

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 096/14

L'INTOXICATION A LA VITAMINE D A LA PERIODE NEONATALE (A propos de 09 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/06/2014

PAR

Mr. CHAKIRI MOHAMMED

Né le 04 Janvier 1987 à Bhalil

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Vitamine D - Intoxication - Nouveau-né

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSI MOUNIA.....	} JUGES
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. HMAMI FOUZIA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

Liste des abréviations	3
Liste des figures.....	5
Liste des tableaux.....	6
INTRODUCTION	8
RAPPEL.....	9
I. Historique	9
II. Source de la vitamine D.....	10
1. Sources endogènes	10
2. Sources exogènes.....	11
III. Métabolisme de la vitamine D	16
1. Type.....	16
2. Métabolisme.....	18
3. Stockage	22
IV. Effets de la vitamine D.....	22
1. Effet classique : Homéostasie phosphocalcique.....	22
2. Effets non classiques de la vitamine D	25
V. Besoins quotidiens en vitamine D.....	27
1. Chez l'adulte	27
2. Chez le nourrisson et l'enfant.....	27
3. Chez le nouveau-né.....	28
VI. Intoxication à la vitamine D	31
PARTIE PRATIQUE	33
A. PATIENTS ET METHODES.....	34
B. OBSERVATIONS	35
C. SYNTHÈSE DES OBSERVATIONS.....	64
D. RESULTATS.....	69
1. Données épidémiologiques :	69
2. Antécédents :	72
3. Données cliniques :	73
4. Données biologiques :	75
5. Données Radiologiques :	80

6. Génétique :	81
7. Traitement :	81
8. Evolution :	82
E. DISCUSSION	83
I. Epidémiologie	83
II. Clinique :	90
III. Biologie :	94
IV. Radiologie :	96
V. Génétique et hypersensibilité à la vitamine D :	98
VI. Traitement :	101
VII. Surveillance et pronostic :	104
CONCLUSION	105
RESUME	105
BIBLIOGRAPHIE	105

Liste des abréviations

ETF	: Echographie transfontanellaire
NFS	: Numération des formules sanguines
Hb	: Hémoglobine
PL	: Ponction lombaire
FR	: Fréquence respiratoire
FC	: Fréquence cardiaque
PC	: Périmètre crânien
C3G	: Céphalosporine de 3 ^{eme} génération
CRP	: C-Réactive Protéine
GB	: Globule blanc
PNI	: Programme national d'immunisation
UV	: Ultraviolet
DHC	: Dihydrocholésterol
UI	: Unité
DBP	: Vitamin D binding protein
25-OHD	: 25 hydroxyvitamine D
PTH	: Parathormone
VDR	: Récepteur de la vitamine D
PDN	: Poids de naissance
FA	: Fontanelle antérieure
Na	: Natrémie
K	: Kaliémie
Ph	: Phosphorémie
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines

FOGD : Fibroscopie œsogastroduodénale
TOGD : Transit œsogastroduodénale
IPP : Inhibiteur de la pompe à proton
HC : Hémoculture
TA : Tension artérielle
HDJ : Hôpital de jour
DPM : Développement psychomoteur
VN : Valeur normal
AG : Age gestationnel

Liste des figures

- Figure 1** : Source de vitamine D [15]
- Figure 2** : Structure Chimique de la 1,25-dihydroxyvitamine D [10]
- Figure 3** : Structure chimique des vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalférol) [10]
- Figure 4** : Schéma de synthèse de la vitamine D [13]
- Figure 5** : Grandes étapes de la biosynthèse de la vitamine D
- Figure 6** : Actions de la vitamine D [20]
- Figure 7** : Besoins moyens en vitamine recommandés par l'IOM et le comité de l'endocrine Society
- Figure 8** : Echographie rénale normale
- Figure 9** : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose bilatérale
- Figure 10** : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose bilatérale
- Figure 11** : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose médullaire bilatérale
- Figure 12** : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose
- Figure 13** : Echographie rénale normale
- Figure 14** : Echographie rénale objectivant une néphrocalcinose bilatérale
- Figure 15** : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose médullaire
- Figure 16** : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose
- Figure 17** : Age des patients au moment de diagnostic
- Figure 18** : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 19** : Répartition des patients selon la provenance
- Figure 20** : Valeurs de la calcémie en mg/l
- Figure 21** : Taux plasmatiques de la 25-OH vitamine D mesurés
- Figure 22** : Rôle physiologique de CYP24A1 dans l'homéostasie phosphocalcique [65,68]

Liste des tableaux

- Tableau 1** : Aliments naturellement riche en vitamine D [12].
- Tableau 2** : Spécialités médicamenteuses belges ou françaises à base de vitamine D [14]
- Tableau 3** : Besoins moyens estimés en vitamine D [15]
- Tableau 4** : Taux de la vitamine D: définitions [41, 42]
- Tableau 5** : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques
- Tableau 6** : Caractéristiques biologiques
- Tableau 7** : Données échographiques
- Tableau 8** : Traitement et évolution
- Tableau 9** : Signes fonctionnels dominés
- Tableau 10** : Comparaison du poids entre la naissance et l'admission
- Tableau 11** : Résumé des données cliniques
- Tableau 12** : Répartition des patients selon les anomalies de l'ionogramme sanguin
- Tableau 13** : Résultats de l'examen cyto bactériologique des urines
- Tableau 14** : Résumé des données biologiques
- Tableau 15** : Répartition des patients selon les résultats de l'échographie
- Tableau 16** : Traitement
- Tableau 17** : Cas cliniques pédiatriques publiés d'intoxication par la vitamine D
- Tableau 18** : Dose idéale de la supplémentation en vitamine D pour les nouveau-nés à terme [46]
- Tableau 19** : Dose ingérée de la vitamine D chez les intoxiqués dans les différents cas pédiatriques publiés

Tableau 20 : Symptômes et signes associés à l'hypercalcémie secondaire à l'intoxication à la vitamine D [55–56]

Tableau 21 : Résultats biologiques des différents cas cliniques publiés

Tableau 22 : Résultats de l'échographie rénale dans les cas publiés d'intoxication à la vitamine D

Tableau 23 : Prise en charge thérapeutique des cas cliniques publiés

INTRODUCTION

L'intoxication à la vitamine D est une cause rare mais grave de l'hypercalcémie chez le nouveau-né et le petit nourrisson. La toxicité de la vitamine D est connue depuis le début des années 1950. L'alarme était donnée, en Angleterre, par Lightwood en 1952 qui attirait l'attention sur une véritable épidémie d'hypercalcémie chez des jeunes enfants suite à un apport excessif en vitamine D [1-3].

La symptomatologie de l'intoxication vitaminique D est en rapport avec la surcharge calcique de l'organisme. En effet, ce surdosage vitaminique D entraîne une augmentation de l'activité ostéoclastique, de la résorption osseuse calcique, de la réabsorption intestinale du calcium avec apparition d'une hypercalcémie et d'une hypercalciurie associées à leurs manifestations consécutives cliniques, radiologiques et biologiques. Les signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, constipation), les signes neurologiques (léthargie, somnolence, hypotonie, agitation) et les signes urinaires (polyurie, infection urinaire) sont prédominants aboutissant à des tableaux de déshydratation et de dénutrition graves [1-2].

Nous rapportons 9 cas d'intoxication à la vitamine D colligés au service de Réanimation Néonatale du CHU Hassan II de Fès, durant la période s'étalant du Décembre 2011 au Mai 2013.

L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques cliniques des 9 cas rapportés, aborder une analyse critique du programme national de lutte contre le rachitisme et de mettre le point sur les difficultés de la prise en charge immédiate, et à long terme de ces malades.

RAPPEL

I. Historique

Durant la première partie du XX^{ème} siècle, des « épidémies » de rachitisme apparurent sur des enfants d'Amérique du Nord et d'Europe de l'Ouest. En ce temps, les travaux de plusieurs biochimistes nutritionnistes avaient conduit au concept de facteurs alimentaires accessoires appelés vitamines. Ces découvertes incitèrent Sir Edward Mellanby à prouver que le rachitisme était en fait une maladie due à un déficit alimentaire. En effet, il parvint à reproduire la maladie chez des chiens à partir de régimes alimentaires modifiés et à prévenir l'apparition de la maladie par l'administration d'huile de foie de morue, une substance connue pour contenir la vitamine A liposoluble, précédemment découverte par Mc Collum et coll. (1916). De ce fait, sir Edward Mellanby conclut hâtivement que la vitamine A avait également comme propriété de guérir le rachitisme [4].

En 1922, une nouvelle recherche de Mc Collum et coll montra que l'huile de foie de morue conserve ses vertus antirachitiques même après avoir détruit toute la vitamine A. ils conclurent donc à l'existence d'un deuxième facteur liposoluble qu'il baptisa vitamine dépositrice de calcium ou vitamine D. Parallèlement, Huldshinsky et Chick, deux pédiatres, démontrèrent indépendamment que les rayonnements ultraviolets pouvaient également guérir le rachitisme [4].

En 1924, les travaux de Steenbock et Black ainsi que ceux de Hess et Weinstock démontrèrent que les ultraviolets conféraient une activité anti-rachitique à la fraction stérol des aliments [4].

A la fin des années 1920, il est enfin clairement établi que le rachitisme n'est plus à considérer comme une pathologie majeure dans la mesure où il peut être prévenu et guéri par la consommation d'huile de foie de morue, par exposition

directe au soleil ou par irradiation aux ultraviolets et par consommation d'aliments irradiés [4].

En 1932, dans la continuité de cette recherche, les travaux d'Askew et coll., puis ceux quelques temps après de Windaus et coll. permirent l'identification de la vitamine D₂, ou ergocalciférol, forme végétale de la vitamine D. Ils permirent ainsi l'identification de la vitamine D₃ (isolement des cristaux de vitamine D₃ pure) [4].

En 1952, Woodward réalisa la première synthèse de la vitamine D₃, un des travaux qui lui valurent le prix Nobel de chimie en 1965. En 1964, Norman détecta l'existence de trois métabolites de la vitamine D₃, et en 1971, il établit la structure du calcitriol, le métabolite le plus actif de la vitamine D dans les conditions physiologiques. Depuis 1980, des récepteurs pour des dérivés de la vitamine D ont été découverts dans les cellules de nombreux organes : au niveau de l'os et de l'intestin, et par la suite, les chercheurs en ont trouvé partout dans le corps [6].

II. Source de la vitamine D

1. Sources endogènes

La voie endogène est la voie majeure (90%) d'apport de la vitamine D pour le mode de vie occidental : l'exposition directe à la lumière du soleil, 5 à 10 minutes bras et jambes nues, apporte environ 3000 UI de vitamine D₃ ce qui reste difficile à réaliser chez les nouveau-nés et les nourrissons [7, 8].

En revanche, l'ensoleillement, lorsqu'il est prolongé procure des quantités importantes de cholécalciférol, avec possibilité de mise en réserve [9]. Les muscles et les tissus graisseux constituent les principaux sites de stockage. Précisons tout de même qu'un excès de soleil n'engendrera pas d'hypervitaminose D. En effet tout excès de pré-vitamine D₃ ou de vitamine D₃ dans la peau est transformé en composé inactif par les rayons du soleil eux-mêmes. Une exposition excessive au

soleil ne peut donc pas être responsable d'une hypervitaminose D. Plus précisément, la pré-vitamine D3 subit une photoisomérisation en composants inertes (tachystérol et lumistérol) ou revient à son état de base, le 7-déhydro-cholestérol [10].

2. Sources exogènes

a. Alimentation

Contrairement aux autres vitamines, la vitamine D n'est pas présente naturellement dans la majorité des aliments habituels que nous consommons. On la retrouve dans certains poissons, notamment les poissons gras, et dans le jaune d'œuf.

Cependant, la quantité de la vitamine D contenue dans ces produits ne suffit que très rarement à couvrir les besoins nutritionnels recommandés. Une autre source de la vitamine D, très riche, est l'huile de foie de morue, autrefois utilisée dans le traitement du rachitisme. De très faibles concentrations de vitamine D sont également présentes dans les viandes, abats, champignons. On la retrouve aussi dans certains laits et produits laitiers enrichis [11].

Le tableau 1 présente la quantité vitaminique D de différents produits alimentaires.

Tableau 1: Aliments naturellement riche en vitamine D [12].

Aliments	Quantité	Teneur en vitamine D (UI)
Huile de foie de morue	15 ml	1400
Saumon frais sauvage	100 g	600-1000
Saumon d'élevage	100 g	100-250
Sardine, hareng, thon en boîte	100 g	224-332
Champignons chiitake secs	100 g	1600
Bolets/morilles séchés	100 g	130
Margarine	15 ml (cuillère à soupe)	65-110
Beurre	100 g	50
Jaune d'œuf	1	40
Yogourt	100 g	89
Fromage à pâte dure	100 g	44
Parmesan	100 g	28

b. Supplémentation et enrichissement en vitamine D

Les formes synthétiques de D2 et D3 sont respectivement produites, d'une part, par l'irradiation de l'ergostérol extrait de l'ergot de seigle et, d'autre part, par l'irradiation du 7-DHC de la lanoline [14].

Dans quelques pays, certains aliments tels que le lait, le yaourt, le jus d'orange, le pain, la margarine, les huiles, les céréales sont enrichis avec la vitamine D2 (surtout) et/ou la vitamine D3 afin de minimiser le risque d'insuffisance en vitamine D. Ces aliments enrichis représentent les principales sources diététiques de vitamine D.

Il existe de nombreuses spécialités médicamenteuses contenant de la vitamine D (Tableau 2). Cette liste est non exhaustive. Ces médicaments renferment des concentrations en vitamine D très variables. Celles-ci vont, par exemple, de 100 UI (Carency) à 600000 UI (Stérogyl) par ampoule [14].

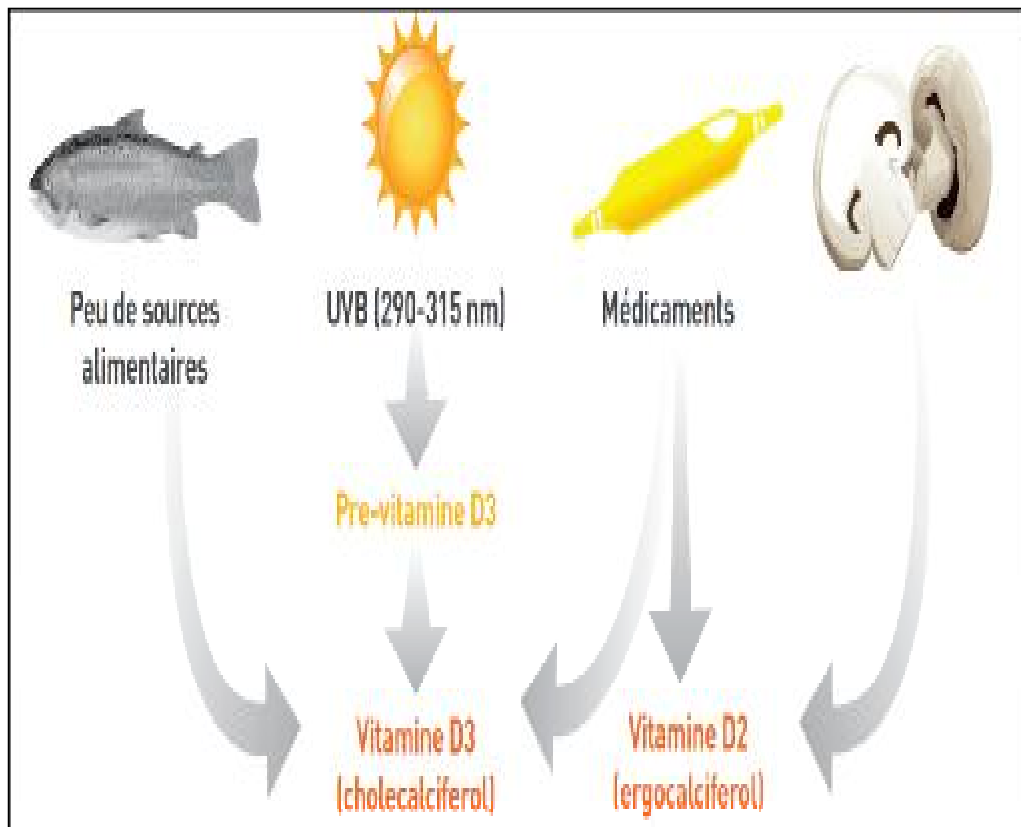


Figure 1 : Source de vitamine D [15]

Tableau 2 : Spécialités médicamenteuses belges ou françaises à base de vitamine D [14]

	Spécialité contenant de la vitamine D2 et concentration	Spécialité contenant de la vitamine D3 et concentration
Association de vitamines	Provit [®] : 1000UI/1ml (gouttes) Vitalipid Novum [®] : 5µg/10 ml Vitalipide pro-adulte [®] : 200UI/amp Vitalipide pro-enfant [®] : 400UI/amp Uvstérol A D E C [®] : 1000 UI/ml	Cernevit [®] : 220UI/flacon Vitaminon AD Aquosum [®] :300UI/8 gtte Carency [®] : 100 UI/ampoule Protovit enfant [®] : 400 UI/cp Elevit vitamine B9 [®] : 500 UI/cp
Association de calcium et de vitamine D	Frubiose vitamine D [®] :1000 ou 5000 UI/amp	Cacit vitamine D3 [®] :800ou440 UI/sachet ou cp Calcidose vitamine D [®] : 4mg /sachet Calciforte vitamine D3 [®] : 400UI/cp Calciprat vitamine D3 [®] :800 ou 400 UI/cp Ideos [®] : 400 UI/cp Sandoz Ca-D [®] : 400 UI/sachet Steovit D3 [®] : 200UI/cp Vitamon Calcium+vitamine D [®] 100UI/cp
Médicament à base de vitamine D uniquement	Stérogyl 15A [®] 600000 :600000 UI/amp Stérogyl 15H [®] 600000 :600000 UI/amp Stérogyl 2 MUI [®] :400UI/goutte Uvestérol D [®] : 1500UI/ml	D-cure [®] : 2400UI/ml ou25000UI/ml (ampoule) Uvedose [®] : 100000UI/amp Zyma D [®] : 10000UI/ml ou 80000 ou 200000UI/amp Vitamon D3 comprimés [®] :200UI/cp Vitmine D3 Bon [®] :200000UI/amp Vitamon D3 Aquosum [®] :300 UI/4gouttes
Médicament contenant de la 25(OH)D3 Vitamine D injectable ou buvable		Dedrogyl [®] :15 mg par 100 ml Vitamine D3 bon [®] :200000 UI/amp

III. Métabolisme de la vitamine D

1. Type

La vitamine D est une vitamine liposoluble mais qui doit être considérée comme une prohormone. Elle fait partie des sécostéroïdes. Elle existe sous deux formes qui sont toutes deux converties en leur principal métabolite actif : la 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol (figure 2).

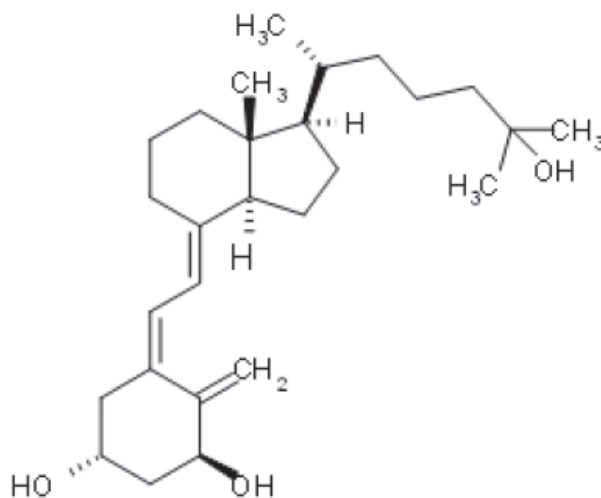


Figure 2 : Structure Chimique de la 1,25-dihydroxyvitamine D [10]

Ces deux formes sont :

❖ **La Vitamine D2** ou ergocalciférol (figure 3) qui est la forme végétale de la vitamine D, non absorbée dans le tractus digestif de l'homme. Elle est d'origine exogène uniquement et elle est présente surtout dans les aliments comme les levures, les champignons et les céréales, et en petite quantité dans tous les végétaux. Son précurseur, la provitamine D2 ou ergostérol, est un dérivé du cholestérol. Sous l'action des UV, le cycle B de l'ergostérol s'ouvre et ensuite, sous l'effet de la température, survient une isomérisation : une double liaison se déplace donnant l'ergocalciférol [5,10].

❖ **La Vitamine D3** ou cholécalciférol (figure 3), qui quant à elle a 2 origines :

➤ Origine endogène :

Elle est synthétisée par la peau (couche profonde de l'épiderme) à partir du 7-déhydrocholestérol ou pro-vitamine D3 (7-DHC) issu du cholestérol sous l'effet des rayonnements UVB de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm. Le 7-DHC est alors converti en pré-vitamine D3 en ouvrant le cycle B. Une fois formée, cette dernière subit une isomérisation thermique formant soit le cholécalciférol ou vitamine D3, soit des dérivés inactifs (lumistérol et tachystérol) [5,10].

➤ Origine exogène :

Elle est retrouvée dans les rares sources alimentaires animales telles que les poissons gras (hareng, saumon, sardine, anchois, maquereau...) et les œufs essentiellement [5;10] .

L'ergocalciférol et le cholécalciférol sont des molécules « sœurs » différenciées par la présence d'un groupe méthyl et d'une double liaison.

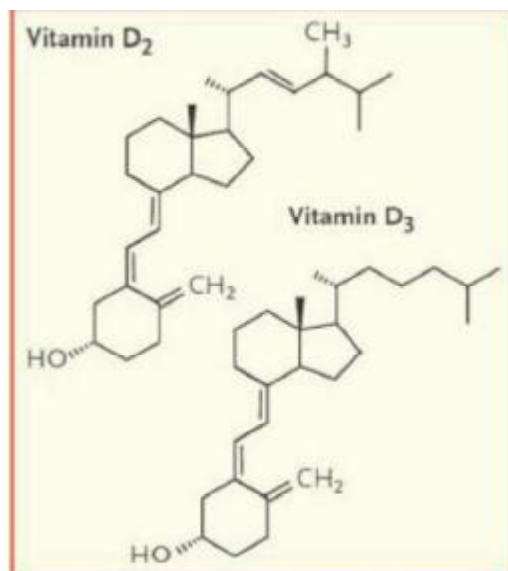


Figure 3 : Structure chimique des vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalciférol) [10]

Son unité de mesure est exprimée en Unité internationale (UI) ou en microgramme (μg) dans les médicaments, les compléments alimentaires ou l'alimentation et en nanomole par litre (nmol/L) ou nanogramme par millilitre (ng/mL) dans les bilans sanguins [10].

Les équivalents entre les différentes unités sont :

$100 \text{ UI} = 2,5 \mu\text{g}$ et $1 \text{ nmol/l} = 0,4 \text{ ng/ml}$

2. Métabolisme

La vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine de transport, la Vitamin D-Binding Protein (DBP) et à un moindre degré aux lipoprotéines et à l'albumine jusqu'au foie où elle est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] ou calcidiol. Cette hydroxylation n'est pas régulée : plus la quantité de substrat apporté est importante, plus la quantité de 25 (OH) D formée sera grande.

La 25 (OH) D repasse ensuite dans la circulation générale avec une demi-vie de l'ordre de 3 à 4 semaines [11,12,14].

Elle entre ensuite dans les cellules du tubule proximal rénal soit sous forme libre (non liée à la DBP), soit associée à la DBP, en se liant à une protéine de surface : la Mégaline. Grâce à une enzyme : la 1α -hydroxylase, la 25(OH) D est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25-dihydroxy-vitamine D [1,25(OH)₂ D] ou calcitriol [16]. La 1,25- dihydroxyvitamine D ou la 1,25(OH)₂ D est le métabolite actif de la vitamine D, 500 fois plus actif que la 25(OH)D. Sa demi-vie dans le sérum est très brève : 4 à 5 heures [11,12,14].

Environ 80 à 90% de la 25 (OH) D et de la 1,25 (OH)₂ D sont transportés dans la circulation générale par la DBP. Le restant est lié à l'albumine ou aux lipoprotéines (10 à 20 %) et une faible fraction demeure libre [16].

De nombreux tissus sont également capables d'hydroxyler la 25 (OH) D en 1,25 (OH)₂ D puisqu'ils expriment la 1 α -hydroxylase. Ceci permet d'envisager les propriétés extra-osseuses de la vitamine D.

Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via une enzyme, la 24 -hydroxylase (CYP 24) qui induit la production de composés inactifs [24,25 (OH)₂ vitamine D et 1,24,25 (OH)₃ vitamine D] transformés ensuite en acide calcitroïque inactif et éliminé par voie fécale [11,12,14].

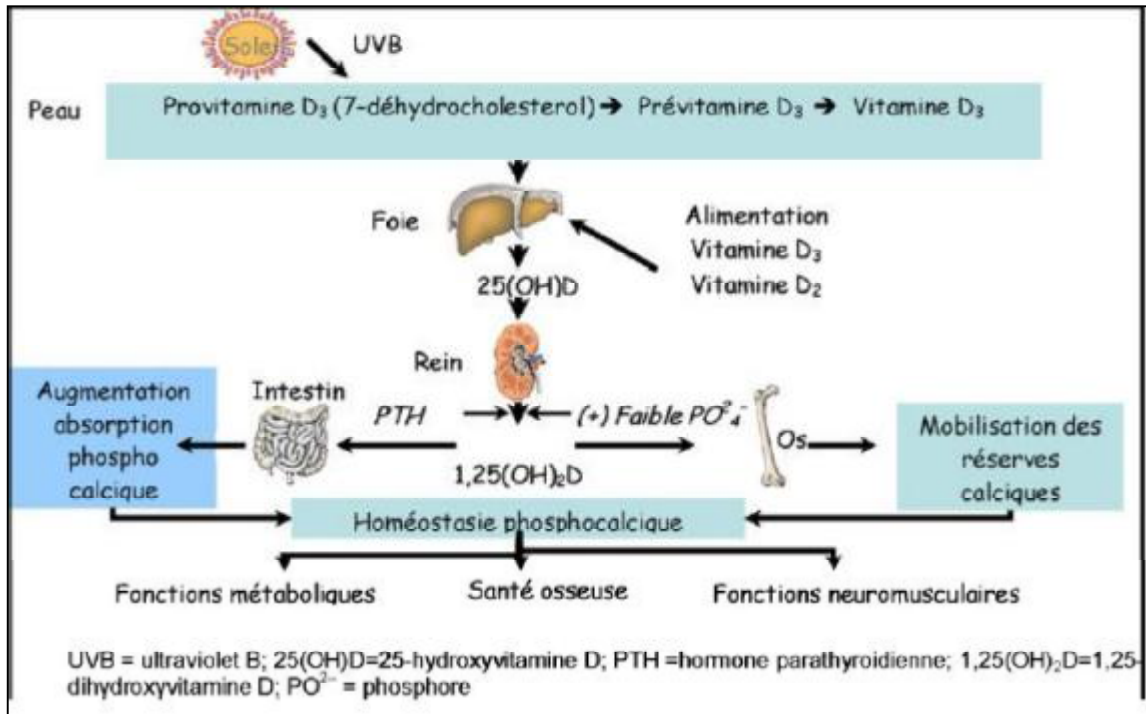


Figure 4 : Schéma de synthèse de la vitamine D [13]

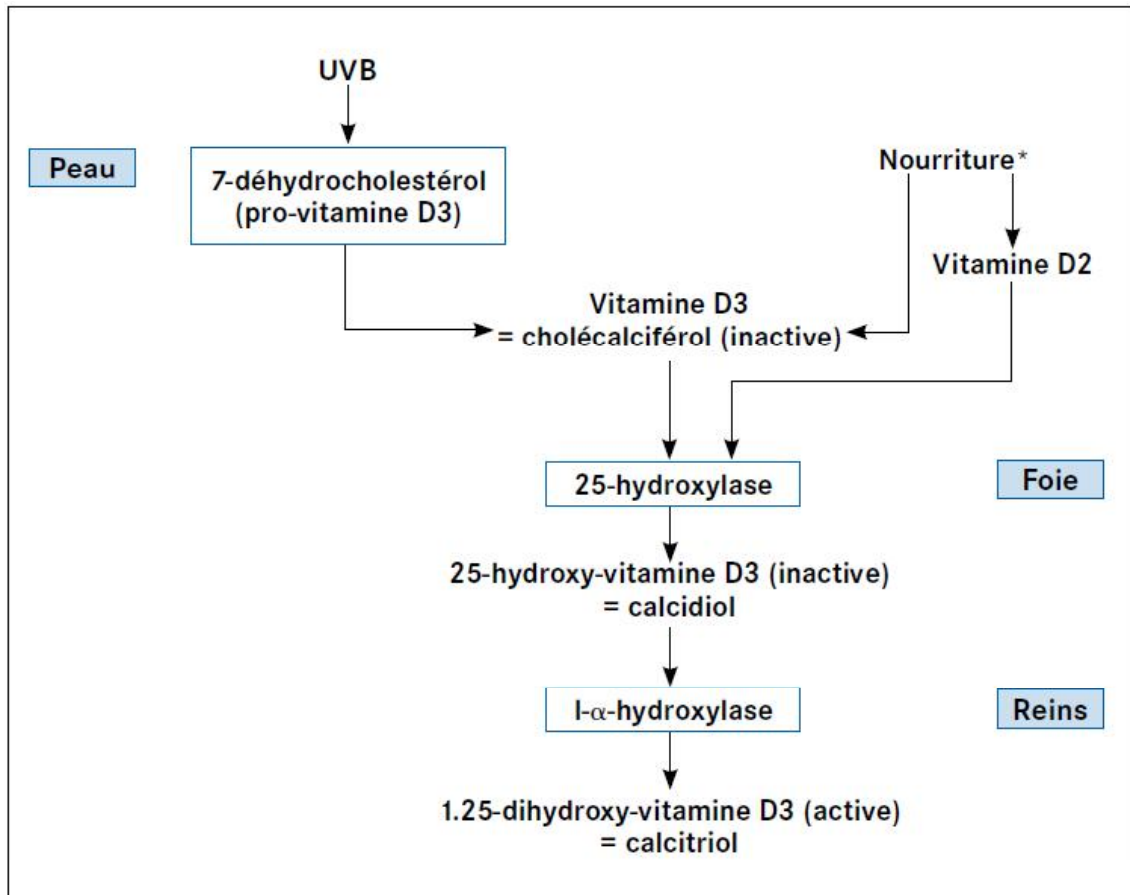


Figure 5 : Grandes étapes de la biosynthèse de la vitamine D

3. Stockage

Contrairement aux autres vitamines liposolubles, la vitamine D n'est pas stockée dans le foie mais majoritairement dans le tissu adipeux et dans les muscles sous forme de 25 OHD. Elle est donc mobilisable en cas de diminution des apports qu'ils soient alimentaires ou issus de la synthèse cutanée (période hivernale par exemple). La distribution de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule. Le cholécalciférol (D3) qui représente 65 % de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme est principalement stocké dans le tissu graisseux (à 75%) tandis que la 25 OHD qui représente 35 % de la vitamine D de l'organisme, possède une distribution plus ubiquitaire (20 % dans les muscles, 30 % dans le sérum, 35 % dans le tissu graisseux et 15 % dans les autres tissus). C'est la 25OHD qui représente le stock de la vitamine D de l'organisme et qui doit donc être dosée pour estimer le statut vitaminique D de l'organisme en cas d'intoxication, ceci explique la persistance des effets de l'hypervitaminose D pendant des mois [18].

IV. Effets de la vitamine D

1. Effet classique : Homéostasie phosphocalcique

Par l'action du calcitriol, métabolite actif de la vitamine D, au niveau des tissus cibles, la vitamine D est hypercalcémiant et hyperphosphotémiant.

Les principaux tissus cibles sont : l'intestin, les os et les reins.

❖ Au niveau intestinal :

Le calcitriol augmente l'absorption duodénale de calcium contre son gradient de concentration, en stimulant son transport actif dans les microvillosités de la bordure en brosse des cellules épithéliales intestinales[19].

❖ **Au niveau osseux :**

Le calcitriol favorise la résorption de calcium et de phosphate depuis l'os mature. De plus la vitamine D augmente l'action sur le collagène osseux en inhibant sa synthèse et en augmentant sa destruction. Le calcitriol favorise également la calcification de la substance ostéoïde (l'accrétion). Le calcitriol accroît enfin l'activité de la phosphatase alcaline, enzyme permettant la création d'un environnement riche en phosphate favorable au dépôt de calcium.

Le calcitriol a ainsi une double action sur l'os en stimulant à la fois l'ostéoclasie et l'accrétion [19].

❖ **Au niveau rénal :**

Le calcitriol, aux doses physiologiques, a un effet direct positif sur la réabsorption tubulaire distale du calcium et la réabsorption tubulaire proximale de phosphate [19].

La figure ci-dessous illustre les actions de la vitamine D sur les principaux tissus cibles.

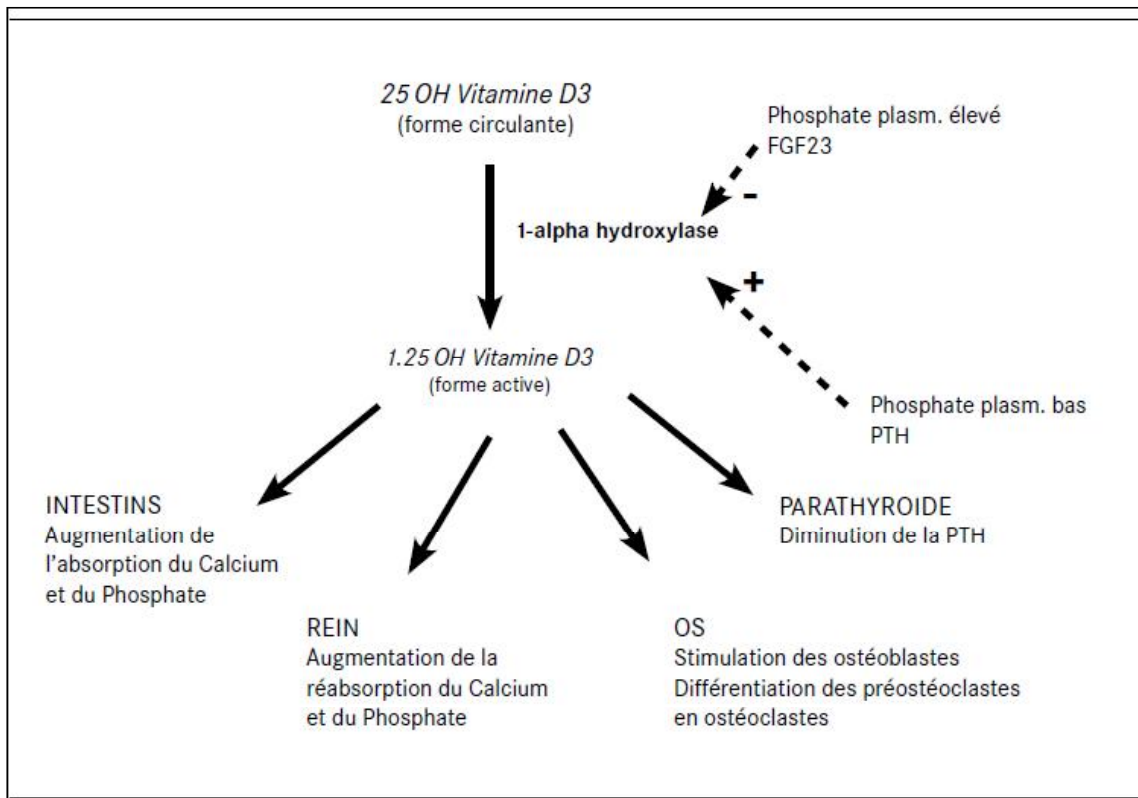


Figure 6 : Actions de la vitamine D [20]

2. Effets non classiques de la vitamine D

La découverte de la présence du récepteur de la 1,25(OH)₂ D, soit le VDR et de l'enzyme 1 α -hydroxylase dans de nombreux tissus de l'organisme, a conduit à la découverte des actions de cette vitamine dans des pathologies non musculo-squelettiques.

a. Vitamine D et système immunitaire

Des études expérimentales montrent que la vitamine D est un puissant immuno-modulateur, ce qui suppose de possibles conséquences sur le contrôle du système immunitaire. Le VDR est présent dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène.

La vitamine D agit sur les lymphocytes T et B. La 1,25OH₂-vitD inhibe la prolifération des lymphocytes T et oriente la réponse lymphocytaire vers la voie Th2. Elle diminue également la sécrétion des anticorps par les lymphocytes B.

Elle favorise la différenciation des macrophages, module leur réponse et diminue leur production de certaines cytokines. Par ailleurs, elle bloque la différenciation des cellules dendritiques impliquées dans la présentation antigénique [21].

b. Vitamine D et diabète

Plusieurs études épidémiologiques aboutissent à la conclusion que la supplémentation en vitamine D dans l'enfance réduit le risque de développer un diabète de type 1.

Selon une étude finlandaise, l'administration de vitamine D (2 000 UI/jour) à 10 366 enfants durant la 1^{ère} année de leur vie réduit le risque de diabète de type 1 de 80% (suivi de 30 ans). Et une méta-analyse basée sur des études observationnelles concluent que la supplémentation en vitamine D des enfants est un facteur protecteur du diabète de type 1.

L'hypovitaminose D est associée à une augmentation de l'insulino-résistance et à une diminution de la production d'insuline ; les mécanismes impliqués demeurent inconnus [22].

c. Vitamine D et système cardio-vasculaire

Le VDR est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux et des cardiomyocytes.

Plusieurs études observationnelles rapportent une association entre le risque cardio-vasculaire et des concentrations basses de 25OH-vit D.

Selon une étude cas-témoins, un taux de 25OH-vit D \geq 30 ng/ml diminue le risque d'infarctus du myocarde chez les hommes après ajustement des facteurs de confusion [23-24].

d. Vitamine D et cancer

Des études épidémiologiques et observationnelles objectivent un lien entre des concentrations élevées de 25(OH)D et une réduction du risque de cancer (prostate, cancer colo-rectal, sein).

Le suivi pendant 8 ans d'une cohorte de 25 620 volontaires a montré qu'un taux de 25OH vitamine D dépassant 20 ng/ml est associé à une diminution du risque de cancer colorectal. Dans une méta-analyse récente, la baisse du risque de cancer colorectal et du sein atteint 50% pour des concentrations de 25OH-vitamine D respectivement supérieures à 33 ng/ml et 52 ng/ml [22-25].

e. Vitamine D et mortalité

Une méta-analyse de 18 essais contrôlés randomisés a étudié la supplémentation en vitamine D et la mortalité par maladie cardiovasculaire, cancer et diabète (représentant 60 à 70% de la mortalité totale dans les pays industrialisés), il apparaît qu'une supplémentation en vitamine D est associée à une baisse de la mortalité [26].

V. Besoins quotidiens en vitamine D

1. Chez l'adulte

Le besoin en vitamine D de l'adulte sain n'est pas connu précisément. Il est probable qu'il existe d'assez importantes différences individuelles. Le besoin moyen en vitamine D chez l'adulte est estimé à 2,5 µg (100 UI) par jour, et il est facilement assuré par la production endogène en cas d'exposition solaire. En revanche, ce besoin théorique s'avère insuffisant lorsque la vitamine D est apportée par l'alimentation ; en effet, chez les individus privés d'exposition solaire, un apport alimentaire de 100 UI n'empêche pas la chute de taux plasmatique de 25-OHD [33], cela s'explique par les différences du métabolisme entre la vitamine D3 endogène et la vitamine D2 exogène. De ce fait, le besoin quotidien minimal en vitamine D exogène de l'individu privé d'ensoleillement semble être de l'ordre de 400 UI (12,5 µg) [28].

2. Chez le nourrisson et l'enfant

En 2003, l'American Academy of Pediatrics (AAP) a recommandé une supplémentation quotidienne de 200 UI de vitamine D pour tous les enfants âgés de plus de deux mois [29]. Cette recommandation était basée sur des études réalisées aux états unis, au Norvège et en chine suggérant que les nourrissons ayant reçu une supplémentation quotidienne de 100 ou 200 UI étaient moins susceptibles de développer le rachitisme [30]. Cependant il y a eu des préoccupations que ces doses étaient insuffisantes en se basant sur des études qui ont montré que le rachitisme peut survenir à l'âge précoce de la vie [31], que le taux d'hydroxyvitamine D a tendance d'être plus faible chez les nourrissons allaités [32], et que la supplémentation de 400 UI chez ces nourrissons maintient un taux d'hydroxyvitamine D plus élevé [33].

En 2008, l'AAP, the Canadian Paediatric Society et the European Society for Paediatric Endocrinology ont augmenté l'apport quotidien recommandé en vitamine D chez les nourrissons et les enfants à 400 UI [34]. Les nourrissons qui sont allaités et les enfants qui consomment moins d'un litre de lait enrichis en vitamine D par jour, auraient besoins de supplémentation pour atteindre 400 UI de vitamine D par jour [33,35]. En plus des sources alimentaires, l'exposition solaire offre aux enfants une teneur supplémentaire en vitamine D [36].

3. Chez le nouveau-né

Les besoin du nouveau-né dépendent avant tout de l'état des réserves maternelles en vitamine D en fin de grossesse. En effet de nombreuses études ont montré qu'il existe une excellente corrélation positive entre les taux plasmatiques de 25-OHD de la mère et de son nouveau-né. Ainsi dans la mesure où la mère n'est pas carencée en vitamine D, le fœtus constitue en fin de grossesse une réserve de vitamine qui le protège d'une carence pendant quelques semaines [37].

Pittard et al. a démontré dans une étude randomisée et contrôlée, que la dose de 400 UI/jour de vitamine D3 chez les nouveau-nés maintient le taux d'hydroxyvitamine au-dessus de 20ng/ml [38].

Le tableau ci-dessous résume les apports journaliers conseillés et les besoins moyens estimés.

Tableau 3 : Besoins moyens estimés en vitamine D [15]

	Recommandation UI	
Groupes	AJC	BME
Nourrissons		
0 – 6 mois	800 – 1000	800
6 – 12 mois	800 – 1000	800
Enfants		
1 – 3 ans	400	800
4 – 8 ans	200	800
Adolescents	200	800 – 1000
Adultes		
19 – 50 ans	200	600
51 – 70 ans	200	1000 – 1500
>70 ans	400 – 600	>1500
Grossesse et allaitement	400	800

AJC: apport journalier conseillé

BME: besoin moyen estimé

La figure ci-dessous illustre les besoins moyens en vitamine recommandés par l'Institute of Medicine (IOM) et le comité de l'endocrine Society [39–40].

- **Pour l'IOM** : 400 UI/j de 0 à 18 ans

Pour ce groupe, les doses « sans danger » sont :

- 1 000 UI/j de 0 à 6 mois
- 1 500 UI/j de 6 à 1 mois
- 2 500 UI/j de 1 à 3 ans
- 3 000 UI/j de 4 à 8 ans
- 4 000 UI/j de 9 à 18 ans

- **Pour le comité de l'endocrine Society** :

- 400 à 1 000 UI/j pour les enfants < 1 an
- 600 à 1 000 UI/j de 1 à 18 ans

Pour ce groupe les doses « sans danger » sont :

- 2 000 UI/j jusqu'à un an
- 4 000 UI/j de 1 à 18 ans

Même discordantes, ces recommandations suggèrent qu'il faut donner de la vitamine D pendant toute la période de croissance

Figure 7 : Besoins moyens en vitamine recommandés par l'IOM et le comité de l'endocrine Society

VI. Intoxication à la vitamine D

L'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare. Elle a été observée pour des concentrations de 25OHD supérieures à 100 ng/ml. Cette intoxication conduit à une hypercalciurie avec hypercalcémie.

Les valeurs normales souhaitées de la vitamine D dans l'organisme sont sensiblement différentes en raison de la grande variabilité géographique et saisonnière de la synthèse de 25 OHD et de la variabilité en fonction de la couleur de la peau [41,42].

Tableau 4 : Taux de la vitamine D: définitions [41, 42]

	ng/ml	nmol/l
Déficit	<15	<37,5
Insuffisance	15-20	37,5-50
Normal	20-80	50-250
Excès	>100	>250
Intoxication	>150	>375

Si les conséquences métaboliques et l'expression clinique plus ou moins bruyante de l'hypervitaminose D sont parfaitement connues, les mécanismes physiopathologiques qui la sous-tendent sont encore discutés. Certains auteurs les rattachent à une augmentation du métabolite physiologiquement actif : **la 1,25 (OH) 2 D**. En effet, les taux très élevés de la 25(OH)D débordent les capacités de régulation de la 1-hydroxylase et entraînent, par action de masse, une augmentation de la synthèse de 1,25 (OH)₂ D dont la fraction libre circulante serait augmentée. Par ailleurs, d'autres auteurs rattachent les symptômes d'intoxication à une activité directe de la 25(OH) D sur les récepteurs cellulaires ; aux taux très

élevés atteints dans ces intoxication, la 25(OH)D deviendrait active sur des récepteurs normalement sensibles aux seuls dérivés dihydroxylés. Il en résulte une absorption excessive du calcium, une hypercalciurie et une hypercalcémie [2 ; 43].

PARTIE PRATIQUE

A. PATIENTS ET METHODES

Nous avons procédé à une étude rétro prospective portant sur 9 cas d'intoxication à la vitamine D, colligés au sein du service de Réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 18 mois (Décembre 2011 à Mai 2013).

B. OBSERVATIONS

Observation n°1

Identité : Il s'agit de A. Khadija, âgée de 25 jours, 2^{ème} d'une fratrie de 2, issue d'un mariage non consanguin, d'un père âgé de 36 ans, enseignant de profession, et d'une mère âgée de 36ans, également enseignante, originaire et habitante Séfrou.

Motif d'hospitalisation : référée par un pédiatre pour déshydratation et hypercalcémie.

Antécédents : La grossesse était suivie au centre de santé, menée à terme. L'accouchement était médicalisé par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra utérine. Le poids de naissance était à 3700g. Le bébé a reçu sa première vaccination au centre de santé selon le programme national d'immunisation (PNI) avec la première supplémentation orale de la vitamine D2 (600000 UI) à j15 de vie.

Histoire de la maladie : remonte à 4 jours avant son admission où la maman a consulté chez un pédiatre privé pour une constipation et une perte pondérale. Il lui a réalisé un bilan biologique objectivant une hypercalcémie puis transféré chez nous pour prise en charge.

Examen clinique :

L'examen général a objectivé un nouveau-né conscient hypotonique déshydraté à 10%, dénutrie, FA déprimée, poids à 2900g, taille à 52 cm, PC à 35 cm, FC à 120 bat/min, FR à 32 c/min, T à 37°C et TR<3s. Il n'y avait pas de dysmorphie faciale ou d'autres malformations cliniquement décelables. L'examen cutané a révélé la présence du pli de déshydratation avec des signes de

dénutrition (fonte musculaire et du tissu adipeux + plis de dénutrition). L'examen neurologique a trouvé un nouveau-né conscient, hypotonique, réactif avec une FA déprimée. L'examen abdominal a trouvé un abdomen souple, respire normalement, sans distension, ni hépatomégalie ou contact lombaire. L'examen cardio-vasculaire ainsi que l'examen pleuro-pulmonaire étaient sans particularités.

Examens complémentaires :

L'ionogramme sanguin a mis en évidence une glycémie à 0.63 g/dl, une natrémie à 140 mEq/l, une kaliémie à 5.2mEq/l, **une calcémie à 129 mg/l**, une phosphorémie à 57mg/l, une chlorémie à 104 mEq/l et un taux de protides à 62 g/l.

Le taux d'hémoglobine était à 13,4 g/dl, de globules blancs était à 10.860/mm³ et de plaquettes était à 165.000/mm³

Un ECBU réalisé a montré un aspect macroscopique trouble avec des leucocytes à 135.000 éléments/ml et un examen direct et culture négatifs. La CRP était à 108mg/l et la fonction rénale était correcte avec une urée à 0.25g/l et une créatinine à 6mg/l.

L'ionogramme urinaire a montré sur une diurèse de 850cc /j soit 12cc/kg /h, une calciurie à 7 mg /kg /24h.

Le dosage de la 25 OH **vitamine D est revenu à 144 ug/l** (VN de 30 à 80 ug/l ; toxicité si >100 ug/l). Le taux de la parathormone (PTH) est revenu à 9.5pg/ml (VN entre 10 et 60 pg/ml) et le taux de la TSH à 2 mUI/l (normal).

L'échographie abdomino-rénale est revenue normale (absence de calcifications rénales).

L'étude génétique faite au service de génétique moléculaire de CHU de Caen, France par Pr M. Kottler à la recherche d'une hypersensibilité à la vitamine D revenant négative (absence de mutation du gène CYP24A1).

Diagnostic retenu : hypercalcémie secondaire à l'intoxication à la vitamine D + infection urinaire à germe non identifié.

Traitement :

- Schéma d'hydratation + lasilix 1 mg /kg/8h.
- Antibiothérapie à base de C3G et aminoside.

Evolution et suivi :

- Khadija est sortie à j9 d'hospitalisation après normalisation de la calcémie et un bon état d'hydratation.
- Evolution à moyen terme a objectivé au cours des consultations de suivi un rattrapage pondéral et un bon développement psychomoteur et une tension artérielle normale. Par ailleurs, la maman a été sensibilisée pour l'interdiction de toute supplémentation vitaminique D par la suite.

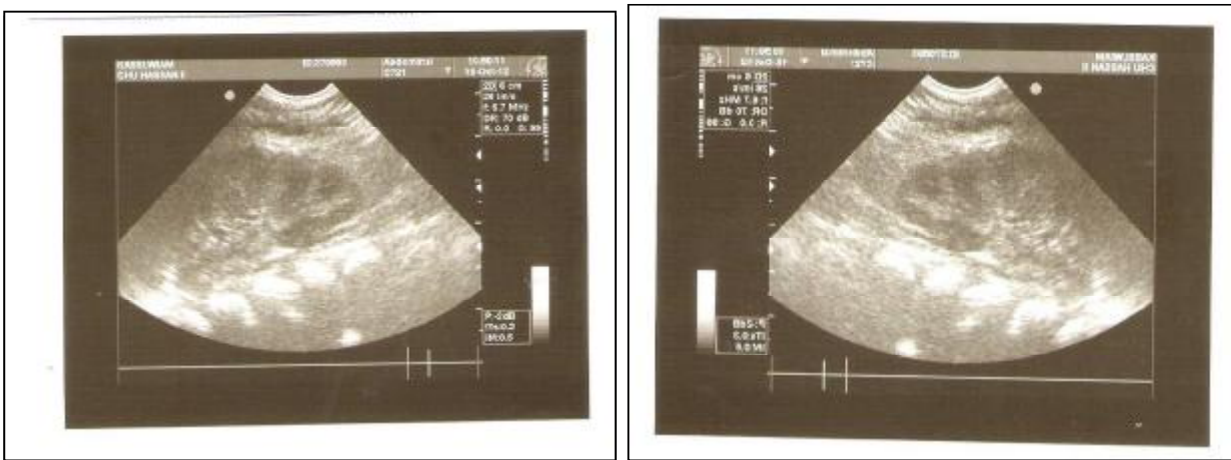


Figure 8 : Echographie rénale normale

Observation n°2

Identité : il s'agit de B. Mounir, âgé de 27 jours, issu d'une mère âgée de 26 ans, femme au foyer, et d'un père âgé de 36 ans, fellah de profession, originaire et habitant Taounate.

Motif d'hospitalisation : déshydratation + dénutrition

Antécédents : La mère est primipare, primigeste. La grossesse était non suivie, l'accouchement menée à terme avec une bonne adaptation à la vie extra utérine. Le poids de naissance était à 3000 grammes. Le bébé a reçu sa première vaccination au centre de santé selon le PNI avec la première supplémentation orale de vitamine D2 (600000 UI) à j 10 de vie.

Histoire de la maladie : remonte à J15 de vie par l'installation des vomissement post prandiaux tardifs faits de lait caillé associés à des cris incessants évoluant dans un contexte d'apyrexie. La symptomatologie s'est aggravée 3 jours avant son admission par un refus de téter.

Examen clinique

L'examen général trouve un nouveau-né conscient hypotonique déshydraté à 10%, dénutri, poids à 2300g, taille à 48cm, PC à 35cm, FC à 110bat/min, FR à 42 c/min, T à 37°C et TR<3s. Il n'avait pas de dysmorphie faciale ou d'autres malformations cliniquement décelables. l'examen cutané a révélé la présence du pli de déshydratation avec des signes de dénutrition (fonte musculaire et du tissu adipeux + plis de dénutritons). L'examen abdominal a trouvé un abdomen souple avec débord hépatique. L'examen cardio-vasculaire ainsi que l'examen pleuro-pulmonaire étaient sans particularités.

Examens complémentaires :

L'ionogramme sanguin a mis en évidence une glycémie à 0.63 g/dl, une natrémie à 137 mEq/l, une kaliémie à 5.1mEq/l, **une calcémie à 149 mg/l**, une phosphorémie à 52mg/l et un taux de PAL à 145 UI/l.

Le taux d'hémoglobine était à 16g/dl, de globule blancs était à 6.780/mm³ et de plaquettes était à 255.000/mm³

La CRP était à 98 mg/l, l'urée était à 0.86g/l et la créatinine était à 6mg/l.

L'ionogramme urinaire a montré sur une diurèse de 12cc/kg /h, une calciurie à 10 mg /kg /24h et un rapport calcium sur créatinine (urinaire) égale 1,5.

Le dosage de la 25 OH **vitamine D est revenu à 140 ug/l** (VN de 30 à 80 ug/l ; toxicité si >100 ug/l). Le taux de la parathormone (PTH) est revenu à 0.5pg/ml (VN entre 10 et 60 pg/ml) et le taux de la TSH à 1,2 mUI/l (normal).

L'échographie abdomino-rénale a objectivé une néphrocalcinose médullaire bilatérale et une radiographie de thorax faite était normale.

L'étude génétique revenant normale.

Diagnostic retenu : hypercalcémie secondaire à une intoxication à la vitamine D + néphrocalcinose médullaire.

Traitement :

- Schéma d'hyperhydratation jusqu'à 220cc/kg/ j + lasilix
- Antibiothérapie à base de C3G (100mg/kg/jr) et aminoside (3 mg/kg/jr).
- Antiémétique.
- Perfusion d'albumine (1g/kg).
- A J4, on a retenu le diagnostic de surinfection nosocomiale et le nouveau-né était mis sous Ciproxine+Amiklin.

Evolution et suivi :

L'évolution était bonne, Mounir est sorti à J10 d'hospitalisation sous un antiémétique orale avec sensibilisation de la maman pour l'interdiction de toute supplémentation vitaminique D par la suite.

A 1 an de vie le patient est revu en consultation pour évaluation clinique, biologique et radiologique. Alors on a noté un bon développement psychomoteur, staturο-pondéral, une TA normale et un taux normal de 25OH D avec persistance de la néphrocalcinose à l'échographie rénale.

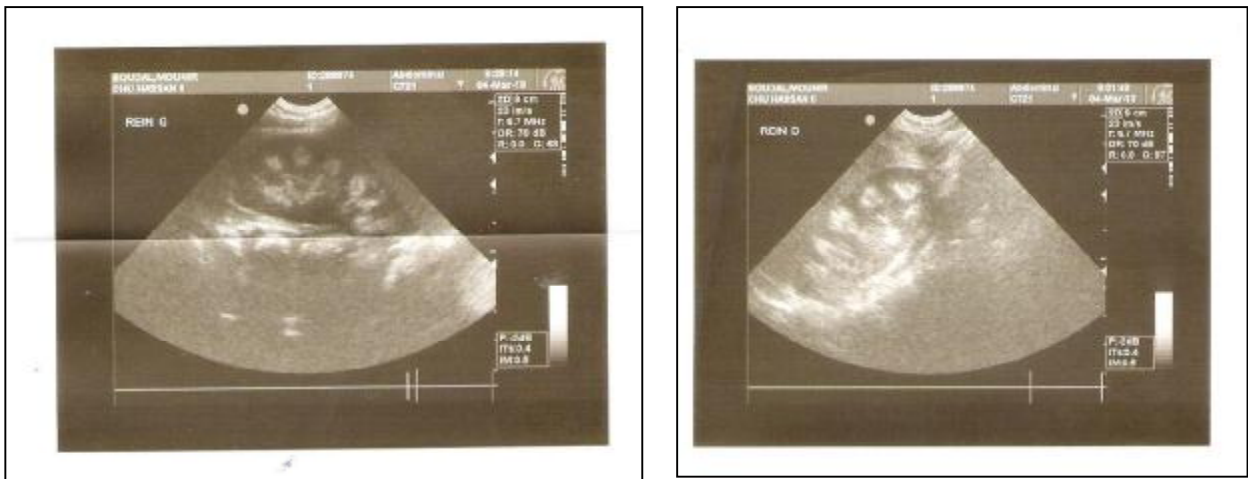


Figure 9 : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose bilatérale

Observation n°3

Identité : Il s'agit de A. Walid, nourrisson de sexe masculin, âgé de 37 jours, issu d'un mariage non consanguin d'un père âgé de 31 ans, technicien, d'une mère âgée de 24 ans, femme au foyer, originaire et habitant Fès.

Motif d'hospitalisation : infection urinaire.

Antécédents : G1P1, la Grossesse était suivie au centre de santé, menée à terme. L'accouchement était médicalisé par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra utérine. Le poids de naissance était à 3500 g. Le bébé a reçu sa première vaccination au centre de santé selon le PNI avec la première supplémentation orale de vitamine D2 (600000UI) à j15 de vie.

Histoire de la maladie : remonte à J28 de vie où le nouveau-né a présenté une fièvre chiffrée à 38°C ce qui a motivé la famille à consulter chez un pédiatre privé où un bilan a été demandé objectivant une infection urinaire qui était traitée par un antibiotique par voie orale et vu la persistance de la fièvre, les parents ont consulté dans notre formation.

Examen clinique :

L'examen général trouve un nouveau-né conscient, rose, FA normo tendue, poids à 3150 g, FC à 120 bat/min, FR à 32 c/min, T à 37 °C et TR < 3s. Il n'y avait pas de dysmorphie faciale ou d'autres malformations cliniquement décelables. L'examen cutané est sans anomalies, notamment pas de plis de déshydratation ou de dénutrition. L'examen neurologique a trouvé un nouveau-né conscient, tonique, réactif avec une FA normotendue. L'examen abdominal a trouvé un abdomen souple avec débord hépatique. L'examen cardio-vasculaire ainsi que l'examen pleuro-pulmonaire étaient sans particularités.

Examens complémentaires:

Un ECBU réalisé a montré un aspect macroscopique trouble avec des leucocytes à 150.000 éléments/ml et un examen direct et culture positifs à E. coli sensible aux C3G (ceftriaxone). La CRP était à 28 mg/l et la fonction rénale était correcte avec une urée à 0.26g/l et une créatinine à 6,6 mg/l.

Le taux d'hémoglobine était à 13.9 g/dl, de globules blancs était à 10.000/mm³ et de plaquettes était à 339.000/mm³.

L'ionogramme sanguin a mis en évidence une glycémie à 0.63 g/dl, une natrémie à 142 mEq/l, une kaliémie à 3,5mEq/l, **une calcémie à 113 mg/l**, une phosphorémie à 40 mg/l, réserve alcaline à 22 UI/l et un taux de protide à 60 g/l.

L'ionogramme urinaire a montré sur une diurèse de 500cc /j soit 8cc/kg /h, une calciurie à 8 mg /kg /24h et un rapport de calcium urinaire sur créatinine urinaire égale 0,3.

Le dosage de **la 25 OH vitamine D est revenu à 160 ug/l** (VN de 30 à 80 ug/l ; toxicité si >100 ug/l). Le taux de la parathormone (PTH) est revenu à 5,4pg/ml (VN entre 10 et 60 pg/ml).

L'échographie rénale a montré un aspect hyperéchogène de la région médullaire des 2 reins en rapport avec une néphrocalcinose médullaire et une radiographie thoracique faite était normale.

L'étude génétique revenant négative (absence de mutation du gène CYP24A1).

Traitement :

- hydratation par voie orale (SRO+lait).
- Antibiothérapie à base de C3G et aminoside par voie injectable.

Evolution :

- Walid a été suivi en HDJ sans hospitalisation au service.

- L'évolution était bonne (bon état d'hydratation, stérilisation des urines et normalisation de la calcémie). Par ailleurs, la maman a été sensibilisée pour toute interdiction de toute supplémentation vitaminique D par la suite.
- A 8 mois, Walid est revu en consultation pour une évaluation qui a noté un bon développement psychomoteur, staturο-pondéral, une tension artérielle normale avec persistance de la néphrocalcinose à l'échographie rénale.

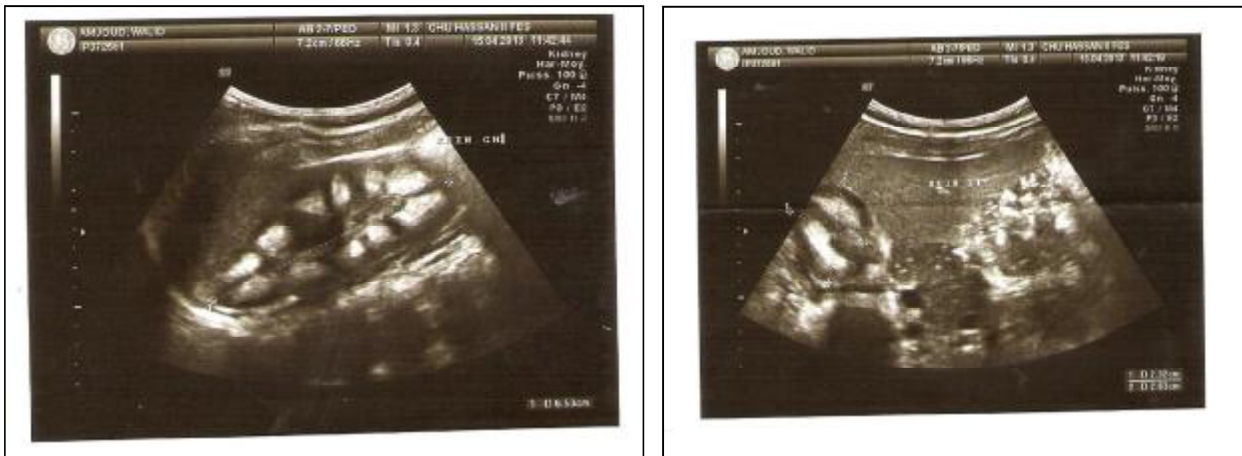


Figure 10 : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose bilatérale

Observation n°4

Identité : Il s'agit du nourrisson E. Ferdaous, âgée de 45 jours, issue d'un mariage non consanguin d'une mère âgée de 27 ans et d'un père âgé de 31 ans, originaire et habitante Fès.

Motif d'hospitalisation : Vomissements post prandiaux précoces + dénutrition.

Antécédents : G1P1, la grossesse était suivie au centre de santé, menée à terme. L'accouchement était médicalisé par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra utérine. Le poids de naissance était à 2200 g. Le bébé a reçu sa première vaccination au centre de sante selon le PNI avec la première supplémentation orale de vitamine D2 (600000 UI) à j10 de vie.

Histoire de la maladie : Remonte à 15 jours de vie par l'installation des vomissements post prandiaux précoces faits de lait non caillé, mis sous traitement antiémétique sans amélioration. Le tout évoluant dans un contexte de perte pondérale importante.

L'examen clinique :

L'examen général trouve un nouveau-né conscient rose dénutri, poids à 1900 g, taille à 49cm, PC à 32.5cm, FC à 120bat/min, FR à 32c/min, T à 37°C et TR<3s. Il n'y avait pas de dysmorphie faciale ou d'autres malformations cliniquement décelables. L'examen cutanéomuqueux a révélé la présence de signes de déshydratation estimée à 15% avec des signes de dénutrition (fonte musculaire et du tissu adipeux + plis de dénutritons). L'examen neurologique a trouvé un bébé somnolent, hypotonique, hyporéactif et une fontanelle antérieure déprimée.

L'examen abdominal a trouvé un abdomen souple avec débord hépatique sans splénomégalie. L'examen cardiovasculaire ainsi que l'examen pleuropulmonaire étaient sans particularités.

Examens complémentaires :

L'ionogramme sanguin a mis en évidence une glycémie à 0.99 g/dl, une natrémie à 135 mEq/l, une kaliémie à 5 mEq/l, **une calcémie à 157 mg/l**, une phosphorémie à 59 mg/l, un taux de PAL à 257 UI/l et un taux de protides à 57 g/l.

Le taux d'hémoglobine était à 13.4g/dl, de globules blancs était à 24.740/mm³ et de plaquettes était à 379.000/mm³.

Un ECBU réalisé a montré un aspect macroscopique trouble avec des leucocytes à 120.000 éléments/ml et un examen direct et culture positifs à *Klebsiella pneumoniae*. La CRP était à 51mg/l avec une insuffisance rénale (urée à 0.64g/l et une créatinine à 7,5mg/l). L'hémoculture était positive aussi à *Klebsiella pneumoniae*.

L'ionogramme urinaire a montré sur une diurèse de 500 cc/ 24h soit 10cc /kg/h une hypercalciurie à 7,8 mg/kg/24h et un rapport Calciurie sur créatininurie à 2,06.

Le dosage de **la 25 OH vitamine D est revenu à 300 ug/l** (VN de 30 à 80 ug/l ; toxicité si >100 ug/l). Le taux de la parathormone (PTH) est revenu à 9 pg/ml (VN entre 10 et 60 pg/ml).

L'échographie abdominale a objectivé une néphrocalcinose médullaire bilatérale.

TOGD a suspecté un mégaoesophage avec dyskinésie antropylorique et la FOGD a montré une œsophagite stade 3.

La radiographie thoracique ainsi que l'écho-cœur et l'ETF étaient sans particularité.

L'étude génétique étant revenue négative (absence de mutation de gène CYP24A1).

Diagnostic retenu : intoxication à la vitamine D + infection urinaire.

Conduite pratique :

- Les 10 premiers jours d'hospitalisation :
 - Schéma de réhydratation
 - Triaxon 100mg/kg /jr
 - Gentamycine 3mg/kg/jr
 - Dompéridone
- Vue la persistance des vomissements et les résultats de FOGD, on a mis le nouveau-né sous :
 - Erythromycine 50 mg/ kg/ jr.
 - Metoclopramide.
 - Anti-H2 20 mg/kg/jr en 3 prise puis un IPP 2mg/kg/jr.
- A J20 le nouveau-né s'est aggravé sur le plan clinique et biologique (CRP = 123 HC positive à klebsiella pneumoniae résistante aux C3G), on l'a mis sous :
 - Tienam 60 mg/ kg /jr en 3 prises
 - Amiklin 15 mg/ kg /jr en une prise.
 - Dobutrex 10 gamma/ kg /min.

Evolution :

- Evolution à court terme a été marquée par une amélioration progressive des vomissements et de l'état infectieux (stérilisation d'EBCU et normalisation de la CRP) et la calcémie s'est corrigée au bout de 20 jours.
- Ferdaous est sortie à J29 d'hospitalisation sous IPP 10 mg (2mg kg/jr) pendant 4 semaines, metoclopramide orale et un macrolide pour améliorer la dyskinésie intestinale. Par ailleurs, la maman a été sensibilisée pour l'interdiction de toute supplémentation vitaminique D par la suite.

- La patiente est revue en consultation pour évaluation clinique et biologique qui a noté un bon développement psychomoteur, staturopondéral (poids =3kg 500 taille =51cm avec un gain de 1kg en un mois) et une tension artérielle normale.
- A 1an, un contrôle échographique est fait montrant la persistance de la néphrocalcinose avec rattrapage pondéral P=11kg, T=74cm et une TA normale pour l'âge.

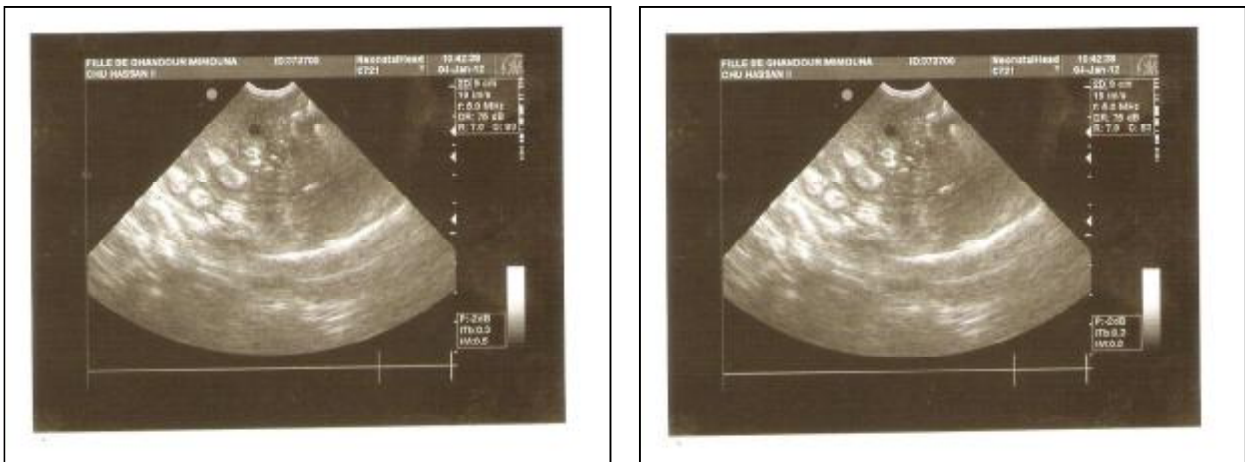


Figure 11 : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose médullaire bilatérale

Observation n°5

Identité : Il s'agit de M.zahir, nourrisson de sexe masculin, âgé de 34 jours, 1^{er} jumeau d'une grossesse gémellaire, issu d'un mariage non consanguin, d'un père âgé de 46ans et d'une mère âgée de 30ans, originaire et habitant Taounate.

Motif d'hospitalisation : Déshydratation + fièvre.

Antécédents : La grossesse était suivie au centre de santé, menée à terme. L'accouchement était médicalisé par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra utérine et un poids de naissance était 2800g. Le bébé a reçu sa première vaccination au centre de sante selon le PNI avec la première supplémentation orale de vitamine D2 (600000 UI) à j13 de vie.

Histoire de la maladie : remonte à 6 jours avant son admission par l'installation d'une fièvre non chiffrée avec une hypotonie et tétés faibles d'où une consultation chez un généraliste qui l'a adressé chez nous pour prise en charge.

EXAMEN CLINIQUE :

L'examen général a trouvé un nouveau-né conscient hypotonique déshydraté à 10%, dénutri, poids à 2400g, taille à 52 cm, PC à 35 cm, FC à 160 bat / min FR à 35 c/min, T à 38,5 °C et TR<3s. Il n'y avait pas de dysmorphie faciale ou d'autres malformations cliniquement décelables. L'examen cutanéomuqueux a révélé des signes de déshydratation à 10% (yeux enfoncés+pli persistant) avec plis de dénutrition. L'examen neurologique a trouvé un nouveau-né conscient, hypotonique, geignard avec FA déprimée.

L'examen abdominal et cardio-pulmonaire étaient normaux.

Examens complémentaires :

L'ionogramme sanguin a mis en évidence une glycémie à 0.6 g/dl, une natrémie à 124 mEq/l, une kaliémie à 4,9 mEq/l, **une calcémie à 113 mg/l**, une phosphorémie à 52mg/l.

Le taux d'Hb était à 11,8 g/dl, de globules blancs à 22040/mm³, et de plaquettes à 328000/mm³.

Un ECBU réalisé a montré un aspect macroscopique trouble avec des leucocytes à 750.000 éléments/ml et un examen direct et culture stériles. La CRP était à 200 mg/l avec une fonction rénale correcte (urée à 0.41g/l et une créatinine à 5 mg/l).

L'ionogramme urinaire a montré sur une diurèse de 10 cc/kg/h une calciurie à 5,5 mg/kg/24h et un rapport Ca urinaire/créatinine urinaire estimé à 0,38 (VN< 0,2)

Le dosage de **la 25 OH vitamine D est revenu à 137,9 ug/l** (VN de 30 à 80 ug/l ; toxicité si >100 ug/l). Le taux de la parathormone (PTH) est revenu à 0,5 pg/ml (VN entre 10 et 60 pg/ml).

L'échographie rénale a objectivé une néphrocalcinose médullaire bilatérale.

La radiographie thoracique est revenue normale.

L'étude génétique faite chez lui ainsi que son frère jumeau n'a pas objectivé de mutation du gène CYP24A1.

Diagnostic retenu : hypercalcémie secondaire à une intoxication à la vitamine D + infection urinaire.

Traitement :

- Schéma de réhydratation.
- Antibiothérapie à base de C3G pendant 10 jours + aminoside pendant 5 jours.

Evolution

+ Zahir est sorti à j8 d'hospitalisation.

+ L'évolution à court terme était marquée par une amélioration :

- Clinique : disparition des signes de déshydratation et reprise des tétés avec bonne tolérance.
- Biologique : correction de la calcémie et normalisation de la CRP.

+après un recul d'un mois et demi, zahir a présenté une fièvre chiffrée à 40°C avec cris incessants d'où une réhospitalisation à l'âge de 3 mois.

L'examen à l'admission retrouvait un nouveau-né tonique, réactif, pâle, fébrile à 40°C, fontanelle antérieure normotendue, absence des plis de déshydratation et le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Le nouveau-né a bénéficié d'un bilan biologique et radiologique

- **CRP**: 298mg/l

- **NFS**: Hb à 8.6 g/dl, GB à 18750 /mm³ et PLQ à 98000/mm³

- **Ionogramme sanguin**: sans particularités.

- **Radiographie du thorax** est sans particularités.

- **PL** : liquide clair Cytologie: GB: 3/mm³ GR : 50/mm³.

- **Hémoculture** : positive à E. coli multirésistante.

- **ECBU** : aspect trouble, GB à 63000/ml, culture positive à E. coli résistant aux C3G et sensible aux quinolones et amikacine.

-**L'échographie rénale** a montré une néphrocalcinose médullaire bilatérale avec absence d'anomalies malformatives.

- **vitamine D** à 80 ug/l.

NB : le diagnostic d'une infection urinaire à E. coli a été retenu.

Le nouveau-né a été mis sous : schéma d'hydratation et bi antibiothérapie intraveineuse (Ciproxine, Amiklin) avec une bonne amélioration. Le nouveau né est sorti à J8 d'hospitalisation. Le contrôle biologique était sans particularités.

Il a été revu en consultation par la suite jusqu'au l'âge de 14 mois : bonne croissance staturo-pondérale, bon développement psychomoteur avec persistance de la néphrocalcinose sans récurrence de l'infection urinaire.

Le frère jumeau a été vu en consultation. Il était asymptomatique et le bilan n'a pas montré des anomalies en faveur d'une intoxication à la vitamine D.



Figure 12 : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose

Observation n°6

Identité : il s'agit de Y. Kharbach âgée de 33 jours ,2^{ème} d'une fratrie de 2, issue d'un mariage non consanguin, d'un père âgé de 55 ans, retraité, et d'une mère âgée de 39ans ,femme au foyer, originaire et habitante Séfrou.

Motif d'hospitalisation : Déshydratation+infection urinaire.

Antécédents : la grossesse était suivie au centre de santé, menée à terme. L'accouchement était médicalisé par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra utérine. Le poids de naissance était à 2700g .Le bébé a reçu sa première vaccination au centre de santé selon le PNI avec la première supplémentation orale en vitamine D2 (600000 UI) à j13 de vie.

Histoire de la maladie : remonte à 15 jours avant son admission où la maman a constaté une perte de poids avec la diminution des tétés. Le tableau s'est aggravé par l'installation d'un refus de téter, hypotonie avec fièvre sans signes digestifs ou autres signes associés ce qui a motivé une consultation dans notre formation.

Examen clinique :

L'examen général a trouvé un nouveau-né conscient pâle hypotonique déshydraté à 10% dénutri FA déprimé, poids à 2600 g, taille à 56 cm PC à 35 cm FC à 105 bat / min, FR à 46 c/min, T à 37.5 °C et TR<3s. Il n'y avait pas de dysmorphie faciale ou d'autres malformations cliniquement décelables. L'examen cutané a révélé la présence d'un pli de déshydratation pâteux avec des signes de dénutrition (fonte musculaire et du tissu adipeux + pli de dénutrition). L'examen neurologique a trouvé un nouveau-né conscient, hypotonique et une fontanelle antérieure déprimée.

L'examen abdominal et cardio-pulmonaire étaient normaux.

Examens complémentaires :

Le taux d'Hb était à 11.5 g/dl, de globules blancs à 16.520/mm³ et de plaquettes à 114.000/mm³

L'ionogramme sanguin a mis en évidence une glycémie à 0.88 g/dl, une natrémie à 137 mEq/l, une kaliémie à 4,7 mEq/l, **une calcémie à 136 mg/l**, une phosphorémie à 31 mg/l, une chlorémie à 103 mEq/l et un taux de protides à 61 g/l.

Un ECBU réalisé a montré un aspect macroscopique trouble avec des leucocytes à 24/mm (VN inf à 2) et un examen direct et culture négatifs. La CRP était à 22 mg/l et une insuffisance rénale avec une urée à 2,16 g/l et une créatinine à 13 mg/l.

L'ionogramme urinaire a montré sur une diurèse de 1000cc /j soit 16cc/kg /h, une hypercalciurie à 106,6 mg /kg /24h et un rapport Ca urinaire/créatinine urinaire à 1.04 (VN < à 0,2).

Le dosage de la 25 OH **vitamine D est revenu à 160 ug/l** (VN de 30 à 80 ug/l ; toxicité si >100 ug/l). Le taux de la parathormone (PTH) est revenu à 0,7pg/ml (VN entre 10 et 60 pg/ml) et un taux de la TSH normal.

Le bilan radiologique fait d'une échographie abdomino-rénale, une radiographie thoracique et une échographie transfontanellaire était normal.

L'étude génétique revenant négative (absence de mutation du gène CYP24A1).

Diagnostic retenu : Intoxication à la vitamine D + infection urinaire.

Traitement :

- Schéma d'hydratation.
- Antibiothérapie à base de C3G et aminoside.
- Remplissage.
- Diurétique : Lasilix 1 mg/kg/8h

EVOLUTION :

Yasmine est sortie à j8 d'hospitalisation après normalisation de la calcémie et un bon état d'hydratation.

La maman a été sensibilisée pour l'interdiction de toute supplémentation vitaminique D par la suite.

A l'âge de 13mois, le bébé avait un bon développement staturo-pondéral et psychomoteur.



Figure 13 : Echographie rénale normale

Observation n°7

Identité : Il s'agit de O. Oussama, âgée de 3mois et demi , 4^{ème} d'une fratrie de 4, issu d'un mariage non consanguin, d'un père âgé de 50ans, fellah, et d'une mère âgée de 40ans ,femme au foyer, originaire et habitant Azrou.

Motif d'hospitalisation : référé par un médecin pour vomissements et dénutrition.

Antécédents : La grossesse était non suivie, menée à terme. L'accouchement était médicalisé par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra utérine et un poids de naissance à 2900g. Le bébé a reçu sa première vaccination au centre de santé selon le PNI avec la première supplémentation orale en vitamine D2 (600000 UI) à j12 de vie.

Histoire de la maladie : remonte aux premiers jours après la naissance par l'installation des vomissements post prandiaux précoces sans diarrhée ni fièvre ni autres signes associés. La famille a consulté à plusieurs reprises où le bébé était mis sous traitement antiémétique. L'évolution a été marquée par l'aggravation des vomissements avec une perte pondérale importante d'où il a été adressé dans notre formation pour prise en charge.

Examen clinique :

L'examen général a trouvé un nouveau-né conscient tonique réactif déshydraté à 10%, dénutri, FA normotendue, poids à 3450g, FC à 130 bat/min FR à 36 c/min, T à 37 °C et TR<3s. Il n'y avait pas de dysmorphie faciale ou d'autres malformations cliniquement décelables.

L'examen cutané a révélé la présence de pli de déshydratation avec des signes de dénutrition (fonte musculaire et du tissu adipeux + plis de dénitritions).

L'examen neurologique a trouvé un nouveau-né conscient, tonique, réactif, et une fontanelle antérieure normotendue.

L'examen abdominal et cardio-pulmonaire étaient normaux.

Examens complémentaires :

L'ionogramme sanguin a mis en évidence une glycémie à 0.77 g/dl, une natrémie à 140 mEq/l, une kaliémie à 4,2 mEq/l et une **calcémie à 110 mg/l**.

Le taux d'Hb à 8,7 g/dl, de globules blancs à 8.910/mm³ et de plaquettes à 420.000/mm³.

Un ECBU réalisé a montré un aspect macroscopique clair avec des leucocytes à 13800/mm et un examen direct et culture stériles. La CRP était à 6 mg/l et une fonction rénale correcte avec une urée à 0,13 g/l et une créatinine à 4 mg/l.

L'ionogramme urinaire a montré sur une diurèse de 4,8 cc/kg/h, une hypercalciurie à 66,6 mg/kg/24h et un rapport Ca urinaire/créatinine urinaire à 1.96 (VN < à 0,2).

Le dosage de la 25 OH **vitamine D** était supérieur à **160 ug/l** (VN de 30 à 80 ug/l ; toxicité si >100 ug/l). Le taux de la parathormone (PTH) est revenu à 8,6pg/ml (VN entre 10 et 60 pg/ml) et un taux de la TSH à 2,457 µUI/l (normal).

L'échographie abdomino-rénale a objectivé un aspect hyperéchogène de la médullaire rénale évoquant une néphrocalcinose bilatérale. La radiographie thoracique était normale

L'étude génétique était négative (absence de mutation de gène CYP24A1).

Diagnostic retenu : hypercalcémie secondaire à l'intoxication à la vitamine D.

Traitement : .Schéma d'hydratation+ lasilix 1mg/kg/8h
. Domperidone
.Antibiothérapie à base de C3G et aminoside.

Evolution et suivi :

- Oussama est sorti à J5 d'hospitalisation après la normalisation de la calcémie et l'amélioration de l'état d'hydratation.
- La maman a été sensibilisée pour l'interdiction de toute supplémentation vitaminique D par la suite.



Figure 14 : Echographie rénale objectivant une néphrocalcinose

Observation n°8

Identité : il s'agit de A. Adnane, âgé de 33 jours, 2^{ème} d'une fratrie de 2, issu d'un mariage non consanguin, d'un père âgé de 32 ans, journalier, et d'une mère âgée de 32 ans, femme au foyer, originaire et habitant Taza.

Motif d'hospitalisation référé du CHP de Taza pour hypercalcémie

Antécédents : la grossesse était non suivie, mené à terme .L'accouchement était par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Le poids de naissance était à 2500 grammes. Le bébé a reçu sa première supplémentation orale de vitamine D2 (600000 UI) à j16 de vie.

Histoire de la maladie : remonte à j25 de vie où la famille a consulté au CHP de Taza pour refus de téter où un bilan biologique a été fait objectivant une hypercalcémie à 235 mg/l, une échographie rénale revenant en faveur de néphrocalcinose bilatérale puis il a été adressé chez nous pour prise en charge.

Examen clinique :

L'examen général a trouvé un nouveau-né somnolant hypotonique déshydraté à 10%, dénutri, FA déprimée, poids à 2600 g, taille à 50 cm, PC à 35 cm, FC à 154 bat/min, FR à 55 c/min, T à 37°C et TR < 3s. Il n'y avait pas de dysmorphie faciale ou d'autres malformations cliniquement décelables. L'examen cutané a révélé la présence du pli de déshydratation avec des signes de dénutrition (fonte musculaire et du tissu adipeux+ plis de dénitritions). L'examen neurologique a trouvé un nouveau-né somnolant, hypotonique avec une FA déprimée. L'examen abdominal a trouvé abdomen souple avec débord hépatique sans splénomégalie. L'examen cardio-pulmonaire était normal.

Examens complémentaires :

L'ionogramme sanguin a mis en évidence une glycémie à 0.81 g/dl, une natrémie à 142 mEq/l, une kaliémie à 4,5 mEq/l, **une calcémie à 235 mg/l**, une phosphorémie à 99 mg/l et un taux de PAL à 25 UI/l.

Le taux d'Hb était à 13,3 g/dl, de globules blancs à 24600 élément/mm³ et de plaquettes à 6400000 élément/mm³

Un ECBU réalisé a montré un aspect macroscopique trouble avec des leucocytes à 667.000 éléments/ml, un examen direct et culture stériles. La CRP était à 46 mg/l et une insuffisance rénale (une urée à 0,97 g/l et une créatinine à 16,1 mg/l).

L'ionogramme urinaire a montré sur une diurèse de 10 cc/kg /h, une calciurie à 6 mg /kg /24h et un rapport Ca urinaire/créatinine urinaire à 1.06 (VN < à 0,2).

Le dosage de la 25 OH **vitamine D était supérieur à 160 ug/l** (VN de 30 à 80 ug/l ; toxicité si >100 ug/l). Le taux de la parathormone (PTH) est revenu à 1,5pg/ml (VN entre 10 et 60 pg/ml) et un taux de la TSH à 5 µUI/l .

La radiographie thoracique était normale, l'échographie rénale a objectivé une néphrocalcinose médullaire bilatérale.

L'étude génétique était négative (absence de mutation du gène CYP24A1).

Diagnostic retenu : hypercalcémie secondaire à l'intoxication à la vitamineD+infection urinaire.

Traitement :

- Une réhydratation intraveineuse et orale+ lasilix 1 mg/kg/8h
- Antibiothérapie à base de C3G et aminoside.
- Antiémétique à base de domperidone.

Evolution et suivi :

Adnane est sortie à j13 d'hospitalisation sous SRO avec une calcémie à 147 mg/l.

La calcémie s'est corrigée après un suivi en consultation.

L'évolution à moyen terme a objectivé au cours des consultations de suivi un rattrapage pondéral et un bon développement psychomoteur. Par ailleurs, la maman a été sensibilisée pour l'interdiction de toute supplémentation vitaminique D par la suite. L'échographie refaite à 12 mois objectivant une persistance des images de néphrocalcinose.

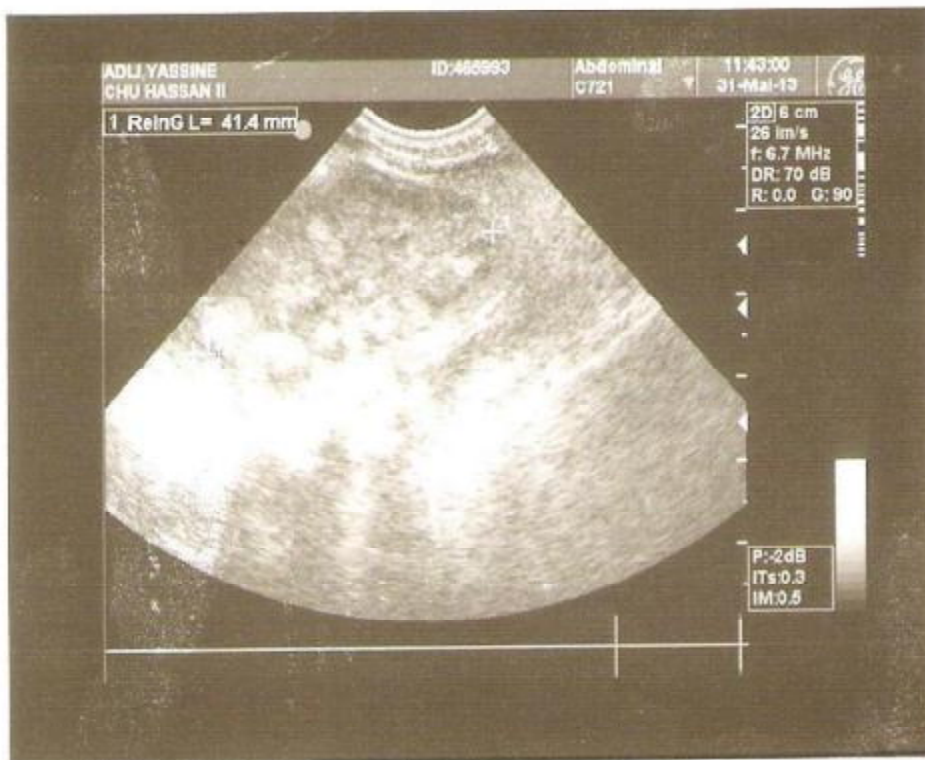


Figure 15 : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose médullaire

Observation n°9

Identité : Il s'agit du nourrisson S. Lkadi, âgée de 50 jours, issue d'un mariage non consanguin d'une mère âgée de 39 ans et d'un père âgé de 47ans originaire et habitant Taza.

Motif d'hospitalisation : référé pour hypercalcémie.

Antécédents : G4P4, la Grossesse était suivie au centre de santé, menée à terme. L'accouchement était médicalisé par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra utérine et un poids de naissance était à 4000g selon la famille. Le bébé a reçu sa première vaccination au centre de sante selon le PNI avec la première supplémentation orale de vitamine D2 (600000 UI) à j15 de vie.

Histoire de la maladie :remonte à 35 jours de vie lors d'une constatation de la famille d'une polyurie et hypotrophie motivant la famille à consulter chez un pédiatre à Taza qui a noté un poids à 2570 g et qui a demandé un bilan revenant en faveur d'une hypercalcémie et une insuffisance rénale suite auquel il a été adressé à l'hôpital Ibn Baja où la patiente a bénéficié d'une réhydratation puis référé chez nous pour complément de prise en charge.

L'examen clinique :

L'examen général a trouvé un nouveau-né conscient dénutri, poids à 2900 g, taille à 52cm, PC à 37cm, FC à 120bat/min FR à 32c/min, T à 37°C, TR<3s et un Facies mongoloïde.L'examen cutanéomuqueux a révélé la présence de signes de dénutrition (fonte musculaire et tissu adipeux + plis de dénitritions).

L'examen neurologique a trouvé un bébé conscient tonique réactif avec une fontanelle antérieure large. L'examen abdominal a trouvé abdomen souple avec débord hépatique sans splénomégalie. L'examen cardio-pulmonaire était normal.

Examens complémentaires :

Le taux d'Hb était à 20.6 g/dl, de globules blancs à 11.600/mm³ et de plaquettes à 323.000/mm³

L'ionogramme sanguin a mis en évidence une glycémie à 0.71 g/dl, une natrémie à 143 mEq/l, une kaliémie à 4,1 mEq/l, **une calcémie à 160 mg/l**, un taux de PAL à 26 UI/l et un taux de protides à 65 g/l.

Un ECBU réalisé a montré un aspect macroscopique clair avec des leucocytes à 1 et un examen direct et culture stériles. une insuffisance rénale a été objectivée (une urée à 1,03 g/l et une créatinine à 10,41 mg/l).

L'ionogramme urinaire a montré sur une diurèse de 8 cc/kg /h, une calciurie à 89 mg /l et un rapport Ca urinaire/créatinine urinaire à 1 (VN < à 0,2).

Le dosage de la 25 OH **vitamine D était à 180 ug/l** (VN de 30 à 80 ug/l ; toxicité si >100 ug/l). Le taux de la parathormone (PTH) est revenu à 5,5 pg/ml (VN entre 10 et 60 pg/ml) et un taux de la TSH à 1,89 µUI/l (normal) .

L'échographie abdomino-rénale a montré une néphrocalcinose médullaire bilatérale. La radiographie thoracique ainsi que l'échocoeur étaient normales.

L'étude génétique était négative (absence de mutation de gène CYP24A1).

Diagnostic retenu : hypercalcémie secondaire à l'intoxication à la vitamineD.

Traitement :

- Hydratation orale.

EVOLUTION :

Seddik a été pris en charge en hôpital de jour.

La calcémie s'est corrigée en 15 jours.

La maman a été sensibilisée pour l'interdiction de toute supplémentation vitaminique D par la suite.

Après un recul de 8 mois, le malade avait une néphrocalcinose persistante.



Figure 16 : Echographie rénale montrant une néphrocalcinose

C. SYNTHÈSE DES OBSERVATIONS

Tableau 5 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques

Observation	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9
Age d'admission (jr)	25	27	37	45	34	33	105	33	50
sexe	F	M	M	F	M	F	M	M	M
Lieu de provenance	Séfrou	Taounate	Fès	Fès	Taounate	Séfrou	Azrou	Taza	Taza
Age de la 1 ^{ère} supplémentation du vit D en (jr)	15	10	15	10	13	13	12	16	15
Poids de naissance (g)	3700	3000	3500	2200	2800	2700	2900	2500	4000
Poids à l'admission (g)	2900	2300	3150	1900	2400	2600	3450	2600	2900
Déshydratation entre	10%	10%	10%	15%	10%	10%	10%	10%	10%
Dénutrition	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Fièvre	non	non	oui	non	oui	oui	non	non	non
Signes digestifs	Constipation	vomissements	absents	vomissements	absents	absents	vomissements	absents	absents
Signes neurologiques	Hypotonie FA déprimé	Hypotonie. Refus de tété.	absents	absents	Hypotonie Refus de tété	hypotonie refus de tété	absents	Hypotonie Refus de tété.	Absents
Diurèse en cc/Kg/h	12	10	8	10	10	16	4,8	10	8

Tableau 6 : Caractéristiques biologiques

Observation	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	
NFS	Hb (g/dl)	13,4	16	13,9	13,4g	11,5	8,7	13,3	20,6	
	GB (/mm)	10860	6780	10000	24740	16520	8910	24600	11600	
	Plq (/mm)	165500	255000	339000	379000	114000	420000	640000	323000	
Ionogramme sanguin	Glycémie	0,63	0,60	0,70	0,99	0,88	0,7	0,81	0,71	
	Na (mEq/l)	140	137	142	135	137	140	142	143	
	K (mEq/l)	5,2	5,1	3,5	5	4,9	4,2	4,5	4,1	
	Ca (mg/l)	<u>129</u>	<u>149</u>	<u>113</u>	<u>157</u>	<u>113</u>	<u>136</u>	<u>110</u>	<u>235</u>	<u>160</u>
	Ph (mg/l)	57	52	40	59	-	31	-	99,4	-
	PAL (ui/l)	2	145	22	257	-	23	-	25	26
Ionogramme urinaire	Calcémie	7 mg/kg/j	10mg/kg/jr	8mg/kg/jr	7,8mg/kg/jr	106mg/l	66mg/kg/jr	6 mg/kg /jr	89 mg/kg /jr	
	Ca U/Creat U	-	1,5	0,3	2,06	1,04	1,96	1,06	1,00	
Fonction rénale	Urée (g/l)	0,25	0,86	0,26	0,64	2,16	0,13	0,97	1,03	
	Créat(mg/l)	6	6	6,6	7,5	13	4	16,1	10,41	

Bilan infectieux :													
ECBU													
Aspect													
Leucocytes	135.700/ml	trouble	135.700/ml	trouble	120000/ml	trouble	750000/ml	trouble	24/ml(VN<24)	clair	trouble	clair	clair
Culture	négative		E.coli	k.Pneumoniae	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative
CRP (mg/l)	108	98	28 à J4	51	200	22	200	22	8	8	46	-	-
Dosage hormonal :													
Vitamine D	144ug/l	140ug/l	160ug/l	300 ug/l	137,9 ug/l	160µg/l	137,9 ug/l	160µg/l	Sup à 160µg/l	Sup à 160µg/l	Sup à 160 ug/l	180 ug/l	180 ug/l
PTH	9,5pg/ml	0,5pg/ml	5,4 pg/ml	9pg/ml	0,5 pg/ml	0,7pg/ml	0,5 pg/ml	0,7pg/ml	18,6pg/ml	18,6pg/ml	1,5 pg/ml	5,5 pg/ml	5,5 pg/ml
TSH	2	1,2	-	-	-	Négatif	-	Négatif	2,457µUI/L	2,457µUI/L	7,84	1,890	1,890
Etude génétique (Mutation de CYP24A1)	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative

Tableau 8 : Traitement et évolution

Observation		N 1	N 2	N 3	N 4	N 5	N 6	N 7	N 8	N 9
traitement	Hyperhydratation	Oui	oui	Oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Furosémide	oui	oui	Oui	non	non	oui	oui	oui	non
	Corticothérapie	non	non	Non	oui	non	non	non	non	non
	Antibiothérapie	oui	oui	Oui	oui	oui	oui	oui	oui	non
	IPP	non	non	Non	oui	non	non	non	non	non
	Antiémétique	non	oui	Non	oui	non	non	oui	oui	non
Durée d'hospitalisation en (jours)		9	10	HDJ	29	8	8	5	13	HDJ
évolution	Normalisation de la calcémie	oui	oui	Oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Vitamine D de contrôle à l'âge de 3mois	-	80ug/l	-	-	-	-	-	40ug/l	60ug/l
	Mesure de la TA	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
	staturο-pondérale	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
	DPM	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
	Persistance de la néphrocalcinose	-	oui	Oui	oui	oui	-	oui	oui	oui
	Recul maximal (mois)	21	28	21	30	22	14	12	12	13

D. RESULTATS

1. Données épidémiologiques :

a. Fréquence hospitalière de la maladie :

Parmi les 9 nouveau-nés hospitalisés au service de réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès du Décembre 2011 au Mai 2013, neuf cas avaient une intoxication à la vitamine D avec une incidence hospitalière de 3 à 4/1000 hospitalisations.

b. Age:

L'âge des nouveau-nés admis variait entre 25 jours et 105 jours de vie, avec une moyenne de 43 jours et une médiane de 34jours.

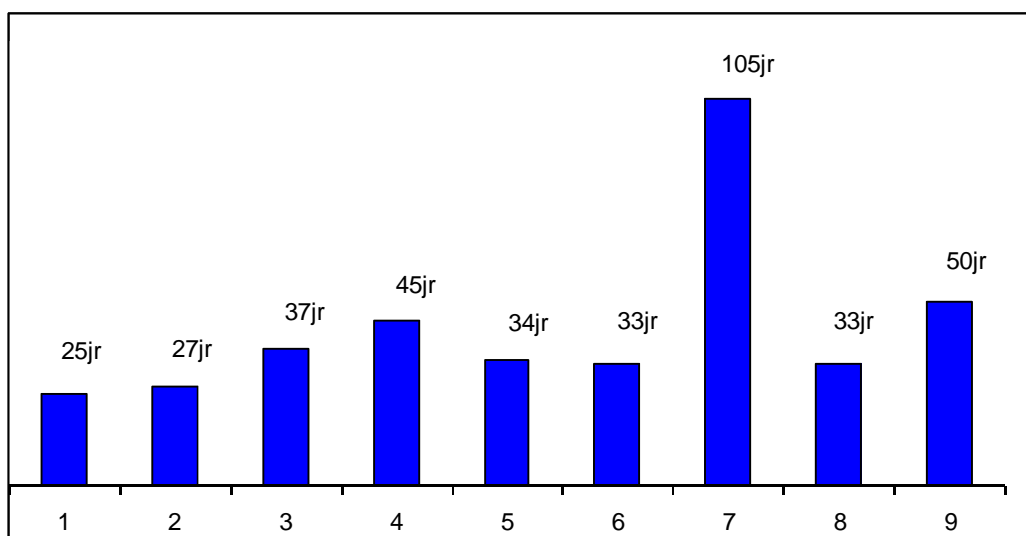


Figure 17 : Age des patients au moment de diagnostic

c. Sexe :

Six nouveau-nés sont de sexe masculin et trois de sexe féminin, soit un sexe ratio de 2 en faveur du sexe masculin.

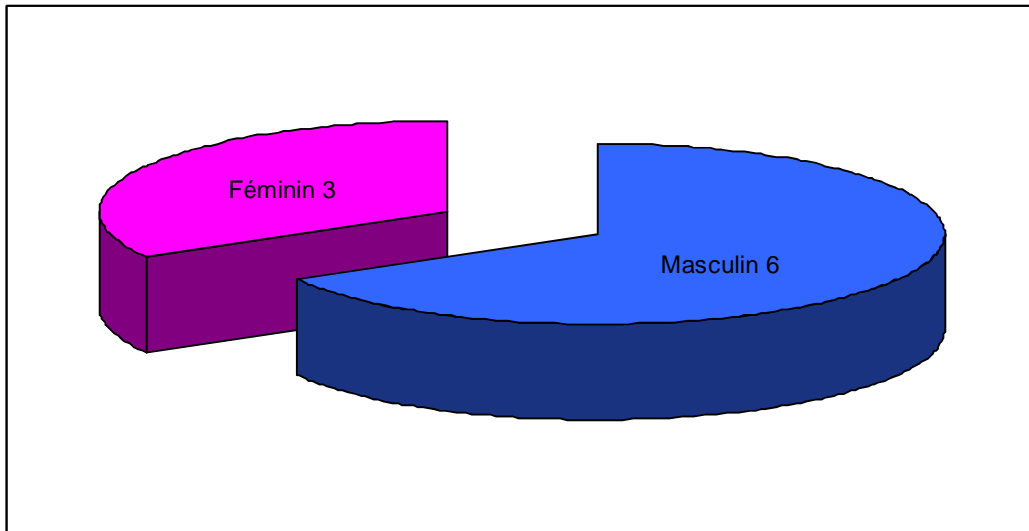


Figure 18 : Répartition des patients selon le sexe

d. Provenance :

Deux nouveau-nés proviennent de Fès, deux de Séfrou, deux de Taounate, un nouveau-né d'Azrou et les deux autres proviennent de Taza.

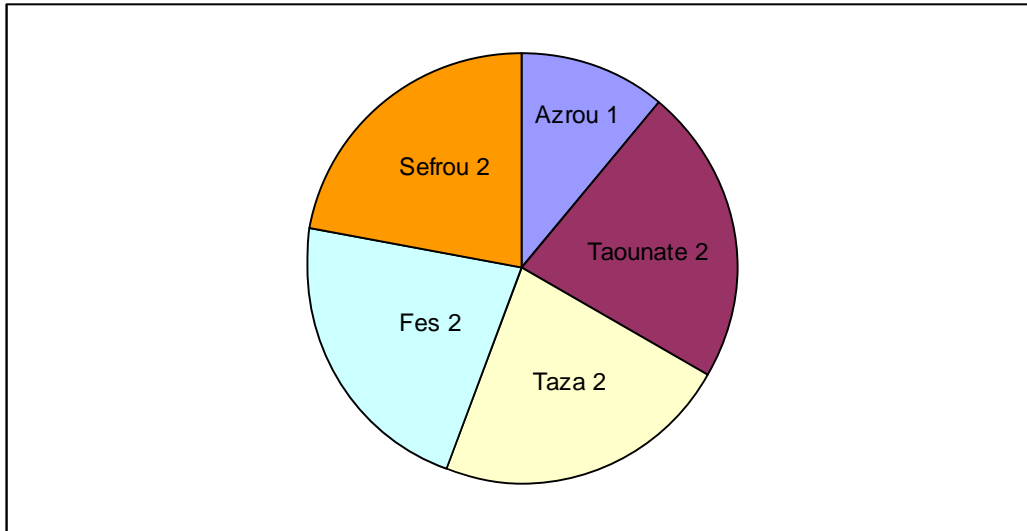


Figure 19 : Répartition des patients selon la provenance

2. Antécédents :

a. Déroulement de la grossesse :

Parmi les 9 cas une seule grossesse n'a pas été suivie (cas 7).

b. Age gestationnel :

Toutes les grossesses ont été menées à terme.

c. Voie d'accouchement :

Tous les accouchements étaient par voie basse.

d. Consanguinité :

Tous les nouveau-nés sont issus d'un mariage non consanguin.

e. Poids à la naissance :

Le poids à la naissance variait entre 2200 et 4000 grammes chez nos patients avec une moyenne de 3077 g. un seul nouveau-né avait un poids < 2500 g.

f. Age de la première supplémentation orale en vitamine D :

Tous les nouveau-nés ont reçu la première supplémentation vitaminique D au centre de santé entre 10 et 16 jours de vie à l'occasion de la première vaccination selon le programme national de lutte contre le rachitisme.

3. Données cliniques :

a. Signes fonctionnels:

Le début de la symptomatologie par rapport à la prise de la vitamine D était souvent imprécis avec l'évolution progressive des symptômes ou même absence de signes pathologiques, mis a part une perte de poids ou stagnation pondérale inexplicée.

Les signes fonctionnels objectivés chez nos patients étaient dominés par les signes neurologiques (hypotonie+mauvaise alimentation) dans 55,5% des cas et les signes digestifs principalement les vomissements et la constipation dans 44,4% des cas.

Tableau 9 : Signes fonctionnels dominés

	Nombre	Pourcentage
Signes neurologiques	5	55 %
Signes digestifs	4	44 %

b. Examen clinique :

1. Poids d'admission:

Le poids d'admission était entre 1900 et 3450 grammes avec une moyenne de 2700 g et une médiane de 2900 g.

Tableau 10 : Comparaison du poids entre la naissance et l'admission

Observation	N 1	N 2	N 3	N 4	N 5	N 6	N 7	N 8	N 9
Poids de naissance	3700	3000	3500	2200	2800	2700	2900	2900	4000
Age	25	27	37	45	34	33	105	33	50
Poids d'admission	2900	2300	3150	1900	2400	2600	3450	2900	2900

Le pourcentage de perte de poids était entre 100 et 800 g.

2. Déshydratation :

Tous les patients avaient une déshydratation, dont la gravité a été estimée entre 8% et 15%.

3. Dénutrition :

Les signes de dénutrition à type de fonte musculaire et du tissu adipeux ainsi que la présence des plis de dénutrition ont été observés chez tous les nouveau-nés (100% des cas).

4. Polyurie:

Tous les patients avaient une polyurie arrivant jusqu'à 16 cc/kg/jour.

5. Fièvre :

La fièvre a été rapportée chez trois cas soit 33 % des cas.

Tableau 11 : Résumé des données cliniques

	Nombre	Pourcentage
Mauvaise prise pondérale	9	100%
Dénutrition	9	100%
Déshydratation	9	100%
Polyurie	9	100%
Hypotonie, mauvaise alimentation	5	55%
Vomissements,constipation	4	44%
Fièvre	3	33%

4. Données biologiques :

a. Ionogramme sanguin :

❖ La calcémie a été réalisée chez tous nos patients et a objectivé une hypercalcémie légère chez 3 cas, modérée chez 2 cas et une hypercalcémie sévère chez 4 cas. Les valeurs retrouvées sont comprise entre 110mg/l et 235mg/l avec une moyenne de 144,3mg/l et une médiane de 136 mg/l.

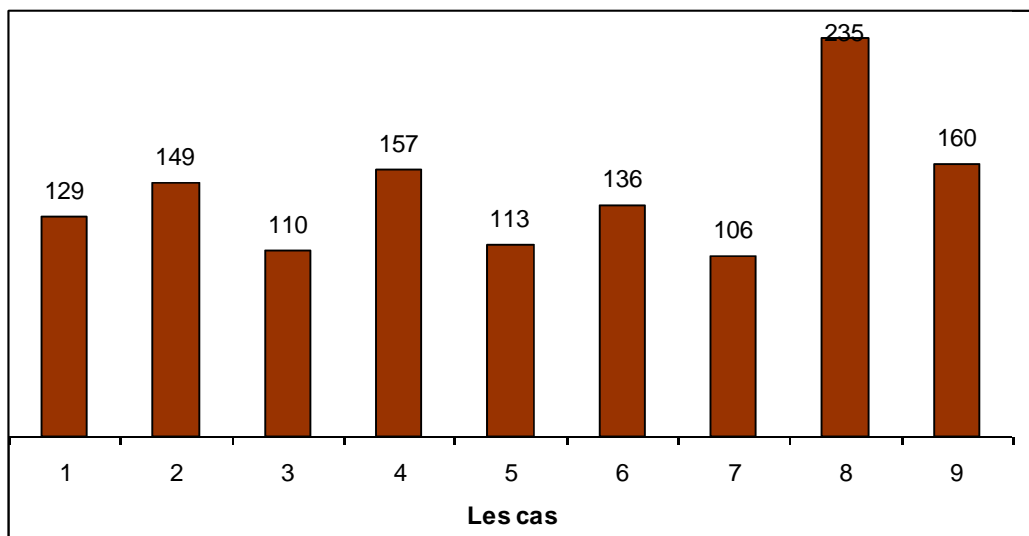


Figure 20 : Valeurs de la calcémie en mg/l

- ❖ La phosphorémie a été réalisée chez tous nos patients revenant normale chez tous les patients.
- ❖ La natrémie a été réalisée chez tous les patients et l'hyponatrémie a été trouvée dans un seul cas.
- ❖ La kaliémie a été réalisée chez les 9 malades et a objectivé une kaliémie normale chez 7 patients, et une hyperkaliémie dans 2 cas.
- ❖ La chlorémie a été réalisée chez 4 patients et a objectivé une hypochlorémie dans un cas.

- ❖ L'insuffisance rénale d'allure fonctionnelle était présente chez 5 patients avec des chiffres d'urée entre 0,64 et 2,16 g/l et une créatinine entre 6mg/l et 13mg/l.

Tableau 12 : Répartition des patients selon les anomalies de l'ionogramme sanguin

Troubles hydro-électrolytique	Nombre des cas	Pourcentage
L'hypercalcémie	9	100%
L'insuffisance rénale	5	55%
L'hyperkaliémie	2	22%
L'hyponatrémie	1	11%
L'hypochlorémie	1	11%

b. Dosages hormonaux :

❖ **la 25 OH vitamine D :**

Les taux sont élevés chez nos 9 patients avec des chiffres variant entre 137,9ug/l et 300 ug/l avec une moyenne de 173,65 ug/l (VN:30–80 ug/l, toxicité si >100 ug/l).

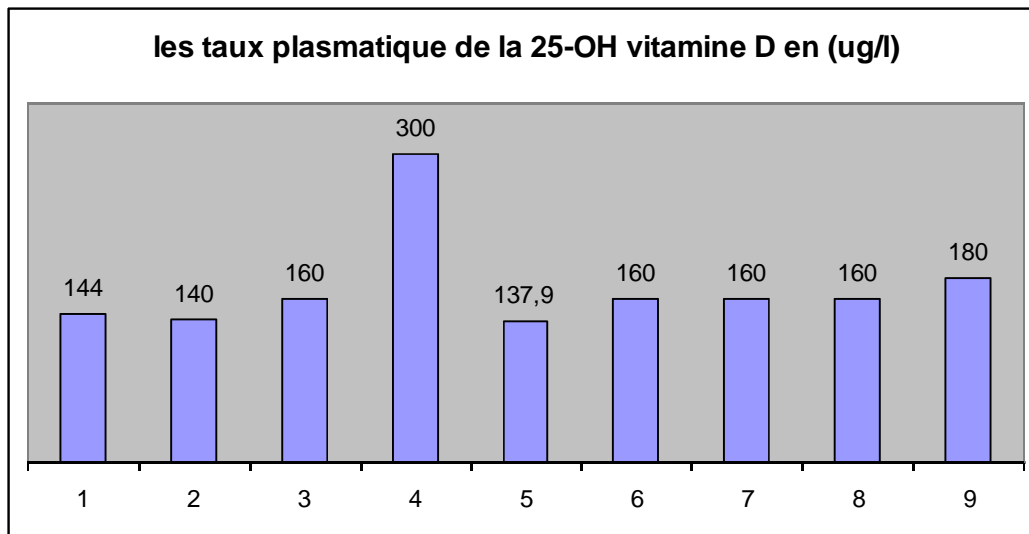


Figure 21 : Taux plasmatiques de la 25–OH vitamine D mesurés

❖ **Le dosage de parathormone :**

Le dosage de la PTH a été réalisé chez 9 patients et a objectivé des taux effondrés variant entre 0,5 pg/ml et 9,5 pg/ml avec une moyenne de 4,5 pg/ml.

❖ **TSH :**

Les taux de la TSH réalisés chez six enfants étaient normaux.

c. **Bilans infectieux :**

❖ **Numération Formule Sanguine :**

L'hyperleucocytose a été objectivée chez 5 patients.

L'anémie hypochrome microcytaire a été notée dans 3 cas.

❖ **CRP :**

La CRP a été réalisée chez tous les malades revenant positive chez 7 parmi 9, les valeurs retrouvées sont comprises entre 6mg/l et 200mg/l avec une moyenne de 113,8mg/l.

❖ **ECBU :**

Dans notre série, 8 patients ont bénéficié d'un ECBU. Les résultats de l'examen sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 13 : Résultats de l'examen cyto bactériologique des urines

	Cas1	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	Cas 8	Cas 9
Aspect	trouble	trouble	trouble	trouble	trouble	clair	trouble	clair
Leucocyte (/ml)	135.700	150.000	120.000	750.000	24 (VN<2)	13800	667000	Inf à 1
Examen direct	négatif	positif	positif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Culture	négative	Positive à E .coli	Positive à k.pneumoniae	négative	négative	négative	négative	négative

6 patients avaient une leucocyturie positive alors que la culture était positive chez deux d'entre eux.

❖ **Radiographie thoracique :**

La radiographie thoracique était normale chez tous nos patients.

d. Ionogramme urinaire :

Ionogramme urinaire a été réalisé chez 9 patients et a objectivé une calciurie élevée: $> 5\text{mg/kg/j}$ ou un rapport Ca urinaire/Creat urinaire $> 0,2$ chez tous les malades.

Tableau 14 : Résumé des données biologiques

	Nombre	Pourcentage
Hypercalcémie	9	100%
25 OH Vit D ($>100\mu\text{g/l}$)	9	100%
Calciurie positive	9	100%
PTH effondrée	9	100%
Infection urinaire	6	75%
Insuffisance rénale	5	55%

5. Données Radiologiques :

❖ **Echographie rénale :**

L'échographie rénale est réalisée chez tous les patients, les différents résultats retrouvés sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Répartition des patients selon les résultats de l'échographie

	Echographie rénale	
	Sans anomalie	Néphrocalcinose médullaire
Nombre des cas	2 (cas n°1 et n°6)	7 (cas n°2, 3, 4, 5, 7, 8 et 9)
Pourcentage	22%	78%

Sept parmi les 9 examens échographiques réalisées ont montré une néphrocalcinose médullaire bilatérale.

❖ **TOGD :**

Réalisé dans un seul cas (cas n°4) vu les vomissements importants avec un estomac de stase et il a montré une dyskinésie antropylorique avec suspicion de megaesophage.

❖ **FOGD :**

Réalisée dans un seul cas (cas n°4), elle a montré une œsophagite stade 3.

❖ **Echo-cœur :**

Réalisée dans 2 cas (cas n°4 et n°9), revenant sans anomalies.

❖ **Echographie transfontanellaire :**

Réalisée dans 5 cas et étaient normales.

6. Génétique :

Tous les patients bénéficiaient d'une étude génétique à la recherche de mutation du gène CYP24A1 témoignant d'une prédisposition génétique à l'intoxication vitaminique D. Cette recherche était négative chez tous nos patients.

7. Traitement :

❖ Deux malades ont été gérés en hôpital de jour avec un suivi ambulatoire et sept malades ont été hospitalisés. La durée d'hospitalisation était de 5 à 29 jours avec une moyenne de 10 jours et une médiane de 9 jours.

❖ tous nos patients ont bénéficié d'une hyperhydratation.

❖ Un traitement par un diurétique a été utilisé dans 6 cas sur 9.

❖ le traitement antiémétique est utilisé chez 5 cas (cas n°2, n°4, n°7, n°8 et n°9), à base de la Domperidone et le Métoclopramide.

❖ La corticothérapie à base d'hydrocortisone 2mg/kg/6h a été utilisée dans un seul cas (cas n°4).

❖ L'antibiothérapie a été initiée dans tous les cas. L'arrêt de l'antibiotique ou la poursuite a été décidé en fonction du bilan (CRP, NFS, ECBU,...) et du terrain. 7 cas sur 9 ont été gardé sous antibiotiques.

❖ Un IPP par voie injectable a été utilisé dans un seul cas (cas n°4).

Tableau 16 : Traitement

	Hydratation	Furosémide	Domperidone	Corticothérapie	IPP	Antibiothérapie
Nombre des cas	9	6	5	1	1	7
Pourcentage	100%	66%	55%	11%	11%	77%

8. Evolution :

a. Evolution immédiate :

Elle était favorable chez tous nos patients, l'amélioration clinique (la disparition des signes cliniques) et biologique (la normalisation de la calcémie) ont été notées chez tous les patients.

b. Suivi :

Tous les patients ont été suivis régulièrement en consultation à l'hôpital de jour.

❖ **La calcémie:** Pour les patients qui avaient une hypercalcémie légère à modérée, la correction de la calcémie a été obtenue entre 2 et 10 jours. Les malades qui avaient une hypercalcémie sévère, la calcémie s'est normalisée après une évolution de 10 à 40 jours.

❖ **la croissance staturo-pondérale:**

Un rattrapage staturo-pondéral est noté chez tous nos patients avec une courbe de croissance ultérieure normale.

❖ **le contrôle échographique :**

Une échographie rénale de contrôle a été réalisée chez 7 patients qui avaient une néphrocalcinose et a objectivé la persistance de la néphrocalcinose après un recul maximal de 18 mois.

❖ **le dosage de la 25OH vitamine D de contrôle :**

Un dosage de contrôle a été réalisé chez trois patients et a objectivé un taux normal de la 25OH vitamine D après un recul de 3 mois chez les trois patients.

❖ **la surveillance de la tension artérielle :**

Tous les patients vus en consultation avaient des chiffres tensionnels normaux.

E. DISCUSSION

I. Epidémiologie

La toxicité de la vitamine D est connue depuis le début du XX^{ème} siècle [2, 3]. Son intense utilisation, en dehors des seuls traitements curatif et préventif du rachitisme (pathologies infectieuses, inflammatoires, articulaires), a conduit à observer des intoxications vitaminiques D. Jusqu'en 1950, la marge de sécurité était considérée comme très large, puisqu'on estimait à 5 000 UI/kg/jour chez l'enfant et 2 000 UI/kg/jour chez l'adulte les doses qui peuvent entraîner une hypervitaminose D s'elles sont administrées pendant plusieurs semaines [2; 3 ; 44;45].

En 1950, l'alarme était donnée en Angleterre par Lightwood qui attirait l'attention sur une véritable épidémie d'hypercalcémie chez des jeunes enfants. Au total, 200 enfants environ en ont été atteints. Il s'est avéré que ces hypercalcémies étaient en rapport avec des apports très excessifs en vitamine D, dus à des supplémentation de laitages et de tablettes vitaminées [2, 3 , 44, 45].

Récemment, il a été démontré que le seuil de toxicité potentielle de la vitamine D peut être plus faible de l'ordre de 4000 UI /jour en administration chronique. Ainsi que l'administration des fortes doses de charge périodique, de 600 000 UI tous les quatre à six mois telle qu'elle était pratiquée en Allemagne pour assurer la prophylaxie du rachitisme, était susceptible d'entraîner des hypercalcémies, des hypercalciuries et de laisser des séquelles à type de néphrocalcinose ou de lithiase rénale[2,3, 44, 45].

Jusqu'à ce jour plusieurs cas cliniques isolés d'intoxication à la vitamine D ont été publiés sans véritables grandes séries de malades.

Tableau 17 : Cas cliniques pédiatriques publiés d'intoxication par la vitamine D

Cas	Référence	Année	Age(mois)	Sexe
Cas 1	Mühlendahl KE et al. 1998	1998	2	M
Cas 2	Bereket A et al. 2003	2003	3	M
Cas 3	Ezgu FS et al. 2004	2004	3	M
Cas 4	Gurcan F et al. 2004	2004	6	F
Cas 5	Baruetto F et al. 2004	2004	24	M
Cas 6,7	Hantun S et al. 2005	2005	11,7	F,F
Cas 8	Orbak Z et al. 2006	2006	4,	M
Cas 9	Atabek ME et al. 2006	2006	7	F
Cas10	Chambellan C et al. 2006	2006	4	M
Cas 11	L.Elaraqam et al. 2007	2007	3	M
Cas12,13,14	Ekrem Ünal et al. 2012	2012	2, 8,20	F, M, F

A. Sexe :

Dans tous les cas consultés, on note une prédominance masculine.

Dans notre série, parmi 9 enfants, on a 6 de sexe masculin et 3 de sexe féminin avec un sex ration de 6/3 en faveur de sexe masculin ce qui rejoint les données des cas publiés.

Ces données nous permettent de conclure que le sexe masculin peut être un facteur de risque de l'intoxication en attendant des études ultérieures dans ce sujet.

B. Age de survenue de l'intoxication:

Dans la majorité des cas pédiatriques publiés, l'âge moyen des patients présentant une intoxication à la vitamine D était entre 3mois et 7mois.

Dans notre série, on avait des nouveau-nés et des nourrissons avec un âge moyen de 43jours et des extrêmes de 25 à 105 jours. Ceci peut être expliqué par le fait que l'étude était menée dans une unité de néonatalogie ou bien encore une plus forte sensibilité des nouveau-nés à cette forte dose de supplémentation.

C. Consanguinité :

Aucun cas de consanguinité parentale n'a été objectivé dans notre série.

D. Poids de naissance :

Parmi les 9 cas rapportés dans notre travail, on note un seul cas qui avait un poids de naissance à 2200 grammes(<2500 grammes avec un AG à terme), alors que les autres étaient tous eutrophiques à la naissance.

E. Dose et schéma de la supplémentation vitaminique D :

Les études évaluant l'effet antirachitique de la vitamine D ont montré qu'une dose journalière de 200 UI/j de vitamine D était suffisante pour prévenir le rachitisme chez les nouveau-nés à terme de race blanche. Une dose de 400 UI/j n'a pas montré de supériorité antirachitique par rapport à 200 UI/j mais reste sécuritaire sans effets indésirables [40,46].

Une étude clinique randomisée réalisée en Iran en 2007 par Shakiba et al, sur 120 nourrissons en bonne santé allaités au sein répartis en trois groupes avec différentes doses de supplémentation en vitamine D3 : 200 UI/jour, 400 UI/jour et un bolus de 50 000 UI tous les deux mois. Cette étude a démontré que

l'administration quotidienne de 200 et 400 UI de la vitamine D3 était suffisante pour assurer un taux sanguin de 25OHD à 20 ng/ml dont certaines études ont considéré comme le taux idéal. Elle a montré également que la supplémentation avec une dose de 50 000 UI de vitamine D tous les deux mois garantissait un taux sérique supérieur à 20 ng/ml sans aucun effet secondaire et complication. Cette méthode est très pratique surtout chez les parents non coopérants [47].

Tableau 18 : Dose idéale de la supplémentation en vitamine D pour les nouveau-nés à terme [46]

	Groupe d'étude	Type d'étude	Conclusion	Résultat clé	commentaires
Pittard et al	27 nourrissons à faible poids à la naissance et 25 nouveau-nés à terme 0-16 semaines d'âge	RCT	Taux d'hydroxyvitamine D, après la supplémentation soit de 400 IU ou de 800 IU de vitamine D3	10 µg (400 UI) de vitamine D3 a maintenu un taux d'hydroxyvitamine >50 nmol/L (20 ng/ml)	400 IU de la vitamine D est un apport quotidien suffisant pour les enfants prématurés et les nouveau-nés à terme
Shakiba et al	120 nourrissons allaités au sein en bonne santé, 3 groupes avec différentes doses de supplémentation en vitamine D3 : 200 IU/jour, 400 IU/jour ou 50 000 IU en bolus tous les 2 mois	RCT	Le taux d'hydroxyvitamine D après la supplémentation quotidienne de 200 IU, 400 IU ou en bolus de 50 000 UI tous les 2 mois de vitamine D	Aucune différence significative entre le taux de 25 OH D chez les groupes ayant reçu 200 UI et ceux ayant reçu 400 IU par jour, mais une différence significative dans le groupe injecté en bolus de 50 000 UI de vitamine D tous les 2 mois	La supplémentation en vitamine D de 200 UI/jour maintient un taux d'hydroxyvitamine >50 nmol/l
Siafarikas et al	40 nourrissons allaités au sein, ayant reçu soit 250 UI ou 500 UI de vitamine D3 par jour en été et en hiver.	RCT	Apparition des signes cliniques et biologiques du rachitisme.	L'amélioration du statut vitaminique qui est dans la fourchette 53-83 nmol/l chez tous les sujets ; aucune différence entre les groupes	La supplémentation avec 250 UI/jour de vitamine D est suffisante en été comme en hiver.

Les schémas de supplémentation en vitamine D diffèrent d'un pays à l'autre, les doses journalières sont les plus utilisés. Cependant dans les situations où le risque de non observance thérapeutique est élevée, des doses de charge peuvent être administrées.

A l'heure actuelle, contrairement à ce que les pharmacopées considèrent, les vitamines D2 et D3 ne sont pas équivalentes. Plusieurs études Trang et al [50], Armas et al [49] démontrent que la vitamine D3 élève plus efficacement les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D par rapport à la vitamine D2 et possède notamment une demi-vie plasmatique supérieure à celle de la D2 (19 à 48 heures pour la vitamine D2 et plusieurs semaines pour D3) et une affinité supérieure pour la protéine transporteuse de la vitamine D, pour la vitamine D hydroxylase hépatique et pour le récepteur de la vitamine D. En effet, pour atteindre la même concentration sérique de 25(OH)D, il faut tripler la dose de D2 par rapport à son homologue D3. Ainsi, la D2 ne devrait plus être considérée comme étant appropriée pour la supplémentation ou l'enrichissement des aliments [14 ;49; 51].

Au Maroc, dans le cadre du programme national de lutte contre le rachitisme, tous les nourrissons reçoivent une supplémentation vitaminique D à la naissance et à l'âge de 6 mois par voie orale de sterogyl15 dosé 600.000 unités de vitamine D₂ ce qui est l'équivalent de 3300 UI/j, doses qui dépassent largement les doses recommandées.

Dans notre étude, tous les patients ont été supplémentés par la vitamine D₂ à un âge variant entre 10 à 16 jours de vie.

Bienqu'en se comparant aux cas cliniques publiés, les doses cumulées de vitamine D administrée étaient plus importantes par rapport à notre série, nous confirmons à travers ces 9 observations que la dose unique de 600.000 unités de vitamine D₂ à la naissance est toxique pour le nouveau-né même s'il soit à terme et eutrophique.

Tableau 19 : Dose ingérée de la vitamine D chez les intoxiqués dans les différents cas pédiatriques publiés

Cas	Référence	Dose ingérée de vitamine D
Cas 1	Mühlendahl KE et al.	6 000 000 UI
Cas 2	Bereket A et al.	1 200 000 UI
Cas 3	Ezgu FS et al.	2 560 000 UI
Cas 4	Gurcan F et al.	3 000 000 UI
Cas 5	Baruetto F et al.	2 400 000 UI
Cas 6	Hantun S et al.	1 340 000 UI,
Cas 7	Orbak Z et al.	4 500 000 UI
Cas 8	Atabek ME et al.	1 800 000 UI
Cas 9	L.Elarqam et al.	12 600 000 UI
Cas11, 12,13,	Ekrem Ünal et al.	1200 000 UI
		600 000 UI
		1 500 000 UI

Une étude faite en Allemagne a conclu que l'administration intermittente par voie orale des fortes doses de la vitamine D (600.000 unités) est excessive durant la première année de vie et peuvent être considérée comme dangereuse. Des dose plus faible telles que 200.000 unités tous les 6 mois ou mieux encore 100.000 unités tous les 3 mois semblent assurer la meilleure protection contre, à la fois le rachitisme et le risque d'intoxication à la vitamine D chez les nourrissons non conformes à la supplémentation quotidienne en vitamine D [52-54].

Les données de cette étude avec les résultats de notre travail nous permettent de conclure que la supplémentation vitaminique D à une dose de 600.0000 unités peut entraîner les signes d'intoxication chez les nouveau-nés mais le fait que beaucoup d'autres patients de même âge reçoivent la même dose sans manifester

les signes d'intoxication soulève l'intervention d'autres facteurs intrinsèques jugulant les seuils de toxicité de cette vitamine.

II. Clinique :

A. Début des symptômes :

L'âge de début d'apparition des symptômes était difficile à préciser vu l'évolution lentement progressive des symptômes. Cependant, en général le début a été estimé entre 10 et 15 jours avant l'hospitalisation.

Le délai entre la supplémentation vitaminique D et l'apparition des signes d'intoxication dans notre série a été estimé entre 8 et 15 jours.

B. Symptomatologie :

L'intoxication à la vitamine D a des graves conséquences dues au degré de l'hypercalciurie et l'hypercalcémie. Ainsi les symptômes et les signes sont étroitement liés à l'âge du patient, la durée et le degré d'hypercalcémie et d'hypercalciurie [42]. On peut classer l'hypercalcémie en :

- ❖ Hypercalcémie légère si la calcémie est inférieure à 12 mg/dl (< 3 mmol/l).
- ❖ Hypercalcémie modérée si la calcémie est entre 12–14 mg/dl soit 3–3,5 mmol/l.
- ❖ Hypercalcémie sévère si la calcémie est supérieure à 14 mg/dl ($> 3,5$ mmol/l) [63].

La plupart des cas d'hypercalcémie légère à modérée sont généralement asymptomatiques. Toutefois, les effets de l'hypercalcémie sévère peuvent être observés au niveau gastro-intestinal, rénal, nerveux central, cardiovasculaire, musculo-squelettique [55 ; 56]. un très grand nombre de symptômes ont été rapportés :

- ❖ **Signes généraux** représentés par: une asthénie, anorexie, amaigrissement et une déshydratation globale, intra- et extra cellulaire avec soif et syndrome polyuro-polydipsique, possibilité de collapsus, voire de choc hypovolémique dans les hypercalcémies aiguës;
- ❖ **Troubles digestifs** représentés par une constipation, voir iléus paralytique, nausées, vomissements, douleurs abdominales diffuses ;
- ❖ **Troubles rénaux** : polyurie osmotique, lithiase rénale calcique, néphrocalcinose, insuffisance rénale fonctionnelle, insuffisance rénale chronique ;
- ❖ **Signes cardiovasculaires** : tachycardie, troubles du rythme, collapsus, hypertension artérielle ;
- ❖ **Calcifications ectopiques** au niveau des reins, des artères et de la peau.

Tableau 20 : Symptômes et signes associés à l'hypercalcémie secondaire à l'intoxication à la vitamine D [55–56]

Gastro-intestinal	Nausée et vomissement Anorexie, douleur abdominale Diminution de la motilité intestinale, constipation Pancréatite, ulcère peptique
Rénal	polyurie, déshydratation et fièvre Hématurie Lithiase rénal, néphrocalcinose Diabète insipide, néphrite interstitiel chronique Insuffisance rénale aigue et chronique
Système nerveux central	Hypotonie, paresthésie Diminution des réflexes tendineux Confusion Léthargie, stupeur, coma Désordre psychiatrique.
Cardiovasculaire	Arythmie, bradycardie (raccourcissement de l'intervalle QT, élargissement du QRS, allongement de l'espace PR...) Hypertension Cardiomyopathie Arrêt cardiaque
Autres	Faiblesse musculaire, douleurs osseuses, calcification conjonctivale, démangeaisons

Si la phosphorémie multiplie la calcémie est supérieur à 60 mg/dl, des cristaux de phosphate de calcium commencent à s'accumuler dans les tissus mous du corps ; des troubles de la fonction rénale, une calcification vasculaire et une hypertension artérielle peuvent se développer [55–56].

Puisque la vitamine D est lipophile et stockée dans les tissus adipeux, les effets de la toxicité peuvent persister plusieurs mois malgré l'arrêt de la consommation de la vitamine D d'origine exogène. D'autre part, en particulier chez les nourrissons atteints de syndrome de Down ou d'une hypothyroïdie, l'hypercalcémie peut facilement se développer en raison soit de l'absorption intestinale développée ou bien de la diminution du métabolisme de la vitamine D [57].

Dans notre série, tous les cas étaient déshydratés dont la gravité était entre 8 et 15%, les signes digestifs représentés par les vomissements et la constipation ont été présents chez 4 nourrissons parmi les 9 intoxiqués. Les signes neurologiques étaient présents chez 55% des nourrissons dominés par l'hypotonie et les anomalies des tétées (franche diminution jusqu'à refus). L'insuffisance rénale fonctionnelle était présente chez 5 patients (55%) ; sa principale traduction était une polyurie avec hypercalciurie et aucun signe cardiovasculaire était présent chez nos malade.

III. Biologie :

Devant l'absence de spécificité du tableau clinique, les examens biologiques occupent une place importante dans l'orientation diagnostique et surtout l'évolution et la surveillance thérapeutique des malades.

Les bilans biologiques des patients présentant une intoxication à la vitamine D objectivent [42 ; 58] :

- Un taux d'hydroxyvitamine D très élevé, égal ou supérieur à 100 ug/l.
- Une hypercalcémie souvent majeure peut atteindre et dépasser 150 mg/l.
- Un taux de PTH effondré.
- Une calciurie élevée supérieure à 5mg/kg/jour.
- Un rapport calciurie/créatininurie, exprimé en mg/l, supérieur à 0,2.
- Une phosphorémie normale ou élevée.

NB : l'hypercalcémie secondaire à l'intoxication à la vitamine D est toujours associée à une hypercalciurie.

Dans notre série, la calcémie, la calciurie, le taux de la parathormone, le taux de 25(OH) D et le rapport de calcium à la créatinine urinaire sont tous compatibles avec l'intoxication à la vitamine D chez nos patients.

En effet, tous les nourrissons avaient une hypercalcémie allant de 110 jusqu'à 238 mg/l avec 44% des cas d'hypercalcémie majeure, 22 % modérée et 33% légère, un taux de vitamine D supérieur au taux normal allant de 137 jusqu'à 300 ug/l, un taux de parathormone bas.

Tous les malades avaient une calciurie supérieure à 5mg/kg/jr ou un rapport calciurie/Créatininurie, exprimé en mg/l, supérieur à 0,2.

Pour les différents cas cliniques publiés de l'intoxication à la vitamine D, le tableau 21 résume les résultats biologiques.

Tableau 21 : Résultats biologiques des différents cas cliniques publiés

cas	Calcémie (mg/l)	Calciurie (mg/kg/jr)	Ca /creat	Vitamine D (ug/l)	Parathormone (pg/ml)
Cas 1 [59]	220	180	5,3	320	Bas
Cas 2 [1]	181	87	1,06	110	bas
Cas 3 [60]	180	-	3,1	Sup à 160	5,1
Cas 4 [60]	117	-	0,58	90	29,4 (normal)
Cas 5 [60]	155	-	4,2	Sup à 160	10,1

IV. Radiologie :

La néphrocalcinose est une situation rare chez l'enfant, l'intoxication à la vitamine D a été considérée comme une cause majeure. Dans une étude rétrospective de 152 enfants atteints de néphrocalcinose, il paraît qu'une administration prophylactique des bolus de vitamine D a induit la néphrocalcinose chez 9% des cas. Ceci est expliqué par l'hypercalcémie qui induit des dommages cellulaires et le dépôt des sels de calcium dans les cellules tubulaires.[42,58,61,62].

L'objectif du bilan radiologique est de : -- rechercher la néphrocalcinose.

-- Préciser son type.

-- Suivre l'évolution des patients.

A. Echographie :

C'est un examen simple, rapide et dont l'innocuité est démontrée pour poser le diagnostic de la néphrocalcinose. Elle montre typiquement une hyperéchogénéité de degrés variables des pyramides de Malpighi définissant une néphrocalcinose médullaire.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une échographie rénale revenant en faveur d'une néphrocalcinose médullaire chez 7 patients parmi les 9 cas d'intoxication soit 77,7% des patients.

Tableau 22 : Résultat de l'échographie rénale dans les cas publiés d'intoxication à la vitamine D

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Auteur	Muhlendahl	Bereket.A	Hantun.s	Ezgu.F	Tison.C	Atabek.ME	Barrueto.F	Orbak.Z	Elarqam.L	Gurkan.F
Année	1998	2003	2005	2004	2005	2006	2004	2006	2007	2004
néphrocalcinose	❖		❖		❖	❖			❖	
normale		❖		❖			❖	❖		❖

D'après les résultats de notre travail et les données échographiques des cas publiés, on peut conclure que la néphrocalcinose est une complication fréquente de l'intoxication à la vitamine D.

B. Suivi radiologique des patients :

La résolution de la néphrocalcinose secondaire à l'intoxication à la vitamine D n'a pas été rapportée dans la littérature.

Dans une étude réalisée en Taiwan portant sur 5 enfants porteurs de lésions de néphrocalcinose secondaire à l'intoxication à la vitamine D, aucun de ces 5 enfants a présenté une résolution de la néphrocalcinose au cours du suivi jusqu'à 13 ans de recul [63 64].

En effet, les échographies de contrôle chez nos 7 malades ayant une néphrocalcinose ont montré la persistance de la néphrocalcinose.

V. Génétique et hypersensibilité à la vitamine D :

Elles étaient déjà évoqués dans les accidents d'hypercalcémies décrits par Lightwood puisque seuls 200 enfants environ ont présenté une hypercalcémie alors que plusieurs dizaines de milliers d'enfants auraient reçu à cette période des doses très excessives de vitamine D en Angleterre [2 ; 65; 66].

L'hypersensibilité à la vitamine D peut être définie comme la survenue d'une hypercalcémie avec hypercalciurie découverte chez un enfant recevant des doses prophylactiques normales de vitamine D et s'améliorant avec la cessation de tout apport vitaminique D [2 ; 65 ; 66].

La vitamine D agit après avoir été hydroxylée, d'abord en 25(OH) D₃, puis en 1,25(OH)₂D₃. Cette forme active est métabolisée en acide calcitroïque inactif par la

24 hydroxylase de la famille des cytochromes (CYP24A1). De même, CYP24A1 métabolise la 25(OH) D3 en 24,25 (OH) D3, également inactive [2 ; 65–68].

Dans ces hypersensibilités à la vitamine D, les taux de 25 (OH) D sont augmentés, les taux de 1,25 (OH) D pouvant être normaux ou augmentés. Deux hypothèses sont donc évoquées pour expliquer ces hypercalcémies : une augmentation de l'activité de la 1alpha hydroxylase entraînant une synthèse excessive de la 1,25(OH) 2D ou bien une insuffisance ou absence de la 24 hydroxylase entraînant une accumulation de 1,25 (OH) 2D qui sera peu ou totalement non métabolisé en acides calcitroïques [65–68].

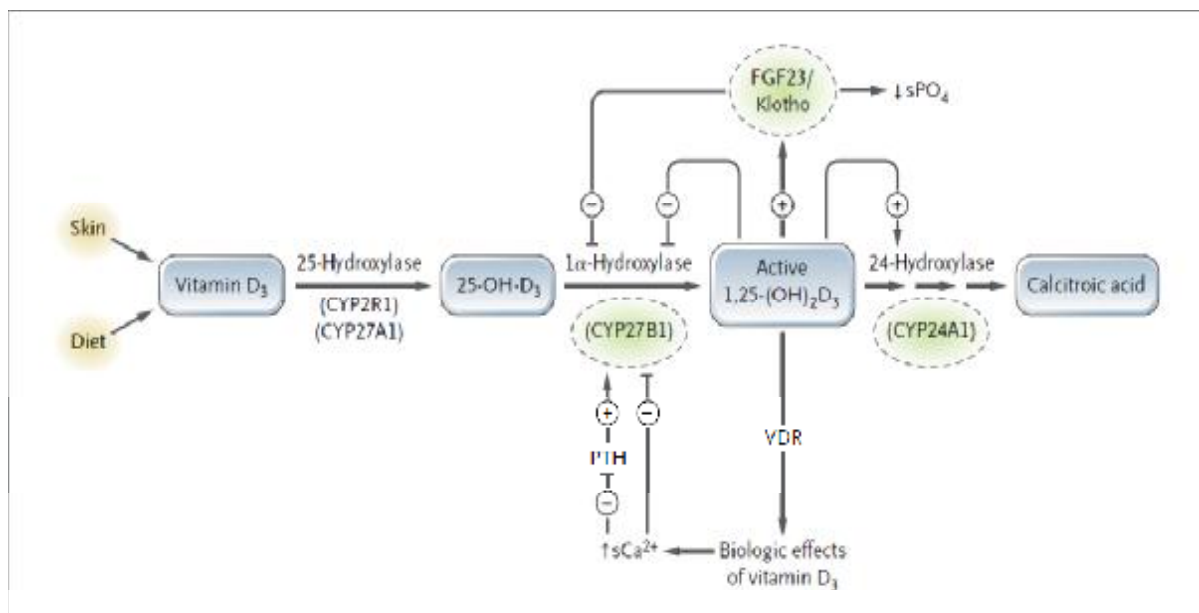


Figure 22 : Rôle physiologique de CYP24A1 dans l'homéostasie phosphocalcique

[65,68]

Schlingmann et al. viennent de démontrer la présence de mutations de CYP24A1 chez dix enfants traités par la vitamine D et hypercalcémiques. Six d'entre eux âgés de 6 à 8 mois recevaient la dose habituellement conseillée de 500 UI de vitamine D par jour. L'hypercalcémie s'accompagnait d'hypercalciurie et de néphrocalcinose, et chez trois d'entre eux d'un défaut de croissance, chez deux d'entre eux de polyurie et d'hypotonie musculaire. Quatre autres enfants avaient reçu entre 1 et 3 doses de charge de 600 000 UI de vitamine D. Le tableau clinique était le même, mais plus accentué que dans le premier groupe. Les symptômes régressèrent chez tous les enfants après arrêt du traitement et réhydratation. La survenue de ces accidents au sein de mêmes familles et la consanguinité observée dans l'une d'entre elles évoquaient une hérédité de type autosomique récessif qui fut prouvée par l'étude des gènes candidats, ceux codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme de la vitamine.

Des mutations du gène *CYP24A1* furent, en effet, observées chez tous les enfants atteints alors qu'elles étaient absentes chez les enfants indemnes [65–68].

Cette étude explique le mécanisme de la sensibilité accrue à la vitamine D constatée chez les enfants atteints d'hypercalcémie infantile dite « idiopathique » et montre la nécessité de recourir à des tests génétiques lorsque surviennent des accidents après prise de vitamine D chez des enfants apparemment sains [65 ; 68].

Dans notre étude, tous nos patients sont hypercalcémiques après la prise de la supplémentation orale de 600.000 unités de la vitamine D d'où l'indication des études génétiques à la recherche de mutation de gène CYP24A1. En effet, l'étude génétique était normale chez tous nos patients et donc l'hypothèse d'une hypersensibilité à la vitamine D en rapport avec un déficit génétique de la 24 hydroxylase dans notre étude était éliminée.

VI. Traitement :

A. Objectifs :

L'objectif principal de traitement de l'intoxication à la vitamine D est la correction de l'hypercalcémie. Puisque l'hypercalcémie mène à des troubles graves chez les enfants, le traitement doit être rapide et efficace. Le maintien de la normocalcémie est ainsi primordial afin de prévenir ou de traiter une hypercalciurie [69].

B. Moyens :

Le traitement de l'intoxication à la vitamine D comprend : l'arrêt définitif de l'apport vitaminique D, un régime alimentaire pauvre en calcium et en phosphore, une hydratation par voie intraveineuse, une compensation des pertes associées rénales et/ou digestifs, les diurétiques de l'anse, les glucocorticoïdes, la calcitonine, et récemment les bisphosphonates oraux et IV voire la dialyse [1 ; 42 ; 69–70].

C. Indications :

Pour les cas légers, l'hydratation intraveineuse accompagnée des diurétiques sont souvent utilisées ; l'hydratation par le sérum salé augmente la filtration glomérulaire et empêche la réabsorption de calcium par le biais de sodium. Les diurétiques de l'anse telles que l'acide éthacrynique et le furosémide, ajoutées au traitement après un bon état d'hydratation, inhibent la réabsorption du calcium dans l'urine et réduisent la calcémie en augmentant l'excrétion urinaire de calcium. A cette fin, le furosémide peut être administré à une dose de 1–2 mg/kg/jour toutes les 4 à 6 heures. Ainsi la calcémie peut être réduite de près de 2 mg/dl par un protocole bien planifié et bien géré [71–77].

Chez les patients présentant une hypercalcémie sévère, en réanimation le traitement se base sur l'hydratation intraveineuse et le traitement diurétique accompagnés souvent par des glucocorticoïdes, de la calcitonine ou préférablement les bisphosphonates.

Les glucocorticoïdes et la calcitonine ont été utilisés antérieurement avec un succès limité ; les glucocorticoïdes suppriment l'activité de calcitriol et réduisent la production de $1,25(OH)_2D$ et l'absorption intestinale de calcium, et les effets sont observés 24–72 heures après le début du traitement. Le prédnisolone, à une dose de 1–2 mg/kg/jour, peut être administré par voie orale à quatre doses [78,80].

La calcitonine inhibe l'activité des ostéoclastes et diminue la résorption osseuse en augmentant l'excrétion urinaire de calcium. La calcitonine à la dose de 2–4 UI/kg/dose est administrée par voie sous cutanée en 2–4 doses.

Elle est efficace après une période de 2 à 4 heures et présente un faible risque d'effets secondaires. Cependant, L'administration intermittente est recommandée en raison de développement de la résistance après ses premiers effets rapides [78].

En cas de persistance, les bisphosphonates oraux ou intraveineux doivent être débutés après l'hydratation et les diurétiques. Ils induisent l'apoptose des ostéoclastes en se liant à la surface de leur membrane cellulaire. La demi-vie des bisphosphonates est de quelques heures, et ils sont rapidement excrétés. Par conséquent, les médicaments tels que Pamidronate sont administrés à une dose de 0,5–1 mg/kg/dose par voie intraveineuse et à répéter en fonction de la calcémie.

En 2003, il a été démontré pour la première fois que le bisphosphonate oral : **l'alendronate**, est sécuritaire et efficace pour atteindre une diminution rapide de l'hypercalcémie et l'hypercalciurie chez les nourrissons victimes d'intoxication à la vitamine D. L'alendronate de sodium peut être débuté à la dose de 5 mg/jour et augmenté à 10 mg/jour [72–75].

En cas d'échec du traitement médical de l'hypercalcémie sévère, l'hémodialyse peut être utilisée car elle réduit rapidement les concentrations sériques du calcium. L'hémodialyse est le traitement préféré chez les patients présentant une crise d'hypercalcémie avec une insuffisance rénale [55 ; 61 ; 72].

Pour les cas de notre série, le traitement a été basé sur la réhydratation intraveineuse, les diurétiques de l'anse, la corticothérapie avec l'arrêt de tout apport ultérieur en vitamine D.

Pour les cas cliniques publiés, le tableau 23 résume la prise en charge thérapeutique.

Tableau 23 : Prise en charge thérapeutique des cas cliniques publiés

	réhydratation	diurétique	corticoïde	calcitonine	biphosphonates	Hémodialyse
Cas 1 [81]	+	+	+	-	-	-
Cas2 [71]	+	+	-	-	+	-
Cas3[82]	+	+	+	-	+	-
Cas 4[73]	+	+	+	+	-	-
Cas5[70]	+	+	+	+	-	-
Cas6[74]	+	+	+	+	+	-
Cas 7[83]	+	-	+	+	+	-
Cas 8[78]	+	+	-	-	+	-
Cas 9[84]	+	+	+	-	+	-
Cas10[59]	+	+	-	-	-	+
Cas 11 [1]	+	+	+	-	-	-

VII. Surveillance et pronostic :

Les paramètres de la surveillance sont à la fois cliniques, biologiques et radiologiques.

La surveillance clinique est basée sur l'amélioration des signes de déshydratation et la disparition des signes digestifs, neurologiques, rénaux et cardio-vasculaire.

La surveillance biologique est basée sur le dosage de la calcémie et le taux de 25(OH) D.

Sur le plan radiologique, l'échographie va permettre de suivre l'évolution de néphrocalcinose.

Le pronostic de l'intoxication à la vitamine D non traitée est grave.

L'évolution naturelle est l'apparition des signes cardio-vasculaires, l'installation de néphrocalcinose et l'aggravation de la déshydratation.

Le taux de mortalité dépend de la présence de signes cardiaques, du degré de l'hypercalcémie, la dose ingérée de la vitamine D, la durée d'exposition toxique et la rapidité de diagnostic et de la prise en charge.

Parmi les cas cliniques publiés, L. Elarqam et al [1]. a publié en 2007 un cas clinique d'un nourrisson de 4mois présentant une intoxication à la vitamine D qui a décédé dans un tableau d'arrêt cardio-circulatoire.

Dans notre série, l'évolution était favorable après traitement chez tous nos patients et aucun décès n'a été signalé.

CONCLUSION

L'intoxication à la vitamine D est une cause rare mais grave de l'hypercalcémie chez le nouveau-né et le petit nourrisson et reste un problème des pays en voie de développement, elle entraîne Par l'élévation sérique du 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) une hypercalcémie et une hypercalciurie associées à leurs manifestations consécutives cliniques, radiologiques et biologique. Le tableau clinique est dominé par les signes digestifs, neurologiques et rénaux. Le diagnostic est basé sur le dosage de la 25 hydroxyvitamine D (25(OH) D). Une complication fréquente qui doit être systématiquement recherchée par échographie rénale, est la survenue d'une néphrocalcinose qu'il faut suivre par une surveillance échographique périodique. La réhydratation intraveineuse et les diurétiques sont les premières lignes du traitement des hypercalcémies modérées. les glucocorticoïde et la calcitonine peut être utilisés dans les cas graves. Plus récemment les bisphosphonates représentent une alternative efficace dans le traitement de l'intoxication par la vitamine D.

Notre étude a montré que la prévention de l'intoxication à la vitamine D reste le meilleur moyen pour éviter ses complications pouvant être dramatique et que l'éviction de la prescription de sterogyl 15 durant la première année de vie est préférable.

Les alternatives prophylactiques à recommander restent soit les prises journalières de vitamine D sans dépasser 1200 UI/j ou, en cas de risque de non observance, des doses de charge de 200 000 UI tous les 2 à 4 mois, de préférence la vitamine D3 qui a une demi-vie plus longue.

RESUME

Introduction :

L'intoxication à la vitamine D est une cause rare mais grave de l'hypercalcémie chez le nouveau-né et le petit nourrisson. Les vomissements avec déshydratation à diurèse conservée et dénutrition sont les principaux symptômes révélateurs.

A travers neuf observations d'hypercalcémies majeurs secondaires à une prise d'une ampoule de 600 000 unités de la vitamine D (sterogyl) prises au centre de santé, une analyse critique du programme national de lutte contre le rachitisme a été abordée.

Observations :

Nous rapportons neuf observations de bébés admis respectivement dans notre service à l'âge de 25, 27, 33, 33, 34, 37, 45, 50 et 105 jours pour prise en charge d'une déshydratation sévère. Les grossesses étaient de déroulement normal, menées à terme avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Les poids de naissance étaient de 2200 à 4000 grammes.

Les signes cliniques étaient dominés par la perte du poids, les vomissements et la fièvre. L'examen à l'admission a mis en évidence une déshydratation entre 8 et 15% à diurèse conservée voire même augmentée et une chute pondérale entre 300 et 800 grammes. Le bilan biologique a objectivé une hypercalcémie entre 110 et 235 mg/l, une hypercalciurie >5 mg/kg/jour et un taux de la parathormone effondré. Le dosage de la vitamine D chez les neuf malades a objectivé des valeurs toxiques (137, 140, 144, 160, 160, 180, >160, >160 et 300 micrg/l (valeur normale de 30 à 80 microg/l ; toxicité si >100 micrg/l). L'échographie abdomino-rénale a objectivé une néphrocalcinose chez sept malades. La prise en charge a consisté en une réhydratation intraveineuse avec traitement de l'hypercalcémie (diurétiques de l'anse et corticothérapie). L'évolution a été marquée par la normalisation de l'état

d'hydratation et de la calcémie en quelques jours et un rattrapage pondéral progressif.

Aucun cas de décès n'a été noté.

L'évolution à long terme a objectivé une persistance des images de néphrocalcinose après un recul de 18 mois maximum.

Conclusion :

Le tableau clinique alarmant et la gravité de cette intoxication due à l'apport initial excessif en vitamine D (600 000 UI) dans le cadre du programme national de lutte contre le rachitisme, doses qui sont abandonnées, depuis longtemps, dans de nombreux pays, oblige d'abaisser cette posologie et d'adapter les présentations. Une dose de charge de 200 000 unités ou des doses quotidiennes sous forme de gouttes seraient une alternative préventive raisonnable et largement suffisante.

Abstract

Introduction

The toxicity of vitamin D is rare but a severe cause of hypercalcemia in neonates and old-infants. The main indicative symptoms are vomiting, dehydration with preserved diuresis, and malnutrition.

Through nine observations of severe hypercalcemia due to taking an ampoule of 600 000 units of vitamin D (Sterogyl) taken at the health center, a critical analysis of the national program fighting against rickets will be addressed.

Observations

We report nine observations of babies respectively admitted in our department at the age of 25, 27, 33, 33, 34, 37, 45, 50, and 105 days for treatment of severe dehydration. Pregnancies were normal, carried to term with good adaptation to extra uterine life. Weights at birth were 2220 to 4000 grams.

Clinical signs were dominated by weight loss, hypotonia, vomiting and fever. The examination on admission evidenced dehydration between 8 and 15% with increased diuresis and a weight loss between 100 and 800 grams. Biological tests showed hypercalcemia between 110 and 235 mg/l, hypercalciuria >5mg/kg/day and a low serum parathyroid hormone. The determination of vitamin D in the nine patients objectified toxic values (137, 140, 144, 160, 160, 180, > 160, >160 and 300 micrg / l) (normal value of 30 to 80 micrg/ l; toxicity if >100 micrg/l). The abdomino-renal ultrasound revealed nephrocalcinosis in seven patients.

The assumption of responsibility consisted of intravenous rehydration with a hypercalcemia treatment (loop diuretics and corticoids). The evolution has been marked by the standardization of the hydration state and hypercalcemia in a few days and a progressive catching up of weight.

No deaths were noted.

The long-term evolution objectified a persistence of nephrocalcinosis after a decline up to 18 months maximum.

Conclusion

The alarming clinical features and severity of the intoxication due to the initial excessive intake of vitamin D (600,000 IU) in the national program to fight against rickets, doses that are abandoned for a long time in many countries, requires lowering the dosage and adapt presentations. A loading dose of 200 000 units or daily doses as drops would be a reasonable preventive alternative which is sufficient.

ملخص

مقدمة

التسمم بالفيتامين د مسبب نادر ولكن خطير في ارتفاع الكالسيوم بالدم عند حديثي الولادة والرضع. القىء والجفاف مع كثرة البول وسوء التغذية هي الأعراض الكاشفة الأساسية. من خلال تسع حالات لارتفاع حاد للكالسيوم في الدم الناتج عن أخذ لبة 600000 وحدة من فيتامين د، مأخوذة في المركز الصحي. قد تم تناول تحليل نقدي للبرنامج الوطني لمكافحة داء الكساح

ملاحظات

في التقرير نناقش حالات تسعة مواليد تم استشفائهم على التوالي في مصلحة طب المواليد في المستشفى الجامعي الحسن الثاني فاس عن سن 25، 27، 33، 37، 45 و 105 أيام لعلاج الجفاف الحاد. حالات الحمل مرت في ظروف عادية، إنتهت بتكيف جيد مع الحياة خارج الرحم. الأوزان عند الولادة تراوحت بين 2200 و 4000 غراما.

على المستوى السريري نجد نقص الوزن، نقص التوتر العضلي، القىء و الحمى.

عند الفحص السريري نجد جفافا حادا بين 8% و 15% مع كثرة إدرار البول و نقص الوزن يتراوح بين 100 و 800 غراما. بيولوجيا نجد ارتفاع الكالسيوم في الدم بنسب تتراوح بين 110 و 235 ملغ/ل، ارتفاع الكالسيوم في البول بمعدل يفوق 5 ملغرامات لكل كيلوغرام في اليوم، و معدل منخفض للباراثورمون. كل قياسات الفيتامين د التي شملت المواليد التسع كانت مرتفعة جدا إذ وصلت إلى معدلات سامة (المعدل الطبيعي يتراوح بين 30 و 80 ميكروغرام في اللتر؛ تسمم إذا فاق 100 ميكروغراما).

أظهر الفحص بالصدى للمواليد التسع وجود سبع حالات للكلاس الكلوي. يستند الدعم العلاجي على الإمهاة عن طريق الوريد مع تصحيح ارتفاع الكالسيوم في الدم (مدرات البول تنية هنل، الكورتيكوستيرويد). التطور كان إيجابيا عند كل المواليد. إذ تميز بشفاء حالات الجفاف و رجوع الكالسيوم إلى المعدل الطبيعي في الدم في بضعة أيام و كذلك بتصحيح تدريجي للوزن.

. لم تسجل أية حالة وفاة عند المواليد

لقد أظهر الفحص بالصدى استمرار الكلاس الكلوي إلى حدود 18 شهرا.

خلاصة

إن الأعراض السريرية المنذرة بالخطر و خطورة هذا التسمم الراجع إلى تناول جرعات مفرطة من الفيتامين د في إطار البرنامج الوطني لمحاربة داء الكساح (جرعات توقف استعمالها منذ سنوات في عدة بلدان) ترغم على النقص في هذه الجرعات (600000 وحدة) مع تكيفها، إن جرعة حميل 200000 وحدة أو جرعات يومية على شكل نقط ستكون البدائل الوقائية المنطقية والكافية

BIBLIOGRAPHIE

- [1] : L. Elarqam, A. Babakhouya, S. Chaouki, S. Atmani, A. Bouharrou, M. Hida; L'intoxication par la vitamine D chez le nourrisson; Journal de pédiatrie et de puériculture 2007 ; 20 ; P : 203–205.
- [2]: M.VIDAILHET; Journal de PEDIATRIE et de PUERICULTURE n° 4–1992 : intoxication et hypersensibilité à la vitamine D; 1992 ; P : 199–204.
- [3]: Lightwood R. -Idiopathic hypercalcemia with failure to thrive. Arch Dis Child 1952; 27: 297–303.
- [4]: H.F. De Luca. Metabolism and molecular mechanism of action of vitamin D; Biochemical Society Transaction 1981; 10; 3; 147–158.
- [5] : M. Vidailhet, E. Mallet, A. Bocquet et al. Vitamin D : still a topical matter in children and adolescent. Committee on nutrition of the French Society of Paediatrics. Arch Pediatr 2012; 19.
- [6]: B. Fanny, Toxicité de la vitamine D et de ses analogues chez le chien thèse N° 21, 2005, école nationale vétérinaire de Lyon, France.
- [7]: P-C. Everett. The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in a haematology oncology clinic. Clinical Journal of Oncology Nursing. 2008; 12 (1):33–35.
- [8] : V. Amstutz, J. Cornuz, M. Krieg et B. Favrat. Vitamine D : actualité et recommandations. Rev Med Suisse 2011 ;7 :0–0.
- [9]: L. David, B. Salle; Encyclopédie Médico–Chirurgicale : rachitismes ; Pédiatrie, 2007; 4–008–A–10.
- [10]: E. Murry ; Actualités sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques ; thèse n°17 ; 2011 ; faculté de pharmacie de Grenoble ; France.
- [11]: P. Lips. Vitamin D physiology. Prog Biophys Molecular Biol 2006; 92 (1), P: 4–8.

[12]: JC. Souberbielle, D. Prié, M. Courbebaisse, G. Friedlander, P. Houillier, G. Maruani, E. Cavalier et C. Cormier. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008; 69(6):501-10.

[13]: M. Holick. Vitamin requirements for humans of all ages: new increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos int* 1998; 8:S24-9.

[14]: V.I. Mistretta, P. Delanaye, J.-P. Chapelle, J.-C. Souberbielle, E. Cavalier ; vitamine D2 or vitamine D3 ? ; *la revue de médecine interne* 29 (2008) ; P : 815-820.

[15]: B. Salle, J-F Duhamel, J-C Souberbielle. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D; Rapport, conclusions et recommandations ; Académie nationale de médecine 2012.

[16]: J.-E. Zerwekh. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr; 87 (4): 1087-91.

[17]: C. De Jaeger, P. Cherin ; Vitamine D : effets sur la santé. Recommandations de bon usage ; *Médecine et Longévité* ; 2010 ; P : 182-199.

[18]: R. Heaney, R. Horst, D. Cullen, L. Armas. Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll nutr* 2009; 28:252-6.

[19]: R. St Arnaud, M. Demay, *Vitamin D biology.* Elsevier Science: London 2003; 193-215

[20]: A. Tonson, A. Wilhelm-Bals, E. Gonzalez, E. Girardin; Le point sur la vitamine D ; *Formation continue* ; 2012 ; Vol. 23 N° 4.

[21]: Y. Arnson, H, Amital, Y. Shoenfeld. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1137-42.

[22]: L. Picault ; Etat des lieux de l'hypovitaminose D en Indre et Loire en 2011 à partir des données de trois laboratoires : Analyse des prescriptions et des résultats ; thèse n°24 ; 2012 ; faculté de médecine de Tours ; France

- [23]: M. Witham, M. Nadir, A. Struthers. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009, 27 (10): 1948–1954.
- [24]: S. Pilz, W. März, B. Wellnitz et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, 93 (10): 3927–3935.
- [25]: C. Garland, E. Gorham, S. Mohr. Vitamin D and prevention of breast cancer pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007 ; 103 : 708–11.
- [26]: P. Autier, S. Gandini. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167(16):1730–7.
- [27]: A. Fairney, J. Fry, A. Lipscomb. The effect of darkness on vitamin D in adults. *Postgrad Med J* 1979; 55: 248–50.
- [28]: DR. Fraser. The physiological economy of vitamin D. *Lancet* 1983;1:969–72.
- [29]: L. Gartner, F. Greer, for the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics*. 2003; 111(4 pt 1):908–910.
- [30]: Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: National Academies Press; 1997:250–287.
- [31]: BW. Hollis, CL. Wagner. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(5):717–726.
- [32]: S. Marshall . Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D2 supplements. *J Pediatr*. 1989; 114(2):204–212.
- [33]: K. Rajakumar, SB. Thomas. Reemerging nutritional rickets: a historical perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159(4):335-341.

[34]: CL. Wagner, FR. Greer, for the American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–1152.

[35]: FR. Greer . Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1759S–1762S.

[36]: F. Catherine; C. David et R. Lindsey. Vitamin D Supplementation in Infants, Children, and Adolescents. American Academy of Family Physicians. 2010; 81(6):745–748, 750.

[37]: BL. Salle, EE. Delvin, A. Lapillonne, NJ. Bishop, FH, Glorieux. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 71 :1317S–1324S.

[38]: W. Pittard, K. Geddes, TC. Hulsey et al. How much vitamin D for neonates? *Am J Dis Child* 1991;145:1147–9.

[39]: M. Holick et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: and Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911–30.

[40]: Ross AC et al. The 2011 report on dietary reference intaks for calcium and vitamin D from the Institue of Medecine: what clinicans need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 53–8.

[41]: M. Misra, D. Pacaud, A. Petryk, PF. Collett–Solberg, M. Kappy. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398–417.

[42]: B. Özkan, Ş. Hatun, A. Bereket; Vitamin D intoxication; *The Turkish journal of Pediatrics*; 2012; 54: 93–98.

[43]: R. Vieth ; The mechanisms of vitamin D toxicity; *Bone and Mineral*; 1990 ;11:267–272.

- [44]: T. Berlin, I. Homberg, I. Borkhem. High circulating levels of 25-hydroxyvitamin D in renal stone formers with hyperabsorptive hypercalciuria. *Scand J Clin Lab Invest* 1986, 46: 367-74.
- [45]: Chesney RW. Vitamin D: can an upper limit be defined? *J Nutr* 1989, 119:1825-8.
- [46]: C. Onwuneme; A. Carroll; R. McCarthy; M. Kilbane; M. McKenna; N. Murphy; J. Molloy. What is the Ideal Dose of Vitamin D Supplementation for Term Neonates? *Arch Dis Child*. 2012;97(4):387-389.
- [47]: M. Shakiba, S. Sadr, Z. Nefei et al. Combination of bolus dose vitamin D with routine vaccination in infants: a randomised trial. *Singapore Med J* 2010;51:440-5.
- [48]: A. Siafarikas, H. Piazena, U. Feister et al. Randomised controlled trial analyzing supplementation with 250 versus 500 units of vitamin D3, sun exposure and surrounding factors in breastfed infants. *Arch Dis Child* 2011;96:91-5.
- [49]: LA. Armas, BW. Hollis, RP. Heaney. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387-91.
- [50]: HM. Trang, DE. Cole, LA. Rubin, A. Pierratos, S. Siu, R. Vieth. Evidence that vitamin D increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-8.
- [51]: LA. Houghton, R. Vieth. The case against ergocalceferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 694-7.
- [52]: Stephens WP, Klimiuk PS, Berry JL, Mawer EB. Annual high-dose vitamin D prophylaxis in Asian immigrants. *Lancet* 1981; 2:1199-201.
- [53]: TM. Markestad, V. Hess, M. Siebenhunter et al. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium, and phosphorus. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:652-8.

- [54]: F. Zeghoud; H. Ben-Mekhabi; N. Djeghri; and M. Garabédian. 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.
- [55]: A. Alikasifoglu. Vitamin D intoxication in childhood. *Danone institute for nutrition* 2008; 2: 57-61.
- [56]: M. Manteca, A. Sanmarti Sala, G. Obiols Alfonso et al. Vitamin D intoxication in 3 cases of hypothyroidism. *Rev Clin Esp* 1983; 171: 297-299.
- [57]: Tran HA, Song S, Crock PA, Mattes J, Howard K. The A, B, C, D of hypercalcaemia in Down syndrome. *BMJ Case Rep* 2009; 2009.
- [58] : H. Doneray, B. Ozkan, A. Ozkan, C. Koşan, Z. Orbak, C. Karakelleoglu. The clinical and laboratory characteristics of vitamin D intoxication in children. *Turk J Med Sci* 2009; 39: 1-4.
- [59]: C. Chambellan-Tison, B. Horen, G. Plat-Wilson, P. Moulin, I. Claudet, Severe hypercalcemia due to vitamin D intoxication, *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 1328-1332.
- [60]: Ekrem Ünal, Iatrogenic vitamin D intoxication in infancy: three cases. *Marmara Medical Journal* 2007;20(1);47-51.
- [61]: SH. Ralston, R. Coleman, WD. Fraser, et al. Medical management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 1-11.
- [62]: N. Besbas, A. Oner, O. Akhan, U. Saatci, A. Bakkaloglu, R. Topaloglu. Nephrocalcinosis due to vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr* 1989; 31: 239-244.
- [63]: MT. Lin, YK. Tsau, WY. Tsai, WS. Tsai, FL. Lu, PH. Hsiao, CH. Chen, Nephrocalcinosis in childhood, *Acta Paediatr Taiwan* 1999,40:27-30.
- [64]: Khadgawat et al. Acute vitamin D Toxicity in an Infant, *clin pediatr endocrinol* 2007, 16, 4: 89-93.

- [65]: K P. Schilngmann, M. Kaufmann, S. Weber, A. Irwin, C. Goos et al. Mutation in CYP24A1 and Idipathic Infantile Hypercalcemia. The new England Journal of Medicine.2011; 365:410–21.
- [66]: M. Castanet, E. Mallet, and M.–L. Kottler. Lightwood Syndrome Revisited with a Novel Mutation in CYP24A1 and Vitamin D Supplement Recommendations. The journal of pediatric 2013.
- [67]: G. Markin, D. Iohnes, V. Byford, R. ray. Target cell metabolism of 1,25–dihydroxyvitamin D3 to calcitroic acid: evidence for a pathway in kidney and bone involving 24–oxidation. Biochem J 1989; 262: 173–80.
- [68]:F. Fencl, k. Blahova, k. Schlingmann, M. Konard and T. Seeman. Severe hypercalcemic crisis in an infant with idiopathic infantile hypercalcemie caused by mutation in CYP24A1 gene. Eur J Pediatr. 2013; 172: 45–49.
- [69]: A. Larry. Hypervitaminosis D. In: RE.Behrman, RM. Kliegman, HB. Jenson. Nelson Textbook of Pediatrics (18th ed). Philadelphia: Saunders; 2007: 262–263.
- [70]: J. Barrueto, F. Wang–Flores, MA. Howland, et al. Acute vitamin D intoxication in a child. Pediatrics 2005; 116:453–6.
- [71]: Bereket A, Erdogan T. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. Pediatrics 2003; 111: 899–901.
- [72]: H. Doneray, B. Ozkan, I. Caner, A. Ozkan, C. Karakelleoglu. Intragastric alendronate therapy in two infants with vitamin D intoxication: a new method. Clin Toxicol 2008; 46: 300–302.
- [73]: F. Gurkan, M. Davutoglu, M. Bosnak, et al. Pamidronate treatment in acute vitamin D intoxication. J Endocrinol Invest 2004; 27: 680–682.
- [74]: Hatun S, Cizmecioglu F. Use of alendronate in the treatment of vitamin D intoxication in infants. Turk J Pediatr 2005; 47: 373–375.
- [75]: B. Ozkan. Nutritional rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010; 2: 137–143.

- [76]: S. Hatun, B. Ozkan, A. Bereket. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1195–1199.
- [77]: E. Mete, U. Dilmen, M. Energin, B. Ozkan, I. Güler. Calcitonin therapy in vitamin D intoxication. *J Trop Pediatr* 1997; 43: 241–242.
- [78]: ME. Atabek, O. Pirgon, A. Sert. Oral alendronate therapy for severe vitamin D intoxication of the infant with nephrocalcinosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19: 169–172.
- [79]: LA. Wisneski. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 26–30.
- [80] : RG. Sezer, T. Guran, C. Paketçi, LP. Seren , A. Bozaykut, Bereket A. Comparison of oral alendronate versus prednisolone in treatment of infants with vitamin D intoxication. *Acta Paediatr* 2012; 101:122–125.
- [81] : KE. Mühlendahl, J. Nawracala. Vitamin D intoxication. *Eur J Pediatr* 1999;158:266.
- [82] :FS. Ezgu, N. Buyan, M. Gündüz, et al. Vitamin D intoxication and hypercalcaemia in a infant treated with pamidronate infusions. *Eur J Pediatr* 2004;163:163–5.
- [83] : Z. Orbak, H. Doneray, F. Keskin, et al. Vitamin D intoxication and therapy with alendronate (case report and review of literature). *Eur J Pediatr* 2006;165:583–4.
- [84] : E. van Persijn, HM. Kroon, SE. Papapoulos. Epi and metaphyse al changes in children caused by administration of bisphosphonates. *Radiology* 1992;184:249–54