

**"BESOINS EN CALCIUM ET EN VITAMINE D DU JEUNE ENFANT"**

 CONFÉRENCES  
**CONFÉRENCES**
**SOMMAIRE**
**CONFÉRENCES**
**Le Point Recherche**

L'inactivation ciblée du gène CYP24 révèle l'importance du métabolisme de la vitamine D au cours du développement osseux

**Pr ST-ARNAUD** - Montréal

Mutation inhibitrice du récepteur PTH-PTHrP

**Dr SILVE** - Paris

Besoins nutritionnels

Simulation d'un enrichissement en vitamine D de l'alimentation : premiers résultats pour la population adulte vivant en France

**L. MALMAURET** (CNERNA, Paris)

Apports calciques des enfants et adolescents vivant en France : questionnaire et résultats d'enquêtes alimentaires

**Dr FARDELLONE** - Amiens

**COMMUNICATIONS**

Besoins nutritionnels - Cas particuliers

Le prématuré

**Pr SALLE** - Lyon

L'enfant de 1 à 5 ans

**Pr MALLET** - Rouen

Ostéogénèse imparfaite et diphosphonate

**Dr GUILLOT** - Lisleux

Minéralisation osseuse chez des enfants

atteints de maladie coeliaque

**Dr DUPONT-CHAMPION** - Angers

Un cas clinique d'hypomagnésémie

avec hypercalciurie

**Dr DECHAUX** - Paris

Abaque d'appréciation de l'état vitamini- que D des adolescents

**Dr GARABEDIAN** - Paris

**ETUDES MULTICENTRIQUES**

Génétique de l'hypoparathyroïdie

"idiopathique"

**Dr SILVE** - Paris

Hypophosphatasie : Recherche de mutations et corrélations génotype-phénotype

**E. MORNET** - Versailles

**L'INACTIVATION CIBLÉE DU GÈNE CYP24 RÉVÈLE L'IMPORTANCE DU MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D AU COURS DU DÉVELOPPEMENT OSSEUX**

**R. ST-ARNAUD, A. Arabian, R. Travers, M.B. Demay<sup>1</sup>, F.H. Glorieux**

Unité de Génétique, Hôpital Shriners pour Enfants, Montréal (Québec) Canada et <sup>1</sup>Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, USA.

L'enzyme 25-hydroxyvitamine-D-24-hydroxylase (24-OHase) joue un rôle essentiel dans l'homéostasie de la vitamine D en initiant le catabolisme de sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine 0D [1,25(OH)2D]. Afin d'étudier l'importance physiologique de la 24-OHase, nous avons inactivé par recombinaison homologue le gène codant pour cet enzyme, CYP24. La première génération d'animaux déficients pour la 24-OHase ne peuvent dégrader la 1,25(OH)2D de façon efficace, ce qui génère une hypercalcémie et une hypercalciurie. Les animaux mutants de la seconde génération montrent un développement osseux anormal caractérisé par une ostéomalacie localisée aux sites de formation osseuse intramembranaire. Afin d'élucider les mécanismes impliqués, nous avons croisé les animaux déficients pour la 24-OHase avec une lignée mutante pour le récepteur de la vitamine D. Les double mutants montrent un développement osseux normal, démontrant que le phénotype osseux résulte des niveaux élevés de 1,25(OH)2D survenant lors de la grossesse. Nos résultats confirment l'importance du maintien de l'homéostasie de la vitamine D au cours du développement osseux.

**IDENTIFICATION DE MUTATIONS INHIBITRICES DU RÉCÉPTEUR PTH/PTHrP**

**C. SILVE** - Inserm U26, Faculté de Médecine Xavier-Bichat

Le récepteur PTH/PTHrP appartient à la famille de classe II des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés à des protéines G hétérotrimériques. Il active deux voies de signalisation intracellulaire, celles de l'adénylate cyclase et de la phospholipase C, et il est stimulé de façon équivalente par deux ligands différents, la parathormone (PTH) et le peptide apparenté à la parathormone (PTHrP), qui contrôlent des processus physiologiques distincts. De ce fait, il assure plusieurs fonctions. Grâce au développement de souris génétiquement modifiées pour l'expression des gènes du peptide apparenté à la parathormone ou du récepteur PTH/PTHrP, il est établi que ce récepteur joue un rôle majeur dans le développement fœtal, et en particulier le développement osseux endochondral. Des mutations activantes du gène du récepteur PTH/PTHrP sont à l'origine de la chondrodysplasie de Jansen, forme rare de nanisme de transmission autosomique dominante caractérisée par des anomalies sévères des zones de croissance métaphysaires, une ostéoporose et, biologiquement, une hypercalcémie, une hypercalciurie et une hypophosphatémie en présence de taux faibles ou indétectables de parathormone et de peptide apparenté à la parathormone circulants. Au vu de ces observations, nous avons formulé l'hypothèse que des mutations inhibitrices du récepteur PTH/PTHrP pouvaient être à l'origine d'un phénotype grave, probablement létal, marqué par une avance majeure de l'ossification endochondrale, comme il est observé dans la chondrodysplasie de Blomstrand, image en miroir de la chondrodysplasie de Jansen. En accord avec notre hypothèse, nous avons identifié trois anomalies différentes inactivant le récepteur PTH/PTHrP chez des fœtus avec chondrodysplasie de Blomstrand.

*Conclusion : le clonage du gène du récepteur PTH/PTHrP a permis une observation essentielle concernant les actions de la parathormone : le même récepteur exprimé dans l'os et le rein participe au contrôle du métabolisme phosphocalcique. La caractérisation de mutations "naturelles" du récepteur PTH/PTHrP a permis de résoudre l'étiopathogénie de deux chondrodysplasies rares, et démontre le double rôle assuré par le récepteur PTH/PTHrP dans le métabolisme minéral et dans la formation osseuse endochondrale.*

**Besoins en vitamine D et calcium du prématuré et du nouveau-né**

**B. SALLE**

*Service de néonatalogie et réanimation néonatale, hôpital Édouard-Herriot, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France*

**A**près la naissance, le prématuré et le nouveau-né à terme sont capables de s'adapter rapidement à l'interruption brutale du transfert des minéraux par le placenta. Tous deux présentent une baisse de la calcémie durant les premiers jours de vie, induisant une sécrétion des hormones hypercalcé-



miantes (parathormone et calcitriol) ; une alimentation précoce participe à sa normalisation. Le contenu en calcium du lait garantit une minéralisation osseuse adéquate chez le nouveau-né à terme. Un apport en vitamine D est conseillé chez la femme enceinte durant les derniers mois de la grossesse à la dose de 800 à 1 000 UI par jour, surtout s'il existe un risque de carence (pas d'apport de vitamine D dans l'alimentation, peu ou pas d'exposition solaire). Cela peut se faire également sous la forme d'une dose de 100 000 UI de vitamine D au début du dernier trimestre. Le nouveau-né à terme nourri au sein doit avoir un apport en vitamine D car, à moins d'une forte exposition solaire régulière de la mère, le lait féminin en est pauvre (40 à 60 UI/L) ; 800 à 1 000 UI /j sont nécessaires. Si le nouveau-né à terme reçoit une formule adaptée premier âge, l'apport en vitamine D par le lait peut couvrir les besoins ; une supplémentation de l'ordre de 400 à 800 UI /j constitue un apport de sécurité. Chez le prématuré, il est nécessaire de fournir de la vitamine D dès la naissance à la dose de 1000 UI /j pour permettre une synthèse adéquate de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D nécessaire à une absorption digestive optimale de calcium et répondre ainsi aux besoins élevés de minéralisation osseuse de la croissance rapide. Un apport en calcium entre 100 et

120 mg / kg / j est également nécessaire. Lorsque les prématurés sont alimentés avec le lait de leur mère, ce lait doit être supplémenté en calcium et phosphore. Des suppléments prêts à l'emploi à adjoindre directement au lait sont disponibles en France. Avec le lait artificiel, les besoins en calcium et phosphore sont pourvus. Toutefois, une rétention de calcium supérieure à 80-90 mg / kg / j est difficile à obtenir.

**Ostéogénèse imparfaite de type III. Intérêt de l'administration IV cyclique précoce de biphosphonate (Pamidronate disodique)**

**M. GUILLOT, H. Desrosières, P. Eckart, M. Amiour, Z. Al-Jazayri, M. Garabédian, E. Mallet, J.P. Basuyau**  
*CHG Lisieux 14100 ; UPR1524 - Saint-Vincent de Paul - 75014 Paris ; CHU et Centre Becquerel, Rouen, France*

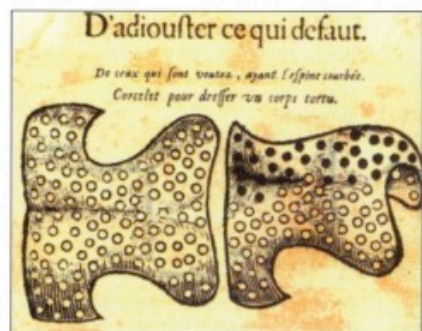
**D**es succès spectaculaires dans la prise en charge précoce de l'ostéogénèse imparfaite sont rapportés avec le Pamidromate IV (ARELIA). Nous confirmons l'intérêt de cette approche à l'occasion d'un nouveau cas. SAL... B..., né le 17/4/1998, 1er enfant, père atteint, mère indemne, P : 3030 g ; T : 44,5 cm ; PC : 34,5 cm, fractures bifémorales néonatales. Du 17/04/98 au 25/11/98, il présente 5 fractures (tibia D, bras G, Bras D, fémur G, fémur D) ; A 7 mois, il est grabataire ; P 9 kg ; T 62 cm (-2 DS) ; son métabolisme phosphocalcique montre : ostéocalcine 17 mg/l (N 4-12) ; ostase 65 (N 4-55) ; calcémie 2,63 ; phosphorémie 1,72 ; PTH 63 ng/l ; 25(OH)<sub>2</sub> 24,6 ng/ml, déoxyuridyline/créatinine 115 ; Ca/créat 0,35. La densitométrie osseuse lombaire est basse (Z Score à - 6,45). Une administration cyclique d'ARELIA 0,5 mg/kg J1, 1 mg/kg J2 et J3 dilué dans 250 cc de sérum physiologique sur 6 heures est alors mise en place, suivie par un programme étalé sur 1 an de 4 cures avec une dose cumulée de 14,5 mg/kg/an, du calcium 1 g/j per os est associé. Dès les 60 jours suivant la première cure IV, une réhabilitation clinique franche est observée (mobilité, douleurs, fractures) confirmée par l'amélioration nette des marqueurs phosphocalciques et densitométriques des bilans de surveillance ultérieure. Commentaires : les biphosphonates sont des molécules habituellement utilisées dans le traitement des hypercalcémies de l'adulte. Absorbées sur les cristaux

d'hydroxyapatite, elles décroissent la résorption osseuse par diminution de la 1/2 vie des ostéoclastes et inhibition de leur activité fonctionnelle. La découverte de leur efficacité dans la prise en charge précoce avant 2 ans des formes sévères d'ostéogénèse imparfaite a été codifiée par GLORIEUX chez 8 malades âgés de 2,6 à 20 mois et traités par cures IV cycliques d'ARELIA pendant 1 an (doses cumulées 8,5 - 15,2 mg/kg.an). Les effets les plus nets sont : augmentation de la densité osseuse mesurée (+148 % ± 41 %), diminution de l'incidence fracturaire, réhabilitation de l'enfant (score de motilité, douleur). Ces effets extrêmement positifs demandent à être confirmés par l'initiation de nouveaux traitements et l'étude du suivi évolutif des cas traités.

La mise en place de protocoles prospectifs corrélant critères cliniques (incidence fracturaire, douleurs, croissance, réhabilitation) et biologiques : métabolisme de l'os (ostase, densitométrie osseuse, pyridoline/créatinine urinaire) et du collagène (propeptide carboxy terminal du procollagène - type 1 : PCP1) sont absolument nécessaires pour valider cette nouvelle approche thérapeutique de l'ostéogénèse imparfaite.

**Qualité de la minéralisation osseuse de patients coeliaques asymptomatiques. Etude par absorptiométrie.**

**C DUPONT-CHAMPION, E Duveau, M Audran,, JL Giniès.**  
*Département de Pédiatrie et Service de Rhumatologie, CHU, Angers*



1664, in les Oeuvres d'Ambroise Paré  
"corcelet pour dreffer un corps tortu."

**L**es anomalies de la minéralisation osseuse sont décrites chez l'enfant au moment du diagnostic de maladie coeliaque. Elles se corrigent après l'instauration du régime sans gluten. Passée la phase initiale de la maladie, la qualité de la minéralisation osseuse au cours de la croissance de ces patients n'est pas connue. Le but de ce travail était d'apprécier par absorptiométrie la minéralisation osseuse d'enfants et d'adolescents dont la maladie coeliaque avait été diagnostiquée pendant l'enfance et ne présentant plus de troubles digestifs.

Vingt-quatre patients (12 garçons et 12 filles) âgés de  $11 \pm 6$  ans (moyenne  $\pm$  DS) ont été étudiés. Le diagnostic de maladie coeliaque avait été affirmé chez tous entre l'âge de 6 mois et 2 ans sur la constatation d'un syndrome de malabsorption associé à une atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale. Les signes cliniques avaient disparu chez tous après l'instauration du régime sans gluten. Au moment de l'examen tous les patients étaient asymptomatiques, 10 suivaient encore un régime sans gluten, 14 l'avaient interrompu depuis 3 à 13 ans. Tous les patients avaient une croissance staturale normale, 6 avaient un indice de Quetelet inférieur à 90 %. La densité osseuse lombaire a été mesurée par absorptiométrie biphotonique (appareil Hologic QDR 2000) et les résultats ont été exprimés en DS par rapport à la moyenne pour l'âge (Z score).

Douze patients avaient un Z score entre la moyenne et + 2 DS, 5 entre la moyenne et - 1 DS et 7 entre - 1 et - 2 DS. Aucun patient n'avait un Z score inférieur à - 1,6 DS. Il n'y avait pas de différence significative du Z score en fonction de l'âge ou du sexe des patients. Cinq des 6 patients qui avaient un indice de Quetelet inférieur à 90 % et 6 des 14 enfants qui ne suivaient plus le régime sans gluten contre 1 sur les 10 qui le suivaient avaient un Z score inférieur à - 1 DS.

Ce travail montre l'existence d'anomalies modérées de la minéralisation osseuse chez les enfants atteints de maladie coeliaque et cliniquement asymptomatiques. Ces anomalies étaient souvent associées à une diminution de l'indice de Quetelet et à un arrêt du régime. Leur constatation peut être un argument pour la poursuite ou la reprise du régime sans gluten.

### Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. Proposition et argumentaire pour l'utilisation d'un abaque décisionnel

**Dr M. GARABEDIAN, S. Menn, T.M. Nguyen, J.C. Ruiz, A. Callens, J. Uhrich**

Unité CNRS UPR 1524, hôp. Saint-Vincent-de-Paul, 74-82, avenue Denfert-Rochereau, 75674 Paris ; ACCA, hôp. Cochin, 27, rue du Faubourg-St-Jacques, 75014 Paris ; Novartis Santé Familiale SA, 14, bd Richelieu, 92845 Rueil-Malmaison, France (Arch Pediatr 1999 ; 6 : 990-1000)



1671, Frontispice du "Glissonius de Rachitide".

**I**l existe peu de données épidémiologiques spécifiques sur l'incidence de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. Le taux de 25-hydroxyvitamine D circulant (25-(OH) D), au-dessous duquel il y a un risque de carence, se situe à 10-12 ng/mL pour le nouveau-né et la personne âgée, mais ce

chiffre ne peut pas être extrapolé avec certitude aux grands enfants et aux adolescents. En fin d'hiver en France, 14 à 35 % d'entre eux ont un taux de 25-(OH) D inférieur à cette limite. Mais seuls ceux ayant un taux inférieur à 3 ng/mL ont un trouble du métabolisme calcique (hypocalcémie, augmentation du taux de parathormone sérique), pouvant avoir des conséquences sur la minéralisation du squelette. Le dosage systématique des paramètres biologiques dans un but de dépistage n'étant pas possible, un abaque décisionnel (fondé sur des données biologiques et épidémiologiques) est proposé pour identifier les populations à risque de statut vitaminiq ue D faible. Cet abaque utilise trois questionnaires. Le premier concerne l'exposition solaire et évalue la synthèse endogène de vitamine D en tenant compte du temps écoulé depuis l'exposition. Le second quantifie les apports alimentaires de vitamine D selon un score à trois niveaux: optimal, moyen ou bas. En cas d'apport alimentaire moyen, le troisième questionnaire est nécessaire pour quantifier les apports calciques, des apports calciques faibles (moins de 400 mg/j) accélérant le catabolisme de la vitamine D. Cet abaque devrait permettre de dépister, de façon simple, les enfants et adolescents à risque de carence en vitamine D afin de mettre en place une prophylaxie adaptée. Sa justesse devra être évaluée lors d'enquêtes prospectives ultérieures.

**UVESTÉROL**  
vitaminé ADEC  
SOLUTION BUVRABLE

Prévention et traitement des déficits en vitamines liposolubles chez les nourrissons  
Pour le nourrisson jusqu'à 2 ans une dose de 1ml par jour.

Pour une croissance harmonieuse

Objectif 01 60 69 21 96 - 11/98.

**APPRECIATION DU STATUT VITAMINO-CALCIQUE CHEZ L'ENFANT D'AGE PRE-SCOLAIRE : A PROPOS D'UNE ENQUETE EN REGION ROUENNAISE**

**E. MALLET, C. Chetref, J.P. Basuyau.**  
Département de Pédiatrie Médicale, CHU Charles Nicolle & Laboratoire de Biochimie, Centre Becquerel, Rouen

**L**e but de l'étude a été de préciser quels étaient les apports en calcium et en vitamine D pour la tranche d'âge des enfants de 1 à 5 ans. D'une part, nous disposons de peu de données concernant en particulier le type d'alimentation lactée de ces enfants et d'autre part, les directives concernant la vitaminothérapie ne sont autres que celles de la Circulaire Ministérielle de 1963. L'étude a été prospective, hospitalière chez 100 enfants de 1 à 5 ans, hospitalisés durant l'hiver 1998-1999 pour des motifs n'interférant pas avec le métabolisme de la vitamine D. Un interrogatoire a été mené et les dosages réalisés sur résidus biologiques (25 hydroxy vitamine D ; calcium/créatinine urinaire). Les résultats font apparaître, en ce qui concerne le calcium, des apports moyens journaliers correspondant aux recommandations de la C.E.E. (600 à 800 mg/jour) (793 pour les 1 à 2 ans ; 880 pour les 2 à 3 ans ; 834 pour les 3 à 4 ans ; 870 pour les 4 à 5 ans en mg/j). Cependant, les variations pour la tranche d'âge de 1 à 2 ans sont importantes avec des apports minimum insuffisants allant jusqu'à 240 mg/jour liés à un abandon précoce des rations lactées. La durée d'ensoleillement mensuel a été faible (17 h en décembre, 41 en janvier et 59 en février). L'estimation du temps de sortie des enfants était de l'ordre de 1 heure en moyenne, en mi-journée les enfants étant naturellement très couverts. Les différentes formes d'apports de calcium portent approximativement par tiers sur le lait (40 %), desserts lactés, yaourts (34 %), fromage (26 %). En ce qui concerne le lait, 15 % seulement des enfants reçoivent un lait de croissance (enrichi en vitamine D), 85 % restants recevant du lait UHT. Quant à l'apport en vitamine D, près des 3/4 reçoivent des doses de charge avec des ampoules de 80 000 ou 100 000 unités, peu reçoivent une prophylaxie journalière sous forme de gouttes (15 %) et 12 % des enfants n'ont plus du tout de supplémentation. Le cumul de la vitamine D amené par le lait et celle de la supplémentation donne une moyenne 1240 unités/j ml (respectivement 1020 et 218 chez l'enfant de 1 à 2 ans) et 1000 (respectivement 825 et 165 chez l'enfant de 2 à 3 ans). Les taux moyens de 25 hydroxy vitamine D atteignent 108 nmol/l chez les 1 à 2 ans et 76 nmol/l pour les 2 à 3 ans pour des normes situées entre 25 et 120. 10 enfants (10 % de

l'effectif) ont présenté un taux de 25 hydroxy vitamine D > 100 nmol/l sans hypercalcémie, ni hypercalciurie avec normalisation au contrôle réalisé dans les trois mois suivant. 9 sur 10 de ces enfants avaient reçu une dose de charge de 100 000 unités. Par contre, 7 enfants (7 % de l'effectif) ont présenté des taux de 25 hydroxy vitamine D < 25 nmol/l (extrêmes 17-24), c'est à dire situés dans la dose de carence ; toutefois, les taux de parathormone étaient dans la limite de la normale. Aucun de ces enfants ne recevait de lait de croissance, tous étaient au lait UHT. Deux d'entre eux ne prenaient plus de supplémentation, l'un avait une prescription de prophylaxie journalière et les autres avaient reçu une dose de charge dans un délai supérieur à 2 mois. En conclusion, chez les enfants d'âge pré-scolaire, l'apport en calcium apparaît satisfaisant si ce n'est la tranche d'âge des 1 à 2 ans dont la ration de lait diminue de façon conséquente. Quant à la prophylaxie vitamino D, les praticiens privilégient la dose de charge pour des raisons de compliance ; 7 % des enfants ayant un statut vitamino D insuffisant.

**Le syndrome d'hypomagnésémie-hypercalciurie familiale : étude de l'action de l'indométacine et du régime sans sel sur la calciurie.**

**A. MAY, R Vargas-Poussou, N Benbrick, M Déchaux**  
Centre hospitalier Louise Michel, Evry et Hôpital Necker Enfants Malades, Paris.

**L**es syndrome familial d'hypomagnésémie-hypercalciurie est une tubulopathie caractérisée par une excrétion rénale exagérée de calcium et de magnésium, sans anomalie de la balance sodée ni potassique. Cette maladie se complique constamment d'une néphrocalcinose et l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Le mode de transmission est autosomique récessif et récemment le gène impliqué dans cette affection a été identifié. Il s'agit du gène codant pour une protéine de grande affinité pour le magnésium, la paracelline 1, localisée dans les jonctions serrées de la branche ascendante large de Henle. Nous avons observé récemment une malade atteinte de cette affection; il s'agit d'une fillette, issue de parents cousins germains, hospitalisée à l'âge de 8 ans pour une crise convulsive avec hypocalcémie à 1,36 mmol/l, une hypomagnésémie à 0,47 mmol/l. Il existe un déficit en vitamine D (25OH à 4 ng/ml) sans signes de rachitisme radiologique. Un hyperparathyroïdisme est noté (PTH à 110 pg/ml), les phosphatases alcalines sont élevées, 772 U/L.

Malgré l'hypocalcémie, la calciurie est élevée (7mg/Kg/24h) et il existe une néphrocalcinose à prédominance médullaire. Le rapport Mg/Créate est à 1 mmol/mmol. L'ionogramme plasmatique est normal de même que les concentrations plasmatiques de rénine et d'aldostérone. L'acidification des urines révèle un défaut modéré d'abaissement du pH urinaire et un défaut d'excrétion des protons imputé à la néphrocalcinose. Il existe un trouble de concentration des urines : UOsm à 509 mOsm/Kg après DDAVP. La clairance de l'inuline est alors à 91 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Dans les antécédents de cette enfant, on retrouve une pyélonéphrite aiguë à l'âge de 1 an ainsi qu'un précédent épisode de rachitisme hypocalcémique (calcémie à 1,80 mmol/l) révélé par des convulsions et ayant régressé sous traitement vitamino D. Par ailleurs un retard mental probablement dû aux nombreux épisodes convulsifs de cette enfant justifie un traitement chronique de dépakine (IRM normale). Le traitement associé depuis 3 ans - un supplément vitamino calcique (arrêté au bout d'un an), un régime sans sel, 2 mg/kg d'indométacine, un supplément de magnésium. Sous traitement, la croissance staturo pondale se poursuit sur -0,5DS, la calcémie, la calciurie et la magnésémie se sont normalisées, la magnésurie reste élevée sous supplémentation de magnésium. La néphrocalcinose reste stable mais on observe une augmentation récente de la créatininémie (96 pmol/L actuellement). En conclusion, un traitement substitutif de magnésium associé à l'indométacine peut au moins partiellement normaliser les anomalies tubulaires dans ce syndrome. L'évolution à plus long terme de la fonction rénale de ce traitement reste à déterminer.



Mexicus 1 Team.

Moi, **Ze** suis pas un MINUS !

Nous avons observé récemment une malade atteinte de cette affection; il s'agit d'une fillette, issue de parents cousins germains, hospitalisée à l'âge de 8 ans pour une crise convulsive avec hypocalcémie à 1,36 mmol/l, une hypomagnésémie à 0,47 mmol/l. Il existe un déficit en vitamine D (25OH à 4 ng/ml) sans signes de rachitisme radiologique. Un hyperparathyroïdisme est noté (PTH à 110 pg/ml), les phosphatases alcalines sont élevées, 772 U/L.

**Zyma Duo**

SEULE ASSOCIATION FLUOR + VITAMINE D



**Zyma Junior Z**

Les Z'enfants d'abord

## CONFÉRENCES



### SIMULATION D'UN ENRICHISSEMENT EN VITAMINE D DE L'ALIMENTATION : premier résultat pour la population adulte vivant en France

L. MALMAURET

Institut National Agronomique Paris Grignon - PARIS

**E**n Europe, de nombreux pays ont établi, en matière de micronutriments, des apports nutritionnels conseillés (ANC) ainsi que des limites de sécurité à ne pas dépasser. Dans le cadre d'une fortification des produits alimentaires en micronutriments, l'idéal serait d'augmenter l'apport pour les faibles consommateurs, sans que les forts consommateurs ne dépassent la limite maximale de sécurité.

Le but de ce papier est d'écrire, au travers de l'exemple français de fortification du lait et produits laitiers en vitamine D, un outil qui permette, d'évaluer l'exposition des consommateurs aux micronutriments, et ainsi de définir les conditions optimales de fortification en micronutriments des produits alimentaires. Cette méthodologie s'appuie sur des bases de données de consommation alimentaire et sur la simulation de différents niveaux de fortification (exprimés en % des apports nutritionnels conseillés en g pour 100 g) dans plusieurs produits alimentaires.

En ce qui concerne la vitamine D, une fortification du lait seul, augmente l'apport général en vitamine D, mais pas celui des faibles consommateurs. Lorsque l'on superpose à la fortification du lait, une fortification des produits laitiers (frais, hors fromages affinés) en vitamine D, l'apport des faibles consommateurs est augmenté. Cependant les niveaux les plus élevés de fortification du lait et des produits laitiers, risquent d'entraîner un dépassement de la limite de sécurité pour certains consommateurs. Il apparaît ainsi que pour une fortification optimale, il faudrait une fortification du lait et des produits laitiers de respectivement 20 % et 25 % des ANC en vitamine D.

Cette illustration, dont le but n'est pas de justifier les pratiques de fortification des produits alimentaires, permet de démontrer l'intérêt d'une telle méthodologie, sans laquelle une démarche de fortification pourrait conduire à un dépassement des doses limites de sécurité pour les forts consommateurs, sans pour autant que les faibles consommateurs atteignent les ANC.

### APPORTS CALCIFIQUES DES ENFANTS ET ADOLESCENTS VIVANT EN FRANCE Questions et résultats d'enquêtes alimentaires

P. FARDELLONE

Service de Rhumatologie, Hôpital Nord, Place Victor Pauchet, 80054 AMIENS

**L**e pic de masse osseuse survient avant la fin de la deuxième décennie. Il est déterminé génétiquement à plus de 70 %. Le reste est sous la dépendance de facteurs environnementaux comme l'exercice physique ou les apports en calcium. La satisfaction des besoins en calcium doit donc permettre d'optimisation du pic de masse osseuse qui conditionne le risque ultérieur d'ostéoporose.

Afin de rationaliser leur attitude en santé publique, de nombreux pays ont fixé leur propre niveau d'apports calciques journaliers recommandés ("recommended daily allowance" ou RDA), adaptés au sexe et à l'âge. Les apports recommandés en calcium doivent couvrir les besoins de 97,5 % de la population considérée (moyenne plus 2 écart-types). Ils se distinguent des besoins estimés qui représentent les pertes obligatoires moyennes de la population ("requirement" : environ 600 mg/j). Ces besoins sont évalués par l'étude de la balance calcique

déterminant un seuil au-delà duquel il n'existe pas de rétention supplémentaire de calcium.

Les enquêtes alimentaires demeurent peu nombreuses en France et, sauf de rares exceptions, concernent des populations limitées à une ville ou une région. L'évaluation des apports alimentaires est difficile et s'appuie sur des méthodologies d'enquête différentes. La méthode de l'histoire alimentaire tente de retracer l'alimentation d'un individu sur une longue période. Le journal alimentaire nécessite le recueil exhaustif des ingesta pendant plusieurs jours, en principe une

semaine ("semainier") ou bien le recueil est parfois réduit à 3 jours ou étendu à 15 jours. Les questionnaires fréquentiels évaluent la consommation alimentaire à l'aide d'un nombre restreint d'items prédéterminés en l'interrogeant sur la fréquence de leurs prises et souvent sur le volume de la portion. Il a été montré que les questionnaires fréquentiels pouvaient également évaluer la consommation d'un individu plusieurs années dans le passé. Le "rappel des 24 heures" consiste à recueillir de façon exhaustive la consommation de la veille du jour de l'interrogatoire. Tous les types de questionnaires peuvent s'aider de supports visuels présentant les aliments et surtout les différentes portions proposées. Au-delà des disparités que cette hétérogénéité occasionne, des traits communs peuvent être dégagés. Les apports alimentaires en calcium sont relativement satisfaisants chez l'enfant et l'adolescent en France. On observe cependant que les apports décroissent un peu à l'adolescence par abandon du lait qui n'est pas entièrement compensé par le fromage. Cette diminution est plus précoce et plus importante chez la fille qui représente un groupe à risque de carence. L'influence du milieu socioculturel demeure controversée. Plus de 60 % du calcium alimentaire provient des produits laitiers. Le petit-déjeuner est le repas le plus riche en produits laitiers.

Merci de lui permettre jour après jour de savourer la vie en toute sérénité.



Nouveau

Nidal Confort Bifidus <sup>B</sup>  
La digestion maîtrisée de haut en bas.

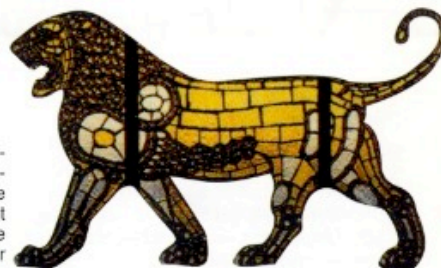
**Amélogénine : une nouvelle protéine matricielle hormono-dépendante ?**

**A. BERDAL, F. Lézot, P. Papagerakis, N. Forest - EA 2380 Paris 7, IFR 058, Institut des Cordeliers, Paris, France**

**N**otre groupe analyse les modalités hormonales et génétiques de régulation de la biominéralisation dentaire et craniofaciale. Les cellules dentaires ont été montrées constituer des cibles du métabolite 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D3 [1,25] de la vitamine D. L'objectif spécifique de cette étude est d'établir des relations fonctionnelles entre les dysplasies de l'émail observées chez l'enfant et le status vitaminique D au cours des différentes étapes anté- et postnatales du développement. Une autre pathologie dentaire, l'amélogénèse imparfaite héréditaire liée au chromosome X, résulte de l'invalidation fonctionnelle de l'amélogénine par une série de mutations de son gène. Ce phénotype amélaire évoque les altérations cliniques associées au rachitisme. Notre hypothèse de travail a été que le gène de l'amélogénine, comme ceux des protéines matricielles osseuses dans les ostéoblastes, serait un cible du 1,25. Les travaux biochimiques dans les cellules dentaires se heurtent à une difficulté majeure qui a retardé l'endocrinologie orale : obtenir

des cellules in vitro, différenciées et sécrétices des protéines matricielles, soit tissu-spécifiques (amélogénine, sialophosphoprotéine dentinaire, énaméline et améloblastine) soit communes avec l'os (ostéocalcine ...). Notre stratégie alternative a été basée in vivo sur des microméthodes de dissection des cellules et des matrices dentaires étudiées comparativement dans les contextes hormonaux différentiels, ont été abordés les rachitismes liés à une carence nutritionnelle ou à la mutation du récepteur dans des souris transgéniques VDP, +/- (lignée du Pr Yoshige Kato, Japon) associés à une injection unique de 1,25 et à des groupes témoins. Les cellules ont été analysées par des techniques in situ et d'étude des ARN messagers et des protéines correspondantes.

Nos résultats montrent : 1° une altération amélaire de l'échelle macroscopique à l'ultrastructure chez les rats rachitiques répliquant les anomalies humaines de l'amélogénèse imparfaite héréditaire, 2° une altération des schémas d'expression de l'amélogénine chez les rats rachitiques et les souris VDP, +/- et 3° une stimulation de l'expression des différents transcrits de l'amélogénine par une injection unique de 1,25 chez les rats. Cette relation 1,25/expression de l'amélogénine/régulation de l'amélogénine valide le concept que les altérations dentaires du



Les laboratoires Léo. Prix Philippe Bordier.

rachitisme sont une phénocopie de l'amélogénèse imparfaite héréditaire. Cette interprétation clinique sera discutée par l'approche comparée du promoteur du gène humain porté par le chromosome X. A l'opposé, dans les mêmes séries expérimentales chez les rongeurs, le taux des transcrits des protéines classiquement modulées par la vitamine D dans le tissu osseux (ostéocalcine, phosphatase alcaline) est presque invariant sous l'action du métabolite 1,25 dans les cellules dentaires. Ainsi, la simple transposition des mécanismes d'action hormonale de l'os à la dent s'avère erronée. La notion de tissu-spécificité si classique dans les régulations hormonales s'applique aux sous-groupes des tissus minéralisés. Une connaissance rétrospective des dysrégulations hormonales pourrait potentiellement émerger de l'étude moléculaire des dents, "casier sanitaire de l'enfance" à condition de poursuivre leur décryptage. L'accès récent à des clones cellulaires sera présenté dans cette perspective d'endocrinologie pédiatrique.

**GROUPE DE RECHERCHE SUR LE METABOLISME DU CALCIUM EN PEDIATRIE**

**Président :** Pr L. DAVID  
(Hôpital E. Herriot, Lyon),  
**Secrétaire :** Pr E. MALLET  
(Hôpital Ch. Nicolle, Rouen),  
**Trésorier :** Pr B. SALLE  
(Hôpital E. Herriot, Lyon)

**BUREAU :**  
Pr D. ALIX (Hôpital A. Morvan, Brest),  
Pr J.C. CAREL (INSERM, Hôpital St-Vincent-de-Paul, Paris),  
Pr R. DUMAS (Hôpital Saint-Charles, Montpellier),  
Dr M. GARABEDIAN (CNRS, Hôpital St Vincent-de-Paul, Paris),  
Dr J.-J. RIVES (Toulouse),  
Pr M. VIDALHET (Hôpital de Brabois, Vandoeuvre-Nancy).

**SECRETARIAT :**  
Pr E. MALLET –  
Département de Pédiatrie Médicale  
Hôpital Charles Nicolle – 76031 Rouen cedex  
Tél. 02 32 88 81 00 / 02 32 88 82 16  
Fax. 02 32 88 81 88  
e.mail : eric.mallet@chu-rouen.fr

**BREARD Communication**  
75, rue de la République  
76 140 PETIT QUEVILLY

BREARD Communication 402 3572 52 22

ETUDES MULTICENTRIQUES  
ETUDES MULTICENTRIQUES

**APPEL A COLLABORATION HYPOPHOSPHATASIE**

Formes modérées d'hypophosphatasie  
Numéros MIM: 241510 (forme juvénile) 146300 (forme adulte)  
Responsable du projet : Etienne MORNET  
Laboratoire : Laboratoire SESEP

Centre d'Etudes de Biologie Prénatale Bâtiment Fermat  
Université de Versailles-Saint Quentin 45 Avenue des Etats-Unis 78035 VERSAILLES  
CEDEX Tél : 01 39 25 46 76 ou 77 Fax : 01 39 25 46 78  
email : etienne.mornet@cytogene.uvsq.fr

Critères d'inclusion : Critères biologiques (phosphatases alcalines, phosphoethanolamines), cliniques et/ou radiographiques  
Personnes à prélever : Le sujet atteint et ses deux parents si possible. Les ascendants et collatéraux s'il existe une concentration familiale ou une suspicion de transmission dominante.  
Prélèvements : 5 à 10 ml de sang total sur EDTA à envoyer par la poste à l'adresse ci-dessus. Le prélèvement doit être accompagné d'un consentement éclairé signé par le patient ou son représentant légal.

**REMERCIEMENTS :**

Nous tenons à remercier nos correspondants et partenaires de l'industrie pharmaceutique qui apportent un précieux soutien à la vie du CaP, Laboratoires : CRINEX, NESTLE FRANCE, LEO, NOVARTIS SANTE FAMILIALE, PHARMACIA SAS

