



HAL
open science

Rachitisme carentiel de l'enfant en France : une étude épidémiologique multicentrique, aspects diagnostiques et thérapeutiques

Claire Flot

► **To cite this version:**

Claire Flot. Rachitisme carentiel de l'enfant en France : une étude épidémiologique multicentrique, aspects diagnostiques et thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02419598

HAL Id: dumas-02419598

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02419598>

Submitted on 19 Dec 2019

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

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>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

Rachitisme carenciel de l'enfant en France : une étude épidémiologique multicentrique, aspects diagnostiques et thérapeutiques.

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

Claire FLOT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 18/12/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le **Professeur PLANTAZ Dominique**

Membres :

M. le **Professeur CHABRE Olivier**

Mme le **Docteur RUBIO Amandine**

Mme le **Docteur DUPUIS Clémentine**

Directeur de thèse :

M. le **Docteur EDOUARD Thomas**

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 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

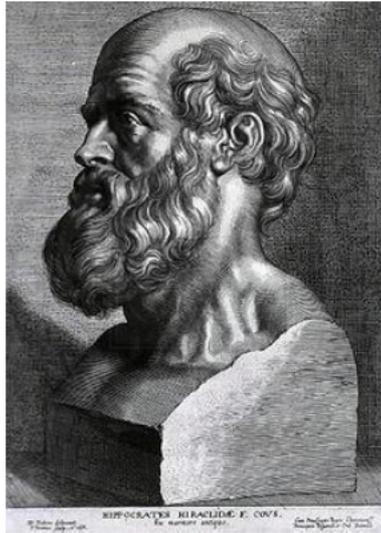
CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
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 cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
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

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
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	Cancérologie
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
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
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	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
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, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
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	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
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
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
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	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
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	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
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	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
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	Médecine intensive-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	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale



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.

« Laisse ta nourriture être ton remède et ton remède ta nourriture. »

Hippocrate

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Plantaz, pour avoir accepté de présider ce jury, pour votre relecture, pour votre bienveillance lors de mes six mois passés dans votre service.

Monsieur le Professeur Chabre, pour avoir accepté de faire partie de ce jury, pour y représenter votre spécialité et pour l'intérêt porté à ce travail.

Madame le Docteur Rubio, pour faire partie de ce jury, pour ta pédagogie et ta patience durant mes quatre années d'internat.

Madame le Docteur Dupuis, pour m'accueillir dans l'équipe d'endocrinopédiatrie et enrichir mes compétences dans ce domaine quotidiennement.

Monsieur le Docteur Edouard, pour ta disponibilité et ton accompagnement durant ce travail.

A tous les médecins qui ont accepté de participer à cette étude :

Dr EDOUARD, Pr LINGLART, Pr CAREL, Pr LIENHARDT, Dr CHAMPIGNY, Dr GIABICANI, Dr GUEORGUIEVA, Pr BACCHETTA, Dr AZEMAR.

A tous les médecins rencontrés au cours de mon internat :

A l'équipe de Sallanches, pour m'avoir initiée à la pédiatrie, pour votre gentillesse, votre bienveillance, votre confiance, votre humanité que vous transmettez si bien.

A l'équipe de pédiatrie polyvalente, pour cette bonne humeur que vous propagez et pour les thés de fin d'après-midi.

A l'équipe de Toulouse, pour votre pédagogie et votre accueil.

A l'équipe d'endocrinopédiatrie, pour m'avoir si bien accueillie, merci de m'accompagner pendant ces six derniers mois d'internat.

A Arthur :

Pour ta présence à chaque étape de mon parcours, ton soutien inconditionnel, tes encouragements. Pour tout cet amour que tu me donnes, pour nos projets à venir. Il nous en reste des cordillères et des sommets à gravir ensemble !

A ma famille :

A mes parents, pour votre soutien infaillible pendant toutes ces longues années. Pour tous ces moments de déconnexion, pour m'avoir toujours encouragée, pour votre ouverture sur le monde que vous nous avez si bien transmis. Pour les belles valeurs inculquées.

A Alice, pour être une invitation au voyage et à la culture, toi qui soignes la mémoire de l'humanité. Pour avoir toujours été mon modèle. Pour nos salons de thé et le shopping déraisonné ! A Toto, élément modérateur, tu es un beau-frère parfait (A quand une petite chouffe ?).

A Alexis, pour nos séjours parisiens, pour m'accompagner à chaque révolution technologique, actualiser mon actualité, essayer de diminuer mon empreinte carbone. Tu es une belle inspiration !

A Gogo, pour m'aider à dévaliser les boulangeries, pour les heures passées au téléphone, pour tous tes déménagements qui me font voyager. Pour ta folie ! Merci pour l'aide à la traduction !

A tous les Grettely lovers', Annie et Dominique, Emmanuelle et Andreas, pour votre intérêt et votre curiosité, votre accueil toujours si chaleureux. Vous êtes une véritable source d'énergie, vive les bans bourguignons et les raclettes estivales !

A Best Cousins Ever, Romaric, Nur, Eliana, Grégoire, Marie, Pénélope, Martin, Albane, Emmanuelle, Damien et Agathe, Jules pour être les meilleurs cousins du monde.

A mes grands-parents, à Grand Pa pour son influence pictographique, qui sait.

A mes amis :

A Floriane et Justine, pour notre si longue amitié.

A Jo, pour ces 13 dernières années, pour tout le temps que tu m'as consacré, ta patience et ton aide mathématique, pour avoir grandi à mes côtés, pour nos weekends toujours si riches, pour nos évolutions parallèles. A Charlène pour reformer notre trio.

A Manon, pour être toujours là, du foyer aux retrouvailles alpines.

A Sébastien, tu as toujours été le plus fort, merci pour ton aide et ta disponibilité.

A la famille mâconnaise, pour vos souvenirs du collège, toujours.

A Louise et Astrid, pour les tous premiers moments partagés au foyer, les salons de thé, les robes de soirée, et les retrouvailles. A notre prochaine session ski et aux crêpes de Martine.

A Oriane, pour nos remises en question perpétuelles, pour le bonheur de se retrouver, au champ de Mars ou face au Mont Blanc, vivement nos futurs treks !

A Lara pour nos conversations éternelles sous un plaid, pour avoir si bien veillé sur moi, pour toutes ces belles causeries dijonnaises, pour ta générosité et ton soutien. Merci d'être là !

A Cédric et Camille, depuis cette soirée dansante sur le toit des voitures, pour nos projets annuels et votre accueil toujours chaleureux.

A tous les dijonnais : à Lila pour tes projets et ton rire, à Alice et Jeanne, à Justine pour ta générosité et les kilomètres parcourus ensemble, à Justine pour notre aventure asiatique, à Mahaut pour nos improvisations montpelliéraines, à Quentin et Maxime (A quand la NSG 10 ?), à Adrien, Guigui, Samir, Flora.

A Raph, tu seras la transition dijonnaise-grenobloise, pour ton sourire et notre compréhension mutuelle. Pour ta si belle humanité. J'espère qu'on poursuivra ensemble notre chemin vers l'Océan Indien !

A mes Sallanchardes (ou sallanchoises) : Alice, Clem, Cloé, Manon, tout a commencé avec vous, dans notre paradis montagnard, à nos sessions raclettes après le ski, à notre vie collective, à tous les moments qui ont suivis.

Aux Moliérois de mon cœur, à toutes les intempéries qui ont sillonné notre cohabitation, les mites et les inondations. A Claire pour nos questionnements existentiels au coin d'un couloir, pour ta force et ta motivation. A Chrichri pour ta folie, pour tes projets insensés, pour la girafe qui perd ses perles et tous les dysphoriques qu'on partagera un jour. A Agathe, pour être le calme après la tempête. A Solène pour les sessions footing et les graines de chia. A Enzo pour ton hyperactivité, les bons cookies, et peut-être qu'une fois, on arrivera à se croiser le jour. A Laurine pour contribuer à ma ruine Sezanesque et à Maxence. A Yohan pour tes folles idées de challenge blanc, les thés en jogging, et tes nuits de karaoké (avoue, on t'a tous entendu chanter Louane...)

A Sainte Hélène et son poulailler, pour tous ceux rencontrés : A Anne Pau et ta gentillesse, tes déguisements et nos défis sportifs, à Flore pour nos dimanches soirs antidépresseurs, à Valentine pour ton énergie et ton sourire, et nos incompatibilités d'emploi du temps, à Jojo, Isa, Virg, Thibault, Kéké.

A mes co-internes des urgences pédiatriques : Charlotte, Pauline, Emilie, Valentine, pour notre entraide à toute épreuve ! Et pour toutes les bières partagées.

A mes co-internes toulousaines : à Yasmine pour avoir été notre joker à toutes, merci pour ta relecture, tes conseils et ton coaching ! A Charlotte pour les sessions running et les bons conseils de brunch, à Mélanie et à Gaëlle. A Alice pour nos revendications et ta bonne humeur !

A ma promo de pédiatrie, Juliette, Audrey, Emilien, Léa, Eglantine, Magali, Claire et Marie.

A tous les co-internes avec qui j'ai eu la chance de travailler, Justine, Laure, Julie, Quentin, Sophie et les autres.

ABREVIATIONS

AEMO : Action éducative en milieu ouvert

AM: Allaitement maternel

APLV: Allergie aux protéines de lait de vache

CaBP : *calcium binding-protein*

Ca C : Calcémie corrigée

Ca i : Calcémie ionisée

Ca T : Calcémie totale

CHU : Centre hospitalier universitaire

Créat : Créatinine

DBP : *D-Binding protein*

DMO : Densité Minérale Osseuse

DS : Déviation standard

DTDVG : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche

ECG : Electrocardiogramme

ETT : Echographie transthoracique

FeVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FGF: *Fibroblast growth factor*

HTIC: Hypertension Intra Crânienne

IMC : Indice de masse corporelle

IQR : *Interquartile Range*

Max : Maximum

Min : Minimum

N : Effectif

NFS : Numération formule sanguine

NR : Non renseigné

OMS : Organisation mondiale de la santé

OSCAR : Réseau national des acteurs des maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage

PAL : Phosphatases alcalines plasmatiques

Ph : Phosphore

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PO: *Per os*

PTH: Parathormone

QTc: QT corrigé

RC : Rachitisme carenciel

TD : tube digestif

UI : Unités internationales

UVB : rayons ultraviolets B

VDR : récepteur vitaminique D

VGM : Volume globulaire moyen

1,25(OH)₂D : 1-25 hydroxy vitamine D

25-OHD : 25 hydroxyvitamine D

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ :	16
INTRODUCTION	18
GENERALITES	19
I. Synthèse et métabolisme de la vitamine D et du calcium	19
1. Vitamine D	19
2. Calcium	21
II. Pathologie de la vitamine D.....	21
1. Définitions	21
2. Les facteurs de risque et prévention	24
3. Diagnostic.....	26
4. Traitement.....	29
5. Les causes génétiques et acquises.....	31
III. Prévalence.....	32
1. Données françaises	32
2. Données internationales.....	34
PATIENTS ET METHODES	39
I. Schéma d'étude	39
II. Critères d'inclusion et d'exclusion	40
1. Critères d'inclusion.....	40
2. Critères d'exclusion.....	40
3. Flow Chart	40
III. Variables.....	42
IV. Recueil de données.....	43
1. Données cliniques.....	44
2. Données biologiques.....	44
V. Analyse statistique des données	45
RESULTATS	47
I. Données épidémiologiques	47
1. Genre, origine ethnique, âge au diagnostic	47
3. Contexte social	48
4. Apports en calcium et vitamine D	48
II. Présentation clinique, biologique, radiologique	50
1. Evaluation initiale.....	50
3. Données biologiques.....	54
2. Examens cardiologiques	54
3. Examens radiologiques.....	55
4. Comparaison entre les sous-groupes.....	55
IV. Evolution sous traitement.....	58
1. Gluconate de Calcium	58
2. Calcium per os	58
3. Un alpha	58
4. Vitamine D	59
5. Evolution	59
DISCUSSION	60
I. Discussion sur les résultats.....	60
1. Données épidémiologiques et facteurs de risque	60
2. Présentation clinique, biologique et radiologique.....	63
3. Traitement et évolution.....	67

II. Apports et perspectives de notre étude	68
III. Limites de notre étude	70
CONCLUSION	71
ANNEXES.....	73
ANNEXE 1 :	73
ANNEXE 2.....	74
ANNEXE 3.....	75
ANNEXE 4 :.....	76
ANNEXE 5 :.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	79

RÉSUMÉ :

RACHITISME CARENTIEL DE L'ENFANT EN FRANCE : UNE ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE MULTICENTRIQUE, ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

Introduction : Le rachitisme carentiel en calcium et/ou vitamine D est une pathologie rare chez l'enfant dont l'incidence augmente depuis 20 ans. L'objectif principal était de décrire les facteurs de risque, la clinique, les examens biologiques et radiologiques et les traitements mis en œuvre dans une cohorte d'enfants français avec rachitisme carentiel, suivis à l'hôpital de 1998 à 2019. Patients et méthodes : Les patients inclus avaient moins de 16 ans et répondaient aux critères de rachitisme carentiel. Résultats : 39 enfants (11 filles et 28 garçons) ont été inclus, majoritairement d'origine non caucasienne. La médiane d'âge au diagnostic était de 23 mois. La supplémentation en vitamine D n'était pas adéquate pour 77% des patients. Au diagnostic, les enfants présentaient une 25(OH)D basse (Médiane 6,5 ng/ml 2-42), des PAL augmentées (Médiane : 971UI/L 213-7382), une PTH haute (Médiane : 243 pmol/L 14-1317). La calcémie était inférieure ou égale à 1,8 mmol/L pour 13 d'entre eux (54% de symptômes sévères). Le motif de consultation le plus fréquent était les déformations osseuses (61,5%), dont la plus représentée était le *genu varum*. Des convulsions hypocalcémiques étaient retrouvées pour 18% des patients. La taille médiane était de -0,89 DS. Le signe clinique de rachitisme le plus retrouvé était le bourrelet métaphysaire. Deux enfants présentaient une cardiopathie dilatée. L'évolution était favorable après supplémentation vitaminique et calcique. Conclusion : Le rachitisme carentiel doit être dépisté surtout chez les jeunes enfants et à l'adolescence. Son principal facteur de risque est l'absence de supplémentation adéquate en vitamine D.

Mots clefs : Rachitisme carentiel, enfants, vitamine D, facteurs de risque, carence en vitamine D.

NUTRITIONAL RICKETS IN CHILDREN IN FRANCE: A MULTICENTER EPIDEMIOLOGICAL STUDY, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

Introduction: Nutritional rickets is rare in children but its incidence has increased for years.

The aim of this study is to describe the risk factors, the clinical, biochemical and radiological signs of it, and its treatments, in a French children cohort. Patients and methods: Patients included were younger than 16 years of age and had a diagnosis of nutritional rickets. A total of 39 children were included. Results: 39 children (11 females and 28 males) are included. Most of them were non-Caucasian. The median age at diagnosis was 23 months. The vitamin D prophylaxis was unadequate for 77% of them. At diagnosis, children presented a serum 25(OH)D low (Median 6,5 ng/ml 2-42), increased ALP (Median: 971UI/L 213-7382) and PTH (Median: 243 pmol/L 14-1317). The serum calcium level was below or equal to 1,8 mmol/L in 13 children (54% had severe symptoms). The most frequent clinical sign at diagnosis was bone deformations (61,5%) especially *genu varum*. Generalized hypocalcemic seizures was found in 18%. The median height was -0,89 DS. The most frequent clinical sign of rickets was epiphyseal swelling. Two children had a dilated cardiomyopathy. The rickets healed upon treatment with vitamin D for all the patients. Conclusion: It is important to prevent nutritional rickets especially in infants and teenagers, and population resulting from immigration. The main risk factor seems to be the lack of vitamin D prophylaxis.

Key words: Nutritional rickets, children, vitamin D, risk factors, vitamin D deficiency.

INTRODUCTION

Le rachitisme est une pathologie atteignant la minéralisation de la plaque de croissance chez l'enfant. Il se manifeste principalement par des déformations osseuses (cliniques et/ou radiologiques), et peut présenter des complications cardiaques et neurologiques. [1]

Le rachitisme carenciel en est la forme la plus courante, par déficit en vitamine D et/ou calcium.

C'est un problème de santé publique majeur dans le monde [1].

Suite à la supplémentation en vitamine D, il avait pratiquement disparu des pays industrialisés (supplémentation systématique en vitamine D en France, laits enrichis en Angleterre...).

Néanmoins, on note une augmentation de sa fréquence dans les pays en voie de développement et également dans les pays industrialisés depuis le début du XXIème siècle [2].

Il est difficile d'estimer l'incidence du rachitisme carenciel.

Bien qu'il existe des données sur les carences en vitamine D en France [3], il n'y a pas d'étude évaluant l'incidence du rachitisme carenciel et peu d'études sur l'épidémiologie du rachitisme dans la population pédiatrique.

Nous proposons donc une étude rétrospective descriptive française, multicentrique, afin d'étudier les populations à risque de rachitisme carenciel, la symptomatologie, les stratégies thérapeutiques et le mode d'évolution de cette pathologie.

GENERALITES

I. Synthèse et métabolisme de la vitamine D et du calcium

1. Vitamine D

Il existe deux sources de production de la vitamine D : endogène et exogène. [4]

La vitamine D2 est d'origine exogène, apportée par l'alimentation. (Tableau 1)

Tableau 1 : Sources de production de la vitamine D

Endogène	Exogène
Photosynthèse cutanée de vitamine D3 sous l'action des rayons ultraviolets Stimulée : <ul style="list-style-type: none">- Altitude- Latitude- Bord de mer ou neige Inhibée : <ul style="list-style-type: none">- Vêtements couvrants- Pigmentation cutanée- Pollution atmosphérique	Apports de 20 à 50 UI/jour dans l'alimentation de vitamine D2 et D3. Absorption dans l'intestin grêle proximal.

L'activation de la vitamine D en métabolite actif nécessite deux hydroxylations successives :

l'une d'origine hépatique, l'autre rénale. [2]

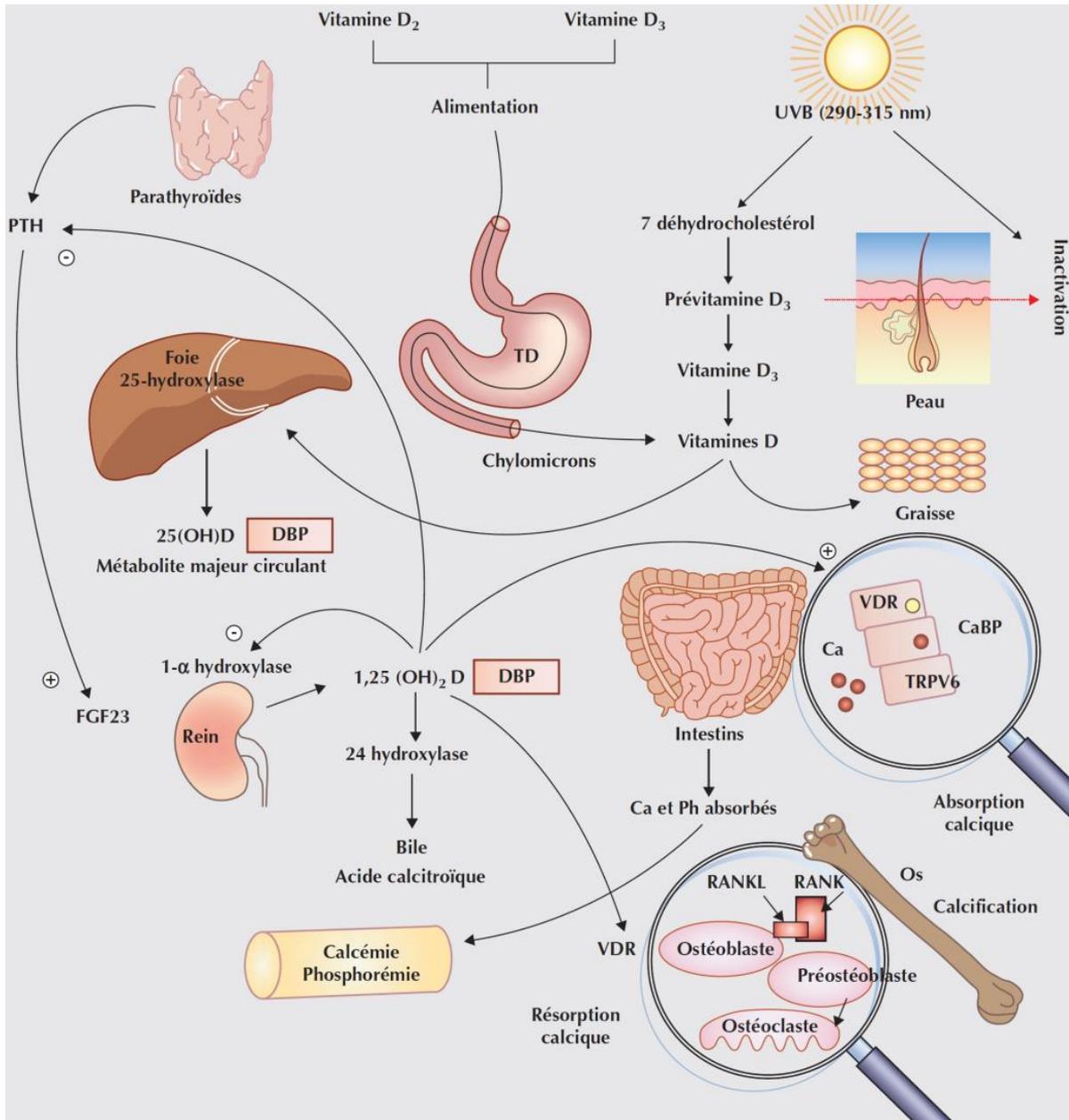
Sont produits la 25-hydroxyvitamine D qui constitue le stock en vitamine D de l'organisme, et

la 1,25-dihydroxyvitamine D, qui est le métabolite actif. La protéine porteuse de la vitamine D

« *vitamin D binding protein* » assure leur diffusion. La 1,25(OH)₂D sous sa forme active se fixe

sur son récepteur, le récepteur à la vitamine D « *vitamin D receptor* », VDR. Celui-ci permet l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et active la résorption osseuse. (Figure 1)

Figure 1 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D. [5]



UVB : rayons ultraviolets B ; PTH : parathormone ; TD : tube digestif ; DBP : D-Binding protein ; VDR : récepteur vitaminique D ; FGF : fibroblast growth factor ; Ca : calcium ; Ph : phosphore ; CaBP : calcium binding-protein.

Ainsi, la vitamine D permet le transport du calcium et du phosphore de l'intestin vers l'os et le système nerveux : elle est essentielle à la minéralisation de l'os en croissance, et au fonctionnement des cellules nerveuses qui nécessitent un apport régulier en calcium.

2. Calcium

La calcémie est surtout régulée par la PTH (qui permet une mobilisation de la calcémie sanguine et une excrétion du phosphore), la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Le phosphore et le magnésium jouent également un rôle dans son métabolisme. L'absorption du calcium s'effectue au niveau intestinal et rénal.

Le calcium contribue à la formation osseuse et est majoritairement stocké dans l'os.

II. Pathologie de la vitamine D

1. Définitions

On distingue :

- La carence en vitamine D, définie par un taux effondré en 25-OH vitamine D, inférieure à 12 ng/ml,
- L'insuffisance en vitamine D, définie par un taux insuffisant en vitamine D, compris entre 12 et 20 ng/ml,
- Et le rachitisme carenciel en vitamine D. [2]

Le rachitisme est un défaut de minéralisation de la plaque de croissance et de l'os chez l'enfant en développement. [6]

Sa cause principale est une carence d'apport en calcium et/ou vitamine D.

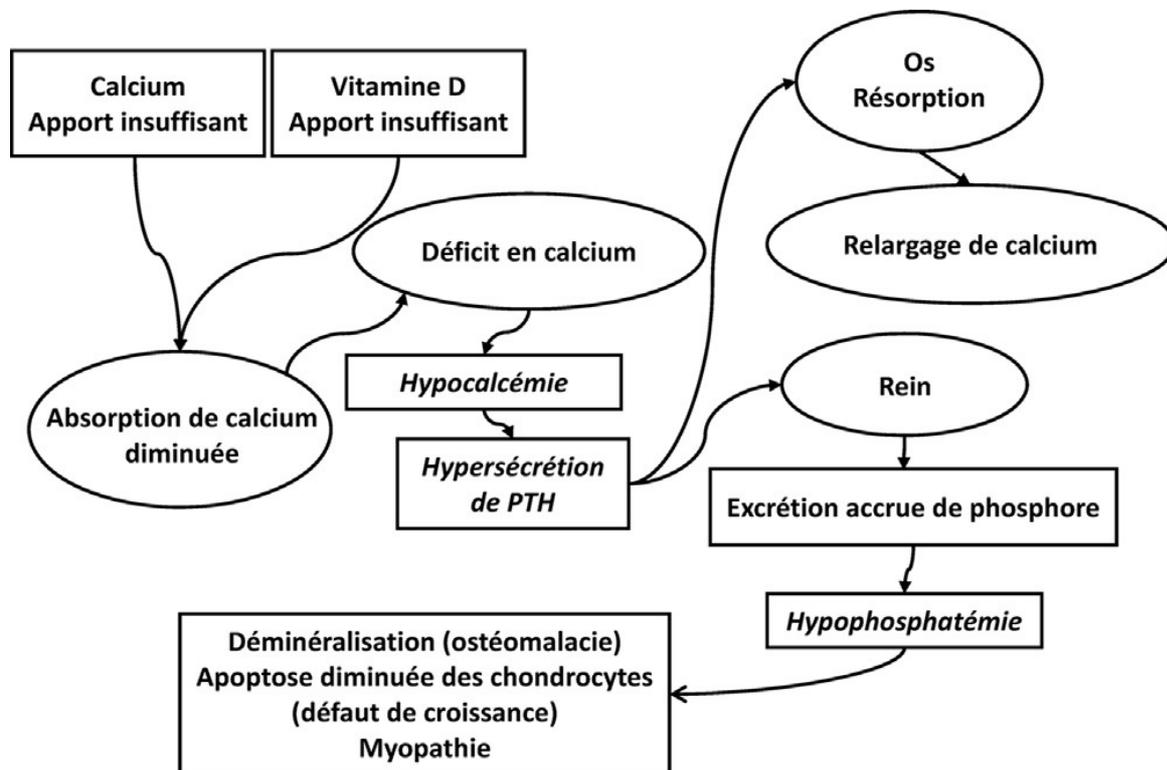
En France, la principale cause de rachitisme est la carence en vitamine D, le plus souvent induit par une insuffisance de l'apport endogène. Il est donc primordial d'apporter une

supplémentation exogène importante. Le centre de référence français recommande des taux de vitamine D sanguine > 75 nmol/l soit 30 ng/ml pour l'enfant.

Mécanismes et effets du rachitisme carentiel

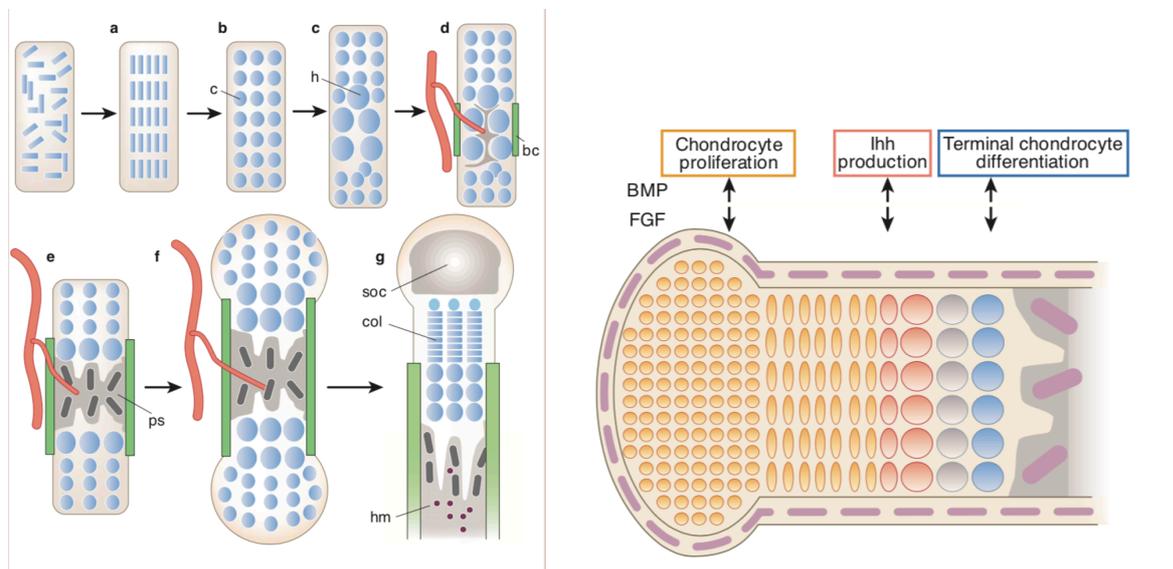
La vitamine D permet l'absorption du calcium et du phosphore. Un déficit en vitamine D entraîne donc une diminution de l'absorption du calcium et du phosphore. En cas de déficit en calcium, du fait soit d'un manque de calcium, soit d'un déficit de son absorption, on observe une hypocalcémie. Celle-ci va engendrer une réponse des glandes parathyroïdiennes afin d'augmenter le taux de calcium : c'est l'hyperparathyroïdie secondaire, aggravant l'hypophosphatémie, qui contribue de manière importante au défaut de minéralisation de l'os. En plus d'un défaut de minéralisation de la plaque de croissance et de l'os, le déficit profond en vitamine D a aussi des conséquences extra-osseuses, avec, dans les formes sévères, des atteintes cardiaques et neurologiques. (Figure 2)

Figure 2 : Physiopathologie du rachitisme carentiel [2]



Au niveau osseux, la croissance staturale s'effectue par l'ossification de la plaque de croissance des os longs et des vertèbres. Les chondrocytes présentent des étapes de prolifération et de différenciation (figure 3) et forment une matrice cartilagineuse. Les chondrocytes dernièrement différenciés subissent une apoptose, et la matrice cartilagineuse calcifiée est dégradée (par l'action de la matrice métallo-protéinase et la vascularisation). Elle est ensuite remplacée par des précurseurs ostéoblastiques qui construisent une matrice minérale, grâce aux calcium, phosphore, et aux phosphatases alcalines. [2]

Figure 3 : Formation osseuse endochondrale [7]



a: condensation de cellules mésenchymateuses. b : les cellules deviennent des chondrocytes
c : prolifération des chondrocytes qui deviennent hypertrophiques d : les cellules péri-chondrales adjacentes aux chondrocytes hypertrophiques deviennent des ostéoblastes e : ostéoblastes avec invasion vasculaire f : Prolifération des chondrocytes, les ostéoblastes sont précurseurs de l'éventuel os trabéculaire g : activité ostéoblastique, vascularisation, à l'extrémité de l'os, le centre d'ossification secondaire est formé par des cycles de chondrocytes hypertrophiques. [7]

En cas de rachitisme, le manque de phosphore provoque une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines plasmatiques. Le phosphore est essentiel pour l'apoptose des chondrocytes hypertrophiques, la croissance et la minéralisation.

On observe donc une anomalie de différenciation et de maturation des chondrocytes aboutissant à une désorganisation complète des colonnes de chondrocytes, [8] avec une matrice protéique peu minéralisée.

Le diagnostic peut être établi de la naissance à l'adolescence. Il est prédominant chez le jeune enfant, les besoins en vitamine D étant majeurs lors des périodes de croissance rapide. La clinique et les caractéristiques radiologiques diffèrent en fonction de l'âge.

2. Les facteurs de risque et prévention

Les facteurs de risque de rachitisme carenciel sont résumés dans le tableau 2. [6 ; 9]

Tableau 2 : Facteurs de risque de rachitisme carenciel

Facteurs maternels pendant la grossesse	Facteurs liés à l'enfant	Pathologies	Iatrogènes
<ul style="list-style-type: none"> - Déficit en vitamine D : carence d'apports, faible exposition à la lumière (UVB) - Carence d'apports calciques : précarité socioéconomique, régime pauvre en calcium 	<ul style="list-style-type: none"> - Alimentation pauvre en calcium/vitamine D - Absence de supplémentation en vitamine D - Faible exposition à la lumière 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie dermatologique gênant l'exposition solaire - Malabsorption, atteinte hépatique - Augmentation du catabolisme de la vitamine D (granulomatoses). 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticonvulsivants : Gardéna, Dihydan - Rifampicine - Ketoconazole - Corticoïdes oraux

La faible exposition à la lumière peut être due à : une pigmentation importante de la peau, le port de vêtements couvrants, des activités extérieures diminuées, une latitude > 60° toute l'année, une latitude > 30° en hiver, le brouillard, le froid, la chaleur, la pollution.

L'alimentation pauvre en calcium et en vitamine D regroupe : un allaitement maternel exclusif, un régime végétalien, un régime d'éviction des produits laitiers, pas de poisson gras.

La prévention du rachitisme carenciel repose sur : [6 ; 10]

- La supplémentation en vitamine D de la mère pendant la grossesse (Tableau 3)
- La supplémentation en vitamine D de l'enfant (Tableau 3)
- L'exposition solaire
- Des apports calciques suffisants (Tableau 4)

Tableau 3 : Apports de vitamine D recommandés en France [11] selon les recommandations du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie (2012)

	Par apport quotidien de vitamine D3	Par dose de charge de vitamine D3
Femme enceinte		80 ou 100 000 UI au début du 7 ^{ème} mois de grossesse
Nourrisson allaité exclusivement au sein	1000 à 1200 UI/jour	
Enfant <18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D	600 à 800 UI/jour	
Enfant <18 mois recevant un lait de vache non enrichi en vitamine D	1000 à 1200 UI/jour	En cas de doute sur l'observance, 80-100 000 UI/3mois
Enfant de 18 mois à 5 ans et adolescent		80-100 000 UI/3mois en hiver, ou 200 000 UI en une fois en cas de risque d'oubli

Tableau 4 : Apports calciques recommandés [11]

	Apports calciques
0-6 mois	200 mg/j
6-12 mois	250 mg/j
> 12 mois	500 mg/j

3. Diagnostic

A. Clinique

La symptomatologie est en lien avec les signes de rachitisme et les signes liés à l'hypocalcémie.

Les principaux signes de rachitisme sont les déformations osseuses. [9]

- Signes osseux de rachitisme :
 - Nourrisson : chapelet costal, nouures épiphysaires (poignet, cheville), douleurs osseuses, craniotabès, retard de fermeture des fontanelles, déformation des jambes (*genu varum/valgum*) apparaissant à la marche et entraînant des troubles de celle-ci.
 - Enfant plus grand : retard d'éruption dentaire, hypoplasie de l'émail dentaire, fragilité dentaire, caries précoces, douleurs osseuses, fractures spontanées.
 - L'élargissement métaphysaire des os longs est caractérisé par un épaissement des côtes (chapelet costal), des bourrelets des poignets et des chevilles, douloureux à la palpation.
- Signes extra-osseux
 - Musculaires : retard des acquisitions posturales et de la marche, hypotonie musculaire
 - Cardiaques : Cardiomyopathie
 - Retard de croissance
 - Pulmonaires : infections pulmonaires à répétition

- Hématologiques : anémie hypochrome ferriprive, hépatomégalie modérée, une splénomégalie, et plus rarement une hyperleucocytose avec myélocytose.
- o Hypocalcémie :
 - Convulsions
 - Hyperexcitabilité nerveuse (Chvostek, ROT vifs)
 - Tétanie

B. Radiologique

Les signes radiologiques sont : [9]

- Métaphyses, atteinte précoce et caractéristique du jeune enfant : élargissement en cupule convexe avec spicule latérale (toit de pagode) ; aspect irrégulier et flou, élargissement de l'interligne articulaire, bouchon de champagne des métaphyses chondrocostales. (Figure 4)
- Epiphyses, atteinte plus tardive : noyaux d'ossification irréguliers avec retard d'ossification ; aspect tigré, flou irrégulier.
- Diaphyses, atteinte tardive et plus volontiers rencontrée chez l'adolescent : déminéralisation avec amincissement cortical (du fait de l'hyperparathyroïdie secondaire, ce signe est retrouvé dans les rachitismes carenciels uniquement), diminution du rapport cortico-diaphysaire puis de la densité osseuse, fractures spontanées.
- Déformations, à tout âge : *genu varum/valgum* ; *coxa vara* ; scoliose.
- Vertèbres en double contour, ceinture pelvienne déformée avec risque de dystocie.

Figure 4 : Radiographies osseuses avec signes de rachitisme [9] [12]



Signes de rachitisme : Elargissement métaphysaire avec déformation en cupule, déminéralisation, aspect frangé et peigné de la ligne métaphysaire. Augmentation de la distance métaphyso-épiphyse. Epiphyse inférieure du radius irrégulière. Fracture fibula droite

C. Biologique

Les signes biologiques sont : [9]

- Calcémie normale ou basse
- Hypophosphatémie
- Calciurie effondrée
- PTH et Phosphatases alcalines élevées : Le taux de phosphatases alcalines doit être interprété en fonction de l'âge et du sexe du patient. Un taux élevé signe le rachitisme.
- 25OHD basse

Les signes biologiques et osseux sont repris dans le tableau 5, selon les différents stades d'évolution du rachitisme selon Fraser. [11]

Tableau 5 : Modifications biologiques et osseuses aux différents stades d'évolution du rachitisme carenciel selon Fraser [11]

Stades	Ca (sang)	PO ₄ (sang)	Ca (urine)	PO ₄ (urine)	PA	PTH	25(OH)D	Lésions osseuses	DMO
Stade 1	↓	N	↓↓	N	↑	N	↓	±	↓
Stade 2	N	↓	↓↓↓	↑	↑↑	↑↑	↓↓	++	↓↓
Stade 3	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	+++	↓↓↓

Ca : calcium, DMO : densité minérale osseuse, N : normal ; PA : phosphatases alcalines ; PO₄ : phosphorémie ; PTH : parathormone.

Ainsi, la phase 1 est marquée par une hypocalcémie, sans hyperparathyroïdie secondaire compensatrice.

Lors de la phase 2 s'effectue la réaction parathyroïdienne avec une augmentation de la PTH conduisant à une normalisation de la calcémie. Du fait de la baisse de phosphore par fuite urinaire, combinée à la vitamine D basse, apparaissent des lésions squelettiques (déformations osseuses...).

La phase 3 est marquée par une hypocalcémie, une hypophosphatémie avec des lésions osseuses importantes et une déminéralisation du squelette. [11]

4. Traitement

Les statuts en vitamine D et en calcium sont récapitulés dans les tableaux 6 et 7.

Tableau 6 : Tableau représentant le statut en vitamine D [10]

Taux de vitamine D	<30 nmol/l ou 12 ng/ml	30-50 nmol/L ou 12-20 ng/mL	>50nmol/L ou >20 ng/mL
Statut en vitamine D	Déficit	Insuffisance	Suffisance

Tableau 7 : Tableau représentant le statut en calcium [10] [18]

Taux de calcium	<300mg/j	300-500 mg/j	>500 mg/j
Statut en calcium	Déficit	Insuffisance	Suffisance

Le traitement curatif est constitué d'une supplémentation en vitamine D par forme orale (restauration plus rapide des stocks) : vitamine D3 si dose de charge, D2 ou D3 si dose quotidienne. [9]

Tableau 8 : Traitement curatif du rachitisme carenciel

Supplémentation en vitamine D	Dose quotidienne	Dose de charge
Naissance-12 mois	2000 UI/j	> 3 mois : 50 000 UI
12 mois- 12 ans	3000-6000 UI/j	150 000 UI en 2 prises
> 12 ans	6000 UI/j	300 000 UI en 2 prises
Supplémentation calcique		
< 12 ans	500 mg par jour	
> 12 ans	1000 mg par jour	

La supplémentation calcique est de 500 mg/j et doit être débutée avant la supplémentation en vitamine D. Il est nécessaire d'avoir des apports lactés quotidiennement (4-5/j), l'apport calcique alimentaire étant mieux absorbé.

L'efficacité du traitement est rapide, on observe une amélioration du bilan biologique avec normalisation des PAL en quelques semaines, une disparition des déformations osseuses en 3 à 6 mois.

Une fois le bilan biologique normalisé, il est important de maintenir un traitement préventif.

5. Les causes génétiques et acquises

Ce sont les autres causes de rachitisme. [2]

Apport de calcium normal (absence de déficit d'apport calcique alimentaire)

- Rachitismes par anomalies sur la voie de la vitamine D
- Carence sévère en vitamine D (25(OH)D effondrée)
- Déficit en 25-(OH)ase (rachitisme 25(OH)D-dépendant) (25(OH)D basse) (très rare)
- Déficit en 1-(OH)ase (rachitisme vitamino-dépendant) (1,25(OH)₂D basse) (très rare)
- Anomalie du récepteur de la vitamine D (rachitisme vitamino-résistant) (possible alopecie, 1,25(OH)₂D élevée) (exceptionnel)

Rachitismes hypophosphatémiques

- Rachitisme hypophosphatémique génétique (25(OH)D normale, hypophosphatémie, réabsorption du phosphore abaissée, inadaptée, 1,25(OH)₂D basse) (rare)
- Carence primitive et prolongée en phosphore (anorexie, antiacides chélateurs du phosphore) (hypophosphatémie, réabsorption du phosphore adaptée)

Carence en calcium isolée sévère (25(OH)D normale, déficit d'apport calcique alimentaire majeur)

Carence en calcium modérée et carence en vitamine D modérée (25(OH)D déficitaire, déficit d'apport calcique alimentaire)

Anomalie de l'apposition minérale : hypophosphatasie (phosphatases alcalines basses, calcémie, phosphatémie, 25(OH)D possiblement élevées) (très rare)

III. Prévalence

1. Données françaises

Le rachitisme carenciel avait fortement diminué en France après l'instauration de la supplémentation en vitamine D chez tous les nourrissons, avec une prévalence qui avait chuté de 17 à 1,7% chez les patients hospitalisés entre 1950 et 1984. [11]

Puis, en février 1992, l'autorisation d'enrichir en vitamine D les laits artificiels a été appliquée, ce qui avait permis une éradication quasi-totale du rachitisme. [11] (Les laits de consommation courante comportent 400 UI/L de vitamine D, les produits laitiers frais 50 UI/100g [13]). Cependant, seulement 17% des laits sont enrichis. [13]

De ce fait, en France, les apports oraux en vitamine D semblent insuffisants, ils sont de 2 mg/j entre 2 et 17 ans. [14] [15]

Or, la majorité des cas rapportés de rachitisme carenciel est due à un déficit en vitamine D. [1]

Il a été recommandé une supplémentation en vitamine D de 400 UI/j, parfois plus pour les sujets à risque. [16] [17]

Il n'y a pas d'étude française épidémiologique évaluant l'incidence du rachitisme. [6]

Dans la littérature, on retrouve plusieurs études s'intéressant à la carence en vitamine D et à ses facteurs de risque. [3]

Une étude a été réalisée auprès de 326 enfants français âgés de 6 à 10 ans et a mis en évidence une situation de déficit en vitamine D chez 3% d'entre eux, et d'insuffisance en vitamine D chez 34%. [3]

Une autre étude montrait que parmi 157 femmes en âge de procréer, 14% d'entre elles avaient un déficit en vitamine D < 12 ng/ml, ce qui est un facteur de risque de rachitisme carenciel chez l'enfant. [19]

L'équipe de E. Mallet [17] a réalisé une étude épidémiologique multicentrique nationale comportant 3240 enfants de moins de 6 ans, afin d'établir un traitement préventif pour étudier la supplémentation prophylactique en vitamine D. Dans cette étude, les enfants vivant dans le nord de la France avaient un taux plus bas de 25-OHD par rapport à ceux vivant dans le sud, avec un déficit augmenté l'hiver.

Les enfants recevaient des produits laitiers pour 95% d'entre eux. Seulement 38% bénéficiaient d'une supplémentation en vitamine D, et ceux qui n'en recevaient pas avaient un risque significativement plus élevé d'avoir un déficit en vitamine D à la fin de l'hiver. (OR 8.8, 95% CI 4.6–16.8).

Les prescriptions de vitamine D étaient pour 9,8% des enfants en dessous des seuils recommandés et pour 24% au-dessus des seuils recommandés. Seulement 15% des enfants âgés de 5 à 6 ans avaient une ordonnance de supplémentation en vitamine D. [17]

Le comité de nutrition de la société française de pédiatrie a donc établi en 2012 des recommandations de supplémentation en vitamine D afin de prévenir son déficit. [13]

2. Données internationales

Le rachitisme est un problème de santé publique dans le monde entier.

Actuellement, l'incidence du rachitisme carenciel estimée en Europe et en Amérique du Nord est d'environ 3/100 000 enfants tout âge confondu [20 ; 21 ; 22] par an. Les nourrissons représentent une population à risque avec une incidence annuelle qui atteint 5,8/100 000 chez les enfants de moins de 3 ans dans une étude danoise [20] et 7,5/100 000 chez les enfants de moins de 5 ans dans une étude anglaise [23].

Les nouvelles recommandations Nord-Américaines datant de 2011 préconisent un apport de 200 à 600 UI/j (15 mg/j) de 1 à 70 ans. Néanmoins, celles-ci ne sont satisfaites dans aucun pays occidental, même aux Etats Unis où il existe une supplémentation systématique des laits (420 UI/L), de même qu'au Canada (700 UI/L). Au Japon et dans les Pays du Nord dans lesquels il existe une forte consommation de poisson, les apports oraux en vitamine D restent sous le seuil recommandé. [11]

Au Danemark, la supplémentation en vitamine D de 10 µg/j était recommandée de 14 jours de vie à 12 mois pour les natifs danois, et jusqu'à deux ans pour les immigrants. Cette mesure n'avait pas suffi à éradiquer le rachitisme. Dans la cohorte décrite dans l'étude, seulement 24% des enfants prenaient la supplémentation. En 2005, la réglementation a donc été modifiée et la supplémentation de 10 µg/j a été préconisée pendant toute l'enfance pour les immigrants. [24]

La figure 5 représente les pays avec des cas de rachitisme carenciel depuis 1987.

La seconde étude [26], publiée 10 ans après la précédente, en 2016, est une revue de la littérature internationale mise à jour, et est axée sur la prévalence, les causes, les méthodes diagnostiques et les traitements mis en place dans le cadre de rachitisme carentiel.

De manière similaire à l'article de Thacher, la carence en calcium semble être incriminée dans les causes de rachitisme en Afrique et en Asie, particulièrement chez l'enfant de 1 à 16 ans, alors que le déficit en vitamine D prédomine en Amérique, Océanie, Europe et Moyen Orient.

Ces données sont reprises dans le tableau 9.

Tableau 9 : Prévalence et causes de rachitisme carentiel dans le monde

Continents	Selon article 2006 [25]		Selon article 2016 [26]	
	Prévalence	Causes	Prévalence	Causes
Europe	Haute	Déficit vitamine D	En augmentation	Déficit vitamine D
Afrique	Haute	Déficit en calcium et en vitamine D	Haute	Déficit en calcium et en vitamine D
Amérique	Basse	Déficit en vitamine D	En augmentation	Absence de supplémentation en vitamine D
Asie	Haute	Alimentation pauvre en calcium, déficit en vitamine D	Haute	Dans les régions rurales, déficit en calcium et vitamine D
Moyen Orient	Modérée	Déficit en vitamine D	En baisse en Turquie	Déficit en vitamine D Filles >>> Garçons
Océanie	Basse	Déficit en vitamine D	Basse	Déficit en vitamine D

Les nourrissons et les jeunes enfants sont des populations particulièrement à risque. On observe un deuxième pic situé lors de l'adolescence.

Lorsqu'on s'intéresse à la répartition géographique, le rachitisme est plus répandu dans les régions du Nord et en zone rurale (surtout pour des latitudes $>55^\circ$).

Dans certaines régions du monde, le déficit calcique est important (notamment en Afrique et en Asie), survient chez le jeune enfant, du fait d'apports calciques faibles ainsi que de la consommation d'aliments riches en acide phytique (graines, noix, légumes...), et en oxalate (épinards, haricots, patates douces...) interférant avec le métabolisme calcique en diminuant sa biodisponibilité.

Pour le déficit en vitamine D, il est connu que l'allaitement maternel sans supplémentation vitaminique, associé à une carence en vitamine D chez la mère, est un des principaux facteurs de risque de carence en vitamine D chez l'enfant. [1]

Le lait des mères africaines est significativement plus pauvre en calcium que celui des mères caucasiennes quel que soit le degré de supplémentation calcique. [27]

Dans certaines régions du monde comme le Moyen Orient, on observe un déficit en vitamine D plus marqué chez les filles que chez les garçons, qui peut être attribué à la faible exposition solaire de celles-ci (du fait de port de vêtements couvrants notamment). [25]

En Amérique du Nord, une corrélation avait été remarquée (non prouvée statistiquement) entre le début des campagnes de prévention contre les cancers cutanés prônant une faible exposition solaire et la réapparition de rachitisme carentiel. [25]

Dans les pays occidentaux, on peut également se poser la question de la place du régime alimentaire dans l'augmentation de l'incidence du rachitisme : obésité infantile grandissante [1] et régimes alimentaires restrictifs comme le végétalisme. [28]

Enfin, les flux migratoires provenant majoritairement d'Afrique, d'Asie et du Moyen Orient participent à l'augmentation de la prévalence du rachitisme dans les pays occidentaux.

PATIENTS ET METHODES

I. Schéma d'étude

Cette étude était une étude observationnelle descriptive, transversale, rétrospective.

Elle était multicentrique, française.

L'objectif principal était d'établir des données cliniques et paracliniques du rachitisme carenciel chez l'enfant en France.

Les objectifs associés étaient :

- Identifier les facteurs de risque de rachitisme carenciel
- Analyser les caractéristiques du rachitisme carenciel (symptômes, traitements administrés, délai de guérison) en fonction de l'âge et de l'intensité des symptômes présentés.

Le recueil hospitalier était standardisé.

Les données ont été étudiées de manière rétrospective.

La population d'étude était tous les enfants de 0 à 16 ans atteints de rachitisme carenciel hospitalisés ou suivis dans un centre de référence ou de compétence des maladies phosphocalciques dans le cadre de la filière de soins OSCAR (Réseau national des acteurs des maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage) de 1999 à 2019. 8 centres ayant accepté de participer avaient des patients suivis pour un rachitisme carenciel.

Cette étude a été acceptée par la CNIL selon la méthodologie de référence MR004.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Les enfants de 0 à 16 ans
- Avec un diagnostic de rachitisme clinique et/ou radiologique
- Avec une carence en calcium et/ou en vitamine D

Une lettre d'information a été envoyée aux familles pour lesquelles l'adresse postale était disponible. (Annexe 1)

2. Critères d'exclusion

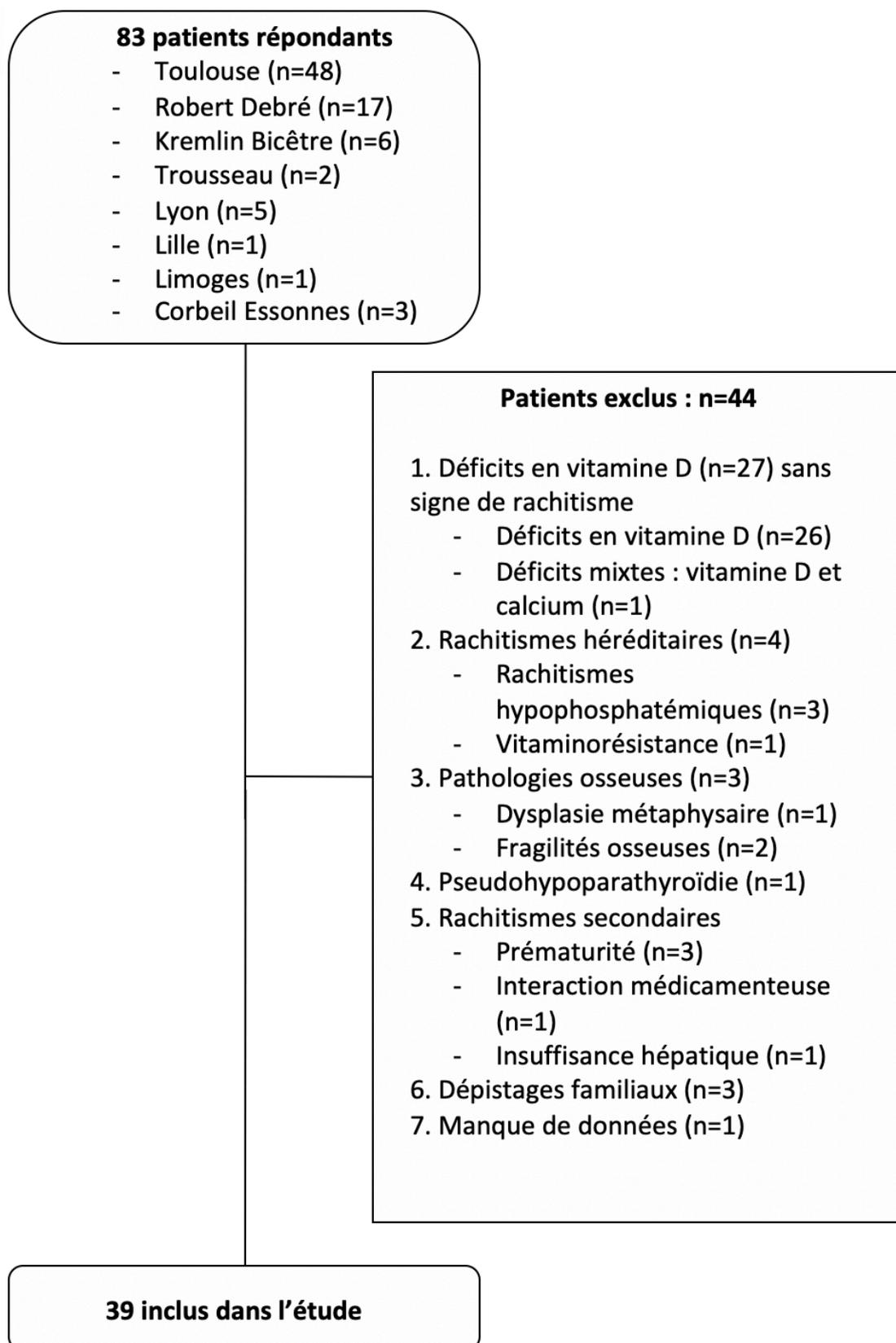
Les critères d'exclusion étaient :

- Rachitismes non carentiels : rachitisme hypophosphatémique, rachitisme vitamino-résistant (déficit en 1alpha-hydroxylase)
- Dysplasie osseuse
- Rachitismes secondaires : prématurité, traitement interférant avec le métabolisme de la vitamine D, pathologie hépatique, insuffisance rénale
- Patients issus de dépistage familial

3. Flow Chart

Le flow chart de l'étude est représenté sur la Figure 6.

Figure 6 : Flow chart de l'étude



III. Variables

Les variables relevées dans la population d'étude sont résumées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Variables étudiées dans la population d'étude

Données analysées	
Cliniques	Age au diagnostic
	Sexe
	Origine (caucasien/non caucasien)
	Nombre de frères et sœurs
	Antécédents personnels et familiaux
	Supplémentation vitaminique
	Données auxologiques : Poids, taille, périmètre crânien, IMC
	Développement psychomoteur
	Croissance staturo-pondérale
	Allaitement maternel
	Symptômes au diagnostic
	Signes cliniques de rachitisme
	Signes cliniques d'hypocalcémie
	ECG
Biologiques	Dans le sang : Calcémie totale, Calcémie corrigée, Calcémie ionisée, Phosphore, créatinine, PTH, PAL, 25(OH)vitD3, 1-25(OH)2D, NFS
	Dans les urines : Rapport calcium/créatinine

Radiologiques	Radiographies osseuses
	Echographie transthoracique
Traitement	Gluconate de calcium
	Calcium PO
	1-alpha
	Vitamine D
Evolution	Biologique : délai de normalisation des PAL
	Mesures de justice effectuées

IV. Recueil de données

Un appel à collaboration a été diffusé auprès des centres de référence et de compétence du métabolisme phosphocalcique français, membres de la filière OSCAR.

L'accès aux dossiers médicaux a été autorisé par le Département d'Information Médicale et par les chefs de service de service d'endocrinologie et néphrologie pédiatrique des centres de référence et de compétence du métabolisme phosphocalcique.

L'inclusion a été réalisée par les médecins des centres de compétence et de référence phosphocalcique pour les patients dont le codage de la synthèse d'hospitalisation était une pathologie phosphocalcique avec déficit en vitamine D de 1999 à 2019.

Le choix de la limite d'âge fixée à 16 ans lors de l'inclusion des patients a été décidé afin d'exclure les patients atteints d'ostéomalacie qui est la forme adulte du rachitisme.

Puis une deuxième sélection a été effectuée, en excluant les diagnostics différentiels et les patients qui avaient un grand nombre de données manquantes.

L'identité des patients a été anonymisée. Les données ont été recueillies sur les dossiers papiers et sur logiciel informatique à partir du courrier de sortie ou du courrier de consultation du patient adressé au médecin traitant. Les données ont été saisies sur site. Il s'agissait d'une simple saisie. Elles ont été informatisées sur un fichier Excel avec une protection de données (mot de passe), pour être stockées.

1. Données cliniques

La taille a été analysée en déviation standard en utilisant les normes françaises publiées par le centre de référence français de la croissance. Elle a été analysée selon les courbes Sempé pour tous les patients. [29]

L'origine ethnique a été définie en caucasien/non caucasien.

La croissance staturo-pondérale a été décrite comme normale, retardée (inférieure à -2DS), avec ralentissement statural-pondéral. L'analyse de la taille cible n'a pas pu être effectuée du fait d'un manque de données concernant les tailles parentales.

2. Données biologiques

Les données biologiques ont été effectuées dans les laboratoires hospitaliers du lieu de suivi de l'enfant ou dans les laboratoires de ville.

V. Analyse statistique des données

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages correspondants et les variables quantitatives à l'aide de la médiane et de l'écart interquartile.

Les sujets ont été partagés en deux groupes selon l'âge au diagnostic :

- Jeunes enfants âgés de moins de 2 ans inclus
- Enfants âgés de plus de 2 ans jusqu'à 16 ans

Deux sous-groupes ont été constitués au diagnostic selon l'intensité de la symptomatologie présentée à la première consultation ou hospitalisation :

- Symptômes modérés (déformations osseuses, douleurs osseuses, trémulations, ralentissement de la croissance staturo-pondérale, dénutrition)
- Symptômes sévères (convulsions, trouble de la conscience, choc cardiogénique avec anomalies ECG)

Pour analyser les symptômes au diagnostic, nous avons exclu les cas asymptomatiques (cliniques, biochimiques, radiologiques) diagnostiqués par cas index.

Les enfants ont été divisés en trois groupes en fonction de leur taux de vitamine D : inférieur à 12 ng/ml, entre 12 et 20 ng/ml, supérieur à 20 ng/ml.

Cette répartition a été établie selon le consensus et les recommandations dans la prévention et la prise en charge des rachitismes carenciels. [10]

Deux groupes ont également été réalisés en fonction du taux de calcémie totale au moment du diagnostic : inférieur ou égal à 1,8 mmol/L, supérieur 1,8 mmol/L.

Ce seuil a été décidé car une hypocalcémie inférieure ou égale à 1,8 mmol/L semble être la cause de symptômes plus importants. [6]

Des tests paramétriques et non paramétriques ont été réalisés pour les analyses univariées, selon les conditions de validité des tests et la nature des variables, afin d'étudier la relation la présentation sémiologique et d'une part l'âge au diagnostic et d'autre part la calcémie sanguine mesurée au diagnostic (Test de Student pour la comparaison des variables quantitatives et de Fisher pour la comparaison des variables qualitatives).

Il a été décidé de ne pas multiplier les tests afin d'éviter une inflation du risque alpha.

La valeur de $P < 0,05$ était considérée comme significative.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Excel (version 15.37) et le logiciel R (version 3.5.2).

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

Une cohorte de 39 patients a été analysée.

1. Genre, origine ethnique, âge au diagnostic

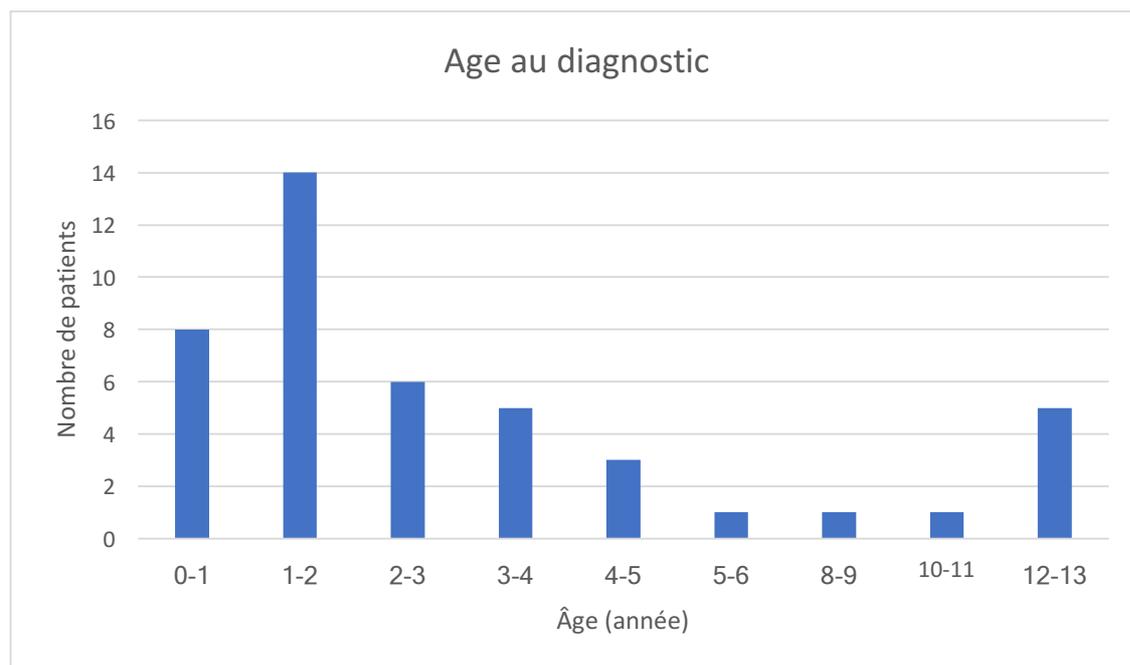
La population était constituée de 11 filles (28%) et de 28 garçons (72%).

La population était majoritairement d'origine non caucasienne (34 non caucasiens, 2 caucasiens, 3 dont l'information sur l'origine était indisponible). Parmi les enfants non caucasiens, 53% étaient originaires d'Afrique subsaharienne, 36% du Maghreb, 5,5% d'Asie, deux enfants étaient adoptés, originaires d'Europe de l'Est (Russie et Ukraine), l'âge de leur arrivée en France n'était pas connu.

L'âge au diagnostic avait une médiane de 23 mois. (Min : 2 mois, Max : 144 mois)

Dans la cohorte, 50% des enfants avaient moins de deux ans, 82% moins de 5 ans. La répartition des patients en fonction de l'âge est représentée sur la figure 7.

Figure 7 : Répartition des patients en fonction de l'âge au diagnostic



Lorsqu'on comptabilise le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année, on peut voir que sur la durée d'étude de 20 ans, 80% des enfants ont été diagnostiqués les neuf dernières années, suggérant une augmentation de fréquence, avec un pic d'incidence en 2017.

3. Contexte social

Parmi la population, une mesure sociale a été appliquée sur 9 enfants, soit 23% de la cohorte.

Parmi eux, on dénombre 4 informations préoccupantes (44,5%) dont une débouchant sur une AEMO, et 5 placements (55,5%).

Pour 8 patients de la cohorte était spécifiée l'absence de suivi médical.

4. Apports en calcium et vitamine D

A. Supplémentation en vitamine D

Les données étaient disponibles pour 77% des enfants.

Parmi eux, concernant la supplémentation en vitamine D, 3 groupes ont été définis :

- Supplémentation irrégulière dont la durée était inférieure à un an, ce qui concerne 8 patients (27%)
- Supplémentation régulière dont la durée était supérieure ou égale à 1 an, soit 7 patients (23%)
- Absence de supplémentation, retrouvée chez 15 patients (50%).

Lors du diagnostic de rachitisme carenciel chez leurs enfants, 5 mères ont eu un bilan phosphocalcique, 31 n'en ont pas eu, l'information étant manquante pour 3 d'entre elles.

Elles présentaient toute un déficit en vitamine D. L'une a été diagnostiquée d'une maladie cœliaque a posteriori.

Dans la cohorte, le déficit en vitamine D (<12 ng/mL) était présent chez 26 patients soit 76,5% de la population dont le taux de vitamine D était connu. Ceux-ci présentaient des symptômes modérés à sévères.

3 patients (soit 8,82%) avaient une insuffisance en vitamine D (vitamine D entre 12 et 20 ng/mL). Tous présentaient des symptômes modérés.

5 patients (soit 14,7%) avaient un taux de vitamine D établi comme suffisant (supérieur à 20 ng/mL). Tous présentaient des symptômes modérés.

B. Apports calciques

Dans le groupe des enfants dont l'âge était inférieur ou égal à 24 mois, 16 étaient allaités (soit 72,7%), il y avait 5 données manquantes. Parmi les enfants allaités, pour trois d'entre eux la durée de l'allaitement était supérieure à 18 mois, pour deux d'entre eux il était identifié comme « prolongé ». Lorsqu'on regarde la supplémentation en vitamine D chez ces enfants, 11 (50%) n'avaient pas eu de supplémentation en vitamine D et 7 (32%) avaient eu une supplémentation insuffisante (inférieure à un an) en vitamine D.

Il n'y avait pas de données concernant le déroulement de la diversification.

L'alimentation était jugée comme pauvre en calcium pour 16 enfants.

Parmi les enfants présentant une carence d'apports calciques, 6 d'entre eux (37,5%) avaient une alimentation pauvre en calcium, 2 d'entre eux (12,5%) suivaient un régime végétalien, 5 (31%) présentaient des allergies alimentaires nécessitant l'éviction de produits laitiers (APLV), 3 (19%) avaient une alimentation déséquilibrée hypercalorique pauvre en produits laitiers.

Les facteurs de risque potentiels de rachitisme carenciel dans notre cohorte sont repris dans le tableau 11.

Tableau 11 : Facteurs de risque potentiels de rachitisme et effectifs mesurés

Facteurs de risque potentiels	n/N (%)
Absence de supplémentation en vitamine D chez l'enfant	15/30 (50%)
Supplémentation sans respect des recommandations (supplémentation < 1 an) chez l'enfant	8/30 (27%)
Allaitement maternel exclusif	22/23 (95%)
Carence d'apports calciques chez l'enfant	16/30 (53%)
Absence de supplémentation en vitamine D chez la mère	13/15 (86,7%)

II. Présentation clinique, biologique, radiologique

1. Evaluation initiale

Le motif de la première consultation était des anomalies de l'os (déformations), des anomalies neurologiques (principalement des convulsions), des anomalies de la croissance (retard statural et dénutrition), et des anomalies biologiques. Les symptômes cliniques, biologiques et radiologiques et leur fréquence sont récapitulés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Symptômes cliniques, biologiques, radiologiques et effectifs mesurés

Motif de consultation		Effectif n/N (%)
Déformations osseuses		24/39 (61,5%)
Convulsions		7/39 (18%)
Anomalies de la croissance staturale		4/39 (10,5%)
Anomalies neurologiques modérées		2/39 (5%)
Anomalie biologique		1/39 (2,5%)
Dénutrition		1/39 (2,5%)
Symptômes cliniques / radiologiques		
Croissance	Retard de taille (<-2DS)	11/32 (34,4%)
	Ralentissement de la VC	10/32 (31%)
Retard psychomoteur		13/33 (39%)
Bourrelet métaphysaire		9/39 (23%)
Déformation des membres	<i>Genu varum</i>	12/39 (30,8%)
	<i>Genu valgum</i>	2/39 (5%)
Chapelet costal		12/39 (30,8%)
Anomalies dentaires		5/39 (12,8%)
Fractures non traumatiques		6/39 (15,4%)
Défaut de fermeture de la fontanelle		1/39 (2,5%)
Signes neurologiques	Convulsions	6/37 (16,2%)
	Hyperexcitabilité nerveuse (Chvostek, ROT vifs)	3/37 (8%)
Signes cardiaques : cardiomyopathie		2/39 (5%)
Signes respiratoires : laryngospasme		2/37 (5,4%)

Signes biologiques	
Calcémie (mmol/L)	Médiane : 2,1 mmol/l (min-max : 1,21-2,57)
Calcémie <2,2 mmol/L	20/39 (51%)
Calcémie < 1,8 mmol/L	14/39 (36%)
25OHD	Médiane : 6,5 ng/ml (min-max : 2-42)
<20 ng/ml	30/39 (77%)
<12 ng/ml	27/39 (69%)

Parmi les déformations osseuses, on retrouve :

- 9 non étiquetées (37,5%)
- 8 étaient des *genu varum* (33%)
- 4 chapelets costaux (17%)
- 2 *genu valgum* (8,5%)
- 1 fracture du membre inférieur (fracture tibiale) (4%)

Les signes neurologiques étaient des paresthésies des extrémités chez un adolescent et des clonies des membres supérieurs chez un bébé.

Concernant la croissance staturopondérale, la taille médiane était de -0,89 DS (min : -3,41-4,21). 11 patients avaient une croissance normale, régulière, en accord avec leur taille cible parentale. 11 patients présentaient un retard statural avec une taille inférieure à -2 DS. 8 patients avaient un ralentissement de la vitesse de croissance avec une prise staturale inférieure à 2 cm par an. Pour deux patients était noté un ralentissement statural sans information sur la vitesse de croissance. Il n'y a pas de données disponibles pour 7 d'entre eux.

13 patients présentaient un retard psychomoteur (39%), 20 avaient un développement normal (61%), 6 n'avaient pas de données disponibles.

Le retard psychomoteur était essentiellement défini par un retard d'acquisition de la marche. Parmi 17 données disponibles concernant l'âge d'acquisition de la marche, 8 enfants n'avaient pas acquis la marche après 24 mois.

4 enfants avaient des parents consanguins et ne présentaient pas de retard psychomoteur.

L'anomalie biologique retrouvée sur le bilan sanguin d'un patient était une augmentation isolée des phosphatases alcalines plasmatiques à 314 UI/L avec une insuffisance en vitamine D à 17 ng/ml. Cliniquement lors de la première consultation ont été observées des déformations osseuses chez ce patient.

Les anomalies dentaires regroupaient :

- Une fragilité de l'émail dentaire (2/5 soit 40%)
- Un retard d'éruption dentaire (2/5 soit 40%)
- Des hypoplasies dentaires (1/5 soit 20%)

3. Données biologiques

Les données biologiques sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Données biologiques pour la cohorte

Données biologiques	n/N	Médiane	IQR	Min-Max
Calcium total (2,2-2,6 mmol/L)	37/39	2,1	1,65-2,37	1,21-2,57
Calcium corrigé en fonction de la protidémie (2,2-2,6 mmol/L)	21/39	2,26	1,74-2,37	1,4-2,56
Phosphore (0,8-1,45 mmol/L)	38/39	1,3	1,002-1,468	0,46-2,43
PAL Les normes dépendent de l'âge et du sexe	36/39	971	670,8- 1733,8	213-7382
PTH (10-50 pg/mL)	35/39	243	121,5-407	14-1317
25OHD (20-100 ng/mL)	34/39	6,5	4-10,75	2-42

L'hémoglobine médiane était de 11,2 g/dL (7,3-13,9) avec un VGM médian à 77 fl (57-89,7).

La calcémie ionisée n'avait été mesurée que chez les patients se présentant pour des convulsions, avec une hypocalcémie inférieure à 1,8 mmol/L.

2. Examens cardiologiques

Concernant les explorations cardiologiques, 28 patients (72%) n'avaient pas eu d'ECG lors de la prise en charge, 11 (28%) en avaient eu un. Parmi ceux ayant eu un ECG, 3 avaient un allongement du QTc. Parmi les enfants présentant une hypocalcémie inférieure ou égale à 1,8 mmol/L à la prise en charge (n=13), 8 (61,5%) avaient eu un ECG dont le QTc était anormal pour 3 d'entre eux (37,5%) avec une médiane à 520 ms, 5 (38,5%) n'avaient pas eu d'ECG.

Pour 25 patients de la cohorte, l'échographie transthoracique n'avait pas été demandée (66%), pour l'un d'entre eux les données n'étaient pas disponibles. 13 patients de la cohorte ont eu une échographie transthoracique, pour deux d'entre eux elle avait été demandée devant la présence de souffle systolique à l'auscultation cardiaque. 2 enfants présentaient une cardiopathie dilatée (5%).

3. Examens radiologiques

Les signes radiologiques de rachitisme les plus fréquemment retrouvés étaient les anomalies métaphysaires (61,5%), puis la déminéralisation osseuse (28,2%).

Les signes radiologiques de rachitisme ont été comparés entre les deux groupes d'âge précédemment définis (inférieur ou égale à 24 mois, supérieur à 24 mois). Il existe une différence statistiquement significative concernant les fractures lors de la comparaison des deux sous-groupes d'âge avec $P= 0.027$. Les fractures pathologiques non traumatiques sont retrouvées dans le groupe inférieur ou égale à 24 mois exclusivement.

4. Comparaison entre les sous-groupes

A. Selon l'âge

Le tableau 14 récapitule les caractéristiques globales et les données biologiques entre les deux groupes d'âge.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces deux groupes concernant les symptômes présentés et les paramètres biologiques.

Tableau 14 : Comparaison des données cliniques et biologiques de deux groupes d'âge

Données cliniques et biologiques		Population globale N= 39	Age ≤ 24 mois N= 22	Age > 24 mois N= 17	P-value
Intensité des symptômes :	Modérés	31/39 (79,5%)	15/22 (68,2%)	16/17 (94,1%)	P = 0.1061
	Sévères	8/39 (20,5%)	7/22 (31,8%)	1/17 (5,9%)	
Déformations osseuses		24/39 (61,5%)	11/22 (50%)	12/17 (70,6%)	P = 0.3251
Convulsions		7/39 (18%)	6/22 (27,3%)	1/17 (5,9%)	P = 0.1125
Ralentissement staturopondéral		4/39 (10,5%)	3/22 (13,6%)	1/17 (5,9%)	P = 0.618
Anomalie biologique		1/39 (2,5%)	0/22 (0%)	1/17 (5,9%)	P = 0.4359
Signes neurologiques modérés		2/39 (5%)	1/22 (4,5%)	1/17 (5%)	P = 1
Dénutrition		1/39 (2,5%)	1/22 (4,5%)	0/17 (0%)	P = 1
Bourrelet métaphysaire		9/39 (23%)	7/22 (31,8%)	2/17 (11,8%)	P = 0.2512
Genu varum		12/39 (30,8%)	6/22 (27,3%)	6/17 (35,3%)	P = 0.7302
Chapelet costal		12/39 (30,8%)	8/22 (36,4%)	4/17 (23,5%)	P = 0.494
Anomalie dentaire		5/39 (12,8%)	2/22 (9,1%)	3/17 (17,6%)	P = 0.6362
Genu valgum		2/39 (5%)	1/22 (4,5%)	1/17 (5,9%)	P = 1
Défaut de fermeture de la fontanelle		1/39 (2,5%)	1/22 (4,5%)	0/17 (0%)	P = 1
Calcémie totale		Médiane : 2,1 IQR : 1.650-2.370	2,08	2,14	P = 0.2913
Calcémie corrigée		Mediane : 2,26 IQR : 1.740-2.370	2,25	2.32	P = 0.4128
Phosphore		Mediane : 1,3 IQR : 1,002-1,468	1,31	1,31	P = 0.6599
PTH		Mediane : 243 IQR : 121,5-407	267.30	232.00	P = 0.6203
PAL		Mediane : 971 IQR : 670,8-1733,8	1066	758	P = 0.4121
25OHvitD		Mediane : 6,5 IQR : 4-10,750	6	7	P = 0.3453

B. Selon la calcémie

Pour l'analyse de la calcémie, deux groupes ont été construits :

- Une calcémie totale inférieure ou égale à 1,8 mmol/L
- Une calcémie totale supérieure à 1,8 mmol/L

Des tests non paramétriques ont été effectués afin de comparer l'intensité des symptômes cliniques, les signes d'hypocalcémie et les traitements administrés entre le groupe calcémie inférieure ou égale à 1,8 mmol/L et le groupe calcémie supérieure à 1,8 mmol/L.

Les résultats des tests se trouvent dans le tableau 15.

Tableau 15 : Comparaison entre le groupe calcémie \leq à 1,8 mmol/L et le groupe calcémie supérieure à 1,8 mmol/L

Symptômes de rachitisme		Population globale n/N (%)	Ca \leq 1,8 N=13	Ca >1,8 N=24	P-value
Intensité	Modérée	31/39 (79,5%)	6/13 (46,2%)	23/24 (95,8%)	P = 0.0011
	Sévère	8/39 (20,5%)	7/13 (53,8%)	1/24 (4,2%)	
Signes d'hypocalcémie					
Chvostek		3/37 (8%)	2/13 (15,4%)	1/24 (4,2%)	P = 0.2527
Laryngospasme		2/37 (5,4%)	2/13 (15,4%)	0/24 (0%)	P = 0.1048
Convulsions		6/37 (16,2%)	5/13 (38,5%)	1/24 (4,2%)	P = 0.01023
Traitements					
Gluconate de calcium		12/37 (32,4%)	12/13 (92,3%)	0/24 (0%)	P <0,0001
Calcium per os		27/37 (72,9%)	13/13 (100%)	14/24 (58,3%)	P = 0.0067
Un alpha		14/37 (37,8%)	11/13 (84,6%)	3/24 (12,5%)	P <0,0001

Il y a de façon statistiquement significative plus de symptômes sévères dans le groupe hypocalcémie inférieure ou égale à 1,8 mmol/L.

On observe une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la présence ou non de convulsions. Il y a plus de convulsions dans le groupe calcémie inférieure ou égale à 1,8 mmol/L.

De plus, il existe une différence statistiquement significative concernant le traitement curatif : 92% des enfants ayant une calcémie inférieure ou égale à 1,8 mmol/L ont eu un traitement par Gluconate de calcium par voie intraveineuse, 100% ont eu par la suite du calcium per os, et ils ont plus reçu de traitement par un alpha que le groupe d'enfants ayant une calcémie supérieure à 1,8 mmol/L.

IV. Evolution sous traitement

1. Gluconate de Calcium

12 patients sur 39 ont eu un traitement par Gluconate de Calcium, soit 31%.

La durée médiane de traitement était de 3 jours (min-max : 1-12 jours).

Les posologies du traitement étaient variables.

2. Calcium per os

28 patients sur 39 ont eu un traitement par calcium PO (72%), 11 n'en ont pas eu.

La posologie médiane était de 500 mg par jour (min-max : 300-3000).

La durée médiane de traitement était de 6 mois (0,3-24).

3. Un alpha

14 patients sur 34 ont eu un traitement par un alpha (41%).

La posologie médiane était de 20 gouttes par jour (min-max : 3-80).

La durée médiane de traitement était de 60 jours (min-max : 6-180).

4. Vitamine D

Tous les patients ont eu une supplémentation en vitamine D.

Un patient a eu une supplémentation en vitamine D intra musculaire, 38 patients ont eu une forme orale. La fréquence d'administration était variable (forme quotidienne ou forme mensuelle).

5. Evolution

L'évolution clinique était favorable pour 38 des 39 patients.

Un patient a été perdu de vue.

Sur le plan clinique, il n'y a pas de données sur le développement psychomoteur des enfants, ni sur la croissance staturopondérale après supplémentation vitaminique.

Sur le plan biologique, le délai de normalisation des PAL était médian de 4,5 mois, les données n'étaient pas disponibles pour 13 patients.

Sur le plan radiologique, il n'y avait pas de données disponibles sur le délai de normalisation des lésions radiologiques de rachitisme.

DISCUSSION

I. Discussion sur les résultats

1. Données épidémiologiques et facteurs de risque

A. Genre

La cohorte est composée majoritairement de garçons (72%). Dans la littérature, il n'est pas décrit de prédominance de sexe dans les cohortes étudiées.

L'âge médian de diagnostic est de 23 mois, ce qui est cohérent avec les données de la littérature [24] selon lesquelles l'âge de diagnostic le plus fréquemment retrouvé est la petite enfance.

On observe également un deuxième pic de fréquence à l'adolescence.

Dans notre cohorte, deux patients ont été diagnostiqués entre 4 et 6 ans : ce sont deux patients adoptés dont l'âge d'arrivée en France n'est pas connu. Il n'a pas été possible de savoir si la date de diagnostic de rachitisme carenciel était corrélée avec leur arrivée.

Ces données sont cohérentes avec la physiologie du rachitisme : lors des périodes de forte croissance osseuse, les besoins en calcium et en vitamine D sont accrus, donc cela aggrave une carence préexistante.

Deux sous-groupes d'analyse ont été constitués en fonction de l'âge (inférieur ou égale à 24 mois, et supérieur à 24 mois). Les symptômes présentés lors de la prise en charge initiale et les signes cliniques de rachitisme ont été comparés entre ces deux groupes. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative observée.

Dans l'étude danoise [24], les nourrissons présentaient des signes cliniques caractéristiques de rachitisme. Les adolescents avaient des symptômes peu spécifiques, et présentaient peu de signe de rachitisme.

B. Origine ethnique

Il existe des données manquantes concernant l'origine ethnique des patients dans notre population, néanmoins, les données obtenues sont en faveur de celles retrouvées dans la littérature avec une prédominance de rachitisme chez les enfants d'origine non caucasienne. [25] [26]

De plus, les population subsaharienne (53%) et maghrébine (36%) étaient les plus représentées. Il n'a pas été retrouvé dans la cohorte de patient caucasien né en France.

Dans une étude anglaise, la prévalence du rachitisme chez les enfants de moins de 5 ans était élevée chez les enfants d'origine asiatique (38/100 000) ou africaine (95/100 000). [6] [23]

Effectivement, les doses de rayons ultraviolets nécessaires pour produire la même quantité de vitamine D au niveau cutané est 6 fois plus importantes chez les personnes à peau très pigmentée. [6]

Par ailleurs, dans certaines religions, les vêtements couvrants recommandés peuvent être impliqués dans la diminution de la synthèse de la vitamine D au niveau cutané. [6]

C. Apports en calcium/vitamine D insuffisants

Dans les données bibliographiques [1], la carence en vitamine D semble être la cause prédominante de rachitisme carenciel dans les pays occidentaux, ce qui est cohérent avec nos résultats. En effet, 77% des patients pour lesquels les données étaient disponibles n'avaient pas de supplémentation vitaminique adéquate en accord avec les recommandations.

De plus, l'allaitement maternel était prépondérant (72,7% des enfants de moins de deux ans dans les données disponibles), ce qui, couplé à l'absence de supplémentation vitaminique favorise la carence en vitamine D. Pour deux patients, l'allaitement maternel était catégorisé comme « prolongé ». La durée était spécifiée pour 6 enfants de la cohorte avec une durée médiane de l'allaitement maternel parmi eux de 18 mois.

Parmi les enfants allaités, 82% n'avait pas supplémentation vitaminique adaptée.

L'allaitement maternel n'est pas un facteur de risque indépendant de développer un rachitisme carenciel, mais on sait que le lait maternel est pauvre en vitamine D, et qu'une supplémentation est donc indispensable lors de l'allaitement maternel exclusif. Dans l'étude [24], 48% des patients issus de la population immigrée avaient un allaitement maternel prolongé, et aucun n'était supplémen-té. 24% des patients danois de moins de 2 ans avaient une supplémentation en vitamine D en accord avec les recommandations.

Par ailleurs, lorsqu'on s'intéresse à l'alimentation des patients suivis, 16 d'entre eux semblaient présenter une alimentation déséquilibrée avec des apports calciques non suffisants.

La plupart des cas identifiés de rachitisme carenciel était principalement liée à une carence en vitamine D (77% de la population dont les données étaient disponibles avait une insuffisance ou une carence en vitamine D) mais le rachitisme lié à la carence calcique ne peut pas être exclu.

Il a été spécifié pour trois patients une alimentation hypercalorique déséquilibrée avec une obésité supérieure à l'IOTF 35. On sait que les obèses constituent une population plus carencée en vitamine D. [25]

Par ailleurs, le mouvement grandissant de régimes alimentaires restrictifs en apports calciques comme le végétalisme peut également être considéré dans la réapparition du rachitisme. Cela a été décrit chez deux patients de notre cohorte. On retrouve ces données chez 4 patients végétaliens en Norvège. [28]

2. Présentation clinique, biologique et radiologique

A. Symptômes cliniques

Le symptôme prédominant au diagnostic était les déformations osseuses pour 61,5% de la population étudiée.

Une mauvaise croissance staturale était le motif de consultation dans seulement 10,5% des cas, alors que l'analyse des données auxologiques de la cohorte montre que 31% de la cohorte avait un ralentissement de la vitesse de croissance staturale et 34,4% un retard de taille.

Retard psychomoteur

Le retard psychomoteur concernait 39% des patients dont les données étaient disponibles. Il n'a pas été possible de savoir s'il avait régressé après la supplémentation vitaminique.

Néanmoins, il peut exister des biais de confusion dans l'analyse de celui-ci.

En effet, la consanguinité parentale était présente chez 4 enfants, inconnue pour 19 d'entre eux. De plus, la négligence parentale, décrite chez 3 enfants, l'absence de prise en charge médicale et la précarité, relatées chez 4 enfants, et l'adoption (deux concernés) peuvent également interagir avec le développement psychomoteur de l'enfant et peuvent être des facteurs confondants.

Dans la littérature, il est décrit que la carence en vitamine D peut induire une myopathie avec faiblesse musculaire à l'origine d'un retard des acquisitions motrices [30]. Cela pourrait être dû à l'action directe de la vitamine D au niveau du muscle [31].

Convulsions hypocalcémiques

Les convulsions hypocalcémiques au diagnostic ont été retrouvées chez 18% des patients.

Ce symptôme était majoritairement retrouvé chez les moins de deux ans, avec un âge médian de 10 mois (7mois-144mois).

Il n'a pas été possible de constituer deux sous-groupes d'analyse (convulseurs et non-convulseurs) parmi les enfants dont la calcémie était inférieure ou égale à 1,8 mmol/L et de comparer leurs données biologiques avec des tests statistiques, du fait du faible effectif. Toutefois, on peut constater que dans le groupe convulseurs, la médiane d'âge est inférieure à celle des non-convulseurs, le taux de calcium plasmatique est plus bas, la phosphorémie est plus haute, la PTH n'est pas plus élevée que chez les non-convulseurs. Cela avait été constaté de façon non significative dans une cohorte danoise [24], et les auteurs suggéraient la possibilité d'une hypoparathyroïdie fonctionnelle à moindre degré chez ces enfants qui développent des convulsions hypocalcémiques.

Dans cette même étude [24], les résultats sont similaires concernant l'âge de survenue précoce des convulsions hypocalcémiques. L'hypothèse est posée de la différence de maturation cérébrale entre les enfants et les adolescents qui expliquerait le fait que les enfants de jeune âge présentent plus de convulsions que les adolescents.

La prévalence des convulsions hypocalcémiques serait d'environ 3,5 par million d'enfant de moins de 15 ans présentant un rachitisme [32] au Royaume Uni. Celles-ci affectaient principalement les nouveau-nés (27%) et les nourrissons de moins de un an (87%). 82% des enfants était d'origine non caucasienne, et 55% était allaités exclusivement.

Dans la littérature internationale et particulièrement pour la population africaine, notamment dans les pays du Maghreb et en Turquie, le mode de découverte d'un rachitisme carenciel peut être pulmonaire avec une prédominance d'infections broncho-pulmonaires liées à la déformation de la cage thoracique engendrant une atélectasie. Ce symptôme n'est pas retrouvé dans notre population.

Atteinte cardiaque

Les signes cardiaques du rachitisme étaient rares : 3 enfants avaient un allongement du QTc, 2 enfants présentaient une cardiopathie dilatée.

Néanmoins, les explorations cardiologiques n'ont pas été réalisées chez tous les patients.

Pour ceux dont les données sont disponibles, 59% des patients n'avaient pas eu d'ECG, 66% n'avaient pas eu d'échographie transthoracique.

Dans la littérature, une série anglaise de 16 patients ayant présenté une cardiomyopathie sévère secondaire à une carence en vitamine D a été décrite, avec insuffisance cardiaque au diagnostic. [33] Le délai d'amélioration était de 12 mois. Une autre étude montre les risques de troubles du rythme chez l'enfant. En effet l'allongement du QT est présent chez 40 à 60% des enfants avec un rachitisme. [34] Nous retrouvons cet allongement du QTc avec une médiane à 520 ms dans chez trois patients du groupe hypocalcémie inférieure ou égale à 1,8 mmol/L.

Ainsi, il paraît important de dépister ces complications par la réalisation systématique d'un ECG et d'une échographie cardiaque dans le cadre du rachitisme.

B. Données biologiques

7 patients présentaient une hypophosphorémie < 0,8 mmol/L lors du bilan d'admission.

Cela témoigne d'un stade 2 ou 3 de Frasier, avec une diminution de l'absorption de phosphore par la carence en vitamine D. L'hypophosphatémie est aggravée par l'hyperparathyroïdie secondaire. [2]

Concernant la NFS, l'hémoglobine médiane était à 11,2, avec un VGM médian à 77 donc plutôt microcytaire. On sait que la carence en fer avec anémie est associée aux formes graves de

rachitisme carenciel, par son interaction avec le FGF23. Toutefois, le taux de ferritine dans la cohorte n'a pas pu être recueilli et donc analysé. [2]

Les signes biologiques de rachitisme ont été comparés en fonction des deux sous-groupes d'âge précédemment décrits. Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative.

Dans la littérature [26], le taux de phosphatases alcalines au diagnostic a été étudié chez un groupe d'enfants atteints de rachitisme carenciel. Une norme établie à 552 U/L apparaissait comme étant un bon outil de dépistage de rachitisme carenciel avec une spécificité de 97,4%. Cependant, chaque laboratoire doit établir ses propres normes. D'autres études [26] ont étudié le dosage de métabolites urinaires (phosphate urinaire et acide sébacique urinaire) dans la prise en charge diagnostique du rachitisme carenciel, avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 71%.

C. Données radiologiques

Le signe radiologique le plus fréquemment retrouvé était les anomalies métaphysaires (61,5% des patients). En comparant les signes radiologiques de rachitisme entre les deux groupes d'âge, une différence statistiquement significative a été retrouvée pour la présence de fractures. Il y a plus de fractures chez dans le groupe âge inférieur ou égal à 24 mois.

Dans la population nigérienne [26], les fractures survenaient lors de rachitismes carenciels sévères.

Dans la littérature [26], il est retrouvé que les atteintes radiologiques de rachitisme les plus décrites sont l'élargissement métaphysaire. Un score de gravité radiologique a été évalué chez des enfants atteints de rachitisme carenciel au diagnostic et pendant le traitement. Il permettait

de déterminer le moment de la résolution radiologique à l'aide d'un modèle de régression linéaire.

3. Traitement et évolution

Dans notre étude, le gluconate de calcium a été administré chez 92% des patients ayant une hypocalcémie inférieure ou égale à 1,8 mmol/L, ce qui est conforme aux recommandations. [6] En effet, il est recommandé d'assurer un apport calcique IV régulier de 1g/m²/24h de Ca élément. [35]

Une supplémentation en calcium en forme orale était prescrite chez 28 patients, avec une posologie médiane de 500 mg. Selon les recommandations, il est possible d'associer 0,5 à 1g/jour de calcium à la vitamine D pendant deux semaines pour éviter une hypocalcémie par fixation osseuse du calcium. [35]

Il est décrit que le rachitisme carenciel guérit plus rapidement quand la supplémentation en vitamine D est couplée avec une supplémentation calcique. [26] Dans notre cohorte, tous les patients ont eu de la vitamine D lors de leur prise en charge, les posologies étaient variables et n'étaient pas toutes en accord avec le consensus sur la vitamine D qui établit des apports quotidiens entre 400 UI chez les jeunes enfants et 600 UI chez les plus âgés. [36]

85% des patients ayant une calcémie inférieure ou égale à 1,8 mmol/L ont été traités par un alpha lors de la prise en charge. Ce traitement était à visée hypercalcémiant, et était plus donné dans le groupe hypocalcémie sévère de façon statistiquement significative.

L'évolution était favorable pour tous les enfants de la cohorte.

Dans une revue de la littérature [6], des décès avaient été notés chez 5 fœtus et 3 nouveaux nés dans le cas de rachitisme congénital.

II. Apports et perspectives de notre étude

Notre étude semble montrer que le rachitisme carenciel en calcium et/ou vitamine D touche de façon prépondérante une population cible : les personnes d'origine non caucasienne sont plus particulièrement à risque, de même que les nourrissons et les adolescents. De plus, un niveau socio-économique bas semble également être un facteur de risque de cette pathologie. Il est donc important d'axer la prévention du rachitisme et son dépistage auprès de ces populations cibles.

Par ailleurs, la prise en charge diagnostique et thérapeutique ne semble pas optimale. En effet, dans notre cohorte, les explorations cardiologiques lors de la découverte d'un rachitisme carenciel ont rarement été réalisées : il paraît donc important de standardiser la prise en charge initiale de ces patients. Un électrocardiogramme doit être réalisé devant toute hypocalcémie, et une échographie transthoracique devant tout rachitisme.

En outre, le bilan biologique phosphocalcique chez la mère a peu été effectué, alors qu'il est préconisé de dépister des carences maternelles et de les traiter.

Enfin, le traitement n'apparaît pas standardisé : la durée du traitement substitutif est variable avec des écarts importants entre les valeurs minimales et maximales. Les posologies du traitement sont également variables. 85% des patients présentant une calcémie inférieure ou égale à 1,8 mmol/L lors de la prise en charge ont reçu un traitement par un alpha. Or celui-ci présente peu d'intérêt dans la prise en charge thérapeutique du rachitisme carenciel, la PTH augmentée permet déjà l'hydroxylation de la vitamine D. On peut discuter de son intérêt en cas de doute diagnostique, puisque c'est le traitement des rachitismes d'origine génétique.

Notre étude permet d'établir des données épidémiologiques chez les enfants français atteints de rachitisme carenciel, ce qui n'avait encore jamais été fait.

Ainsi, le rachitisme carenciel est une pathologie dont l'incidence augmente, et il est important de savoir le diagnostiquer et l'évoquer. Les indications du dépistage de la carence en vitamine D doivent donc être élargies, et particulièrement dans les populations à risque : les immigrants, les enfants de bas âge, les adolescents chez qui les signes sont aspécifiques.

Le principal facteur de risque reste l'absence de supplémentation en vitamine D, dès la grossesse et pendant l'enfance. L'exposition solaire et les apports alimentaires ne semblent pas suffisants dans la majorité des cas, et il faut donc proposer une politique de supplémentation.

Il est important d'encourager les parents à respecter les recommandations de supplémentation vitaminique, et les praticiens à la prescrire durant toute la période de croissance.

Les formes rares doivent être adressées vers le réseau des maladies rares du métabolisme phosphocalcique.

III. Limites de notre étude

Tout d'abord, l'inclusion initiale peut induire un biais de mémorisation (le recueil de données étant basé sur la capacité des praticiens à se rappeler de leurs patients suivis avant l'informatisation des données) et de sélection : la liste des patients a pu ne pas être exhaustive.

De plus, le mode de recueil sur dossiers médicaux n'a pas permis d'obtenir certaines données, comme par exemple la taille parentale, la quantification des apports calciques et la durée de l'allaitement maternel. Certains paramètres biologiques n'étaient pas disponibles sur le courrier de sortie d'hospitalisation ou de consultation : la calcémie corrigée et la calcémie ionisée n'ont pas été analysées du fait du fort taux de données manquantes. Des données comme l'observance médicamenteuse n'ont pas été retrouvées, ce qui peut induire un biais de confusion, notamment dans l'analyse de la normalisation des données biologiques et radiologiques des patients.

Les données manquantes sont un problème récurrent dans les études épidémiologiques rétrospectives. [37]

Par ailleurs, notre étude a manqué de puissance du fait du petit effectif de la population étudiée. Il n'a pas été possible de constituer deux sous-groupes de cas index et de cas diagnostiqués par dépistage familial du fait de l'effectif restreint de ceux-ci.

Nous n'avons pas pu réaliser d'analyses en sous-groupes en distinguant le groupe non caucasien du groupe caucasien du fait du faible effectif de ce dernier.

Les analyses effectuées ont été exploratoires.

L'analyse statistique des variables qualitatives binaires a été calculée avec le test de Fisher, ce qui induit une perte de puissance. Le test de Chi² n'a pas pu être réalisé du fait du faible effectif de la cohorte.

CONCLUSION

Le rachitisme carentiel connaît une augmentation de son incidence depuis quelques années.

Il n'y a pas d'étude française permettant de connaître son incidence.

Nos résultats montrent que la population la plus touchée est les enfants en bas âge, ainsi que les adolescents d'origine non caucasienne. En France c'est majoritairement l'atteinte osseuse qui est décrite. Les symptômes les plus graves sont essentiellement cardiaques et neurologiques.

La variété des signes cliniques et leur intensité sont un challenge pour le diagnostic et le dépistage du rachitisme. Le traitement préventif et curatif repose sur la supplémentation en vitamine D et en calcium, il paraît nécessaire d'assurer une supplémentation couplée pour une meilleure efficacité.

Le rachitisme carentiel constitue donc un problème de santé publique en France et dans le monde, l'enjeu actuel est d'axer la prise en charge sur la prévention de celui-ci. C'est un problème multifactoriel qui a des conséquences en matière de morbi-mortalité, et de séquelles à long terme. Les formes rares doivent être adressées vers le réseau des maladies rares du métabolisme phosphocalcique.

THÈSE SOUTENUE PAR : Claire FLOT

TITRE :

RACHITISME CARENTIEL DE L'ENFANT EN FRANCE : UNE ETUDE
EPIDEMIOLOGIQUE MULTICENTRIQUE, ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET
THERAPEUTIQUES

CONCLUSION :

Le rachitisme carenciel connaît une augmentation de son incidence depuis quelques années. Ce travail représente une cohorte française suivie pour un rachitisme carenciel, permettant d'étudier les facteurs de risque de rachitisme, les principaux symptômes cliniques, biologiques et radiologiques, et les options thérapeutiques.

Nos résultats montrent que la population la plus touchée est les enfants en bas âge, ainsi que les adolescents d'origine non caucasienne. Du fait de l'atteinte de cette tranche d'âge, les symptômes peuvent être non explicites (chez les petits) ou aspécifiques (chez les adolescents).

En France c'est majoritairement l'atteinte osseuse qui est décrite. La gravité des symptômes est essentiellement cardiaque et neurologique. Il est intéressant de noter que la gravité du tableau clinique ne dépend pas uniquement du taux de vitamine D à la prise en charge.

La variété des signes cliniques et leur intensité est un challenge pour le diagnostic et le dépistage du rachitisme. L'augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques est un bon marqueur biologique, même si le diagnostic radiologique reste le gold standard. Il serait intéressant d'établir un score de gravité radiologique validé, afin d'améliorer l'évaluation clinique de ces patients. Le traitement préventif et curatif repose sur la supplémentation en vitamine D et en calcium, il paraît nécessaire d'assurer une supplémentation couplée pour une meilleure efficacité.

Le rachitisme carenciel constitue un problème de santé publique en France et dans le monde et l'enjeu actuel est donc d'axer la prise en charge sur la prévention de celui-ci. C'est un problème multifactoriel et a des conséquences en matière de morbi-mortalité, et de séquelles à long terme.

Il est important de savoir l'évoquer, de le diagnostiquer, de prévenir les carences vitaminiques maternelles, de proposer un dépistage familial chez les sujets à risque, et de s'intéresser aux apports calciques alimentaires, afin de proposer une supplémentation calcique et vitaminique adéquates. Les formes rares doivent être adressées vers le réseau des maladies rares du métabolisme phosphocalcique. Il est essentiel que les praticiens prescrivent la supplémentation chez tous les enfants, et particulièrement pour les populations à risque.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 22/11/2019

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Dominique PLANTAZ

ANNEXES

ANNEXE 1 :

Notice d'information des patients

Hôpitaux de Toulouse



Notice d'information des patients

Titre de la recherche: Etude du rachitisme carentiel chez l'enfant de 0 à 16 ans en France
Acronyme : RACAD
Investigateur: Dr EDOUARD

Etablissement responsable du traitement des données : CHU de Toulouse Hôtel Dieu 2 rue Viguierie TSA 80035 31059 Toulouse cedex 9

Madame, Monsieur,

Nous organisons une recherche sur le rachitisme carentiel chez l'enfant de 0 à 16 ans en France. Nous souhaitons vous solliciter pour participer à cette recherche et nous vous présentons ici les modalités de cette recherche afin que vous puissiez vous décider en toute connaissance de cause.

Cette recherche n'a pas d'influence sur la prescription médicale et la prise en charge dont votre enfant bénéficie et est basée sur l'exploitation de vos données obtenues au cours de votre suivi dans la cadre du soin

Le but de la recherche est de recenser les cas de rachitisme carentiel chez l'enfant de 0 à 16 ans en France, d'identifier les facteurs de risque, de répertorier les complications (neurologiques, cardiologiques, osseuses), et d'analyser les traitements mis en route et le délai de guérison après traitement

Méthodologie : recueil rétrospectif des données durant l'hospitalisation et le suivi des soins sur les paramètres cliniques, biologiques, radiologiques, échographiques et le traitement mis en place.

Durée : c'est un recueil rétrospectif, la durée totale de la recherche est du diagnostic à la guérison du patient.

Contraintes : Aucunes

Avant de donner votre non opposition à votre participation à cette recherche, vous pouvez prendre le temps de réflexion que vous souhaitez.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Si vous refusez de participer, cela n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge habituelle.

Vous pouvez si vous le désirez interrompre votre participation à l'étude à tout moment sans avoir à en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins qui seront dispensés à votre enfant.

Hôpitaux de Toulouse



Si vous acceptez de participer à cette recherche, les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le responsable du traitement des données, ainsi qu'éventuellement le représentant de la Commission Nationale Informatique et Liberté, auront accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Dans le cadre de la recherche à laquelle le Dr EDOUARD vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales concernant votre enfant seront transmises au responsable de la recherche en France. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales (1^{ère} lettre du nom et 1^{ère} lettre du prénom).

Tous les résultats obtenus dans cette recherche resteront confidentiels, en accord avec les règles de la loi du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement automatisé des données de santé. Vous avez bien noté que votre droit d'accès et de rectification prévu conformément à la loi Informatique et des Libertés (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiée par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016) pourra s'exercer à tout moment auprès du Docteur EDOUARD, service d'endocrinopédiatrie du CHU de Toulouse (Tel : 05 34 55 85 55) ou du Délégué à la Protection des Données du CHU de Toulouse.

Vous acceptez que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité de la personne responsable du traitement des données.

Vous avez droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant votre santé, détenues par ou la personne qualifiée en charge de votre suivi.

Votre non opposition ne décharge en rien le responsable de la recherche de ses responsabilités à votre égard.

Votre médecin (Dr Tél :) est à votre disposition pour vous apporter toutes les précisions complémentaires que vous souhaitez.

Date d'information et de remise de la présente notice au patient :/...../.....

Le patient ne s'est pas opposé à participer à cette recherche

Investigateur : DR EDOUARD

Signature :

ANNEXE 2

Exemples de prévalence de rachitisme carenciel en Afrique, Moyen Orient, Asie. [1]

Country	Year	Rate%	Sample	Method
Mongolia [13]	1998	70	P < 5 years	Rickets signs
Tibet [14]	1994	66	P < 2 years	Rickets signs
Ethiopia [15]	1997	42	H* < 5 years	X-rays
Yemen [16]	1987	27	V < 5 years	-
Turkey [17]	1994	10	P < 3 years	-
Nigeria [18]	1998	9	P < 3 years	Rickets signs
Iran [19]	1975	15	H < 5 years	X-rays
China [20]	1977-83	47	P < 3 years	Rickets signs
		3.7		X-rays/biochem
The Gambia (West Kiang) [21]	2007	3.3	P < 18 years	Rickets signs
		0.6		Physician exam
Bangladesh (Chittagong) [22]	2008	2.2	P < 16 years	Rickets signs
		1.0		X-rays

P: population sample, H: hospital-based sample, H*: children admitted to hospital with pneumonia, V: children attending for vaccination.

ANNEXE 3

Récapitulatif des prévalences et des causes de rachitisme carenciel selon [25]

Pays	Prévalence	Causes
Europe	Inconnue	Déficit en vitamine D (Déficit maternel en vitamine D, allaitement maternel, peu d'exposition solaire)
Moyen Orient		Déficit en vitamine D et en calcium (alimentation pauvre en calcium, peu d'exposition solaire)
Arabie Saoudite	Prévalence 68/100 000	Déficit en calcium
Koweït	103 enfants décrits	Déficit en calcium
Yémen	27% des jeunes enfants étudiés	Déficit en calcium
Jordanie	11% des enfants hospitalisés	Déficit en calcium
Emirats		Déficit en vitamine D (peu d'exposition solaire)
Turquie	6% en 1998	Déficit en vitamine D (Strontium de l'alimentation)
Inde		Déficit en calcium (Excès fluorure, pollution)
Bangladesh	Prévalence : 1,2% des 1-4 ans selon une étude, 0,9% de rachitisme radiologique	Déficit en calcium
Pakistan	<2 %	
Chine	Nord Est dans une région rurale : 49,3% des 7-12 mois Prévalence 12-24 mois : 3,7%	
Mongolie	441 enfants de 0 à 60 mois : 69,8% de rachitisme clinique	
Japon	Quelques cas	Arrêt supplémentation en vitamine D
Afrique	Elevée	<2 ans : déficit en vitamine D > 2 ans : déficit en calcium (Aliments riche en acide phytique)
Amérique du Sud		Déficit en vitamine D et calcium
Amérique du Nord	En augmentation	Déficit en vitamine D (Concomitant à la campagne de prévention des cancers de la peau)

ANNEXE 4 :

Récapitulatif des prévalences et des causes de rachitisme carenciel selon [26]

Pays	Prévalence	Causes
Corée du Sud	35 cas, âge moyen 7,5 mois	Déficit en vitamine D, AM exclusif
Japon	9/100 000	Déficit en vitamine D et calcique (1/3 : Régime restrictif sévère)
Chine	Prévalence : 3,7%	Déficit en vitamine D, Zone rurale
Tibet	30% des 1-5 ans : 1 signe clinique de rachitisme	
Mongolie	21,8% de carence sévère en vitamine D dont 50% de rachitisme	
Bangladesh	8% des moins de 10 ans	Déficit en calcium
Inde	77% de carence sévère en vitamine D dont 16,4% de rachitisme	
Turquie	0,1% des < 3 ans en 2008	
Arabie Saoudite	Cohorte d'ado avec PAL augmentées : 40% de rachitisme	
Iran	414 adolescentes : 10,6% de rachitisme	
Nigéria	Incidence : 6,4/1000/an des 1-3 ans	
Gambie	0,05% des moins de 5 ans	
Kenya	82 enfants	AM exclusif
Congo	194 enfants	
Malawi	20	
Afrique du Sud	59	
Danemark	Incidence : 2,9/100000 de 0 à 15 ans de 1995 à 2005	Déficit en vitamine D
UK	3,2/100000 < 15 ans	Déficit en vitamine D
Canada	Incidence annuelle de 2,9 cas/100000	
USA	Minnesota : Incidence= 24,1/100000 < 3 ans pour la décennie 2000	
Australie	126 cas	70% allaités
Nouvelle Zélande	10 cas	

ANNEXE 5 :

Exemples de rachitisme carentiel dans la littérature

Dans les pays occidentaux :

Pays	Article	Nombre de cas	Age moyen	Symptômes
Canada	[22]	104 de 2002 à 2004 Incidence 2,9 pour 100000	1,4 ans	19% d'hypocalcémie
Canada	[38]	46 de 2003 à 2015		
Nouvelle Zélande	[39]	58 cas de 2010 à 2013	1,4 ans	Convulsions hypocalcémiques : 16 % RPM, RC, anomalies squelettiques
Nouvelle Zélande	[40]	18 cas (12 origine ethnique indienne)	Mediane: 12 mois	Convulsions hypocalcémiques (plus de la moitié), déformations des membres inférieurs
USA	[41]	4 (3 afro-américains)		1 convulsion hypocalcémique, 1 pneumonie, 2 déformations MI
USA	[42]	9 (non caucasiens)		
Norvège	[28]	4		Hypocalcémie, 3 convulsions ou tétanie
USA	[43]	7 cas (4 non caucasiens)		
USA	[44]	5 (3 blacks, 2 natifs Alaska)	11-20 mois	Convulsions, déformations des jambes, retard de croissance
Australie	[18]	398 (98%: La peau foncée, 75% réfugiés)	Median: 6,3 ans	12% Hypocalcémie 16,8% déformations osseuses
USA	[45]	166 (83% afroaméricains)	4-54 mois	
Danemark	[46]	40 (100% immigrants) 31: < 4 ans 9: 9-15 ans	Entre 0,5 et 15 ans	Déformations des jambes, trouble de la marche, 2 convulsions, ado : articulations douloureuses
Angleterre	[47]	138		
Norvège	[48]	42 (93% immigrants non occidentaux)	1,4 ans	
Canada	[49]	17, 100% Asie/afrique	7-33 mois	2 convulsions hypocalcémiques Tous : élargissement des extrémités

En Asie, Afrique, Amérique

Pays	Article	Nombre de cas	Age moyen	Symptômes
Tunisie	[50]	18 cas	10 mois	Convulsions (6) Déformations osseuses (3) Bronchopneumopathies récidivantes (2) Tétanie (1) Fortuite (3)
Maroc	[51]	24 cas	22,5 mois	6 cas bronchopneumopathie, 5 détresse respiratoire, 2 convulsions, 2 fractures, RPM 9
Ethiopie	[52]	157 cas	<3 ans	
Soudan	[53]	41	42% <1 an	1 convulsion hypocalcémique 3 ichtyoses
Kuwait	[54]	250 cas	1 mois à 2 ans	
Nigéria	[55]	41 cas	1 à 60 mois	
Ethiopie	[56]	30 cas		
Libye	[57]	22 cas	< 2 ans	
Inde	[58]	53	34 enfants, 19 adolescents	
Jamaïque	[59]	9	> 3 ans	
Turquie	[60]	21	<1 <u>an</u> pour 76,2%	14: infections majoritairement respiratoires
Turquie	[61]	39	0-3 ans	Elargissement métaphysaire, craniotabes

BIBLIOGRAPHIE

1. Prentice A. Nutritional rickets around the world. *J Steroid Biochem Mol Biol.* juill 2013;136:201-6.
2. Edouard T, Linglart A, Salles JP. Vitamine D et rachitisme : débats, consensus et utilisation pratique. *Perfectionnement en Pédiatrie.* 1 mars 2018;1(1):40-7.
3. Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, Stagnara J. AFPA CO-04 - Statut de la vitamine D chez les enfants de 6 à 10 ans en France. Etude multicentrique, nationale chez 326 enfants. /data/revues/0929693X/v21i5sS1/S0929693X14715969/ [Internet]. 25 juill 2014 : Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/910424>
4. Développement et Santé | Rachitisme carentiel [Internet]. Disponible sur : <https://devsante.org/articles/rachitisme-carentiel>
5. Mallet E. The return of vitamin D *Médecine thérapeutique / Pédiatrie.* 1 oct 2013 ;16(4):293-9.
6. Estrade S, Majorel C, Tahhan N, Dulac Y, Baunin C, Gennero I, et al. Rachitisme carentiel sévère du nourrisson : de nouveau d'actualité. *Archives de Pédiatrie.* 1 août 2017 ;24(8):737-42.
7. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature.* 15 mai 2003 ;423(6937):332-6.
8. Aspects cliniques des rachitismes | Société Française de Pédiatrie [Internet]. Disponible sur : <http://www.sfpediatrie.com/page/aspects-cliniques-des-rachitismes>

9. Traitement du rachitisme carenciel | Pas à Pas en Pédiatrie. Disponible sur : <http://pap-pediatrie.fr/calcium/traitement-du-rachitisme-carenciel>
10. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2016;101(2):394-415.
11. Vidailhet M, Mallet É. La vitamine D en pédiatrie. *La Presse Médicale.* 1 oct 2013 ;42(10):1383-90.
12. Gaudelus J, Chalvon A, Héron B. Rachitisme carenciel du nourrisson. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 1 mai 1994 ;7(4):203-9.
13. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, et al. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Archives de Pédiatrie.* Mars 2012;19(3):316-28.
14. Fantino M, Gourmet E. Apports nutritionnels en France en 2005 chez les enfants non allaités âgés de moins de 36 mois. /data/revues/0929693X/00150004/08001395/ [Internet]. 28 avr 2008 ; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/152207>
15. Étude individuelle nationale des comportements alimentaires 2 (INCA 2) 2006-2007, Rapport Afssap 2009, tableau no 37. [http:// www.anses.fr/Documents/PASER-Ra-INCA2.pdf](http://www.anses.fr/Documents/PASER-Ra-INCA2.pdf).
16. Vidailhet M, Garabédian M. Les besoins en vitamine D des enfants français. *Archives de Pédiatrie.* 2010;17:808–9

17. Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, Stagnara J, Bénichou J, Castanet M, et al. [Prophylactic prescription of vitamin D in France: national multicenter epidemiological study of 3240 children under 6 years of age]. *Arch Pediatr.* déc 2012;19(12):1293-302.
18. Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, Garnett SP, Zacharin MR, Ward LM, et al. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Med J Aust.* 16 avr 2012;196(7):466-8.
19. Schott A-M, Belaid S, Legoaziou M-F. A possible re-emergence of osteomalacia in women and severe hypovitaminosis D in newborn infants in France. *Arch Dis Child.* avr 2008;93(4):354.
20. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol.* mars 2009;160(3):491-7.
21. Goldacre M, Hall N, Yeates DGR. Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspective. *Lancet.* 15 févr 2014;383(9917):597-8.
22. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ.* 17 juill 2007;177(2):161-6.
23. Callaghan AL, Moy RJD, Booth IW, Debelle G, Shaw NJ. Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child.* juill 2006;91(7):606-7.
24. Beck-Nielsen SS, Jensen TK, Gram J, Brixen K, Brock-Jacobsen B. Nutritional rickets in Denmark: a retrospective review of children's medical records from 1985 to 2005. *Eur J Pediatr.* août 2009;168(8):941-9.

25. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr.* mars 2006;26(1):1-16.
26. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health.* mai 2017;37(2):84-98.
27. Milk intake, calcium and vitamin D in pregnancy and lactation: effects on maternal, fetal and infant bone in low- and high-income countries. - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
28. Hellebostad M, Markestad T, Seeger Halvorsen K. Vitamin D deficiency rickets and vitamin B12 deficiency in vegetarian children. *Acta Paediatr Scand.* mars 1985;74(2):191-5.
29. WHO | The WHO Child Growth Standards [Internet]. WHO. Disponible sur : <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>
30. Fluss J, Kern I, de Coulon G, Gonzalez E, Chehade H. Vitamin D deficiency: a forgotten treatable cause of motor delay and proximal myopathy. *Brain Dev.* janv 2014;36(1):84-7.
31. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord.* mars 2012;13(1):71-7.
32. Basatemur E, Sutcliffe A. Incidence of hypocalcemic seizures due to vitamin D deficiency in children in the United Kingdom and Ireland. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2015;100(1):E91-95.
33. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, Yates R, Malone M, Brain C, et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart.* mai 2008;94(5):581-4.

34. Uysal S, Kalayci AG, Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Cardiol.* août 1999;20(4):283-6.
35. Feillet F, Vidailhey M. Les rachitismes carentiels. In : Garabédian M, Mallet E, Linglart A, Lienhardt A, editors. *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant.* 2e ed., Paris: Med Sci Publi, Lavoisier ; 2011. P. 97-107.
36. Unuvar T, Buyukgebiz A. Nutritional rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Rev.* avr 2010;7(3):283-91.
37. Moreno-Betancur M, Lee KJ, Leacy FP, et al. Canonical Causal Diagrams to Guide the Treatment of Missing Data in Epidemiological Studies. *Am J Epidemiol.* 2018;10.1093
38. Lautatzis M-E, Sharma A, Rodd C. A closer look at rickets and vitamin D deficiency in Manitoba: The tip of the iceberg. *Paediatr Child Health.* juin 2019;24(3):179-84.
39. Wheeler BJ, Dickson NP, Houghton LA, Ward LM, Taylor BJ. Incidence and characteristics of vitamin D deficiency rickets in New Zealand children: a New Zealand Paediatric Surveillance Unit study. *Aust N Z J Public Health.* août 2015;39(4):380-3.
40. Blok BH, Grant CC, McNeil AR, Reid IR. Characteristics of children with florid vitamin D deficient rickets in the Auckland region in 1998. *N Z Med J.* 8 sept 2000;113(1117):374-6.
41. Pugliese MT, Blumberg DL, Hludzinski J, Kay S. Nutritional rickets in suburbia. *J Am Coll Nutr.* déc 1998;17(6):637-41.
42. Shah M, Salhab N, Patterson D, Seikaly MG. Nutritional rickets still afflict children in north Texas. *Tex Med.* juin 2000;96(6):64-8.

43. Eugster EA, Sane KS, Brown DM. Minnesota rickets. Need for a policy change to support vitamin D supplementation. *Minn Med.* août 1996;79(8):29-32.
44. Gessner BD, DeSchweinitz E, Petersen KM, Lewandowski C. Nutritional rickets among breast-fed black and Alaska Native children. *Alaska Med.* sept 1997;39(3):72-4, 87.
45. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1697S-705S.
46. Pedersen P, Michaelsen KF, Mølgaard C. Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10-year period. *Acta Paediatr.* 2003;92(1):87-90.
47. Ives R. Rare paleopathological insights into vitamin D deficiency rickets, co-occurring illnesses, and documented cause of death in mid-19th century London, UK. *Int J Paleopathol.* 2018;23:76-87.
48. Meyer HE, Skram K, Berge IA, Madar AA, Bjørndalen HJ. Nutritional rickets in Norway: a nationwide register-based cohort study. *BMJ Open.* 29 2017;7(5):e015289.
49. Binet A, Kooh SW. Persistence of Vitamin D-deficiency rickets in Toronto in the 1990s. *Can J Public Health.* août 1996;87(4):227-30.
50. Sfaihi L, Majdoub I, Gargouri L, Kalamoun I, Kamoun T, Hachicha M. P118 - Le rachitisme carenciel chez l'enfant (à propos de 18 cas). 21 juill; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/260134>
51. Aboussad A, Souhail F, Slaoui B, Dehbi F. Le rachitisme carenciel commun. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 1 mars 2000;13(2):95-9.

52. Lulseged S, Fitwi G. Vitamin D deficiency rickets: socio-demographic and clinical risk factors in children seen at a referral hospital in Addis Ababa. *East Afr Med J.* 1999;76(8):457-61.
53. El Hag AI, Karrar ZA. Nutritional vitamin D deficiency rickets in Sudanese children. *Ann Trop Paediatr.* 1995;15(1):69-76.
54. Lubani MM, al-Shab TS, al-Saleh QA, Sharda DC, Quattawi SA, Ahmed SA, et al. Vitamin-D-deficiency rickets in Kuwait: the prevalence of a preventable disease. *Ann Trop Paediatr.* sept 1989;9(3):134-9.
55. Akpede GO, Solomon EA, Jalo I, Addy EO, Banwo AI, Omotara BA. Nutritional rickets in young Nigerian children in the Sahel savanna. *East Afr Med J.* nov 2001;78(11):568-75.
56. Belachew T, Nida H, Getaneh T, Woldemariam D, Getinet W. Calcium deficiency and causation of rickets in Ethiopian children. *East Afr Med J.* mars 2005;82(3):153-9.
57. Elzouki AY, Markestad T, Elgarrah M, Elhoni N, Aksnes L. Serum concentrations of vitamin D metabolites in rachitic Libyan children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 1989;9(4):507-12.
58. Balasubramanian K, Rajeswari J, Gulab null, Govil YC, Agarwal AK, Kumar A, et al. Varying role of vitamin D deficiency in the etiology of rickets in young children vs. adolescents in northern India. *J Trop Pediatr.* 2003;49(4):201-6
59. Miller CG, Chutkan W. Vitamin-D deficiency rickets in Jamaican children. *Arch Dis Child.* mars 1976;51(3):214-8.

60. Tezer H, Siklar Z, Dallar Y, Dođankoç S. Early and severe presentation of vitamin D deficiency and nutritional rickets among hospitalized infants and the effective factors. Turk J Pediatr. avr 2009;51(2):110-5.
61. Ozkan B, Doneray H, Karacan M, Vançelik S, Yildirim ZK, Ozkan A, et al. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. Eur J Pediatr. janv 2009;168(1):95-100.