



Thèse

2022

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Carence en vitamine D chez les enfants migrants

Fahrni, Olivia

How to cite

FAHRNI, Olivia. Carence en vitamine D chez les enfants migrants. Doctoral Thesis, 2022. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:159016

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:159016>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:159016](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:159016)

Section de *médecine Clinique*
Département de Pédiatrie,
Gynécologie et Obstétrique
Service de pédiatrie générale

Thèse préparée sous la direction de la Professeure Klara M. Posfay-Barbe

**" Carence en vitamine D chez les enfants
migrants "**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Olivia FAHRNI (LOMBARD)
de

Chêne-Bougeries (GE)

Thèse n° 11098

Genève
2022

Table des matières

1. Introduction	2
1.1 La vitamine D	2
1.2 Epidémiologie	3
1.3 Supplémentation	4
1.4 But de l'étude	4
2. L'étude	5
2.1 Protocole	5
2.2 Prévalence de la carence en vitamine D	5
3. Discussion	8
3.1 Effets de la carence en vitamine D	8
3.2 Carence en vitamine D chez les migrants	9
3.3 Stratégie de supplémentation	11
3.4 Limitations	12
3.5 Conclusion	12
4. Divers	13
4.1 Article original	13
4.2 Remerciements	13
4.3 Bibliographie	13

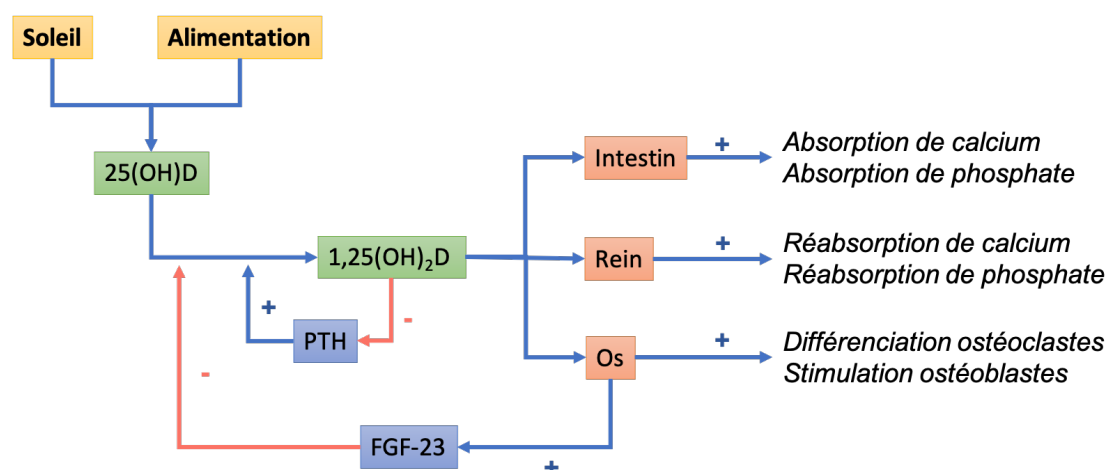
1. Introduction

1.1 La vitamine D

La vitamine D participe au métabolisme phosphocalcique par la régulation des niveaux plasmatiques de calcium et de phosphate en stimulant leur absorption intestinale, ainsi que leur réabsorption rénale. Le calcium ainsi mobilisé peut participer à la minéralisation osseuse. Elle a par ailleurs un rôle direct au niveau osseux en activant notamment les ostéoblastes et stimulant la différenciation ostéoclastique, permettant de mobiliser du calcium supplémentaire (1) (figure 1). Les récepteurs à la vitamine D sont également retrouvés dans de nombreuses cellules du corps humain, notamment au niveau du système immunitaire, mais leur rôle spécifique n'est pas connu à l'heure actuelle (2). Il existe deux sources principales de vitamine D : l'alimentation (environ 20%) et la synthèse cutanée lors de l'exposition solaire (80%)

La mesure de la vitamine D se fait généralement par la 25(OH)D (cholécalférol). Le cholécalférol nécessite une hydroxylation par la 1 α -hydroxylase rénale pour se transformer en 1,25(OH) $_2$ D (calcitriol), sa forme active. La mesure du cholécalférol reflète les stocks de l'organisme en vitamine D. Le calcitriol n'est en général pas dosé en raison de sa faible demi-vie, ainsi que de sa régulation par d'autres facteurs que la prise de vitamine D, notamment par la parathormone (1-3).

Figure 1 : Actions de la vitamine D (1, 4)



Lors d'un déficit en vitamine D, les niveaux plasmatiques de calcium chutent, ce qui stimule la sécrétion de parathormone pour maintenir la calcémie. On retrouve donc chez les patients avec un déficit en vitamine D des valeurs abaissées à normales pour la calcémie, une hyperparathyroïdie et une

phosphatémie diminuée (4). Cliniquement, le déficit sévère en vitamine D chez l'enfant se traduit principalement au niveau osseux par un rachitisme. Nous retrouvons cependant également d'autres symptômes moins spécifiques, comme un retard de croissance, une hypotonie chez le bébé, un retard de développement moteur, des convulsions, des douleurs osseuses et musculaires et, en particulier chez l'adolescent, une fatigue et une irritabilité (5) (table 1). Plus le déficit est sévère, plus les symptômes sont apparents (4).

Table 1. Symptômes principaux du déficit en vitamine D (4, 5)

Squelettique	Neurologique
Déformations osseuses : déformation des jambes (genu varum ou valgum), craniotabès, sillon de Harrison, élargissement en cupule de la métaphyse, chapelet costal (rickety rosary), etc....	Hypotonie Retard de développement moteur Tétanie Convulsions Douleur ou faiblesse musculaire
Retard de croissance	Fatigue Irritabilité

Au-delà de son rôle au niveau osseux, la vitamine D semble également impliquée dans d'autres systèmes. Des niveaux insuffisants de vitamine D sont notamment associés à certains cancers, maladies auto-immunes et cardiovasculaires. Chez les enfants, l'hypovitaminose D semble par ailleurs en lien avec les infections respiratoires, l'eczéma et l'asthme (1, 5).

1.2 Epidémiologie

La définition même du déficit en vitamine D est variable. En effet, différents seuils sont retrouvés dans la littérature. L'Académie Européenne de Pédiatrie (EAP), entre autres, définit le déficit comme une valeur de cholécalciférol inférieure à 50 nmol/L et le déficit sévère comme une valeur inférieure à 25 nmol/L (2, 6). D'autres utilisent un seuil à 75 nmol/L pour parler d'insuffisance en vitamine D.

Environ 30 à 50% des enfants suisses sont carencés en vitamine D (5, 7). De par l'alimentation, il est en effet difficile d'acquérir une quantité suffisante de vitamine D, d'autant plus que, contrairement à d'autres pays, on trouve en Suisse peu d'aliments enrichis en vitamine D (5). Par ailleurs, l'utilisation accrue de crème solaire à haut indice de protection limite la synthèse cutanée de vitamine D (2). Finalement, l'ensoleillement est insuffisant dès la fin de l'automne et jusqu'au printemps pour permettre une synthèse cutanée suffisante (4).

La population migrante présente un risque supplémentaire de carence en raison, entre autres, des habitudes vestimentaires, du temps passé à l'intérieur, du phénotype cutané et de la malnutrition (4, 8).

1.3 Supplémentation

L'apport journalier recommandé en vitamine D est de 600 UI de vitamine D par jour pour tous les enfants dès 1 an et de 400 IU par jour pour les nourrissons de moins de 1 an (6, 9).

Afin d'atteindre cet apport journalier, certains pays proposent des aliments (lait, jus d'orange, ...) enrichis en vitamine D et supplémentent uniquement les enfants allaités. D'autres pays tablent sur une supplémentation quotidienne ou saisonnière. En Suisse, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) recommande une supplémentation de 400 UI/j jusqu'à 3 ans. Pour les enfants plus âgés et les adolescents, c'est le pédiatre qui est en charge de s'assurer qu'une quantité suffisante de vitamine D (600 UI/j) est obtenue par l'alimentation, l'exposition solaire ou, à défaut, par la supplémentation. En hiver, la radiation UV est considérée comme insuffisante et la supplémentation est recommandée (5, 10). Un dépistage est par ailleurs proposé pour les groupes à risques de déficit (p.ex. phénotype cutané foncé, obésité, exposition solaire limitée, enfants sous traitement antiépileptique, syndromes de malabsorption, ...) ou en cas de symptômes (4, 5). La compliance avec des doses journalières semble néanmoins difficile à obtenir sur le long cours (3).

A la consultation Santé-migrants du service de pédiatrie générale des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), tous les enfants sont actuellement systématiquement dépistés lors de leur première consultation pour une carence en vitamine D et substitués si nécessaire.

1.4 But de l'étude

Au vu de la prévalence importante d'hypovitaminose D chez les enfants Suisses associée aux facteurs de risques supplémentaires liés à la migration, les enfants migrants semblent particulièrement vulnérables à une carence en vitamine D. En raison de l'impact au niveau de la santé osseuse notamment, il est nécessaire de dépister les populations à risque afin de pouvoir les substituer. Peu d'études traitent de la carence en vitamine D chez les enfants migrants, en particulier en Suisse. Le but de cette recherche est de déterminer la prévalence de l'hypovitaminose D chez les enfants migrants consultant à Genève en fonction de l'âge, du genre, de l'origine et de la saison. Un second objectif est d'évaluer deux stratégies de supplémentation afin de suggérer une prise en charge limitant les coûts.

2. L'étude

2.1 Protocole

Pour la réalisation de cette étude, nous avons rétrospectivement analysé les données de cholécalciférol, d'hormone parathyroïdienne (PTH), de calcium et de phosphate d'enfants migrants ayant consulté entre 2015 et 2018 à la consultation Santé-migrants du service de pédiatrie générale des HUG. Des données démographiques concernant l'âge à la première consultation, le genre, le pays d'origine et la saison de l'analyse sanguine ont également été récoltés. Au total, 528 enfants ont pu être inclus. Les enfants ont été répartis en catégories d'âge : ≤ 3 ans, 3 à 5 ans, 5 à 10 ans et ≥ 10 ans. Des zones géographiques ont été définies selon les zones de l'Organisation Mondiale de la Santé sauf pour la Somalie qui a été incluse en Afrique.

La vitamine D totale (25(OH)D₃ and 25(OH)D₂) et la PTH ont été mesurées par un test de liaison par électrochemoluminescence et la calcémie et phosphatémie par spectrophotométrie. Les taux de vitamine D étaient considérés normaux au-dessus de 50 nmol/L, déficitaire entre 25 et 50 nmol/L et sévèrement déficitaire en dessous de 25 nmol/L.

Les analyses ont été réalisées par statistiques descriptives. Les groupes ont été comparés par test de χ^2 et la relation entre l'âge et niveau de vitamine D par régression linéaire avec des valeurs p considérées comme significatives en-dessous de 0.05.

Les données ont été recueillies dans une base de données anonyme et protégée. Le comité d'éthique a renoncé à la nécessité de collecter le consentement individuel des enfants inclus. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique le 24 janvier 2019 (étude numéro : ID 2016-01278).

2.2 Prévalence de la carence en vitamine D

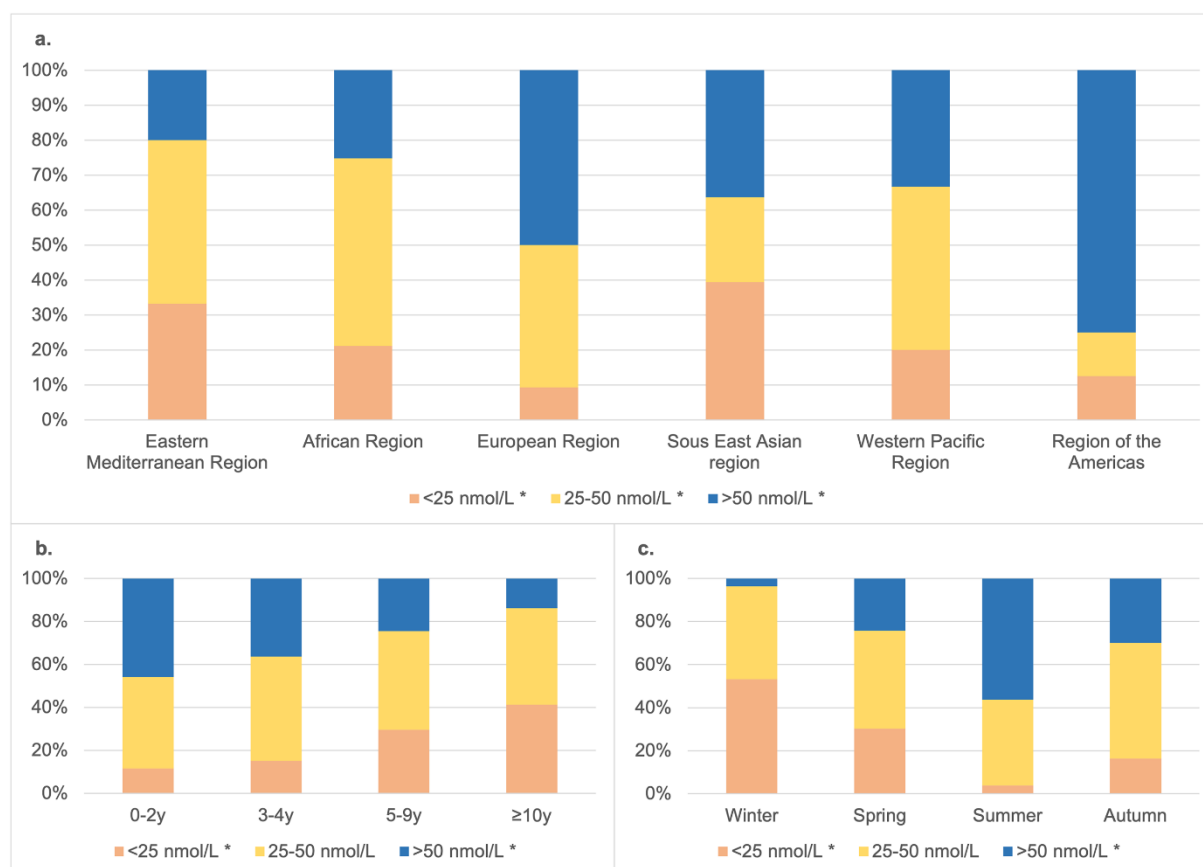
Parmi les 528 enfants inclus, 73% présentaient une carence en vitamine D à l'arrivée et 28% un déficit sévère (table 2). La carence en vitamine D était plus fréquente chez les filles que chez les garçons, mais sans différence significative sauf pour les filles d'origine Africaine. Par contre, le déficit sévère était significativement plus présent chez les filles, en particulier dans la catégorie d'âge supérieure à 10 ans.

La plus haute prévalence d'hypovitaminose D a été retrouvée dans la région de la Méditerranée orientale et Africaine avec un déficit chez 80% et 75% des enfants respectivement. Le déficit sévère

était prédominant dans les régions d'Asie du Sud-Est (39%) et Méditerranée orientale (33%). La moitié des enfants d'origine européenne présentaient une hypovitaminose D. (figure 1a, table 2).

Une prédominance d'enfants carencés en vitamine D a été retrouvée dans toutes les catégories d'âge avec une augmentation significative de l'hypovitaminose D et du déficit sévère avec l'âge (figure 2b, table 2).

Figure 1. Niveaux de vitamine D en fonction de la zone géographique (a), de l'âge (b) et de la saison (c). * $p < 0.05$



Le déficit, ainsi que la carence sévère, étaient significativement plus fréquents en hiver avec 96% de valeurs insuffisantes durant la période hivernale (figure 2c, table 2).

La présence d'hyperparathyroïdie (20% des enfants), d'hypocalcémie (6%) et d'hypophosphatémie (9%) étaient fortement corrélés à la carence en vitamine D. Deux patients ont montré une association de valeurs anormales dans les trois paramètres et les deux présentaient simultanément une carence sévère en vitamine D.

Table 2. Taux de vitamine D selon l'âge, le genre, la saison et l'origine

Âge (N)	25(OH)D ≤ 50 nmol/L (%)	25(OH)D <25 nmol/L (%)	25(OH)D 25-50 nmol/L (%)	25(OH)D >50 nmol/L (%)
0-2 an (61)	33 (54)	7 (12)	26 (43)	28 (46)
3-4ans (99)	63 (64)	15 (15)	48 (48)	36 (36)
5-10 ans (237)	179 (76)	70 (30)	109 (46)	58 (25)
>10 (131)	113 (86)	54 (41)	59 (45)	18 (14)
<i>Genre (N)</i>				
Masculin (302)	214 (71)	70 (23)	144 (48)	88 (29)
Féminin (226)	174 (77)	76 (34)	98 (43)	52 (23)
<i>Saison (N)</i>				
Hiver (139)	134 (96)	74 (53)	60 (43)	5 (4)
Printemps (152)	115 (76)	46 (30)	69 (45)	37 (24)
Été (103)	45 (44)	4 (4)	41 (40)	58 (56)
Automne (134)	94 (70)	22 (16)	72 (54)	40 (30)
<i>Origine (N)</i>				
Méditerranée orientale (295)	236 (80)	98 (33)	138 (47)	59 (20)
Syrie (133)	98 (74)	26 (20)	72 (54)	35 (26)
Afghanistan (67)	57 (85)	31 (46)	26 (39)	10 (15)
Irak (66)	57 (86)	31 (47)	26 (39)	9 (14)
Palestine (15)	13 (87)	4 (27)	9 (60)	2 (13)
Autres ^a (14)	11 (79)	6 (43)	5 (36)	3 (21)
Afrique (123)	92 (75)	26 (21)	66 (54)	31 (25)
Érythrée (92)	73 (79)	20 (22)	53 (58)	19 (21)
Autres ^b (31)	19 (61)	6 (19)	13 (42)	12 (39)
Europe (54)	27 (50)	5 (9)	22 (41)	27 (50)
Géorgie (20)	9 (45)	2 (10)	7 (35)	11 (55)
Autres ^c (34)	18 (53)	3 (9)	15 (44)	16 (47)
Asie du Sud-Est (33)	21 (64)	13 (39)	8 (24)	12 (36)
Sri-Lanka (32)	21 (66)	13 (41)	8 (25)	11 (34)
Autres ^d (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Pacifique de l'Ouest (15)	10 (67)	3 (20)	7 (47)	5 (33)
Mongolie (14)	9 (64)	3 (21)	6 (43)	5 (36)
Autres ^e (1)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Amérique (8)	2 (25)	1 (13)	1 (13)	6 (75)
Autres ^f (8)	2 (25)	1 (13)	1 (13)	6 (75)
Total (528)	388 (73)	146 (28)	242 (46)	140 (27)

^a Iran, Égypte, Pakistan, Soudan, Yémen^b Algérie, Angola, Éthiopie, Somalie, Nigeria, Cameroun, Sénégal, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Guinée-Bissau, Uganda^c Turquie, Roumanie, Kosovo, Azerbaïdjan, Russie, Arménie, Macédoine, Serbie, Espagne, Albanie, Moldavie, Portugal, Ukraine^d Bangladesh^e Philippines^f Bolivie, Salvador, Colombie, Honduras

3. Discussion

3.1 Répercussions de la carence en vitamine D

L'objectif de ce travail étant d'estimer la prévalence de la carence en vitamine D et de proposer une stratégie de supplémentation adaptée, les répercussions de la carence en vitamine D n'ont pas été évaluées. Cependant, plusieurs études dans la littérature traitent de ce sujet. En effet, la vitamine D est une hormone complexe, dont le rôle ne se limite pas à son action au niveau musculo-squelettique et dont la portée n'est pas encore complètement élucidée.

Le récepteur à la vitamine D (VDR) se retrouve dans de nombreux tissus, impliquant la vitamine D non seulement dans l'homéostasie osseuse et phosphocalcique, son rôle le plus connu, mais aussi dans d'autres processus tels que la différenciation, prolifération et apoptose cellulaire, dans la production de rénine, dans la sécrétion d'insuline et au niveau système immunitaire. Par ailleurs, plusieurs tissus extra-rénaux expriment la 1α -hydroxylase, permettant la synthèse locale de calcitriol (tissus lymphoïdes, macrophages, kératinocytes, placenta, prostate, sein, colon, etc.) (1, 11, 12).

Comme décrit plus haut, l'un des rôles de la vitamine D est de maintenir les niveaux plasmatiques de calcium, notamment par son absorption intestinale et sa réabsorption au niveau rénal. Au niveau osseux, la vitamine D agit par stimulation du FGF-23, activation ostéoclastique et stimulation ostéoblastique avec au total maintien d'une calcémie et phosphatémie efficace pour la minéralisation osseuse (1). En cas de déficit, une hyperparathyroïdie s'installe, induisant la libération de calcium par l'os pour maintenir la calcémie et ainsi un déficit de minéralisation (1, 12, 13). Le VDR est également présent au niveau du muscle, impliquant la vitamine D dans la fonction et le développement musculaire, par ailleurs nécessaire à l'acquisition de la masse osseuse (14). Cliniquement, le déficit en vitamine D se présente par différents symptômes plus ou moins flagrants (table 1), allant jusqu'à l'ostéomalacie chez l'adulte et le rachitisme chez l'enfant, avec une corrélation inverse entre le taux de vitamine D et la sévérité des symptômes (4). Il est primordial, en particulier chez l'enfant, d'atteindre des niveaux de vitamine D suffisants pour permettre l'acquisition normale de la masse osseuse, afin de limiter les risques immédiats tels que le rachitisme et les fractures, mais aussi ceux à plus long terme tels que l'ostéoporose (15).

Chez l'enfant, trois paramètres sont utilisés pour évaluer l'impact osseux de la carence en vitamine D : la PTH (son augmentation indique la nécessité de libérer du calcium de l'os afin de maintenir la calcémie), l'évaluation de l'absorption intestinale de calcium grâce à deux isotopes de calcium (l'un administré par voie intraveineuse et l'autre par voie orale) et la densitométrie osseuse. Les autres

marqueurs du métabolisme osseux (phosphatase alcaline, ostéocalcine, collagène type I, ...) sont peu utiles (13, 16).

De plus en plus d'études mettent en lien l'hypovitaminose D avec d'autres manifestations extra-osseuses (1, 11, 13). Il existe notamment une association entre le déficit en vitamine D et certains cancers (colon, prostate, sein), associé à un moins bon pronostic en cas de carence (1, 11). Ceci serait notamment expliqué par la présence du VDR dans les cellules cancéreuses, et le rôle antiprolifératif de son activation. Le risque cardiovasculaire est également augmenté en cas de taux de vitamine D abaissés (1, 11, 12). Cette dernière étant impliquée dans la régulation de la sécrétion de rénine, son action anti-hypertensive pourrait partiellement expliquer ces résultats. Le VDR est aussi présent au niveau de la musculature lisse vasculaire et des cardiomyocytes avec au total un effet cardioprotecteur et limitant la calcification artérielle.

La vitamine D possède également un rôle immuno-modulateur certain, avec la présence du VDR dans de nombreuses cellules immunitaires (lymphocytes T et B activés, cellules dendritiques, macrophages...) et la régulation de l'expression de plusieurs cytokines (diminution des cytokines pro-inflammatoires et activation des cytokines anti-inflammatoires) (1, 11). On retrouve dans plusieurs études une association entre taux sériques bas de 25(OH)D et polyarthrite rhumatoïde, lupus, et sclérose en plaque notamment. L'activation du VDR dans les macrophages est par ailleurs associée à la réponse anti-infectieuse, notamment en cas de tuberculose, et de façon paracrine dans la réponse immunitaire par interaction avec les lymphocytes T et B activés. Chez l'enfant, plusieurs méta-analyses mettent en évidence un facteur protecteur de la supplémentation en vitamine D contre le développement du diabète de type 1. Bien qu'un lien de causalité ne soit pas encore établi de façon certaine, il semble également y avoir un lien entre le déficit en vitamine D et la survenue ainsi que la sévérité de l'asthme ainsi que des infections des voies respiratoires hautes et basses chez l'enfant (1, 4, 11).

La carence en vitamine D n'est donc pas anodine, tant au niveau de la santé osseuse que de la santé globale et sa prise en charge est nécessaire afin de prévenir des complications immédiates et sur le long terme.

3.2 Carence en vitamine D chez les migrants

Nous avons mis en évidence que trois quarts des enfants migrants, tous pays confondus, présentent une hypovitaminose D à leur arrivée en Suisse. Un tiers se trouve même en déficit sévère. Cette prévalence est plus élevée que celle retrouvée chez les enfants Suisse, où l'on retrouve plutôt 35-50%

d'hypovitaminose D (5, 7). D'autres études ciblant les enfants migrants en Italie (17) et au Canada (18) ont trouvé des taux de déficit similaires avec 77,4% et 72,3% de carence respectivement. Ces enfants doivent être substitués pour éviter les conséquences à court et long terme, au niveau osseux notamment.

En raison d'une synthèse cutanée diminuée, on associe souvent l'hypovitaminose D aux enfants à phénotype cutané foncé. Cependant, nous avons mis en évidence que le déficit en vitamine D chez les migrants, bien qu'également lié à la couleur de peau, ne s'y limite largement pas. En effet, la plus grande proportion d'enfant carencés en vitamine D a été retrouvée en Méditerranée orientale (80%), principalement en Palestine, Iraq et Afghanistan. Par ailleurs, la carence sévère était plus fréquente en Asie du Sud-Est et Méditerranée orientale (39% et 33% respectivement) qu'en Afrique (22%). Cette importante prévalence de déficit et carence sévère chez des enfants à phénotype cutané plus clair pourrait être mis en lien avec un mode vestimentaire plus couvrant, limitant la synthèse cutanée de vitamine D ou au temps passé en intérieur, notamment en cas de migration pour cause de conflit armé. Une répartition géographique de carence en vitamine D similaire a été mise en évidence au Canada (18). Des résultats semblables ont également été retrouvés dans une étude norvégienne (19) et italienne (17), à la différence d'une fréquence plus faible de déficit dans la région Pacifique Ouest pour la première et d'une prévalence plus élevée de carence en Amérique et Europe pour la seconde. Cependant, la population ciblée incluait les adultes et les pays analysés étaient différents dans l'étude norvégienne. Dans l'étude italienne, les régions géographiques n'étaient pas clairement définies et les valeurs de référence de vitamine D différentes (un seuil de < 75 nmol/L était utilisé pour définir le déficit).

Nous avons également mis en évidence une augmentation de la proportion d'enfants carencés en vitamine D et d'enfants atteints de déficit sévère avec l'âge avec une prépondérance de déficit chez les jeunes filles de plus de 10 ans. De manière similaire, des taux de vitamine D plus bas chez les patients plus âgés ont été retrouvés en Italie (17) et au Canada (18). Une vulnérabilité pour la carence en vitamine D chez les jeunes femmes a également été mise en évidence dans une étude norvégienne (19). Le mode vestimentaire qui change lors des premières menstruation (vêtements plus couvrants) pourrait en être une explication. Il est aussi possible que les garçons et filles aient des activités différentes avec une tendance aux activités en extérieur pour les garçons et en intérieur pour les filles. Dans tous les cas, puisque le pic de masse osseuse coïncide avec notre groupe le plus à risque de déficit, il est primordial de substituer ces enfants pour leur permettre de former un stock de masse osseuse suffisant et, notamment, éviter les fractures à l'âge adulte.

Nous avons par ailleurs retrouvé une très forte augmentation des carences en vitamine D durant la période hivernale. Ce résultat, concordant avec plusieurs autres études (17, 20, 21), était attendu au vu d'une exposition solaire limitée dans notre région en hiver et donc une radiation insuffisante pour la

synthèse cutanée de vitamine D. Les évidences concernant l'impact spécifique d'un déficit hivernal uniquement sont limitées à l'heure actuelle, mais tendent tout de même vers une fragilisation de la santé osseuse (22). La supplémentation durant cette période de l'année reste donc primordiale, en particulier dans la population migrante. Des études réalisées en Suisse ont cependant démontré que les pédiatres de premier recours ne prescrivent en général pas de substitution au-delà de 3 ans (10). Ceci souligne l'importance d'une collaboration avec les médecins de premiers recours et peut être d'une clarification des recommandations pour instaurer ces recommandations dans la pratique clinique et ainsi atteindre l'apport journalier recommandé pour les enfants et adolescents, d'autant plus que de nombreux enfants répondent déjà aux critères de facteurs de risque pour la carence indépendamment de la saison.

Finalement, nous avons mis en évidence chez plusieurs enfants la présence d'autres paramètres sanguins anormaux (hyperparathyroïdie, hypocalcémie et hypophosphatémie), soulignant l'impact biologique associé au déficit sévère en vitamine D. Bien que le rachitisme soit désormais rare en Europe, on rencontre encore des enfants rachitiques chez les réfugiés et notamment les enfants à phénotype cutané foncé (23). Ceci souligne l'importance du dosage de la vitamine D et de la supplémentation en cas de symptômes associés au rachitisme (table 1) (4).

3.3 Stratégie de supplémentation

Nos données soulignent la nécessité d'une supplémentation pour les enfants migrants âgés de plus de 3 ans arrivant en Suisse, et par extension probablement en Europe, avec la présence d'hypovitaminose D chez trois-quarts d'entre eux et un déficit pratiquement omniprésent en hiver. Dans cette situation, un dosage de la vitamine D chez tous les enfants comme pratiqué jusque-là dans notre consultation ne semble pas l'option la plus adaptée. Nous proposerions donc plutôt une substitution systématique à l'arrivée (600 UI/j pendant 3 mois) suivi par une substitution hivernale (deux doses uniques de 100'000 UI) pour les enfants âgés de plus de 3 ans. Cette deuxième option, bien que moins physiologique, permet d'augmenter la compliance (4, 24).

En raison d'un prix limité de la supplémentation (8.50 CHF pour la supplémentation d'arrivée et 18.50 CHF pour la supplémentation hivernale) comparé à une mesure de la vitamine D relativement chère (53 CHF), cette stratégie devrait également de limiter les coûts. D'autre part, cette approche permet de limiter des prises de sang chez une grande partie des enfants (carencés donc ayant besoin de substitution dans tous les cas), qui est l'un des inconvénients importants d'une stratégie basée sur les niveaux de vitamine D uniquement. D'autres auteurs soulignent l'importance d'une mesure de la vitamine D ciblée pour éviter le surdiagnostic (25).

Non-discriminative, cette stratégie est cependant associée à un nombre substantiel de supplémentation non nécessaire. Cependant, tant la substitution d'arrivée (600 UI/j) que la substitution hivernale (équivalent environ à 1100 UI/j) ne devraient pas induire de toxicité chez les enfants avec des niveaux normaux de vitamine D (12, 26). Cette stratégie, contrairement à une approche basée sur les niveaux de vitamine D, ne permet par contre pas un contrôle de la correction de la vitamine D chez les enfants en déficit sévère, comme il n'y a pas de valeur basale. Ceci pourrait résulter en une correction partielle, en particulier en cas de mauvaise compliance, et souligne une fois encore l'importance d'une mesure de la vitamine D en cas de symptômes liés à la carence sévère, en particulier dans les groupes à risque.

3.4 Limitations

Cette étude est sujette à plusieurs limitations. Malgré un nombre de patients relativement élevés, la population était hétérogène avec une représentation limitée de certains pays et zones géographiques. D'autre part, la population migrante peut varier en fonction de temps et du centre qui les reçoit.

Comme notre étude était rétrospective, nous n'avons pas pu analyser les paramètres tels que le phénotype cutané, les habitudes ou contraintes vestimentaires et alimentaires, le temps passé en extérieur, l'indice de masse corporel, etc... qui sont associés à la carence en vitamine D. Par ailleurs, les éventuelles répercussions de la carence en vitamine D n'ont pas pu être évaluées.

Pour toutes ces raisons, ces résultats devraient être confirmés dans une étude plus large et, si possible, inclure plusieurs centres, et adaptés localement.

3.5 Conclusion

Une inquiétante proportion des enfants migrants que nous avons analysés sont carencés en vitamine D à leur arrivée en Suisse, en particulier en hiver. Le déficit est plus fréquent chez les jeunes filles, en Méditerranée orientale et en hiver, mais reste majoritaire dans presque toutes les catégories analysées. Il est nécessaire de supplémenter ces enfants pour prévenir les complications liées à l'hypovitaminose D durant l'enfance et à l'âge adulte. Pour cette raison et pour limiter les coûts, une stratégie serait de supplémenter tous les enfants migrants âgés de plus de 3 ans à l'arrivée en Suisse, ainsi que chaque hiver.

4. Divers

4.1 Article original

Fahrni O, Wilhelm-Bals A, Posfay-Barbe KM, Wagner N (2021) Hypovitaminosis D in migrant children in Switzerland: a retrospective study. *Eur J Pediatr*. doi:10.1007/s00431-021-04143-7

4.2 Remerciements

Je remercie Pr. K. Posfay-Barbe et Dr N. Wagner pour m'avoir supervisée lors de la réalisation de ce travail académique. Je remercie également Dr A. Wilhelm-Bals pour sa contribution précieuse à l'élaboration de l'article original.

4.3 Bibliographie

1. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P. [Vitamin D revisited: a cornerstone of health?]. *Arch Pediatr*. 2010;17(12):1687-95.
2. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692-701.
3. l'Allemand D, Neuhaus TJ, Janner M, Braegger C, Laimbacher J. Recommandations de l'Office fédéral de la santé publique concernant l'apport en vitamine D en Suisse – quelle signification pour le pédiatre? *Paediatrica*. 2012;23:22-4.
4. Gonzalez Nguyen-Tang E, Parvex P, Goischke A, Wilhelm-Bals A. Carence en vitamine D et rachitisme : dépistage et traitement, aspects pratiques pour le clinicien. *Rev Med Suisse*. 2019;15:384-9.
5. Bischoff-Ferrari H, Quack Lötscher K, l'Allemand D, Rizzoli R, Burckhardt P, B. G, et al. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss Population. Expert report of the FCN. Zurich: Federal Office for Public Health; 2012.
6. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr*. 2017;176(6):829-31.
7. Ramelli V, Ramelli GP, Lava SA, Siegenthaler GM, Cantu M, Bianchetti MG, et al. Vitamin D status among children and adolescents on anticonvulsant drugs in southern Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13996.

8. Benson J, Skull S. Hiding from the sun - vitamin D deficiency in refugees. *Aust Fam Physician*. 2007;36(5):355-7.
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
10. Santi M, Janner M, Simonetti GD, Lava SAG. Prescription of vitamin D among Swiss pediatricians. *Eur J Pediatr*. 2019;178(7):1119-23.
11. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med*. 2008;29(6):361-8.
12. Shroff R, Knott C, Rees L. The virtues of vitamin D--but how much is too much? *Pediatr Nephrol*. 2010;25(9):1607-20.
13. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, 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. *Arch Pediatr*. 2012;19(3):316-28.
14. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev*. 2013;34(1):33-83.
15. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7254.
16. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1997S-2008S.
17. Ceccarelli M, Chiappini E, Arancio R, Zaffaroni M, La Placa S, D'Andrea M, et al. Vitamin D deficiency in a population of migrant children: an Italian retrospective cross-sectional multicentric study. *Eur J Public Health*. 2020;30(3):551-6.
18. Lane G, Nisbet C, Whiting SJ, Vatanparast H. Canadian newcomer children's bone health and vitamin D status. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2019;44(7):796-803.
19. Eggemoen AR, Knutsen KV, Dalen I, Jenum AK. Vitamin D status in recently arrived immigrants from Africa and Asia: a cross-sectional study from Norway of children, adolescents and adults. *BMJ Open*. 2013;3(10):e003293.
20. Aucoin M, Weaver R, Thomas R, Jones L. Vitamin D status of refugees arriving in Canada: findings from the Calgary Refugee Health Program. *Can Fam Physician*. 2013;59(4):e188-94.
21. Guessous I, Dudler V, Glatz N, Theler JM, Zoller O, Paccaud F, et al. Vitamin D levels and associated factors: a population-based study in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:0.
22. Outila TA, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(2):206-10.
23. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(2):84-98.
24. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, Caneva E, Pietrobelli A. Vitamin D: Daily vs. Monthly Use in Children and Elderly-What Is Going On? *Nutrients*. 2017;9(7).

25. Stordal K, Wyder C, Trobisch A, Grossman Z, Hadjipanayis A. Overtesting and overtreatment-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2019;178(12):1923-7.
26. Hamo S, Freychet C, Bertholet-Thomas A, Poulat AL, Cochat P, Vuillerot C, et al. [Vitamin D supplementation: not too much, not too little!]. *Arch Pediatr.* 2015;22(8):868-71.



Hypovitaminosis D in migrant children in Switzerland: a retrospective study

Olivia Fahrni¹ • Alexandra Wilhelm-Bals² • Klara M. Posfay-Barbe³ • Noémie Wagner³

Received: 1 March 2021 / Revised: 28 May 2021 / Accepted: 2 June 2021

© The Author(s) 2021

Abstract

Cholecalciferol (vitamin D₃) is essentially known for its role in the phosphocalcic metabolism and its associated pathologies, such as rickets. In Switzerland, 35 to 50% of children are vitamin D deficient. Due to skin colour, poor nutrition, living conditions and cultural practices, migrant population is particularly at risk. Our aim is to attest the prevalence of hypovitaminosis D in children arriving in Switzerland. We retrospectively assessed 528 children's vitamin D status and parathyroid hormone, phosphate and calcium levels between 2015 and 2018 by electrochemiluminescence and spectrophotometry. Cholecalciferol was considered insufficient under 50 nmol/L and severely deficient below 25 nmol/L. Seventy-three percent of children showed hypovitaminosis D and 28% had a severe deficiency. Highest prevalence of deficiency was found in children from Eastern Mediterranean (80%) and African regions (75%). Severe deficiency was more prevalent in the South East Asian (39%) and Eastern Mediterranean regions (33%) and more frequent in females. Deficiency was more frequent and more severe in winter. Hypovitaminosis D increased with age. Two children presented with all three biological manifestations associated to severe hypovitaminosis D (hyperparathyroidism, hypocalcaemia and hypophosphatemia).

Conclusion: A majority of migrant children presented with hypovitaminosis D. They should be supplemented to prevent complications. A strategy could be to supplement all children at arrival and during wintertime without regular vitamin D level checks.

What is Known:

- Hypovitaminosis D is frequent in children and can lead to bone-related complications.
- Migrant children are particularly at risk of deficiency.

What is New:

- Three-quarters of migrant children evaluated at our migrant clinic in Geneva's children hospital are deficient in vitamin D, one third severely.
- A strategy to correct the deficiency would be to supplement all migrant children at arrival and in winter.

Communicated by Gregorio Paolo Milani

✉ Olivia Fahrni
Olivia.Fahrni@gmail.com

Alexandra Wilhelm-Bals
Alexandra.Wilhelm-bals@hcuge.ch

Klara M. Posfay-Barbe
Klara.Posfaybarbe@hcuge.ch

Noémie Wagner
Noemie.Wagner@hcuge.ch

¹ Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

² Pediatric Nephrology Unit, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

³ Pediatric Infectious Diseases Unit, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

Keywords: Vitamin D · Hypovitaminosis D · Supplementation · Children · Migrant · Refugee

Abbreviations

25(OH)D 25-Hydroxyvitamin D
PTH Parathyroid hormone

Introduction

Vitamin D₃ (cholecalciferol) is classically known for its role in the calcium and phosphate metabolism. It is absorbed by ingestion (20%) or synthesized by the skin during sun exposure (80%) [1, 2]. In the setting of hypovitaminosis D, calcium and phosphate absorption will drop. Parathyroid hormone (PTH) will increase to normalize the calcium levels, resulting in normal to low serum calcium, low phosphate and high PTH [3]. Severe deficiency can induce rickets or osteomalacia due to abnormal bone mineralization [2–4]. Vitamin D also seems involved in cancer, autoimmune and cardiovascular diseases prevention [3, 5–8] and, in children, hypovitaminosis D has additionally been associated to respiratory infections, asthma and eczema [1, 3, 8, 9].

Symptoms of hypovitaminosis D are variable, ranging from classical musculoskeletal to more subtle symptoms, such as irritability or tiredness, especially in teenagers. The more severe the deficit, the more symptomatic children will be [1].

In Switzerland, 35 to 50% of native children are deficient in vitamin D [10, 11]. Most of the vitamin D needed for health (80–90%) is produced by the skin as a result of ultraviolet radiation from the sun. In late autumn, winter and early spring, cloudy cover and weaker sun does not allow the skin to produce enough vitamin D. In summer, because of the increased use of solar cream to prevent skin cancer, skin exposure might also be insufficient. Moreover, fortified food is rare in Switzerland [1, 9, 10].

Due to nutritional deficiencies, cultural practices (type of clothing, time spent indoors, etc.) and darker skin phenotype (which, in turn, decreases cutaneous synthesis), migrant children are even more at risk [1, 12–15].

It is widely admitted that children older than one year old and teenagers should have a daily vitamin D intake of 600 IU (400 IU in infants younger than one) through sun, diet and, if necessary, supplementation [9, 16]. In case of severe or symptomatic deficiency, higher doses may be needed [1].

Specific supplementation recommendations vary between countries, notably due to differences in milk and food fortification in vitamin D. Swiss guidelines recommend a daily prophylaxis up to three years old and a daily intake of 600 IU for older children and teenagers, achieved through sun exposure, food or supplementation. In winter, as ultraviolet radiation is

decreased in Switzerland, supplementation is recommended [10, 17]. Screening for vitamin D deficiency is also suggested in at-risk individuals, including dark-skinned people [1, 10]. Long-term compliance with daily supplementation seems however difficult to obtain [18]. Swiss paediatricians have the responsibility to individually assess if their patients can reach the recommended daily intake without supplementation according to their lifestyle and look for deficiency symptoms, in particular in case of risk factors.

In our institution, all migrant children are routinely screened for vitamin D deficiency at the first visit since 2015 and supplemented when necessary.

This study's aim is to determine the prevalence of vitamin D deficiency in migrant children at arrival in Geneva, according to origin, age, gender and season.

Materials and methods

Study population

All migrant children arriving in Geneva are evaluated at a migrant clinic in Geneva's Children Hospital. Since 2015, they benefit from a formal work-up during their first consultation, amongst which vitamin D, calcium, phosphate and PTH are measured. We retrospectively analysed the medical records of 1246 children between 2015 and 2018 to assess serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), calcium, phosphate and PTH.

Inclusion criteria were: children aged 0–16 years old and first consultation between January 2015 and December 2018.

Exclusion criteria were: born in Switzerland; prior stay in Switzerland; no 25(OH)D results and 25(OH)D measured later than 6 months after first consultation.

We also collected information about demographics, country of origin and season of blood exam. Four age categories (age at first consultation) were defined: < 3 years old, 3 to < 5 years old, 5 to < 10 years old and ≥ 10 years old.

Geographic zones followed the World Health Organization zones, except for Somalia, which was included in the African Region.

Laboratory tests

Total vitamin D (25(OH)D₃ and 25(OH)D₂) and PTH were measured by chemiluminescent microparticle immunoassay and calcium and phosphate by spectrophotometry, using Roche Diagnostics kits (Switzerland) in our routine clinical laboratory. Accuracy and reliability of this immunoassay for

vitamin D were assessed with a standardization program and in external quality assessment scheme.

Various cutoffs to stratify vitamin D levels exist. Following recent consensus, we defined deficiency as a 25(OH)D concentration of ≤ 50 nmol/L (20 ng/ml) and severe deficiency as < 25 nmol/L (10 ng/ml) [16, 19]. These thresholds are based on bone outcomes with increased PTH below 50 nmol/L and risk of rickets/osteomalacia below 25 nmol/L [1]. Serum calcium was considered normal between 2.2 and 2.52 mmol/L and PTH between 1.1 and 6.8 pmol/L. Phosphate thresholds were adapted to age according to the CALIPER program [20, 21].

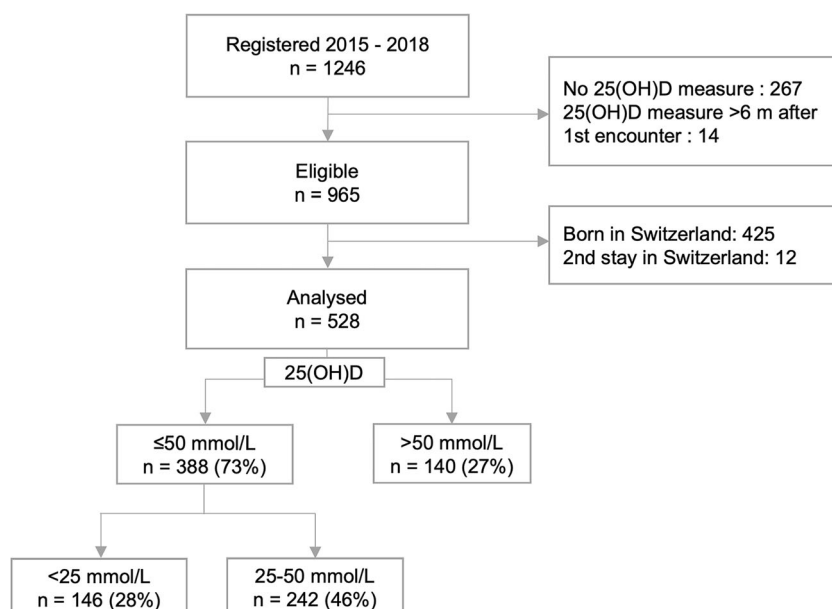
Data collection and management

We retrospectively collected data in a protected and anonymous database. Patients with no 25(OH)D values were excluded from the study. Children with missing data for PTH, calcium and phosphate were excluded from the corresponding analysis. The ethics committee waived the need to collect individual patients' consent. This study was approved by the institutional ethics committee on January 24, 2019 (study number: ID 2016-01278).

Statistical analysis

We applied standard descriptive statistics. Groups were compared with χ^2 tests. Linear regression was used to study the relationship between age and 25(OH)D levels. P values < 0.05 were considered statistically significant. Data were analysed with SPSS statistical software (version 25.0; SPSS Inc., Chicago, IL).

Fig. 1 Flowchart showing excluded patients and vitamin D status of included children (25(OH)D levels < 25 nmol/L, 25–50 nmol/L, > 50 nmol/L)



Results

Between 2015 and 2018, 1246 children had a first visit at Geneva's migrant consultation. Five hundred twenty-eight were included (Fig. 1). Three hundred eighty-eight (73%) were deficient in vitamin D and 146 (28%) presented a severe deficiency.

Males represented 302 children (57%) and 226 were females (43%). Vitamin D deficiency was more frequent in females (77%) than males (71%), but no significant difference was found except for African girls ($p = 0.03$). Severe deficiency was significantly higher in females (34%) than males (23%) ($p = 0.008$), in particular if older than 10 years old (53% versus 31% respectively) ($p = 0.01$).

On average, the first consultation occurred 4.7 months after arrival in Switzerland (95%-CI = 3.94–5.46). 25(OH)D levels were examined on average 1.4 months after first encounter (95%-CI = 1.29–1.51).

The most represented geographic zones were the Eastern Mediterranean ($n = 295$), African ($n = 123$) and European regions ($n = 54$). The highest prevalence of deficiency was found in the Eastern Mediterranean (80%) and African regions (75%). Severe deficiency was mostly found in the South East Asian (39%) and Eastern Mediterranean regions (33%). Children from the region of the Americas had predominantly within normal values (75%). Half of the European children were deficient (Table 1, Fig. 2a).

Ninety (17%) children were born out of their country of origin. Amongst those, twenty-one were born out of their original geographic zone, with thirteen born in the European region.

The most represented countries of origin were Syria ($n = 133$), Eritrea ($n = 92$), Afghanistan ($n = 67$), Iraq ($n = 66$), Sri

Table 1 Vitamin D status by origin

Origin (N)	25(OH)D $\leq$ 50 nmol/L (%)	25(OH)D < 25 nmol/L (%)	25(OH)D 25–50 nmol/L (%)	25(OH)D > 50 nmol/L (%)
Eastern Mediterranean Region (295)	236 (80)	98 (33)	138 (47)	59 (20)
Syria (133)	98 (74)	26 (20)	72 (54)	35 (26)
Afghanistan (67)	57 (85)	31 (46)	26 (39)	10 (15)
Iraq (66)	57 (86)	31 (47)	26 (39)	9 (14)
Palestine (15)	13 (87)	4 (27)	9 (60)	2 (13)
Others ^a (14)	11 (79)	6 (43)	5 (36)	3 (21)
African Region (123)	92 (75)	26 (21)	66 (54)	31 (25)
Eritrea (92)	73 (79)	20 (22)	53 (58)	19 (21)
Others ^b (31)	19 (61)	6 (19)	13 (42)	12 (39)
European Region (54)	27 (50)	5 (9)	22 (41)	27 (50)
Georgia (20)	9 (45)	2 (10)	7 (35)	11 (55)
Others ^c (34)	18 (53)	3 (9)	15 (44)	16 (47)
South East Asian region (33)	21 (64)	13 (39)	8 (24)	12 (36)
Sri-Lanka (32)	21 (66)	13 (41)	8 (25)	11 (34)
Others ^d (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Western Pacific Region (15)	10 (67)	3 (20)	7 (47)	5 (33)
Mongolia (14)	9 (64)	3 (21)	6 (43)	5 (36)
Others ^e (1)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Region of the Americas (8)	2 (25)	1 (13)	1 (13)	6 (75)
Others ^f (8)	2 (25)	1 (13)	1 (13)	6 (75)
Total (528)	388 (73)	146 (28)	242 (46)	140 (27)

Bold is for regions and italic was for countries

^a Iran, Egypt, Pakistan, Sudan, Yemen

^b Algeria, Angola, Ethiopia, Somalia, Nigeria, Cameroon, Senegal, Burkina Faso, Ivory Coast, Guinea-Bissau, Uganda

^c Turkey, Romania, Kosovo, Azerbaijan, Russia, Armenia, Macedonia, Serbia, Spain, Albania, Moldova, Portugal, Ukraine

^d Bangladesh

^e Philippines

^f Bolivia, Salvador, Columbia, Honduras

Lanka (n = 32), Georgia (n = 20), Palestine (n = 15) and Mongolia (n = 14). Except for Georgia (45% of hypovitaminosis D), most children of the previously mentioned countries were deficient. Palestinian, Iraqi and Afghan children were the most deficient with more than 85% of insufficient values. Iraqi and Palestinian children showed the largest proportion of severe deficiency (47% and 46% respectively) (Table 1).

The predominant age categories were 5 to < 10 years old (n = 237) and $\geq$ 10 years old (n = 131). Children aged 3 to < 5 years old (n = 99) and < 3 years old (n = 66) were slightly less represented. Prevalence of vitamin D deficiency was > 50% in all age categories. Hypovitaminosis D increased with age ($p < 0.001$). More children in severe deficiency were also found with increasing age ($p < 0.001$) (Fig. 2b). There was no significant difference in the proportion of each gender within the age categories.

Seasonal vitamin D analysis was equally represented (103 measurements in summer, 152 in spring, 139 in winter and 134 in autumn). There was a difference in deficiency according to season ($p < 0.001$), with a predominance of insufficient values in winter (96%) and sufficient values in summer (56%). Severe deficiency was high in winter (53%) and almost inexistent in summer (4%) (Fig. 2c).

Ninety-one (20%) children had hyperparathyroidism with 90% concomitant hypovitaminosis D. Twenty-eight (6%) had hypocalcaemia with 89% concomitant vitamin D deficiency. Forty-two (9%) presented with hypophosphatemia with 86% concomitant deficient cholecalciferol. Two patients (0.5%) presented with simultaneous hyperparathyroidism, hypocalcaemia and hypophosphatemia, and both had concomitant severe vitamin D deficiency.

Discussion

Vitamin D levels

Three-quarters (73%) of migrant children are deficient in vitamin D at arrival in Switzerland, one-third (28%) of them severely. This is higher than the rate in Swiss children (35–50%) [10, 11]. It is consistent with other studies, although reference values for deficiency can vary between authors. For example, 72.3% of refugees in Canada were deficient (< 50 nmol/L) [22] and 77.4% in Italy (< 75 nmol/L) [23]. Supplementation is needed to prevent impact on bone health [1, 2, 4]

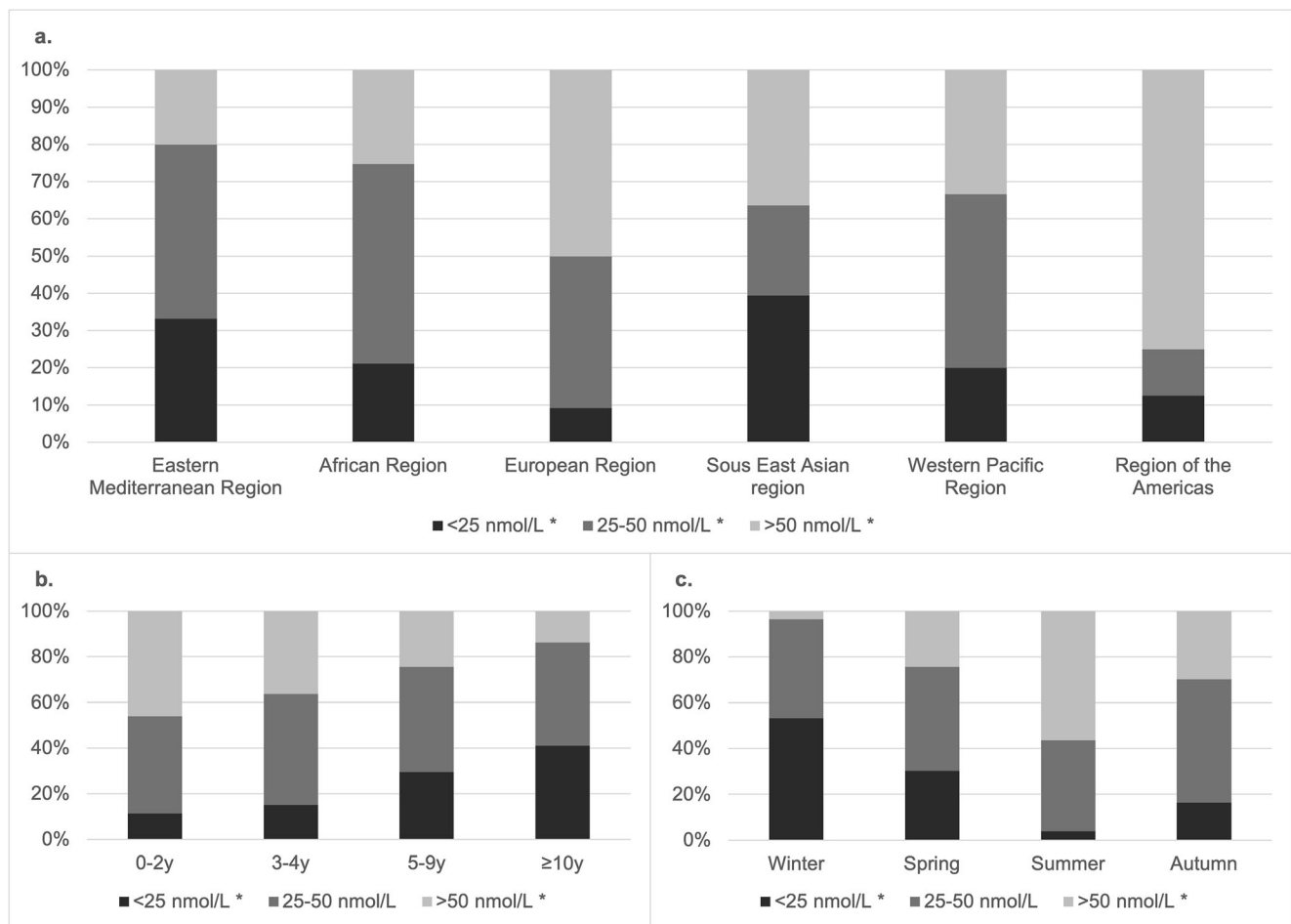


Fig. 2 25(OH)D levels by geographic zones (a), age categories (b) and season of analysis (c). Graph (a) shows a significant difference in sufficiency (25(OH)D > 50 nmol/L; $p < 0.001$), moderate deficiency (25(OH)D 25–50 nmol/L; $p = 0.02$) and severe deficiency (25(OH)D < 25 nmol/L; $p = 0.001$) between geographic zones. Graph (b) shows a

significant increase in severe deficiency ($p < 0.001$) and concordant decrease in sufficiency ($p < 0.001$) with increasing age. Graph (c) shows a significant difference in severe deficiency ($p < 0.001$) prevailing in winter and sufficiency ($p < 0.001$) prevailing in summer. * $p < 0.05$

Besides the overall hypovitaminosis D, we demonstrated that the presence and severity of deficiency varies according to origin, age and gender. Even though hypovitaminosis D is classically associated with dark skin, a great majority of children with fairer complexion also presented with mild and severe deficiency. For example, Eastern Mediterranean children were predominantly deficient (80%), a third of them severely. In particular, Palestinian, Iraqi and Afghan children showed a large proportion of deficiency. This might be linked to cultural/religious practices associated with a more covering dress code. Another hypothesis may be related to the cause of migration (i.e. armed conflict might be associated with more time spent indoors).

As expected, African children were largely deficient (75%), although slightly less severely (21%). Similarly to Swiss children and adults, 50% of European children presented with hypovitaminosis D [10, 11]. This also mirrors the proportion of deficiency in European adults [24]. We found 75% of sufficient values in children from the Americas but

these data are based on a very limited number of available patients ($n = 8$). Similar results for geographic distribution of hypovitaminosis D were found in a Canadian study [22]. Other studies in Norway and Italy reported comparable results, except for a lower prevalence of deficiency in the Western Pacific region (Norwegian study) and a higher prevalence of deficiency in America and Europe (Italian study) [23, 25]. However, the first study included adults and the reported countries were different. In the second study, vitamin D ranges were different and geographic zones not clearly defined.

Hypovitaminosis D significantly increased with age. Highest prevalence of deficiency (86%) and severe deficiency (41%) were found in children older than 10 years old. Other studies found concordant results in Italy [23] and Canada [22], with superior vitamin D status in younger patients.

Additionally, we found a significant difference in severe deficiency linked to gender, which was more frequent in females than males, especially if older than 10 years old. This

result might be linked to cultural/religious dressing practices appearing with the first menstruations, limiting sun exposure. Gender differences in activities are also possible, with girls spending more time indoors than boys. A Canadian study also found that Middle East, Asian and African females were particularly at risk of hypovitaminosis D [22], whilst another study in Norway also showed a greater risk of hypovitaminosis D in females, especially if adolescent [25]. As peak bone mass occurs during puberty, this observation is crucial to ensure bone health and prevent fractures in late adulthood.

These results highlight the need for vitamin D prophylaxis for all migrant children and not only targeted to the young (< 3 years old) and dark-skinned children.

As expected due to the difference in sun exposure, vitamin D status largely varied between seasons, with a great majority of hypovitaminosis D in winter and a small majority of normal values in summer. Half of the children were severely deficient in winter. Although the specific impact of winter deficiency is not yet clearly understood, it seems to negatively affect bone health [26]. These results, consistent with current knowledge [9] and several studies [23, 27, 28], emphasize the importance of winter supplementation, in particular in the migrant population. Even though supplementation is recommended to Swiss children older than 3 years old if the daily intake of 600 IU is not met (e.g. in winter), it is often not prescribed by primary care physicians [10, 17]: this emphasizes the need for education to incorporate such guidelines in clinical practice.

Two children presented with simultaneous hyperparathyroidism, hypocalcaemia and hypophosphatemia. Both had concomitant severe vitamin D deficiency. Although rare in Europe, rickets is still present, especially in refugees and dark-skinned children and is mainly linked to vitamin D deficiency [29, 1]. Other biological manifestations related to vitamin D deficiency were found (hyperparathyroidism, hypocalcaemia and hypophosphatemia), all strongly correlated to hypovitaminosis D. These results were expected and emphasize the significant biological impact of decreased vitamin D levels. Moreover, it underlines the importance of vitamin D dosage and supplementation in case of musculoskeletal symptoms or more subtle symptoms (irritability, tiredness, weakness), in particular in teenagers [1].

Supplementation strategy

Our data suggest that vitamin D supplementation is highly needed for migrant children as 76% of the patients older than 3 years old presented with hypovitaminosis D, especially in winter. In the light of an uncostly vitamin D substitution compared to the vitamin D measurement and to avoid overdiagnosis [30], we would propose a systematic arrival supplementation (600 IU/day for three months) followed by winter substitution (two single doses of 100,000 IU/day) without vitamin D

assessment. Both supplementation methods should not induce toxicity in children with normal vitamin status [31, 32], but, although less physiologic, we suggest the second approach for winter supplementation to increase compliance [1, 33].

Strength and limitations

The first strength of our study is the relatively large number of participants with different regions of origin and both genders well covered. This grants a relatively good estimation of the vitamin D levels of the migrant population arriving in Geneva. Another strength is the simultaneous determination of calcium, phosphate and PTH, allowing a brief assessment of the biological impact of hypovitaminosis D. Finally, although gold standard is liquid chromatography-tandem mass spectrometry, our technique of vitamin D measurement by chemiluminescent immunoassay is a good method for assessing 25(OH)D, as subject to small intra- and interassay coefficient of variations [24].

However, this study is subject to various limitations. Although the number of patients in this study was relatively high, our population was heterogeneous. Some countries of origin and geographic zones were poorly represented. Furthermore, migrant population being subject to current refugee patterns, it might differ in other centres and change over time. Vitamin D levels might also vary according to type and duration of the refugee route taken or prior vitamin D substitution. As our study was retrospective, we also lacked data about cultural/religious habits and outdoor time. For these reasons, this study's results and the supplementation strategy proposed should be confirmed in a larger and if possible multicentre trial and adapted locally.

Conclusion

Three-quarters of migrant children arriving in Geneva are deficient in vitamin D and almost all of them have below-range levels in winter. Supplementation is needed to prevent hypovitaminosis D complications. Deficiency varies according to country of origin, geographic zone, age, gender and season of analysis but remains high in almost all categories. For this reason, we suggest to systematically prescribe vitamin D for migrant children older than three years old at arrival and every winter.

Acknowledgements The authors thank Dr Déborah Cisier, Department of Woman, Child and Adolescent, Geneva University Hospitals, Switzerland, and Dr Olivier Golaz, Department of Diagnosis, Geneva University Hospitals, Switzerland.

Authors' contributions All authors contributed to the study conception and design. Data collection and analysis were performed by OF. The first draft of the manuscript was written by OF and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding provided by Université de Genève.

Declarations

Ethics approval This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Ethical approval was granted by the institutional ethics committee (Comission cantonale d'éthique de la recherche CCER) on January 24, 2019 (study number: ID 2016-01278).

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Gonzalez Nguyen-Tang E, Parvex P, Goischke A, Wilhelm-Bals A (2019) Carence en vitamine D et rachitisme : dépistage et traitement, aspects pratiques pour le clinicien. *Rev Med Suisse* 15:384–389
- Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, Lichtenstein A, Patel K, Raman G, Tatsioni A, Terasawa T, Trikalinos TA (2009) Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 183:1–420
- Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P (2010) Vitamin D revisited: a cornerstone of health? *Arch Pediatr* 17(12):1687–1695. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2010.09.003>
- Pettifor JM (2004) Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 80(6 Suppl):1725S–1729S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1725S>
- Schwalfenberg G (2007) Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Can Fam Physician* 53(5):841–854
- Christakos S, DeLuca HF (2011) Minireview: vitamin D: is there a role in extraskeletal health? *Endocrinology* 152(8):2930–2936. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0243>
- Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D (2012) Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Rheum Dis Clin N Am* 38(1):45–59. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.006>
- Lava SA, Simonetti GD, Bianchetti AA, Ferrarini A, Bianchetti MG (2013) Prevention of vitamin D insufficiency in Switzerland: a never-ending story. *Int J Pharm* 457(1):353–356. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.08.068>
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine Society (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(7):1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Bischoff-Ferrari H, Quack Lötscher K, l'Allemand D, Rizzoli R, Burckhardt PB, Federal commission for nutrition (2012) Vitamin D deficiency: evidence, safety, and recommendations for the Swiss Population. Federal Office for Public Health, Zurich
- Ramelli V, Ramelli GP, Lava SA, Siegenthaler GM, Cantu M, Bianchetti MG, Ceschi A (2014) Vitamin D status among children and adolescents on anticonvulsant drugs in southern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 144:w13996. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13996>
- Salerno G, Ceccarelli M, de Waure C, D'Andrea M, Buonsenso D, Faccia V, Pata D, Valentini P (2018) Epidemiology and risk factors of hypovitaminosis D in a cohort of internationally adopted children: a retrospective study. *Ital J Pediatr* 44(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0527-4>
- Baauw A, Kist-van Holthe J, Slattery B, Heymans M, Chinapaw M, van Goudoever H (2019) Health needs of refugee children identified on arrival in reception countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open* 3(1):e000516. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000516>
- Benson J, Skull S (2007) Hiding from the sun — vitamin D deficiency in refugees. *Aust Fam Physician* 36(5):355–357
- Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinçi A, Demir E, Bodeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF (2006) High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 17(8):1133–1140. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0069-2>
- Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, Shamir R (2017) Vitamin D in European children—statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr* 176(6):829–831. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2903-2>
- Santi M, Janner M, Simonetti GD, Lava SAG (2019) Prescription of vitamin D among Swiss pediatricians. *Eur J Pediatr* 178(7):1119–1123. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03400-0>
- l'Allemand D, Neuhaus TJ, Janner M, Braegger C, Laimbacher J (2012) Recommandations de l'Office fédéral de la santé publique concernant l'apport en vitamine D en Suisse – quelle signification pour le pédiatre? *Paediatrica* 23:22–24
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J, Nutrition ECo (2013) Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56(6):692–701. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31828f3c05>
- Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Chan MK, Marvasti TB, Randell E, Delvin E, Cousineau J, Grey V, Greenway D, Meng QH, Jung B, Bhuiyan J, Seccombe D, Adeli K (2013) CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem* 46(13–14):1197–1219. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.001>
- Higgins V, Chan MK, Nieuwesteeg M, Hoffman BR, Bromberg IL, Gornall D, Randell E, Adeli K (2016) Transference of CALIPER pediatric reference intervals to biochemical assays on the Roche cobas 6000 and the Roche Modular P. *Clin Biochem* 49(1–2):139–149. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.08.018>
- Lane G, Nisbet C, Whiting SJ, Vatanparast H (2019) Canadian newcomer children's bone health and vitamin D status. *Appl Physiol Nutr Metab* 44(7):796–803. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0705>

23. Ceccarelli M, Chiappini E, Arancio R, Zaffaroni M, La Placa S, D'Andrea M, de Waure C, Da Riolo RM, Valentini P, on the behalf of National Working Group for the Migrant Children of the Italian Society of P (2020) Vitamin D deficiency in a population of migrant children: an Italian retrospective cross-sectional multicentric study. *Eur J Pub Health* 30(3):551–556. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz182>
24. Holick MF (2009) Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 19(2):73–78. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>
25. Eggemoen AR, Knutsen KV, Dalen I, Jenum AK (2013) Vitamin D status in recently arrived immigrants from Africa and Asia: a cross-sectional study from Norway of children, adolescents and adults. *BMJ Open* 3(10):e003293. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003293>
26. Outila TA, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ (2001) Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 74(2):206–210. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.2.206>
27. Aucoin M, Weaver R, Thomas R, Jones L (2013) Vitamin D status of refugees arriving in Canada: findings from the Calgary Refugee Health Program. *Can Fam Physician* 59(4):e188–e194
28. Guessous I, Dudler V, Glatz N, Theler JM, Zoller O, Paccaud F, Burnier M, Bochud M, Swiss Survey on Salt G (2012) Vitamin D levels and associated factors: a population-based study in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 142:0. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13719>
29. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR (2017) Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health* 37(2):84–98. <https://doi.org/10.1080/20469047.2016.1248170>
30. Stordal K, Wyder C, Trobisch A, Grossman Z, Hadjipanayis A (2019) Overtesting and overtreatment-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr* 178(12):1923–1927. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03461-1>
31. Shroff R, Knott C, Rees L (2010) The virtues of vitamin D—but how much is too much? *Pediatr Nephrol* 25(9):1607–1620. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1499-9>
32. Hamo S, Freychet C, Bertholet-Thomas A, Poulat AL, Cochat P, Vuillerot C, Bacchetta J (2015) Vitamin D supplementation: not too much, not too little! *Arch Pediatr* 22(8):868–871. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2015.04.023>
33. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, Caneva E, Pietrobelli A (2017) Vitamin D: daily vs. monthly use in children and elderly—what is going on? *Nutrients* 9:7. <https://doi.org/10.3390/nu9070652>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.