

Hypersensibilité à la vitamine D découverte à l'occasion d'une infection urinaire

Vitamin D hypersensitivity discovered in a case of urinary tract infection

Chaabane.A, Chouchane.C, Besbes.H, Ben Ticha.M, Ghedira.L, Ben Meriem.C, Chouchane.S

Service de Pédiatrie, CHU Fattouma Bourguiba de Monastir

RÉSUMÉ

L'hypercalcémie infantile idiopathique ou l'hypersensibilité à la vitamine D constituent une cause rare mais grave de l'hypercalcémie chez le nouveau-né et le petit nourrisson.

Nous rapportons le cas d'un nourrisson âgé de 4 mois, sous allaitement mixte, ayant reçu la vitamine D3 (200 000 UI) per os à l'âge de 15 jours. Elle était admise pour une infection urinaire fébrile. L'échographie rénale a montré une néphrocalcinose bilatérale grade III. Le bilan phosphocalcique a révélé une hypercalcémie et une hypercalciurie, la 1,25-dihydroxyvitamine D était très élevée, le dosage de la PTH et de la 25-hydroxyvitamine D était normal. Le diagnostic d'hypersensibilité à la vitamine D a été retenu. La patiente a été traitée par biphosphonate avec une bonne évolution.

Une sensibilité génétique et des différences métaboliques semblent moduler les seuils de toxicité de la vitamine D. Ceci pourrait expliquer la survenue sélective d'effets toxiques chez certains individus par rapport à d'autres. Cependant une évaluation des doses recommandées de la vitamine D dans notre pays doit être réalisée afin de diminuer le risque d'hypercalcémie chez ces patients.

ABSTRACT

Vitamin D hypersensitivity with severe hypercalcemia is uncommon in the neonatal and infancy period.

We report a case of 4-month-old infant under mixed feeding, who received 200 000 UI of vitamin D3 on the 15 day of life. She was admitted for a febrile urinary tract infection. Kidney ultrasound showed bilateral grade III nephrocalcinosis.

Laboratory investigations showed hypercalcemia and hypercalciuria, 1-25 hydroxyvitamin D was very high, the dosage of PTH and 25-hydroxyvitamin D was normal. The patient was treated with biphosphonate with good results. Genetic sensitivity and metabolic differences appear to influence the level of active vitamin D. A review of recommended dose of vitamin D in our country should be discussed to reduce the risk of toxicity.

Mots clés : Néphrocalcinose - 1,25-dihydroxyvitamine D - Hypersensibilité à la vitamine D

Keywords : Nephrocalcinosis - 1,25-dihydroxyvitamin D - Vitamin D hypersensitivity

INTRODUCTION :

L'intoxication à la vitamine D est une cause rare d'hypercalcémie chez le nouveau-né et le nourrisson. La gravité des signes cliniques est fonction de la sévérité du niveau sérique du calcium, de l'ancienneté de son installation et du terrain sous-jacent [1]. Les principales manifestations de l'hypercalcémie sont gastro-intestinales et rénales. Elles s'expriment par des vomissements, une infection urinaire favorisée par l'hypercalciurie et une polyurie osmotique qui aboutit à des tableaux de dénutrition et de déshydratation sévère imposant un traitement urgent [2]. Cependant, puisque la vitamine D est stockée dans les tissus adipeux, les effets de la toxicité peuvent persister pendant des mois malgré le retrait de la source exogène de vitamine D [1].

OBSERVATION :

Patiente âgée de 4 mois, née à terme par voie basse avec bonne adaptation à la vie extra utérine. Elle est eutrophique, a un bon développement psychomoteur, allaitée au sein jusqu'à l'âge de 2 mois, puis introduction d'un lait maternisé. Elle a reçu à l'âge de 15 jours la vitamine D3 200 000 UI par voie orale. La patiente était admise à l'âge de 4 mois pour infection urinaire fébrile. L'échographie rénale a montré une néphrocalcinose bilatérale grade III (fig.1).



Figure 1 : échographie rénale montrant une néphrocalcinose grade III

Le bilan phosphocalcique a révélé une hypercalcémie à 2,7mmol/L, une hypercalciurie (rapport calciurie sur créatinine urinaire: 1,7 mmol/mmol). Le dosage de la PTH et de la 25-hydroxyvitamine D était normal. La 1,25-dihydroxyvitamine D était très élevée à 1404 pmol/L (VN : 48-192). La patiente a été traitée par une hyperhydratation et un diurétique de l'anse sans amélioration. Le diagnostic d'hypersensibilité à la vitamine D a été retenu. La normalisation de la calcémie et de la calciurie a été obtenue après administration du biphosphonate.

DISCUSSION :

La vitamine D est une hormone liposoluble dont la biosynthèse commence au niveau cutané sous l'effet du rayonnement ultraviolet, et se termine au niveau rénal par l'hydroxylation en position 1, après plusieurs étapes successives. Elle existe sous 2 formes principales : la forme de stockage 25-hydroxyvitamine D3 ou calcidiol et la forme active 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou calcitriol [3].

Les apports recommandés en vitamine D chez l'enfant sont actuellement un sujet de grand débat et visent essentiellement l'action antirachitique [4]. La prise quotidienne semble plus physiologique si les parents sont coopérants. Dans les autres cas, des prises espacées de vitamine D3 du fait de sa demi-vie plus longue paraissent être une bonne alternative. Le consensus européen a fixé entre 50 et 125 nmol/L le taux de 25-hydroxyvitamine D sérique adéquat chez l'enfant et les seuils de 30 et 50 nmol/L pour traduire respectivement une carence ou un déficit [5].

Selon les dernières recommandations de l'Institute of Medicine of the National Academies, les besoins journaliers en vitamine D sont de 400 UI/j chez les enfants sains, y compris les adolescents [6]. En parallèle, la limite supérieure d'apports quotidiens en vitamine D a été fixée par les instances américaines (Food and Nutrition Board) à 2000 UI. La supplémentation en bolus chez les nourrissons a été peu évaluée. Une étude menée en 1985 avait objectivé qu'une dose unique de 600 000 UI conduisait à des effets toxiques alors qu'une dose de 100 000 UI tous les trois mois paraissait satisfaisante sans effets indésirables [7].

Sur le plan pratique, les programmes de suppléments en vitamine D et les préparations utilisées sont différents d'un pays à l'autre. Les doses utilisées paraissent supérieures aux besoins recommandés, ce qui assure un effet antirachitique mais sans qu'il y ait eu d'évaluation systématique des effets toxiques. Cependant, les cas pédiatriques d'intoxication publiés dans la littérature intéressent essentiellement des nourrissons victimes d'administration de fortes doses de la vitamine D, soit par erreur de prescription, soit par automédication par des mères espérant ainsi améliorer la croissance ou le développement psychomoteur de leurs enfants [8]. Le programme Tunisien de lutte contre le rachitisme préconise l'administration de vitamine D2 (Stérogyl®) par voie orale 1200 UI/j de la naissance à l'âge de 18 mois ou bien 200 000 UI de vitamine D3 (auxergyl®) tous les 6 mois [9]. Ceci correspond à des doses journalières qui dépassent les doses recommandées dans plusieurs pays. En réalité, les cas d'intoxication restent rares ce qui suggère l'intervention d'autres facteurs personnels qui s'ajoutent à la dose administrée, entraînant une différence des seuils de toxicité selon les capacités métaboliques de chaque individu. Notre patiente a reçu la première ampoule de vitamine D3 à l'âge

de 15 jours. L'augmentation de la 1,25-dihydroxyvitamine D et les taux normaux de la PTH et de la 25-hydroxyvitamine D nous a permis d'infirmer le diagnostic d'intoxication à la vitamine D et de retenir le diagnostic d'hypersensibilité à la vitamine D. Nous devons réévaluer les doses de vitamine D administrées en prophylaxie dans un pays ensoleillé comme le nôtre et préconiser la vitamine D2 par prise quotidienne parce que sa demi-vie est plus courte que celle de la vitamine D3 administrée en bolus permettant une normalisation plus rapide de la calcémie en cas d'intoxication ou d'hypersensibilité.

L'hypercalcémie infantile idiopathique est un syndrome rare, reconnu initialement comme étant une hypersensibilité intrinsèque à la vitamine D. Son incidence a été particulièrement marquée au Royaume-Uni dans les années 1950 lorsque des doses élevées de vitamine D contenue dans les préparations pour nourrissons et le lait enrichi étaient administrées à cette époque (jusqu'à 4000 UI par jour) [2]. Cette pathologie est associée à des mutations du gène CYP24A1, codant pour l'enzyme 24 hydroxylase qui intervient dans le métabolisme de la vitamine D par la dégradation de la 1,25-dihydroxyvitamine D. L'hypersensibilité à la vitamine D peut être fortement suspectée en cas d'hypercalcémie, hypercalciurie et une néphrocalcinose, associées à une PTH basse, une concentration de 25-hydroxyvitamine D normale et de 1,25-dihydroxyvitamine D normale ou augmentée. Dans cette situation, l'administration de la vitamine D peut entraîner une hypercalcémie parfois majeure et est donc formellement déconseillée. L'hypercalcémie se corrige généralement dans les premières semaines voire mois de vie, mais il peut persister une hypercalciurie avec un risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique à long terme. Ainsi nous devons conseiller les parents d'un patient ayant une hypersensibilité à la vitamine D de ne pas entamer la prophylaxie anti-rachitique aux prochains enfants avant le dosage de la 1,25-dihydroxyvitamine D.

Le traitement de l'hypercalcémie repose sur l'arrêt des apports en vitamine D, la réduction transitoire des apports en calcium, l'hyperhydratation voire l'administration de biphosphonates (pamidronate 1 mg/kg/j en IVL pendant 1 à 3 jours). Le furosémide est à éviter car il majore l'hypercalciurie. L'hydrochlorothiazide peut être indiquée, avec une surveillance de l'ionogramme sanguin. Une épuration extrarénale peut être nécessaire en cas d'hypercalcémie menaçante, mais cette situation est devenue rare depuis l'utilisation des biphosphonates. En effet, pour notre patiente une seule dose d'acide zoledronique était suffisante pour la normalisation de la calcémie et de la calciurie. En cas d'hypercalciurie importante et persistante en dépit du traitement, une alcalinisation des urines par administration de citrate de potassium peut être indiquée pour limiter le risque de lithiase [10].

CONCLUSION :

L'intoxication à la vitamine D peut engager le pronostic vital à court terme et le pronostic fonctionnel rénal à long terme. Une sensibilité génétique et des différences métaboliques semblent moduler les seuils de toxicité de la vitamine D. Ceci pourrait expliquer la survenue sélective d'effets toxiques chez certains individus par rapport à d'autres. Cependant, le respect des doses recommandées diminue le risque de toxicité liée à une hypersensibilité. Ainsi, la prophylaxie du rachitisme dans notre pays devrait être réévaluée en privilégiant la prise quotidienne.

RÉFÉRENCES :

- [1] Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. Turk J Pediatr 2012;54:93-8
- [2] F. Hmamia, A. Oulmaatia, A. Amartib, M. Kottlerd, A. Bouharroua. Overdose or hypersensitivity to vitamin D? Archives de Pédiatrie 2014, 21(10), 1115-9
- [3] Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 106-114.
- [4] Vidailhet M, Mallet E. La vitamine D en pédiatrie. Presse Med 2013;42:1383-90.
- [5] Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. La vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Arch Pediatr 2012;19:316-28
- [6] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report of dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know? J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:53-8.
- [7] Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N, et al. Vitamin D prophylaxis during infancy: comparison of the long-term effects of three intermittent doses (15, 5, or 2.5 mg) on 25-hydroxyvitamin D concentrations. Am J Clin Nutr 1994;60: 393-6.
- [8] Vidailhet M. Intoxications et hypersensibilité à la vitamine D. J Pediatr Puericult 1992;5:199-203.
- [9] Mazigh Mrad S., Gazdalli N., Gharsallah L., Bouyahia O. et al. Enquête cap (connaissances, attitudes, pratiques) auprès de 116 mères concernant la supplémentation en vitamine D. La Tunisie Médicale - 2009;87: 273 - 8
- [10] Malandain D., Roussey G., Leloupp A., Graveline N. et al. À propos d'une hypercalcémie intérieurement du dosage de la 1,25-dihydroxyvitamine D. Ann Biol Clin 2015;73:573-80