



**HAL**  
open science

## Rachitisme du prématuré, à propos de 4 cas

Sarah Ducrot Bonnet

► **To cite this version:**

Sarah Ducrot Bonnet. Rachitisme du prématuré, à propos de 4 cas. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01929562

**HAL Id: dumas-01929562**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01929562>**

Submitted on 21 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2018

RACHITISME DU PREMATURE, A PROPOS DE 4 CAS.

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Sarah BONNET DUCROT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 13/11/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Thierry DEBILLON

Membres :

Mme le Docteur Maud GERIN (directrice de thèse)

M. le Professeur Pierre COCHAT

Mme le Professeur Amandine RUBIO

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologique Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

Au Pr Debillon, au Pr Cochat, au Pr Rubio, au Dr Gerin, merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury en ce jour si spécial.

A mes co-internes, qui par leur soutien, leur humour, ont enrichi toutes ces années d'internat et m'ont appris le travail en équipe.

Aux filles de ma promotion, Julia, Myriam, Hélène, Marie, Astrid, Alison, Aurélie et Amélie mais aussi aux petits Paul et Maxence. Nous avons traversé les bons et les mauvais moments soudées.

A mes amis de l'externat, Guillaume, JB, Catherine, Coline, Bénédicte, Charlène, Johanna, toujours dans mon coeur malgré la distance (plus ou moins grande) qui nous sépare souvent.

A mes amis d'enfance, toujours présents malgré mes absences répétées avec le temps passé à l'hôpital.

A tous les médecins que j'ai pu croiser pendant mes études qui par leur bienveillance, leur patience, leur envie d'enseigner ont fait de moi chaque jour un meilleur médecin.

Aux néphrologues pédiatres, Véronique, Rim, Camille, Maud, Guylhène mais aussi à tous ceux que j'ai pu croiser pendant mon DIU. Vous m'avez donné chaque jour plus de passion pour cette spécialité qu'est la néphrologie pédiatrique.

A ma famille, soutien inconditionnel, votre fierté a fait ma force.

A mes parents, médecins extraordinaires et parents attentionnés, qui ont toujours su me dire dans les moments difficiles quelle belle personne je suis, quel bon médecin je serai.

A mon petit frère, à sa décontraction qui contrebalance tellement bien mon agitation permanente.

A mon mari, Florian, pour son amour, sa force, sa patience.

A mon fils, car il n'y a pas de plus grande fierté, Timothée, que d'être ta maman.

Aux enfants, merci. C'est un privilège de pouvoir vous soigner jour après jour.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Sarah BONNET DUCROT

**TITRE :**

Rachitisme du prématuré, à propos de 4 cas

**CONCLUSION :**

Le rachitisme du prématuré, la fragilité osseuse du prématuré, entités bien décrites dans la littérature restent pourtant mal connues. Le travail concernant leur prévention, leur prise en charge, leur dépistage reste important et la médecine néonatale a grand besoin de recommandations concernant ce sujet afin de mieux prendre en charge cette population de plus en plus importante qu'est l'extrême prématuré.

Nos 4 cas illustrent bien les progrès potentiels de la prise en charge de cette pathologie. Un meilleur management du taux de phosphore, une meilleure supplémentation phosphocalcique paraissent être de premières étapes faciles à mettre en place. Un dépistage systématique devrait être proposé pour les patients à risque.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le :

Pour le Président  
et par délégation  
**LE DOYEN**  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

**Pr. Patrice MORAND**



**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

**Pr. Thierry DEBILLON**



## TABLE DES MATIERES

Résumé, mots clés.....	9
Abstract.....	10
Abréviations.....	11
Introduction.....	12
Revue de la littérature.....	13
1) Description clinique.....	13
2) Les facteurs de risque.....	13
3) Type d'atteinte osseuse.....	14
4) Examens complémentaires.....	15
5) Conséquence.....	16
6) Prévention.....	17
Description des cas.....	19
Discussion.....	28
Proposition de schéma de prise en charge.....	34
Conclusion.....	36
Bibliographie.....	37
Serment d'Hippocrate.....	41

## RÉSUMÉ :

La fragilité osseuse prématurée (rachitisme du prématuré) est une entité bien connue dans la littérature depuis la prise en charge des grands et extrêmes prématurés. Il n'y a cependant pas de recommandations concernant son dépistage, sa prévention et sa prise en charge.

Nous décrivons ici 4 cas de rachitisme du prématuré rencontrés au CHU de Grenoble. Ils ont tous été spontanément résolutifs.

La part de iatrogénie ayant participé à la constitution d'un rachitisme chez nos 4 cas était importante. Le management rigoureux de la supplémentation phosphocalcique aurait sans doute amélioré la prise en charge, de même qu'un dépistage plus précoce.

La fragilité osseuse du prématuré est une pathologie fréquente dans le cadre de la grande ou extrême prématurité. Nous proposons un schéma permettant son dépistage et sa prise en charge. La prévention passe par un meilleur management de la supplémentation vitamino, phospho- calcique.

**MOTS CLÉS :** Prématurité, Rachitisme, Fragilité osseuse du prématuré, prévention

**FILIÈRE :** Pédiatrie

## RICKETS OF PREMATUREITY, ABOUT FOUR CASES.

### ABSTRACT :

Metabolic bone disease of prematurity (rickets of prematurity) is an common disease since the area of very low birth weight. There is no standard preventive actions, screening and treatment.

We describe here four cases of metabolic bone disease of prematurity. They were all resolute.

Iatrogenic part was important. A better management for phosphocalcic support, an earlier screening could improve the supported of these infants.

Metabolic bone disease in an usual involution in very low birth weight. We propose a diagram for the screening and the treatment of this pathology. The preventive actions are mainly vitaminic, phosphocalcic supports.

## ABREVIATIONS

1, 25 OHD: 1, 25 OH vitamine D ou vitamine active

IPP: inhibiteurs de la pompe à protons

IV: intra veineux

OHD: vitamine D

PAL: phosphatases alcalines

RCIU : retard de croissance intra utérin

SA: semaines d'aménorrhée

## INTRODUCTION

Le rachitisme est une entité initialement décrite dans le cadre du rachitisme carenciel par carence en vitamine D. Depuis de nombreuses années cette forme historique a disparu du fait de la supplémentation systématique en vitamine D dans les pays développés.

A partir des années 80, plusieurs formes génétiques ont été décrites: le rachitisme hypophosphatémique (les rachitismes FGF 23 dépendant et le rachitisme lié à une mutation du transporteur de phosphate de sodium-dépendant), les mutations de la  $1\alpha$ hydroxylase (VDDR1) et les mutations des récepteurs à la vitamine D (VDDR2). Ces formes sont non curables et seul un traitement symptomatique peut être proposé pour limiter les fractures et permettre une croissance staturale satisfaisante. L'âge au diagnostic varie mais peut être tardif rendant la prise en charge sur la croissance plus mauvaise.<sup>1</sup>

Dans le même temps les progrès de thérapeutiques en néonatalogie ont permis de prendre en charge les grands et extrêmes prématurés. Au cours du suivi de ces nourrissons nous avons vu émerger une nouvelle forme de rachitisme, le rachitisme du prématuré.<sup>2</sup> Cette forme, multifactorielle rentre dans le cadre plus global de l'ostéopénie du prématuré ou fragilité osseuse du prématuré, terme moins générique et plus approprié. Elle toucherait 16 à 40% des prématurés de moins de 1500g (very low birth weight).<sup>3</sup>

Malgré la description dans la littérature de cette entité, il n'existe pas de recommandation française de prévention, dépistage et prise en charge.

Nous décrivons ici 4 cas de rachitisme du prématuré rencontrés au CHU de Grenoble avec lésions radiologiques. Les 3 premiers cas ont été spontanément résolutifs. Le dernier cas est en cours de régression. En faisant la description de ces cas nous espérons pointer des facteurs de risque, notamment la part de iatrogénie, pour permettre une meilleure prise en charge de ces prématurés à l'avenir.

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

### 1) Description clinique

Il n'existe pas de définition consensuelle de la fragilité osseuse du prématuré ou maladie métabolique osseuse du prématuré. Ces termes décrivent globalement un défaut de minéralisation de l'os du prématuré comparé à un nouveau-né de terme et poids équivalents. Dans certains cas ce défaut de minéralisation est si important qu'il peut être visualisé radiologiquement et se compliquer de déformation osseuse, de fractures. On rentre alors dans le cadre de rachitisme du prématuré.<sup>3</sup>

### 2) Les facteurs de risques

80% du stock phosphocalcique est fait à partir de la 24ème semaine d'aménorrhée et jusqu'au terme par des transports actifs trans placentaire. Au moment de la naissance ces échanges sont brutalement interrompus, et si la naissance est prématurée le stock phosphocalcique reste inachevé.<sup>4</sup> On comprend donc aisément qu'en anténatal les facteurs de risques sont essentiellement les pathologies placentaires comprenant les retard de croissance intra-utérin et les pré-éclampsies. Les infections materno-fœtales sont aussi un facteur de risque, la chorio-amnionite pourrait perturber les échanges placentaires. Le terme, et plus précisément le poids de naissance, est directement corrélé au risque de survenue de fragilité osseuse. De même le statut vitamino calcique de la mère influe directement sur celui du nouveau né.

En post-natal les facteurs de risques sont liés à la iatrogénie. L'utilisation prolongée d'une nutrition parentérale est à risque du fait de la mauvaise solubilisation du calcium et du phosphore ne permettant pas d'avoir des apports optimaux.

L'utilisation, surtout prolongée des diurétiques de l'anse, d'une corticothérapie, de caféine,<sup>5</sup> d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP), de pansement œsophagien type Gaviscon® augmentent le risque de fragilité osseuse.

A l'inverse l'utilisation d'une préparation non spécifiquement enrichie en phosphore, contrairement aux préparations pour prématuré, pour une pathologie digestive quelle qu'elle soit, augmente aussi le risque de fragilité osseuse. C'est le cas entre autre des hydrolysats de protéines du lait de vache qui sont connus pour favoriser la fragilité osseuse du prématuré. En effet leur contenu en phosphore et calcium est proche de celui des préparations pour prématurés mais avec une absorption bien moindre.<sup>6</sup>

Enfin certaines complications de la prématurité semblent être associées à une augmentation du risque. Entre autre la bronchodysplasie, la persistance du canal artériel, mais ils sont associés à l'utilisation de corticoïdes et de diurétiques de l'anse. Les atteintes neurologiques de type leucomalacie et hémorragies intra-ventriculaires sont aussi à prendre en compte, probablement du fait de l'immobilité relative qui en découle. Les prématurés ayant présenté une ou plusieurs entérocolites ulcéronécrosantes sont également plus à risque du fait de l'utilisation prolongée d'une nutrition parentérale et par la suite d'hydrolysat de protéines du lait de vache. Les prématurés présentant une cholestase (relativement fréquente en cas de parentérale prolongée) sont également plus à risque par mauvaise absorption des vitamines liposolubles et donc de la vitamine D. Enfin les infections secondaires sont un facteur de risque à part entière, la cause est plurifactorielle, mise à jeun devant la gravité clinique, immobilité relative, iatrogénie.<sup>3,7,8</sup>

### 3) Type d'atteinte osseuse

Le rachitisme du prématuré a la même description radiologique que le rachitisme de l'enfant avec plusieurs stades de gravité:<sup>9</sup>

- grade 1 : fragilité osseuse seule (augmentation de la radio transparence ou anomalie à la densitométrie osseuse plus précoce).

- grade 2 : effilochage et encoches métaphysaires
- grade 3: fracture spontanée associée au grade 2.

Il existe cependant une particularité des fractures dans le cadre du rachitisme du prématuré, l'existence de fracture de côtes postérieures en dehors de toute maltraitance.<sup>9</sup>

#### 4) Examens complémentaires

Plusieurs marqueurs ont été décrits dans la littérature comme étant le témoin d'une fragilité osseuse du prématuré mais aucun n'est consensuel. Les marqueurs précoces, qui sont essentiellement des marqueurs biologiques, sont non spécifiques. L'imagerie permet des diagnostics de certitude mais l'atteinte osseuse est alors déjà présente, elle ne permet pas une prise en charge précoce.

#### → Biologie

Les phosphatases alcalines (PAL), reflet de la résorption osseuse, sont un marqueur précoce.<sup>3, 8, 9, 12, 13</sup> Associées au dosage du phosphore sanguin, elles peuvent diagnostiquer avec une grande sensibilité la fragilité osseuse du prématuré.<sup>3</sup> Le taux à partir duquel une fragilité osseuse est à craindre n'est pas consensuel. Un taux supérieur à 800 UI/l semble être associé à un risque important, un taux supérieur à 500 UI/l doit alerter et inciter à pratiquer d'autres investigations.<sup>3, 8, 9, 12, 14</sup> Cependant l'association taux élevé de PAL et rachitisme du prématuré n'est pas systématiquement démontrée.<sup>15</sup> Concernant le calcium, le taux sanguin est généralement normal. En revanche une calciurie importante est souvent notée. Cependant ces seuls éléments ne permettent pas de faire le diagnostic.<sup>3, 8, 9, 12</sup> De plus il existe un facteur de confusion dans le cadre de la prématurité qui est l'utilisation fréquente de diurétiques de l'anse qui provoquent par eux même une hypercalciurie. Le taux de phosphate sanguin est très souvent bas. Un taux inférieur à 1,8mmol/l est fortement évocateur mais isolé non spécifique d'un rachitisme du prématuré. Le taux de réabsorption du phosphore est généralement normal.<sup>3, 8, 9, 12</sup> Cependant il peut être abaissé si la calcémie est basse ou

en cas de tubulopathie du prématuré.<sup>16</sup> A l'inverse un taux augmenté peut être corrélé à une supplémentation insuffisante.<sup>8, 12</sup>

Le taux de parathormone (PTH) est généralement élevé<sup>3, 8, 11, 12</sup>, non spécifique mais témoignant d'une résorption osseuse importante afin de maintenir les taux sanguin de calcium et phosphore.

Le taux de vitamine D, notamment de 1,25 OH est variable, souvent élevé, non différent de celui des prématurés qui ne présentent pas de rachitisme du prématuré.<sup>17</sup> Il n'est pas un bon marqueur de cette pathologie ce qui montre bien qu'il ne s'agit pas ici d'un rachitisme vitamino-dépendant.<sup>18</sup> Il ne doit pas limiter une supplémentation en alfacalcidol nécessaire à une bonne prise en charge.

### → Imagerie

La densitométrie osseuse est un examen qui a fait ses preuves dans la prise en charge de l'ostéoporose de l'adulte et qui permettrait un diagnostic de certitude. Des études ont montré son utilité cependant elle n'est pas utilisée en pratique courante.<sup>8, 13, 19</sup> Elle est de réalisation difficile avant 5 ans et d'autant plus en service de néonatalogie.

La radiographie et le scanner ne sont pas pratiqués dans le cadre du dépistage car irradiants. De plus ils ne sont positifs que lorsque l'atteinte osseuse est déjà importante et ne permettent donc pas une prise en charge précoce.<sup>8</sup>

L'échographie a été proposée par certaines publications mais elle nécessite une formation spécifique de la part des radio-pédiatres. Elle n'est pas toujours reproductible et il n'existe pas de consensus.<sup>8</sup>

20

## 5) Conséquences

### ■ à court terme

Le risque à court terme est essentiellement celui des fractures avec une déformation osseuse plus ou moins importante. Ces fractures n'entraînent en général pas de conséquence sur le long terme mais

sont causes de douleurs et peuvent nécessiter une prise en charge orthopédique. De plus elles entretiennent l'immobilité relative qui aggrave elle-même le rachitisme du prématuré.

Les fractures entre autres costales mais également le rachitisme du prématuré à lui seul peut engendrer une pathologie respiratoire parmi lesquels le Mikity Wilson Syndrome.<sup>21</sup>

L'hypercalciurie, secondaire à la résorption osseuse trop importante est connue dans le cadre de ces fragilités osseuses du prématuré. Dans certains cas elle peut se compliquer de nephrocalcinose et/ou de lithiases rénales.

Enfin des déformations du crâne sont décrites dans le rachitisme hypophosphatémique. On peut supposer par extension que ce type de déformation peut se retrouver dans le cadre du rachitisme du prématuré.<sup>22</sup>

#### ■ à long terme

Il n'existe pas de données sur la fonction rénale au long cours des prématurés ayant présenté une fragilité osseuse. De plus la fonction rénale du prématuré peut être altérée par de multiples facteurs. Cependant d'une façon générale il est reconnu que la néphrocalcinose altère la fonction rénale au long cours. Or c'est une des conséquences de l'hypercalciurie rencontrée dans le rachitisme du prématuré.

La littérature montre une incidence plus importante de craniosténose chez les prématurés aux antécédents de rachitisme.<sup>23</sup> Cette complication n'est pas sans conséquence car elle implique une prise en charge chirurgicale lourde, en générale dans la première année de vie.

La question de la minéralisation osseuse au long cours est primordiale. Avec une supplémentation en vitamine D et phosphore adéquate, la minéralisation osseuse à 2 ans semblait être la même que pour les enfants du même âge.<sup>24</sup> Cependant quelques données à l'âge adulte montrent une fragilité osseuse plus importante chez les anciens prématurés<sup>25</sup> probablement du fait d'un pic de masse osseuse moins élevé.

## 6) Prévention

L'intérêt de la supplémentation en vitamine D, calcium, phosphore chez les prématurés est bien connue et proposée de manière systématique. Cependant il existe une disparité sur les doses à prescrire de 200 à 1000 UI/jour pour la vitamine D, 35-140 mg/kg/jour pour le phosphore et 100-220 mg/kg/jour pour le calcium.<sup>3, 8, 12</sup> Il est, de fait, nécessaire de surveiller de près la calcémie et phosphorémie chez le prématuré.

En dehors de ces éléments, il n'existe pas de recommandation de bonne pratique sur le dépistage du rachitisme du prématuré même si plusieurs stratégies ont été proposées, de même pour le traitement. Conséquence de cela, il n'existe pas d'incidence connue de cette pathologie. Les résultats des différentes études sur le sujet sont très diverses selon les critères retenus de 7 à 40%.<sup>3, 10</sup>

## DESCRIPTION DES CAS

Tableau 1: Description générale

	cas 1	cas 2	cas 3	cas 4
Age gestationnel (SA)	27+6	+/- 26	24	24
Poids de naissance (g)	980	860	730	610
IPP/ Gaviscon®	non	oui	débutés après	non
Hydrolysat/ autres	non	oui	oui	non
Parentérale > 3 semaines	oui	oui	oui	oui
Diurétiques de l'anse	oui	oui	oui	oui
Corticoides IV	oui 3 cures	non	oui 2 cures	oui 2 cures
Corticoides oraux prolongés	oui	non	non	non
Malabsorption	non	oui	oui	non
Cholestase	non	oui	oui	non
Infection materno-foetale	non	oui	non	non
Bronchodysplasie	oui	oui	oui	oui
Atteinte neurologique	oui	oui	oui	oui
RCIU	non	non	non	non

SA: semaines d'aménorrhée

IPP: inhibiteurs de la pompe à protons

IV: intra veineux

RCIU : retard de croissance intra utérin.

### Cas n°1 :

Ce petit garçon est né à 27 SA + 6jours, la prématurité était spontanée dans le cadre d'une grossesse gémellaire avec syndrome transfuseur- transfusé découvert à 20 SA. Il était eutrophe. Le jumeau est décédé in utéro.

Il a présenté une bronchodysplasie sévère compliquée d'une hypertension artérielle pulmonaire qui a nécessité un traitement par diurétiques de l'anse et sildanéfил. Il était également traité par amlodipine pour une hypertension artérielle secondaire à la corticothérapie prolongée dans le contexte de bronchodysplasie. Le bilan neurologique du prématuré avait révélé une petite

hyperéchogénicité périventriculaire, avec dans les suites un léger retard de développement psychomoteur.

Le diagnostic de rachitisme du prématuré a été fait à 4 mois de vie (1 mois d'âge corrigé) de manière fortuite sur un scanner thoracique. Celui-ci retrouvait une déminéralisation évocatrice au niveau des arcs antérieurs des côtes. Une supplémentation en phosphore et alfacalcidiol avait été initiée. Le bilan radiographique de contrôle (poignet et grill costal) à 4 mois du traitement ne retrouvait pas de signes de rachitisme. Les premiers signes de néphrocalcinose sont apparus à 5 mois de vie mais étaient absents au moment du diagnostic. Le traitement par un alfacalcidiol et phosphore a pu être stoppé à l'âge de 14 mois. L'évolution est restée favorable par la suite.

Il a bénéficié d'une supplémentation en Vitamine D dès J1, initialement IV (44 UI/kg/jour). Un relai per os a été fait dès que possible par Uvesterol ADEC® (1000 UI jusqu'à 1500g puis 1500 UI par jour). Tout au long de l'alimentation parentérale une supplémentation en calcium a été proposée avec des apports de 50 à 60mg/kg/jour et des objectifs de calcémie normale. De même pour le phosphore une supplémentation a été proposée avec des objectifs de phosphorémie normale et des apports entre 40 et 50mg/kg/jour. Il a été alimenté par lait de femme enrichi (70mg/kg/jour de phosphore, 120mg/kg/ jours de calcium) puis lait pour prématuré (120mg/kg/jour de phosphore, 180mg/kg/ jours de calcium). Il a bénéficié d'une nutrition parentérale pendant 3 semaines. Il n'y avait pas de pathologie digestive sous-jacente.

Le traitement par diurétique de l'anse a été débuté dans les premiers jours de vie et poursuivi jusqu'à 7 mois de vie.

Il a bénéficié d'une corticothérapie par voie IV en période néonatale et un relai par corticothérapie per os avait été effectué. La corticothérapie a été arrêtée à 12 mois de vie.

#### Cas n°2 :

Ce petit garçon est né à un âge gestationnel estimé à 26 SA dans un contexte de déni de grossesse. Il était eutrophe.

Il a présenté une bronchodysplasie pulmonaire sévère mais qui n'a pas nécessité de corticothérapie.

Le diagnostic d'infection maternofoetale n'a pas été retenu.

Un traitement par diurétique de l'anse a été nécessaire de façon itérative au cours de son hospitalisation.

Sur le plan neurologique, il a présenté une hémorragie intra-ventriculaire compliquée de leucomalacie péri-ventriculaire. A terme, l'IRM a révélé un aspect très atrophique de la fosse cérébrale postérieure chez un enfant brachycéphale extrême. Une craniosténose ne pouvait pas être éliminée sur cette IRM mais aucune prise en charge chirurgicale n'a été effectuée car elle n'aurait pas changé le pronostic neurologique. Il a développé un important retard de développement psychomoteur. Devant le tableau neurologique sévère et la présence de plusieurs petites anomalies morphologiques, un bilan génétique avait été réalisé avec entre autre réalisation d'une CGH array, normale.

Le rachitisme du prématuré a été évoqué à 3 mois de vie (2 semaines d'âge corrigé) sur l'aspect morphologique du crâne avec un périmètre crânien inférieur au 3ème percentile, une saillie des bosses frontales, un bourrelet des sutures lamboïdes. Les radiographies montraient des cals de fractures des arcs costaux postérieurs, des anomalies des métaphyses fémorales supérieures et humérales. Un bilan du cuivre avait été réalisé, normal, pour éliminer une maladie de Menkes. Un traitement par alfacalcidol et phosphore avait été initié. Le bilan radiologique osseux réalisé à 6 mois montrait une nette amélioration. La supplémentation en phosphore a pu être arrêtée à 14 mois, le traitement par alfaclacidiol a été arrêté à 20 mois.

Il a bénéficié d'une supplémentation en Vitamine D dès J1, initialement IV (44 UI/kg/jour). Un relai per os a été fait dès que possible par Uvesterol ADEC® (1000 UI jusqu'à 1500g puis 1500 UI par jour). Tout au long de l'alimentation parentérale une supplémentation en calcium a été proposée avec des apports de 50 à 60mg/kg/jour et des objectifs de calcémie normale. De même pour le phosphore une supplémentation a été proposée avec des objectifs de phosphorémie normale et des apports entre 40 et 50mg/kg/jour.

Au niveau digestif il a bénéficié d'une parentérale extrêmement prolongée de 6 mois. Cette nutrition parentérale s'est compliquée d'une cholestase. La réalimentation a été effectuée avec un hydrolysate de protéines du lait de vache (après le diagnostic de rachitisme du prématuré). Il a nécessité 2 prises en charge chirurgicales avec résections grêliques dans le cadre d'entérocolites ulcéro-nécrosantes. Il a également reçu de façon prolongé un traitement par IPP.

Il a présenté en période néonatale plusieurs épisodes d'insuffisances rénales aiguës transitoires dans un contexte d'instabilité hémodynamique, de traitement néphrotoxique. La fonction rénale était normale à 6 mois. Il a également présenté une hypertension artérielle à 110 jours de vie, le bilan étiologique était revenu sans particularité, la tension artérielle s'est normalisée sans traitement.

Les échographies rénales montraient une hyperéchogénicité corticale dès 5 mois de vie qui pourrait être attribuable à une néphrocalcinose mais également la suite de la souffrance rénale néonatale.

### Cas n°3 :

Ce petit garçon est né à 24 SA+0j dans le cadre d'une menace d'accouchement prématuré avec échappement à la tocolyse. Il était eutrophe.

Il a présenté une bronchodysplasie sévère ayant nécessité 2 cures IV de corticothérapie. Il a également présenté une hypertension artérielle pulmonaire.

Il a présenté à 2 semaines de vie un épisode d'insuffisance rénale aiguë sévère anurique dans les suites d'une défaillance hémodynamique avec traitement antibiotique par vancomycine en cours (pas de surdosage). Cet épisode a été de résolution progressive avec normalisation du bilan biologique et de la diurèse. Dans ce contexte il a bénéficié d'un traitement itératif par diurétiques de l'anse qui a été poursuivi pendant 1 mois.

Le bilan neurologique du prématuré avait révélé une hémorragie intraventriculaire droite stade 2 puis une hyperéchogénicité péri-ventriculaire droite finalement non retenue sur l'IRM réalisée à terme.

Au niveau digestif il a présenté un tableau sub-occlusif avec exérèse segmentaire du grêle à 35 jours de vie. L'alimentation parentérale a été très prolongée, 4 mois. Il a bénéficié d'une supplémentation en vitamine D dès J1, initialement IV (44 UI/kg/jour). Un relai per os a été fait dès que possible par Uvesterol ADEC® (1000 UI jusqu'à 1500g puis 1500 UI par jour). Tout au long de l'alimentation parentérale une supplémentation en calcium a été proposée avec des apports de 50 à 60mg/kg/jour et des objectifs de calcémie normale. De même pour le phosphore une supplémentation a été proposée avec des objectifs de phosphorémie normale et des apports entre 40 et 50mg/kg/jour. Une cholestase est venue compliquer cette alimentation parentérale prolongée. L'alimentation a été reprise avec un hydrolysate de protéine du lait de vache (80mg/kg/jour de phosphore, 120mg/kg/ jours de calcium) jusqu'à 4 mois et demi de vie. Il a également bénéficié d'un traitement par IPP mais celui-ci a été débuté quelques jours après le diagnostic de rachitisme du prématuré.

Le rachitisme du prématuré a été fait à 4 mois et demi de vie ( 2 semaines d'âge corrigé) devant une déformation du crâne avec brachycéphalie, exophtalmie et bosses frontales prononcées sans craniosténose évidente conduisant à la réalisation de radiographie du crâne. Les radiographies du crâne retrouvaient un défaut d'ossification de la voûte crânienne et des orbites. Un bilan complémentaire a été réalisé avec radiographies du squelette entier retrouvant une déminéralisation osseuse diffuse, des fractures des arcs antérieurs et moyens des dernières côtes bilatérales, un élargissement et un aspect irrégulier des métaphyses du poignet et du genou, une fracture de l'extrémité supérieure de la métaphyse fémorale droite discutable. Un traitement par phosphore et alfacalcidol avait été débuté au décours.

On notait une amélioration radiologique à 6 mois de vie, la fracture de la métaphyse fémorale droite a été éliminée. La disparition des signes radiologiques de rachitisme a été complète à 11 mois.

Il existait une hyperéchogénicité corticale sur les différentes échographies réalisées qui pourrait être attribuable à une néphrocalcinose mais également la suite de la souffrance rénale néonatale.

Le traitement par phosphore et alfacalcidol a pu être interrompu à 8 mois de vie, l'évolution a été favorable par la suite.

#### Cas n°4 :

Ce petit garçon est né 24 SA + 0 jours, il était eutrophe. La prématurité est survenue dans un contexte de menace d'accouchement prématuré avec échappement à la tocolyse et suspicion de chorio-amnionite. Il s'agissait d'une grossesse gémellaire sur fécondation in vitro. Le jumeau est décédé à quelques jours de vie dans les suites d'une limitation de soin pour une hémorragie intraventriculaire stade 4.

Il a présenté une bronchodysplasie pulmonaire sévère ayant nécessité 2 cures de corticothérapie IV.

Le diagnostic d'infection materno-foetale n'a pas été retenu.

L'alimentation parentérale a été prolongée, 56 jours. Il a bénéficié d'une supplémentation en vitamine D dès J1, initialement IV (44 UI/kg/jour). Un relai per os a été fait dès que possible par Uvesterol ADEC® (1000 UI jusqu'à 1500g puis 1500 UI par jour). Tout au long de l'alimentation parentérale une supplémentation en calcium a été proposée avec des apports de 50 à 60mg/kg/jour et des objectifs de calcémie normale. De même pour le phosphore une supplémentation a été proposée avec des objectifs de phosphorémie normale et des apports entre 40 et 50mg/kg/jour. L'alimentation entérale a fait appel à du lait de femme enrichi (70mg/kg/jour de phosphore, 120mg/kg/ jours de calcium) puis une formule pour prématuré (120mg/kg/jour de phosphore, 180mg/kg/ jours de calcium) à partir de 1500g. Il n'y a pas eu de pathologie digestive ni de cholestase.

Un traitement itératif par diurétiques de l'anse a été nécessaire au cours de son hospitalisation.

Le bilan neurologique de la prématurité a retenu une hémorragie intraventriculaire de stade 2. Le développement psychomoteur jusqu'à 8 mois de vie était normal.

Le rachitisme du prématuré a été évoqué sur une radiographie thoracique à 79 jours de vie (35 SA et 2 jours en âge corrigé) sur une radiographie thoracique retrouvant des calcs osseux des arcs moyens des côtes 6 et 7 gauches. Le traitement par alfacalcidol a été interrompu à 4 mois de vie pour limiter l'hypercalciurie avec une PTH normalisée. La supplémentation en phosphore a été poursuivie jusqu'à 10 mois de vie.

Tableau 2 : Biologie

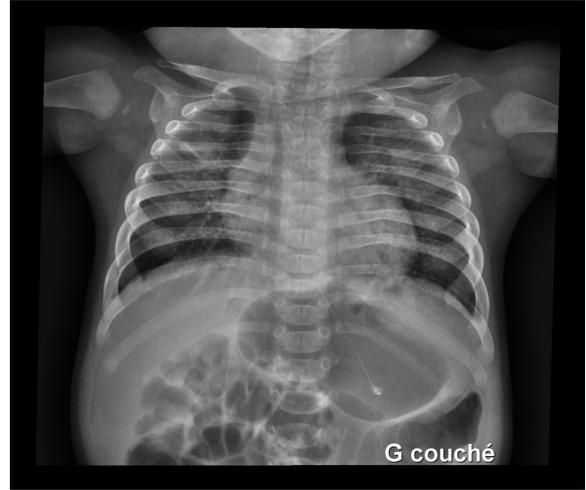
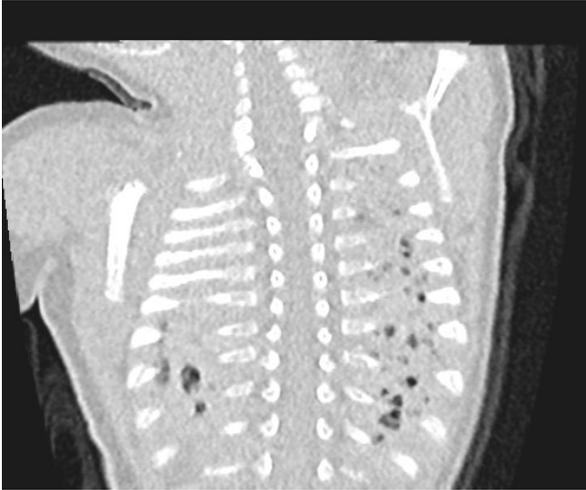
	cas 1	cas 2	cas 3	cas 4	normes
PAL (UI/l)	512	591	1202	731	100-500
Calcémie min (mmol/l)	1,74	1,91	1,97	1,78	1,8-2,8
Phosphorémie min (mmol/l)	1,17	0,9	0,95	0,85	1,55-2,4
TRP %	99,8	92	80	96	85-95%
CaU/creatU mmol/mmol	1,1	0,18 (à posteriori)	0,88	2	<2,2
Calciurie mmol/l	< 1,25	< 1,25	1,4	3,06	<3,8
PTH pg/ml	326	570	201	194	18- 80
25 OHD nmol/l	146	79	81	37	78-125
1-25 OHD pmol/l	>448	> 517	>456	278	NC

PAL phosphatases alcalines osseuses.  
 TRP : taux de réabsorption du phosphate  
 CaU/creatU : rapport calciurie sur créatininurie  
 PTH: parathormone/ OHD : vitamine D  
 NC: non connues

Tableau 3 : Radiologie

Cas 1	déminéralisation des arcs antérieurs des cotes vue au scanner
Cas 2	fracture des arcs costaux postérieurs avec anomalie des métaphyses fémorales supérieures et humérale
Cas 3	défaut d'ossification de la voûte crânienne et des orbites, déminéralisation osseuse diffuse, fractures des arcs antérieurs et moyens des dernières cotes, bilatérales, élargissement et aspect irrégulier des métaphyses du poignet et du genou
Cas 4	cals osseux arcs moyens de cotes 6 et 7

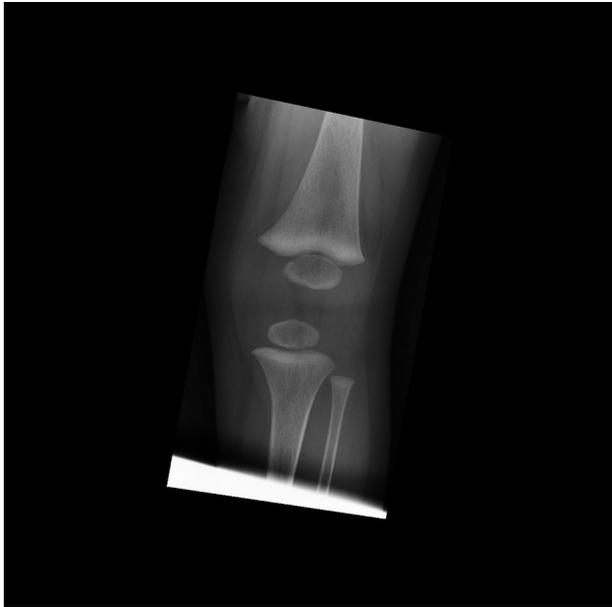
Cas 1 (pré et post traitement)



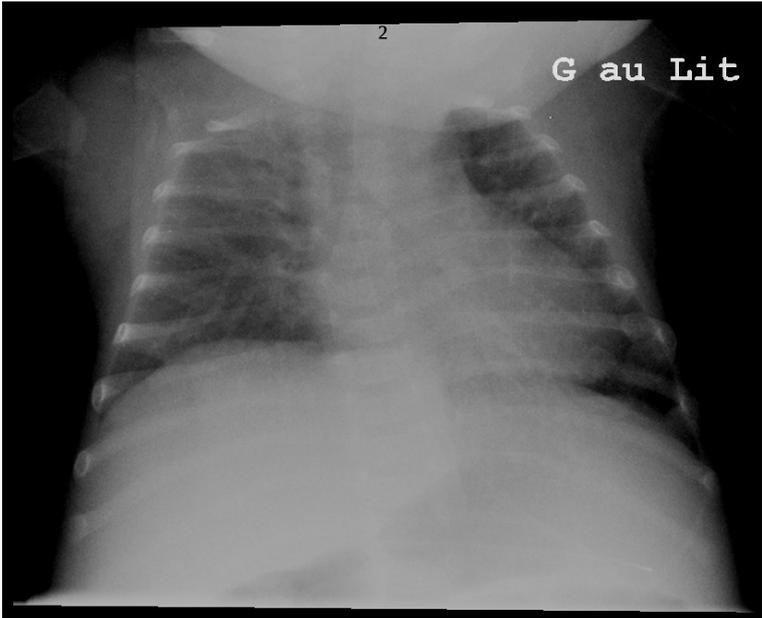
Cas 2 (pré et post traitement)



Cas 3 (pré et post traitement)



Cas 4



## DISCUSSION

Le rachitisme du prématuré est une entité connue mais sa prévention a peu de place dans notre pratique courante. A la lumière des ces 4 cas nous espérons pouvoir dégager des éléments nous permettant de dépister et de mieux prendre en charge cette pathologie.

Comme décrit dans la littérature les PTH étaient élevées dans nos 4 cas, en faveur d'une résorption osseuse importante. Les PAL étaient, elles, subnormales dans 3 cas sur 4 et réellement élevées dans un seul cas malgré les lésions radiologiques retrouvées. Elles n'auraient pas été à elles seules un bon moyen de dépistage.

Malgré la présence de néphrocalcinose ou en tout cas d'hyperéchogénicité corticale à l'échographie rénale, les rapports calciurie/créatininurie étaient normaux au moment du diagnostic pour les cas 1,3 et 4. Il était normal à postériori pour le cas numéro 2.

Les dosages de vitamine D étaient normaux voire bas. En revanche la vitamine D activée était élevée dans les 4 cas comme décrit dans la littérature.

Cette biologie est évocatrice d'une résistance à la vitamine D puisque malgré le taux élevé de vitamine D activée, l'hypophosphorémie persiste avec une déminéralisation osseuse et un taux élevé de PTH. Cela pourrait faire, à tort, évoquer un tableau de mutation des récepteurs à la vitamine D.<sup>26</sup> Cependant la réversibilité des symptômes permet d'éliminer ce diagnostic. Le suivi de ces patients a donc un grand intérêt.

Les dosages de vitamine D, notamment de 1-25 vitamine D ne doivent pas faire mettre de côté une supplémentation qui est au contraire nécessaire pour saturer au maximum les récepteurs à la vitamine D comme décrit dans le rachitisme héréditaire par mutation du récepteur à la vitamine D.<sup>26</sup>

Pour nos 4 cas la question de réaliser le dosage d'autres marqueurs de résorption osseuse aurait pu se poser. En effet les taux de PTH (marqueurs de résorption) particulièrement élevés alors que les taux de PAL (marqueurs d'ostéoformation) étaient subnormaux dans 3 cas interrogent sur la réalité du remodelage osseux chez nos patients.

Les taux de propeptide de procollagène de type 1 (marqueur d'ostéoformation, P1NP / P1CP) et de tellopeptide de procollagène de type 1 (marqueur de résorption osseuse, tellopeptide C terminal CTX = CrossLaps) sont connus pour être beaucoup plus élevés chez les nouveaux nés que chez les adultes et ne sont pas différents chez les nouveaux né à terme et chez les prématurés.<sup>27</sup> De plus il ne semblent pas y avoir d'association entre le taux de phosphatases alcalines osseuses (marqueur d'ostéoformation), le taux de tellopeptide de procollagène de type 1 et la minéralisation osseuse chez les «very low birth weight». Le taux des PAL osseuses augmentent progressivement chez les anciens prématurés d'une façon globale ce qui ne permettrait pas d'associer une cinétique ascendante à l'apparition d'une pathologie osseuse du prématuré.<sup>28</sup> Le dosage du fragment N terminal urinaire de tellopeptide de procollagène type 1 (marqueur de résorption) est essentiellement utilisé chez l'adulte. En pédiatrie c'est un nouveau marqueur utilisé dans le diagnostic d'ostéogénèse imparfaite mais il n'y a pas de normes dans le cadre du rachitisme du prématuré.<sup>29</sup>

D'une façon plus générale, du fait d'une grande variabilité inter individuelle ces marqueurs collagéniques spécifiques du remodelage osseux, ainsi que l'ostéocalcine (marqueur d'ostéoformation), sont plus utilisés en regardant leur cinétique dans le cadre d'études sur le prématuré, par exemple pour évaluer l'effet d'un traitement.<sup>30</sup> Il ne semble à l'inverse pas exister de valeurs seuil connues pour la fragilité osseuse du prématuré.

Le FGF 23 (hormone contrôlant la calcitriolémie et la quantité de phosphate) est un nouveau marqueur qui se développe dans le rachitisme. Il y a peu d'étude chez le prématuré et les valeurs semblent plus haute que chez l'adulte sans qu'on connaisse vraiment son implication physio-pathologique.<sup>31</sup>

Ces examens ne sont pas réalisés de façon courante au CHU de Grenoble. Leur coût est raisonnable, sauf pour le dosage du FGF 23. Ils ne sont pas toujours pratiqués sur place. Ils n'auraient pas changé la prise en charge des patients du fait des lésions radiologiques retrouvées.

Il n'y a pas de dépistage systématique dans notre centre, 2 cas ont été découverts de manière fortuite et 2 cas sur points d'appel clinique. Ceci montre bien l'intérêt d'un dépistage systématique chez les grands prématurés présentant des facteurs de risque. De plus les diagnostics ont été tardifs, entre 11 semaines et 4 mois de vie. Dans la littérature les diagnostics sont généralement plus précoces entre 6 et 12 semaines de vie.

Le cas n° 2 laisse quelques interrogations. Le retard de développement psychomoteur et l'atrophie de la fosse cérébrale postérieure sont ils en partie dus aux déformations du crâne provoqués par le rachitisme du prématuré? Dans quelle mesure aurait on pu limiter l'atteinte neurologique ?

Un dépistage systématique des grands prématurés présentant des facteurs de risque pourrait être envisagé lors d'un bilan de suivi avec dosage de PTH et phosphatases alcalines en plus du bilan phospho-calcique habituel. En cas d'anomalie des explorations radiologiques pourraient être discutées.

La recherche d'une hypercalciurie et le calcul du taux de réabsorption du phosphore auraient plus un intérêt dans le suivi pour s'assurer que la supplémentation est suffisante et s'assurer de l'absence de complications à type de néphrocalcinose.

Le rachitisme du prématuré semble être une entité plurifactorielle.

La prématurité en elle-même, par suppression de la minéralisation osseuse du troisième trimestre de grossesse est cause de fragilité osseuse du prématuré. En effet 80% des transferts en calcium et phosphore ont lieu entre la 24ème semaine de gestation et le terme grâce à des transports actifs placentaires. Après la naissance les apports transplacentaires sont brutalement interrompus , au profit de l'absorption digestive sous l'action de la PTH et de la 1, 25 OH vitamine D. Du fait de

cette interruption on note une hypocalcémie les premiers jours de vie et l'élévation de la PTH inhibe la réabsorption de phosphore. En cas de naissance prématuré le stock phospho calcique est inachevé, en découle une inertie de la sécrétion de PTH et une calcitonine élevée. <sup>4</sup> Les besoins en calcium et phosphore des prématurés sont donc particulièrement importants. Chez nos patients les taux de PTH étaient particulièrement élevés, avec probablement une part de résorption osseuse en plus de la stimulation de l'absorption intestinale afin de maintenir des taux sanguins de phosphore suffisants. Mais cette entité est tout autant due à la prématurité en elle-même qu'à la iatrogénie qui en découle. En ce qui concerne nos 4 cas, la part de iatrogénie est évidente, que ce soit la nutrition parentérale prolongée, l'utilisation d'une formule non adaptée aux prématurés, l'utilisation de diurétiques de l'anse, de corticoïdes, d'inhibiteurs de la pompe à protons. Il paraît impossible de faire la part de chaque élément ayant abouti à cette situation extrême de rachitisme. Cependant cette situation de iatrogénie est inhérente à la prise en charge du prématuré, notamment du grand prématuré (qui est le plus sujet à cet pathologie). Il n'existe pas, à notre connaissance dans la littérature de cas de rachitisme du prématuré, pure, sans part de iatrogénie.

Il est difficile de limiter la durée de l'alimentation parentérale, les indications de nutrition par hydrolysate de protéines du lait de vache, d'inhibiteurs de la pompe à protons, etc. De même les pathologies compliquant la prématurité qu'elles soient digestives responsables d'une malabsorption, neurologiques, respiratoires sont inhérentes à la prise en charge de l'enfant prématuré.

En revanche il reste possible et indispensable de limiter quand cela est possible les facteurs de risques. S'assurer de la nécessité des traitements, d'une alimentation augmentant le risque de fragilité osseuse du prématuré doit être un souci quotidien. Le management biologique du taux de phosphore devrait être rigoureux avec pour objectif un temps maximal dans les limites de la normale.

A posteriori en reprenant les bilans biologiques de nos 4 prématurés les temps passés en hypophosphorémie (<1,55 mmol/l) était loin d'être négligeable:

-cas 1: 124 jours (hospitalisation 5 mois, 12 jours)

-cas 2: 80 jours (hospitalisation 7 mois)

-cas 3: 91 jours (hospitalisation 6 mois et 5 jours)

-cas 4: 42 jours (hospitalisation 4 mois et 15 jours)

De plus dans la littérature, le seuil visé pour éviter le rachitisme du prématuré est supérieur à 1,8 mmol/l incitant à une supplémentation encore plus importante.<sup>3, 8, 11, 12</sup>

La fragilité osseuse du prématuré ou rachitisme du prématuré est une entité connue, de nombreux facteurs de risque ont été montrés. Des progrès ont été faits pour améliorer la prise en charge des prématurés sur ce plan avec l'augmentation des apports en vitamine D et l'enrichissement systématique en phosphore et en calcium des préparations pour prématuré.

Cependant elle ne fait l'objet d'aucun dépistage systématique et, conséquence de cela, son incidence est mal connue. De nombreuses publications ont proposé des dépistages et traitements très divers, finalement trop nombreuses pour dégager une prise en charge, il n'existe aucun consensus.

Il paraît néanmoins indispensable de prêter plus d'attention à cette pathologie dans notre centre, de la dépister de manière plus précoce et surtout de la prévenir en manageant mieux la supplémentation en phosphore, en calcium et en vitamine D. Dans notre centre, la supplémentation en vitamine D reste correcte bien qu'on note une grande différence entre la supplémentation IV et PO avec une supplémentation basse initialement puis haute en fin d'hospitalisation. Il faut cependant rester prudent avec la supplémentation en vitamine D car des cas d'intoxications à la vitamine D avec néphrocalcinose ont été rapportés.<sup>32</sup> La supplémentation en phosphore correspond à la fourchette basse de ce qui est préconisé dans la littérature bien qu'insuffisante pour maintenir une phosphorémie adéquate. En revanche la supplémentation en calcium paraît insuffisante car pour une calcémie normale, les apports calciques en nutrition parentérale sont compris entre 50 et 60 mg/kg/jour. En entérale ils paraissent également légèrement trop bas en cas d'alimentation lait de femme enrichi et d'hydrolysate des protéines du lait de vache. En considérant des rapports Ca/Ph en

masse recommandés à 1-1,3 en alimentation parentérale puis 1,6-1,8 en alimentation entérale les apports calciques essentiellement mais aussi en phosphore pourraient être bien majorés. Une supplémentation orale en gluconate de calcium, en potassium phosphate en plus de l'alimentation entérale pourrait parfois être envisagée.<sup>3, 6, 8, 12</sup>

Une fois le diagnostic établi, se posait la question du traitement. Le traitement par alfacalcidol que nous avons proposé semble correct. Il est communément utilisé dans les rachitismes vitamino résistant.<sup>26</sup>

La littérature propose diverses supplémentations en vitamine D inactive ou active. Certains proposent un traitement avec calcitriol avec une bonne efficacité. Il est intéressant car il permet à la fois d'augmenter l'absorption intestinale de calcium et phosphore, d'augmenter la réabsorption rénale de calcium et il diminue le taux de PTH par rétrocontrôle, limitant ainsi la résorption osseuse.

33, 34

## PROPOSITION DE SCHEMA DE PRISE EN CHARGE.

Au vu de tous ces éléments voici ci dessous le schéma de prise en charge qui pourrait être proposé au CHU de Grenoble.

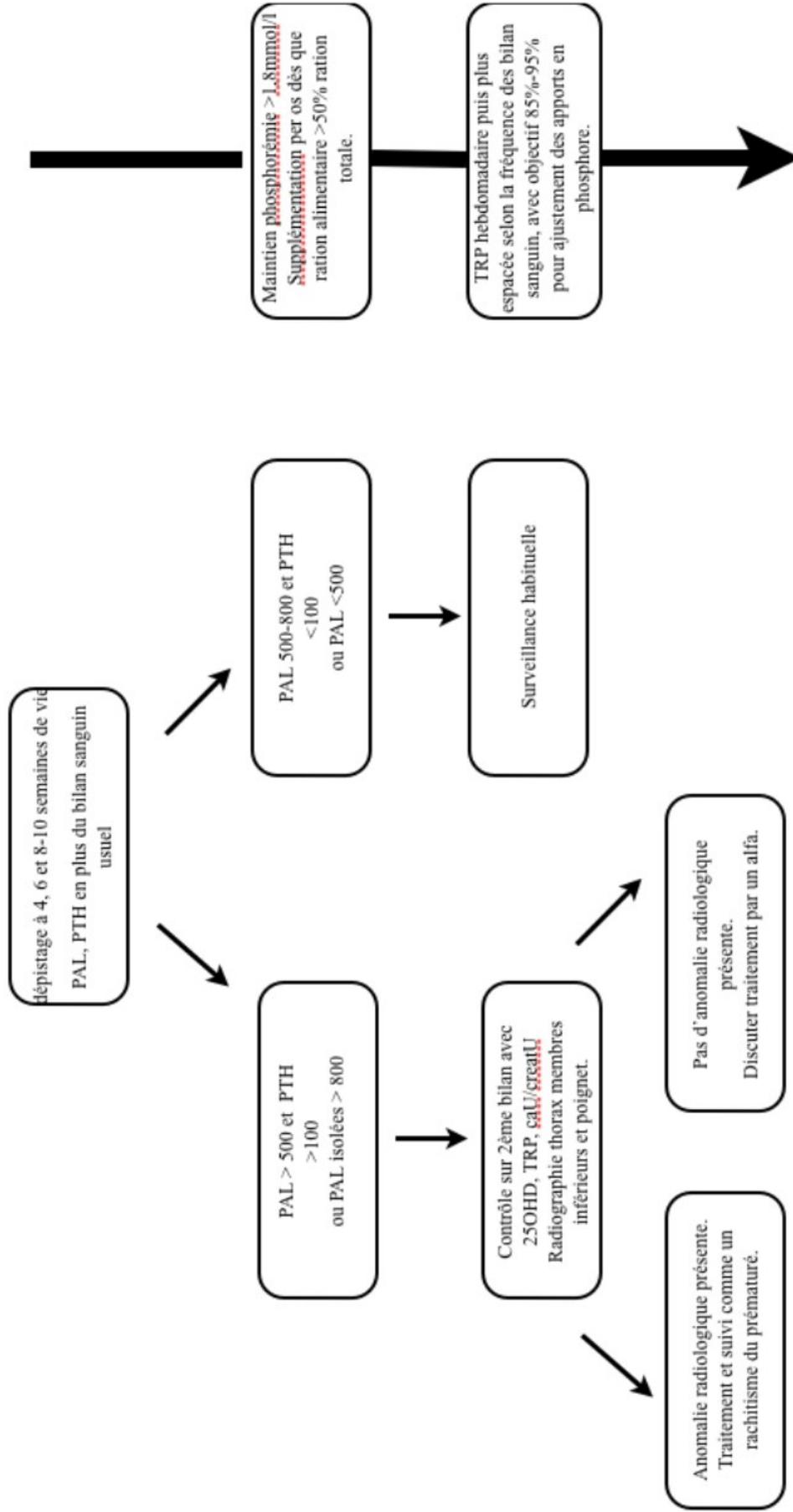
Il devrait concerner tous les prématurés de moins de 1500g mais aussi tous ceux qui ont bénéficié d'une parentérale de plus de 4 semaines ou d'une alimentation par hydrolysate de protéines du lait de vache de plus de 3 semaines.

Les apports moyens en calcium et phosphore dans l'alimentation sont recommandés par l'ESPGHAN : Ca 120-140 mg/kg/j Ph 65-90 mg/kg/j, mais il faut prendre en considération des taux d'absorption variables.<sup>6</sup>

En cas de fragilité osseuse du prématuré nous suggérons les suppléments suivantes:<sup>3</sup>

- Majoration des apports en calcium (gluconate ou carbonate Ca en entéral, gluconate en IV) : de 20 à 100 mg/kg/j
- Majoration des apports en phosphore (potassium phosphate) : de 10 à 50 mg/kg/j
- Vitamine D : cholecalciferol 1000UI/j, alfacaldiol 0,05 à 0,3 µg/kg/j

L'objectif des traitements est la normalisation des paramètres biologiques du métabolisme phosphocalcique (phosphore , PTH, calciurie, TRP).



PAL : phosphatases alcalines osseuses.

TRP : taux de réabsorption du phosphate

CaU/creatU : rapport calcique sur créatininurie

PTH: parathormone

OHD : vitamine D

## CONCLUSION

Le rachitisme du prématuré, la fragilité osseuse du prématuré, entités bien décrites dans la littérature restent pourtant mal connues. Le travail concernant leur prévention, leur prise en charge, leur dépistage reste important et la médecine néonatale a grand besoin de recommandations concernant ce sujet afin de mieux prendre en charge cette population de plus en plus importante qu'est l'extrême prématuré.

Nos 4 cas illustrent bien les progrès potentiels de la prise en charge de cette pathologie. Un meilleur management du taux de phosphore, une meilleure supplémentation phosphocalcique paraissent être de premières étapes faciles à mettre en place. Un dépistage systématique devrait être proposé pour les patients à risque.

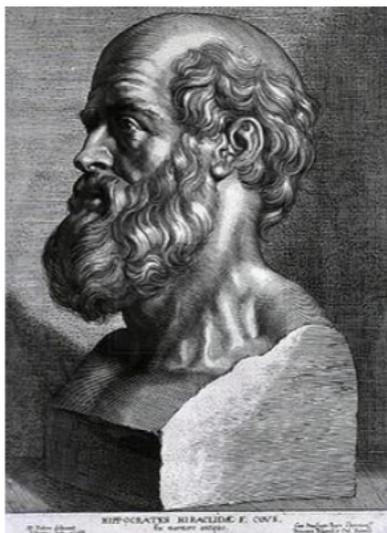
## BIBLIOGRAPHIE

1. Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract Clin Endocrinol Metab.* 2018; 32: 465-476
2. Yeşiltepe Mutlu G, Kırmızıbekmez H, Ozsu E. Metabolic bone disease of prematurity: report of four cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014; 6:111-115.
3. Stacy E. Rustico, Andrew C. Calabria and Samuel J. Garber. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014; 1: 85–91.
4. Korakaki E, Manoura A, Hatzidaki E and all, Levels of bone collagen markers in preterm infants: relation to antenatal glucocorticoid treatment, *J Bone Miner Metab.* 2007; 25:172–178.
5. Ali E, Rockman-Greenberg C, Moffatt M and all, Caffeine is a risk factor for osteopenia of prematurity in preterm infants: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2018; 18: 19.
6. C. Pieltain, Th Senterre, V de Halleux and all. Ca, P et Mg Métabolisme post natal et besoins nutritionnels chez le prématuré en alimentation entérale ou parentérale. *Rev Med Liège* 2015; 70 : 12 : 629-637.
7. Chin LK, Doan J, Teoh YS, Outcomes of standardised approach to metabolic bone disease of prematurity. *J Paediatr Child Health.* 2018 Jan 2. doi: 10.1111/jpc.13813.
8. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 407-413.
9. Lyon AJ, McIntosh N, Wheeler K. Radiological rickets in extremely low birthweight infants. *Pediatr Radiol.* 1987; 17: 56-58.
10. Lucas-Herald A, Butler S, Mactier H. Prevalence and characteristics of rib fractures in ex-preterm infants. *Pediatrics.* 2012; 130: 1116-1119.

11. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatr.* 2009; 29: 47.
12. Rehman MU, Narchi H. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. *World J Methodol.* 2015; 5: 115-121.
13. Glass EJ, Hume R, Hendry GM. Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Arch Dis Child.* 1982; 57(5): 373-376.
14. Figueras-Aloy J, Alvarez-Dominguez E, Perez-Fernandez JM, Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr.* 2014; 164: 499-504.
15. J Faerk, B Peitersen, S Petersen. Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 87: 133–136.
16. A Stritzke, S Thomas, H Amin, Renal consequences of preterm birth, *Mol Cell Pediatr.* 2017; 4: 2.
17. Chesney RW, Hamstra AJ, DeLuca HF. Rickets of prematurity. Supranormal levels of serum 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am J Dis Child.* 1981;135: 34-37.
18. Markestad T, Aksnes L, Finne PH. Plasma concentrations of vitamin D metabolites in a case of rickets of prematurity. *Acta Paediatr Scand.* 1983; 72: 759-761.
19. Ahmad I, Nemet D, Eliakim A. Body Composition and Its Components in Preterm and Term Newborns: A Cross-Sectional, Multi-Modal Investigation. *Am J Hum Biol.* 2010; 22: 69–75.
20. Tong L, Gopal Kothandapani JS, Offlah AC. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants - systematic review. *Pediatr Radiol.* 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s00247-018-4161-5.
21. Glasgow JFT, Thomas PS. Rachitic respiratory distress in small preterm infants. *Arch Dis Child.* 1977;52: 268-273.

22. Gjørup H, Kjaer I, Sonnesen L. Craniofacial morphology in patients with hypophosphatemic rickets: a cephalometric study focusing on differences between bone of cartilaginous and intramembranous origin. *Am J Med Genet A*. 2011;155A: 2654-6260.
23. Pohlandt F. Bone mineral deficiency as the main factor of dolichocephalic head flattening in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Res*. 1994; 35: 701-703.
24. Yeste D, Almar J, Clemente M. Areal bone mineral density of the lumbar spine in 80 premature newborns: a prospective and longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17: 959-966.
25. Backström MC, Kuusela AL, Koivisto AM and all. Bone structure and volumetric density in young adults born prematurely: A peripheral quantitative computed tomography study. *Bone*. 2005; 36: 688-693.
26. Feldman D, Malloy PJ. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. *Bonekey Rep*. 2014; 3: 510.
27. Namgung R, Tsang RC, Sierra RI and all, Normal Serum Indices of Bone Collagen Biosynthesis and Degradation in Small for Gestational Age Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 23: 224-228.
28. Litmanovitz I, Dolfin T, Regev R and all, Bone turnover markers and bone strength during the first weeks of life in very low birth weight premature infants. *J Perinat Med*. 2004; 32: 58-61.
29. Yamasjita M, Hasegawa K, Higuchi Y, Urinary Cross-linked N-terminal Telopeptide of Type I Collagen Levels of Infants with Osteogenesis Imperfecta and Healthy Infants. *Acta Med*. 2016; 70: 435-439.
30. Kovacs CS, Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. *Early Hum Dev*. 2015; 91: 623-8.

31. Fatani T, Binjab A, Weiler H and all. Persistent elevation of fibroblast growth factor 23 concentrations in healthy appropriate-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28: 825-832.
32. Vierge M, Laborie S, Bertholet Thomas A and all, Neonatal intoxication to vitamin D in premature babies: A series of 16 cases. *Arch Pediatr.* 2017; 24 : 817-824.
33. Rustico SE, Kelly A, Monk HM and all, Calcitriol treatment in metabolic bone disease of prematurity with elevated parathyroid hormone: A preliminary study. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014; 22: 14-20.
34. Chen HY, Chui LC, Yek YL and all, Detecting rickets in premature infants and treating them with calcitriol: Experience from two cases. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012; 28: 452-456.



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*