

De la valeur de laboratoire au diagnostic

Hypercalcémie due à?

Diana Lehmann^a, Stephan Bauer^b, Helen Kovari^c, Claude Cao^d^a Ärztin, Abteilung Allgemeine Innere Medizin Klinik Hirslanden, Zürich; ^b Facharzt für Urologie, Klinik Hirslanden, Zürich; ^c Fachärztin für Infektiologie, Zentrum für Infektionskrankheiten, Hirslandenkliniken Hirslanden und Im Park, Zürich; ^d MPH Chefarzt Allgemeine Innere Medizin, Klinik Hirslanden, Zürich

Première consultation aux urgences et antécédents

Un patient âgé de 71 ans s'est présenté aux urgences en raison d'une détérioration de son état général, d'une faiblesse croissante, d'une perte de poids et d'une fatigue. Il se plaignait en outre d'une incontinence urinaire avec impériosité et d'une forte sensation de soif. Les symptômes avaient commencé il y a quatre mois et s'étaient fortement aggravés au cours des deux dernières semaines.

En ce qui concerne les antécédents connus du patient, un carcinome urothélial papillaire de la vessie pT1 G3 avait été diagnostiqué quatre mois auparavant. La tomodensitométrie du thorax et de l'abdomen réalisée à l'époque n'avait révélé aucun signe de métastase. Étant donné que le patient présentait en plus une hyperplasie de la prostate de stade II et de multiples calculs vésicaux, une résection transurétrale a été effectuée pour retirer la tumeur de la vessie d'environ deux centimètres, ainsi qu'une résection transurétrale de la prostate et une ablation des calculs vésicaux. Par la suite, le patient a été traité par des instillations de Bacille de Calmette-Guérin (BCG) à intervalles hebdomadaires. En raison d'une intolérance signalée par le patient, qui s'est traduite par des nausées et des vomissements, seules quatre des six instillations prévues ont été effectuées.

Sur le plan clinique, le patient présentait un état général nettement réduit, il était afebrile et stable sur le plan circulatoire (PA 158/80 mm Hg, FC 94/min, SpO2 99%, T 37 °C). De plus, la turgescence de la peau était diminuée et le teint était pâle. Sur le plan neurologique, le patient semblait somnolent avec un GCS de 13 et n'était que partiellement orienté vis-à-vis des personnes et dans l'espace, en plus d'être ralenti. Ses pupilles étaient anisocores, avec une cécité de l'œil gauche présente depuis la naissance. La déglutition était difficile. Le reste de l'examen physique n'a révélé aucune autre anomalie. Le patient souffrait

d'un diabète sucré de type 2, traité par glazide. Aucune autre maladie n'était connue.

Sodium	132-146 mmol/l	137
Potassium	3,5-5,0 mmol/l	3,3
Calcium	2,10-2,60 mmol/l	3,72
Ca corrigé par l'albumine	2,10-2,60 mmol/l	3,80
Phosphate	0,87-1,45 mmol/l	1,76
Créatinine	59-104 µmol/l	382
DFGe	ml/min/1,73 m ²	18,0

Les analyses de laboratoire effectuées aux urgences (tab. 1) ont montré une fonction rénale fortement diminuée avec une créatinine de 382 (59–104 µmol/l), un DFGe de 18 ml/min/1,73 m², une urée de 32 (3,0–9,2 mmol/l), une hypercalcémie sévère de 3,80 (2,10–2,60 mmol/l) de calcium corrigé par l'albumine ainsi qu'une CRP légèrement augmentée de 33 (<5,0 mg/l).

Commentaire

Les principales anomalies dans le cas décrit sont l'hypercalcémie et l'insuffisance rénale. Compte tenu des antécédents du patient, des métastases osseuses pourraient être à l'origine de l'hypercalcémie. La progression du carcinome urothélial expliquerait à la fois la perte de poids et l'altération croissante de l'état général. Une récurrence locale dans la vessie pourrait entraîner une obstruction des voies urinaires excrétrices et, par conséquent, une stase urinaire avec hydronéphrose et insuffisance rénale associée. Les tumeurs peuvent également synthétiser du peptide apparenté à la parathormone (PTHrP) et provoquer par ce biais une hypercalcémie. Étant donné que le dernier examen d'imagerie réalisé quatre mois auparavant n'avait révélé aucun signe de métastase et qu'une opération de la tumeur

suivie d'un traitement par instillations avait été effectuée, une progression de la tumeur semblait plutôt improbable. Une hypercalcémie peut également être la conséquence d'une intoxication à la vitamine D ou d'une hyperparathyroïdie primaire. L'impériosité mictionnelle fréquente pourrait indiquer une infection des voies urinaires. Une néphrite peut être la cause d'une insuffisance rénale. La CRP augmentée plaide en faveur d'une inflammation, mais la fièvre fait défaut.

Évolution ultérieure et première hospitalisation

En présence de symptômes de crise hypercalcémique avec somnolence, déficit musculaire (trouble de la déglutition), désorientation et déshydratation, le patient a été admis en unité de soins intensifs et réhydraté. Un traitement de suppléance rénale n'a pas été nécessaire. Pour réduire le taux de calcium, le patient a reçu une seule fois du dénosumab. Par la suite, la clairance rénale estimée s'est améliorée pour atteindre une valeur de 30 ml/min/1,76 m². Le taux de calcium s'est normalisé et par conséquent, les symptômes neurologiques du patient se sont améliorés.

La première étape du diagnostic différentiel de l'hypercalcémie a consisté à déterminer la parathormone en plus du calcium corrigé par l'albumine à partir d'un échantillon de sang prélevé simultanément; le dosage de la parathormone est absolument nécessaire pour différencier une hypercalcémie dépendante de la parathormone d'une hypercalcémie indépendante de la parathormone. Elle était de 1,5 pmol/l (1,95–8,49 pmol/l) – une valeur basse qui exclut une hyperparathyroïdie primaire. La détermination du taux de 25-OH-vitamine D, qui s'est avérée normale, a permis d'exclure un apport exogène, par exemple par substitution excessive.

Une échographie de l'abdomen a permis d'exclure une cause post-rénale de l'insuffisance rénale. La seule anomalie constatée

était un manque de netteté du parenchyme rénal.

Lors des tests urinaires effectués (tab. 2), le profil des protéines urinaires était anormal. En effet, les protéines dans l'urine spontanée étaient de 323 mg/l (<150 mg/l), avec un quotient créatinine/protéine de 71 mg/mmol (<7,9 mg/mmol) et une protéinurie estimée de 718 mg par jour (<150 mg/jour). Ainsi, l'anamnèse et les résultats de l'échographie suggéraient une possible néphrite interstitielle; une biopsie rénale a donc été effectuée pour l'exclure.

Cette dernière a révélé des signes de nécrose tubulaire aiguë, en partie en cours de régénération, ainsi que des signes d'atteinte post-rénale (de longue date ou antérieure). Il n'y avait pas de signes de précipitations de phosphate de calcium ou d'inflammation granulomateuse, ni de signes de glomérulonéphrite rapidement progressive.

Le diagnostic d'infection aiguë des voies urinaires n'a pas pu être confirmé: nombre de leucocytes 354 (<25/μl) seulement légèrement augmenté; peu de bactéries (148/μl), et l'examen microbiologique est resté sans croissance de germes jusqu'à la sortie du patient. Ces résultats n'ont pas permis de tirer de conclusions formelles, car la nécrose tubulaire aiguë ne permet pas de déterminer la cause.

Commentaire

Après avoir exclu les diagnostics différentiels précédemment mentionnés, il a désormais été suspecté que les instillations de BCG étaient la cause de l'insuffisance rénale aiguë, y compris de l'hypercalcémie, car elles coïncidaient temporellement avec la détérioration de l'état général décrite par le patient.

Sur le plan physiopathologique, une réaction inflammatoire sévère, possiblement aussi granulomateuse, aux instillations de BCG a été supposée. Cela aurait pu expliquer la nécrose tubulaire et fournir une indication sur l'hypercalcémie avec augmentation de la vitamine 1,25-OH D3.

Des cas de néphrite interstitielle, parfois granulomateuse, ont certes été décrits dans la littérature suite à une instillation de BCG, mais aucune nécrose tubulaire aiguë n'a été rapportée.

Évolution: 2^e hospitalisation

Deux mois plus tard, le patient s'est à nouveau présenté aux urgences. Il se plaignait de fatigue, de troubles de la concentration et de faiblesse générale, ainsi que d'une polydipsie

et d'une polyurie croissantes depuis plusieurs jours. Le patient a affirmé ne pas présenter de symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, des nausées, des vomissements, une constipation, des douleurs abdominales, une perte de poids, des douleurs osseuses, une dysurie, une algurie, une hématurie ou de la fièvre/des frissons.

Cliniquement, le patient était stable sur le plan circulatoire (PA 161/87 mm Hg, FC 80/min, SpO₂ 97%, T 36,6 °C), dans un état général diminué et légèrement ralenti. L'examen clinique était au demeurant sans particularité.

Les analyses de laboratoire ont révélé une hypercalcémie prononcée de 3,16 mmol/l et un faible taux de parathormone de 1,5 pmol/l (1,95–8,49 pmol/l), ainsi qu'un taux élevé de 1,25(OH)₂-vitamine D de 99,3 ng/l (15,2–90,1 ng/l) et un peptide apparenté à la parathormone (PTHrP) inférieur à 0,78 pmol/l (<1,47 pmol/l).

Comme aucune instillation de BCG n'avait été effectuée entre-temps, il a été jugé improbable qu'elle en soit la cause. Le dernier examen d'imagerie concernant la tumeur de la vessie datant de six mois, une TEP-TDM a été réalisée pour rechercher une tumeur.

L'examen de TEP-TDM (fig. 1) a révélé des foyers diffus, à forte activité métabolique, dorsalement à la paroi de la vessie jusqu'au sigmoïde, ainsi que des foyers dans la vésicule séminale et la prostate et une affection diffuse du péritoine. Il a été estimé qu'il s'agissait le plus probablement d'une récurrence du carcinome urothélial avec carcinose péritonéale. Ensuite, une résection transurétrale de la vessie, une biopsie de la prostate et une laparoscopie ont été réalisées afin de préciser le diagnostic des zones suspectes de tumeur dorsalement à la vessie, avec prélèvement de biopsies.

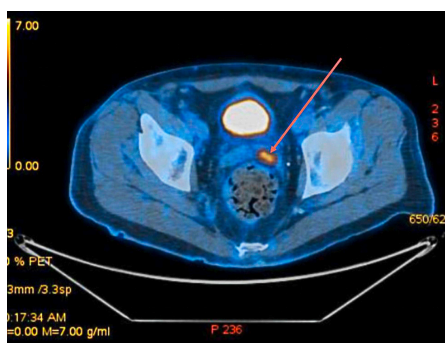


Figure 1: PET-CT: foyer métaboliquement actif entre la vessie et le sigmoïde.

L'examen histologique des échantillons prélevés dans le cadre de la résection transurétrale de la vessie a révélé une récurrence du carcinome urothélial papillaire non invasif

G3 dans le dôme de la vessie. Dans l'échantillon de tissu du plancher de la vessie, une inflammation chronique, en partie à cellules géantes, avec calcification intramurale sans malignité a été constatée. Les biopsies du grand épiploon (fig. 2) et de la prostate ont également montré une inflammation granulomateuse sévère (fig. 3). La suspicion de métastases et de carcinose péritonéale n'a pas pu être confirmée.

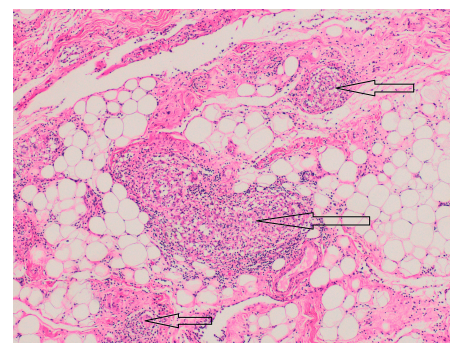


Figure 2: Omentum majus avec inflammation granulomateuse, coloration HE, agrandissement x100.

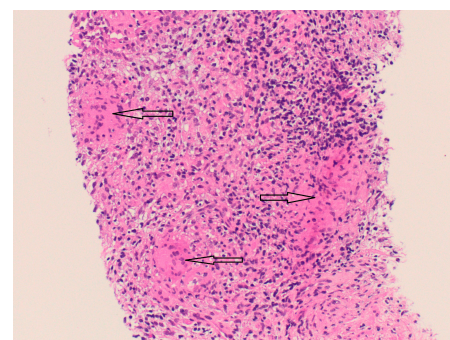


Figure 3: Prostate avec inflammation granulomateuse, coloration HE, agrandissement x100.

C'est à ce moment-là que nous avons reçu le résultat de l'analyse urinaire mycobactériologique de la première hospitalisation, qui montrait désormais une croissance de *Mycobacterium bovis* BCG après dix semaines. Le test de résistance a montré une sensibilité à l'éthambutol, à l'isoniazide, à la rifampicine et à la streptomycine et une résistance au pyrazinamide.

Les analyses PCR réalisées sur les biopsies du grand épiploon et de la prostate sont restées négatives pour les mycobactéries, y compris le type *Mycobacterium bovis* (aucune recherche de mycobactéries par cultures n'a été effectuée).

Conclusion

Au vu des résultats pris dans leur ensemble, nous avons posé le diagnostic d'une infection locale à *Mycobacterium bovis* (BCGite) consécutive aux instillations de BCG dans le

cadre du carcinome urothélial papillaire de la vessie et de récurrence locale du carcinome urothélial dans le dôme de la vessie.

Un traitement antituberculeux associant éthambutol, rifampicine et isoniazide a été instauré. Sous ce traitement, la fatigue et les performances se sont rapidement améliorées. Le traitement a été arrêté au bout de six mois. Les paramètres inflammatoires sont restés dans la norme après l'arrêt du traitement. Un examen de TEP-TDM 2 semaines après l'arrêt du traitement a montré une régression complète de l'activité métabolique dans la paroi de la vessie ainsi qu'une nette régression des infiltrats épiploïques/mésentériques qui avaient fait suspecter une carcinose péritonéale.

L'hypercalcémie ayant conduit au diagnostic et le taux élevé de 1,25(OH)₂-vitamine D se sont normalisés et ne sont plus survenus par la suite.

L'hypercalcémie frappante, dont le diagnostic différentiel est présenté dans l'organigramme ci-dessous, n'a pas été causée par des métastases osseuses dans le cas décrit ici, comme cela avait été supposé initialement, mais le plus vraisemblablement par l'infection à mycobactéries. La constellation des valeurs de laboratoire associant un taux élevé de 1,25(OH)₂-vitamine D et simultanément un faible taux de PTHrP indique un excès de 1,25(OH)₂-vitamine D. Comme un apport exogène de calcitriol, par exemple par substitution excessive, a pu être exclu compte tenu du taux normal de 25(OH)-vitamine D, seule une production endogène entraine encore en ligne de compte, comme cela se produit dans les granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose, lèpre, histioplasmose, etc.) et lors d'une activation paranéoplasique de la vitamine D au sens d'une conversion de la 25-OH-vitamine D présente dans l'organisme en 1,25(OH)₂-vitamine D par la 1 α -hydroxylase (maladie de Hodgkin, lymphomes à cellules T, léiomyoblastome). La détermination du PTHrP revêt une grande importance diagnostique dans la mesure où le PTHrP est produit de manière ubiquitaire et non pas uniquement dans la glande parathyroïde comme c'est le cas de la parathormone. Les cellules tumorales peuvent également produire du PTHrP et entraîner ainsi une hypercalcémie par une absorption accrue de calcium par les reins et à partir des os, comme c'est le cas pour la parathormone.

Protéines dans l'urine spontanée	<150 mg/l	325
Protéine/créatinine	<7,9 mg/mmol	71,8
Protéinurie estimée/jour	<150 mg/jour	718,4
Sodium	54-190 mmol/l	45
Excrétion sodium / créatinine	10,6-19,3 mmol/mmol	10,1
Osmolalité	50-1200 mosmol/kgH ₂ O	349
**Cytométrie en flux du sédiment urinaire*		
Leucocytes	<25 / μ l	354
Érythrocytes	<23 / μ l	5
Cellules épithéliales	<31 / μ l	13
Cellules épithéliales pavimentueuses	<31 / μ l	0,3
Cellules épithéliales de transition	<1 / μ l	0,3
Cylindres	<1,7 / μ l	0,9
Cylindres hyalins	<1 / μ l	0,4
Bactéries	/ μ l	148

Aucun des examens de laboratoire et des examens radiologiques effectués n'a révélé de signes de lymphome. Ainsi, la BCGite dans le cadre des instillations de BCG est la cause la plus probable. La pathogenèse de l'hypercalcémie dans les granulomatoses s'explique par une surproduction de 1,25(OH)₂-vitamine D dans les macrophages formant les granulomes, ce qui augmente l'absorption gastro-intestinale du calcium et le taux sérique de calcium.

Le BCG (Bacille de Calmette-Guérin), une bactérie atténuée de type sauvage de *Mycobacterium bovis*, est utilisé depuis 1921 comme vaccin vivant contre la tuberculose. Depuis les années 1980, il est utilisé avec succès dans le traitement des tumeurs non invasives de la vessie.

Les infections causées par *Mycobacterium bovis* BCG sont une complication rare – dans la littérature, l'incidence cumulée est estimée à moins de 5%. L'intervalle de temps entre le traitement et l'apparition des symptômes est en moyenne de 170 jours [1]. Les hommes sont nettement plus souvent touchés (plus de 95%). La manifestation la plus fréquente de la BCGite est l'infection systémique (34%), suivie de l'infection locale (urogénitale) (23%). Les autres sites de manifestation sont ostéomusculaires (20%, par ex. arthrite, spondylodiscite, abcès musculaire) ainsi que vasculaires (6%), oculaires (9%), hépatiques (6%), cutanés (1%) et pulmonaires (0,7%) [2, 3].

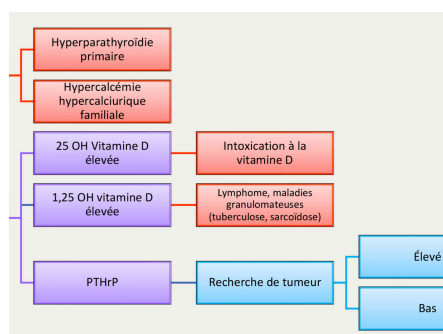


Figure 4: Diagnostic différentiel de l'hypercalcémie, PTHrP = Parathormone related peptide.

6% des infections urogénitales à mycobactéries tuberculeuses touchent la vessie, soit sous forme d'ulcérations solitaires avec nécrose parfois caséuse, soit sous forme de cystite avec leucocyturie stérile. La fréquence de l'atteinte rénale est estimée à 3,5% dans la littérature et celle-ci peut se manifester par une néphrite avec inflammation granulomateuse ou par une tumeur rénale à l'imagerie.

Il convient en revanche d'en distinguer une réaction d'hypersensibilité après instillation de BCG, qui peut également s'accompagner d'une formation granulomateuse, mais dans laquelle des germes ne sont pas mis en évidence. Dans ce cas, le traitement consisterait en l'administration de corticoïdes par voie systémique.

Dans le cas décrit ici, *Mycobacterium bovis* BCG a pu être mis en évidence par culture. La BCGite a touché la prostate, la vessie et le péritoine adjacent. Le traitement consiste en l'administration d'une triple association d'éthambutol, de rifampicine et d'isoniazide pendant six à neuf mois. Dans les cas graves, par exemple en cas de tuberculose miliaire ou de méningite tuberculeuse, des glucocorticoïdes sont également utilisés. Il existe toujours une résistance intrinsèque au pyrazinamide.

Correspondance

Diana Lehmann
Allgemeine Innere Medizin
Hirslanden Klinik Zürich
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich
[lehmann.diana\[at\]hotmail.com](mailto:lehmann.diana[at]hotmail.com)

Remerciements

Nous remercions le service de radiologie de la clinique Hirslanden de Zurich pour les clichés radiologiques. Nous remercions le Dr Horcic de l'Institut für histologische und zytologische Diagnostik AG Aarau pour les images histologiques.

Conflict of Interest Statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

1. Larsen ES, Nordholm AC, Lillebaek T, Holden IK, Johansen IS. The epidemiology of bacille Calmette-Guérin infections after bladder instillation from 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study. *BJU Int.* 2019 Dec;124(6):910–6.
2. Medicine (Baltimore). 2014 Oct;93(17):236–54. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature.
3. Levi L, Groh M, De Castro N, Bergeron A, Schlemmer F. [BCG infection following intravesicular immunotherapy for bladder cancer]. *Rev Mal Respir.* 2018 Apr;35(4):416–29.

Take-Home Message

- Face à des symptômes non spécifiques, il convient de penser à un trouble électrolytique!
- La cause de l'hypercalcémie doit être délimitée à l'aide du taux de parathormone, de PTHrP, de 25-OH-vitamine D et de 1,25(OH)₂-vitamine D (fig. 4) et traitée de manière ciblée.
- Une infection tuberculeuse pertinente à *Mycobacterium bovis* (BCGite) peut également être provoquée par des instillations de BCG et doit être traitée par la triple association de rifampicine, d'éthambutol et d'isoniazide pendant au moins six mois. Dans le cadre du diagnostic différentiel, il faut penser à une réaction d'hypersensibilité stérile.