

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 octobre 2022

NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relative à l'application au cholécalciférol (vitamine D3) des dispositions relatives aux substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne au titre de la loi n° 2020-105 du 10 février 2020 dite « loi AGECE »¹

L'Anses a été saisie le 30 mai 2022 par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) pour la réalisation de l'appui scientifique et technique suivant : Saisine relative à la substance cholécalciférol (vitamine D3) dans le cadre de la mise en œuvre des dispositions de l'article 13-II de la loi n° 2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire, dite « loi AGECE », concernant la mise à disposition du public des informations permettant d'identifier les perturbateurs endocriniens (PE) dans un produit.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Dans le cadre de l'article 13-II de la loi AGECE et de son décret d'application n° 2021-1110 du 23 août 2021 relatif à la mise à disposition des informations permettant d'identifier les perturbateurs endocriniens dans un produit, et sur la base de l'avis de l'agence du 25 mars 2021 (Anses 2021e), deux arrêtés sont prévus :

- l'un (appelé par l'article R. 5232-19 du Code de la santé publique) fixant, sur proposition de l'Anses, la liste des substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne qualifiées, selon le niveau de preuve scientifique, d'avérées, de présumées ou de suspectées et la liste des catégories de produits présentant un risque d'exposition particulier ;
- l'autre (appelé par l'article R. 5232-20 du Code de la santé publique) précisant les modalités relatives au contenu et aux conditions de présentation des informations.

¹ Annule et remplace la version du 29 septembre 2022. La modification apportée est présentée dans le tableau de l'annexe 1.

Le projet d'arrêté fixant la liste des substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne comporte les substances identifiées SVHC (*Substances of Very High Concern*) pour leurs effets de perturbation endocrinienne au titre du règlement (UE) n°1907/2006 REACH auxquelles sont ajoutées les substances actives biocides (dont le cholécalciférol) et phytopharmaceutiques identifiées comme étant des PE dans le cadre de l'évaluation du dossier soumis en vue de leur autorisation.

S'agissant du cholécalciférol (ou vitamine D3 ; CAS 67-97-0), sa caractérisation en tant que PE a été établie dans le cadre de son évaluation au titre du règlement biocides (UE) n°528/2012 pour un usage rodenticide. Dans ce cadre, le cholécalciférol, remplissant les critères d'identification mentionnés dans le règlement (UE) n°2017/2100², a rejoint la liste des substances identifiées comme PE au niveau européen publiée sur le site Edlists.org (liste I), expliquant l'inscription de cette substance en annexe du projet d'arrêté. Cette démarche est cohérente avec les principes de hiérarchisation associés à la liste de substances d'intérêt publiée par l'Anses (Anses 2021c), qui encouragent au vu du caractère récent des travaux d'évaluation du danger PE des substances, à mutualiser les résultats issus de différents domaines.

Dans un autre contexte réglementaire, la vitamine D figure dans le règlement (CE) n°1925/2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires, et plus précisément dans son annexe I relative aux vitamines et substances minérales pouvant être ajoutées aux denrées alimentaires, qui constitue, au sens réglementaire, une liste positive.

Dans ce contexte, il est demandé à l'Anses d'explicitier les propriétés de la vitamine D, tant au regard de ses bénéfices nutritionnels que des risques sanitaires qu'elle peut entraîner, notamment celles relatives à son action sur le système endocrinien. La présente note vise donc à apporter aux ministères concernés une synthèse des connaissances scientifiques disponibles à ce jour, leur permettant de prendre les arrêtés énoncés plus haut dans l'intérêt de la santé publique.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

Le profil toxicologique du cholécalciférol s'appuie sur le rapport européen d'évaluation établi dans le cadre du règlement Biocides, pour son usage rodenticide³ et dont il reprend des synthèses ou extraits ; pour tout besoin de précision, l'Anses invite à se reporter à ce rapport.

Les rappels sur le concept de perturbation endocrinienne reposent sur les travaux de deux experts rapporteurs, membres du Groupe de travail « Perturbateurs endocriniens » mis en place par l'Anses et rattaché au Comité d'experts spécialisé « Substances chimiques visées par les règlements Reach et CLP⁴ ». Plus largement, il est également fait référence aux avis de l'Anses, émanant de ces mêmes collectifs, relatifs aux critères scientifiques définissant les PE (Anses 2016a, 2021c, d) ou à ceux d'autres agences.

² <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R2100&from=EN>

³ Aux doses biocides, le cholécalciférol provoque une hypercalcémie entraînant la mort des rongeurs dans les 3 à 10 jours suivant leur exposition.

⁴ Règlement (UE) n°1272/2008 dit CLP : *Classification, Labelling and Packaging* (Classification, étiquetage, emballage)

La synthèse sur les bénéfices et les risques nutritionnels du cholécalciférol se fonde sur les travaux déjà réalisés par l'Efsa et l'Anses.

De plus, l'agence a auditionné le Pr Jean-Claude Souberbielle, spécialiste reconnu pour ses travaux sur la vitamine D, afin de recueillir les éléments scientifiques les plus à jour sur son métabolisme, ses mécanismes d'action et son intérêt nutritionnel. Le Pr Souberbielle était d'ailleurs intervenu, au nom et pour le compte d'un groupement d'experts représentant différentes sociétés savantes, tant auprès de l'Agence que du ministère de la santé au moment de la diffusion du projet d'arrêté mentionné ci-dessus, pour se mettre à leur disposition.

L'Anses a également consulté différentes agences du Casa (Comité d'animation du système d'agences) sur une version en projet de cette note d'appui scientifique et technique. Les réponses reçues ont été prises en compte⁵.

Enfin, et bien qu'il ne s'agisse pas d'une expertise en évaluation de risques sanitaires mais d'une mise en perspective de connaissances existantes, l'Anses a souhaité consulter formellement les experts du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » (mandat 2018-2022) et du Groupe de travail pérenne « Perturbateurs endocriniens » sur la base des éléments scientifiques, hors conclusion, de la version post-consultation. Les commentaires reçus ont également été pris en compte.

Après avoir exposé le profil toxicologique du cholécalciférol, en pointant notamment ses effets potentiellement délétères par son action sur le système endocrinien, la présente note rappellera ce que sont les PE. Enfin, la note dressera un bilan des connaissances sur les bénéfices du cholécalciférol pour la santé et sur ses risques en cas d'insuffisance d'apports ou, au contraire, de surdosages accidentels.

Au-delà du cholécalciférol, la note évoquera le cas de nutriments analogues susceptibles par leur mécanisme d'action d'interférer avec le système endocrinien.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Le profil toxicologique du cholécalciférol

Le profil toxicologique présenté ci-dessous s'appuie sur le rapport européen d'évaluation établi dans le cadre de l'inscription du cholécalciférol à l'annexe I du règlement (UE) n°528/2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides⁶ pour son usage rodenticide (Echa 2018). Ce rapport se fonde sur l'évaluation du dossier du pétitionnaire par la Suède, nommée état membre rapporteur pour cette substance. Comme prévu par le règlement biocide, ce rapport a été utilisé pour produire l'avis du Comité des produits biocides de l'Agence européenne des produits chimiques (Echa) préalable à la décision d'autorisation de la substance (Echa 2017)

⁵ Réponses reçues de l'ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments), de SpF (Santé publique France), du HCSP (Haut conseil de santé publique) et de l'InCA (Institut national du cancer)

⁶ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0528&from=EN>

3.1.1. Toxicocinétique

L'abondance de données disponibles chez l'Homme permettent d'établir les caractéristiques toxicocinétiques suivantes.

Le cholécalciférol est rapidement absorbé au niveau intestinal avec néanmoins une grande variabilité interindividuelle (taux d'absorption compris entre 55 % et 99 % chez le sujet sain). Il est métabolisé par le foie en 25-hydroxycholécalciférol (25(OH)D ou calcidiol), qui est alors transporté par une protéine plasmatique, la DBP (*vitamin D Binding Protein*), jusqu'aux reins où se poursuit la métabolisation en 1,25-dihydroxycholécalciférol (1,25(OH)₂D ou calcitriol), qui constitue la forme biologiquement active de la vitamine D.

Compte tenu de sa lipophilie, le cholécalciférol se distribue dans les tissus adipeux. Sa demi-vie plasmatique est de 4 à 5 jours, tandis que celle du 25(OH)D est de 15 à 30 jours et celle du 1,25(OH)₂D est d'environ 14 heures.

L'excrétion des métabolites du cholécalciférol est principalement biliaire donc fécale et, dans une moindre mesure, urinaire.

3.1.2. Toxicité aiguë

Les valeurs de DL50⁷ par voie orale observées chez le rat sont de 35 mg/kg chez le mâle et 47 mg/kg chez la femelle. Les principaux effets aigus observés sont neurotoxiques, potentiellement consécutifs à une hypercalcémie compte tenu de l'hypercalcinoïse observée à l'autopsie dans différents organes (cœur, rate, reins et vaisseaux sanguins) à partir de 25 mg/kg.

3.1.3. Toxicité à doses répétées

D'après les données chez l'Homme recensées par l'Efsa, l'hypercalcémie est l'effet critique sur lequel est fondée une NOAEL⁸ de 4,2 µg/kg p.c./j.

Chez le rat, l'hypercalcémie s'accompagne d'atteintes rénales et surrénales, observées dans des études sur 28 jours et sur 90 jours par voie orale. Une légère augmentation de la calcémie (+ 4 %) est observée dans l'étude de 90 jours à partir de la dose de 0,06 mg/kg p.c./j. Compte tenu de la faible amplitude de cette augmentation, cette dose est davantage considérée comme une NOAEL que comme une LOAEL⁹. Toutefois, considérant que des atteintes rénales (dégénérescence et dilatation tubulaires) sont observées à cette dose, le rapport d'évaluation n'exclut pas la possibilité que la NOAEL puisse être réduite à 0,012 mg/kg p.c./j (dose encore trois fois supérieure à la NOAEL identifiée chez l'Homme).

3.1.4. Génotoxicité

Pour mémoire, la stratégie de test préconisée par l'Efsa pour évaluer la génotoxicité des substances alimentaires se décline en plusieurs étapes (Efsa 2011). La première étape s'appuie sur deux tests *in vitro* : un test d'Ames et un test du micronoyau. Si aucun n'est positif, la substance est considérée comme non génotoxique. Si l'un d'eux est équivoque, d'autres

⁷ DL50 : Dose létale médiane, tuant 50 % des animaux dans les 14 jours suivant une administration unique.

⁸ NOAEL : *No observed adverse effect level* (Dose maximale n'entraînant pas d'effet biologique ou sanitaire néfaste statistiquement significatif par rapport au groupe témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, il s'agit de la dose testée qui précède directement la LOAEL).

⁹ LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

tests *in vitro* sont nécessaires pour clarifier le résultat global. Si l'un des tests est clairement positif, des tests *in vivo* sont requis. Dans le cas du cholécalférol, trois types de tests *in vitro* ont été menés (tests d'Ames, test de mutation génique sur cellules de mammifères et test des aberrations chromosomiques). Un test d'Ames s'est révélé positif. Une étude *in vivo* combinant un test des comètes et un test du micronoyau s'est révélée négative sur le volet « micronoyau » (avec un doute sur l'exposition des cellules de moelle osseuse faisant l'objet du test) et positive sur le volet « comètes » étudié sur des hépatocytes. Au vu de l'ensemble de ces données, le Comité d'évaluation des risques (*Risk Assessment Committee* ou RAC de l'Echa) a estimé, au regard du poids de la preuve, que le **cholécalférol ne remplissait pas les critères de classification** définis par le règlement CLP **pour considérer le cholécalférol comme génotoxique.**

3.1.5. Cancérogénicité

Il n'existe pas d'étude de cancérogenèse permettant d'analyser l'effet de doses supraphysiologiques sur la prolifération cellulaire pendant la durée de vie entière d'animaux. En revanche, dans une étude menée sur 26 semaines, des rats exposés à une dose de 0,25 mg/kg p.c./j ont développé des nodules hyperplasiques des surrénales et des phéochromocytomes. Ces observations ont conduit à identifier une NOAEL à 0,125 mg/kg p.c./j. Néanmoins, l'apparition d'effets néoplasiques à cette dose ne saurait être exclue au-delà de 26 semaines d'exposition. Au vu de ces éléments, le Comité d'évaluation des risques a conclu en décembre 2016 que le **cholécalférol ne pouvait pas être classé en l'état comme agent cancérogène.**

3.1.6. Fertilité et toxicité développementale

Les données toxicologiques relatives à la fertilité et au développement sont rares et insuffisantes pour explorer le potentiel reprotoxique du cholécalférol. Le pétitionnaire du dossier de demande d'inscription du cholécalférol à l'annexe I du règlement « biocides » a plaidé pour une exemption d'essai en invoquant l'abondance de données obtenues sur les populations humaines soutenant l'absence d'effet néfaste de la vitamine D3 sur la reproduction et le développement chez l'être humain, jusqu'à la plus forte dose étudiée pendant la grossesse (100 µg/j). Il s'est appuyé également sur l'argument qu'une exposition au cholécalférol dans le cadre d'un usage biocide constituerait un ajout marginal au regard de l'exposition globale. Au vu de ces éléments, le Comité d'évaluation des risques a conclu en décembre 2016 que le **cholécalférol ne pouvait pas être classé en l'état comme agent toxique pour la reproduction.**

3.1.7. Neurotoxicité

Il n'existe aucune étude ciblant spécifiquement la neurotoxicité. En revanche, quelques effets fonctionnels ont été observés chez les rats exposés pendant 90 jours à la plus forte dose (0,06 mg/kg p.c./j) : diminutions de l'étalement de la patte posée et de la force de préhension chez les mâles et diminution de l'activité motrice chez les femelles. Toutefois, ces effets n'affectent chacun qu'un seul des deux sexes. De plus, considérant qu'ils ne sont pas associés à des lésions histologiques des tissus nerveux et surviennent à des doses marquées par une hypercalcémie avec calcification des organes, **les effets observés traduisent davantage une toxicité générale plutôt qu'une neurotoxicité** spécifique.

3.1.8. Propriétés de perturbation endocrinienne

Le rapport d'évaluation « biocides » considère que le cholécalciférol est une pro-hormone, dont le métabolite actif joue un rôle majeur dans l'homéostasie phosphocalcique. De plus, il induit une hypercalcémie et une calcification des tissus chez le rat. Dans ce contexte, le rapport estime que les critères des sections A et B de l'annexe du règlement (UE) n°2017/2100, définissant **les critères scientifiques pour la détermination du caractère PE de la substance, au sens du règlement biocide, sont remplis.**

3.2. Les perturbateurs endocriniens

3.2.1. Définitions

Depuis la déclaration de la conférence de Wingspread en 1991¹⁰, qui a énoncé le concept de perturbateurs endocriniens, plusieurs définitions des PE ont été élaborées. La définition donnée par l'Organisation Mondiale de la santé en 2002 est la plus communément admise : « *Un perturbateur endocrinien (PE) désigne une substance ou un mélange **exogène** qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations* ».

Pour le Ministère de la Santé et de la Prévention, « *un Perturbateur Endocrinien (PE) est une substance chimique d'origine naturelle ou synthétique, **étrangère à l'organisme** et susceptible d'interférer avec le fonctionnement du **système endocrinien**, c'est-à-dire des cellules et organes impliqués dans la production des hormones et leur action sur les cellules dites « cibles » via des récepteurs. Les PE dérèglent le fonctionnement hormonal des organismes vivants, et ont ainsi des **effets néfastes** sur l'environnement et sur la santé humaine.* »¹¹

La notion de substance « étrangère à l'organisme » va au-delà du caractère « exogène » car elle englobe tous les xénobiotiques, excluant ainsi de cette définition des PE les substances exogènes ayant un rôle physiologique, telles que les nutriments.

Les PE, à l'instar de toutes les substances actives sur le système endocrinien ou EAS¹² telles que définies par l'Efsa (Efsa 2013), peuvent agir schématiquement à trois niveaux (Gore *et al.* 2015, La Merrill *et al.* 2020). Ils peuvent ainsi :

- modifier la production ou la sécrétion de l'hormone en agissant sur les cellules endocrines ;
- agir sur la biodisponibilité de l'hormone en agissant sur son métabolisme ou sur les protéines de transport plasmatiques de l'hormone ;
- agir au niveau de cellules cibles et exercer une activité agoniste ou antagoniste de l'hormone en se liant aux récepteurs de cette hormone ou en modifiant les voies de signalisation de cette hormone.

¹⁰ <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-76514.html>

¹¹ [https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens#:~:text=Un%20Perturbateur%20Endocrinien%20\(PE\)%20est,impliqu%C3%A9s%20dans%20la%20production%20des](https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens#:~:text=Un%20Perturbateur%20Endocrinien%20(PE)%20est,impliqu%C3%A9s%20dans%20la%20production%20des)

¹² EAS : *Endocrine Active Substance*

L'enjeu de l'évaluation scientifique conduisant à déterminer les substances répondant à la définition des PE de l'OMS est d'identifier, parmi les EAS, celles qui du fait de leur activité sur le système endocrinien, conduisent à un effet délétère (Anses 2021c).

Par ailleurs, une caractéristique de certaines substances identifiées comme PE est qu'elles peuvent avoir des effets préoccupants à faibles doses, distincts des effets observés à plus fortes doses dans les études de toxicologie classiques (Vandenberg *et al.* 2012). Pour de telles substances, l'évaluation des risques par les méthodes classiques peut être inappropriée, sauf à disposer de données scientifiques sur la forme de la relation exposition / effets.

Ceci avait notamment contribué à la construction de la position de l'Anses à travers différents avis (Anses 2016a, 2021d) pour recommander la mise en place du caractère PE comme une classe de danger, notamment dans le cadre du règlement CLP, et à préconiser une gestion adaptée dans différents règlements sectoriels selon les usages et les populations (par ex. règlement sur les jouets).

3.2.2.Éléments d'endocrinologie

Toutes ces définitions font référence au « système endocrinien » ou à « l'endocrinologie » ou aux « hormones ».

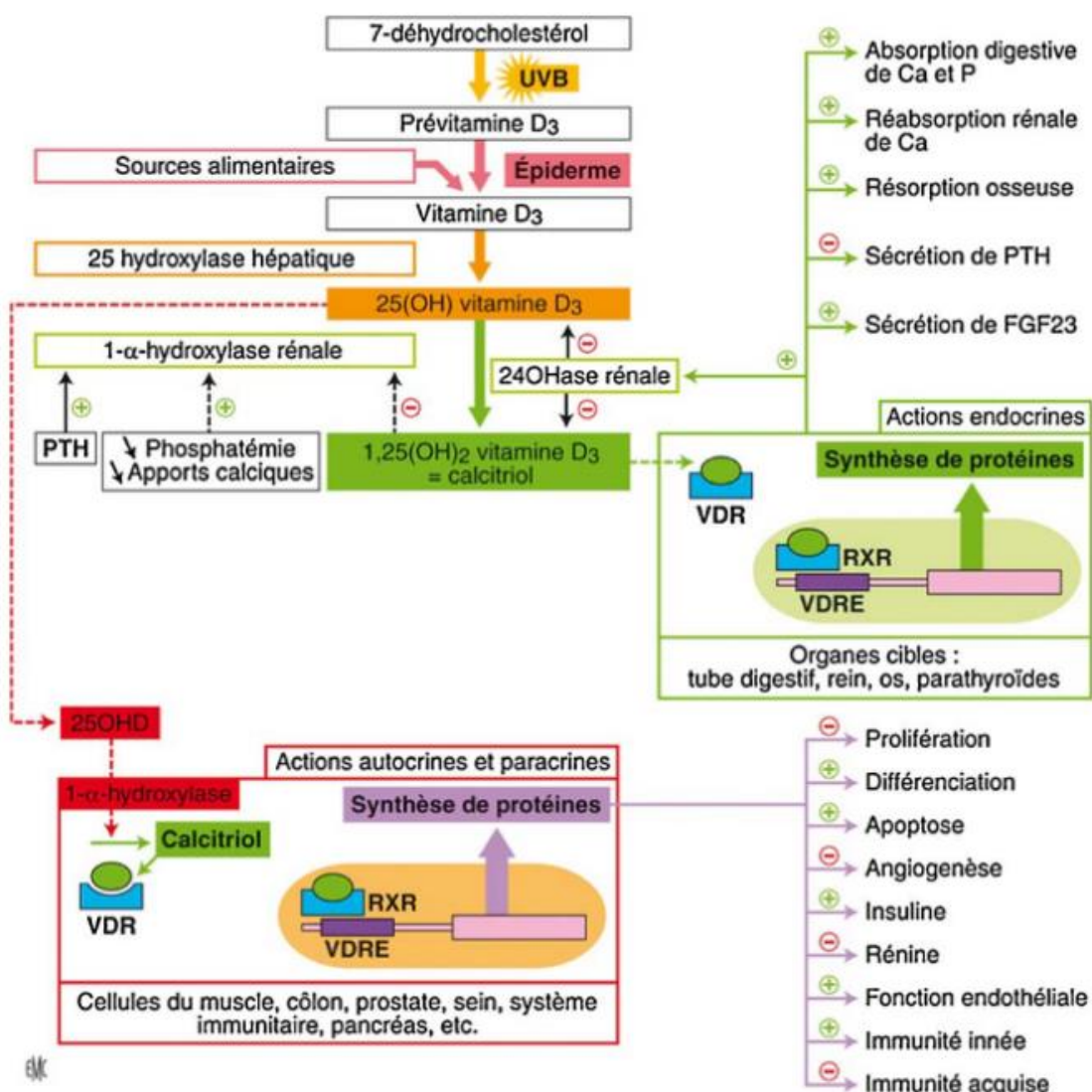
Dans la définition historique, une hormone est une molécule produite par des cellules endocrines qui agit à distance, grâce à la circulation sanguine, sur d'autres cellules appelées « cellules cibles » dont elle contrôle le développement et/ou les fonctions. L'hormone agit sur la cellule cible en se liant à des récepteurs hormonaux spécifiques. La sécrétion des hormones est constamment ajustée aux besoins de l'organisme par des systèmes de régulations physiologiques.

Ce principe est aujourd'hui nuancé par deux notions couramment admises :

- les cellules endocrines ne sont pas obligatoirement regroupées en un organe appelé « glande endocrine » ;
- les hormones n'atteignent pas toujours des cellules cibles situées à distance par la voie sanguine. L'hormone peut en effet agir au sein même de l'organe qui l'a produite. Cette extension de l'endocrinologie au sens strict (transport de messageur par la circulation sanguine) à la paracrinologie et à l'autocrinologie¹³ (diffusion à l'intérieur de l'organe) ouvre donc considérablement le champ disciplinaire de l'endocrinologie et par conséquent des perturbateurs endocriniens.

Dans le cas du cholécalciférol, l'hormone active (calcitriol) est produite dans de nombreux organes au sein desquels elle diffuse et agit (figure 1).

¹³ On parle de régulation paracrine quand l'hormone agit sur un type cellulaire différent de celui qui l'a sécrétée, après simple diffusion dans le liquide interstitiel de l'organe (ex. la testostérone produite par les cellules de Leydig agissent sur les cellules de Sertoli voisines). On parle de régulation autocrine lorsqu'une cellule est elle-même la cible de l'hormone qu'elle sécrète (ex. cellules de la granulosa du follicule ovarien).



Sigles utilisés dans la figure : FGF23 (*fibroblast growth factor 23*), PTH (parathormone), RXR (récepteurs de l'acide rétinoïque), VDR (*Vitamin D receptor*), VDRE (*Vitamin D-response element*)

Figure 1 : Voies de régulation du métabolisme phosphocalcique par la vitamine D
(Courbebaisse et Souberbielle 2011)

3.2.3. Critères d'identification généraux des PE et cas du règlement biocide

En cohérence avec la définition de l'OMS, pour qu'une substance soit considérée comme un PE, elle doit remplir trois critères :

- 1) la substance doit provoquer des effets néfastes sur la santé (volet santé humaine) ou sur des populations dans la faune sauvage (volet environnement) ;
- 2) la substance doit interagir avec le système endocrinien ;
- 3) cette interaction doit être la cause des effets néfastes observés.

Ces critères sont également ceux qui ont été retenus par l'Anses dans le cadre de son avis définissant une méthodologie d'évaluation du caractère perturbateur endocrinien des substances chimiques (Anses 2021c) et découlent notamment des travaux communs JRC/Efsa/Echa.

Sur un plan réglementaire, ces critères ont été définis par la Commission européenne le 15 juin 2016 puis rejetés par le Parlement européen en 2017 avant d'être finalement repris par la Commission européenne le 19 avril 2018 dans le règlement (UE) n°2018/605¹⁴ et le règlement délégué (UE) n°2017/2100 qui définissent respectivement les critères pour identifier une substance active phytopharmaceutique et biocide en tant que PE. En application du règlement (UE) 528/2012 relatif aux produits biocides, le règlement délégué (UE) 2017/2100 du 4 septembre 2017 reprend ces critères en les déclinant dans son annexe pour les substances perturbant le système endocrinien humain (partie A) et pour les substances perturbant celui des organismes non cibles des produits biocides (partie B).

Dans ce contexte, le cholécalciférol a été évalué comme remplissant les trois critères puisqu'il peut provoquer une hypercalcémie dont les conséquences peuvent être délétères chez l'être humain et le rat (critère 1) ; il interagit avec le système endocrinien en se comportant comme une préprohormone, conduisant à la formation de calcitriol, qui est lui-même une hormone qui se fixe sur des récepteurs distants et régule la production d'autres hormones, telles que la parathormone dont il inhibe la sécrétion (critère 2) ; l'hypercalcémie résulte de son action sur le système endocrinien (critère 3).

Toutefois, dans le cadre de la réglementation sur les substances actives biocides, ces critères s'appliquent à toutes les substances actives, sans tenir compte de leur caractère endogène ou « étranger à l'organisme ».

Au vu de ces éléments, il apparaît que **l'application des critères d'identification définis par le règlement (UE) n°2017/2100 au cholécalciférol conduit à l'identifier en tant que substance active biocide répondant à la définition de PE** (Anses 2021b).

3.3. Bénéfices et risques du cholécalciférol

3.3.1. Généralités

La vitamine D désigne deux molécules : l'ergocalciférol (ou vitamine D2) synthétisé par les plantes) et le cholécalciférol (ou vitamine D3) synthétisé par les animaux et notamment par l'Homme (Figure 2). Tous deux suivent les mêmes voies métaboliques conduisant à leur conférer une activité biologique équivalente.

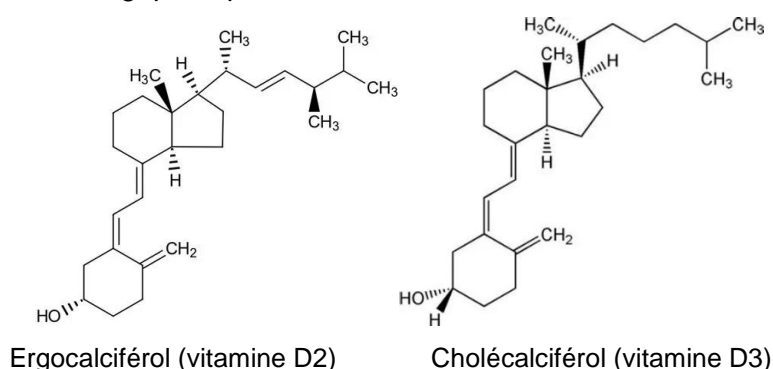


Figure 2 : Formules moléculaires de l'ergocalciférol et du cholécalciférol

¹⁴ Règlement (UE) 2018/605 du 19 avril 2018 modifiant l'annexe II du règlement (CE) n°1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:02018R0605-20180420>

Le cholécalciférol, qu'il soit alimentaire ou issu de la synthèse cutanée, est hydroxylé au niveau hépatique en 25-hydroxycholécalciférol (25(OH)D ou calcidiol), qui constitue la forme de réserve dans l'organisme. Celle-ci est transportée au niveau rénal où elle est à nouveau hydroxylée en 1,25-dihydroxycholécalciférol (1,25(OH)₂D ou calcitriol), qui est la forme biologiquement active.

Le cholécalciférol alimentaire est apporté par la consommation de poisson gras (le hareng fumé en contient 22 µg/100 g et la sardine en contient 14 µg/100 g)¹⁵, d'abats (le foie de veau en contient 2,52 µg/100 g) et de jaune d'œuf (2,11 µg/100 g) pour ne citer que quelques sources. Outre le cholécalciférol, ces aliments apportent également des petites quantités de 25(OH)D (Schmid et Walther 2013).

Le cholécalciférol résulte d'une synthèse cutanée par les cellules profondes de l'épiderme sous l'action du rayonnement ultraviolet B (UVB). L'intensité de cette synthèse dépend de la latitude du lieu de vie, de la saison, de l'âge, de la pigmentation cutanée, de la présence ou non d'écrans (vêtements, crème solaire).

3.3.2. Bénéfices de la vitamine D

La vitamine D contribue principalement au maintien de l'homéostasie phosphocalcique, avec le concours de l'hormone parathyroïdienne, appelée également parathormone (PTH) et assure une minéralisation de certains tissus (os, cartilage et dents) pendant et après la croissance (Anses 2021a). La figure 1 résume les principales voies de régulation du métabolisme phosphocalcique par la vitamine D.

Chez les personnes dont le statut en vitamine D est insuffisant, il apparaît ainsi qu'une supplémentation quotidienne en vitamine D avec des doses de 20 µg/j (800 UI/j) réduit le risque de fractures périphériques (telles que celles du col du fémur) (Bischoff-Ferrari *et al.* 2012) et de chutes (Bischoff-Ferrari *et al.* 2019), en particulier lorsqu'il est associé à des apports calciques suffisants (Weaver *et al.* 2016). En plus de son rôle dans le maintien de l'équilibre phosphocalcique indispensable aux tissus minéralisés, la vitamine D semble participer à la réponse du système immunitaire en réduisant notamment le risque d'infections respiratoires (Martineau *et al.* 2017). Elle jouerait également un rôle dans l'équilibre métabolique en réduisant le risque de prééclampsie chez les femmes enceintes (Palacios, Kostyuk et Peña-Rosas 2019) et la pression artérielle (modestement mais significativement) chez des personnes hypertendues et déficitaires en vitamine D (Chen 2022). Selon certains auteurs, la supplémentation en vitamine D permettrait également d'améliorer l'espérance de vie des patients atteints de cancer (Keum *et al.* 2022)¹⁶. La vitamine D contribue à diminuer le risque de développer des maladies auto-immunes (Hahn *et al.* 2022). De plus, son effet neuroprotecteur est également évoqué (Cortés-Albornoz *et al.* 2021).

En résumé, ces travaux (dont seulement quelques références sont citées dans cette note qui ne prétend pas à l'exhaustivité) suggèrent un bénéfice apporté par un apport journalier de vitamine D permettant la couverture des besoins, ainsi que des risques sur la santé en cas de carence. L'Anses rappelle néanmoins que cet apport est à considérer pour l'ensemble des

¹⁵ Teneurs issues des tables du Ciquial (<https://ciquial.anses.fr/>)

¹⁶ Ce bénéfice est actuellement controversé au vu du rapport de l'Institut national du cancer (Inca) relatif à l'impact des facteurs nutritionnels pendant et après le cancer soulignant que la vitamine D n'est pas un facteur nutritionnel concluant pour faire des recommandations aux patients atteints de cancer (INCA 2020).

sources : la production endogène, les apports alimentaires par des choix adaptés et, en cas d'insuffisance des deux premières, une supplémentation ou une consommation d'aliments enrichis.

En se basant sur l'hypothèse d'une synthèse endogène nulle à défaut de pouvoir la quantifier compte tenu de sa grande variabilité (dépendant notamment des saisons, de la situation géographique, des caractéristiques individuelles...), une valeur de 15 µg de cholécalciférol/j a été retenue en 2016 par l'Efsa comme apport satisfaisant (*adequate intake*), permettant aux hommes comme aux femmes, à partir de l'âge de plus de 1 an, d'atteindre le seuil de concentration sérique de 25(OH)D de 50 nmol/L (ou 20 ng/mL), considéré comme adéquat. Cette valeur a été endossée par l'Anses en mars 2021 comme valeur nutritionnelle de référence (Anses 2021b). Compte tenu de la grande variabilité du besoin en vitamine D en fonction des individus (notamment du fait de l'âge et de la couleur de la peau), du temps passé à l'extérieur et de la latitude du lieu de vie, une approche individualisée de la couverture du besoin est à privilégier.

La couverture des besoins des enfants fait l'objet d'une attention particulière et a conduit à mettre en place une supplémentation systématique des enfants en prévention du rachitisme. Des recommandations ont été élaborées par la Société française de pédiatrie (Vidailhet *et al.* 2012) et ont été récemment mises à jour par des représentants de différentes sociétés savantes¹⁷, conduisant à recommander une supplémentation des enfants de 0 à 18 ans par des doses de vitamine D comprises entre 400 et 800 UI¹⁸ par jour ou à défaut, pour les enfants à partir de 2 ans, par quatre doses annuelles de 50 000 UI ou par deux doses annuelles de 80 000 à 100 000 UI (Bacchetta *et al.* 2022).

3.3.3. Risques induits par un surdosage de cholécalciférol

En cas d'apport excessif de cholécalciférol, la surproduction de 1,25(OH)₂D induit une augmentation de la calcémie qui active une enzyme rénale, la 24-hydroxylase (figure 1). Celle-ci transforme le 25(OH)D et le 1,25(OH)₂D en métabolites inactifs, les 24,25(OH)₂D et 1,24,25(OH)₃D respectivement (Jones, Prosser et Kaufmann 2012). Ce mécanisme de régulation permet de tamponner les fluctuations de calcémie induites notamment par la variation de concentration de 25(OH)D. Les personnes possédant une mutation du gène codant la 24-hydroxylase et se trouvant donc privées de ce mécanisme, présentent un risque accru de présenter une hypercalcémie et des complications, telles qu'une néphrocalcinose dès les premiers mois de vie (Azer *et al.* 2021).

Ce mécanisme de régulation possède néanmoins des limites en cas d'intoxication aiguë car il nécessite plusieurs semaines pour se mettre en place (Wagner *et al.* 2011).

Les symptômes associés à une hypercalcémie sont variés : ils peuvent être une fatigue, une faiblesse musculaire, une anorexie, des nausées, des vomissements, une constipation, des troubles du rythme cardiaque, une calcification des tissus mous, une perte de poids. Elle s'accompagne parfois d'une hypercalciurie. Une hypercalcémie prolongée peut provoquer la formation de lithiases rénales, voire une néphrocalcinose et une insuffisance rénale (Efsa 2012).

¹⁷ Société française de pédiatrie, Société française de néonatalogie, Société française d'endocrinologie pédiatrique, Société française de rhumatologie pédiatrique, Société française de néphrologie pédiatrique, Société française de gastroentérologie pédiatrique, d'hépatologie et de nutrition...

¹⁸ Pour rappel, 1 µg = 40 UI

En 2012, l'Efsa a publié un avis dans lequel elle fixait une limite supérieure de sécurité (LSS)¹⁹ pour la vitamine D pour les adultes, fondée sur l'absence d'hypercalcémie constatée dans deux études menées chez 10 et 15 hommes sains exposés à des doses de vitamine D comprises entre 234 et 275 µg/j pendant des périodes variant de 2 à 5 mois (Barger-Lux *et al.* 1998, Heaney *et al.* 2003). Considérant que ces études permettaient d'identifier une NOAEL à 250 µg/j par individu et en lui appliquant un facteur d'incertitude de 2,5, l'Efsa a retenu une LSS à 100 µg/j pour les adultes, également applicable aux femmes enceintes en l'absence de preuve d'une plus grande sensibilité de celles-ci aux effets indésirables de la vitamine D.

S'agissant des enfants âgés de moins d'un an, l'Efsa a adopté la LSS de 25 µg/j fixée par le Comité scientifique des aliments (SCF) en 2003 en l'absence de nouvelles données publiées susceptibles de faire reconsidérer cette valeur.

Pour les enfants âgés de plus de 1 an, l'Efsa s'est appuyée sur deux études menées chez des enfants d'âge compris entre 10 et 17 ans, montrant qu'une exposition jusqu'à 50 µg/j n'induit aucune hypercalcémie (Fuleihan *et al.* 2006, Maalouf *et al.* 2008). En l'absence d'étude menée à des doses supérieures et d'argument suggérant une moindre tolérance à la vitamine D de la part des enfants en comparaison des adultes, l'Efsa a retenu une LSS à 50 µg/j pour les enfants de 1 à 10 ans et de 100 µg/j pour les enfants de 11 à 17 ans.

L'ensemble de ces valeurs de LSS a été repris dans le document de synthèse de l'Efsa publié en 2018 colligeant l'ensemble des LSS établies (Efsa 2018) et endossé par l'Anses dans son avis de mars 2021 relatif à l'actualisation des références nutritionnelles pour la population française (Anses 2021b). Des travaux de mise à jour des LSS de différentes vitamines (dont la vitamine D) et minéraux sont actuellement menés par l'Efsa et devraient être achevés en 2023.

Par ailleurs, dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'Anses a reçu trois cas d'hypercalcémie sévère chez des nourrissons âgés de 2 et 3 mois, survenue après une administration accidentelle de doses massives de vitamine D apportées par des compléments alimentaires. Ces doses étaient 30 à 40 fois supérieures à la LSS de 25 µg/j (30 000 UI/j soit 750 µg/j pour l'un et 40 000 UI/j soit 1000 µg/j pour les deux autres) et ont été administrées pendant 40 à 55 jours. Face à un tableau clinique associant une diminution de l'appétit et une perte de poids, les enfants ont été hospitalisés pour un bilan qui a révélé une hypercalcémie sévère (4,83 mmol/L, 3,08 mmol/L et 5,05 mmol/L respectivement, pour des valeurs normales comprises habituellement entre 2,2 et 2,6 mmol/L). Deux d'entre eux présentaient une néphrocalcinose. Ces cas ont fait l'objet d'un avis de l'Anses daté du 28 juillet 2021 (Anses 2021a). L'un de ces cas a également fait l'objet d'une publication (Gérard *et al.* 2022). Dans ce contexte, l'Anses s'est associée à l'ANSM, aux sociétés savantes de pédiatrie, au collège national des sages-femmes de France et aux centres antipoison pour alerter les professionnels de santé et les parents sur le risque de surdosage associé à l'administration de compléments alimentaires à base de vitamine D chez des enfants, et notamment des nourrissons²⁰. Cette vigilance est d'autant plus importante que la satisfaction du besoin est critique pour cette tranche d'âge et conduit à des supplémentations quasi-systématiques.

En résumé, une insuffisance en cholécalciférol induit des risques connus pour la santé humaine, en particulier en période de croissance. Des apports alimentaires ou la synthèse endogène stimulée par l'exposition solaire sont donc nécessaires pour éviter

¹⁹ Une limite supérieure de sécurité est l'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 (Anses 2016b).

²⁰https://www.anses.fr/fr/system/files/Note_complementaire_VitamineD.pdf

ces risques. Cependant, même s'il existe un mécanisme de régulation de la calcémie permettant de limiter les fluctuations de celle-ci en fonction de la quantité de cholécalciférol apportée ou produite, ce mécanisme peut être saturé par un excès de cholécalciférol. Cette perturbation conduit alors à des situations d'hypercalcémie. Des limites de l'apport journalier (limites supérieures de sécurité (LSS)) ont été établies pour prévenir le risque d'un apport conduisant à une hypercalcémie.

3.4. Conclusion et recommandations de l'Agence

D'origine en partie endogène, associée à une exposition solaire, le cholécalciférol (vitamine D3) est également apporté par l'alimentation d'origine animale. La vitamine D (D2 ou D3) est une préprohormone dont la métabolisation par l'organisme produit une hormone active. Sa fonction physiologique principale est la régulation de l'homéostasie phosphocalcique. Elle intervient également dans la diminution du risque de nombreuses pathologies chez des personnes déficitaires ou carencées. Son apport, dans le respect des limites établies (LSS) pour prévenir le risque d'hypercalcémie, est bénéfique pour la santé humaine.

L'Anses rappelle que le règlement (CE) n°1925/2006 autorise l'enrichissement en vitamine D dans l'alimentation avec des valeurs concourant à la couverture des besoins journaliers tout en restant inférieurs à la LSS.

Par sa nature de préprohormone et compte tenu de son rôle dans la régulation du métabolisme phosphocalcique, la vitamine D est une substance ayant une activité endocrinienne. Elle est avant tout une substance nécessaire à l'être humain. Ainsi, le statut en vitamine D est déterminant pour l'état de santé. Les risques d'insuffisance d'apport, *a fortiori* chez des personnes peu exposées au soleil, sont bien documentés et constituent une préoccupation majeure de santé publique en France (PNNS) et dans le monde (OMS). Une insuffisance d'apport est susceptible de conduire à une carence avec pour conséquence des risques sévères pour la santé humaine, en particulier en période de croissance. Ceci a conduit les agences et acteurs de santé publique (Anses, Efsa, OMS...) à définir des références nutritionnelles pour la vitamine D. De plus, des recommandations de supplémentation systématique des enfants ont été formulées par des sociétés savantes pour la prévention du rachitisme pendant toute la phase de croissance et de minéralisation osseuse.

A contrario, un apport excessif de cholécalciférol, au-delà de la limite supérieure de sécurité (LSS) établie, sature les mécanismes de régulation du cholécalciférol (assurés notamment par la 24-hydroxylase) et conduit à des situations d'hypercalcémie, malheureusement observées à plusieurs reprises dans certains cas de nutrivigilance. L'ampleur de l'hypercalcémie induite par le cholécalciférol dépend de la quantité de cette hormone résultant de l'apport alimentaire et de la synthèse endogène stimulée par l'exposition solaire. L'effet délétère observé chez l'être humain en cas d'apport excessif résulte directement de son mode d'action endocrinien. De ce fait, un excès de cholécalciférol remplit bien les trois critères (1- effet néfaste constaté, 2-interaction avec le système endocrinien, 3-responsabilité de cette interaction dans l'apparition de l'effet néfaste) ayant conduit le comité biocide de l'Echa à le classer comme perturbateur endocrinien.

Cependant, au regard de ces critères, l'Anses tient à souligner deux points spécifiques de la vitamine D :

- La relation exposition / effet pour l'être humain est caractérisée par un bénéfice sanitaire, du moins à la dose correspondant à l'apport satisfaisant (15 µg/j) et par des risques aux doses supérieures à la LSS (100 µg/j). Ainsi, l'effet délétère résultant du dépassement des capacités de régulation homéostatique intervient à un niveau de dose très élevé, bien supérieur aux doses alimentaires.
- Le cholécalciférol se trouve être une substance qui, dans l'organisme, provient en partie d'une synthèse endogène. Or, la définition de l'OMS relative aux PE est relative aux substances ou mélanges exogènes ; point qui n'a pas été repris par la réglementation sectorielle sur les biocides.

Si, considérant son éligibilité aux trois critères d'identification à des doses élevées, l'inclusion du cholécalciférol dans la liste des PE avérés pourrait paraître justifiée, en vue d'encadrer des usages comme celui associé aux substances biocides, les deux spécificités mentionnées ci-dessus soulèvent deux questions, auxquelles l'Anses ne peut apporter seule les réponses :

- En l'absence de disposition réglementaire transversale aux différents secteurs, comme par exemple une définition de la classe de danger au titre de la réglementation CLP, la nature exogène/endogène de la substance constitue-t-elle un critère d'exclusion qui peut varier d'une réglementation (l'alimentation, ses ingrédients, additifs, nutriments) à l'autre (les substances chimiques utilisées dans les biocides) ? L'Anses note que, sur le plan de l'évaluation scientifique des risques, c'est contraire au principe « Une substance, une évaluation »²¹, que l'Anses porte et partage. Elle recommande l'homogénéisation de la prise en compte du caractère exogène/endogène dans les réglementations.
- L'identification du caractère PE sur les étiquettes (ou des dispositions équivalentes d'accompagnement) pour une substance constitue-t-elle une mesure de gestion destinée à informer le consommateur en vue d'attirer son attention, de l'informer, voire de lui faire adopter des comportements d'éviction ?

Dans le cadre de la loi AGECE, l'identification du cholécalciférol comme PE sur les étiquettes (ou des dispositions d'information équivalentes) de produits alimentaires en contenant est de nature à apporter une information erronée sur le risque²², dans la mesure où les apports journaliers de vitamine D associés à la consommation d'aliments sont inférieurs à la limite supérieure de sécurité définie pour le cholécalciférol et que, de plus, un évitement de ces produits accentuerait la situation de mauvaise couverture des besoins qui concerne déjà une fraction importante de la population (34,5 % de la population avait un statut vitaminique D insuffisant en 2015) comme le rappelle le HCSP dans son rapport du 21 juin 2022 recommandant la consommation d'aliments riches en vitamine D (HCSP 2022).

Potentiellement, les recommandations de consommation associées à l'étiquetage du cholécalciférol comme PE, au même titre que d'autres PE avérés tel que le bisphénol A, pourrait conduire à amoindrir la perception des risques associés à ces derniers et ainsi à augmenter l'exposition correspondante du public.

²¹ Principe « Une substance, une évaluation » soutenu par l'Anses au titre de la cohérence et de la mutualisation des efforts d'expertise scientifique des substances au-delà des cadres réglementaires dans lesquelles elles sont traitées et porté par la Commission européenne dans le cadre du Pacte vert (Green Deal).

²² Même si elle était exacte sur la caractérisation du danger.

De plus, l'Agence attire l'attention sur le fait que d'autres substances présentant le caractère de nutriments sont susceptibles de présenter des effets délétères par perturbation du système endocrinien à fortes doses alors qu'ils sont bénéfiques pour la santé humaine à des doses plus faibles, comme l'iode par exemple. Ceci appelle à construire une réponse pour ce type de substance qui ne soit pas cantonnée à la vitamine D.

Enfin, l'Agence rappelle l'importance pour les professionnels de santé de communiquer aussi bien sur les bénéfices d'une alimentation contribuant à couvrir les besoins nutritionnels en vitamine D et d'une activité physique en plein air, que sur les risques liés à un surdosage induit par un mésusage des compléments alimentaires, en particulier chez le jeune enfant.

Roger Genet

MOTS-CLÉS

Cholécalciférol, ergocalciférol, vitamine D, hypercalcémie, perturbateur endocrinien, système endocrinien

Cholecalciferol, ergocalciferol, vitamin D, hypercalcemia, endocrine disruptor, endocrine system

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2016a. "Avis relatif à la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens (2016-SA-0133)." Avis et rapport de l'Anses. Maisons-Alfort: Anses. 11 p.
- Anses. 2016b. "Avis relatif à l'actualisation des repères du PNNS : révision des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour la population générale adulte (2012-SA-0103)." Avis et rapport de l'Anses. Maisons-Alfort: Anses. 196 p.
- Anses. 2021a. "Avis relatif à des intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires (2020-VIG-0186)." Avis de l'Anses. Maisons-Alfort: Anses. 13 p.
- Anses. 2021b. "Avis relatif à l'actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux (2018-SA-0238)." Avis et rapport de l'Anses. Maisons-Alfort: Anses. 278 p.
- Anses. 2021c. "Avis relatif à l'élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation (2019-SA-0179)." Avis et rapport de l'Anses. Maisons-Alfort: Anses. 108p.
- Anses. 2021d. "Avis relatif à l'élaboration d'une méthodologie d'évaluation du caractère PE des substances chimiques en vue d'un classement en catégories « avérées, présumées, suspectées » (2019-SA-0179)." Avis et rapport de l'Anses. Maisons-Alfort: Anses. 84 p.
- Anses. 2021e. "Expertise hors évaluation de risques relative à la mise en œuvre des dispositions relatives à l'information des consommateurs sur les substances chimiques dans les produits, prévues à l'article 13 de la loi n°2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire dite « loi AGECE » (2020-SA-0118)." Avis et rapport de l'Anses. Maisons-Alfort: Anses. 27-p.
- Azer, S. M., L. E. Vaughan, P. J. Tebben et D. J. Sas. 2021. "24-Hydroxylase Deficiency Due to CYP24A1 Sequence Variants: Comparison with Other Vitamin D-mediated Hypercalcemia Disorders." *Journal of the Endocrine Society* 5 (9). doi: 10.1210/jendso/bvab119.
- Bacchetta, J., T. Edouard, G. Laverny, J. Bernardor, A. Bertholet-Thomas, M. Castanet, C. Garnier, I. Gennero, J. Harambat, A. Lapillonne, A. Molin, C. Naud, J. P. Salles, S. Laborie, P. Tounian et A. Linglart. 2022. "Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper." *Archives de Pédiatrie* 29 (4):312-325. doi: 10.1016/j.arcped.2022.02.008.
- Barger-Lux, M. J., R. P. Heaney, S. Dowell, T. C. Chen et M. F. Holick. 1998. "Vitamin D and its major metabolites: Serum levels after graded oral dosing in healthy men." *Osteoporosis International* 8 (3):222-230. doi: 10.1007/s001980050058.
- Bischoff-Ferrari, H. A., E. J. Orav, L. Abderhalden, B. Dawson-Hughes et W. C. Willett. 2019. "Vitamin D supplementation and musculoskeletal health." *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 7 (2):85. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30347-4.

- Bischoff-Ferrari, H. A., W. C. Willett, E. J. Orav, P. Lips, P. J. Meunier, R. A. Lyons, L. Flicker, J. Wark, R. D. Jackson, J. A. Cauley, H. E. Meyer, M. Pfeifer, K. M. Sanders, H. B. Stähelin, R. Theiler et B. Dawson-Hughes. 2012. "A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention." *New England Journal of Medicine* 367 (1):40-49. doi: 10.1056/NEJMoa1109617.
- Chen, S.; Gemelga, G.; Yeghiazarians Y. 2022. "Is Vitamin D Supplementation an Effective Treatment for Hypertension?" *Curr Hypertens Rep.* doi: 10.1007/s11906-022-01204-6.
- Cortés-Albornoz, M. C., D. P. García-Guáqueta, A. Velez-Van-meerbeke et C. Talero-Gutiérrez. 2021. "Maternal nutrition and neurodevelopment: A scoping review." *Nutrients* 13 (10). doi: 10.3390/nu13103530.
- Courbebaisse, M. et J. C. Souberbielle. 2011. "Phosphocalcic metabolism: Regulation and explorations." *Néphrologie et Thérapeutique* 7 (2):118-138. doi: 10.1016/j.nephro.2010.12.004.
- Echa. 2017. "Opinion on the application for approval of the active substance: cholecalciférol. Product type: 14 - Biocidal Products Committee (BPC) - ECHA/BPC/180/2017." Helsinki: Echa. 16 p.
- Echa. 2018. "Assessment report. Evaluation of active substances: cholecalciferol PT14 (rodenticides)." ; . 54 p.
- Efsa. 2011. "Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment." *Efsa Journal* 9 (9).
- Efsa. 2012. "Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D." *Efsa Journal* 10 (7). doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2813>.
- Efsa. 2013. "Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment." 11 (3).
- Efsa. 2018. "Overview on Tolerable Upper Intake Levels as derived by the Scientific Committee on Food (SCF) and the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)."
- Fuleihan, G. E. H., M. Nabulsi, H. Tamim, J. Maalouf, M. Salamoun, H. Khalife, M. Choucair, A. Arabi et R. Vieth. 2006. "Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: A randomized controlled trial." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (2):405-412. doi: 10.1210/jc.2005-1436.
- Gérard, A. O., A. Fresse, M. Gast, D. Merino, P. Gourdan, A. Laurain, I. Margaritis, P. A. Gauci, F. Huret, N. Parassol et F. Rocher. 2022. "Case Report: Severe Hypercalcemia Following Vitamin D Intoxication in an Infant, the Underestimated Danger of Dietary Supplements." *Frontiers in Pediatrics* 10. doi: 10.3389/fped.2022.816965.
- Gore, A. C., V. A. Chappell, S. E. Fenton, J. A. Flaws, A. Nadal, G. S. Prins, J. Toppari et R. T. Zoeller. 2015. "EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals." *Endocrine Reviews* 36 (6):1-150. doi: 10.1210/er.2015-1010.
- Hahn, J., N. R. Cook, E. K. Alexander, S. Friedman, J. Walter, V. Bubes, G. Kotler, I. M. Lee, J. E. Manson et K. H. Costenbader. 2022. "Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial." *The BMJ* 376. doi: 10.1136/bmj-2021-066452.
- HCSP. 2022. "Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la couverture des besoins de la population générale en vitamine D et en fer." ; .
- Heaney, R. P., K. M. Davies, T. C. Chen, M. F. Holick et M. Janet Barger-Lux. 2003. "Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with

- cholecalciferol." *American Journal of Clinical Nutrition* 77 (1):204-210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.
- INCa. 2020. "Institut national du cancer. Rapport sur l'impact des facteurs nutritionnels pendant et après cancer. Collection Etat des lieux et connaissances." ; .
- Jones, G., D. E. Prosser et M. Kaufmann. 2012. "25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D." *Archives of Biochemistry and Biophysics* 523 (1):9-18. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.003.
- Keum, N., Q. Y. Chen, D. H. Lee, J. E. Manson et E. Giovannucci. 2022. "Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials." *British Journal of Cancer*. doi: 10.1038/s41416-022-01850-2.
- La Merrill, M. A., L. N. Vandenberg, M. T. Smith, W. Goodson, P. Browne, H. B. Patisaul, K. Z. Guyton, A. Kortenkamp, V. J. Cogliano, T. J. Woodruff, L. Rieswijk, H. Sone, K. S. Korach, A. C. Gore, L. Zeise et R. T. Zoeller. 2020. "Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification." *Nature Reviews Endocrinology* 16 (1):45-57. doi: 10.1038/s41574-019-0273-8.
- Maalouf, J., M. Nabulsi, R. Vieth, S. Kimball, R. El-Rassi, Z. Mahfoud et G. E. H. Fuleihan. 2008. "Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 (7):2693-2701. doi: 10.1210/jc.2007-2530.
- Martineau, A. R., D. A. Jolliffe, R. L. Hooper, L. Greenberg, J. F. Aloia, P. Bergman, G. Dubnov-Raz, S. Esposito, D. Ganmaa, A. A. Ginde, E. C. Goodall, C. C. Grant, C. J. Griffiths, W. Janssens, I. Laaksi, S. Manaseki-Holland, D. Mauger, D. R. Murdoch, R. Neale, J. R. Rees, S. Simpson, I. Stelmach, G. T. Kumar, M. Urashima et C. A. Camargo, Jr. 2017. "Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data." *BMJ (Online)* 356. doi: 10.1136/bmj.i6583.
- Palacios, C., L. K. Kostiuik et J. P. Peña-Rosas. 2019. "Vitamin D supplementation for women during pregnancy." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019 (7). doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.
- Schmid, A. et B. Walther. 2013. "Natural vitamin D content in animal products." *Advances in Nutrition* 4 (4):453-462. doi: 10.3945/an.113.003780.
- Vandenberg, L. N., T. Colborn, T. B. Hayes, J. J. Heindel, D. R. Jacobs, D. H. Lee, T. Shioda, A. M. Soto, F. S. vom Saal, W. V. Welshons, R. T. Zoeller et J. P. Myers. 2012. "Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses." *Endocrine Reviews* 33 (3):378-455. doi: 10.1210/er.2011-1050.
- Vidailhet, M., E. Mallet, A. Bocquet, J. L. Bresson, A. Briend, J. P. Chouraqui, D. Darmaun, C. Dupont, M. L. Frelut, J. Ghisolfi, J. P. Girardet, O. Goulet, R. Hankard, D. Rieu, U. Simeoni, D. Turck et pediatrie Comite de nutrition de la Societe francaise de. 2012. "Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics." *Archives de Pediatrie* 19 (3):316-328. doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.015.
- Wagner, D., H. E. Hanwell, K. Schnabl, M. Yazdanpanah, S. Kimball, L. Fu, G. Sidhom, D. Rousseau, D. E. C. Cole et R. Vieth. 2011. "The ratio of serum 24,25-dihydroxyvitamin D3 to 25-hydroxyvitamin D3 is predictive of 25-hydroxyvitamin D3 response to vitamin D3 supplementation." *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 126 (3-5):72-77. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.05.003.
- Weaver, C. M., D. D. Alexander, C. J. Boushey, B. Dawson-Hughes, J. M. Lappe, M. S. LeBoff, S. Liu, A. C. Looker, T. C. Wallace et D. D. Wang. 2016. "Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation." *Osteoporosis International* 27 (1):367-376. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Note d'appui scientifique et technique relative l'application au cholécalciférol (vit D3) des dispositions relatives aux substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne au titre de la loi n° 2020-105 du 10 février 2020, dite « loi AGECE » (saisine 2022-AST-0099). Maisons-Alfort : Anses, 18 p.

ANNEXE 1

Modification apportée dans la version révisée du 29 septembre 2022

Numéro de page	Modification effectuée
9	Le texte « Au vu de ces éléments, il apparaît que l'application des critères d'identification définis par le règlement (UE) n°2017/2100 au cholécalciférol conduit à l'identifier en tant que substance active biocide » est complété par « répondant à la définition de PE »