fat necrosis in the newborn: A risk for severe hypercalcemia. *Archives de Pédiatrie* **10**(8), 713-715.
- Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E (2001) Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *Journal of Endocrinological Investigation* **24**(2), 116-130.
- Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP (2013) Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: Results from the Avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC). *The Lancet* **382**(9889), 331-337.
- Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpfen JLL, *et al.* (2011) Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* **127**(6), e1513-e1520.
- Bleichrodt N, Born P (1995) A meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In 'The damaged brain of iodine deficiency.' Ed. S JB) pp. 195-200. (Cognizant Communications: New York)
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM (2007) Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **92**(9), 3517-3522.
- Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN (2009) Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *Journal of Nutrition* **139**(6), 1157-1161.
- Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS (2013) Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* **5**(4), 1384-1416.
- Brannon PM, Picciano MF (2011) Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. In 'Annual Review of Nutrition. Vol. 31'. pp. 89-115)

Brough L, Rees GA, Crawford MA, Dorman EK (2009) Social and ethnic differences in folic acid use preconception and during early pregnancy in the UK: Effect on maternal folate status. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* **22**(2), 100-107.

Brown RS, Bellisario RL, Mitchell E, Keating P, Botero D (1993) Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **77**(4), 1005-1008.

Brucker-Davis F, Ferrari P, Gal J, Berthier F, Fenichel P, Hieronimus S (2012) Iodine status has no impact on thyroid function in early healthy pregnancy. *Journal of Thyroid Research* **2012**.

Camadoo L, Tibbott R, Isaza F (2007) Maternal vitamin D deficiency associated with neonatal hypocalcaemic convulsions. *Nutrition Journal* **6**(art. n°23).

Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, *et al.* (2011) Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* **127**(1), e180-e187.

Camargo Jr CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, *et al.* (2007) Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *American Journal of Clinical Nutrition* **85**(3), 788-795.

Cao X, Jiang X, Dou Z, Rakeman MA, Ming-Li Z, O'Donnell K, *et al.* (1994) Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *New England Journal of Medicine* **331**(26), 1739-1744.

Caron P, Glinoe D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau JL (2006) Status of iodine nutrition in France: prevention of iodine deficiency in pregnant and lactating women. *Annales d'Endocrinologie* **67**(4), 281-286.

Chanoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, Pardou A, Van Thi HV, Ermans AM, *et al.* (1988) Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overloaded mothers. *Archives of Disease in Childhood* **63**(10), 1207-1210.

Chaouki ML, Benmiloudl M (1994) Prevention of iodine deficiency disorders by oral administration of Lipiodol during pregnancy. *European Journal of Endocrinology* **130**(6), 547-551.

Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, *et al.* (1997) Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International* **7**(5), 439-443.

Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AMM, *et al.* (2016) Effect of Vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* **315**(4), 353-361.

Colussi G, Ganon L, Penco S, De Ferrari ME, Ravera F, Querques M, *et al.* (2014) Chronic hypercalcaemia from inactivating mutations of vitamin D 24-hydroxylase (CYP24A1): Implications for mineral metabolism changes in chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* **29**(3), 636-643.

Commission Européenne (2006) Règlement (CE) N°1925/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires, JOUE L 404 du 30 décembre 2006.

Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, *et al.* (2012) Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *Journal of Pediatrics* **161**(4), 760-762.

Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, Cole DEC, Horst R, Abrams SA, *et al.* (2012) Genetic defect in CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **97**(2), E268-E274.

Davies JH (2015) Approach to the child with hypercalcaemia. *Endocrine Development* **28**, 101-118.

De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP (2016) Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2016**(1).

De Lauzon B, Volatier JL, Martin A (2004) A Monte Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level. *Public Health Nutrition* **7**(7), 893-900.

Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LCA, McNeill G, Martindale S, *et al.* (2007) Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *American Journal of Clinical Nutrition* **85**(3), 853-859.

Diav-Citrin O, Ornoy A (2002) Teratogen update: Antithyroid drugs - Methimazole, carbimazole, and propylthiouracil. *Teratology* **65**(1), 38-44.

Dos Santos Q, Sichieri R, Marchioni DML, Verly Junior E (2014) Brazilian pregnant and lactating women do not change their food intake to meet nutritional goals. *BMC Pregnancy and Childbirth* **14**(1).

Efsa (2006) Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals - Scientific Committee on Food - EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA).

Efsa (2010) Scientific Opinion on principles for deriving and applying Dietary Reference Values - EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). *Efsa Journal* **8**(3).

Efsa (2012) Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D - EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *Efsa Journal* **10**(7).

Efsa (2014) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine - EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *Efsa Journal* **12**(5).

Efsa (2016) Dietary reference values for vitamin D. *Efsa Journal* **14**(10).

Ender PJ, Jack MM (2011) Iodine-induced neonatal hypothyroidism secondary to maternal seaweed consumption: A common practice in some Asian cultures to promote breast milk supply. *Journal of Paediatrics and Child Health* **47**(10), 750-752.

Fares S, Sethom MM, Khouaja-Mokrani C, Jabnoun S, Feki M, Kaabachi N (2014) Vitamin A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: Prevalence and risk factors. *Pediatrics and Neonatology* **55**(3), 196-201.

Farrant HJW, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, *et al.* (2009) Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *European Journal of Clinical Nutrition* **63**(5), 646-652.

Findik RB, Yilmaz G, Celik HT, Yilmaz FM, Hamurcu U, Karakaya J (2014) Effect of povidone iodine on thyroid functions and urine iodine levels in caesarean operations. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* **27**(10), 1020-1022.

Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, *et al.* (2008) Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European Journal of Clinical Nutrition* **62**(1), 68-77.

Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J (2005) Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: A regional cohort study. *Clinical Endocrinology* **62**(4), 444-448.

Ghassabian A, Steenweg-de Graaff J, Peeters RP, Ross HA, Jaddoe VW, Hofman A, *et al.* (2014) Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: Results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area. *BMJ Open* **4**(6).

Glinier D (1997) The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* **18**(3), 404-433.

Glinier D (2007) The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutrition* **10**(12 A), 1542-1546.

Guilland JC (2013) Vitamin D. *Revue du Praticien* **63**(8), 1097-1098+1101-1104.

Harrington J, Perumal N, Al Mahmud A, Baqui A, Roth DE (2014) Vitamin D and fetal-neonatal calcium homeostasis: Findings from a randomized controlled trial of high-dose antenatal vitamin D supplementation. *Pediatric Research* **76**(3), 302-309.

Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R (2007) Risk assessment for vitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition* **85**(1), 6-18.

Hiéronimus S, Bec-Roche M, Ferrari P, Chevalier N, Fénelon P, Brucker-Davis F (2009) Iodine status and thyroid function of 330 pregnant women from Nice area assessed during the second part of pregnancy. *Annales d'Endocrinologie* **70**(4), 218-224.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, *et al.* (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **96**(7), 1911-1930.

Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL (2011) Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research* **26**(10), 2341-2357.

Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HPW, *et al.* (2000) Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *New England Journal of Medicine* **343**(3), 185-189.

Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR (2013) Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **98**(5), 1954-1962.

Inpes (2007) Le guide nutrition pendant et après la grossesse - Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. Ministère de la Santé, de la jeunesse et des Sports, Afssa, InVS, Assurance maladie, Inpes.

IOM (2001) Dietary Reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Food and Nutrition Board - Institute of Medicine.

IOM (2011) Dietary Reference intakes for calcium and vitamin D. Food and Nutrition Board - Institute of Medicine.

Jacobson JM, Hankins GV, Young RL, Hauth JC (1984) Changes in thyroid function and serum iodine levels after parturition use of a povidone-iodine vaginal lubricant. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist* **29**(2), 98-100.

Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, *et al.* (2006) Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: A longitudinal study. *Lancet* **367**(9504), 36-43.

Jensen CB, Petersen SB, Granström C, Maslova E, Mølgaard C, Olsen SF (2012) Sources and determinants of vitamin D intake in Danish pregnant women. *Nutrients* **4**(4), 259-272.

Kallas M, Green F, Hewison M, White C, Kline G (2010) Rare causes of calcitriol-mediated hypercalcemia: A case report and literature review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **95**(7), 3111-3117.

Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu Ö, Balci H, Nuhoğlu A (2009) Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *European Journal of Clinical Nutrition* **63**(4), 473-477.

Karras SN, Anagnostis P, Annweiler C, Naughton DP, Petroczi A, Bili E, *et al.* (2014) Maternal vitamin D status during pregnancy: The Mediterranean reality. *European Journal of Clinical Nutrition* **68**(8), 864-869.

Knudsen VK, Orozova-Bekkevold I, Rasmussen LB, Mikkelsen TB, Michaelsen KF, Olsen SF (2004) Low compliance with recommendations on folic acid use in relation to pregnancy: Is there a need for fortification? *Public Health Nutrition* **7**(7), 843-850.

Koga Y, Sano H, Kikukawa Y, Ishigouka T, Kawamura M (1995) Affect on neonatal thyroid function of povidone-iodine used on mothers during perinatal period. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* **21**(6), 581-585.

Lagiou P, Mucci L, Tamimi R, Kuper H, Lagiou A, Hsieh CC, *et al.* (2005) Micronutrient intake during pregnancy in relation to birth size. *European Journal of Nutrition* **44**(1), 52-59.

Leung AM, Braverman LE (2014) Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology* **10**(3), 136-142.

Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, *et al.* (1997) Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infant. *Journal of Pediatrics* **131**(3), 434-439.

Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, *et al.* (2016) Effect of prenatal supplementation with Vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: The VDAART randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* **315**(4), 362-370.

Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF (2004) Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: A unique form of transient early-onset hypothyroidism. *Journal of Perinatology* **24**(6), 397-399.



Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, *et al.* (2010) Low maternal vitamin D status and fetal bone development: Cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research* **25**(1), 14-19.

Malandain D, Roussey G, Leloupp AG, Graveline N, Masson D, Bach-Ngohou K (2015) A case of hypercalcemia. Indications for 1,25-dihydroxyvitamin D prescription. *Annales de Biologie Clinique* **73**(5), 573-580.

Mallet E (2014) Vitamine D. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* **27**(1), 29-38.

Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, Stagnara J, Bénichou J, Castanet M, *et al.* (2012) Prophylactic prescription of vitamin D in France: National multicenter epidemiological study of 3240 children under 6 years of age. *Archives de Pédiatrie* **19**(12), 1293-1302.

Martinez ME, Catalan P, Balaguer G, Lisbona A, Quero J, Reque A, *et al.* (1991) 25(OH)D levels in diabetic pregnancies relation with neonatal hypocalcemia. *Hormone and Metabolic Research* **23**(1), 38-41.

Marx SJ, Swart Jr EG, Hamstra AJ, Deluca HF (1980) Normal intrauterine development of the fetus of a woman receiving extraordinarily high doses of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **51**(4), 1138-1142.

McNulty B, Pentieva K, Marshall B, Ward M, Molloy AM, Scott JM, *et al.* (2011) Womens compliance with current folic acid recommendations and achievement of optimal vitamin status for preventing neural tube defects. *Human Reproduction* **26**(6), 1530-1536.

Molin A, Baudoin R, Kaufmann M, Souberbielle JC, Ryckewaert A, Vantighem MC, *et al.* (2015) CYP24A1 mutations in a cohort of hypercalcemic patients: Evidence for a recessive trait. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **100**(10), E1343-E1352.

Moreno JC, Bikker H, Kempers MJE, Paul Van Trotsenburg AS, Baas F, De Vijlder JJM, *et al.* (2002) Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* **347**(2), 95-102.

Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD (2006) Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **91**(3), 906-912.

Mundy G, Edwards J (2008) PTH-Related Peptide (PTHrP) in hypercalcemia. *Journal of american society of nephrology* **19**(4), 672-675.

Nelson CRM, Leon JA, Evans J (2014) The relationship between awareness and supplementation: Which Canadian women know about folic acid and how does that translate into use? *Canadian Journal of Public Health* **105**(1), e40-e46.

Nguyen P, Thomas M, Koren G (2009) Predictors of prenatal multivitamin adherence in pregnant women. *Journal of Clinical Pharmacology* **49**(6), 735-742.

Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A (2004) Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* **14**(12), 1077-1083.

Novaes M, Jr., Biancalana MM, Garcia SA, Rassi I, Romaldini JH (1994) Elevation of cord blood TSH concentration in newborn infants of mothers exposed to acute povidone iodine during delivery. *Journal of Endocrinological Investigation* **17**(10), 805-808.

O'Donnell KJ, Rakeman MA, Zhi-Hong D, Xue-Yi C, Mei ZY, DeLong N, *et al.* (2002) Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. *Developmental Medicine and Child Neurology* **44**(2), 76-81.

OMS (1996) Iodized oil during pregnancy, safe use of iodized oil to prevent iodine deficiency in pregnant women.

OMS (2007) WHO Global Database on Iodine Deficiency. [http://who.int/vmnis/iodine/data/database/countries/fra\\_idd.pdf?ua=1](http://who.int/vmnis/iodine/data/database/countries/fra_idd.pdf?ua=1).

Ordookhani A, Pearce EN, Mirmiran P, Azizi F, Braverman LE (2007) The effect of type of delivery and povidone-iodine application at delivery on cord dried-blood-specimen thyrotropin level and the rate of hyperthyrotropinemia in mature and normal-birth-weight neonates residing in an iodine-replete area: Report of Tehran province, 1998-2005. *Thyroid* **17**(11), 1097-1102.

Pacaud D, Huot C, Gattereau A, Brown RS, Glorieux J, Dussault JH, *et al.* (1995) Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics* **127**(2), 275-277.

Pennington JAT (1990) A review of iodine toxicity reports. *Journal of the American Dietetic Association* **90**(11), 1571-1581.

Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F (2016) Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clinical Nutrition*.

Pharoah POD, Ellis SM, Ekins RP, Williams ES (1976) Maternal thyroid function, iodine deficiency and fetal development. *Clinical Endocrinology* **5**(2), 159-166.



- Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA, *et al.* (2010) First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension* **56**(4), 758-763.
- Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebiski V, Yan YQ, Li M, *et al.* (2005) The effects of iodine on intelligence in children: A meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* **14**(1), 32-42.
- Rastogi MV, LaFranchi SH (2010) Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **5**(1).
- Reif S, Katzir Y, Eisenberg Z, Weisman Y (1988) Serum 25-hydroxyvitamin D levels in congenital craniotabes. *Acta Paediatrica Scandinavica* **77**(1), 167-168.
- Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD (2010) Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **203**(4), 366.e1-366.e6.
- Robuschi G, Montermini M, Alboni A, Borciani E, Cersosimo G, Negrotti L, *et al.* (1987) Cord blood iodothyronine and thyrotropin concentrations in newborns of mothers exposed to povidone iodine in the last trimester. *Journal of Endocrinological Investigation* **10**(2), 183-186.
- Rosenfeld H, Ornoy A, Shechtman S, Diav-Citrin O (2009) Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: A controlled cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology* **68**(4), 609-617.
- Safran M, Braverman LE (1982) Effect of chronic douching with polyvinylpyrrolidone-iodine on iodine absorption and thyroid function. *Obstetrics and Gynecology* **60**(1), 35-40.
- Sakakura K, Iwata Y, Hayashi S (1993) Study on the usefulness of povidone-iodine obstetric cream with special reference to the effect on the thyroid functions of mothers and the newborn. *Postgraduate Medical Journal* **69**(SUPPL. 3), S49-S57.
- Sang Z, Wei W, Zhao N, Zhang G, Chen W, Liu H, *et al.* (2012) Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **97**(8), E1363-E1369.
- Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, *et al.* (2013) Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *British Journal of Nutrition* **110**(5), 831-839.
- Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, *et al.* (2011) Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *New England Journal of Medicine* **365**(5), 410-421.

Scholl TO, Chen X (2009) Vitamin D intake during pregnancy: Association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Human Development* **85**(4), 231-234.

Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ (2010) Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* **117**(13), 1593-1598.

Sharma OP (2000) Hypercalcemia in granulomatous disorders: A clinical review. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* **6**(5), 442-447.

Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F (2010) Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutrition in Clinical Practice* **25**(5), 524-527.

Tahirović H, Toromanović A, Grbić S, Bogdanović G, Fatušić Z, Gnat D (2009) Maternal and neonatal urinary iodine excretion and neonatal TSH in relation to use of antiseptic during caesarean section in an iodine sufficient area. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* **22**(12), 1145-1149.

Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S (2013) Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* **27**(3), 174-183.

Tuddenham E, Kumar A, Tarn A (2015) Subcutaneous fat necrosis causing neonatal hypercalcaemia. *BMJ Case Reports* **2015**.

Valeix P, Zarebska M, Preziosi P, Galan P, Pelletier B, Hercberg S (1999) Iodine deficiency in France. *Lancet* **353**(9166), 1766-1767.

Vander A (2009) 'Physiologie humaine ; les mécanismes du fonctionnement de l'organisme, 5e édition.' Maloine edn.

Vandevijvere S, Amsalkhir S, van Oyen H, Moreno-Reyes R (2012) High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: A national cross-sectional survey. *PLoS ONE* **7**(8).

Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oléko A, Deschamps V, Malon A, *et al.* (2012) Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* **16-17**.

Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, *et al.* (2012) 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. *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société Française de Pédiatrie* **19**(3), 316-328.

Vorherr H, Ulrich JA, Vorherr UF, Mehta P, Messer RH (1980) Vaginal Absorption of Povidone-Iodine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **244**(23), 2628-2629.

Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, Winkler J, Rodriguez Cook C, Warner G, *et al.* (2013a) A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **208**(2), 137.e1-137.e13.

Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulseley TC, Ebeling M, Robinson C, *et al.* (2013b) Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **136**(1), 313-320.

Watson PE, McDonald BW (2010) The association of maternal diet and dietary supplement intake in pregnant New Zealand women with infant birthweight. *European Journal of Clinical Nutrition* **64**(2), 184-193.

Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, Nagai S, Kawai M, Momoi T, *et al.* (2008) Craniofacial changes in normal newborns: The earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **93**(5), 1784-1788.

Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, *et al.* (2008) Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **93**(2), 605-610.

Zimmermann MB (2011) The role of iodine in human growth and development. *Seminars in Cell and Developmental Biology* **22**(6), 645-652.

## 6.2 Législation et réglementation

Ministère de l'économie des finances et de l'industrie Ministère de la justice Ministère de la santé et des solidarités et le Ministère de l'agriculture et de la pêche. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. JORF n°72 du 25 mars 2006, page 4543, texte n°14.

En ligne

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341&dateTexte=20160526>.

Ministère de l'économie des finances et de l'industrie Ministère de la santé et des solidarités et le Ministère de l'agriculture et de la pêche. Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. JORF n°123 du 28 mai 2006, page 7977, texte n°7. En ligne :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000023980839&dateTexte=20160526>.

---

## **ANNEXES**

---

## Annexe 1 : Lettre de saisine



2013 -SA- 0 2 4 0

Décision N° Anses-2013-11-323

# AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

### Décide :

**Article 1<sup>er</sup>.**- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

#### 1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Cette expertise concerne les risques relatifs à l'apport, au cours de la grossesse, de vitamines et minéraux présents dans des compléments alimentaires impliqués dans des cas de nutrivi-gilance.

#### 1.2 Contexte de l'autosaisine

Quatorze signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires au cours de la grossesse ont été portés à la connaissance de l'Anses depuis la mise en place du dispositif national de Nutrivi-gilance. Dix de ces signalements ont été jugés recevables. Ces effets indésirables sont principalement d'ordre endocrinologique (hypercalcémies et hypothyroïdies néonatales) et obstétrical avec notamment deux interruptions médicales de grossesse. Neufs de ces dix cas d'effets indésirables ont été jugés graves selon la définition donnée par l'article R1323-3 du Code de la Santé Publique.

Le groupe de travail Nutrivi-gilance a établi qu'un de ces cas est d'imputabilité intrinsèque « très vraisemblable », trois cas d'imputabilité « vraisemblable », trois cas d'imputabilité « possible » et trois cas d'imputabilité « douteuse ».

La gravité des effets touchant des populations sensibles (femmes enceintes et nouveaux-nés) et les imputabilités parfois élevées justifient que l'Anses s'autosaisisse afin d'évaluer les risques relatifs à l'apport en vitamines et minéraux au cours de la grossesse.

#### 1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

L'Anses s'intéressera aux effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires au cours de la grossesse. L'expertise concernera les vitamines et minéraux présents dans des compléments alimentaires « grossesse » impliqués dans les cas de nutrivi-gilance.

L'expertise de l'Anses s'appuiera sur les cas cliniques rapportés dans le cadre de la nutrivigilance, sur la composition des produits ainsi que sur une analyse de la littérature.

L'analyse portera notamment sur les points suivants :


- composition des compléments alimentaires « grossesse » impliqués dans les cas de nutrivigilance : description, pharmacologie, métabolisme et effets des principaux composés ;
- besoins spécifiques et sensibilité des femmes enceintes et des fœtus vis-à-vis de ces composés ;
- analyse des cas de nutrivigilance au regard des données bibliographiques et des mécanismes susceptibles d'expliquer les effets indésirables observés.

#### 1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

Cette expertise sera réalisée entre décembre 2013 et décembre 2014.

**Article 2.-** Un avis sera émis et publié par l'Agence à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le 17 DEC. 2013



**Marc MORTUREUX**  
Directeur général



## Annexe 2 : Apports nutritionnels usuels en vitamine D et iode pour les femmes en âge de procréer (15-50 ans) – extrait adapté de la note technique OCA/PP/2014-071

Les résultats de l'enquête Inca 2 permettent d'estimer les apports nutritionnels en vitamines et minéraux par l'alimentation courante pour la population française. Cette étude a été effectuée en 2006-2007 auprès de 4079 individus âgés de 3 à 79 ans (1455 enfants de 3-17 ans et 2624 adultes de 18-79 ans). Le recueil des consommations alimentaires a été réalisé à l'aide d'un carnet alimentaire de 7 jours consécutifs. Tous les aliments et boissons consommés durant les 7 jours devaient y être décrits et quantifiés. Le plan de sondage est pris en compte dans les analyses statistiques et une pondération est affectée à chaque individu afin de ramener l'échantillon en structure transposable à la population française (métropole hors Corse). Les données de composition des aliments en vitamines et minéraux proviennent de l'Unité Observatoire des aliments (UOA) de l'Anses.

L'effectif des femmes enceintes (n=28) dans Inca 2 est trop faible pour être représentatif. Néanmoins, selon l'étude brésilienne de Dos Santos *et al.* (2014) sur 322 femmes enceintes, 751 femmes allaitantes et 6837 femmes témoins âgées de 19 à 40 ans, la consommation alimentaire (questionnaire alimentaire) ne semble pas modifiée lors de ces différents états physiologiques malgré les besoins augmentés lors de la grossesse et de la lactation. Ainsi, les apports pour les femmes en âge de procréer pourraient être extrapolés aux femmes enceintes. Les apports nutritionnels en vitamine D et iode par l'alimentation courante en France pour les femmes en âge de procréer (de 15 à 50 ans) sont donc présentés de ce rapport (Tableau 3). Compte tenu de la construction de la base de données, les données d'apports sont fournis séparément chez :

- les femmes en âge de procréer âgées de 18 à 50 ans (femmes enceintes exclues) ;
- les adolescentes en âge de procréer âgées de 15-17 ans ;

**Tableau 3 - Apports en vitamine D et iode chez les femmes en âge de procréer (hors complément alimentaire)**

	Femmes de 18-50 ans (n=908)				Adolescentes de 15-17 ans (n=226)			
	Moyenne	Ecart-Type	p5	p95	Moyenne	Ecart-Type	p5	p95
<b>Vitamine D (µg/j)</b>	2,28	1,25	0,81	4,89	1,80	0,74	0,73	3,62
<b>Iode (µg/j)</b>	110,51	40,11	55,59	179,05	96,55	29,66	50,42	173,72



### **Annexe 3 : Prévalence d'inadéquation d'apport et prévalence de dépassement des limites de sécurité, pour la vitamine D et l'iode, chez les femmes en âge de procréer (15-50 ans) – extrait adapté de la note technique UME/PP/2016-008**

**La prévalence d'inadéquation des apports aux besoins** est définie comme la proportion d'individus dont les apports nutritionnels sont inférieurs à leurs besoins individuels. Cette proportion est approchée par la proportion d'individus dont les apports usuels sont inférieurs au Besoin Nutritionnel Moyen. Cette méthode, dite de la valeur seuil au besoin nutritionnel moyen (BNM) a fait l'objet d'une validation (De Lauzon *et al.* 2004) et est considérée comme une méthode de référence au niveau international. Néanmoins, elle est assortie de certaines conditions d'utilisation : les apports et les besoins doivent être indépendants, la distribution des besoins doit être symétrique autour du BNM, et enfin, la variabilité des apports doit être plus grande que celle des besoins, condition indispensable à la validité de l'approche. Comme ces chiffres sont obtenus sur un échantillon de la population, il s'agit de chiffres d'estimation de la prévalence dans la population générale, qu'il convient donc d'assortir de leur intervalle de confiance (à 95%). Pour la vitamine D, l'IOM (2011) a fixé un BNM à 10 µg/jour qui a été retenu comme référence nutritionnelle dans ce rapport (paragraphe 4.1.2.1.2).

En revanche, pour l'iode, la référence nutritionnelle retenue (paragraphe 4.2.2.2) est l'apport satisfaisant fixée par l'Efsa (2014). La prévalence d'inadéquation d'apport au BNM ne peut donc pas être calculée pour l'iode. En suivant la démarche de l'Efsa (2010), lorsque seul un AS est disponible, il est donc uniquement possible de conclure sur l'adéquation des apports. Ainsi, si les apports moyens sont supérieurs à l'AS, il est considéré que l'adéquation de l'apport au besoin est satisfaisante. Au contraire, si les apports moyens sont inférieurs à l'AS, aucune conclusion relative à la prévalence d'inadéquation d'apport ne peut être formulée.

**La prévalence de dépassement des limites supérieures de sécurité (LSS)** permet d'évaluer le risque nutritionnel pour les valeurs d'apport élevées en comparant les apports avec des valeurs supérieures de référence (LSS). Pour l'iode, l'Efsa (2006) et l'IOM (2001) proposent des LSS différentes pour les femmes adultes et les adolescentes. En revanche, pour la vitamine D la LSS fixée par l'Efsa (2012) est la même que celle proposée par l'IOM (2011) et est identique pour les femmes adultes et les adolescentes.

L'adéquation de l'apport au besoin (iode), la prévalence d'inadéquation d'apport (vitamine D) et la prévalence de dépassement des LSS (vitamine D et iode) ont été évaluées chez les femmes en âge de procréer (18-50 ans) et les adolescentes (15-17 ans).

Pour le calcul de la prévalence d'inadéquation d'apport en vitamine D et de la prévalence de dépassement des LSS en vitamine D et en iode, plusieurs scénarii d'apport ont été considérés :

- l'apport par l'alimentation courante seule (hors complément alimentaire) telle que définie dans l'annexe 2 ;
- l'apport par l'alimentation courante auquel est ajouté un apport hypothétique, chez toutes les femmes, par les compléments alimentaire « grossesse », en considérant les doses minimales et maximales apportées par les compléments alimentaires impliqués dans les cas de Nutrivigilance.

Les teneurs minimales et maximales apportées par les compléments alimentaires « grossesse », les repères de consommation alimentaire et les limites supérieures de sécurité définis pour la vitamine D et l'iode sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4 – Vitamine D et iode : teneurs apportées par les compléments alimentaires, repères de consommation alimentaire et limites supérieures de sécurité**

	Quantité apportée par jour par les compléments alimentaires « grossesse »		Repères de consommation alimentaire	Limites supérieures de sécurité (LSS)	
	minimale	maximale	Femmes enceintes de 14 à 50 ans	Femmes enceintes adultes	Adolescente enceinte (15-17 ans pour l'Efsa ; 14-18 ans pour l'IOM)
<b>Vitamine D</b>	5 µg	10 µg	BNM : 10 µg/j (IOM 2011)	100 µg/j Efsa (2012), IOM (2011)	
<b>Iode</b>	120 µg	150 µg	AS : 200 µg/j (Efsa 2014)	600 µg/j (Efsa 2006) 1100 µg/j (IOM 2001)	500 µg/j (Efsa 2006) 900 µg/j (IOM 2001)

BNM = Besoin Nutritionnel Moyen / AS = Apport satisfaisant

– Prévalences d'inadéquation d'apport en vitamine D

Les prévalences d'inadéquation d'apport en vitamine D pour les femmes de 18 à 50 ans et les adolescentes de 15 à 17 ans sont présentées dans le Tableau 5.

**Tableau 5 – Prévalence d'inadéquation d'apport (± écart-type) en vitamine D (BNM : 10 µg/j)**

	Alimentation courante	Alimentation courante + vitamine D apportée par les compléments alimentaires « grossesse »	
		5 µg/j	10 µg/j
<b>Femmes de 18-50 ans (n=908)</b>	100 %	95,9 % (± 0,7 %)	0 %
<b>Adolescentes de 15-17 ans (n=226)</b>	100 %	99,2 % (± 0,6 %)	0 %

– Adéquation des apports en iode

Les apports moyens en iode (hors compléments alimentaires) sont de 110,51 µg/j chez les femmes de 18 à 50 ans et de 96,55 µg/j chez les adolescentes de 15 à 17 ans (Annexe 2). Ces apports sont inférieurs à l'AS. Il n'est donc pas possible de savoir si et dans quelle mesure le besoin est couvert.

– Prévalences de dépassement des limites supérieures de sécurité en vitamine D et en iode

Les prévalences de dépassement des LSS en vitamine D et en iode sont présentées dans le tableau 6 pour les femmes de 18 à 50 ans et dans le tableau 7 pour les adolescentes de 15 à 17 ans.

**Tableau 6 – Prévalence de dépassement des limites supérieures de sécurité ( $\pm$  écart-type) en vitamine D et en iode chez les femmes de 18-50 ans (n = 908)**

		Alimentation courante	Alimentation courante + complément alimentaire « grossesse »			
			Vitamine D		Iode	
			5 $\mu\text{g}/\text{j}$	10 $\mu\text{g}/\text{j}$	120 $\mu\text{g}/\text{j}$	150 $\mu\text{g}/\text{j}$
Vitamine D (LSS : 100 $\mu\text{g}/\text{j}$ )		0 %	0 %	0 %	-	-
Iode	LSS Efsa : 600 $\mu\text{g}/\text{j}$	0 %	-	-	0,06 % ( $\pm$ 0,06 %)	0,12 % ( $\pm$ 0,08 %)
	LSS IOM : 1100 $\mu\text{g}/\text{j}$	0 %	-	-	0 %	0 %

**Tableau 7 - Prévalence de dépassement des limites supérieures de sécurité ( $\pm$  écart-type) en vitamine D et en iode chez les adolescentes de 15-17 ans (n = 226)**

		Alimentation courante	Alimentation courante + complément alimentaire « grossesse »			
			Vitamine D		Iode	
			5 $\mu\text{g}/\text{j}$	10 $\mu\text{g}/\text{j}$	120 $\mu\text{g}/\text{j}$	150 $\mu\text{g}/\text{j}$
Vitamine D (LSS : 100 $\mu\text{g}/\text{j}$ )		0 %	0 %	0 %	-	-
Iode	LSS Efsa : 500 $\mu\text{g}/\text{j}$	0 %	-	-	0 %	0 %
	LSS IOM : 900 $\mu\text{g}/\text{j}$	0 %	-	-	0 %	0 %

## **Annexe 4 : Descriptif des cas de Nutrivigilance recevables et analyse globale de l'imputabilité de ces cas selon la méthode de Nutrivigilance**

L'Anses a analysé l'imputabilité des cas déclarés recevables en appliquant la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 relatif à l'élaboration d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de Nutrivigilance (Anses 2011).

Les cas recevables impliquant un complément alimentaire « grossesse » sont détaillés dans le tableau 8.

SA : semaines d'aménorrhée

CA : complément alimentaire

**Tableau 8 - Cas de nutrivigilance recevables impliquant un complément alimentaire "grossesse"**

Référence	Type d'effet	Effet	Produits consommés	Informations complémentaires	Niveau de Sévérité	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
2015-131	Gynécologie-obstétrique  Endocrinien/métabolique	<b>Placenta calcifié</b>  <b>Retard de croissance intra-utérin</b>  <b>Hypercalcémie néonatale</b>	Mère :  - CA « grossesse » pendant toute la grossesse  Nouveau-né :  - vitamine D de la naissance à J12 (2000 UI/j).	La grossesse s'est déroulée sans problème infectieux, mais un retard de croissance intra-utérin s'est installé (placenta calcifié). A la naissance, l'enfant pèse 2,130 kg pour 47 cm.  A J3, une hypercalcémie est détectée.  A J12, l'hypercalcémie persiste associée à une hypercalciurie, PTH effondrée, 25 OH-vitamine D légèrement diminuée, 1-25(OH) <sub>2</sub> vitamine D très augmentée. Les échographies rénale et cardiaque ainsi que l'ECG sont normales.  A J17, la calcémie est à la limite de la normale.  A un mois et demi la calcémie et la 1-25(OH) <sub>2</sub> vitamine D sont normales.	3	<u>Placenta calcifié</u> <b>C1</b> : délai inconnu, évolution non interprétable <b>S1</b> : aucune étiologie recherchée  <u>Retard de croissance intra-utérin</u> <b>C1</b> : délai inconnu, évolution non interprétable <b>S0</b> : autre étiologie très probable : placenta calcifié  <u>Hypercalcémie</u> <b>C3</b> : délai compatible, évolution suggestive <b>S0</b> : autre étiologie très probable : administration de vitamine D au nouveau-né	<u>Placenta calcifié</u> <b>Douteuse (I1)</b>  <u>Retard de croissance intra-utérin</u> <b>Douteuse (I1)</b>  <u>Hypercalcémie</u> <b>Possible (I2)</b>
2014-399	Endocrinien/métabolique	<b>Hypercalcémie néonatale</b>	Mère :  - CA « grossesse » depuis le 3ème mois de	A J3, une hypercalcémie est détectée fortuitement chez le nouveau-né.  Deux semaines plus tard, la	2	<b>C3</b> : délai compatible, évolution suggestive  <b>S0</b> : autre étiologie très probable : autres sources	<b>Possible (I2)</b>



Référence	Type d'effet	Effet	Produits consommés	Informations complémentaires	Niveau de Sévérité	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
			<p>grossesse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ampoule de vitamine D à 6 mois de grossesse</li> <li>- consomme au moins six produits laitiers par jour.</li> </ul> <p>Nouveau-né :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pas d'info</li> </ul>	<p>calcémie a diminué mais une hypercalcémie persiste.</p> <p>A trois semaines, la calcémie est normale.</p>		de vitamine D pendant la grossesse	
2013-182	Endocrinien/métabolique	<b>Hypercalcémie néonatale</b>	<p>Mère :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CA « grossesse » de la 6<sup>ème</sup> SA au 7<sup>ème</sup> mois de grossesse</li> <li>- Vitamine D du 7<sup>ème</sup> mois à l'accouchement.</li> <li>- Ampoule de vitamine D à 28 SA.</li> <li>- Traitement par : magnésium, phloroglucinol et atosiban pour menace d'accouchement prématuré.</li> </ul> <p>Nouveau-né :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'administration de vitamine D après J8</li> </ul>	<p>A J8, une hypercalcémie est diagnostiquée chez le nouveau-né qui présente des signes cliniques : pâleur, vomissements, douleurs abdominales.</p> <p>L'hypercalcémie est résolue au bout de 16 mois, sans traitement correcteur.</p>	1	<p><b>C2</b> : délai compatible, évolution non interprétable car date de normalisation non précisée</p> <p><b>S0</b> : autre étiologie très probable : autres sources de vitamine D pendant la grossesse</p>	<b>Douteuse (I1)</b>

Référence	Type d'effet	Effet	Produits consommés	Informations complémentaires	Niveau de Sévérité	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
			- pas d'information sur une administration avant J8				
2012-073	Endocrinien/métabolique	<b>Hypercalcémie néonatale</b>	<p>Mère :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CA « grossesse » au 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> mois de grossesse</li> </ul> <p>Nouveau-né :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>vitamine D de la naissance à J4</li> </ul>	<p>A J4, devant un retard de croissance, un bilan chez le nouveau-né montre une hypercalcémie, hypercalciurie, PTH et vitamine D basses, 1,25OH vitamine D augmentée, bilan thyroïdien subnormal, le bilan et l'échographie rénale sont normaux. L'auscultation cardio-respiratoire est sans anomalie.</p> <p>A J7, les examens montrent toujours une hypercalcémie, une PTH basse et une 1-25(OH)<sub>2</sub> vitamine D élevée malgré un traitement par réhydratation orale et furosémide.</p> <p>A J11, le nouveau-né présente toujours une hypercalcémie et une PTH basse. L'évolution est rapidement favorable après mise en place d'un traitement par réhydratation IV et furosémide.</p> <p>Chez la mère la calcémie était normale après la naissance.</p>	2	<p><b>C3</b> : délai compatible, évolution suggestive car traitement vital</p> <p><b>S0</b> : autre étiologie très probable : administration de vitamine D au nouveau-né</p>	<b>Possible (I2)</b>
2012-072	Endocrinien/métabolique	<b>Hypercalcémie néonatale</b>	<p>Mère :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CA « grossesse » de la 10<sup>ème</sup> SA au 5<sup>ème</sup> mois de grossesse.</li> </ul> <p>Nouveau-né :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pas d'administration</li> </ul>	<p>A J3, devant un retard de croissance, un bilan chez le nouveau-né montre une hypercalcémie, hypercalciurie, PTH et vitamine D basses, 1,25OH augmentée, bilan thyroïdien subnormal.</p> <p>A J17, malgré un traitement par réhydratation orale et Lasilix, persistent une hypercalcémie,</p>	2	<p><b>C1</b> : délai peu compatible, évolution non suggestive</p> <p><b>S2</b> : quelques étiologies ont été recherchées et écartées</p>	<b>Douteuse (I1)</b>



Référence	Type d'effet	Effet	Produits consommés	Informations complémentaires	Niveau de Sévérité	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
			de vitamine D	<p>hypercalciurie, PTH très basse et 1-25(OH)<sub>2</sub> vitamine D élevée. Le bilan et l'échographie rénale sont normaux. L'échographie cardiaque est également normale.</p> <p>L'évolution est rapidement favorable après mise en place d'un traitement par réhydratation IV et furosémide.</p> <p>Chez la mère la calcémie était normale 8 jours après la naissance.</p>			
2012-071	Endocrinien/ métabolique	<b>Hypercalcémie néonatale</b>	<p>Mère :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CA « grossesse » (dates non précisées)</li> <li>- Spiruline (1 cuillère à café tous les 15 jours à partir du 4<sup>ème</sup> mois)</li> <li>- Ampoule de vitamine D (100 000 UI) au 3<sup>ème</sup> trimestre</li> </ul> <p>Nouveau-né :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vitamine D de la naissance à J3</li> </ul>	<p>A J3, l'enfant présente des trémulations et une tachycardie modérée. Les examens neurologiques sont normaux. Une hypercalcémie est détectée.</p> <p>A J5, le bilan montre une hypercalcémie, calciurie normale, PTH basse, vitamine D 25OH normale et 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D élevée. Bilan et échographie rénale normaux.</p> <p>L'échographie cardiaque ne montre pas d'anomalie en faveur d'un syndrome de Williams-Beuren.</p> <p>L'évolution est rapidement favorable après mise en place d'un traitement par réhydratation et kétoconazole.</p> <p>Chez la mère, le bilan biologique hormonal retrouve une PTH normale et une vitamine D active élevée.</p>	2	<p><b>C2</b> : délai inconnu, évolution suggestive car traitement vital</p> <p><b>S0</b> : autre étiologie très probable : administration de vitamine D au nouveau-né</p>	<b>Douteuse (I1)</b>
2011-089	Endocrinien/ métabolique	<b>Hypercalcémie néonatale</b>	<p>Mère :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CA « grossesse » pendant les 2<sup>ème</sup></li> </ul>	<p>A 6 jours, l'enfant est hospitalisé pour hypotonie, difficultés à téter, léthargie, quelques convulsions, hypercalcémie à 2,9 mmol/L. Bilan</p>	1	<p><b>C3</b> : délai compatible, évolution suggestive car traitement vital</p>	<b>Possible (I2)</b>

Référence	Type d'effet	Effet	Produits consommés	Informations complémentaires	Niveau de Sévérité	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
			et 3 <sup>ème</sup> trimestres de grossesse  Nouveau-né : - Administration de vitamine D de la naissance à J6	thyroïdien normal, rapport calciurie sur créatinine normal, PTH adaptée effondrée, 25-OH vitamine D normale et 1-25(OH) <sub>2</sub> vitamine D élevée. L'urée et la créatinine sont normales. Les échographies rénales et cardiaques ainsi que le scanner cérébral sont normaux.  Un traitement par réhydratation entérale est mis en place.  A J15, la calcémie s'est normalisée.  A 10 mois, le bilan phosphocalcique, la PTH, la 25-OH vitamine D et la calciurie sont normaux. L'administration de vitamine D est reprise.		<b>S0</b> : autre étiologie très probable : administration de vitamine D au nouveau-né	
<b>2011-043</b>	Endocrinien/métabolique	<b>Hypothyroïdie néonatale</b>	Mère : - CA « grossesse » au 3 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (300 µg d'iode /jour) - accouchement par césarienne nécessitant une préparation par un antiseptique iodée (10000 µg/ml d'iode libre).	A la naissance, le nouveau-né présente une valeur anormalement haute de la TSH évoquant une hypothyroïdie congénitale, sans signe clinique. L'examen a retrouvé une thyroïde en place et sans malformation. Il n'y a pas eu d'iodémie / iodurie faite chez l'enfant. L'iodémie de la mère était élevée à 1116 µg/l (normale entre 34 et 80 µg/l).  La TSH s'est normalisée après un traitement par Lévothyrox à dose décroissante.  Les examens (échographie et scintigraphie) orientent vers une forme transitoire d'hypothyroïdie congénitale.	<b>3</b>	<b>C2</b> : délai compatible, évolution non interprétable <b>S2</b> : quelques étiologies recherchées et écartées	<b>Possible (I2)</b>
<b>2009-034</b>	Endocrinien/métabolique	<b>Hypothyroïdie néonatale</b>	Mère : - CA « grossesse » pendant toute la	Enfant né par césarienne présentant une hypothyroïdie clinique : bébé calme, somnolent, sub-ictérique avec une prise de	<b>3</b>	<b>C2</b> : délai compatible, évolution non interprétable <b>S1</b> : pas de recherche	<b>Possible (I2)</b>

Référence	Type d'effet	Effet	Produits consommés	Informations complémentaires	Niveau de Sévérité	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
			grossesse - Pas d'information sur une préparation à la césarienne par de la Bétadine iodée	poids faible. La TSH est élevée et la T4 totale diminuée. La scintigraphie thyroïdienne met en évidence une absence complète de fixation cervicale sans foyer ectopique et l'échographie thyroïdienne ne permet pas de voir la glande thyroïdienne. L'enfant est mis sous L-thyroxine jusqu'à 5 gouttes/j puis la posologie est diminuée à 3 gouttes/j ce qui évoque une éventuelle ectopie avec scintigraphie blanche due à une saturation en iode.		d'une surcharge iodée (iodémie, iodurie et d'une scintigraphie à distance d'un arrêt des hormones thyroïdiennes)	
2013-085	Gynécologie-obstétrique	<b>Malformations congénitales conduisant à une IMG</b>	Mère, pendant les deux grossesses (dates non précisées) - CA « grossesse »	Femme de 25 ans ayant subi des IMG (24 et 25 SA) lors de deux grossesses. Les fœtus présentaient des anomalies neurologiques.	4	<b>C2</b> : délai inconnu, évolution non interprétable, réintroduction positive <b>S2</b> : Examens complémentaires mis en œuvre mais résultats inconnus	<b>Possible (I2)</b>
2010-020	Gynécologie-obstétrique	<b>Anamnios conduisant à une IMG</b>	Mère, tout au long de sa grossesse - CA « grossesse » - CA « confort urinaire » - plusieurs traitements homéopathiques	Femme de 30 ans. A 7 SA, l'échographie montre la présence d'un hématome décollant les membranes. A 17 SA l'échographie montre un anamnios total avec une vessie visible. Une IMG est décidée.	4	<b>C2</b> : délai compatible, évolution non interprétable (date d'arrêt des CA inconnu) <b>S1</b> : Les causes de l'hématome, du décollement de membrane et de l'anamnios n'ont pas été recherchées. Une malformation génétique du fœtus n'est pas documentée.	<b>Possible (I2)</b>
2014-029	Allergologique	<b>Urticaire</b>	Mère : - CA « grossesse » pendant 12 jours	Femme enceinte (8 SA) de 31 ans, sans antécédent connu d'allergie, présentant après 12 jours de prise	2	<b>C2</b> : délai compatible, évolution non interprétable <b>S1</b> : aucune étiologie	<b>Possible (I2)</b>

Référence	Type d'effet	Effet	Produits consommés	Informations complémentaires	Niveau de Sévérité	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
				d'un CA « grossesse » une urticaire au niveau du tronc et des quatre membres.  Les symptômes ont régressé en 48h après l'arrêt du produit et l'administration d'un anti-histaminique.		recherchée	
2013-217	Uro-néphrologique	Lithiase rénale	Mère : - CA « grossesse » pendant toute la grossesse - Ampoule de vitamine D (date inconnue)  Nouveau-né : - Vitamine D de la naissance à 5 mois	A J17, le nouveau-né est hospitalisé pour une pyélonéphrite aiguë droite avec mise en évidence de lithiase.  A 4 mois, l'échographie montre la persistance de la lithiase. Le bilan montre une calcémie et phosphorémie normales et une 1-25(OH) <sub>2</sub> vitamine D légèrement élevée.  A 10 mois, la lithiase a disparu, la calcémie et la 1-25(OH) <sub>2</sub> vitamine D sont normales.	3	<b>C2</b> : délai compatible, évolution non interprétable (pas d'amélioration à l'arrêt mais persistance des apports en vitamine D) <b>S2</b> : toutes les causes de néphrolithiases ne semblent pas avoir été recherchées (des anomalies du métabolisme de la vitamine D).	Possible (I2)
2014-274	Gastro-entérologique	Pyrosis	Mère : - CA « grossesse » à partir du 3 <sup>ème</sup> mois de grossesse - Tardyféron B9 tout au long de la grossesse	Femme débutant à trois mois de grossesse la consommation d'un CA « grossesse ». Trente minutes après la première prise du complément alimentaire au cours du petit déjeuner, elle a ressenti des remontées acides avec un goût désagréable (dit de « poisson pourri ») qui ont duré toute la matinée. La patiente a arrêté le produit cinq jours après l'avoir commencé à cause de ces effets indésirables. Elle s'est ensuite rétablie sans traitement symptomatique.	1	<b>C3</b> : délai compatible, évolution suggestive <b>S1</b> : aucune étiologie recherchée	Vraisemblable (I3)
2014-495	Gastro-entérologique	Diarrhée	Mère : - CA « grossesse » du 30 avril au 7	Femme enceinte de 34 ans, consommant un CA « grossesse » depuis le 30 avril 2010.	1	<b>C3</b> : délai compatible, évolution suggestive <b>S1</b> : aucune étiologie	Vraisemblable (I3)

Référence	Type d'effet	Effet	Produits consommés	Informations complémentaires	Niveau de Sévérité	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
			mai 2010	Le 7 mai 2010, elle présente des diarrhées. Elle arrête les prises du CA et se rétablit spontanément.		recherchée	
<b>2014-031</b>	Gastro-entérologique	<b>Diarrhée</b>	Mère : - CA « grossesse »	Femme enceinte de 33 ans, présentant une intolérance au gluten. Le 19 juin 2013 (correspondant approximativement au premier jour de grossesse) elle débute les prises d'un CA « grossesse » et note la survenue de douleurs abdominales et de diarrhée. L'effet dure 48 heures.  La patiente a repris le produit ultérieurement et l'effet n'est pas réapparu.	<b>1</b>	<b>C1</b> : délai compatible, évolution non interprétable, réintroduction négative <b>S1</b> : aucune étiologie recherchée	<b>Douteuse (I1)</b>
<b>2014-027</b>	Gastro-entérologique	<b>Diarrhée</b>	Mère : - CA « grossesse » : une boîte - Vitamine B9	Femme enceinte de 34 ans, présentant des troubles gastro-intestinaux (diarrhées) environ 10 jours après le début de la prise du CA « grossesse ».  Les symptômes régressent rapidement, sans arrêt du produit.	<b>1</b>	<b>C1</b> : délai compatible, évolution non suggestive <b>S1</b> : aucune étiologie recherchée	<b>Douteuse (I1)</b>
<b>2011-055</b>	Gastro-entérologique	<b>Gastralgie, vomissements, diarrhée, fatigue</b>	Mère : - CA « grossesse » du 2 au 23 décembre 2010 - Tardyféron B9 du 2 au 23 décembre 2010	Femme de 31 ans enceinte débutant le 2 décembre 2010 un traitement par Tardyféron B9 et la consommation d'un CA « grossesse ». Le 9 décembre, des douleurs gastriques, vomissements, diarrhées et fatigue apparaissent. Le 23 décembre, les deux produits sont arrêtés et les symptômes disparaissent deux jours après l'arrêt.	<b>1</b>	<b>C3</b> : délai compatible, évolution suggestive <b>S0</b> : autre étiologie très probable (traitement concomitant par du fer)	<b>Possible (I2)</b>

## **Annexe 5 : Principales études de la littérature relatives au lien entre le statut ou l'apport en vitamine D et les effets sur la femme enceinte ou le nouveau-né.**

SA : semaines d'aménorrhée

Acc : accouchement

FE : femmes enceintes

NN : nouveau-né

RÉFÉRENCE	TYPE D'ÉTUDE	DOSE VITAMINE D3 ET DURÉE D'APPORT	CONCENTRATION SÉRIQUE MATERNELLE	CONCENTRATION SÉRIQUE NOUVEAU-NÉ	EFFETS
Baker <i>et al.</i> (2010)	Etude cas-témoin - 51 cas : FE souffrant de pré-éclampsie sévère - 204 FE témoin		Médiane 25(OH)D à mi-grossesse (entre la 15 <sup>ème</sup> et la 20 <sup>ème</sup> SA) (nmol/L) - témoins : 98 - cas 75 Prévalence de résultats <50 nmol/L - témoins : 10 % - cas : 26 %		Corrélation négative entre 25(OH)D sérique à mi-grossesse et le risque de pré-éclampsie





RÉFÉRENCE	TYPE D'ÉTUDE	DOSE VITAMINE D3 ET DURÉE D'APPORT	CONCENTRATION SÉRIQUE MATERNELLE	CONCENTRATION SÉRIQUE NOUVEAU-NÉ	EFFETS
Belderbos <i>et al.</i> (2011)	Etude de cohorte sur 156 NN	46 % des FE ont utilisé un supplément contenant de la vitamine D pendant la grossesse.  75 % des NN ont reçu un supplément par vitamine D pendant le 1er mois de vie.		Moyenne 25 (OH)D à la naissance : 82 nmol/L  Prévalence concentration 25(OH)D <50 nmol/L : 27 %	Concentration de 25(OH)D significativement plus faible chez les NN développant par la suite des bronchiolites par virus respiratoire syncytial.
Bodnar <i>et al.</i> (2007)	Etude cas -témoin - 55 cas : FE souffrant de pré-éclampsie - 219 FE témoins	92,5 % (cas et témoin) ont consommé des multivitamines dans les trois derniers mois de grossesse.	Moyenne 25(OH)D avant 22 SA (nmol/L) : - témoins : 53,1 - cas : 45,4  A l'acc (nmol/L): - témoins : 64,7 - cas : 54,4  Prévalence de résultats <37,5nmol/L avant 22 SA - témoins : 15,7 % - cas : 28,6 %	Moyenne 25(OH)D sang de cordon: - témoins : 50,3 nmol/L - cas : 39,2 nmol/L  Prévalence de résultats <37,5 nmol/L sang cordon - témoins : 20,7 % - cas : 37,5 %	Corrélation négative entre 25(OH)D sérique et le risque de pré-éclampsie
Bodnar <i>et al.</i> (2009)	Etude de cohorte sur 469 FE  Prélèvement sanguin à l'inclusion (moyenne : 9,5 SA)		Moyenne 25(OH)D - FE souffrant de vaginose bactérienne : 29,5 nmol/L - FE ayant une flore vaginale normale : 40,1 nmol/L  Prévalence concentration 25(OH)D <37,5 nmol/L : 52 %		Corrélation négative entre la concentration sérique de 25(OH)D et la prévalence de vaginose bactérienne chez la mère
Camadoo <i>et al.</i> (2007)	Rapport de cas Nouveau-né d'une semaine dont la mère est végétarienne et porte des vêtements	Aucun supplément	25(OH)D : 11 nmol/L (4,23 mg/mL) (carence si <12,5 nmol/L)	25(OH)D : 37 nmol/L (2,69 mg/ml) (déficit si entre 12,5 et 50 nmol/L)	Convulsions hypocalcémiques chez un nouveau-né d'une semaine dont la mère présentait une carence sévère en vitamine D.

RÉFÉRENCE	TYPE D'ÉTUDE	DOSE VITAMINE D3 ET DURÉE D'APPORT	CONCENTRATION SÉRIQUE MATERNELLE	CONCENTRATION SÉRIQUE NOUVEAU-NÉ	EFFETS
	couvrant la totalité du corps.			Calcium: 1,58 mmol/L (6,33 mg/dL)(N: 2,15 à 2,58 mmol/L)	
Camargo Jr <i>et al.</i> (2007)	Etude de cohorte sur 1194 FE et leurs enfants, suivis jusqu'à trois ans  Questionnaire alimentaire au début de grossesse et à 26-28 SA	Apport en vitamine D moyen chez les FE : 548 UI/j dont en moyenne : - 225 UI issu de l'alimentation - 319 UI issus d'un supplément  19 % des FE ont un apport moyen < 400 UI/j			Les apports en vitamine D chez la mère pendant la grossesse sont inversement corrélés au risque de respiration sifflante persistante chez l'enfant à trois ans.
Camargo <i>et al.</i> (2011)	Etude de cohorte sur 922 NN dont 823 suivis jusqu'à cinq ans.  Prélèvement de sang de cordon à la naissance			Médiane 25(OH)D : 44 nmol/L  Prévalence concentration 25(OH)D <25 nmol/L : 19,5%	Corrélation négative entre la concentration de 25(OH)D dans le sang de cordon et : - le risque de développer des infections respiratoires et générales dans les trois premiers mois de vie. - le risque de respiration sifflante à cinq ans  Pas de corrélation entre la concentration de 25(OH)D et le risque d'asthme.
Chawes <i>et al.</i> (2016)	Essai randomisé sur 623 femmes enceintes et leurs enfants suivis jusqu'à 3 ans	Toutes les femmes reçoivent 400 UI/j + 2400 UI/j (n = 315) Ou placebo (n = 308)			Pas de différence significative entre les groupes concernant le risque de respiration sifflante persistante et d'asthme à 3 ans.
De-Regil <i>et al.</i> (2016)	Méta-analyse Cochrane incluant 15 essais sur 2833 FE	Vitamine D seule : Doses journalières de 400 UI à 2000 UI Dose ponctuelle de 60 000 UI à 2 x 600 000 UI  Vitamine D + calcium : De 200 à 1200 UI de vitamine D et de 375 à 1250 mg de calcium			Vitamine D vs placebo ou vs pas d'administration - diminution du risque de pré-éclampsie (2 essais, 219 FE), de naissance prématurée (3 essais, 477 FE) ; de faible poids de naissance (3 essais, 493 FE). - pas de différence concernant le risque de diabète gestationnel (2 essais, 219 FE) ; le risque de césarienne (2 essais, 312 FE),

RÉFÉRENCE	TYPE D'ÉTUDE	DOSE VITAMINE D3 ET DURÉE D'APPORT	CONCENTRATION SÉRIQUE MATERNELLE	CONCENTRATION SÉRIQUE NOUVEAU-NÉ	EFFETS
					<p>mort-né (3 essais, 540 FE) ; décès néonatal (2 essais, 282 FE) et les effets indésirables</p> <p>vitamine D + calcium vs placebo ou vs pas d'administration</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution du risque de pré-éclampsie (3 essais, 1114 FE)</li> <li>- augmentation du risque de prématurité (3 essais, 798 FE)</li> </ul>
Devereux <i>et al.</i> (2007)	<p>Etude de cohorte sur 1212 FE et leur enfant suivis jusqu'à cinq ans.</p> <p>Questionnaire alimentaire à 32 SA</p>	<p>Apport en vitamine D médian chez les FE : 128 UI/j</p> <p>10,5 % des FE utilisent un supplément contenant de la vitamine D</p>			<p>Les apports en vitamine D chez la mère pendant la grossesse sont inversement corrélés au risque de respiration sifflante persistante chez l'enfant à cinq ans.</p>
Fares <i>et al.</i> (2014)	<p>Etude Cas-témoin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 279 NN prématurés de très faible poids de naissance (TFPN)</li> <li>- 156 NN à terme</li> </ul>	Pas d'administration de vitamine A, E ou D chez les mères.		<p>Moyenne 25(OH)D à la naissance (nmol/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- témoins : 29,8</li> <li>- cas 21,9</li> </ul> <p>Prévalence de carence (&lt;25 nmol/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- témoins : 40,4 %</li> <li>- cas : 65,2 %</li> </ul>	<p>Prévalence de déficit en vitamine D significativement plus élevée chez les enfants prématurés TFPN.</p> <p>Corrélation entre un déficit néo-natal en vitamine D et survenue de pré-éclampsie chez la mère pendant la grossesse.</p>
Farrant <i>et al.</i> (2009)	<p>Etude de cohorte sur 559 FE.</p> <p>Prélèvement sanguin entre 28 et 32 SA.</p>	28 % des FE prennent du calcium et de la vitamine D au moment de l'inclusion	<p>Médiane 25(OH)D : 37,8 nmol/L</p> <p>Prévalence de résultats &lt;28 nmol/L : 31 %</p>		<p>Pas de corrélation entre le statut de la mère et la survenue de diabète gestationnel, les mesures anthropométriques du nouveau-né (poids, taille, poids du placenta...) ou les concentrations dans le sang de cordon (glucose, insuline,...)</p>

RÉFÉRENCE	TYPE D'ÉTUDE	DOSE VITAMINE D3 ET DURÉE D'APPORT	CONCENTRATION SÉRIQUE MATERNELLE	CONCENTRATION SÉRIQUE NOUVEAU-NÉ	EFFETS
Gale <i>et al.</i> (2008)	<p>Etude de cohorte sur 466 FE.</p> <p>Prélèvement sanguin entre 28 et 42 SA pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 466 enfants examinés à la naissance ;</li> <li>- 440 jusqu'à 9 mois ;</li> <li>- 178 jusqu'à 9 ans</li> </ul>	6,5% des FE prennent des vitamines (dont vitamine D) en fin de grossesse.	<p>Médiane 25(OH)D sérique: 50 nmol/L</p> <p>Prévalence de résultats &lt;27,5 nmol/L : 21,2 %</p>		<p>Pas de corrélation entre le statut maternel et les mesures anthropométriques (poids naissance, taille, périmètre crânien, circonférence du bras) des enfants à la naissance et 9 mois. Corrélation positive avec le périmètre crânien à 9 ans.</p> <p>Risque plus élevé d'asthme à 9 ans chez les enfant de mère ayant une concentration de 25(OH)D &gt;75 nmol/L par rapport aux enfants de mère ayant une concentration &lt;30 nmol/L.</p> <p>Risque plus élevé d'eczéma à 9 mois pour les enfants de mères ayant une concentration &gt;75 nmol/L par rapport aux enfants de mère ayant une concentration &lt;30 nmol/L.</p> <p>Pas de corrélation entre le statut maternel et les fonctions cognitives, psychologiques ou cardiovasculaires de l'enfant.</p>
Harrington <i>et al.</i> (2014)	Essai randomisé en double aveugle sur 160 FE	<p>Début entre la 26<sup>ème</sup> et 30<sup>ème</sup> semaine jusqu'à l'accouchement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : 35 000 UI (875 µg) vitamine D3 / semaine</li> <li>- groupe 2 : placebo</li> </ul>	<p>Moyenne 25(OH)D à l'acc</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : 134,4 nmol/L</li> <li>- groupe 2 placebo : 38,4 nmol/L</li> </ul>	<p>Moyenne 25(OH)D dans le sang de cordon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe 1 : 102,8 nmol/L</li> <li>- groupe 2 placebo : 39 nmol/L</li> </ul>	L'administration maternelle anténatale diminue le nadir calcique postnatal de l'enfant sans augmenter le risque d'hypercalcémie néonatal.

RÉFÉRENCE	TYPE D'ÉTUDE	DOSE VITAMINE D3 ET DURÉE D'APPORT	CONCENTRATION SÉRIQUE MATERNELLE	CONCENTRATION SÉRIQUE NOUVEAU-NÉ	EFFETS
Hollis <i>et al.</i> (2011)	Essai randomisé (n = 350 FE)	Depuis la 12 ou 16 <sup>ème</sup> semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement - groupe 1 : 400 UI/j (soit 10 µg ; n = 111) - groupe 2 : 2000 UI/j (soit 50 µg ; n = 122) - groupe 3 : 4000 UI/j (soit 100 µg ; n = 117)			La voie d'accouchement, la durée de la grossesse, le poids de naissance et le niveau des soins requis après l'accouchement ne diffèrent pas entre les groupes. Aucun effet indésirable attribuable à l'administration de vitamine D n'a été observé.
Javaid <i>et al.</i> (2006)	Etude de cohorte sur 198 FE et leur enfant suivis jusqu'à 9 ans.  Prélèvement sanguin en fin de grossesse (moyenne 34 SA)		Prévalence 25(OH)D <11 µg/L (carence) : 18%		Une concentration maternelle faible de 25(OH)D sérique en fin de la grossesse est associée avec un déficit de minéralisation osseuse persistant jusqu'à 9 ans chez l'enfant.
Karatekin <i>et al.</i> (2009)	Etude cas – témoin - 25 NN souffrant d'une infection aiguë des voies respiratoires inférieures (ALRI) - 15 NN témoins	Utilisation de supplément vitaminique par les FE  Pas de supplément : - cas : 28 % - Témoins : 13,3 %  Pendant 1-2 mois : - cas : 52 % - Témoins : 46,7 %  >3 mois - cas : 20 % - Témoins : 40 %	Prévalence de carence de 25(OH)D (<10 ng/mL) - Cas : 76 % - Témoins : 13,3 %	Prévalence de carence de 25(OH)D (<10 ng/mL) - Cas : 76 % - Témoins : 40 %	Les concentrations sériques néonatales et maternelles en 25(OH)D sont fortement corrélées.  Les NN souffrant d'ALRI ont une concentration plus faible de 25(OH)D.
Lagiou <i>et al.</i> (2005)	Etude de cohorte sur 222 FE.  Questionnaire alimentaire à la 27 <sup>ème</sup> SA	Apport en vitamine D moyen chez la mère à la 27 <sup>ème</sup> SA : 616,6 UI/j (15,4 µg/j)			Pas de corrélation entre l'apport en vitamine D pendant la grossesse et le poids de naissance, la taille de naissance, le périmètre crânien et le poids du placenta.

RÉFÉRENCE	TYPE D'ÉTUDE	DOSE VITAMINE D3 ET DURÉE D'APPORT	CONCENTRATION SÉRIQUE MATERNELLE	CONCENTRATION SÉRIQUE NOUVEAU-NÉ	EFFETS
Litonjua <i>et al.</i> (2016)	Essai randomisé sur 876 femmes enceintes et leurs enfants suivis jusqu'à 3 ans	Toutes les femmes reçoivent 400 UI/j + 4000 UI/j (n = 440) Ou placebo (n = 436)	Prévalence concentration > 30 ng/mL - Groupe + 4000 UI/j : 74,9 % - Groupe placebo : 34 %		Pas de différence significative entre les groupes concernant le risque de respiration sifflante persistante et d'asthme à 3 ans.
Mahon <i>et al.</i> (2010)	Etude de cohorte sur 424 FE Echographie 3D à 11, 19 et 34 SA Prélèvement sanguin à 34 SA		Médiane 25 (OH)D à 34 SA : 61 nmol/L  Prévalence des résultats <25 nmol/L (carence) : 5,9 %		Une concentration maternelle faible de 25(OH)D (< 50nmol/L) est associée à un élargissement de la métaphyse distale du fémur fœtal qui est observé dès la 19 <sup>ème</sup> SA.  Les auteurs suggèrent que cette atteinte fémorale serait un signe de déformation liée à un rachitisme prénatal
Martinez <i>et al.</i> (1991)	Etude cas-témoins - 42 FE diabétiques (DP) - 114 FE non diabétiques (NP) - 116 femmes témoins non enceintes (NC)				Les FE DP ont une concentration de 25(OH)D significativement plus faible que les NC. En revanche, pas de différence significative pour les concentrations de 25(OH)D entre NP et NC.  Huit nouveau-nés DP présentant une hypocalcémie néonatale et sept de leurs mères ont un 25(OH)D <10 ng/mL .

RÉFÉRENCE	TYPE D'ÉTUDE	DOSE VITAMINE D3 ET DURÉE D'APPORT	CONCENTRATION SÉRIQUE MATERNELLE	CONCENTRATION SÉRIQUE NOUVEAU-NÉ	EFFETS
Marx <i>et al.</i> (1980)	Rapport de cas	Mère souffrant d'une insensibilité au 1,25(OH) <sub>2</sub> D traitée avant et pendant toute sa grossesse par de fortes doses de 1,25(OH) <sub>2</sub> D3 : 17 à 36 µg/jour (680 à 1440 UI/j) + 800 mg/j de calcium	1,25(OH) <sub>2</sub> D3 à l'acc : 430 pg/mL (N pour 1,25(OH) <sub>2</sub> D : 20-39 pg/mL)	1,25(OH) <sub>2</sub> D3 dans sang de cordon : 470 pg/mL (moyenne usuelle de 1,25(OH) <sub>2</sub> D dans le placenta : 19 pg/mL)	Une hypercalcémie modérée (11,6 mg/dL ; N : 8,5-10,5) a été observée pendant les deux premiers jours de vie d'un enfant.  Aucun autre signe de toxicité n'a été observé.  A 7 mois l'enfant présentait un développement normal.
Morley <i>et al.</i> (2006)	Etude de cohorte sur 374 FE.  Prélèvements sanguins au recrutement (9 à 13 SA) et entre la 28 et 32 SA.		Moyenne 25(OH)D - entre 9 et 13 SA : 49,2 nmol/L (hivers) ; 62,6 nmol/L (été) ; - entre 28 et 32 SA : 48,3 nmol/L (hivers) ; 68,9 nmol/L (été)  Prévalence de résultats <28 nmol/L - Entre 9 et 13 SA : 9,4 % (hivers) ; 0,8% (été) - Entre 28 et 32 SA : 10 % (hivers) ; 3,7 % (été)		Un statut vitaminique D faible chez la mère en fin de grossesse est associé à une longueur talon-genou plus faible chez l'enfant à la naissance et à une légère diminution de la durée de la grossesse.
Powe <i>et al.</i> (2010)	Etude cas-témoin - 39 cas : FE ayant développé une pré-éclampsie - 131 témoins : FE normotendues		Moyenne 25(OH)D au premier trimestre - Témoins : 28,8 ng/mL - Cas : 27,4 ng/mL		Pas de corrélation entre la concentration sérique de 25(OH)D au premier trimestre de grossesse et la pression sanguine au premier trimestre ou le développement d'une pré-éclampsie au cours de la grossesse.
Reif <i>et al.</i> (1988)	Etude cas-témoin - 22 cas NN à terme avec craniotabès - 22 témoins : NN sans craniotabès		Médiane 25(OH)D - Cas : 35,6 nmol/L - Témoin : 53,1 nmol/L	Médiane 25(OH)D - Cas : 21,1 nmol/L - Témoin : 40,1 nmol/L  Prévalence résultats <12,5 nmol/L (carence) - Cas : 18 % (n = 4) - Témoin : 0 %	Concentration sérique significativement plus faible chez les enfants souffrant de craniotabès et leur mère que chez les témoins.  Corrélation positive entre les concentrations maternelles et néonatales pour les témoins mais pas de corrélation pour les cas.



RÉFÉRENCE	TYPE D'ÉTUDE	DOSE VITAMINE D3 ET DURÉE D'APPORT	CONCENTRATION SÉRIQUE MATERNELLE	CONCENTRATION SÉRIQUE NOUVEAU-NÉ	EFFETS
Robinson <i>et al.</i> (2010)	Etude cas-témoin - 50 cas : FE souffrant de pré-éclampsie précoce (avant la 34 <sup>ème</sup> SA) - 10 FE témoins		Médiane 25(OH)D (ng/mL) lors du diagnostic de pré-éclampsie pour les cas ou à un âge gestationnel similaires pour les témoins - témoins : 32 - cas : 18  Prévalence déficit (<20 ng/mL) - témoins : 27 % - cas : 54 %		Corrélation négative entre 25(OH)D sérique et le risque de pré-éclampsie
Scholl et Chen (2009)	Etude de cohorte sur 2251 FE. Questionnaires alimentaires au début de la grossesse puis à 20 et 28 SA	Apport en vitamine D moyen chez la mère : - Alimentation : 4,81 µg/j (192 UI) - Compléments : 5,5 µg/j (220 UI) - Total : 10,31 µg/j (412 UI)			Apport en vitamine D chez la mère positivement corrélé au poids de naissance de l'enfant.
Shand <i>et al.</i> (2010)	Etude de cohorte sur 221 FE (entre la 10 et 21 <sup>ème</sup> SA)	96 % des FE prennent un supplément multivitaminique.	Médiane 25(OH)D sérique : 47,7 nmol/L  Prévalence de résultats <37,5 nmol/L :  30 % (n = 67)		Pas de corrélation entre la concentration de 25(OH)D au 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse et le risque de pré-éclampsie, d'hypertension gestationnelle, de naissance prématurée.
Soheilykhah <i>et al.</i> (2010)	Etude cas-témoin - 54 FE souffrant de diabète gestationnel (DG) - 39 FE souffrant d'une intolérance au glucose (IG) - 111 FE témoins  Prélèvement sanguin entre la 24 et 28 <sup>ème</sup> SA		Médiane 25(OH)D - DG : 9,62 ng/ml - IG : 6,6 ng/mL - Témoins : 12,9 ng/mL  Prévalence concentration 25(OH)D <20 ng/mL - DG : 83,3 % - IG : 92,3 % - Témoins : 71,2 %		Statut vitaminique D significativement plus bas chez des FE DG ou IG par rapport aux FE témoins.

RÉFÉRENCE	TYPE D'ÉTUDE	DOSE VITAMINE D3 ET DURÉE D'APPORT	CONCENTRATION SÉRIQUE MATERNELLE	CONCENTRATION SÉRIQUE NOUVEAU-NÉ	EFFETS
Wagner <i>et al.</i> (2013a)	Essai randomisé en double aveugle sur 257 FE	FE incluses avant la 16 <sup>ème</sup> SA, recevant toutes 2000UI/j pendant 1 mois puis, jusqu'à l'acc : - 2000 UI/j (50 µg/j ; n = 83) - ou 4000 UI/j (100 µg/j ; n = 78)	Moyenne 25(OH)D avant administration: - 22,7 ng/mL (pas de différence significative entre les groupes).  Moyenne 25(OH)D avant l'acc : - groupe 2000 : 36,2 ng/mL - groupe 4000 : 37,9 ng/mL (pas de différence significative entre les groupes)	Moyenne 25(OH)D dans sang cordon - groupe 2000 : 22,1 ng/ml - groupe 4000 : 27 ng/mL	Corrélation négative entre la concentration de 25(OH)D moyen ou avant l'acc et le risque d'infection, de travail ou de naissance prématuré.  Aucun effet indésirable n'a été rapporté, il n'y a notamment pas de cas d'hypercalcémie chez la mère ou dans le sang de cordon.
Wagner <i>et al.</i> (2013b)	Etude combinée de deux essais d'administration de vitamine D	Essai 1 : unicentrique, randomisé, double aveugle, femmes incluses entre la 12 et 16 <sup>ème</sup> SA, traitement jusqu'à l'acc : - 400 UI/j (10 µg ; n = 110) (témoins) - ou 2000 UI/j (50 µg ; n = 201) - ou 4000 UI/j (100 µg ; n = 193)  Essai 2 : multicentrique, randomisé, double aveugle, femmes incluses avant la 16 <sup>ème</sup> SA, recevant toutes 2000UI/j pendant un mois puis, jusqu'à l'acc : - 2000 UI/j (50 µg ; n=84) - ou 4000 UI/j (100 µg ; n=79)	Moyenne 25(OH)D dans les six semaines suivant l'acc (ng/mL) - témoins : 30,7 - groupe 2000 : 37,1 - groupe 4000 : 41,9  Prévalence d'insuffisance (<32 ng/mL soit 80 nmol/L) - témoins : 48,2 % - groupe 2000 : 31,3 % - groupe 4000 : 23,8 %	Moyenne 25(OH)D à la naissance (ng/mL) - témoins : 18,2 - groupe 2000 : 21,2 - groupe 4000 : 25,4  Prévalence d'insuffisance (<32 ng/mL soit 80 nmol/L) - témoins : 87,3 % - groupe 2000 : 84,8 % - groupe 4000 : 74 %	Corrélation négative entre la concentration de 25(OH)D sérique maternelle et la survenue de pré-éclampsies, de troubles hypertensifs ou de naissances prématurées sans pré-éclampsie.
Watson et McDonald (2010)	Etude de cohorte sur 439 FE.  Questionnaires alimentaires au début du 4 <sup>ème</sup> et 7 <sup>ème</sup> mois de grossesse.	Apport en vitamine D moyen chez la mère au 4 <sup>ème</sup> et au 7 <sup>ème</sup> mois : 2,1 µg/j (84 UI/j)			Apport en vitamine D chez la mère positivement corrélé au poids de naissance de l'enfant.

## **Annexe 6 : Principales études de la littérature relatives au lien entre le statut ou l'apport en iode et les effets sur la femme enceinte ou le nouveau-né.**

FE : femme enceinte

CA : complément alimentaire

NN : nouveau-né



Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
(Bartalena <i>et al.</i> 2001)	Revue bibliographique	Soixante-quatre femmes enceintes ayant reçu 200 à 1600 mg d'amiodarone par jour (soit environ 7 à 56 mg d'iode/jour) pendant tout ou partie de la grossesse.			Sur ces 64 grossesses : 11 cas d'hypothyroïdie néonatale ou congénitale transitoire dont 2 associées à un goitre.



Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
Bath <i>et al.</i> (2013)	<p>Etude de cohorte longitudinale sur 1040 FE et leurs enfants suivis jusqu'à 9 ans</p> <p>Echantillons d'urine prélevés au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse</p> <p>Test de QI verbal à 8 ans et test de lecture à 9 ans</p>	Aucune de ces femmes n'a déclaré prendre des compléments contenant de l'iode ou des algues.	<p>Médianes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Iodurie : 91,1 µg/L</li> <li>- Iodurie/créatininurie : 110 µg/g</li> </ul> <p>Prévalence ratio iodurie/créatininurie &lt;150 µg/g (déficit) : 67 %</p>		Par rapport aux enfants de mère ayant un ratio iodurie/créatininurie > 150µg/g, les enfants des mères présentant un ratio <150 µg/g avaient un risque significativement plus élevé d'avoir des résultats de QI verbal (à 8 ans) et de test de lecture (à 9 ans) dans le quartile inférieur.

Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
Bougma <i>et al.</i> (2013)	Méta-analyse : essais d'administration d'iode chez des FE et des enfants jusqu'à 5 ans ou moins	<p>Deux essais randomisés double aveugle (n=147) avec des doses uniques de 95 à 950 mg d'iode avant conception ou 475 mg au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre.</p> <p>Huit essais non randomisés avec une administration avant ou en début de grossesse (n = 1943) :</p> <p>Doses uniques de 95 à 950 mg ou doses journalières de 200 à 300 µg.</p> <p>Parmi ces huit essais, quatre ont des groupes supplémentés à partir de la fin de grossesse (n = 814) : dose unique de 95 à 950 mg ou dose journalière de 200 µg.</p> <p>Dix études de cohorte (n = 2142).</p>			<p>Meilleur développement intellectuel chez les enfants des mères ayant eu une administration d'iode avant ou pendant la grossesse par rapport aux groupes placebo ou sans administration.</p> <p>Corrélation positive entre la concentration d'iode maternel au premier trimestre de grossesse et le développement intellectuel de l'enfant.</p>

Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
Brucker-Davis <i>et al.</i> (2012)	étude menée en France sur 110 FE (premier trimestre de grossesse) ayant une fonction thyroïdienne normale.	Pas d'administration d'iode	Prévalence de : <ul style="list-style-type: none"><li>- carence sévère (&lt;20 µg/L) : 1 %,</li><li>- carence modérée (20 à 50 µg/L) : 18 %,</li><li>- insuffisance (50 à 149 µg/L) : 47 %,</li><li>- statut adéquat (150 à 249 µg/L) : 19 %</li><li>- statut plus qu'adéquat (250 à 499 µg/L) : 15 %</li></ul>		Pas de corrélation iodurie/bilan thyroïdien maternel



Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
Chaouki et Benmiloudl (1994)	Etude sur 1536 FE dans une région algérienne de goitre endémique	Administration de 240 mg d'iode chez 554 FE avant ou au premier trimestre de la grossesse . 982 FE non traitées (témoin)			Une diminution du risque de prématurité, de mortinatalité et de fausse couche et une augmentation du poids de naissance et du placenta a été observée dans les groupes traités par rapport au groupe témoin.

Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
Connelly <i>et al.</i> (2012)	Etude de cas Deux mères et trois NN (dont des jumeaux)	Deux mères ayant utilisé un complément alimentaire apportant 12,5 mg d'iode/jour pendant la grossesse.		Iodurie - A 12 jours : Jumeau A : 10 474 µg/L - A 7 semaines jumeau A : 209 µg/L (normal) Jumeau B : 609 µg/L (légèrement élevé)	Les trois NN ont présenté une hypothyroïdie transitoire.

Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
(Ghassabian <i>et al.</i> 2014)	<p>Etude de cohorte sur 1525 FE et leurs enfants suivis jusqu'à 6 ans</p> <p>Un prélèvement d'urine entre 6 et 18 SA.</p> <p>A 6 ans : test de QI non verbal et de compréhension orale</p>		<p>Médianes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Iodurie : 229,6 µg/L</li> <li>- Iodurie/créatininurie : 296,5 µg/g</li> </ul> <p>Prévalence ratio iodurie/créatininurie &lt;150 µg/g (déficit) : 12,3 %</p>		<p>Pas de corrélation entre une iodurie maternelle faible (&lt;150 µg/g) et le QI non verbal (après ajustement) ou la compréhension orale à 6 ans.</p>

Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
Hiéronymus <i>et al.</i> (2009)	Etude menée en France sur 330 FE (troisième trimestre de grossesse)	Parmi ces 330 FE, 22 ont déclaré prendre des compléments alimentaires enrichis en iode.	<p>Pour les 330 FE, prévalence de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carence sévère (iodurie &lt; 31 µg/l) : 17 % ;</li> <li>- Carence modérée (31 à 49 µg/l) : 22,1 %</li> <li>- Insuffisance (50 à 150 µg/L) : 47 %</li> <li>- Apports adéquats (150 à 249 µg/l) 8,8 %;</li> <li>- Apports excessifs (250 à 499 µg/L) : 3,9 %</li> <li>- Surcharge iodée (&gt;500 µg/L) : 1,5 % (n=5 dont une seule consommait un CA)</li> </ul> <p>Parmi les 22 FE consommant un CA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- carence : 18 FE</li> <li>- carence sévère : 4FE</li> </ul>		Pas de corrélation iodurie/bilan thyroïdien maternel, ni de facteurs maternels prédictifs de carence en iode.
(Hynes <i>et al.</i> 2013)	<p>Etude de cohorte sur 228 FE et leurs enfants suivis jusqu'à 9 ans</p> <p>1 à 3 prélèvements d'urine entre 8 et 41 SA</p> <p>Tests à 9 ans</p>		<p>Médiane iodurie : 81 µg/L</p> <p>Prévalence iodurie &lt;150 µg/l (déficit) : 71,1 %</p>		Par rapport aux enfants de mère ayant une iodurie > 150 µg/L, les enfants des mères présentant une iodurie <150 µg/g avaient des résultats plus faibles en orthographe, grammaire et littérature anglaise. Néanmoins après ajustement des facteurs confondants, seule l'association à l'orthographe restait significative.

Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
Nishiyama <i>et al.</i> (2004)	Etude sur 34 NN souffrant d'hypothyroïdie congénitale.	Pour les 15 cas d'hypothyroïdie liée à un apport excessif d'iode (algues) - groupe A : 2300 à 3200 µg/j (n=5) - Groupe B : 820 à 1400 µg/j (n=10)		Iode sérique - Groupe A : >17 µg/dL - Groupe B < 17 µg/dL	Sur les 34 cas d'hypothyroïdie, 15 ont été reliés à un apport excessif d'iode alimentaire (consommation d'algues).
O'Donnell <i>et al.</i> (2002)	Suite de l'étude de Cao <i>et al.</i> (1994)  Examen de 207 enfants en 1996 (enfants de mères traitées pendant la grossesse et enfants inclus dans l'étude à 2 ans ; âge moyen : 5,4 ans) et 192 en 1998 (enfants de mères traitées pendant la grossesse ; âge moyen 6,5 ans)	Schéma de l'étude de Cao <i>et al.</i> (1994)			Pas de différence significative entre les groupes traités pendant la grossesse ou à partir de 2 ans concernant la taille, l'audition,  Le périmètre crânien et les résultats aux tests psychomoteurs des enfants de mères traitées pendant le 1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse étaient significativement plus élevés que ceux des enfants de mères traitées au 3 <sup>ème</sup> trimestre ou les enfants traités à partir de 2 ans.  Un retard de langage significativement plus élevé a été noté chez les enfants non traités pendant la grossesse comparé à ceux dont les mères ont reçu de l'I.

Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
OMS (1996)	Revue bibliographique sur l'utilisation d'huiles iodées par des FE.	Doses de 100 à 480 mg d'iode avant ou pendant la grossesse.			Pas d'anomalie de la fonction thyroïdienne lors de l'accouchement et ultérieurement chez la mère et l'enfant en cas de consommation massive d'iode pendant la grossesse.
Pennington (1990)	Revue bibliographique listant 25 rapports relatant des effets indésirables chez le fœtus suite à l'ingestion de fortes quantités d'iode par la FE.				<p>Les effets observés chez les enfants sont principalement des goitres, des hypo- ou hyperthyroïdie. Des décès ont également été rapportés chez des enfants. La principale source d'iode est médicamenteuse avec des traitements pour asthme, hyper- ou hypothyroïdie ou tachycardie. Un cas implique la prise d'un complément alimentaire et deux concernent une application topique. Pour ces deux derniers types d'exposition, les effets décrits sont des hypothyroïdies.</p> <p>Les auteurs concluent qu'un apport en iode &lt;1000 mg/j est sans danger pour la population générale mais peut avoir des effets indésirables chez certaines personnes.</p>

Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
Pharoah <i>et al.</i> (1976)	Etude sur 106 femmes dont 66 FE, menée en Nouvelle-Guinée				Augmentation du risque de mortinatalité, de mortalité infantile et de crétinisme chez les enfants de femmes présentant une carence en iode sans signe clinique d'hypothyroïdie.
Qian <i>et al.</i> (2005)	Méta-analyse	Deux études comparant des enfants de FE ayant un statut adéquat en iode (IS) et de FE présentant un déficit en iode (ID) mais supplémentées pendant et après la grossesse  Vingt-et-une études comparant des enfants de FE exposées chroniquement à un déficit en iode et de FE présentant un déficit en iode mais supplémentées pendant et après la grossesse.			Pas de différence significative entre le QI des enfants des FE IS et ceux des FE ID supplémentées.  Dans les zones de déficit en iode sévère, le QI des enfants recevant de l'iode <i>in utero</i> et après la naissance était supérieur de 8,7 points au QI des enfants dont les mères étaient exposées chroniquement à un déficit en iode.
Sang <i>et al.</i> (2012)	Etude transversale sur 384 FE sans antécédent de maladie thyroïdienne. Prélèvement urinaire et sanguin au 3 <sup>ème</sup> trimestre.	Deux villes : - Ville 1 où les habitants ont un apport excessif en iode lié à une forte concentration d'iode dans l'eau consommée (617,80 µg/L) - Ville 2 : apport adéquat en iode (8,23 µg/ L d'eau)	Médiane - Ville 1 : 1240,70 µg/L - Ville 2 : 217,06 µg/L  Prévalence résultat > 500 µg/L (excès) - Ville 1 : 84,3 % - Ville 2 : 9,2 %		La prévalence de maladies thyroïdiennes telles que l'hypothyroïdie subclinique était significativement plus élevée chez les FE ayant un apport excessif en iode par rapport aux FE ayant un apport adéquat.



Référence	Type d'étude	Dose d'iode et durée d'apport	Statut / Iodurie maternelle	Iodurie ou iode sérique nouveau-né	Effets
Santiago <i>et al.</i> (2013)	Essai randomisé sur 131 FE ayant un apport insuffisant en iode incluses avant 10 SA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe 1 : sel iodé (SI) pour la cuisine et à table (n = 38)</li> <li>- Groupe 2 : SI + 200 µg de iodure de potassium (KI)/jour soit 150 µg d'iode (n = 55)</li> <li>- Groupe 3 : SI + 300 µg KI/j soit 230 µg d'iode (n = 38)</li> </ul> <p>Pas d'administration d'iode avant le début de l'étude.</p>	<p>1<sup>er</sup> trimestre (pas de différence significative entre les groupes):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Médiane : 109 µg/L</li> <li>- Moyenne : 131,4 µg/l</li> </ul> <p>Concentration significativement plus élevée au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et dans les groupes recevant du KI.</p>		<p>Pas de différence significative pour la fonction thyroïdienne maternelle ou sur le développement neurologique de l'enfant (évalué entre 6 et 18 mois).</p> <p>Tous groupes confondus, les FE ayant consommé du SI pendant au moins un an avant le début de leur grossesse avaient un volume thyroïdien significativement plus faible au 3<sup>ème</sup> trimestre et une iodurie significativement plus élevée au 1<sup>er</sup> trimestre.</p>
Zimmermann (2011)	Revue bibliographique				<p>Une carence maternelle sévère (iodurie médiane inférieure à 50 µg/jour) en iode <i>in utero</i> peut induire le crétinisme (neurologique ou myxœdémateux) pouvant se traduire par un retard mental, un strabisme, des troubles du langage, de l'audition, de l'activité motrice volontaire (diplegie spastique, parésie des membres inférieurs...), de la posture (ataxie, démarche spasmodique...), un retard de croissance et de maturation.</p>

## Annexe 7 : Compte-rendu de l'audition du Professeur Jean-Claude Souberbielle réalisée dans le cadre de l'auto-saisine 2013-SA-0240

Le professeur Jean-Claude Souberbielle est praticien hospitalier titulaire dans le service d'Explorations Fonctionnelles de l'hôpital Necker-Enfants Malades, co-responsable du laboratoire d'hormonologie. Il a été sollicité dans le cadre de l'auto-saisine sur les compléments alimentaires « grossesse » (2013-SA-0240), et plus particulièrement sur les cas d'hypercalcémies néonatales. Son intervention est retracée ci-dessous.

- **Métabolisme de la vitamine D**

La vitamine D existe sous deux formes : la vitamine D3 d'origine humaine ou animale et la vitamine D2 d'origine végétale. La D2 a une demi-vie plus courte que la D3 mais ces deux formes ont la même activité sur les récepteurs de la vitamine D présents dans tous les tissus. La vitamine D ingérée est transformée dans le foie en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] (demi-vie de 15 jours à trois semaines) dont la concentration est le marqueur du statut vitaminique D de l'individu. La 25(OH)D est ensuite transformée dans le tubule proximal rénal en 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>D] (demi-vie de 3 semaines) dont le dosage est difficile et ne permet pas d'évaluer le statut vitaminique en raison d'une importante régulation. Ces différentes formes de vitamine D sont transportées par la « *vitamin D binding protein* » (DBP) qui a une affinité 10 à 15 fois plus forte pour la 25(OH)D que pour la 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

La vitamine D est inactivée par la 24-hydroxylase qui transforme la 1,25(OH)<sub>2</sub>D en 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D, et la 25(OH)D en 24,25(OH)<sub>2</sub>D, formes inactives et hydrosolubles éliminées dans les urines.

- **Fonctions de la vitamine D**

Le calcitriol contribue à l'homéostasie calcique en jouant, selon le statut calcique de l'individu, sur l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, sur la réabsorption du calcium au niveau rénal, et sur la minéralisation osseuse.

- **Particularités de la femme enceinte et du fœtus**

Chez la femme enceinte, le métabolisme de la vitamine D est perturbé et la concentration de calcitriol est 2 à 2,5 fois plus élevée que chez les femmes non enceintes mais une augmentation de la DBP permet de maintenir une calcémie normale. Le fœtus dépend du statut vitaminique D de la mère, néanmoins la concentration de calcidiol du nouveau-né correspond environ à la moitié de la concentration de calcidiol de la mère (Brannon et Picciano 2011). Chez le fœtus, les concentrations de calcium et de phosphore sont régulées par la *PTH related protein* (PTHrP) qui n'est, en général, plus sécrétée après la naissance.

- **Recommandations nationales et internationales**

Des recommandations nationales (Vidailhet *et al.* 2012) et internationales (Holick *et al.* 2011) ont été établies pour une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse et dans l'enfance. Néanmoins, une étude publiée en 2012 met en évidence que les recommandations de supplémentation chez les enfants ne sont pas correctement suivies en France (Mallet *et al.* 2012).

- **Causes d'hypercalcémie associée à une PTH basse**

Un cancer ou une hyperthyroïdie peuvent entraîner une hypercalcémie.

Une surcharge en vitamine D entraîne une saturation des DBP par la 25(OH)D et une libération de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D qui est 1000 fois plus active que la 25(OH)D. Une hypercalcémie n'apparaît que pour des concentrations sériques en calcidiol supérieures à 150 ng/mL (Hathcock *et al.* 2007). La concentration de calcidiol du fœtus étant la moitié de la concentration maternelle, la probabilité



qu'une surcharge maternelle en vitamine D induise une hypercalcémie chez le nouveau-né est faible.

En 2011, une mutation génétique touchant le gène *cyp24A1* (dont la protéine qui en est issue inactive la vitamine D) a été mise en évidence (Schlingmann *et al.* 2011). Elle a depuis été étudiée par plusieurs auteurs (Colussi *et al.* 2014; Dauber *et al.* 2012; Molin *et al.* 2015). Cette mutation empêche donc l'inactivation de la vitamine D et peut ainsi entraîner des hypercalcémies. La transmission de cette mutation est toutefois récessive.

- Une mutation homozygote serait retrouvée chez une personne sur 250 000 et entraîne une hypercalcémie même pour des doses faibles de vitamine D.
- La proportion de personnes hétérozygotes n'est en revanche pas connue. Un enfant hétérozygote peut présenter une hypercalcémie in utero si la mère est hypercalcémique (homozygote). Dans ce cas, l'hypercalcémie serait modérée et la PTH freinée. Que l'enfant soit supplémenté ou non en vitamine D à la naissance, sa calcémie se normaliserait alors en quelques jours.

L'hypercalcémie induite peut entraîner une néphrocalcinose dans les trois à six mois de vie. Néanmoins, l'expression clinique de cette mutation semble régresser pendant l'enfance. Chez l'adulte, cette mutation peut être mise en évidence à l'occasion d'un traitement médicamenteux par de la vitamine D.

Les granulomatoses peuvent entraîner une hypercalcémie (Kallas *et al.* 2010) en induisant une sur-activation de la vitamine D par une dérégulation de son hydroxylation. Il peut s'agir de pathologies néonatales qui régressent spontanément mais qui peuvent induire une hypercalcémie même pour des doses classiques de vitamine D.

Il est à noter que des apports en calcium inférieurs aux limites de sécurité n'entraînent pas d'hypercalcémie et qu'aucune pathologie induisant une hypercalcémie par la seule consommation de calcium n'a été mise en évidence jusqu'à présent.

- **Cas de nutrivigilance**

Au regard des informations disponibles dans les cas de nutrivigilance, les hypercalcémies peuvent être liées à trois éléments :

- une hypersensibilité à la vitamine D par mutation du gène *cyp24A1* (hypercalcémie franche, PTH diminuée, hypercalciurie, phosphaturie haute ou normale haute, 25(OH)D normale haute, 1,25(OH)<sub>2</sub>D haute ou normale haute) ;
- une granulomatose (absence de régulation de l'activation de la vitamine D par hydroxylation) ;
- un excès de PTHrp (hypophosphatémie).

- **Conclusions du Pr Souberbielle**

- Il n'est pas préconisé une surveillance de la calcémie ou de la calciurie lors d'une supplémentation en vitamine D.
- De nombreuses études associent une déficience maternelle en vitamine D à certaines pathologies de la grossesse (pré-éclampsie...) ou les paramètres anthropométriques du nouveau-né (poids et de la taille). D'autres études ont montré l'effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine D, notamment chez l'enfant (croissance et minéralisation) ou le sujet âgé (diminution du risque de chute et de fracture). Cette supplémentation devrait idéalement passer par un enrichissement des aliments et non par la prise de compléments alimentaires.
- En cas d'hypercalcémie néonatale associée à une PTH basse et une hypercalciurie, et après avoir exclu les autres causes, la mutation du gène *cyp24A1* devrait être recherchée chez le nouveau-né. Si une mutation homozygote est avérée, l'enfant ne devra alors plus recevoir de dose élevée de vitamine D et l'exposition au soleil devra être limitée. En l'absence de données scientifiques pour les mutations hétérozygotes, les enfants la présentant devraient également être suivis avec attention. De petites doses pourraient lui

être administrées en hiver. La mutation devrait également être recherchée chez les deux parents en vue d'une future grossesse.





Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
14 rue Pierre et Marie Curie  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) / [@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)