

Hypercalcémie sur intoxication à la vitamine D : vignette clinique et revue de la littérature

Adrien De Voeght¹, Eric Godon¹, Alfred Chachati¹, Etienne Cavalier², Benoit Buyschaert¹

Hypercalcemia secondary to vitamin D intoxication: clinical vignette and literature review

We have reported a case of hypercalcemia with acute renal failure secondary to vitamin D intoxication induced by chronic use of calcitriol. In this article, diagnosis and treatment approaches have been discussed.

KEY WORDS

Hypercalcemia, calcitriol, renal insufficiency

Nous rapportons une observation d'hypercalcémie compliquée d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une intoxication à la vitamine D suite à l'ingestion chronique de calcitriol. Ce cas clinique permet une discussion quant à l'approche diagnostique et thérapeutique.

Que savons-nous à ce propos ?

L'hypercalcémie est une urgence thérapeutique au vu de ses conséquences. Un diagnostic étiologique doit être rapidement posé. Une intoxication par calcitriol en est une étiologie très rare.

Que nous apporte cet article ?

Notre observation met en évidence une complication potentiellement dramatique de l'administration inopportune de calcitriol.

What is already known about the topic?

Hypercalcemia is a therapeutic emergency, owing to its consequences; an etiological diagnosis must be promptly established. Calcitriol intoxication is a rare etiology.

What does this article bring up for us?

Our case report highlights one of the potentially dramatic complications of inappropriate calcitriol administration.

INTRODUCTION

L'hypercalcémie est une pathologie relativement fréquente en pratique médicale. Son incidence varie de 0.2 à 4.0 % en fonction des populations étudiées (1). Ce sont l'hyperparathyroïdie (primaire ou tertiaire) et les maladies néoplasiques qui en sont les deux principales étiologies. D'autres causes sont les granulomatoses d'origine infectieuse (tuberculose, parasitose) ou systémique (sarcoïdose), certaines endocrinopathies comme l'hyperthyroïdie, le phéochromocytome (dans le cadre d'une polyadénomatoïse), la maladie d'Addison ou l'acromégalie, les immobilisations prolongées et enfin, de manière plus exceptionnelle, les apports excessifs de calcium ou de vitamine D (Tableau 1) (2).

Nous rapportons le cas d'une telle intoxication compliquée d'une insuffisance rénale aiguë chez un patient traité par calcitriol (1.25 (OH)₂ vitamine D, Rocaltrol®) dans le cadre d'une ostéoporose fracturaire.

TABLEAU 1.

Cause d'hypercalcémie non médiée par la parathormone	
Néoplasique	Par lyse osseuse : myélome, métastase osseuse Par production de vitamine D : lymphome Hodgkinien et non Hodgkinien Par production de PTHrp (syndrome paranéoplasique de production d'une hormone agissant comme la PTH)
Toxique ou iatrogène	Intoxication par la vitamine D Intoxication par la vitamine A (augmentation de la lyse osseuse) Diurétiques thiazidiques (résorption tubulaire rénale) Intoxication au lithium (modification de la régulation de calcium) Théophylline Syndrome des buveurs de lait Sels de calcium
Granulomateuse	Sarcoidose, tuberculose (surproduction de la 25-Hydroxyvitamin D3 1-alpha-hydroxylase)
Métabolique	Hypercalcémie d'immobilisation Insuffisance rénale avec rhabdomyolyse Insuffisance surrénalienne Pheochromocytome Hypophosphorémie
Génétique	Hypercalcémie hypocalciurie familiale, hypersensibilité à la vitamine D

CAS CLINIQUE

Un patient de 65 ans est adressé en 2018 au service de néphrologie pour bilan d'une insuffisance rénale aiguë avec une créatininémie à 1.67 mg/dl objectivée deux semaines auparavant, contrôlée à 1.70 mg/dl par la suite. La concentration de créatinine plasmatique était de 0.81 mg/dl 6 mois auparavant. Il existe en outre une hypercalcémie importante mesurée à 3.60 mmol/l (valeurs normales : 2.15 - 2.6). La phosphorémie est normale (Tableau 2).

L'anamnèse du patient met rapidement en évidence une prise chronique de Rocaltrol®, dont l'indication médicale est néanmoins équivoque, associé à une supplémentation en calcium. Ces traitements sont immédiatement interrompus et, eu égard à l'hypercalcémie sévère associée à une insuffisance rénale aiguë, une hospitalisation est programmée. À l'admission, le patient mentionne principalement une anorexie et une asthénie très marquées. Ces symptômes sont présents depuis quelques semaines. Il n'y a pas d'autres troubles digestifs. Le reste

TABLEAU 2.

Évolution biologique des paramètres phosphocalciques et de l'ionogramme							
		T0	T1	T2	T3	T4	T5
	Valeurs normales	12/2017	15/5	23/5	28/5	1/6	01/2019
Calcémie totale	2,15 – 2,6 mmol/l	-	3.6	3.3	3.4	2.5	2.43
Calcémie libre	1,15 – 1,30 mmol/l	-	-	-	1.7	-	-
Phosphorémie	0.81 - 1.58 mmol/l	-	-	0.87	0.88	-	-
Parathormone	4,6 – 38,4 pg/ml	-	-	< 4	-	-	-
25 (OH) vitamine D	30 - 80 µg/l	-	23	16	-	-	43
1.25 (OH)2 vitamine D	29 – 84 ng/l	-	-	-	8	-	-
Urée plasmatique	15 – 39 mg/dl	64	79	36	35	20	52
Créatinine plasmatique	0.61 – 1.24 mg/dl	0,81	1.61	1.70	2.00	1.40	1,17
DFG (MDRD)	70 – 100 ml/mn/1.73m ²	>60	44	43	36	54	>60
Na+	136 - 145	146	138	140	140	142	142
K+	3.5 – 5.1	3.9	4.5	3.8	4.3	3.5	4.35
Cl-	98 - 107	108	95	101	101	106	-
Bicarbonates	23 - 28	-	-	33	-	-	-

de l'interrogatoire est sans particularité, en dehors d'antécédents personnels très chargés, en particulier une cardiomyopathie ischémique et hypertensive, une bronchopneumopathie obstructive chronique d'origine tabagique (50 paquets/année, sévère depuis 2 ans) et une ostéoporose fracturaire sévère avec plusieurs tassements vertébraux. Cette dernière pathologie avait été précédemment multitraitee par des suppléments de carbonate calcique et de vitamine D native (cholécalférol ; D-Cure®) et par bisphosphonates (alendronate ; Fosamax® entre 2005 et 2008, puis pamidronate ; Aredia® entre 2009 et 2010). Le patient avait également bénéficié de ranélate de strontium (Protelos®) associé à la calcitonine salmine (Miacalcic®) entre 2008 et 2009 et enfin de téraparotide (Forsteo®) de 2010 à 2011. Un traitement par Rocaltrol® avait été initié en 2012 à la dose de 0,25 µg/j et poursuivi jusqu'à ce jour, associé à un supplément par carbonate calcique (1g 1x/j).

Le traitement actuel, outre le Rocaltrol® et le calcium, comporte dans le champ pulmonaire du Seretide 50/500®, de l'Ultibro®, du Combivent®, et le Montelukast®, ainsi que, sur le plan cardiovasculaire, une association de bisoprolol, Coruno®, clopidogrel et atorvastatine.

Cliniquement, le poids est de 54 kg et la taille de 1.70m. Le statut est emphysémateux. La pression artérielle est mesurée à 125/70 mm Hg. La fréquence cardiaque est de 84/min. La saturation en oxygène est de 97%. Le reste de l'examen clinique est sans grandes particularités. Les résultats des examens biologiques montrent, outre l'insuffisance rénale et une hypercalcémie (Tableau 2), une anémie normochrome normocytaire (Hb : 10.6g/dl ; Ht : 30,8% ; vol gl : 90,6 fL) non carenentielle modérée. Il n'y a aucun signe de syndrome inflammatoire. L'ionogramme, en dehors de l'hypercalcémie, est normal. La protéinémie est de 58 g/l, avec une hypogammaglobulinémie à 3.5 g/l, sans pic monoclonal et en l'absence de déséquilibre des chaînes κ et λ. Le taux de phosphatase alcaline est également normal. Le taux de 25 (OH) vitamine D est à 23 µg/l, la 1.25 (OH) vitamine D sera retrouvée à 8 pg/ml (normale 29 – 84 pg/ml). Le taux de parathormone (PTH) est effondré à <4 ng/l. Les sérologies autoimmunitaires (FAN, ANCA) ainsi que les sérologies virales (HBV, HCV, HIV) sont négatives. Les tests thyroïdiens sont sans particularités. Le sédiment urinaire est banal. La protéinurie est physiologique à 71 mg/24h. La calciurie, déterminée après correction de l'hypercalcémie, est normale à 3.6 mmol/24h. Parmi les examens complémentaires, l'ECG à l'admission ne met en évidence aucun trouble du rythme. La radiographie du thorax est dominée par l'emphysème, sans stigmates de granulomatose. L'échographie rénale est normale, sans évidence de lithiase.

Le traitement à l'admission comporte une hydratation intraveineuse par du liquide physiologique (NaCl 0.9%) qui permet en 48h la correction de l'hypercalcémie, sans qu'il ne soit nécessaire d'utiliser en ajout un bisphosphonate ou de la calcitonine salmine. En parallèle, nous observons une amélioration de la fonction rénale, avec une créatinine

plasmatique à 1.4 mg/dl une semaine après l'admission et à 1.17 mg/dl à 6 mois.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Nous rapportons l'observation d'une hypercalcémie faisant suite à une intoxication iatrogène par la vitamine D activée (1,25(OH)₂ vitamine D - calcitriol) prescrite « off-label » dans le cadre d'une ostéoporose sévère. L'intoxication à la vitamine D est une étiologie peu fréquente d'hypercalcémie. Elle fait suite, dans une majorité des cas, à une ingestion excessive de vitamine D native.

La vitamine D est une vitamine liposoluble dérivée du cholestérol dont les deux sources principales sont la transformation au sein de la peau par les UV-B du 7-déhydrocholestérol en vitamine D₃ (cholecalciferol), ainsi que dans une moindre mesure les apports d'aliments riches en vitamines D₂ (ergocalciferol) et D₃. Cette vitamine D « native » est ensuite transformée en 25(OH)vitamine D au niveau hépatique avant d'être « activée » par le rein en 1.25(OH)₂ vitamine D₃ via la 1-alpha-hydroxylase (3).

En 2016, Perez-Barrios *et al.*, dans une enquête rétrospective mesurant les taux de 25(OH)vitamine D dans 25.567 échantillon sanguins, constatent une hypervitaminose D, définie par un taux sanguin de 25(OH)vitamine D supérieur à 64 ng/ml, dans 475 de ceux-ci (1,86%). Elle est compliquée d'hypercalcémie chez 51 patients (11,1%). Cet excès de vitamine D est habituellement lié à une substitution excessive dans le contexte d'une hypovitaminose D chronique (4). Dans ce cadre, il est intéressant de mentionner que dans une étude belge en 2015, Hoge *et al.* ont objectivé en Wallonie, à degré variable, une carence en vitamine D (définie par un taux inférieur à 20 ng/ml), chez 45% d'une population de 3.5 millions d'habitants (5).

Cette substitution par vitamine D native, en cas de carence ou de déficience, est efficace et *a priori* sans danger. Il est estimé qu'un apport quotidien de 600 UI (400-800) est habituellement adéquat (3). Divers bénéfices d'une telle supplémentation ont été décrits, non seulement compte tenu du rôle essentiel de cette vitamine dans le métabolisme phosphocalcique et osseux, mais aussi par rapport à son rôle dans les défenses immunitaires (6) ainsi qu'à un potentiel effet protecteur cardiovasculaire et anti-oncogène. Mentionnons dans ce cadre l'article en 2019 de Manson *et al.* qui, à l'opposé, n'a pas réussi à démontrer de bénéfice statistiquement significatif, tant sur le plan du risque cardiovasculaire que sur la prévalence de cancer, d'une supplémentation de 2000 UI/jour chez 25871 participants, toutefois sous réserve d'une analyse post-hoc qui retrouve un possible bénéfice sur le plan oncologique avec une incidence moindre de cancers de survenue tardive. Cette étude permet de confirmer par contre l'innocuité d'une telle supplémentation puisqu'il n'existait pas d'augmentation du risque d'hypercalcémie ou d'autre complication (7).

Une autre cause d'intoxication à la vitamine D est l'administration inappropriée de vitamine D sous sa forme activée (Calcitriol [Rocaltrol®] ou Alfacalcidol [1 alpha leo®] en Belgique), comme rapporté récemment par Jalbert *et al.* (8). Cette prescription est strictement réservée à des indications spécialisées (Tableau 3). En Belgique, son

remboursement y est d'ailleurs conditionné. Notre cas illustre le risque lié à une administration prolongée de ce médicament en dehors des critères établis.

La complication principale d'une intoxication à la vitamine D native ou activée est une hypercalcémie avec ses risques, en particulier arythmogène.

TABLEAU 3.

Indications du Calcitriol
- Ostéodystrophie d'origine rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, en particulier chez les hémodialysés
- Hypoparathyroïdie postopératoire
- Hypoparathyroïdie idiopathique
- Pseudo-hypoparathyroïdisme
- Rachitisme (ostéomalacie) résistant à la vitamine D, avec hypophosphatémie

Dans notre observation, cette hypercalcémie s'est principalement manifestée par une insuffisance rénale aigue. L'hypercalcémie peut aussi s'accompagner de nombreux autres symptômes, notamment digestifs, qui peuvent dès lors faire évoquer le diagnostic (9).

Face à une hypercalcémie, le clinicien doit rapidement en identifier l'étiologie. L'hyperparathyroïdie primaire en est la première cause. À l'opposé, s'il y a hypercalcémie avec une diminution du taux de parathormone, les diagnostics alternatifs qu'il faut envisager sont entre autres une maladie granulomateuse, ou une pathologie néoplasique ou hématologique. Chez notre patient, au vu d'un tel tableau biologique, nous avons donc été amenés à exclure ces différents diagnostics. L'hypothèse d'une intoxication à la vitamine D activée a ainsi été indirectement corroborée, malgré des taux sanguins non augmentés de 1.25 (OH) vitamine D. Ceci n'est d'ailleurs pas inhabituel, compte tenu de son temps de demi-vie très court (de l'ordre de quelques minutes), rendant son analyse et son interprétation difficile (10).

Enfin, notre diagnostic a également été conforté par la réponse rapide au traitement instauré (arrêt du Rocaltrol et perfusion de soluté physiologique) et l'absence de récurrence, avec correction progressive de la fonction rénale. Le traitement de l'hypercalcémie repose sur un remplissage abondant par liquide physiologique.

Les médicaments hypercalcémiant (thiazidés, lithium, vitamine D, suppléments calciques entre autres) doivent bien entendu être interrompus. L'usage du Furosémide afin de favoriser la calciurèse n'est plus recommandé sauf en cas d'hypervolémie secondaire au remplissage (11). En cas de réponse insuffisante ou d'hypercalcémie menaçante, les bisphosphonates ou la calcitonine salmine sont utilisés. L'usage des glucocorticoïdes est réservé aux granulomatoses et aux pathologies hématologiques (12).

En conclusion, notre observation indique qu'il est important pour le praticien, face à une hypercalcémie, après avoir éliminé ses étiologies les plus habituelles, d'évoquer une intoxication à la vitamine D. Outre les dosages biologiques indispensables de la PTH et de la 25(OH)vitamine D, un interrogatoire rigoureux permet d'en rechercher des arguments diagnostiques ; et donc d'instaurer rapidement un traitement adapté et efficace.

Il est aussi important, en pratique sur le terrain, de ne pas « banaliser » un traitement par vitamine D, en particulier sous sa forme activée, sachant ses conséquences potentielles et de l'initier de manière rationnelle. Compte tenu de ses complications notamment rénales, le suivi thérapeutique peut être optimisé par le dosage régulier du produit phospho-calcique et par le monitoring de la calciurie (13).

RÉFÉRENCES

1. Frølich A. Prevalence of hypercalcaemia in normal and in hospital populations. *Dan Med Bull.* 1998;45:436 – 439.
2. Peter J, Tebben, Ravinder J. Singh, and Rajiv Kumar. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2016 Oct; 37(5): 521–547.
3. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF *et al.* Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 17;9:373.
4. Pérez-Barrios, Hernández-Álvarez, Blanco-Navarro, Pérez-Sacristán, Granado-Lorencio. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr.* 2016 Dec;35(6):1354-1358.
5. Hoge A, Donneau AF, Strel S, Kolh P, Chapelle JP, Albert A *et al.* Vitamin D deficiency is common among adults in Wallonia (Belgium, 51°30' North): findings from the Nutrition, Environment and Cardio-Vascular Health study. *Nutr Res.* 2015 Aug;35(8):716-25
6. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med.* 1989 Apr 13;320(15):980-91.
7. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, *et al.*; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):33-44.
8. Jalbert M, Mignot A, Gauchez AS, Dobrokhotov AC, Fourcade J. Severe hypercalcemia of unusual cause, looking for the culprit: Case report and review of the literature. *Nephrol Ther.* 2018 Jun;14(4):231-236.
9. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ.* 2015 Jun 2;350:h2723.
10. Souberbielle JC, Courbebaisse M, Cormier C, Pierrot-Deseilligny C, Viard JP, Jean G *et al.* When should we measure vitamin D concentration in clinical practice? *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:129-35
11. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med.* 2008;149(4):259-263.
12. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med.* 2015 Jul;30(5):235-52.
13. Khan AA, Koch C, Van Uum SHM, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, *et al.* Standards of care for hypoparathyroidism in Adults. *Eur J Endocrinol.* 2018 Dec 1. pii: EJE-18-0609.R1. doi: 10.1530/EJE-18-0609.

AFFILIATIONS

- ¹ Centre Hospitalier, Néphrologie Dialyse Endocrinologie Diabétologie, Régional de Huy B- 4500 Huy
- ² Chu de Liège, Chimie clinique, Université de Liège, Domaine du Sart-Tilman, 4000 Liège

CORRESPONDANCE

Dr. BENOIT BUYSSCHAERT

Néphrologie Dialyse Endocrinologie Diabétologie
CHR de Huy
Rue des 3 ponts, 2
4500 Huy