

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Hypercalcémie et insuffisance rénale aiguë : un cas clinique d'intoxication à la vitamine D

B. PIROTTE (1), F. STIFKENS (2), O. KAYE (3), L. RADERMACHER (4), V. PUTZEYS (5), J. DEFLANDRE (5),
A. VIJVERMAN (5)

RÉSUMÉ : Le déficit en vitamine D (VTD) est devenu un sujet d'actualité entraînant un dépistage et une supplémentation de plus en plus fréquents. La supplémentation n'est pas sans danger et peut provoquer de façon exceptionnelle des surdosages. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 20 ans présentant des douleurs abdominales dans le cadre d'une hypercalcémie sur intoxication à la VTD. Ce cas clinique suscite une réflexion sur le diagnostic différentiel des hypercalcémies et nous donne l'opportunité de parcourir la littérature sur les recommandations de pratique clinique pour la supplémentation en VTD.

MOTS-CLÉS : Vitamine D - Hypercalcémie - Supplémentation - Diagnostic - Insuffisance rénale

**HYPERCALCEMIA AND ACUTE RENAL FAILURE :
A CASE REPORT OF VITAMIN D INTOXICATION**

SUMMARY : Vitamin D (VTD) deficiency has become a topical issue leading to screening with frequent supplementation. The latter can be dangerous and exceptionally causes overdoses. We report the case of a 20 year old patient with abdominal pain in the setting of hypercalcemia due to intoxication by VTD. This case offers the opportunity to describe the differential diagnosis of hypercalcemia and to browse through the literature in search of clinical practice recommendations for VTD supplementation.

KEYWORDS : Vitamin D - Hypercalcemia - Dietary supplements - Diagnosis - Renal failure

INTRODUCTION

L'hypercalcémie traduit souvent une pathologie sérieuse et peut avoir des conséquences graves. Elle doit donc être reconnue et rapidement prise en charge. L'intoxication par la VTD, bien que rare, fait partie du diagnostic différentiel de l'hypercalcémie et doit être évoquée. Nous proposons ici une revue de la littérature sur les causes d'hypercalcémie ainsi que sur les différents mécanismes physiopathologiques qui conduisent à une insuffisance rénale aiguë. Nous tenterons enfin de faire le point sur les recommandations en pratique clinique pour la supplémentation en VTD.

CAS CLINIQUE

Le patient, âgé de 20 ans, est admis aux urgences pour mise au point de douleur abdominale diffuse, évoluant depuis une semaine et accompagnée de nausées et de vomissements.

Il est suivi pour une mucoviscidose associant une atteinte pulmonaire à une insuffisance pancréatique exocrine. Son traitement est fait d'antibiothérapie, d'aérosols de Pulmozyme®, d'une préparation magistrale à base de vita-

mines liposolubles (A, D, E, K), d'une ampoule de D-cure par semaine et de Créon® à chaque repas. Le patient consomme régulièrement du lait (plus d'un litre par jour).

L'examen clinique révèle une sensibilité diffuse à la palpation abdominale. Le patient est apyrétique et ses paramètres sont dans les normes.

Le bilan biologique met en évidence une hypercalcémie (14,2 mg/dl) associée à une insuffisance rénale aiguë (urée 62 mg/dl, créatinine 3,28 mg/dl, MDRD 26 ml/m/1,73m²). L'hémogramme est normal; il n'y a pas de syndrome inflammatoire. On remarque l'absence d'altération des tests hépatiques, y compris des phosphatases alcalines. Les protéines sériques ne sont pas anormalement élevées. A noter que la biologie était sans particularité trois mois auparavant.

On réalise alors, en urgence, un électrocardiogramme, une échographie et une radiographie abdominales dont les résultats sont normaux. Par la suite, le patient bénéficiera d'une scintigraphie osseuse qui s'avèrera également normale.

Le bilan paraclinique, incluant une électrophorèse des protéines sériques, un bilan thyroïdien, un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et une intradermo-réaction à la tuberculine, est négatif. L'analyse des urines de 24h témoigne d'une bonne hydratation avec une étude des électrolytes urinaires sans particularité. Par contre, on remarque un bilan phospho-calcique anormal avec un taux de vitamine

(1) Candidat spécialiste, (2) Stagiaire, (5) Chef de Clinique Adjoint, Service de Gastro-Entérologie, CHR Citadelle, Liège.

(3) Chef de Clinique Adjoint, Service de Rhumatologie, CHR Citadelle, Liège.

(4) Chef de Clinique Adjoint, Service de Néphrologie, CHR Citadelle, Liège.

D (VTD) très élevé (>149 ng/ml), associé à un effondrement de la parathormone (4 ng/l).

Le diagnostic d'intoxication à la VTD est retenu.

Au vu d'un bilan radiologique rassurant et d'une symptomatologie abdominale douloureuse pouvant être expliquée par l'hypercalcémie sévère, le patient bénéficie d'une hydratation saline abondante, adaptée à sa diurèse (200 à 300 ml/h), sans autre médication et avec un suivi clinique et biologique banalisé en salle.

L'intoxication à la VTD est relativement rare puisqu'il faut s'éloigner fortement des doses thérapeutiques pour que l'administration soit responsable d'une hypercalcémie. L'hypothèse la plus probable, dans le cas de notre patient, est une erreur dans la préparation magistrale de la supplémentation en vitamines liposolubles (A,D,E,K) responsable d'une intoxication médicamenteuse à la VTD. Un contact avec le pharmacien responsable nous a permis de confirmer cette hypothèse.

L'évolution clinique et biologique s'avèrera favorable suite à l'hyperhydratation, à l'interruption des compléments en VTD et à la réduction des apports alimentaires en calcium. Le patient a pu rapidement regagner son domicile avec un suivi néphrologique rapproché.

DISCUSSION

Une hypercalcémie étant rare à l'âge de 20 ans, il convient de réaliser une enquête étiologique poussée, accompagnée d'une démarche diagnostique systématique. Après avoir répertorié soigneusement les antécédents personnels et familiaux du patient, il faudra être particulièrement attentif aux traitements pouvant être à l'origine d'une hypercalcémie (vitamine D, vitamine A, diurétiques thiazidiques, lithium...). L'exploration biologique réalisée par la suite comprendra un dosage de la parathormone (PTH) et de la vitamine D. Lorsqu'une valeur haute de PTH est retrouvée, il faut penser à une hyperparathyroïdie primaire ou tertiaire. Dans notre cas, la valeur de PTH était abaissée de manière adaptée à l'hypercalcémie.

Divers diagnostics différentiels doivent être évoqués :

- une origine néoplasique (tumeur solide, myélome, lymphome...);
- une endocrinopathie (hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne aiguë...);

- une granulomatose (tuberculose, sarcoïdose...);
- une immobilisation prolongée (par diminution de la formation osseuse et augmentation de la résorption);
- une intoxication à la VTD;
- un syndrome des buveurs de lait;
- une hypervitaminose A.

Par ailleurs, une pseudo-hypercalcémie est écartée par un dosage des protéines sériques et du calcium plasmatique libre (calcium ionisé).

Dans notre article, nous passerons en revue les mécanismes conduisant à l'insuffisance rénale, les diagnostics différentiels de l'hypercalcémie ainsi que les modalités de supplémentation en VTD et les risques inhérents.

HYPERCALCÉMIE SÉVÈRE ET INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË (1, 2)

L'hypercalcémie est associée à un tableau clinique variable : manifestations générales (asthénie, somnolence), gastro-intestinales (douleur abdominale, nausée, vomissement, constipation, anorexie), neuropsychiques (céphalée, confusion, psychose, coma), cardiovasculaires (hypertension artérielle, arythmies cardiaques), squelettiques (douleur et déminéralisation), rénales (insuffisance rénale, polyuro-polydipsie, lithiase urinaire et néphrocalcinose dans les atteintes chroniques).

Sur le plan biologique, l'hypercalcémie sévère peut entraîner une insuffisance rénale aiguë par divers mécanismes. L'hypercalcémie induit une inactivation des pompes Na⁺/K⁺ ATPase au niveau rénal ainsi qu'un blocage de l'action de l'hormone antidiurétique (ADH), ayant pour conséquence l'apparition d'une fuite urinaire de sodium (diabète insipide néphrogénique). De plus, une atteinte tubulo-interstitielle peut être observée ainsi que des phénomènes de néphrite interstitielle. Enfin, une vasoconstriction de l'artériole afférente, due à l'action du calcium sur le tonus et l'excitabilité musculaires, peut entraîner une diminution de la fonction glomérulaire et une ischémie rénale.

Signalons par ailleurs qu'une hypercalcémie peut ne pas être la cause, mais bien la conséquence d'une IRA en cas, par exemple, de déshydratation ou de rhabdomyolyse.

Sur le plan clinique, l'hypercalcémie permet ici d'expliquer la symptomatologie abdominale douloureuse présentée par le patient. Sur le plan biologique, elle est la cause d'une insuffisance rénale aiguë. La présence d'une alcalose

métabolique associée est liée à un hyperaldostéronisme secondaire à la perte urinaire de sodium. Enfin, un apport important en produit laitier peut aussi majorer ces anomalies biologiques au vu des propriétés alcalines du lait, d'une part, et de son contenu riche en calcium, d'autre part, ce qui conduit à une absorption intestinale de calcium majorée dans ce contexte de surdosage en VTD.

Rappelons enfin que dans les atteintes chroniques, une calcémie pathologique est parfois la cause ou la conséquence d'une insuffisance rénale chronique. Ainsi, l'hypercalcémie chronique entraîne une insuffisance rénale chronique par différents mécanismes (néphrocalcinose, néphropathie lithiasique...) et est parfois majorée par les pathologies sous-jacentes (myélomes multiples, sarcoïdose, etc). Par contre, l'insuffisance rénale chronique est responsable d'une hypocalcémie, notamment par diminution de la concentration du métabolite actif de la VTD, le calcitriol (la dernière hydroxylation ayant lieu au niveau des reins).

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DE L'HYPERCALCÉMIE AVEC UNE VALEUR DE PTH ABAISSÉE

HYPERCALCÉMIE D'ORIGINE NÉOPLASIQUE

Un épisode d'hypercalcémie est fréquent chez les patients souffrant d'une affection néoplasique. Le myélome multiple et les métastases osseuses ostéolytiques trouvées dans de nombreuses atteintes néoplasiques (sein, poumon, rein, thyroïde), sont des causes évidentes d'hypercalcémie. Les phénomènes paranéoplasiques sont plus rares et liés à la sécrétion d'un peptide apparenté à la PTH, le PTH related Peptide (PTH-rP). Les tumeurs épidermoïdes (poumon, œsophage, peau, ORL) sont le plus fréquemment impliquées dans ce phénomène.

HYPERCALCÉMIE ET ENDOCRINOPATHIE

Hormis l'hyperparathyroïdie, de nombreuses endocrinopathies peuvent conduire à une hypercalcémie. L'hyperthyroïdie entraîne, par exemple, une hypercalcémie via l'augmentation de la résorption osseuse ostéoclastique. L'évaluation de la fonction thyroïdienne et l'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire apportent, donc, une information utile et doivent faire partie de la démarche diagnostique systématique.

HYPERCALCÉMIE D'ORIGINE GRANULOMATEUSE

La sarcoïdose et la tuberculose sont deux affections granulomateuses ayant comme complication fréquente une hypercalcémie. Une augmentation de l'activité de l'alpha-1-hydroxylase présente dans les macrophages en est la cause. Il en résulte une augmentation de la conversion de la 25 hydroxy-VTD en sa forme active, le 1,25-dihydroxycholecalciférol. Celle-ci a pour conséquence d'induire une absorption de calcium au niveau intestinal, donnant lieu ainsi à une hypercalcémie. Il convient donc de réaliser systématiquement une radiographie pulmonaire. La recherche d'une tuberculose comprend une intradermoréaction à la tuberculine (ou un test QuantiFERON®). Le diagnostic de sarcoïdose est évoqué par une élévation du taux plasmatique d'angiotensine convertase.

HYPERCALCÉMIE LORS D'UNE INTOXICATION À LA VITAMINE D

L'intoxication à la VTD est responsable d'une élévation sérique de calcitriol entraînant une augmentation de l'absorption calcique intestinale, une augmentation de l'activité des ostéoclastes ainsi qu'une augmentation de la réabsorption rénale de calcium.

AUTRES CAUSES D'HYPERCALCÉMIE

Lors d'une anamnèse plus poussée, notre patient s'est révélé être un grand consommateur de lait. Le syndrome des buveurs de lait (milk-alkali syndrome) doit donc être évoqué. Il s'agit d'un syndrome décrit chez des patients consommant de grandes quantités de lait en association avec la prise d'antiacides d'ancienne génération tels que le bicarbonate de sodium. S'y associent, donc, une alcalose métabolique consécutive à l'action des antiacides et une insuffisance rénale liée à l'hypercalcémie. Ce syndrome a vu sa fréquence diminuer depuis l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à proton et doit rester un diagnostic d'exclusion. Il est important de préciser, malgré tout, qu'un apport calcique très excessif, de plus de 4.000 mg/j, peut entraîner une hypercalcémie (3).

Enfin, rappelons ici qu'une hypervitaminose A peut, elle aussi, entraîner une hypercalcémie en stimulant l'activité des ostéoclastes.

RAPPEL SUR LA SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D

La supplémentation en VTD est un sujet d'actualité. Alors que son rôle essentiel dans

le métabolisme phosphocalcique n'est plus à démontrer, les effets extra-osseux de cette hormone ont plus récemment été étudiés suite à la découverte de nouveaux mécanismes d'action moléculaires (4, 5).

En plus du bénéfice apporté par la supplémentation en VTD dans la prévention et le traitement de pathologies osseuses communes déminéralisantes (ostéoporose, ostéomalacie et rachitisme), cette hormone pourrait se révéler utile en oncologie, en infectiologie, dans certaines maladies auto-immunes, dans le diabète ou, encore, dans la sphère cardio-vasculaire (4, 5). La forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D (taux de 25(OH)D < 20 ng/ml) dans la population générale est, par ailleurs, préoccupante.

En Belgique, la vitamine D est essentiellement commercialisée sous forme d'ampoules de 25.000 UI ou de gouttes (30 gouttes = 2.400 UI) de cholécalférol (vitamine D3). L'attitude thérapeutique est différente selon que l'on s'adresse à la population «en bonne santé» ou aux individus faisant partie d'un groupe à haut risque de carence sévère en VTD ou souffrant de maladies chroniques inflammatoires souvent redevables d'une corticothérapie au long cours.

Un taux sérique supérieur à 20 ng/ml (voire, 30 ng/ml selon certains experts) serait souhaitable chez tout individu non malade via un apport quotidien de 600 UI par jour chez l'adulte et de 800 UI par jour chez une personne âgée de plus de 70 ans (6). Un apport pharmacologique *a minima* est souvent nécessaire (par exemple, une ampoule de D-Cure par mois ou une supplémentation quotidienne à l'aide d'un complément alimentaire ne contenant que de la vitamine D et environ 600 UI par jour). Cependant, une méta-analyse récente (7) constate qu'il n'existe actuellement pas de bénéfice formellement démontré en faveur d'une supplémentation systématique en vitamine D dans la population générale.

En effet, cette méta-analyse, n'a pas observé de diminution du risque de plus de 15% de l'infarctus myocardique, de la cardiomyopathie ischémique, des maladies cérébrovasculaires, des cancers, ainsi que du risque de fracture de hanche ou encore de la mortalité globale. Les auteurs estiment que le régime d'administration de la VTD pourrait expliquer le peu d'efficacité constatée dans cette méta-analyse (8) (une prise quotidienne serait en principe plus physiologique). De nouvelles études prospectives restent donc nécessaires pour mieux définir l'apport optimal en vitamine D avant de valider

son intérêt thérapeutique en matière de médecine préventive, bien que cette supplémentation soit sans danger de toxicité aux doses étudiées.

Chez les individus à haut risque de carence en VTD, le bénéfice potentiel d'une supplémentation semble être obtenu par une dose journalière de 800 à 4.000 UI (5, 6) (25.000 UI toutes les deux semaines, par exemple). Il s'agit notamment de patients souffrant d'ostéoporose, d'une insuffisance rénale ou hépatique, de patients traités par glucocorticoïdes, antiépileptiques, antirétroviraux, etc. La valeur biologique à atteindre sera au moins égale à 30 ng/ml.

Lorsqu'une carence sévère est démontrée, on peut, par exemple, proposer une dose de charge de 50.000 UI/semaine pendant 8 semaines, suivie d'une dose d'entretien de 800 à 2.500 UI/j en fonction de l'importance du déficit et du nombre de facteurs de risque de carence (4).

Le risque d'intoxication à la VTD dépend de la dose totale administrée. Un taux de VTD trop élevé peut provoquer des effets indésirables comme une hypercalcémie. Il a été montré que l'on n'observe pas d'hypercalcémie lorsque le taux de 25(OH)D ne dépasse pas au moins 80 ng/ml, soit une supplémentation de minimum 40.000 UI/j (plus d'une ampoule par jour) (9-10). Un apport allant jusqu'à 10.000 UI/j semble, donc, sans danger. Les cas d'intoxications à la VTD sont rares et, souvent, accidentels. Néanmoins, chez tout patient bénéficiant d'une supplémentation au long cours en VTD, un monitoring sérique est conseillé.

CONCLUSION

Ce cas souligne l'importance de l'anamnèse dans toute prise en charge thérapeutique. Les erreurs de dosage commises par le pharmacien lors de la réalisation de préparations magistrales sont rares. Elles ne doivent, par contre, pas être ignorées. Cette observation permet de réveiller la vigilance du clinicien face à cette problématique.

Le déficit en vitamine D est devenu un sujet d'actualité entraînant un dépistage et une supplémentation de plus en plus fréquente. Cette dernière n'est, néanmoins, pas sans danger et peut provoquer de façon exceptionnelle des surdosages. L'hypercalcémie traduit souvent une pathologie grave qui doit être reconnue et prise en charge rapidement par le clinicien. Le diagnostic différentiel doit être connu et l'intoxication par la VTD, bien que rare, doit être évoquée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski JM.— L'insuffisance rénale aiguë. *Rev Méd Liège*, 1995, **5**, 153-162.
2. Guidon C.— Hypercalcémies sévères - EMC. *Annales Réa* 2005, **2**, 114-131.
3. Horwitz MJ, Hodadak SP, Stewart AF.— Non-parathyroid hypercalcemia in Fosen CF, Compston JE, Lian JB. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. John Wiley and sons Inc, Hoboken, USA, 2008, 307-312.
4. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al.— Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*, 2010, **9**, 709-715.
5. Holick MF.— Vitamin D Deficiency. *NEJM*, 2007, **357**, 266-281.
6. Ross AC, Taylor ChL, Yakline AL, and the Committee to Review dietary intakes of vitamin D and calcium.— *Nation Acad Press*, Washington DC, 2011, 442-443.
7. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR.— The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes : a trial sequential meta-analysis. *The Lancet*, 2014, **2**, 76-89.
8. Hollis BW, Wagner CL.— The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, **98**, 4619-4628.
9. Vieth R.— Vitamin D supplementation, 25-hydroxy-vitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*, 1999, **69**, 842-856.
10. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R.— Risk assessment for vitamin D1,2. *Am J Clin Nutr*, 2007, **85**, 6-18.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. Anne Vijverman, Service de Gastro-Entérologie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.
Email : anne.vijverman@chrcitadelle.be