

Absence d'ostéoporose chez 3 patients porteurs d'un déficit en CYP2R1 (25 hydroxylation de la vit D) malgré 15-17 ans sans traitement.

A. Wiedemann^{a*} (Dr), E. Renard^b (Dr), L. Demarquet^c (Dr), A. Molin^d (Dr), G. Weryha^e (Pr), ML. Kottler^d (Pr), M. Klein^c (Pr), F. Feillet^b (Pr)
^a Service de Médecine Infantile, CHU Nancy, Nancy, FRANCE ; ^b Service de Médecine Infantile, CHU Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, FRANCE ; ^c Service d'Endocrinologie, CHU Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, FRANCE ; ^d INSERM U1075, Caen, FRANCE ; ^e Service d'Endocrinologie, CHU Nancy, Nancy, FRANCE

Abstract

Le rachitisme de type IB est une maladie très rare due à un déficit en CYP2R1 induisant l'absence de 25 hydroxylation de la vitamine D. Nous décrivons 3 patients adultes déficients en CYP2R1 traités pendant l'adolescence pour un rachitisme. Ces patients ont arrêté leurs traitements à la fin de l'adolescence et sont revenus à la clinique plus de 15 ans plus tard à cause du diagnostic de la même maladie chez leur nièce et leurs neveux. À 35, 37 et 39 ans, ils ont tous une densité minérale osseuse strictement normale (z-scores vertébral [-0.1, +1.8 et +0.7] et z-score fémoral [-0.1, +0.8 et +0.4]). Leurs bilans montrent des taux de 25-OH vit D indétectables et de 1-25 OH₂ vit D normaux (139, 119 et 147 pmol/L). Les PTH des patients 1 et 3 sont légèrement augmentées (42 et 40 pg/mL) alors que leurs phosphatases alcalines osseuses (14 et 13 µg/L) et leurs calciuries (0.04 et 0.11 mg/mg créat) sont normales. La troisième patiente qui a bénéficié d'un bypass pour obésité sévère (- 60 kg) a une PTH très élevée (279 pg/mL), des PALOS augmentées (59 µg/mL) et une calciurie normale (0.13 mg/mg creat). La présence de taux de 1-25 OH₂ normaux malgré des taux effondrés de 25 OH vitamine D chez ces patients témoigne de l'existence de voies métaboliques alternes pour la 25 hydroxylation du cholécalficérol. En conclusion, la vit D n'est pas un facteur clé de la prévention de l'ostéoporose à l'âge adulte.

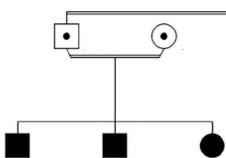
Histoire clinique des trois patients adultes

Nos trois patients ont présenté, pendant l'enfance (diagnostic à 9,11 et 12 ans), un rachitisme dit «carentiel». Ils ont été traités avec du calcitriol (Dédrogyl®) jusqu'à la fin de l'adolescence avec succès. Deux d'entre eux présentaient des déformations sévères des jambes qui ont été traitées chirurgicalement (absence de séquelles). Ils ont ensuite été perdus de vue. Grâce au diagnostic de leur neveu, ils ont été revus à 35,7, 34,1 et 30,2 ans après avoir cessé leur traitement pendant 17,1, 17,1 et 14,3 ans.

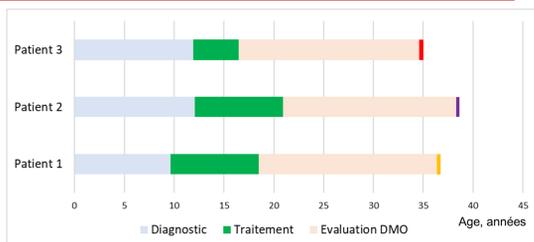
Leurs données biologiques ont montré une calcémie et une phosphorémie normales, une phosphatase alcaline osseuse normale. La PTH est augmentée chez la patiente 1 qui a eu un bypass, sinon les deux autres patients ont une PTH dans les limites de la normale. Le taux de 25-OH-vit D était indétectable chez tous les patients (<4 µmol/mL) et le taux de 1-25-OH₂ D se situait dans la fourchette basse normale (125 +/- pmol/L).

Les 3 DMO étaient strictement normale (vertèbre : +1,9, +0,7 et -0,1 et col fémoral : +0,9, +0,4 et -0,1 [exprimés en z-scores]). Ces trois patients ont repris leur traitement par 25-OH vit D, malgré une DMO normale. Ces deux femmes ont vu s'améliorer très nettement leurs symptômes douloureux (dos), leurs sommeil et un état dépressif pour l'une d'entre elle. Le troisième patient qui souffre du genou en raison d'une gonarthrose n'a pas décrit d'amélioration. Il est probable que ces effets positifs soient liés aux effets extra-osseux de la vitamine D.

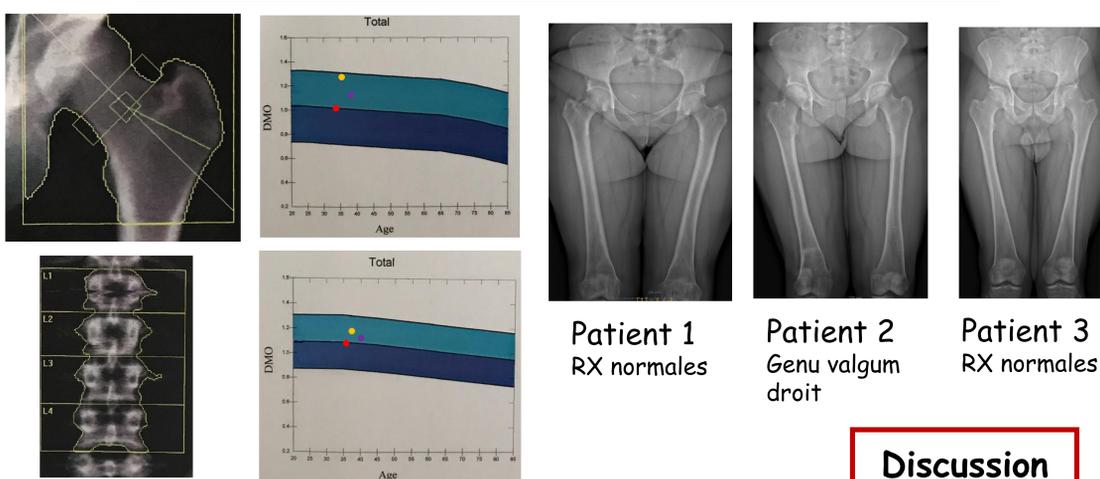
Arbre généalogique



Délai entre l'arrêt du traitement par 25-OH D et la réalisation de l'ostéodensitométrie



Densités osseuses (DXA + Rx) des trois patient



Bilan phosphocalcique à l'âge adulte

	Age (années)	Ca (mmol/L)	Ph (mmol/L)	PTH (1-84) (pg/mL)
Patient 1	35,7	2,24	0,65	338
Patient 2	38,0	2,43	0,97	39,9
Patient 3	34,74	2,42	0,84	42,4

	25-OH Vit D (ng/mL)	1-25-DiOH vit D (pmol/mL)	Bone Alk Ph (µg/L)	Calc /creat U (mg/mg)
Patient 1	< 4	87,5	62	0,04
Patient 2	< 4	147	13,3	0,1
Patient 3	< 4	139	13,3	0,11

Discussion

Le déficit en CYP2R1 entraîne un déficit complet en 25-OH vit D. Nos trois patients ont développé un rachitisme sévère dans l'enfance, qui a été diagnostiqué comme un rachitisme carentiel et qui a été traité (jusqu'à la fin de l'adolescence) avec succès par 25-OH vitamine D. Malgré des taux de vitamine OH de 25-OH inférieurs à 4 ng/mL pendant plus de 15 ans, ces trois patients ont une DMO strictement normale à l'âge adulte. Ces observations confirment que la vitamine D n'est pas un facteur de prévention de l'ostéoporose à l'âge adulte. Par contre, deux de nos patients ont vu une très nette amélioration de leur qualité de vie (amélioration du sommeil, de leur humeur et de leur état douloureux) avec un traitement amenant 25 µg (1000 UI) par jour de 25-Oh vitamine D (Dédrogyl®). Ces observations sont très probablement liées aux effets extra-osseux de la vitamine D

Conclusion

La DMO strictement normale chez ces trois patients présentant une carence en CYP2R1 montre clairement que la vitamine D joue un rôle très faible (voire nul) dans le maintien de la densité osseuse à l'âge adulte.

Références:

- Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW (2004) Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101:7711-7715
- Molin A, Wiedemann A, Demers N, et al. (2017) Vitamin D-Dependent Rickets Type 1B (25-Hydroxylase Deficiency): A Rare Condition or a Misdiagnosed Condition? Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 32:1893-1899
- Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, Jones G, Deluca HF (2013) CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 110:15650-15655
- Black DM, Rosen CJ (2016) Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. The New England journal of medicine 374:254-262
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. The New England journal of medicine 354:669-683
- Damiani FM, Martin RM, Latronico AC, Ferraz-de-Souza B (2015) Normal bone mass and normocalcemia in adulthood despite homozygous vitamin D receptor mutations. Osteoporosis international 26:1819-1823