

# COMMENT JE TRAITE ...

## UNE INTOXICATION À LA VITAMINE D CHEZ UN ENFANT ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE

REBIA I (1), THIMMESCH M (2, 3), MULDER A (4), BAURAIND O (3, 5), LEBECQUE P (2, 3)

**RÉSUMÉ :** Au moins 80 % des patients atteints de mucoviscidose présentent une insuffisance pancréatique exocrine et bénéficient quotidiennement d'une supplémentation en vitamines liposolubles (ADEK). Une préparation magistrale offre alors une souplesse idéale de prescription. Elle expose cependant à des erreurs humaines, qui mènent surtout à des intoxications à la vitamine D. Les symptômes, souvent surtout digestifs (vomissements, constipation, douleurs abdominales ...), voire rénaux (nycturie ...), sont liés à l'hypercalcémie. En cas de symptômes et/ou de calcémie  $\geq 14$  mg/100 ml, une prise en charge immédiate est nécessaire. Outre l'interruption de la supplémentation, elle inclut d'abord une hyperhydratation rapide, par voie intraveineuse (sérum physiologique). Une fois l'hydratation restaurée, et toujours sous contrôles biologiques rapprochés, un diurétique de l'anse (furosémide) peut être utilisé, mais c'est souvent une administration intraveineuse de pamidronate qui permettra la normalisation rapide de la calcémie. Le taux sérique de vitamine 25(OH)-D peut mettre plusieurs mois à se normaliser, mais le pronostic est très bon. Remboursée tardivement en Belgique, une combinaison fixe de vitamines liposolubles (Dekas®), répondant aux normes de l'industrie pharmaceutique, devrait limiter le nombre de ces intoxications au prix, toutefois, d'une moindre souplesse de prescription.

**MOTS-CLÉS :** *Intoxication à la vitamine D - Mucoviscidose - Hypercalcémie - Enfant - Pamidronate*

### HOW I TREAT ... VITAMIN D INTOXICATION IN A CHILD WITH CYSTIC FIBROSIS

**SUMMARY :** At least 80 % of persons with cystic fibrosis are pancreatic insufficient and benefit from daily supplementation with fat-soluble vitamins (ADEK). Magistral formulations offer ideal flexibility for prescriptions tailored to vitamin A, D and E blood levels. However, they expose to human errors, mainly leading to vitamin D intoxication whose clinical features are related to hypercalcaemia. Symptoms are mostly digestive (vomiting, constipation, abdominal pain ...) and, less frequently, renal (nycturia ...) complaints. When symptoms and/or serum calcium levels  $\geq 14$  mg/100 ml are present, prompt management is required. Besides interruption of supplementation, rapid intravenous hyperhydration (saline) is essential. Once hydration has been restored, and still under close biological supervision, a loop diuretic (furosemide) may be used but the drug of choice to achieve rapid normalization of blood calcium levels will often be intravenous pamidronate. Normalization of serum vitamin 25(OH)-D levels may take several months but the prognosis is very good. In Belgium, the very late reimbursement of a fixed combination of fat-soluble vitamins (Dekas®) meeting the standards of the pharmaceutical industry is expected to reduce the incidence of these intoxications, at the price, however, of less flexible prescription.

**KEYWORDS :** *Vitamin D intoxication - Cystic fibrosis - Hypercalcemia - Child - Pamidronate*

## INTRODUCTION

Une insuffisance pancréatique exocrine complique le plus souvent la mucoviscidose (80-85 % des cas). Elle entraîne une malabsorption intestinale. Son traitement symptomatique inclut une alimentation hypercalorique sans restriction de graisses, l'administration d'enzymes pancréatiques avec chaque repas ou collation, une supplémentation quotidienne en vitamines liposolubles (ADEK). En Belgique, cette supplémentation passe encore souvent par des préparations magistrales dont la composition,

idéalement souple, est ajustée en fonction de contrôles réguliers des taux sanguins de vitamines A, E et 25(OH)-D.

## CAS CLINIQUE

Dans un contexte d'infection toute récente par coronavirus (PCR positive 11 jours auparavant), un garçon de 11 ans atteint de mucoviscidose (F508del / 3199del6) avec insuffisance pancréatique exocrine est présenté à la consultation, en raison de la survenue, trois jours plus tôt, de douleurs abdominales d'apparition brutale, péri-ombilicales. L'enfant est resté afébrile, mais des vomissements et 24 heures sans selles ont initialement été notés. Une inappétence, une nycturie et deux épisodes tout à fait inattendus d'énurésie nocturne ont suivi. Au moment de la consultation, les douleurs abdominales ont régressé, l'appétit revient, la maman s'inquiète d'un éventuel diabète débutant. L'état général de l'enfant est bon. Le poids est de 39,6 kg (Pc 69, z-score de l'indice de masse corporelle : +0.90), en retrait de 3,1 kg par rapport à la consultation précédente, 2 mois plus tôt.

(1) Service de Pédiatrie, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(2) Service de Pneumologie pédiatrique, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(3) Centre liégeois de Référence pour la mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(4) Service de Soins intensifs pédiatriques, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(5) Service de Gastro-Entérologie pédiatrique, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

L'examen clinique est banal dans le contexte. Une échographie abdominale ne révèle pas de stase stercorale, ni d'autres anomalies. La spirométrie est stable et normale. Il n'y a pas de glucosurie, mais une hypercalciurie est présente. Le bilan sanguin annuel pratiqué ce jour-là montre des paramètres inflammatoires banals, une sérologie très positive pour la COVID-19, une glycémie normale, comme les taux d'hémoglobine glyquée, de créatinine, d'albumine, de phosphore et de vitamines A et E. L'apparition d'une hypercalcémie est mise en évidence (3,56 mmol/L, soit 14,2 mg/100 ml, calcium ionisé : 3,4 mmol/L, soit 13,6 mg/100 ml). Optimal 2 mois plus tôt, (30,7 ng/ml), le taux de vitamine OH-D est annoncé supérieur à 150 ng/ml, puis précisé à 635 ng/ml. Toute supplémentation en vitamine D est suspendue et l'enfant est hospitalisé. Son électrocardiogramme est banal. Une réhydratation rapide par NaCl 0,9 % est instaurée, sous surveillance étroite des électrolytes sanguins et urinaires. Elle est suivie d'un recours à un diurétique de l'anse (furosémide) puis au pamidronate par voie intraveineuse (1 mg/kg/injection, deux injections). Une fois, la calcémie normalisée, l'enfant rentre à domicile au cinquième jour.

L'analyse du contenu de 3 gélules de la préparation magistrale de suppléments ADEK du lot utilisé depuis 2 mois montrera que chacune contient près de 80 fois la dose quotidienne de vitamine D prescrite (316.603 U au lieu de 4.000 U). L'assurance de l'officine remboursera les frais d'hospitalisation. Le taux de vitamine 25(OH)-D diminuera lentement (566 ng/ml 12 jours après la consultation, 111,1 après 3 mois, 86 après 5 mois, 49 après 9 mois). Le suivi échographique ne montre pas de néphrocalcinose.

## DISCUSSION

### HOMÉOSTASIE CALCIQUE

Chez l'homme, le maintien d'une homéostasie calcique très précise est capital, tant cet ion joue un rôle vital dans le fonctionnement cellulaire (1). Au niveau sanguin, la fraction biologiquement active est celle ionisée, qui représente approximativement 45 % du calcium total, le reste étant lié à des protéines (45 % : albumine surtout) ou des anions (10 % : citrate, phosphates, bicarbonates ...). L'albuminémie et, dans une moindre mesure, le pH sanguin influencent cette fraction ionisée. Ainsi, une hyperalbuminémie (dans le cadre, par exemple,

d'une déshydratation) et une alcalose métabolique font surestimer la gravité d'une hypercalcémie si on s'en tient à la simple mesure de la calcémie totale. Dans ces circonstances, la mesure, un peu plus laborieuse, du calcium sanguin ionisé constitue un meilleur point de repère. Plus de 98 % du calcium de l'organisme sont stockés dans les os. Trois hormones surtout contribuent à l'homéostasie calcique. En augmentant son absorption intestinale, sa réabsorption rénale et surtout sa mobilisation à partir des os, la parathormone (PTH) et le calcitriol, forme active de la vitamine D, peuvent s'opposer à une hypocalcémie. Synthétisée au niveau de la thyroïde, la calcitonine peut faire obstacle à une hypercalcémie en facilitant l'excrétion urinaire du calcium et, surtout, en contrecarrant sa mobilisation à partir des os. Il a été proposé de catégoriser la sévérité des hypercalcémies en fonction des dosages biologiques. Le **Tableau I** rappelle cette classification, et précise, pour le calcium comme pour la vitamine OH-D, les équivalences d'unités qui compliquent la lecture de la littérature.

### VITAMINE D

La vitamine D (calciférol) joue un rôle primordial dans la minéralisation du squelette. Avec plus de 50 métabolites identifiés, son métabolisme est complexe (2). Ses apports empruntent surtout deux voies. La principale (80-85 %) est endogène et implique la transformation au niveau cutané, sous l'effet des rayons ultraviolets B, du 7-déhydrocholestérol en vitamine D3 (colécalciférol). La seconde est orale et liée à des aliments contenant de la vitamine D3 d'origine surtout animale (poissons gras, foie, œufs, laitages ...) ou de la vitamine D2 (ergocalciférol) d'origine végétale (champignons exposés aux UV). L'absorption des apports alimentaires de cette vitamine suppose une absorption des graisses, compromise en cas d'insuffisance pancréatique exocrine, et nécessite l'intervention d'acides biliaires. La vitamine D sera transformée au niveau du foie en vitamine 25(OH)-D (calcifédiol) puis subira, au niveau rénal pour l'essentiel, une nouvelle hydroxylation en la forme active de la vitamine D, qui est la vitamine 1, 25(OH)-D (calcitriol). Dans le plasma, les métabolites de la vitamine D sont presque totalement liés à une protéine spécifique (VBP, 85 %) ou à l'albumine ( $\pm 15$  %). C'est la minime fraction libre résiduelle qui est biologiquement active. Si le taux de calcitriol est trop élevé, sa principale voie d'inactivation passe par une troisième hydroxylation promue par le cytochrome CYP21A1. Cette voie est peu efficiente chez de rares personnes présentant certains

**Tableau I. Taux sanguins de calcium et de vitamine 25(OH)-D : points de repère**

<b>Calcémie</b>			
Norme : unités	mg/100 ml	(x 0,25) ->	mmol/L
- calcium	8,8 - 10,8		2,2 - 2,7
- calcium ionisé	4,61 - 5,33		1,15 - 1,33
<b>Hypercalcémie</b>			
- légère	10,9 - <12		2,8 - < 3
- modérée	12 - < 14		3 - < 3,5
- sévère	14 - <20		3,5 - <5
<b>Vitamine 25(OH)-D</b>			
Norme : unités	ng/ml	(x2,5) ->	nmol/L
Taux optimal dans la mucoviscidose	30-50		75-125
Intoxication	> 150		> 375

allèles du gène codant pour ce cytochrome. La demi-vie du calcitriol n'est de l'ordre que de quelques heures, celle de la vitamine 25(OH)-D de quelques semaines. En clinique, c'est le taux sanguin de la vitamine 25(OH)-D qui est utilisé comme repère. L'essentiel des réserves en vitamine D est stocké au niveau du tissu graisseux. Sans supplémentation, la déficience en vitamine D dans la population générale est la règle à la mauvaise saison sous nos latitudes. En Wallonie, elle a été documentée par un taux sanguin de vitamine 25(OH)-D inférieur à 20 ng/ml chez 74 % des adultes (3). Dans la mucoviscidose, le taux optimal visé est compris entre 30 et 50 ng/ml (4). Les bénéfices attendus concernent principalement la prévention d'un déficit de minéralisation osseuse qui est l'une des complications de la maladie et auquel peuvent, notamment, contribuer une insuffisance pancréatique exocrine (80-85 %), une éventuelle cirrhose biliaire (5-10 %), une administration prolongée de stéroïdes par voie générale, une inflammation chronique mal maîtrisée. Un impact favorable sur l'immunité est également escompté, imparfaitement élucidé. Basée sur le taux sanguin de vitamine 25(OH)-D, la supplémentation en vitamine D ne se limite donc pas nécessairement aux patients atteints d'insuffisance pancréatique exocrine. La supplémentation peut exposer aux risques d'une intoxication, rare et définie par un taux sanguin de vitamine 25(OH)-D supérieur à 150 ng/ml (5). En dessous de ce seuil, une hypercalcémie n'est pas attendue. Un taux supérieur à 250 ng/ml est habituellement nécessaire au développement d'une hypercalcémie modérée ( $\geq 12$  mg/100 ml). Biologiquement, l'intoxication y associe typiquement une hypercalcémie, une hypercalciurie et un taux effondré

de PTH. Des valeurs extrêmes de calcémie ont pu être rapportées, supérieures à 20 mg/100 ml. Chez une fillette de 4 ans, atteinte de mucoviscidose, un taux de vitamine OH-D de 1.675 ng/ml a été documenté (6).

### HYPERCALCÉMIE

L'hypercalcémie est bien plus rare chez l'enfant que chez l'adulte et ses étiologies diffèrent. L'identification d'une cause reste essentielle. Chez l'adulte, 90 % des hypercalcémies sont liées à une forme d'hyperparathyroïdie (en ambulatoire surtout) ou à un processus néoplasique (en milieu hospitalier surtout) (7). Chez l'enfant, cette proportion est inférieure à 5 % (8). Le diagnostic différentiel des hypercalcémies est large (7, 9), particulièrement à l'âge pédiatrique (10-12). Plus spécifiquement encore, une série de maladies métaboliques rares sont à envisager, surtout en-dessous de l'âge de 2 ans (11, 12). Le diagnostic différentiel peut être abordé sur base du taux de PTH et de la nature acquise ou génétique de l'étiologie (8). Alternativement, il peut l'être à partir des mécanismes physiopathologiques en cause, séparément ou en association : excès (endogène ou exogène) d'apport de vitamine D, diminution de l'excrétion rénale du calcium ou augmentation de la résorption de calcium à partir du tissu osseux (7, 10). À l'âge pédiatrique, la plupart des hypercalcémies s'accompagnent d'un taux bas ou effondré de PTH. Chez l'enfant, un excès de vitamine D est souvent en cause, d'origine le plus souvent exogène (13) (l'anamnèse peut le faire suspecter : erreur de prescription, de préparation ou d'administration), plus rarement endogène (sarcoïdose, tuberculose, lymphomes ...) (14).

Dans le cas présenté, la notion de supplémentation chronique en vitamine D orientait d'emblée vers une erreur de préparation.

### SYMPTÔMES D'UNE INTOXICATION À LA VITAMINE D

Les signes cliniques d'une intoxication à la vitamine D sont ceux d'une hypercalcémie (Tableau II). Dans une série turque de 38 intoxications liées à un usage inadéquat de suppléments de vitamine D chez l'enfant de moins de 4 ans (15), les symptômes à l'admission ont été, par ordre de fréquence décroissante :

- des vomissements (66 %),
- une perte d'appétit (47 %),
- une constipation (32 %),
- une polyurie-polydypsie (26 %),
- une déshydratation (24 %),
- une hypotonie (21 %),
- de la fièvre (18 %),
- des douleurs abdominales (11 %),
- des douleurs osseuses (8 %).

La corrélation entre le taux de vitamine 25(OH)-D et la calcémie est significative, mais assez lâche (15), influencée par de multiples facteurs dont la masse grasseuse, l'âge, la durée d'exposition à la surcharge en vitamine D, d'éventuelles comorbidités (néphropathie ...), des facteurs génétiques... Une hypercalcémie légère ne s'accompagne pas souvent de signes cliniques, ou alors d'une simple fatigue et de constipation. Même une hypercalcémie modérée peut être bien tolérée si son installation n'est pas brutale. En revanche, une hypercalcémie sévère ou d'installation rapide est symptomatique (7). Le pronostic est évidemment lié à l'étiologie. Les cas fatals d'une hypercalcémie par elle-même restent exceptionnels, liés à des problèmes cardiaques (fibrillation ventriculaire), neurologiques (coma) et/ou rénaux. Des expositions prolongées peuvent entraîner une néphrocalcinose (chez le nourrisson surtout, parfois

réversible en fonction de l'étiologie) (16), une lithiase rénale, la calcification de vaisseaux, une hypertension artérielle. Dans le contexte d'une mucoviscidose, les symptômes digestifs rapportés devaient faire écarter un syndrome d'obstruction intestinale distale par une échographie abdominale. La perte de poids et les symptômes urinaires (polyurie, énurésie) devaient amener à exclure l'apparition d'un diabète spécifique lié à la mucoviscidose, rare cependant avant l'âge de 10 ans. Par ailleurs, l'infection récente par Sars-CoV-2 pouvait avoir contribué aux symptômes digestifs.

### TRAITEMENT D'UNE INTOXICATION À LA VITAMINE D

En cas de symptômes d'hypercalcémie et/ou en présence d'un taux de calcium supérieur à 14 mg/100 ml, un bilan et une prise en charge immédiats sont indiqués. Outre les examens à visée étiologique, le bilan comprend une évaluation de la fonction rénale, de la volémie et de la calciurie, un ionogramme détaillé (calcium ionisé, magnésium et phosphore compris), le dosage de l'albuminémie, un contrôle de l'électrocardiogramme, une échographie rénale.

La prise en charge symptomatique de l'hypercalcémie découle de la physiopathologie et inclut trois niveaux d'action (Tableau III).

1) Supprimer, le cas échéant, tout apport exogène en vitamine D et restreindre l'apport alimentaire en calcium.

2) Favoriser l'excrétion urinaire du calcium. Une déshydratation est fréquente. Elle peut être liée à une intolérance alimentaire comme à l'effet diurétique de l'hypercalcémie qui induit un diabète insipide néphrogénique (9). Sous contrôle étroit de l'ionogramme (taux de phosphore compris) et de la calciurie (Ca U/ Créatinine U, Norme < 0.2 mg/mg, soit 0.7 mmol/mmol), une réhydratation rapide par voie intraveineuse est débutée, à base de NaCl 0,9 % (3 L/m<sup>2</sup>/24H). Cette réhydratation est un préalable aux autres

**Tableau II. Principaux symptômes d'hypercalcémie sévère, d'installation rapide**

1. Généraux	Fatigue, faiblesse musculaire, inappétence, déshydratation *
2. Digestifs	Nausées, vomissements *, douleurs abdominales, constipation, pancréatite *
3. Rénaux	Polyurie, polydypsie, nycturie (diabète insipide néphrogénique), insuffisance rénale *
4. Neurologiques *	Hypotonie, tableau psychiatrique, léthargie, coma
5. Système cardiovasculaire *	Hypertension artérielle, anomalies ECG (raccourcissement du segment ST et de l'intervalle QT, sus-dénivellement du segment ST, arythmies ...)

\* Signes évocateurs d'hypercalcémie sévère

**Tableau III. Traitement d'une intoxication à la vitamine D, en cas de symptômes et/ou de calcémie  $\geq$  14 mg/100 ml (3 mmol/L)**

1. Hospitalisation, interruption de la supplémentation, limitation de l'apport alimentaire en calcium
2. Réhydratation rapide, par voie intraveineuse, sous surveillance étroite de l'ionogramme, de la fonction rénale, de la calciurie - NaCl 0,9 % (+ 30 mEq de potassium /L) : 3 L/m <sup>2</sup> , soit 2 x la maintenance (chez l'adulte : assurer un débit urinaire de 100-150 ml/h).
3. Volémie restaurée, et sous les mêmes contrôles biologiques rapprochés : Furosémide IV : 1 mg/kg/dose, max 4 x/jour - Pamidronate IV : 0,5-1 mg/kg/dose en 6H à répéter si nécessaire, après 48h.
[Varia : corticoïdes IV ? , calcitonine SC ? , hémodialyse ...]

mesures. La volémie rétablie, et toujours sous contrôle de l'ionogramme, de la calciurie et du maintien de cette volémie nécessaire à la fonction rénale, un diurétique de l'anse est considéré (furosémide : 1 mg/kg, maximum 4x/jour). Chez le nourrisson en particulier, une calciurie majeure peut favoriser une néphrocalcinose (17), rarement observée suite à une intoxication iatrogène chez l'enfant plus âgé (16).

3) Le principal déterminant de l'hypercalcémie est une résorption osseuse exagérée. Le pamidronate par voie intraveineuse (0,5-1 mg/kg en 6 heures) est la médication de choix (18). En 24 heures, elle réduit durablement la calcémie. Son injection peut, au besoin, être répétée. Les effets secondaires ne sont pas rares. Lors de la première dose, la plupart des patients présentent, en particulier, un bref syndrome gripal. Symptômes digestifs et douleurs osseuses sont moins fréquemment observés chez l'enfant que chez l'adulte (10). La calcitonine par voie sous-cutanée agit très rapidement (en moins de 6 heures), mais de manière temporaire (tachyphylaxie). Freinant notamment la conversion de la vitamine OH-D en vitamine di-OH-D, les corticoïdes sont parfois utilisés en cas d'intoxication à la vitamine D, exogène ou non, mais leur délai d'action est long et leur effet modéré. En dernier recours, en cas d'hypercalcémie rebelle extrême et/ou d'insuffisance rénale associée, une hémodialyse peut être salvatrice.

### MUCOVISCIDOSE ET SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D

En Belgique, ce n'est que récemment (2020) qu'a été autorisé le remboursement de préparations commerciales de vitamines ADEK rencontrant les standards de l'industrie pharmaceutique (Dekas®). Jusqu'alors, seules des préparations magistrales associant ces vitamines étaient utilisées. Elles permettent une souplesse optimale des doses de chacune des vitamines, adaptées en fonction de contrôles sanguins au moins

annuels, mais elles exposent à des erreurs de préparation. Ces erreurs ne sont pas exceptionnelles (6, 19), au point que le risque en a été rappelé à toutes les officines du pays par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Il est notable que ces erreurs de préparation dans la mucoviscidose ne concernent guère que la vitamine D, ce qu'un problème de trituration, mais surtout de dilution de la matière première, pourrait expliquer. Chaque fois que possible, les déclinaisons de Dekas® devraient aujourd'hui être privilégiées.

En septembre 2022, la Belgique a été l'un des derniers pays médicalisés à autoriser le remboursement d'une association de trois modulateurs dans la mucoviscidose (Kaftrio® et Kalydeco®). Son prix est indécent, mais l'efficacité de cette combinaison est spectaculaire et, à terme, 90 % des patients belges devraient pouvoir en bénéficier. Après un an de ce traitement, une augmentation modeste, mais significative, du taux de vitamine OH-D a été rapportée, de l'ordre de 5 ng/ml (20), ce qui pourrait amener parfois à revoir à la baisse la supplémentation en vitamine D.

### CONCLUSION

L'intoxication à la vitamine D est rare, mais potentiellement grave. Chez un patient atteint de mucoviscidose recevant une supplémentation quotidienne en vitamine D, ce qui est presque la règle, il faut pouvoir évoquer ce diagnostic devant des symptômes digestifs et/ou rénaux, même si les premiers ont bien d'autres causes plus communes et les seconds peuvent surtout accompagner le développement d'un diabète spécifique à la maladie. Une prise en charge adéquate est efficace et le pronostic est alors très favorable.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Matikainen N, Pekkarinen T, Ryhänen EM, Schalin-Jääntti C. Physiology of calcium homeostasis: an overview. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021;**50**:575-90.
2. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2022;**59**:517-54.
3. Hoge A, Donneau AF, Streeel S, 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;**35**:716-25.
4. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. Cystic fibrosis foundation vitamin d evidence-based review committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin d deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:1082-93.
5. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;**88**:582S-6S.
6. Nauwynck E, Vanbesien J, De Schepper J, et al. Everything in excess is opposed to nature, even vitamin D: a case report. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2022;**2022**:21-0181.
7. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: a review. *JAMA* 2022;**328**:1624-36.
8. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic disorders in children. *J Bone Miner Res* 2017;**32**:2157-70.
9. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 2016;**37**:521-547.
10. Reynolds BC, Cheetham TD. Bones, stones, moans and groans: hypercalcaemia revisited. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;**100**:44-51.
11. Auron A, Alon US. Hypercalcemia: a consultant's approach. *Pediatr Nephrol* 2018;**33**:1475-88.
12. Gorvin CM. Genetic causes of neonatal and infantile hypercalcaemia. *Pediatr Nephrol* 2022;**37**:289-301.
13. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin d deficiency: a review of case reports. *Nutrients* 2018;**10**:953.
14. Schlingmann KP. Vitamin D-dependent hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021;**50**:729-42.
15. Çağlar A, Tuğçe Çağlar H. Vitamin D intoxication due to misuse: 5-year experience. *Arch Pediatr* 2021;**28**:222-5.
16. Monet-Didailier C, Chateil JF, Allard L, et al. Néphrocalcinose de l'enfant. *Nephrol Ther* 2021;**17**:58-66.
17. Lin TH, Lu HJ, Lin CH, et al. Nephrocalcinosis in children who received high-dose vitamin D. *Pediatr Nephrol* 2022;**37**:2471-8.
18. Demir K, Döneray H, Kara C, et al. Comparison of treatment regimens in management of severe hypercalcemia due to vitamin d intoxication in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019;**11**:140-8.
19. Planté-Bordeneuve T, Berardis S, Bastin P, et al. Vitamin D intoxication in patients with cystic fibrosis: report of a single-center cohort. *Sci Rep* 2021;**11**:7719.
20. Wright BA, Ketchen NK, Rasmussen LN, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on vitamin D absorption in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2022;**57**:655-7.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Lebecque P, Service de Pneumologie pédiatrique, CHC MontLégia, Liège, Belgique.  
Email : patrick\_lebecque@hotmail.com