

Hypersensibilité à la vitamine D d'origine génétique

Pont-l'Evêque, le 1er juin 2021

Arnaud Molin, MCUPH Service de Génétique



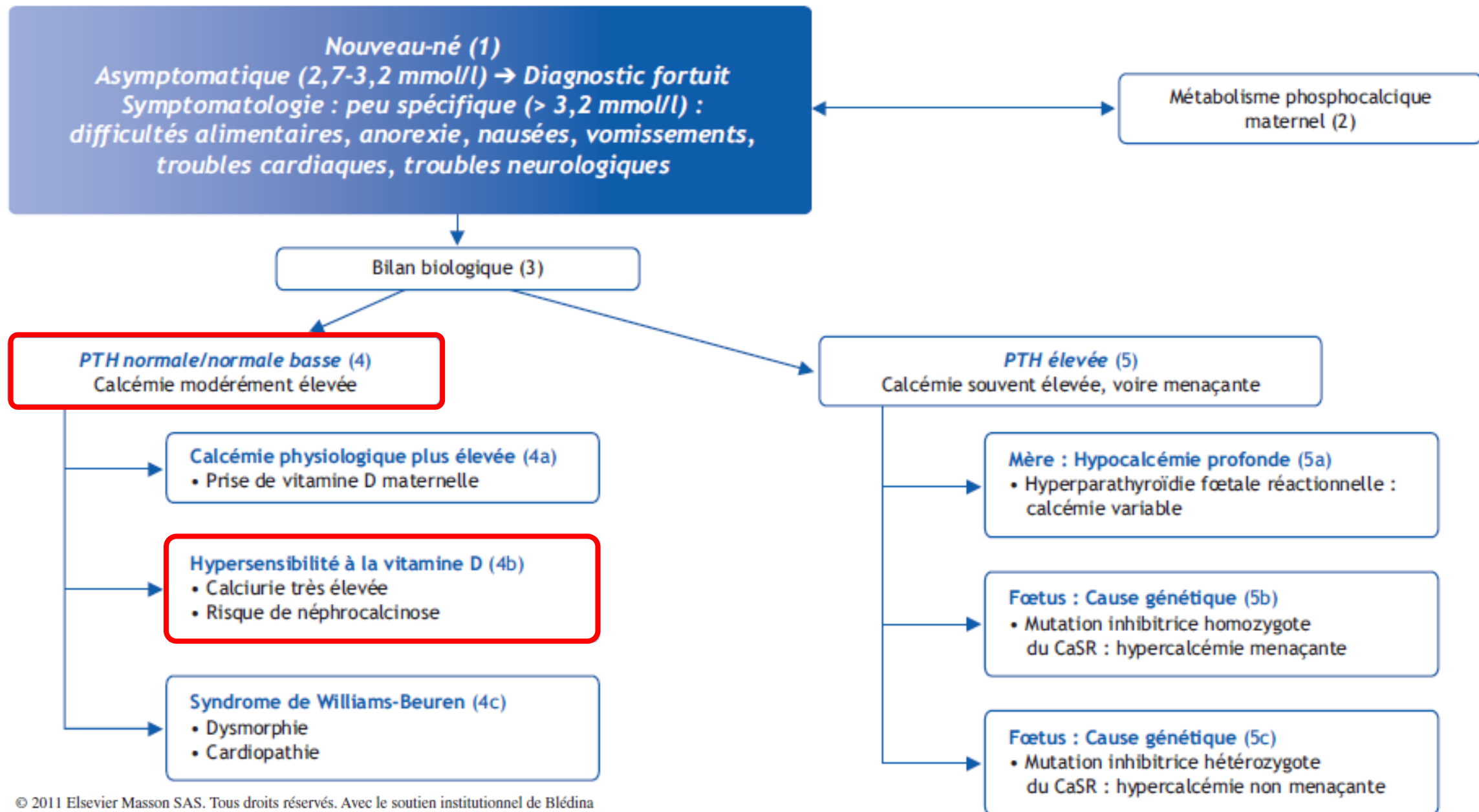
FILIÈRE
SANTÉ
MALADIES
RARES



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

A. Lienhardt-Roussie

CDR Maladies rares du métabolisme phosphocalcique, hôpital de la Mère et de l'Enfant, 8, avenue D. Larrey, 87042 Limoges, France



Hypersensibilité à la vitamine D

définition

- Phénotype = pas une maladie mais plusieurs causes possibles
- Conséquences pathologiques d'une prise de vitamine D à dose adaptée
 - défaut de régulation du métabolisme de la vitamine D ?
 - hyperactivité du récepteur de la vitamine D ?
- Transitoire (néonatale ++) ou durable (adulte, sujet âgé)
- Prise en charge
 - symptomatique ± thérapeutiques complémentaires (aigue)
 - éviction de la supplémentation et protection solaire ± prolongée

Objectif(s)

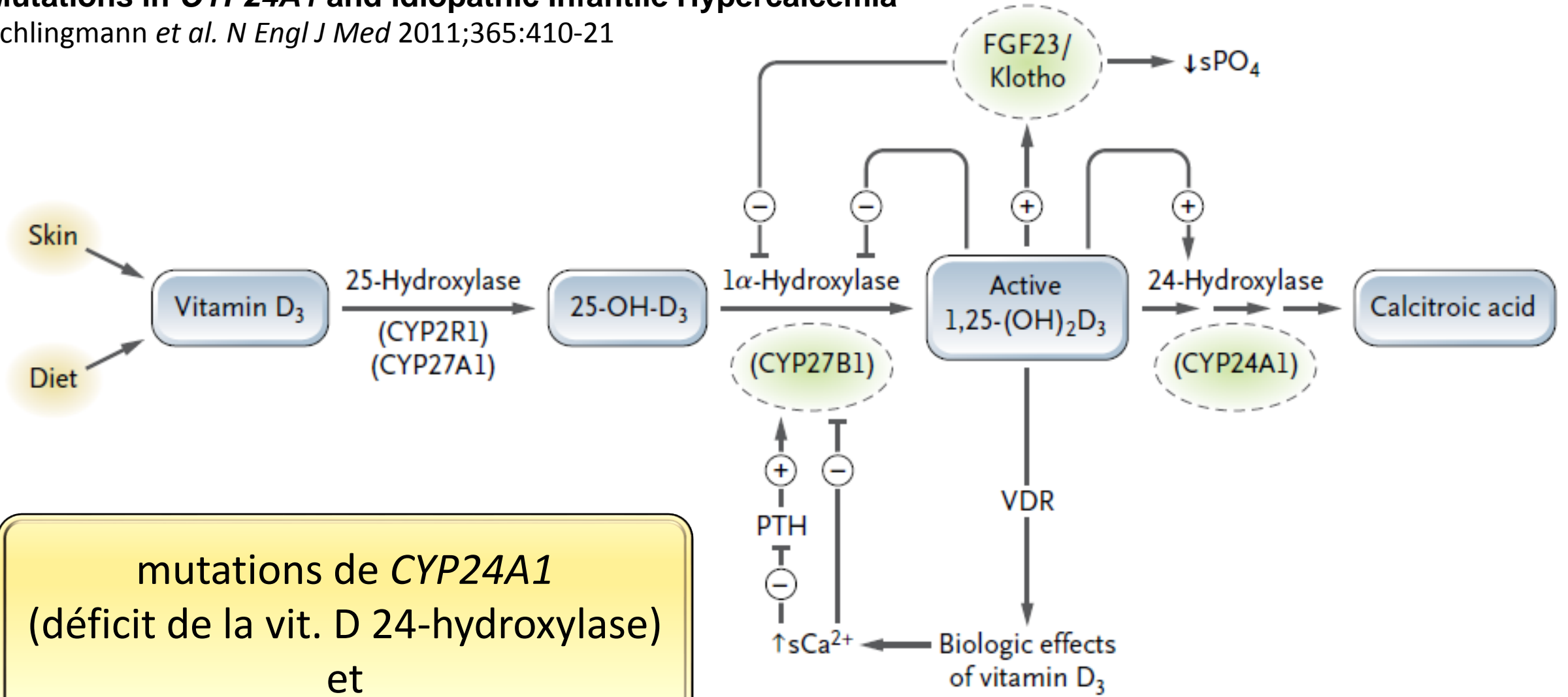
- Citer les principaux gènes associées aux hypersensibilité à la vitamine D
- Citer les éléments qui orientent vers une forme génétique

Plan

- Du déficit en 24-hydroxylase (*CYP24A1*) au transport de phosphate
- Place de la génétique et des explorations spécialisées (métabolites)

Mutations in *CYP24A1* and Idiopathic Infantile Hypercalcemia

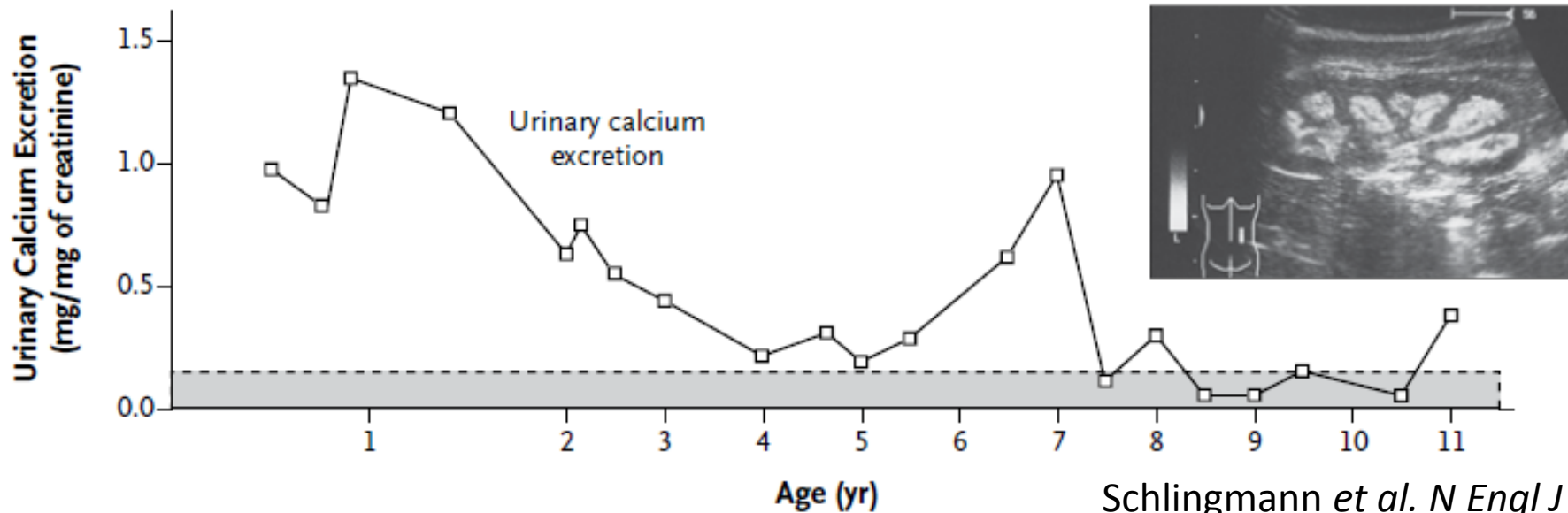
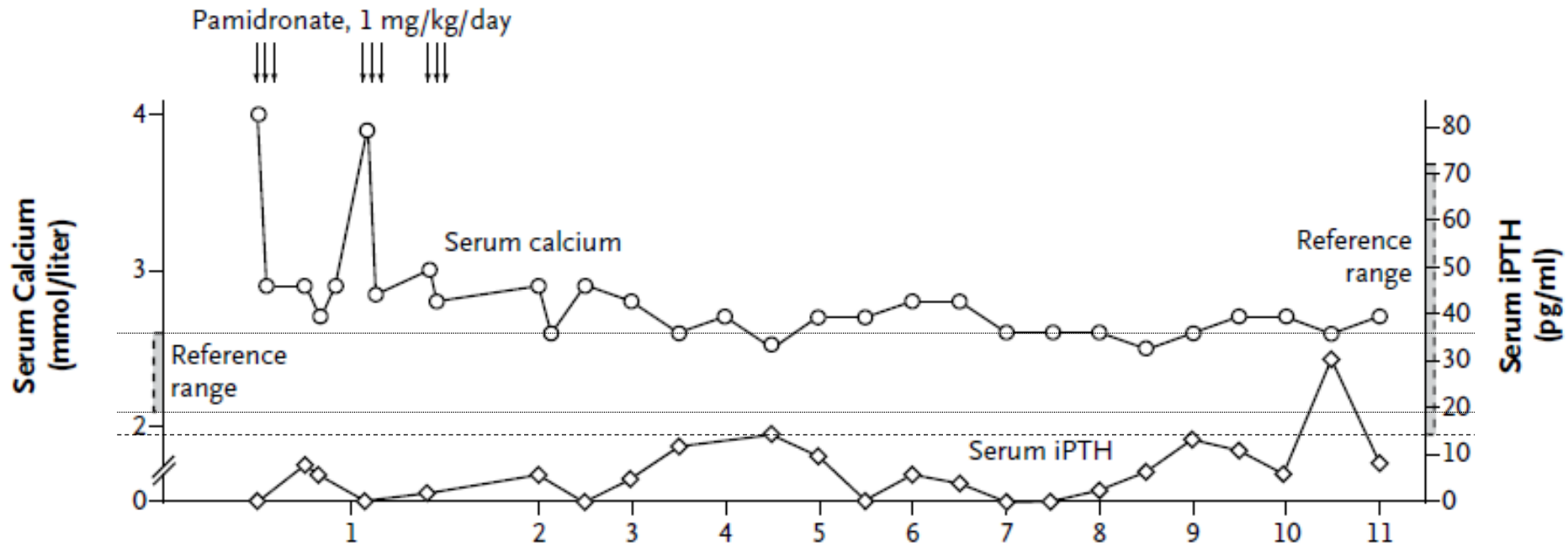
Schlingmann et al. *N Engl J Med* 2011;365:410-21



mutations de *CYP24A1*
(déficit de la vit. D 24-hydroxylase)
et
hypersensibilité à la vitamine D ?

	Hypercalcémie infantile idiopathique ?						Intoxication vit. D ?					
	Patient 1.1		Patient 2.1		Patient 3.1		Patient 4.1		Patient 5.1		Patient 7.1	
Age au diagnostic	6 mois		6 mois		8 mois		11 mois		7 mois		7 sem	
Symptomatologie												
Perte poids / retard croissance	oui		oui		oui		oui		non		non	
Polyurie / déshydratation	oui		non		oui		oui		oui		oui	
Hypotonie / léthargie	oui		non		oui		oui		oui		non	
Hypercalciurie / néphrocalcinose	oui		oui		oui		oui		oui		oui	
Biologie initiale / suivi												
Calcémie (mmol/L)	4,0	2,7	4,2	2,7	4,3	2,3	4,3	2,8	3,5	2,4	4,1	2,5
PTH intacte (pg/mL) (14-72)	<1,0	8	5	11	<1,0	5,2	2	8,9	-	12	-	28
25-OH-D ₃ (ng/mL) (10-65)	50	7	27	21	64	33	68	31	176	15	178	30
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL) (17-74)	65	37	57	65	79	34	-	54	129	63	-	27
Génotype CYP24A1	A475fsX490 homozygote		E143del E151X		L409S R396W		E143del R159Q		E322K R396W		R396W homozygote	

Laboratory Values for Patient 1.1



	Hypercalcémie infantile idiopathique ?								Intoxication vit. D ?			
	Patient 1.1		Patient 2.1		Patient 3.1		Patient 4.1		Patient 5.1		Patient 7.1	
Age au diagnostic	6 mois		6 mois		8 mois		11 mois		7 mois		7 sem	
Symptomatologie												
Perte poids / retard croissance	oui		oui		oui		oui		non		non	
Polyurie / déshydratation	oui		non		oui		oui		oui		oui	
Hypotonie / léthargie	oui		non		oui		oui		oui		non	
Hypercalciurie / néphrocalcinose	oui		oui		oui		oui		oui		oui	
Biologie initiale / suivi												
Calcémie (mmol/L)	4,0	2,7	4,2	2,7	4,3	2,3	4,3	2,8	3,5	2,4	4,1	2,5
PTH intacte (pg/mL) (14-72)	<1,0	8	5	11	<1,0	5,2	2	8,9	-	12	-	28
25-OH-D ₃ (ng/mL) (10-65)	50	7	27	21	64	33	68	31	176	15	178	30
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL) (17-74)	65	37	57	65	79	34	-	54	129	63	-	27
Génotype CYP24A1	A475fsX490 homozygote		E143del E151X		L409S R396W		E143del R159Q		E322K R396W		R396W homozygote	

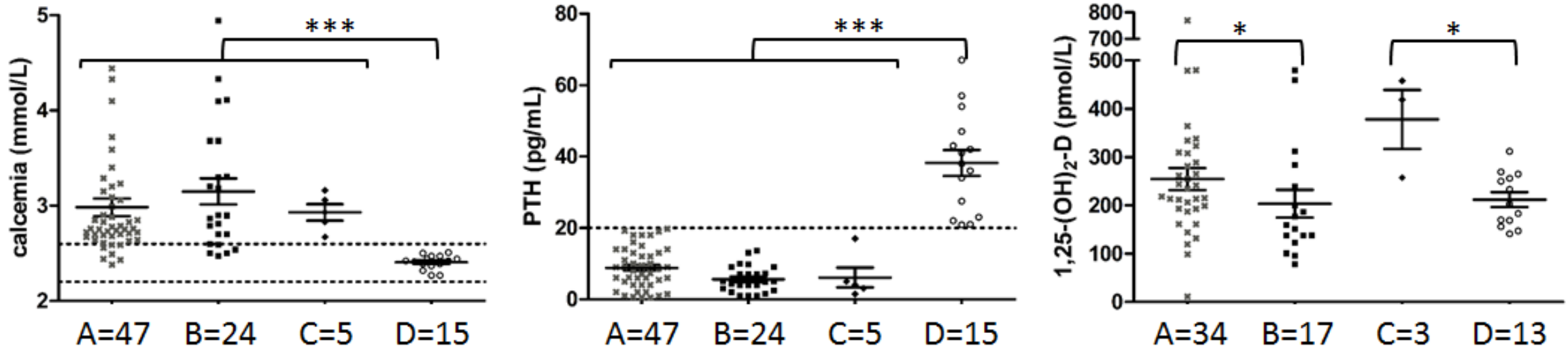
d'après Schlingmann *et al.* *N Engl J Med* 2011;365:410-21

	Hypercalcémie infantile idiopathique ?								Intoxication vit. D ?			
	Patient 1.1		Patient 2.1		Patient 3.1		Patient 4.1		Patient 5.1		Patient 7.1	
Age au diagnostic	6 mois		6 mois		8 mois		11 mois		7 mois		7 sem	
Symptomatologie												
Perte poids / retard croissance	oui		oui		oui		oui		non		non	
Polyurie / déshydratation	oui		non		oui		oui		oui		oui	
Hypotonie / léthargie	oui		non		oui		oui		oui		non	
Hypercalciurie / néphrocalcinose	oui		oui		oui		oui		oui		oui	
Biologie initiale / suivi												
Calcémie (mmol/L)	4,0	2,7	4,2	2,7	4,3	2,3	4,3	2,8	3,5	2,4	4,1	2,5
PTH intacte (pg/mL) (14-72)	<1,0	8	5	11	<1,0	5,2	2	8,9	-	12	-	28
25-OH-D ₃ (ng/mL) (10-65)	50	7	27	21	64	33	68	31	176	15	178	30
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL) (17-74)	65	37	57	65	79	34	-	54	129	63	-	27
Génotype CYP24A1	A475fsX490 homozygote		E143del E151X		L409S R396W		E143del R159Q		E322K R396W		R396W homozygote	

d'après Schlingmann *et al.* *N Engl J Med* 2011;365:410-21

CYP24A1 Mutations in a Cohort of Hypercalcemic Patients: Evidence for a Recessive Trait

cohorte de 72 patients calcémie >2,6 mmol/L PTH <20 pg/mL



A= malades sans mutation

B= malades avec mutation biallélique *CYP24A1*

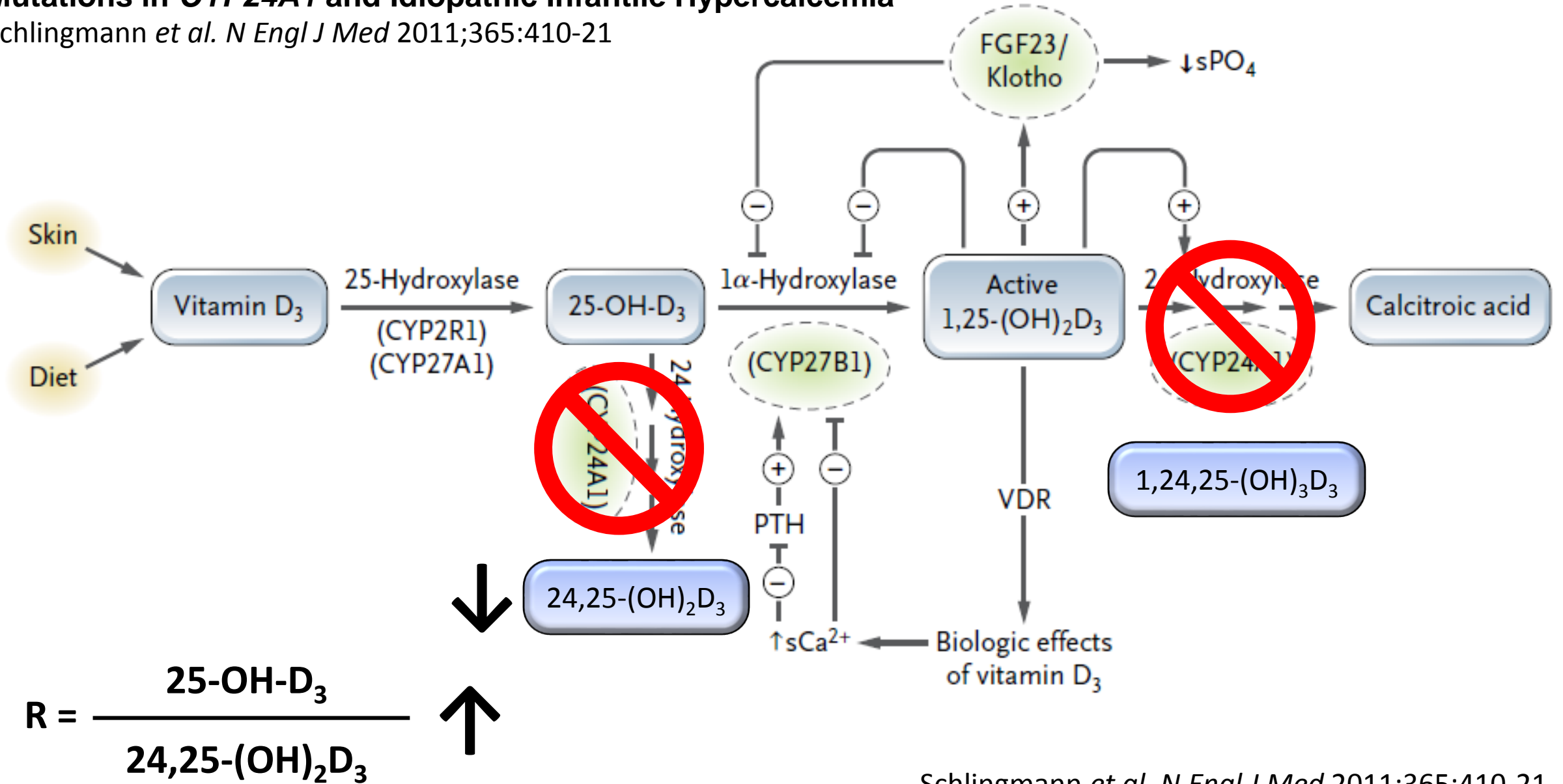
C= malades hétérozygotes *CYP24A1*

D= apparentés hétérozygotes *CYP24A1* non malades

Développement d'un marqueur plus
spécifique du déficit en vitamine D
24-hydroxylase ?

Mutations in *CYP24A1* and Idiopathic Infantile Hypercalcemia

Schlingmann *et al.* *N Engl J Med* 2011;365:410-21

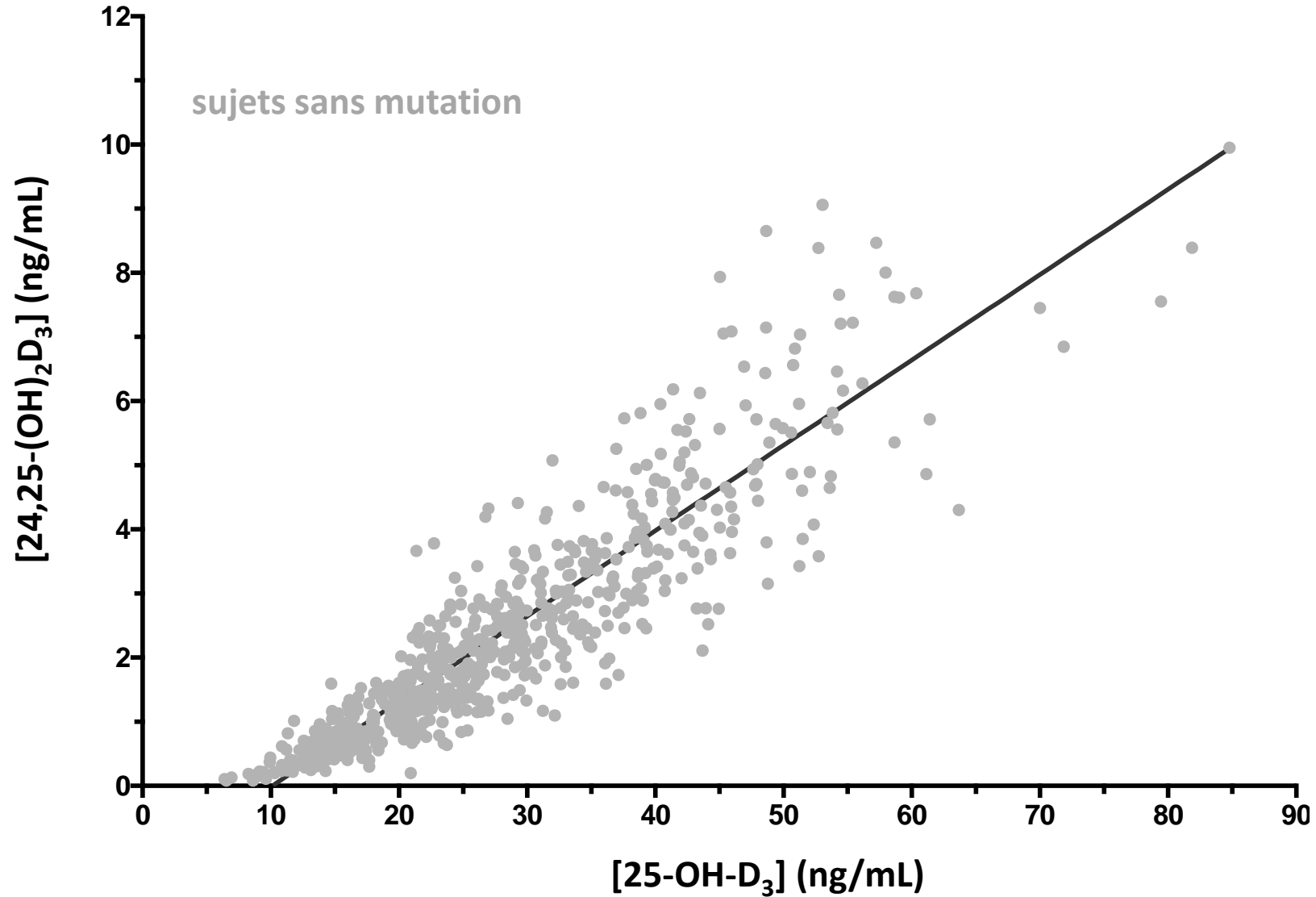


$$R = \frac{25\text{-OH-D}_3}{24,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3}$$

↓ ↑

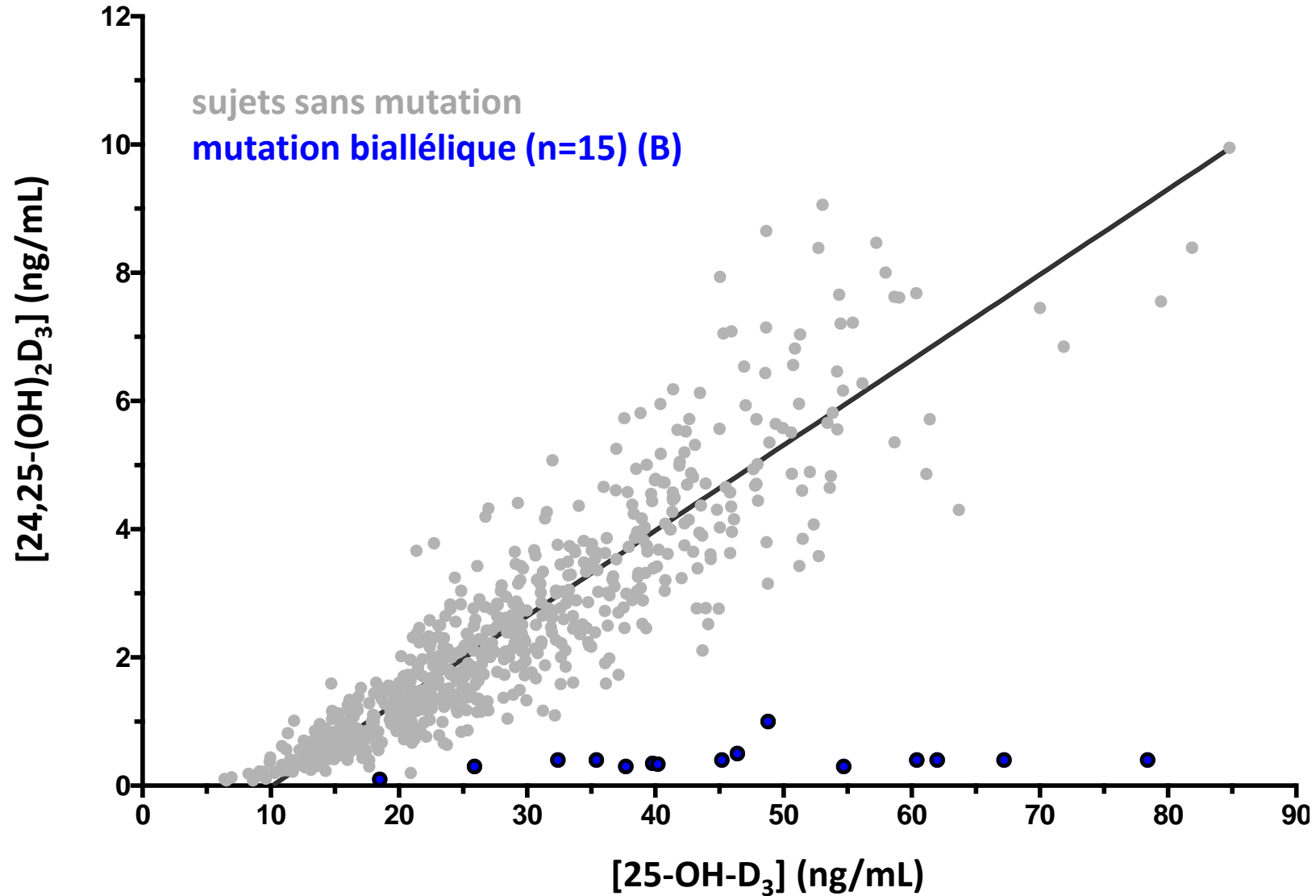


CO Vitamin D Workshop Delft 2015 :“Simultaneous assay of multiple vitamin D metabolites by LC-MS/MS for the screening of patients with hypercalcemia and CYP24A1 mutations: A cohort study” Martin Kaufmann, Arnaud Molin, Anatoly Tiulpakov, Glenville Jones, Marie-Laure Kottler



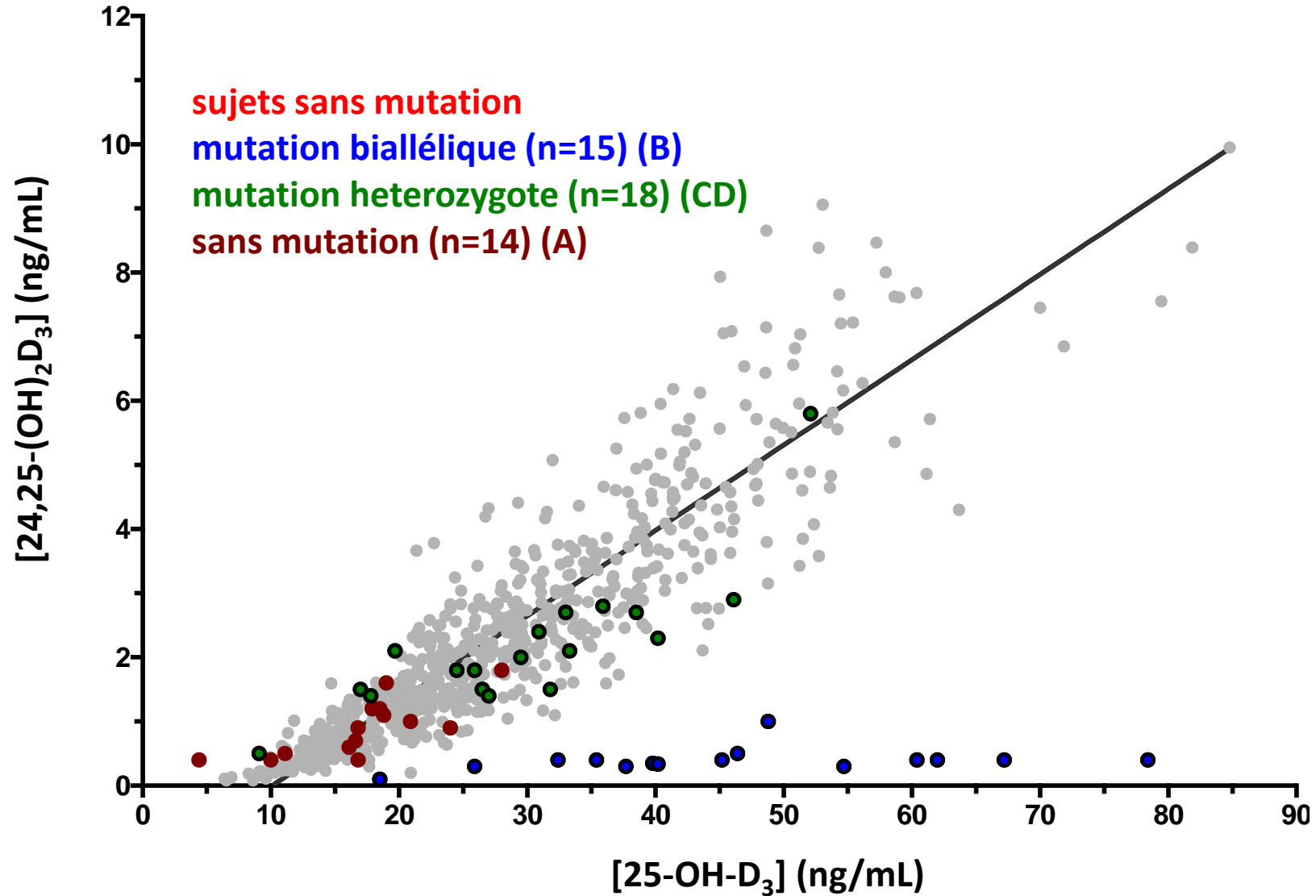


CO Vitamin D Workshop Delft 2015 : “Simultaneous assay of multiple vitamin D metabolites by LC-MS/MS for the screening of patients with hypercalcemia and CYP24A1 mutations: A cohort study” Martin Kaufmann, Arnaud Molin, Anatoly Tiulpakov, Glenville Jones, Marie-Laure Kottler



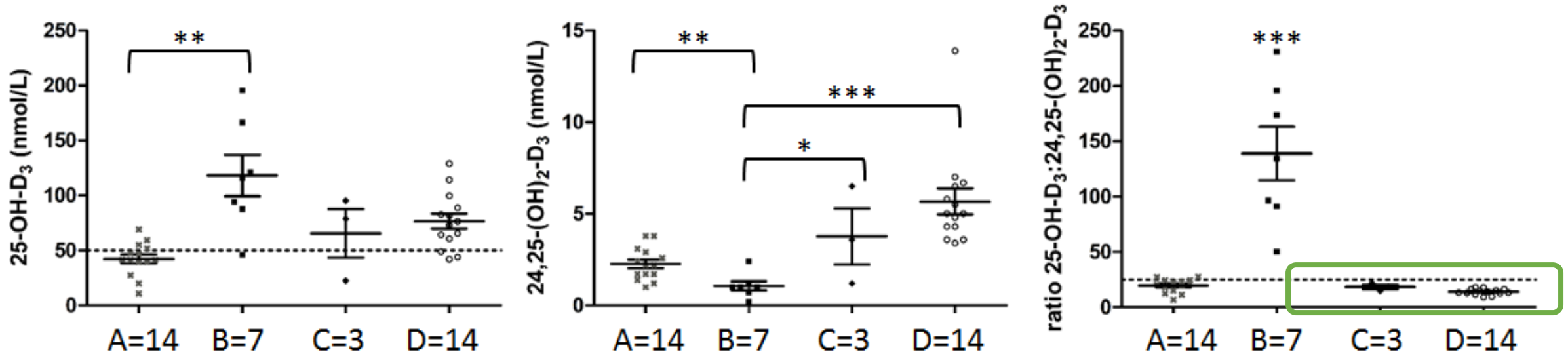


CO Vitamin D Workshop Delft 2015 : “Simultaneous assay of multiple vitamin D metabolites by LC-MS/MS for the screening of patients with hypercalcemia and CYP24A1 mutations: A cohort study” Martin Kaufmann, Arnaud Molin, Anatoly Tiulpakov, Glenville Jones, Marie-Laure Kottler



CYP24A1 Mutations in a Cohort of Hypercalcemic Patients: Evidence for a Recessive Trait

cohorte de 72 patients calcémie >2,6 mmol/L PTH <20 pg/mL



A= malades sans mutation

B= malades avec mutation biallélique *CYP24A1*

C= malades hétérozygotes *CYP24A1*

D= apparentés hétérozygotes *CYP24A1* non malades

Ratio et insuffisance rénale

Patients	Sexe	Age (années)	Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	DFG (mL/min) (MDRD)	25-OH-D ³ (ng/mL)	24,25-(OH) ₂ D ₃ (ng/mL)	Ratio (N<50)
1	M	83	708	6	18,1	0,2	84,3
2	M	85	736	6	21,6	0,3	100,5
3	M	27	778	7	117,3	1,6	78,8
4	M	58	573	9	12,5	0,6	20,4
5	M	36	846	6	15,2	0,1	116,4
6	F	61	551	7	50,0	0,7	68,9
7	F	83	527	7	26,4	0,2	120,9
8	F	86	483	7	70,3	1,1	64,5
9	F	86	470	8	24,5	0,8	30,6
10	F	92	330	11	30,5	1,2	21,3

Risque de résultat faussement positif

Lequel de ces enfants présente un déficit en vitamine D 24-hydroxylase ?

	Patient A Dr E Allain-Launay, Nantes	Patiente B Dr G Roussey, Nantes
Age au diagnostic	6 mois	1 mois
Symptomatologie		
Perte poids / retard croissance	oui	non
Polyurie / déshydratation	oui	non
Hypotonie / léthargie	oui	non
Hypercalciurie / néphrocalcinose	oui	oui
Biologie initiale / suivi		
Calcémie (mmol/L)	3,2	4,94
PTH intacte (pg/mL) (14-72)	2	5
25-OH-D (ng/mL) (10-65)	84,9	58,5
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL) (17-74)	62,9	200

Lequel de ces enfants présente un déficit en vitamine D 24-hydroxylase ?

	Patient A Dr E Allain-Launay, Nantes	Patiente B Dr G Roussey, Nantes
Age au diagnostic	6 mois	1 mois
Symptomatologie		
Perte poids / retard croissance	oui	non
Polyurie / déshydratation	oui	non
Hypotonie / léthargie	oui	non
Hypercalciurie / néphrocalcinose	oui	oui
Biologie initiale / suivi		
Calcémie (mmol/L)	3,2	4,94
PTH intacte (pg/mL) (14-72)	2	5
25-OH-D (ng/mL) (10-65)	84,9	58,5
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL) (17-74)	62,9	200
Génotype CYP24A1	L409S homozygote	M374T R157W

Lequel de ces enfants présente un déficit en vitamine D 24-hydroxylase ?

	Patient A Dr E Allain-Launay, Nantes	Patiente B Dr G Roussey, Nantes
Age au diagnostic	6 mois	1 mois
Symptomatologie		
Perte poids / retard croissance	oui	non
Polyurie / déshydratation	oui	non
Hypotonie / léthargie	oui	non
Hypercalciurie / néphrocalcinose	oui	oui
Biologie initiale / suivi		
Calcémie (mmol/L)	3,2	4,94
PTH intacte (pg/mL) (14-72)	2	5
25-OH-D (ng/mL) (10-65)	84,9	58,5
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL) (17-74)	62,9	200
Génotype CYP24A1	L409S homozygote	M374T R157W ?

Lequel de ces enfants présente un déficit en vitamine D 24-hydroxylase ?

	Patient A Dr E Allain-Launay, Nantes	Patiente B Dr G Roussey, Nantes
Age au diagnostic	6 mois	1 mois
Symptomatologie		
Perte poids / retard croissance	oui	non
Polyurie / déshydratation	oui	non
Hypotonie / léthargie	oui	non
Hypercalciurie / néphrocalcinose	oui	oui
Biologie initiale / suivi		
Calcémie (mmol/L)	3,2	4,94
PTH intacte (pg/mL) (14-72)	2	5
25-OH-D (ng/mL) (10-65)	84,9	58,5
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL) (17-74)	62,9	200
Génotype CYP24A1	L409S homozygote	M374T R157W
Ratio 25/24,25 (N<50)	92,9	21,7

Patient C, homme de 31 ans
Dr Lemoine, Lyon

Bilan étiologique d'une néphrocalcinose au décours d'un épisode d'hypercalcémie aiguë
Recherche d'hypercalcémie paranéoplasique négative
Notion de polyuro-polydypsie depuis l'enfance

Biologie	épisode aigu	à distance
Calcémie (mmol/L)	4	2,8
PTH intacte (pg/mL) (15-65)	5,5	6
25-OH-D (ng/mL) (10-65)	22	67
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL) (20-80)	34	-

Patient C, homme de 31 ans
Dr Lemoine, Lyon

Bilan étiologique d'une néphrocalcinose au décours d'un épisode d'hypercalcémie aiguë
Recherche d'hypercalcémie paranéoplasique négative
Notion de polyuro-polydypsie depuis l'enfance

Biologie	épisode aigu	à distance
Calcémie (mmol/L)	4	2,8
PTH intacte (pg/mL) (15-65)	5,5	6
25-OH-D (ng/mL) (10-65)	22	67
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL) (20-80)	34	-
Génotype <i>CYP24A1</i>	R396W hétérozygote	

Patient C, homme de 31 ans
Dr Lemoine, Lyon

Bilan étiologique d'une néphrocalcinose au décours d'un épisode d'hypercalcémie aiguë
Recherche d'hypercalcémie paranéoplasique négative
Notion de polyuro-polydypsie depuis l'enfance

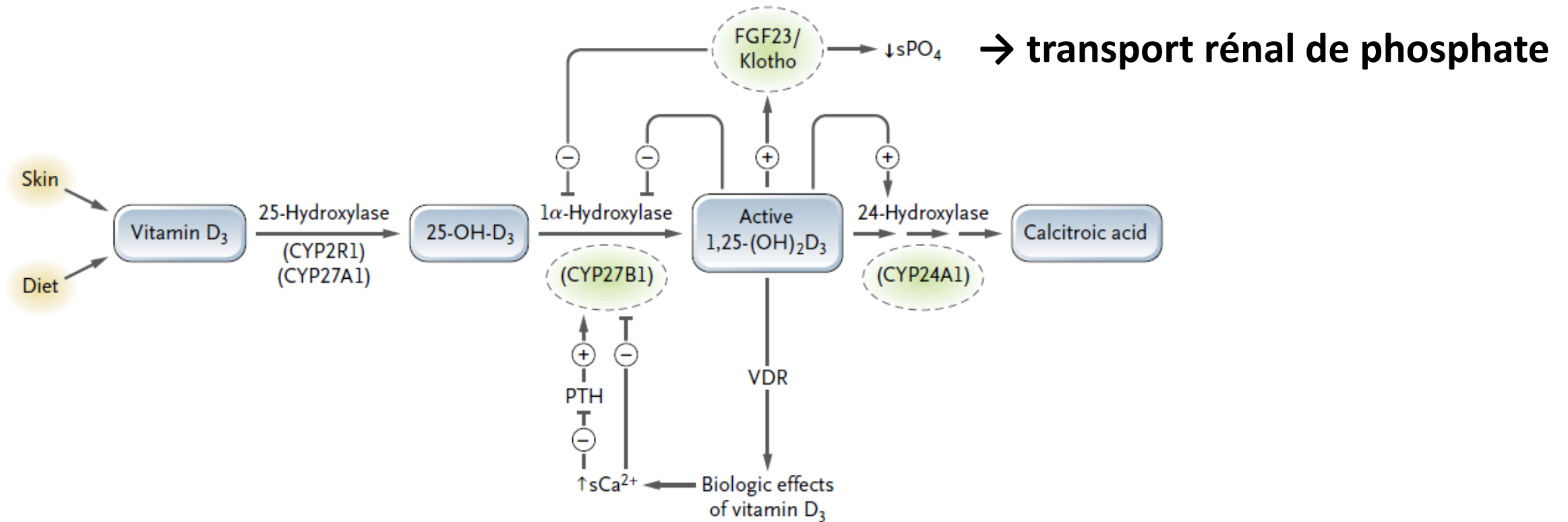
Biologie	épisode aigu	à distance
Calcémie (mmol/L)	4	2,8
PTH intacte (pg/mL) (15-65)	5,5	6
25-OH-D (ng/mL) (10-65)	22	67
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL) (20-80)	34	-
Génotype <i>CYP24A1</i>	R396W hétérozygote	
Ratio 25/24,25 (N<50)	172	

faux-négatif de
l'analyse génétique

Reprise des analyses :
+ 2^{ème} mutation
I5H*101
précédemment non
identifiée

Intérêt de l'analyse génétique ?

Nouvelles causes génétiques d' « hypersensibilité à la vitamine D » ?



Schlingmann *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2016 Feb;27(2):604-14

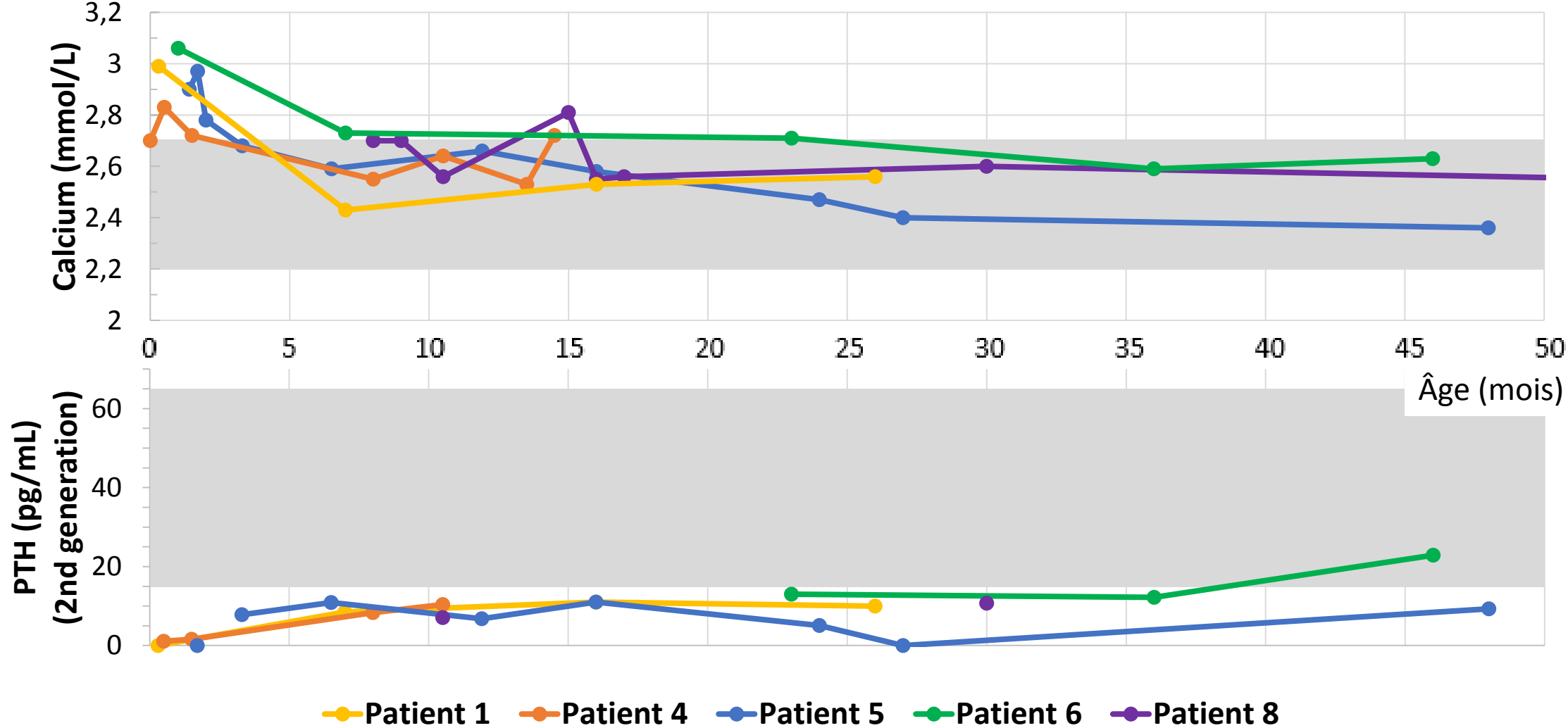
JASN

Autosomal-Recessive Mutations in *SLC34A1* Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia

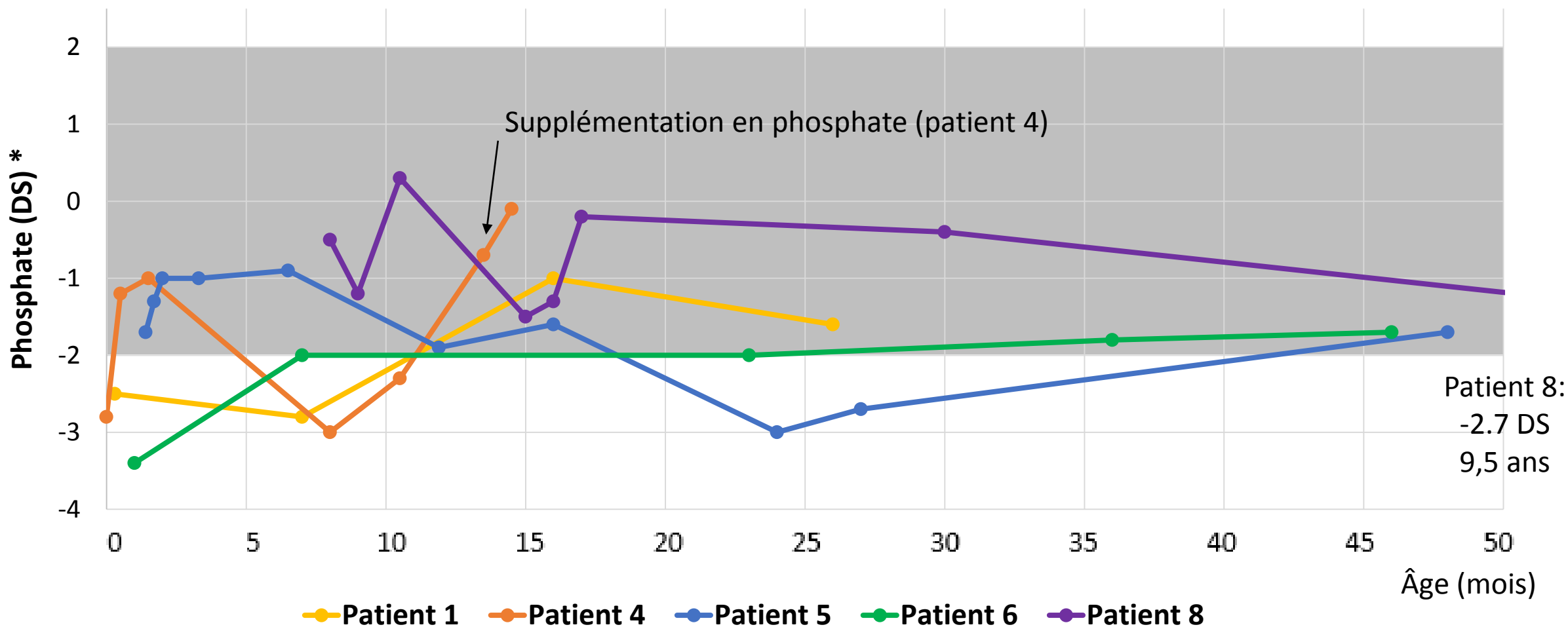
Autosomal-Recessive Mutations in *SLC34A1* Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia.

	Patient 1.1		Patient 1.2		Patient 2.1		Patient 3.1		Patient 4.1-14.1	
Age au diagnostic	20 jours		1 mois		2 mois		2 mois		1-10 mois	
Symptomatologie										
Perte poids / retard croissance	oui		oui		non		oui		8/11	
Polyurie / déshydratation	oui		non		non		oui		8/10	
Néphrocalcinose	oui		non		non		non		11/11	
Hypercalciurie	oui		oui		oui		oui		8/11	
Biologie initiale / suivi										
Calcémie (mmol/L)	3,5	2,7	2,9	2,5	3,1	2,4	3,2	2,8	3,1	2,6
Phosphate (mmol/L)	1	0,9	0,5	1,1	1,5	1,5	0,7	1,8	1,2	1,5
PTH intacte (pg/mL) (14-72)	1,0	21	15	23	5,5	20	31	42	<3	16
25-OH-D ₃ (ng/mL) (10-65)	28	8	-	12	45	26	46	36	33,7	26
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL) (17-74)	139	57	-	75	146	58	26	-	72,3	59
Génotype <i>SLC34A1</i>	c.644+1g>a homozygote		c.644+1g>a homozygote		G153V homozygote		c.1006+1g>a homozygote		mutations bialléliques	

SLC34A1 : évolution du bilan phosphocalcique



SLC34A1 : évolution du bilan phosphocalcique

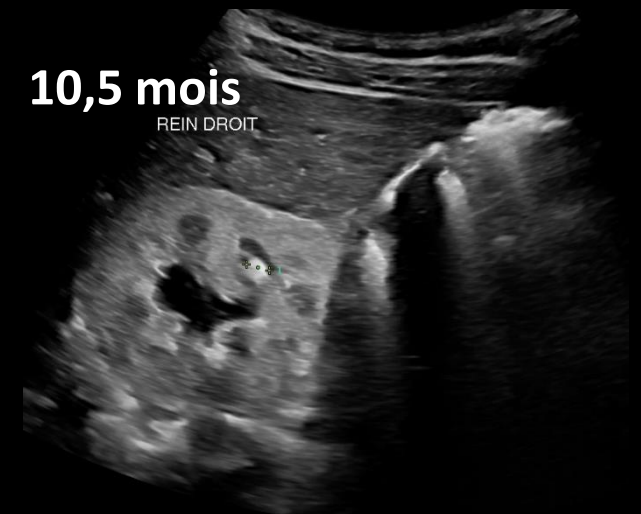
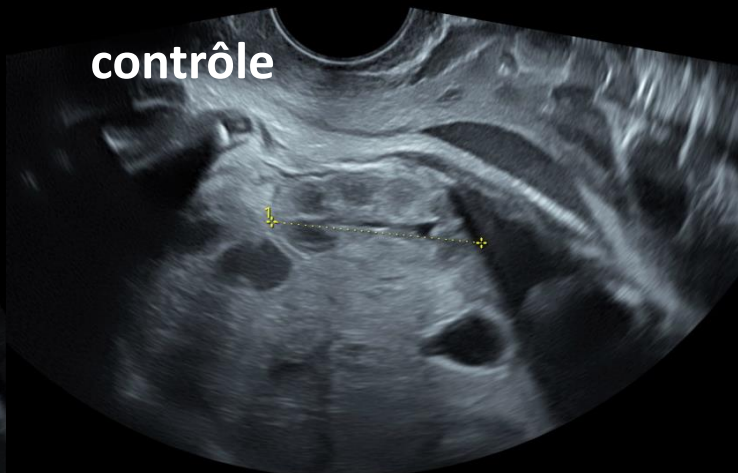


* Colantonio *et al.* 2012 *Clin Chem* (CALIPER cohort)

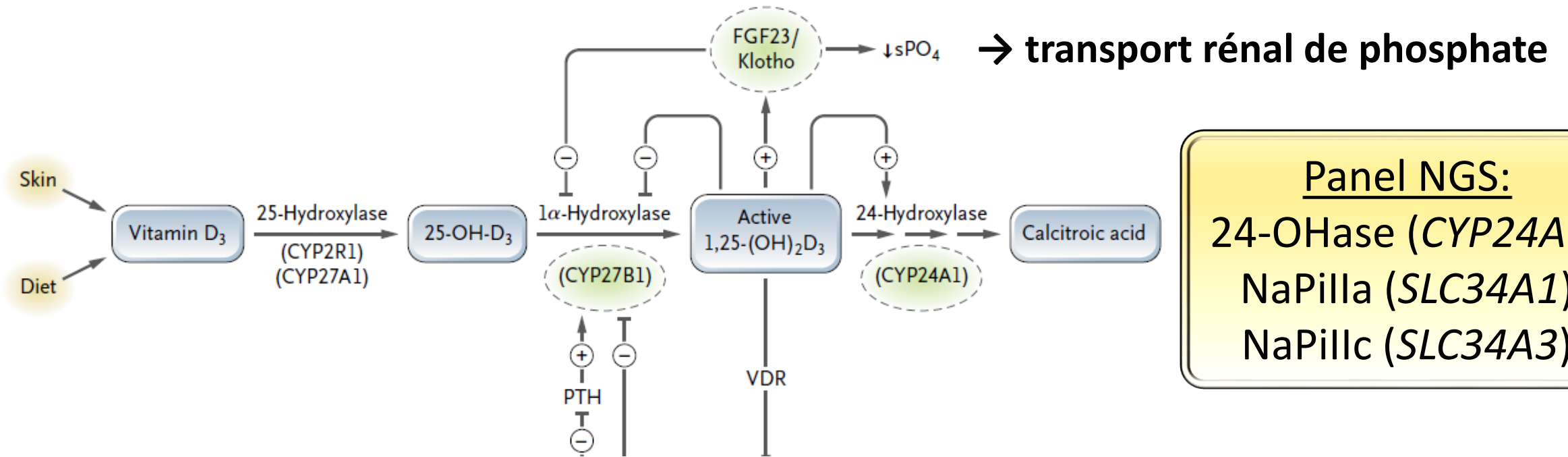
SLC34A1 : reins hyperéchogènes en prénatal



moitié de la cohorte du
laboratoire !



Nouvelles causes génétiques d' « hypersensibilité à la vitamine D » ?



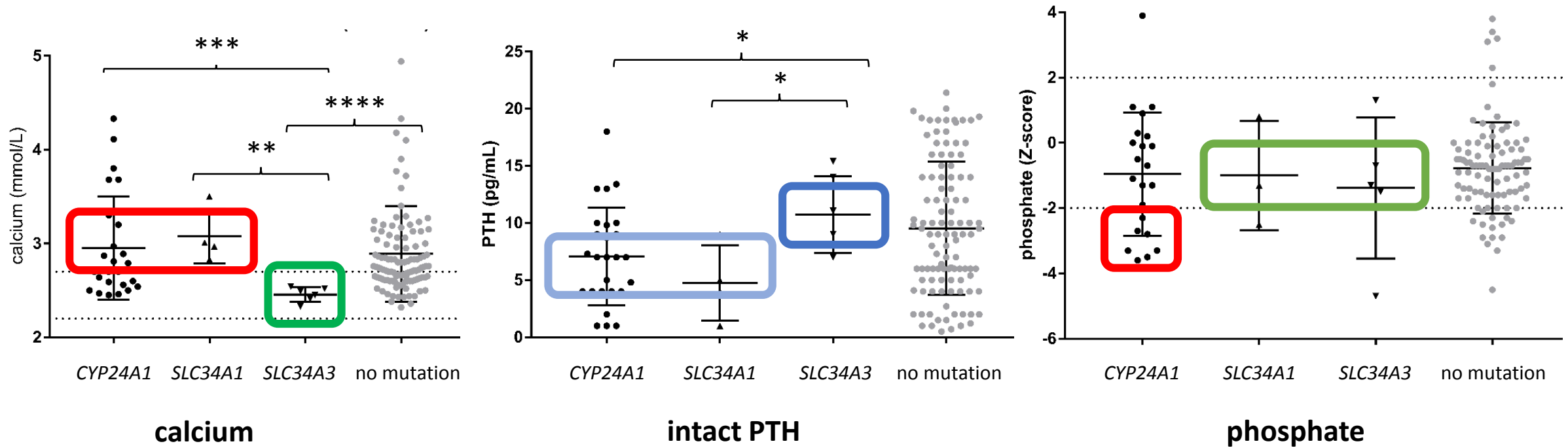
Dasgupta *et al. J Am Soc Nephrol* 2014 Oct;25(10):2366-75

JASN Mutations in *SLC34A3/NPT2c* are associated with kidney stones and nephrocalcinosis

Schlingmann *et al. J Am Soc Nephrol* 2016 Feb;27(2):604-14

JASN Autosomal-Recessive Mutations in *SLC34A1* Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia

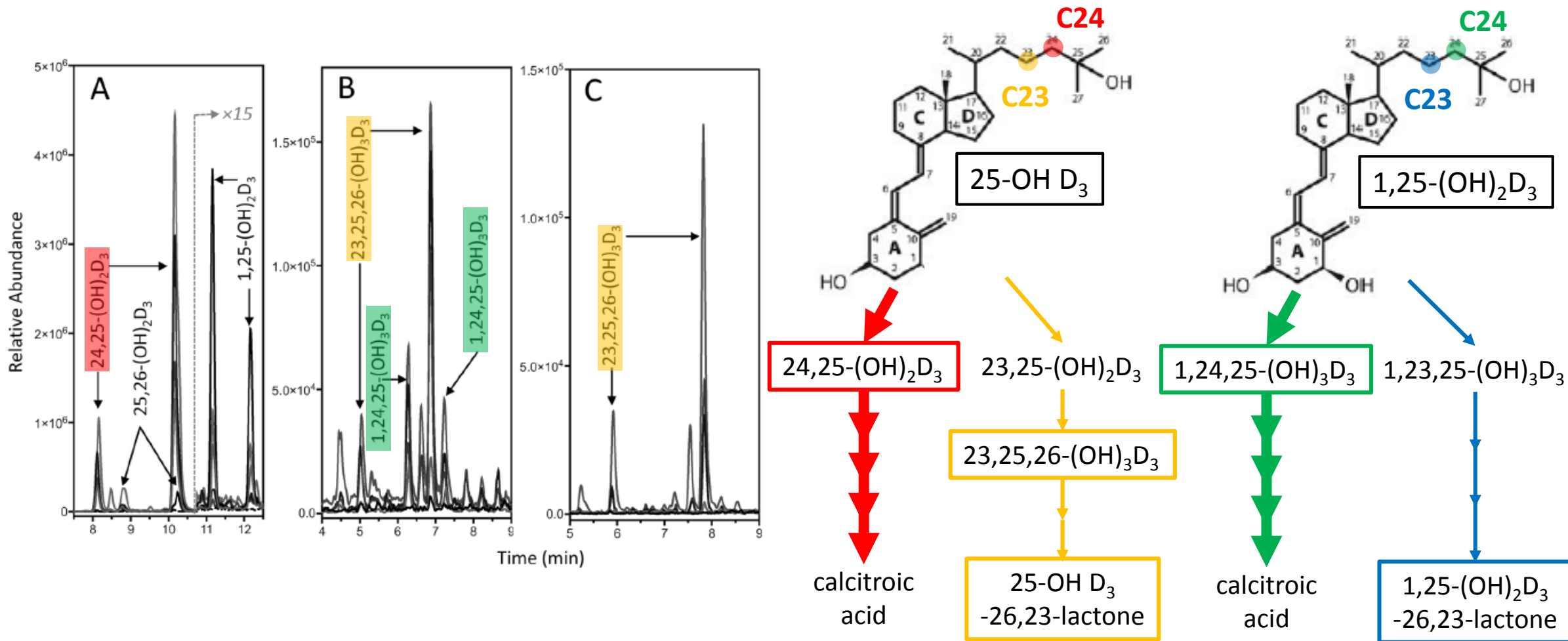
Hypersensibilité à la vitamin D et phosphatémie



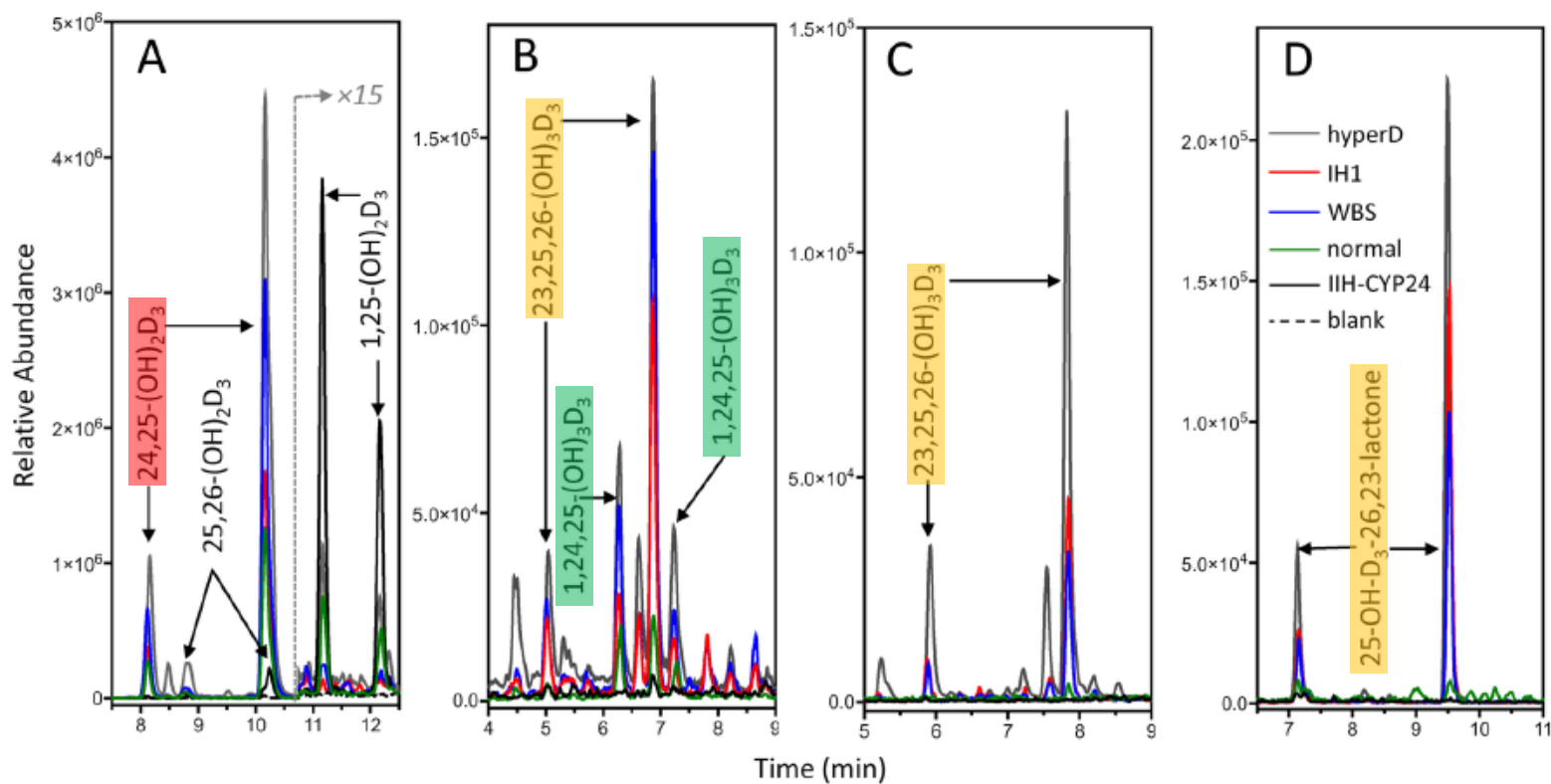
- *CYP24A1/SLC34A1* et hypercalcémie infantile
- *SLC34A3* et hypercalciurie chronique
 - 2/5 patients avec mutation *SLC34A3* ont présentés des hypercalcémies modérées
- Phosphatémies basses dans les mutations *CYP24A1*

Intérêt d'une analyse large des
métabolites de la vitamine D ?

Profil élargi des métabolites de la vitamine D

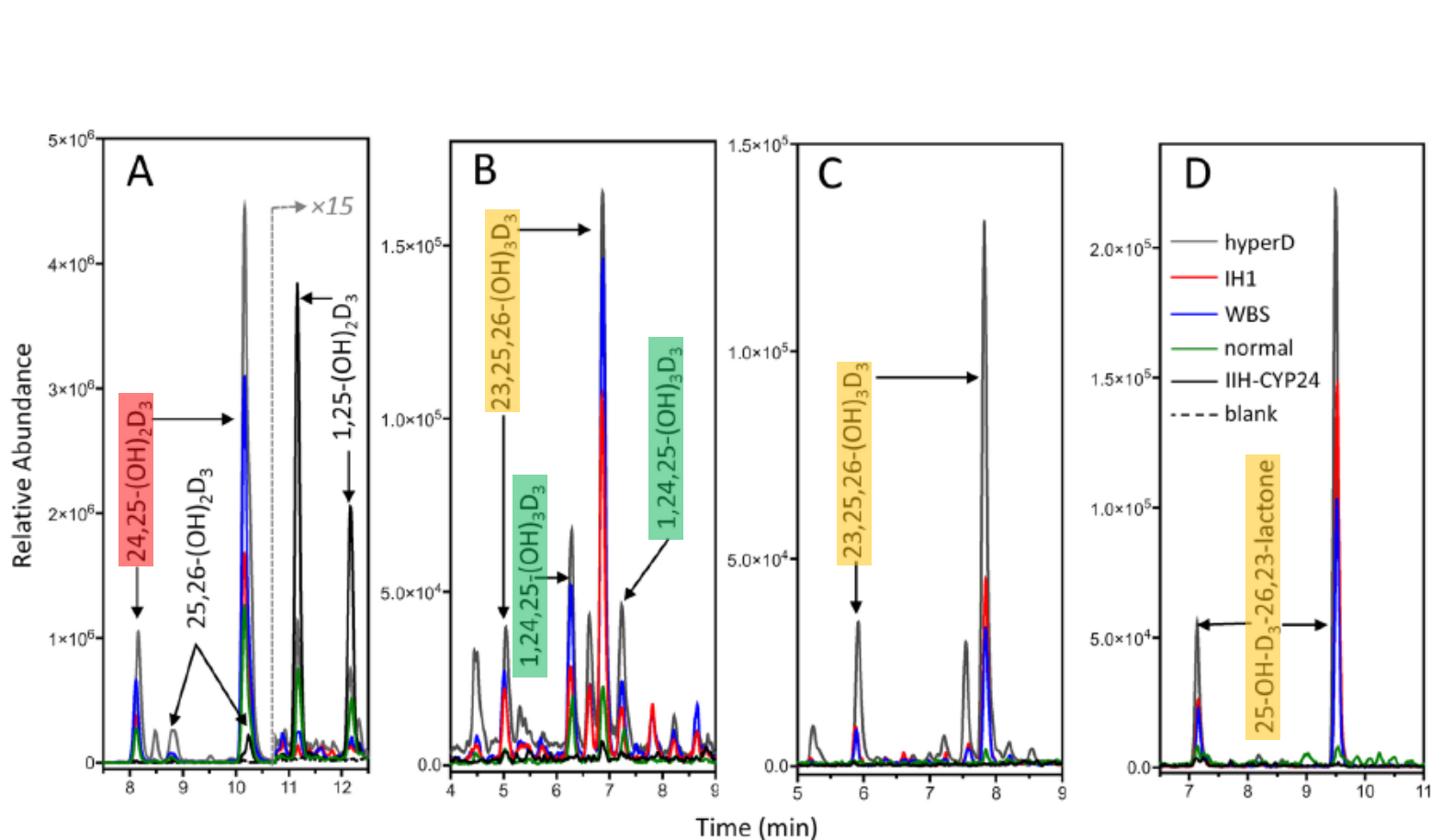


Profil élargi des métabolites de la vitamine D



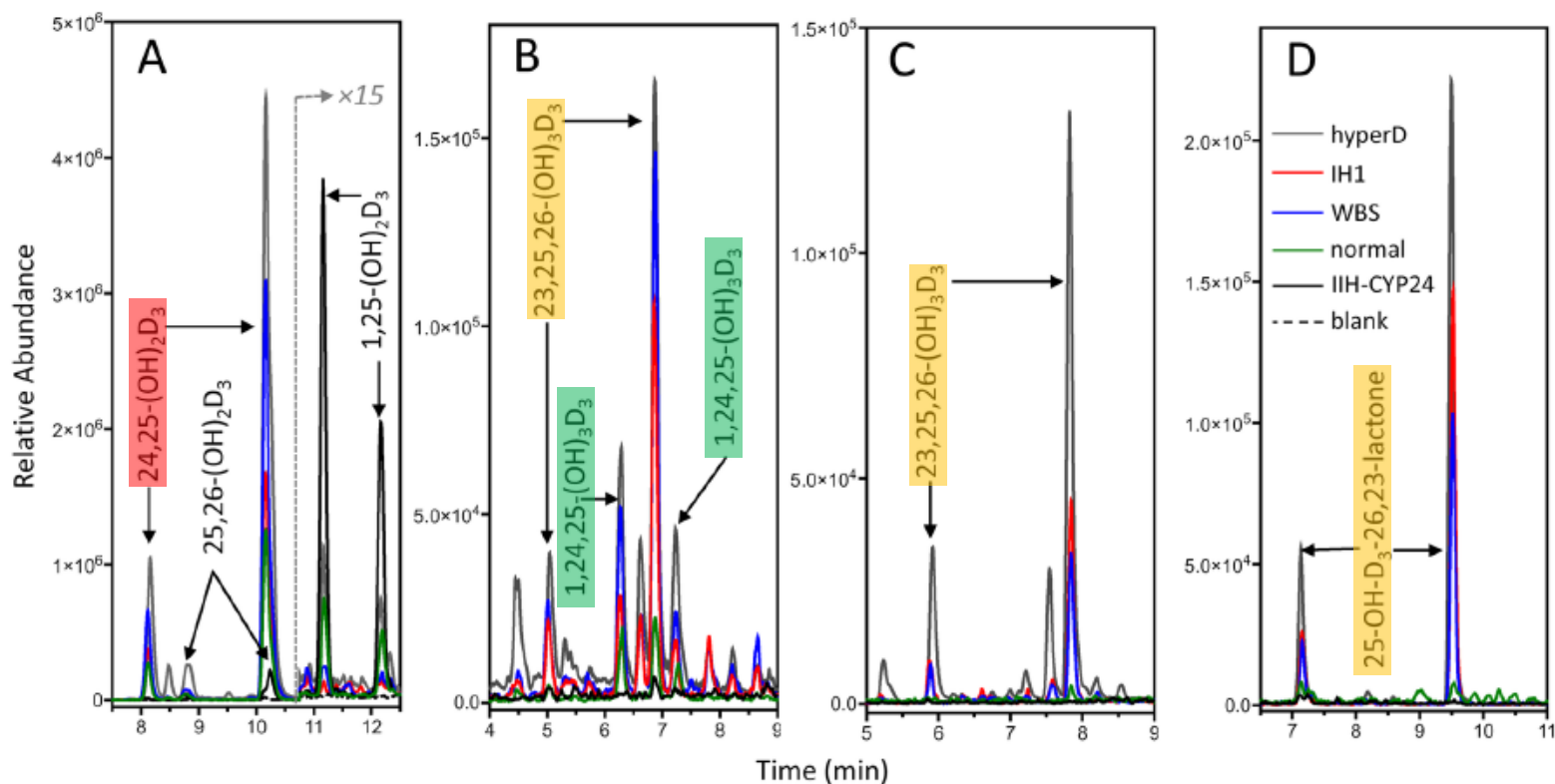
	25-OH D	1,25-(OH) ₂ D	24,25-(OH) ₂ D	25-OH D/24,25-(OH) ₂ D	23,25,26-(OH) ₃ D ₃	25-OH D ₃ -26,23-lactone	1,24,25-(OH) ₃ D ₃
hyperD	↑	N	↑	N	↑	↑	↑
CYP24A1	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓
SLC34A1	N	↑	N	N	N	N	N
Williams	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 1	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 2	N	↑	N	N	↑	↑	N

Profil élargi des métabolites de la vitamine D



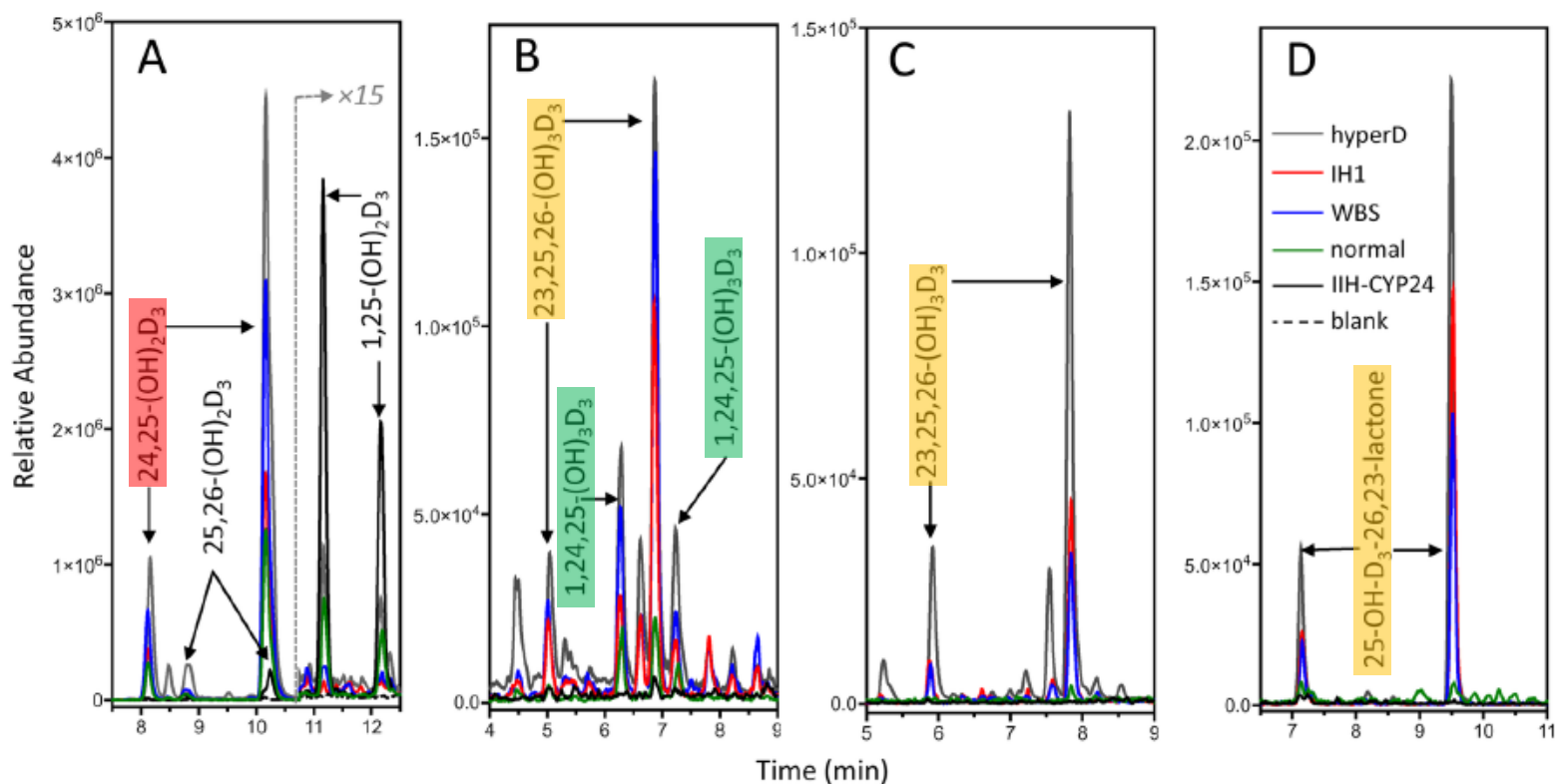
	25-OH D	1,25-(OH) ₂ D	24,25-(OH) ₂ D	25-OH D/24,25-(OH) ₂ D	23,25,26-(OH) ₃ D ₃	25-OH D ₃ -26,23-lactone	1,24,25-(OH) ₃ D ₃
hyperD	↑	N	↑	N	↑	↑	↑
CYP24A1	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓
SLC34A1	N	↑	N	N	N	N	N
Williams	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 1	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 2	N	↑	N	N	↑	↑	N

Profil élargi des métabolites de la vitamine D



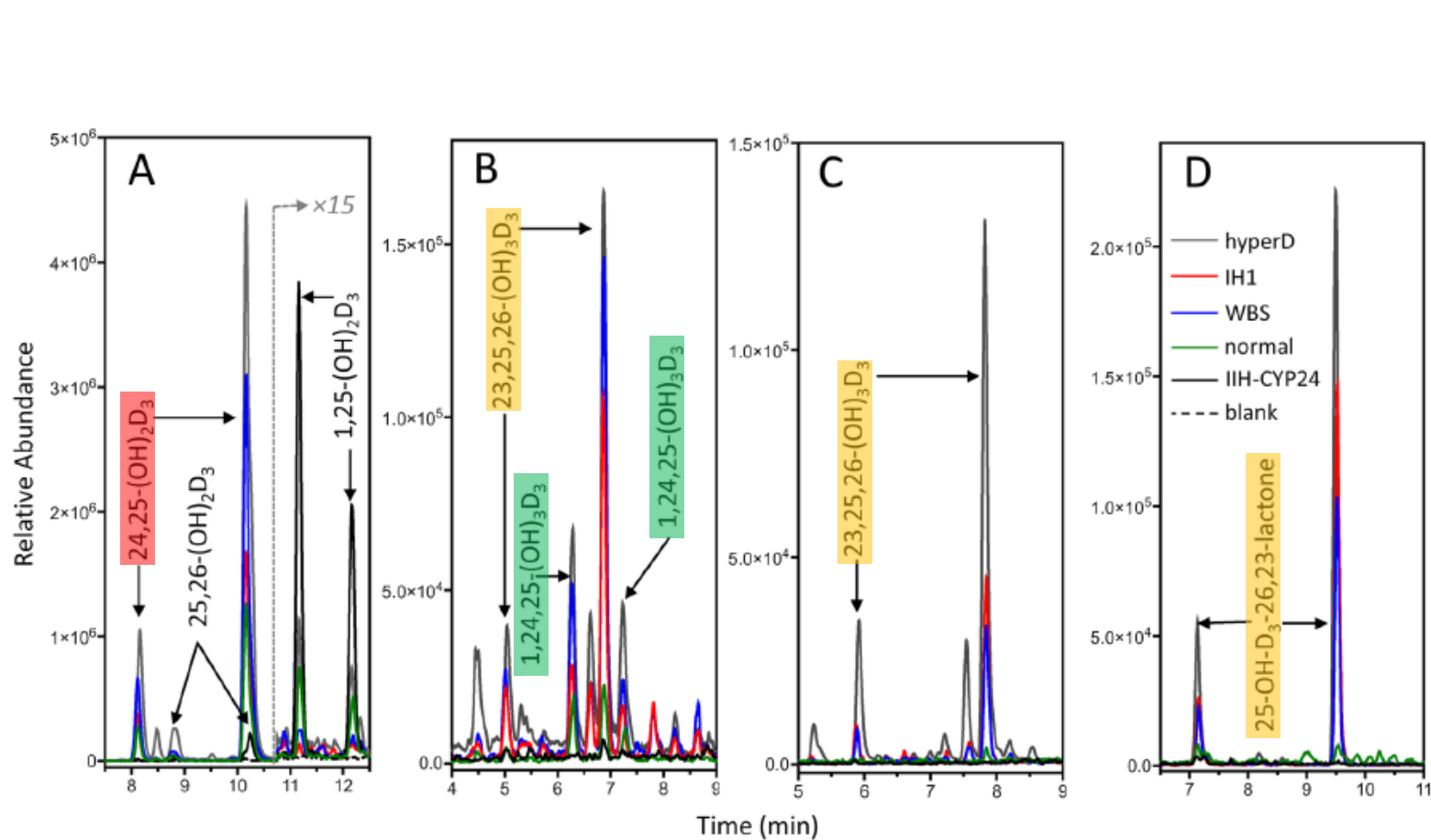
	25-OH D	1,25-(OH) ₂ D	24,25-(OH) ₂ D	25-OH D/24,25-(OH) ₂ D	23,25,26-(OH) ₃ D ₃	25-OH D ₃ -26,23-lactone	1,24,25-(OH) ₃ D ₃
hyperD	↑	N	↑	N	↑	↑	↑
CYP24A1	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓
SLC34A1	N	↑	N	N	N	N	N
Williams	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 1	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 2	N	↑	N	N	↑	↑	N

Profil élargi des métabolites de la vitamine D



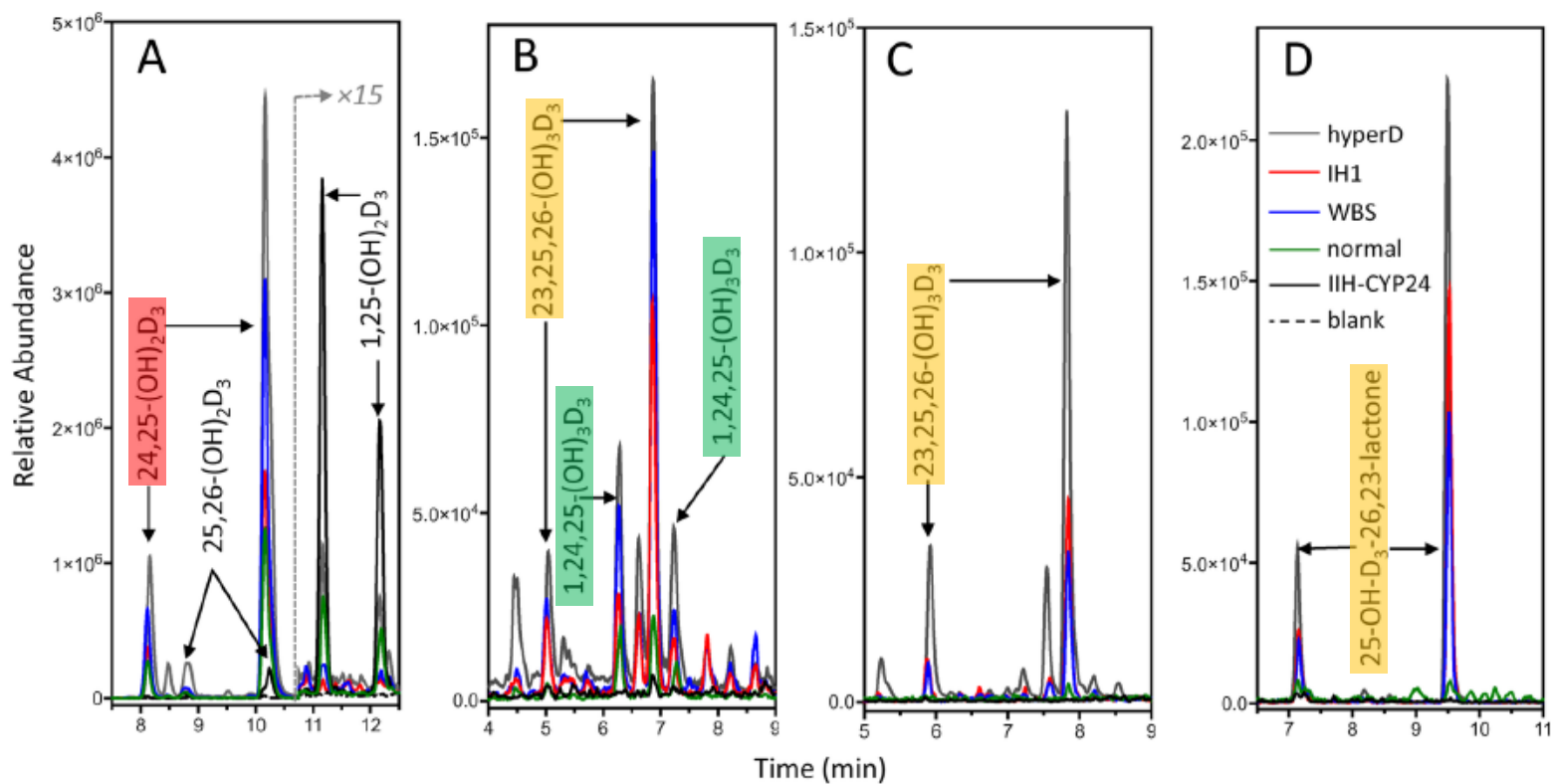
	25-OH D	1,25-(OH) ₂ D	24,25-(OH) ₂ D	25-OH D/24,25-(OH) ₂ D	23,25,26-(OH) ₃ D ₃	25-OH D ₃ -26,23-lactone	1,24,25-(OH) ₃ D ₃
hyperD	↑	N	↑	N	↑	↑	↑
CYP24A1	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓
SLC34A1	N	↑	N	N	N	N	N
Williams	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 1	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 2	N	↑	N	N	↑	↑	N

Profil élargi des métabolites de la vitamine D



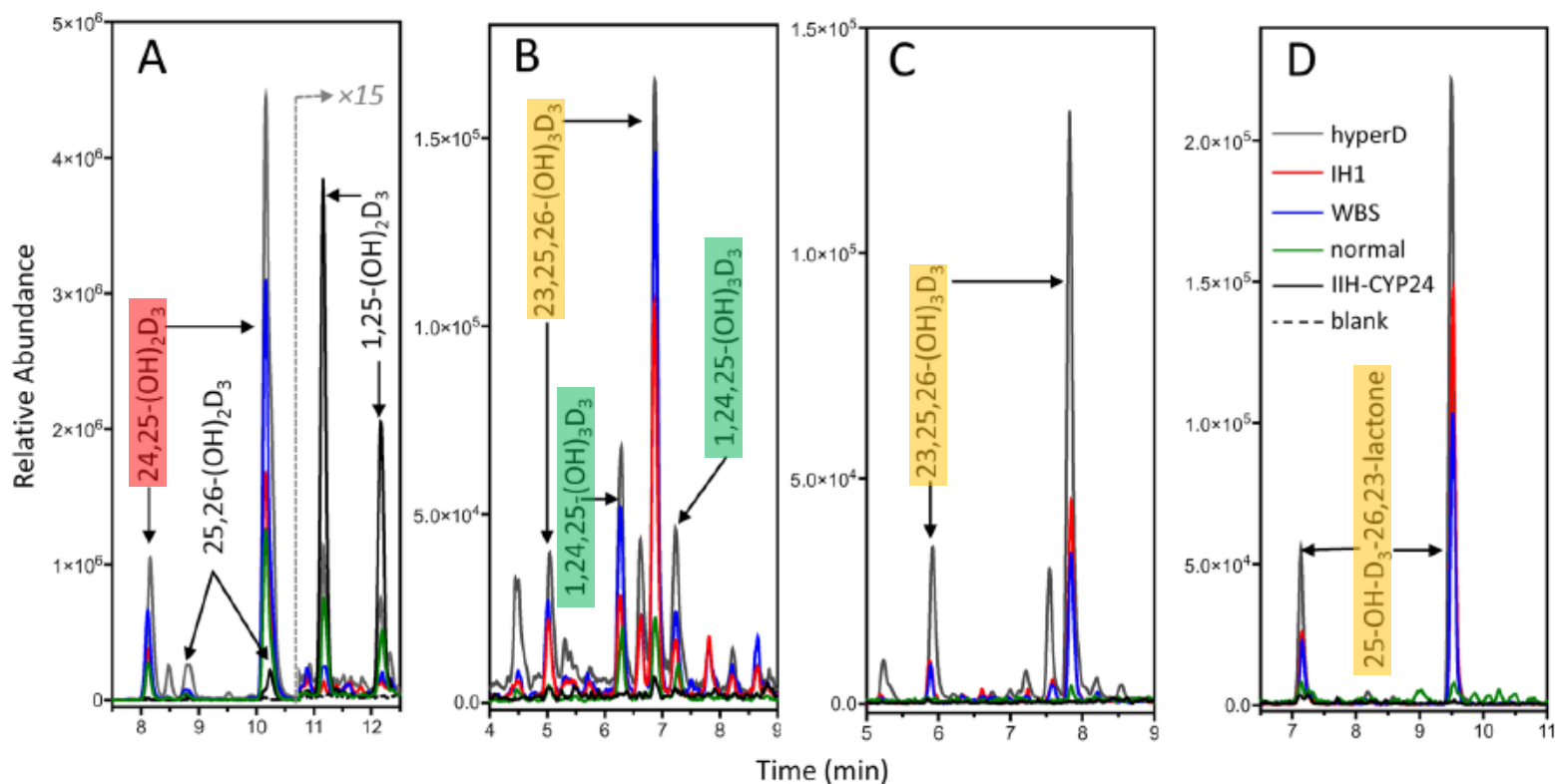
	25-OH D	1,25-(OH) ₂ D	24,25-(OH) ₂ D	25-OH D/24,25-(OH) ₂ D	23,25,26-(OH) ₃ D ₃	25-OH D ₃ -26,23-lactone	1,24,25-(OH) ₃ D ₃
hyperD	↑	N	↑	N	↑	↑	↑
CYP24A1	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓
SLC34A1	N	↑	N	N	N	N	N
Williams	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 1	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 2	N	↑	N	N	↑	↑	N

Profil élargi des métabolites de la vitamine D



	25-OH D	1,25-(OH) ₂ D	24,25-(OH) ₂ D	25-OH D/24,25-(OH) ₂ D	23,25,26-(OH) ₃ D ₃	25-OH D ₃ -26,23-lactone	1,24,25-(OH) ₃ D ₃
hyperD	↑	N	↑	N	↑	↑	↑
CYP24A1	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓
SLC34A1	N	↑	N	N	N	N	N
Williams	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 1	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 2	N	↑	N	N	↑	↑	N

Profil élargi des métabolites de la vitamine D



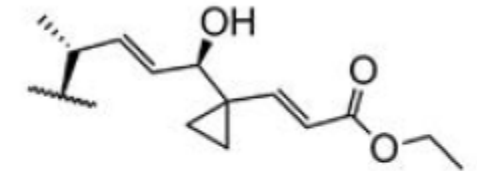
	25-OH D	1,25-(OH) ₂ D	24,25-(OH) ₂ D	25-OH D/24,25-(OH) ₂ D	23,25,26-(OH) ₃ D ₃	25-OH D ₃ -26,23-lactone	1,24,25-(OH) ₃ D ₃
hyperD	↑	N	↑	N	↑	↑	↑
CYP24A1	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓
SLC34A1	N	↑	N	N	N	N	N
Williams	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 1	N	↓	N	N	↑	↑	↑
Idiopathic 2	N	↑	N	N	↑	↑	N

Conclusion

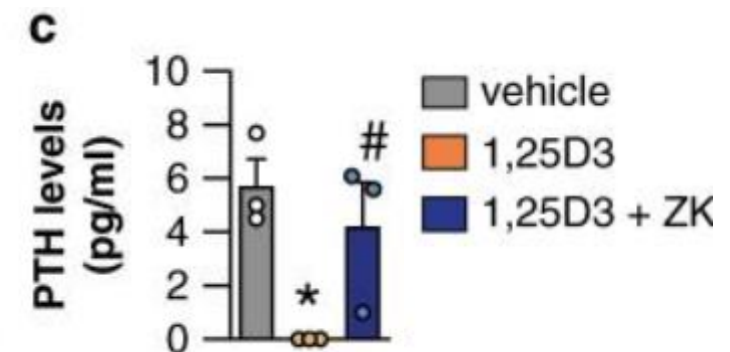
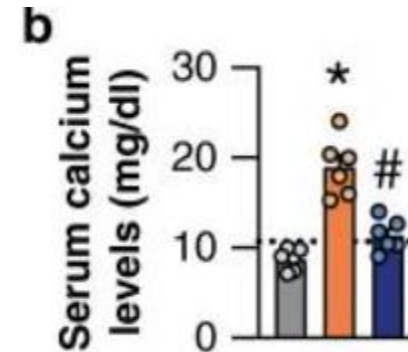
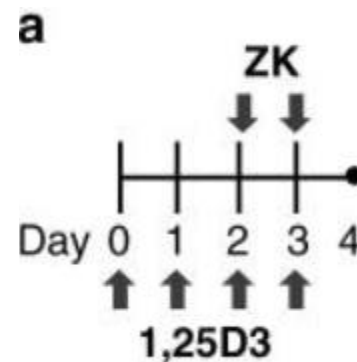
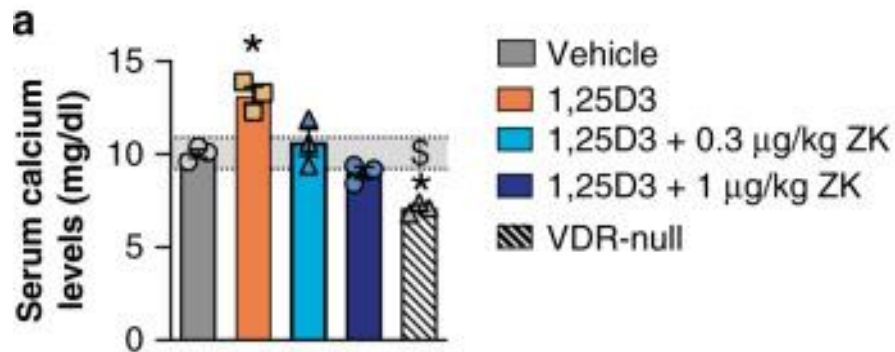
- Hypersensibilité à la vitamine D
 - hypercalcémie/hypercalciurie avec PTH basse
 - supplémentation à dose adaptée de vitamine D
- Evoquer une forme génétique
 - PTH qui reste basse (calcémie, calciurie, phosphatémie fluctuante)
 - ratio 25-OH D / 24,25-(OH)₂D augmenté = mutation CYP24A1
 - reins hyperéchogènes en prénatal = *SLC34A1* ?
- Diagnostic :
 - suivi (PTH), biochimie spécialisée (24,25-(OH)₂D) et génétique

Thérapeutique innovante dans l'hypermensibilité à la vitamine D ?

- **ZK (ZK168281)**, étude *in vitro*
 - analogue de la vitamine D
 - propriété antagoniste du VDR
- *In vivo*: souris traitées avec 1,25-(OH)₂D ± ZK



ZK-168281



Merci de votre attention



Genetics

ML Kottler
H Mittre
N Richard
N Coudray
C Ballandonne



Biochemistry

M Nowoczyn
MH Read
S Allouche
A Cesbron



National Center for Rare Diseases of Calcium and Phosphate metabolism

M Castanet, Rouen
A Linglart, Paris
JP Salles, Toulouse
J Baccheta, Lyon



Queen's
UNIVERSITY

Biomedical & Molecular Sciences, Kingston

G Jones
M Kaufmann

