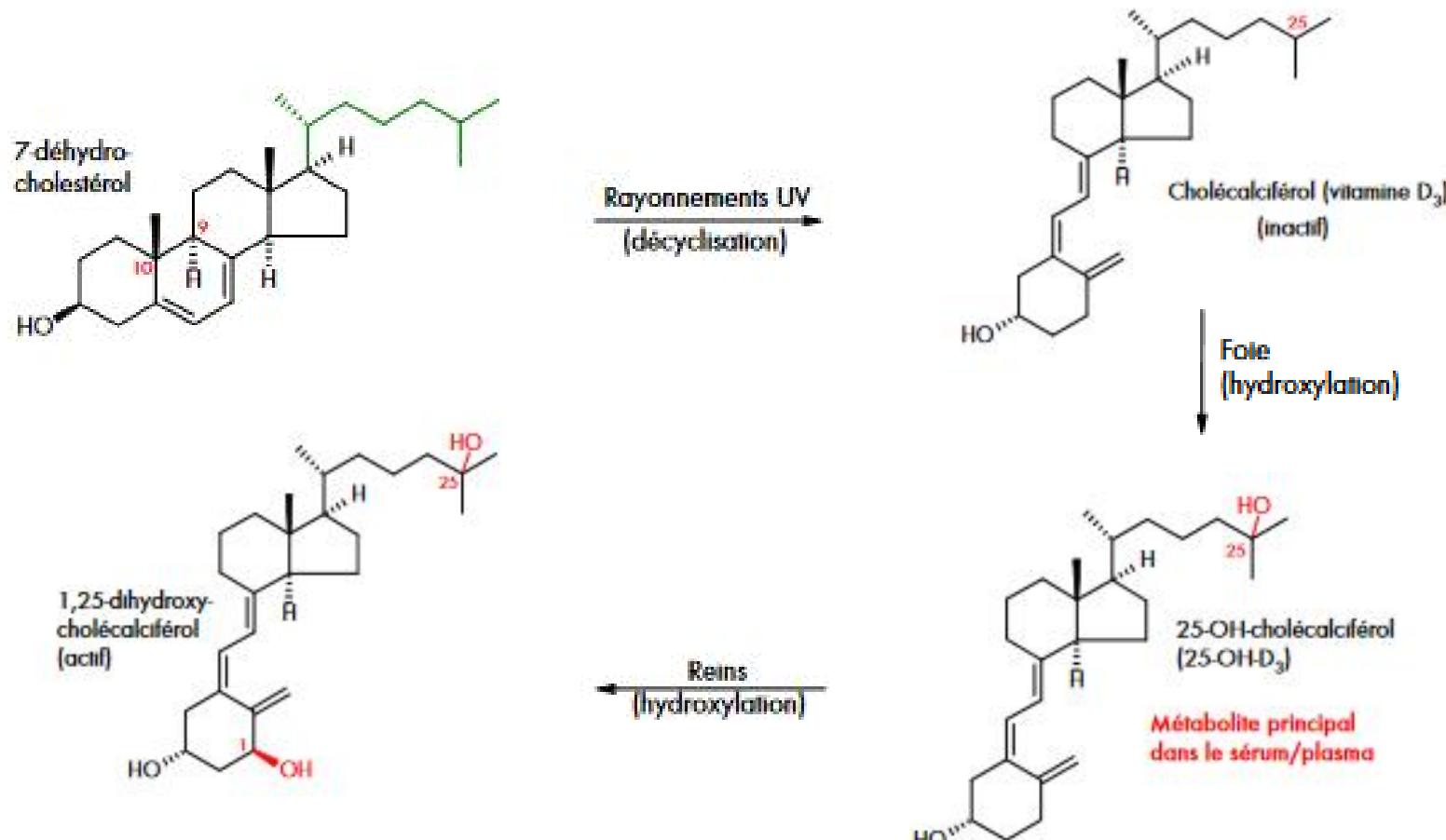


Physiologie de la *vitamin D binding protein (VDBP)* et techniques de dosage

VRANKEN Laura
Pharmacien biologiste

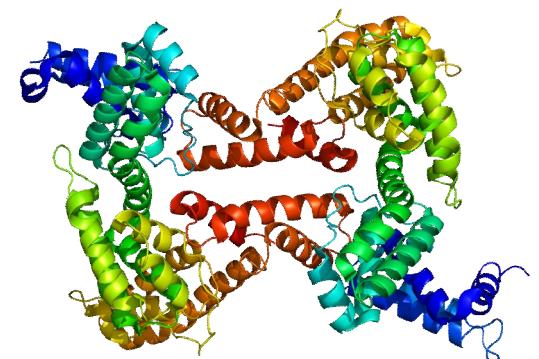
Métabolisme de la vitamine D

Vitamine D₃ (animaux et êtres humains)

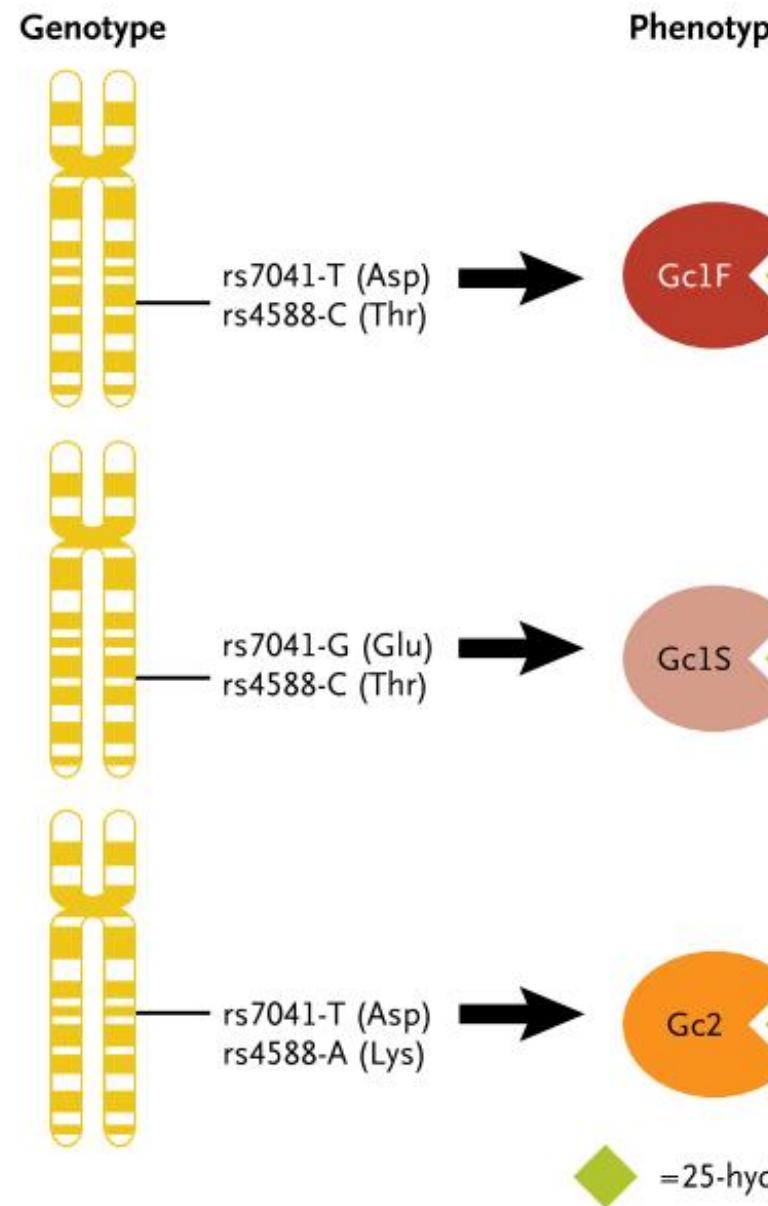


La vitamin D-Binding protein

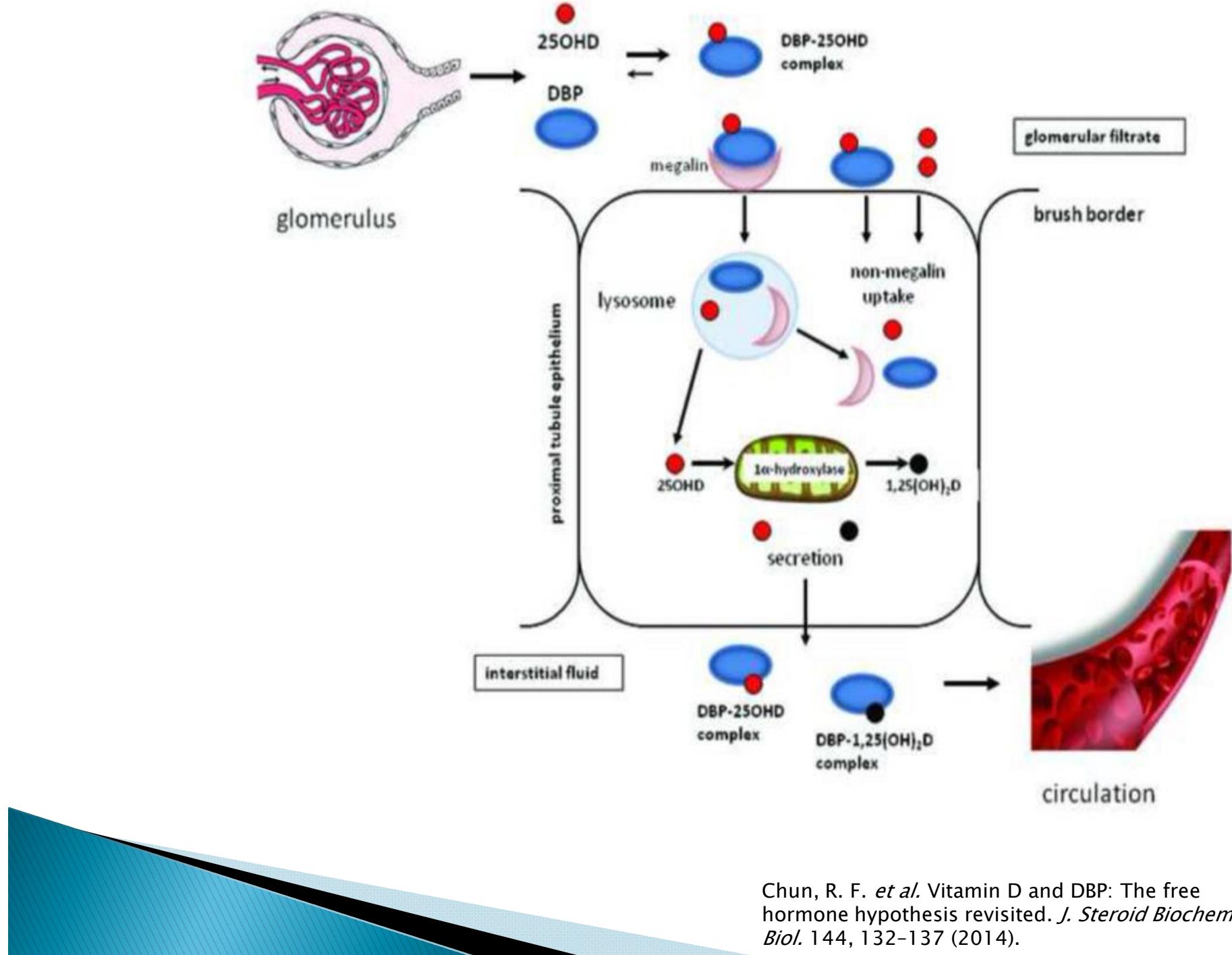
- ▶ α -globulines de la famille de l'albumine
- ▶ *group-specific component globulin* (Gc-globulin)
- ▶ Synthétisée et sécrétée par le foie (58.000 daltons)
- ▶ Solubilisation et le transport des différentes formes de vitamine D dans le sérum (excès)
- ▶ Elimination filaments et des monomères d'actine
- ▶ Concentrations



Vitamin D-Binding Protein



Powe, C. E. *et al.* Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N. Engl. J. Med.* 369, 1991–2000 (2013).

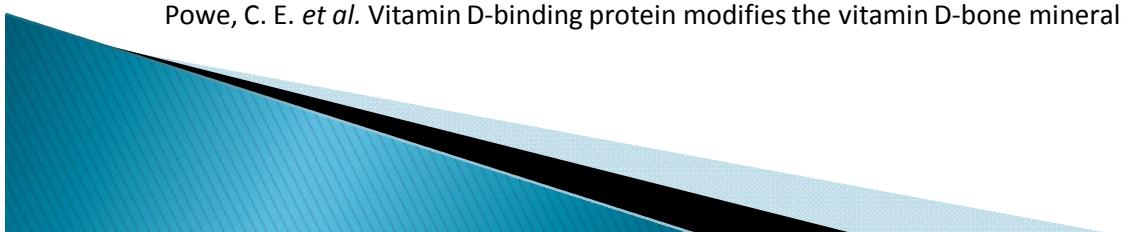


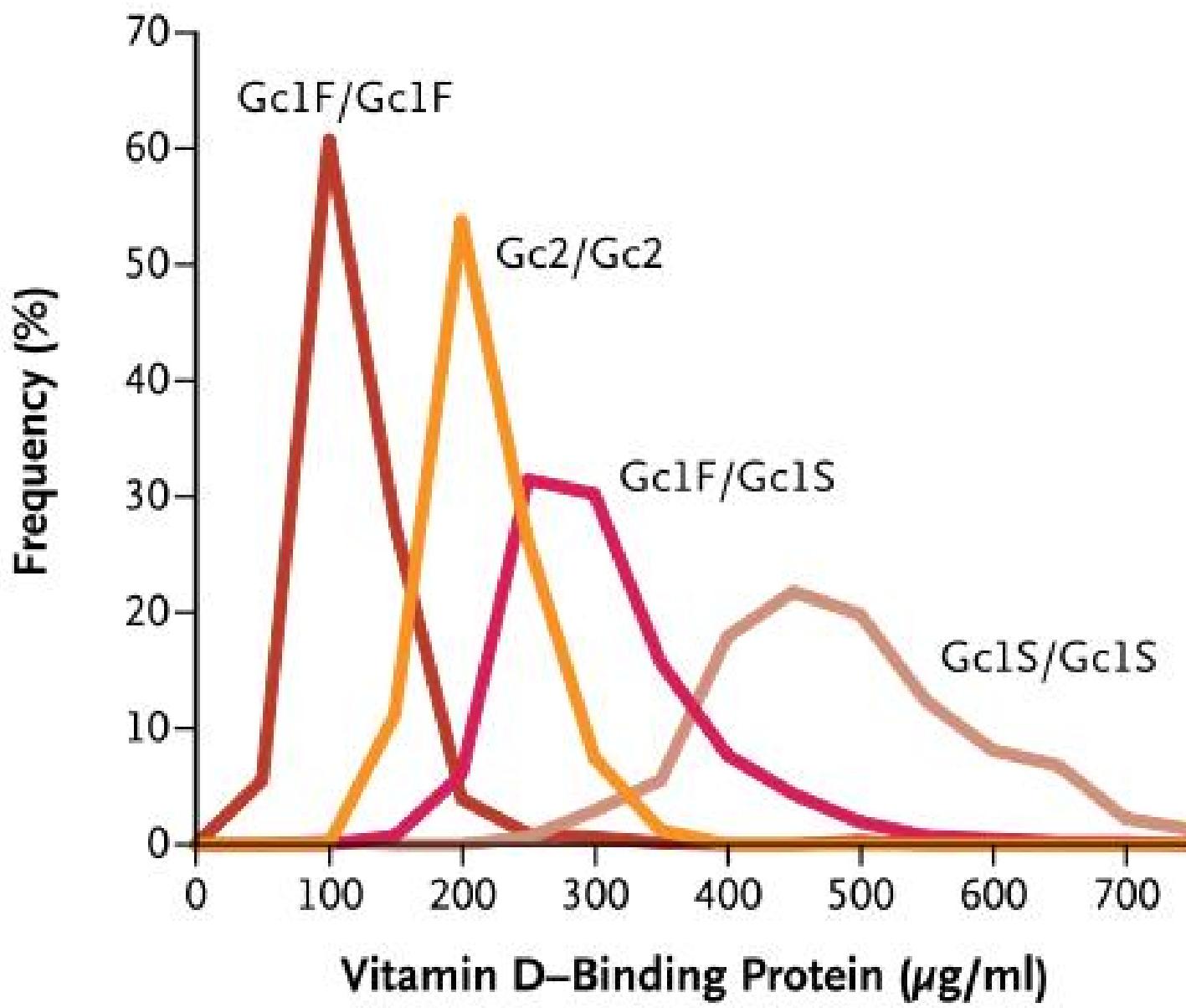
Chun, R. F. et al. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 144, 132-137 (2014).

25-OH vitamine D libre calculée

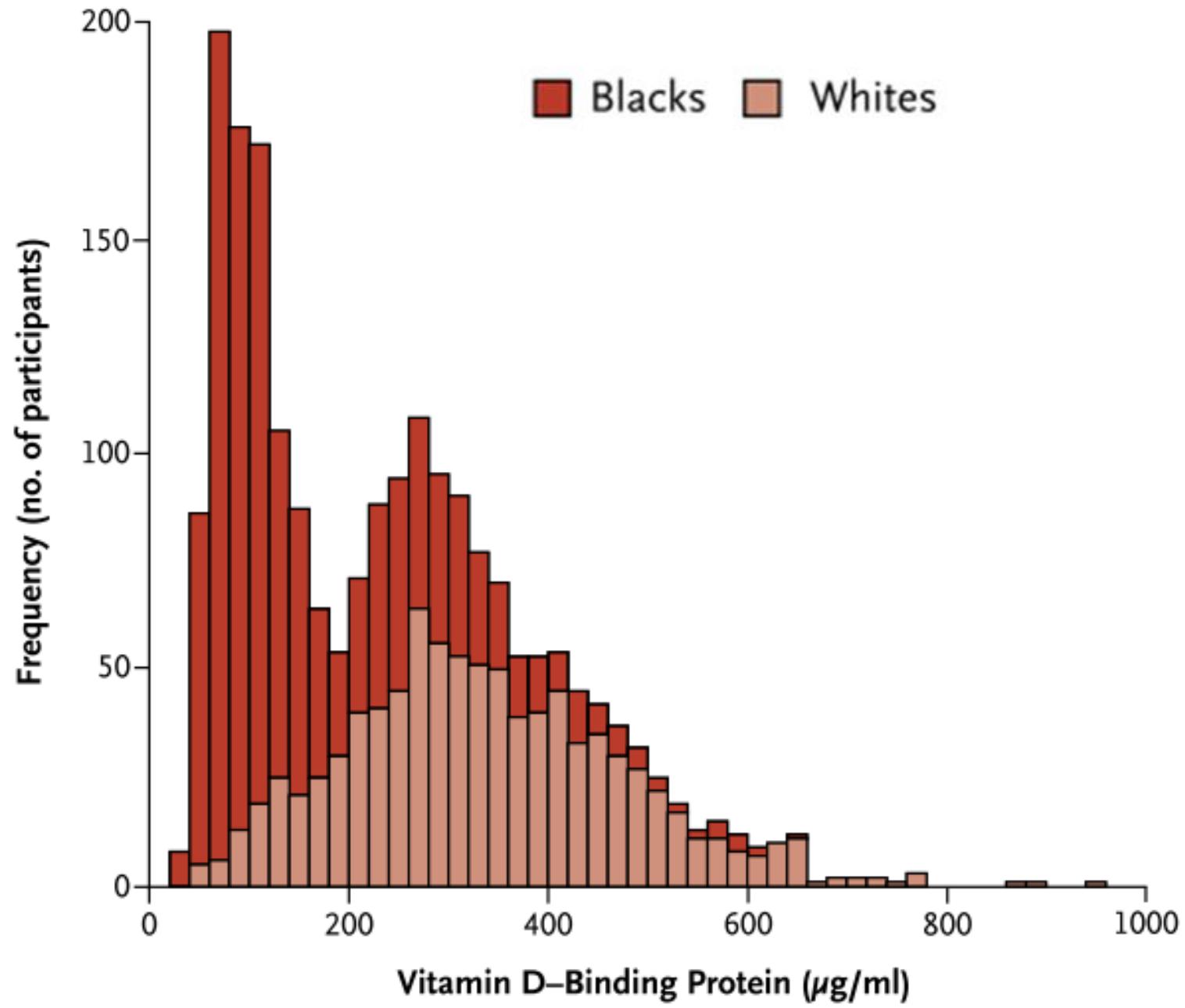
$$\text{Free } 25(\text{OH})\text{D} = \frac{\text{total } 25(\text{OH})\text{D}}{1 + (6 \times 10^3 \times \text{albumin}) + (7 \times 10^8 \times \text{DBP})}$$

Powe, C. E. et al. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J. Bone Miner. Res.* **26**, 1609–1616 (2011).

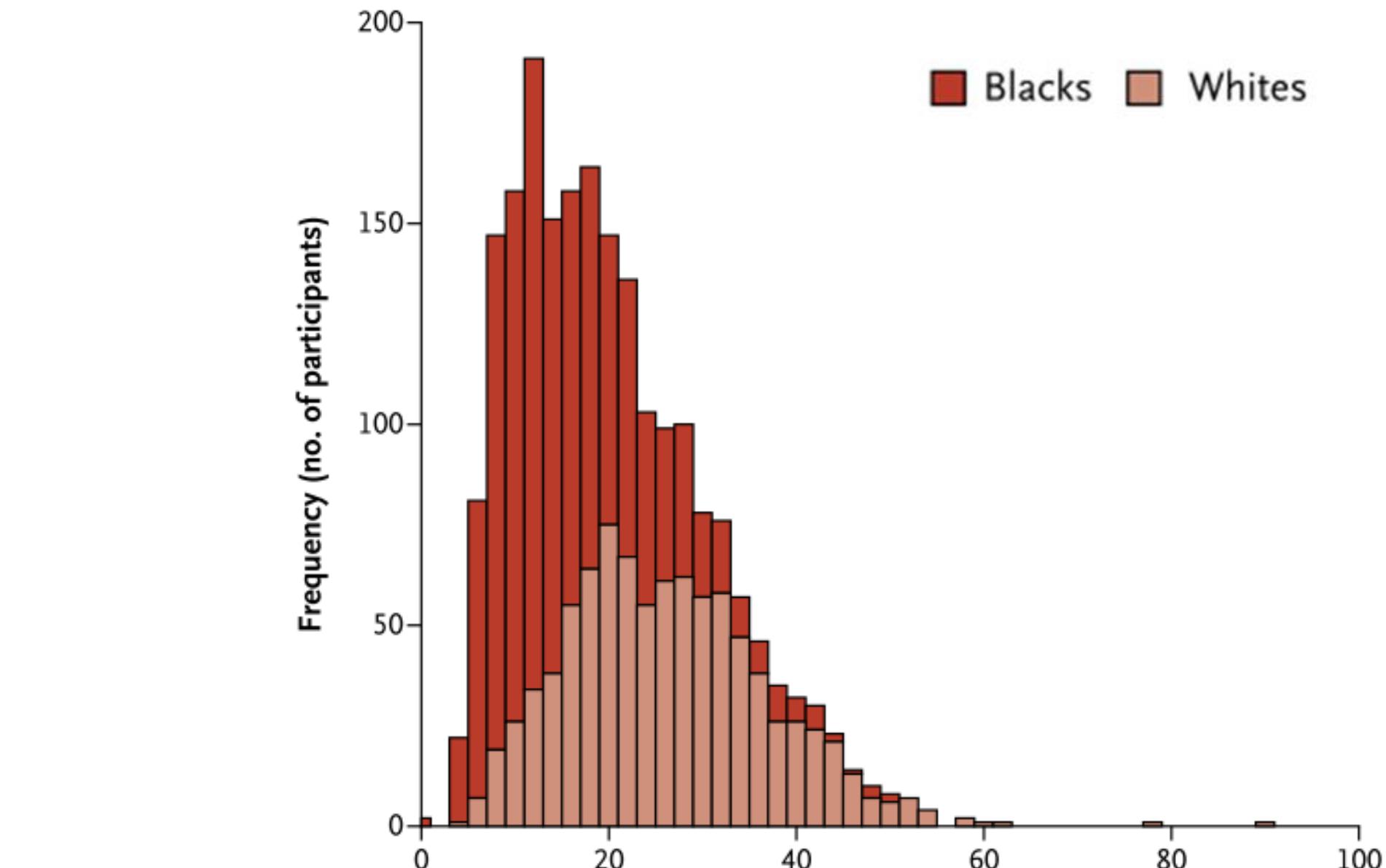




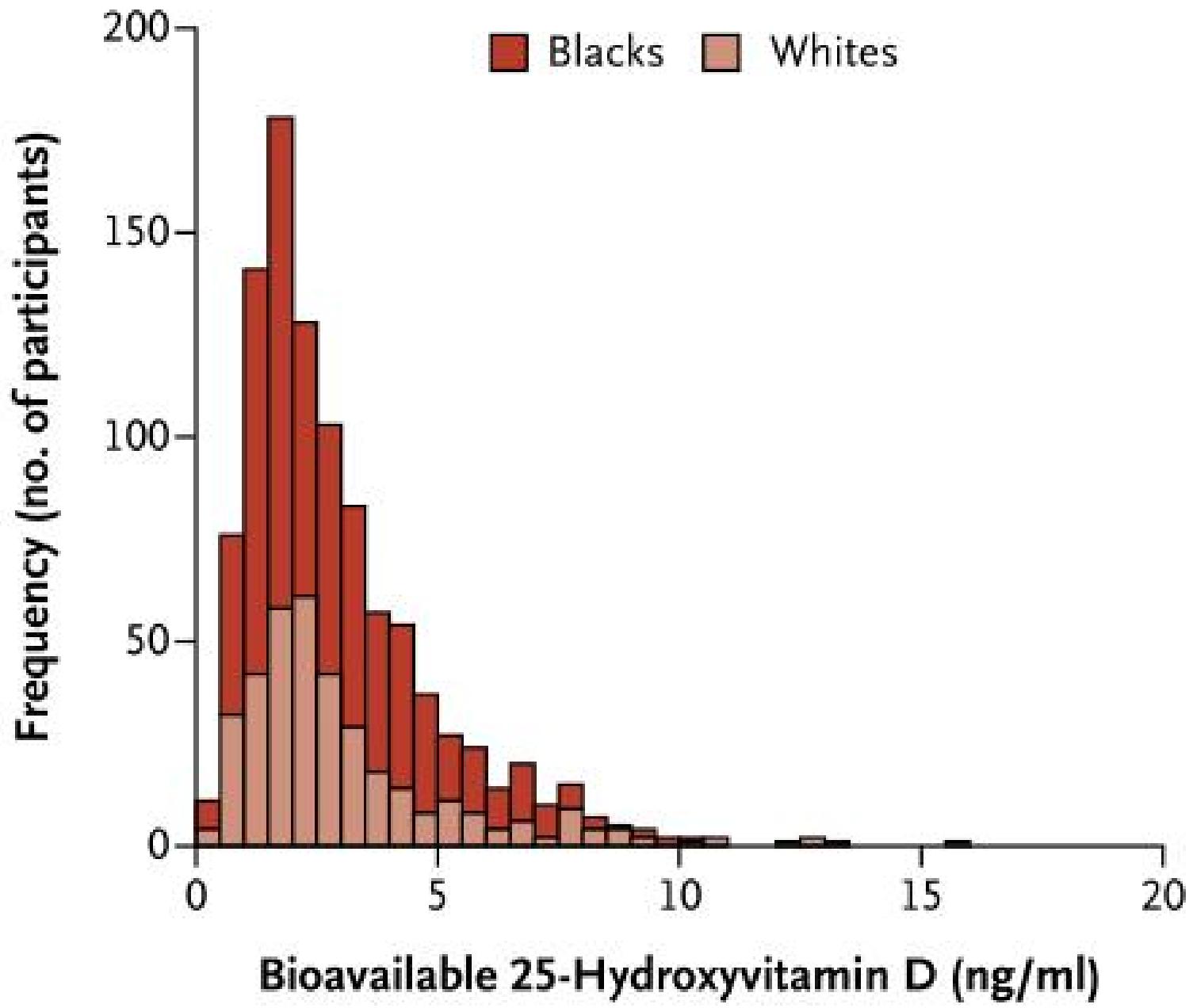
Powe, C. E. et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N. Engl. J. Med.* 369, 1991–2000 (2013).



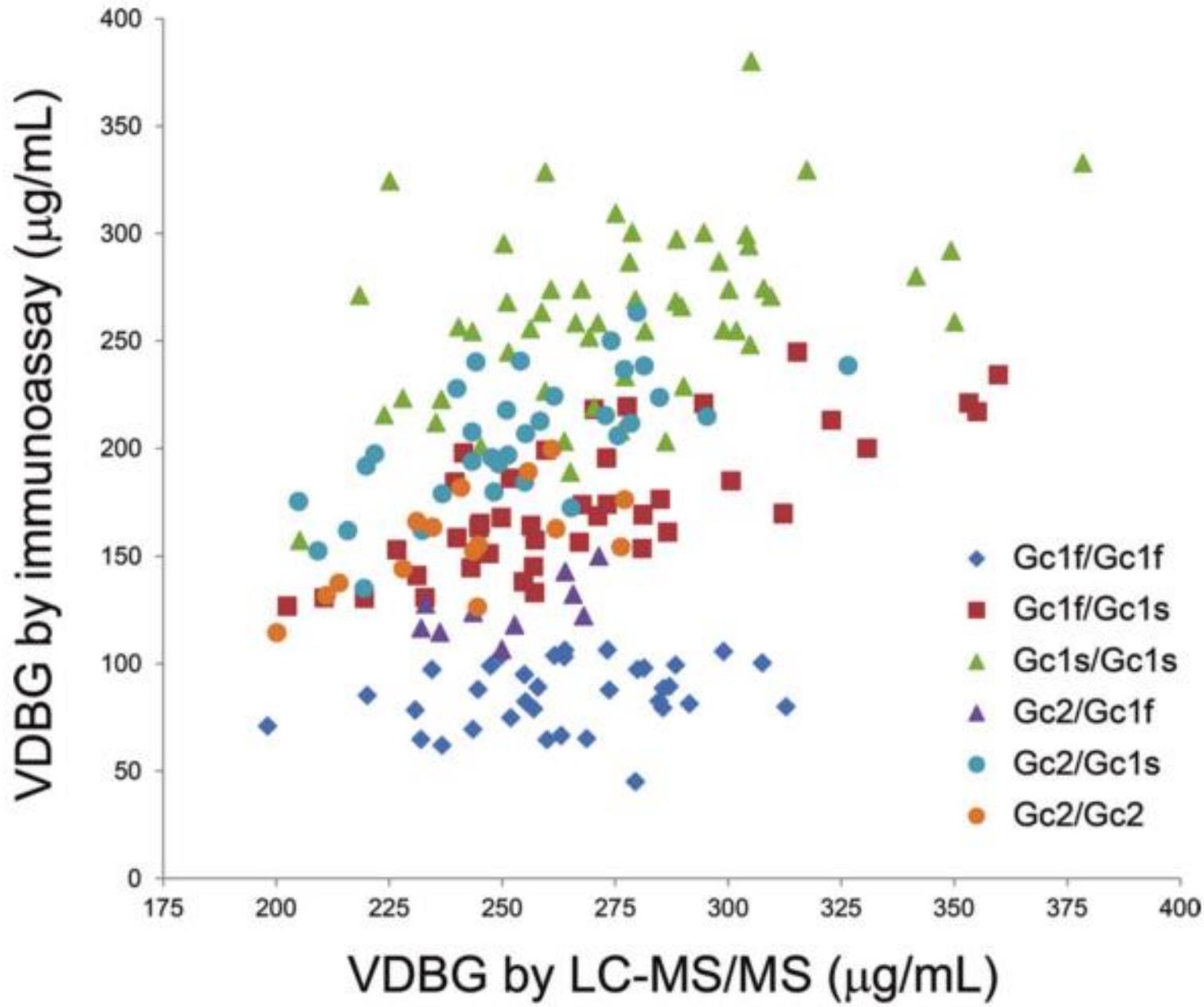
Powe, C. E. *et al.* Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N. Engl. J. Med.* 369, 1991–2000 (2013).



Powe, C. E. et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N. Engl. J. Med.* 369, 1991–2000 (2013).

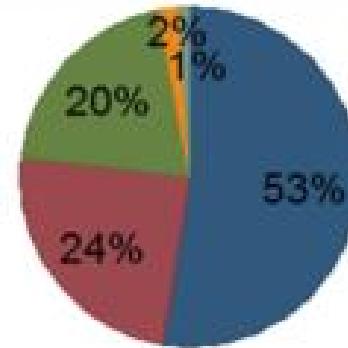


Powe, C. E. et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N. Engl. J. Med.* 369, 1991–2000 (2013).

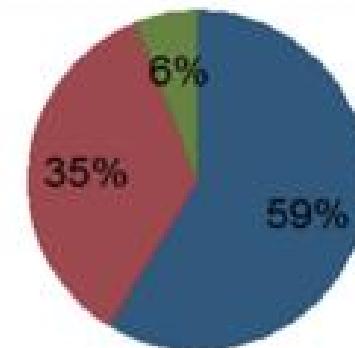


Henderson, C. M. *et al.* Measurement by a novel LC-MS/MS methodology reveals similar serum concentrations of Vitamin D-binding protein in blacks and whites. *Clin. Chem.* 62, 179–187 (2016).

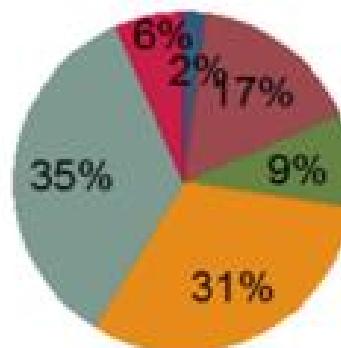
African-American



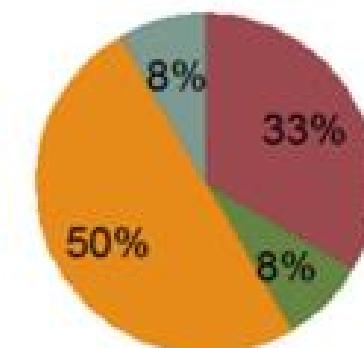
Gambian



Caucasian (US)



Caucasian (UK)



Nielson, C. M. et al. Free 25-hydroxyvitamin D: impact of vitamin D binding protein assays on racial-genotypic associations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* jc.2016-1104 (2016).

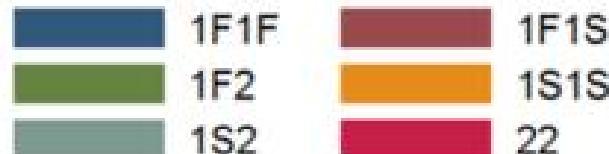
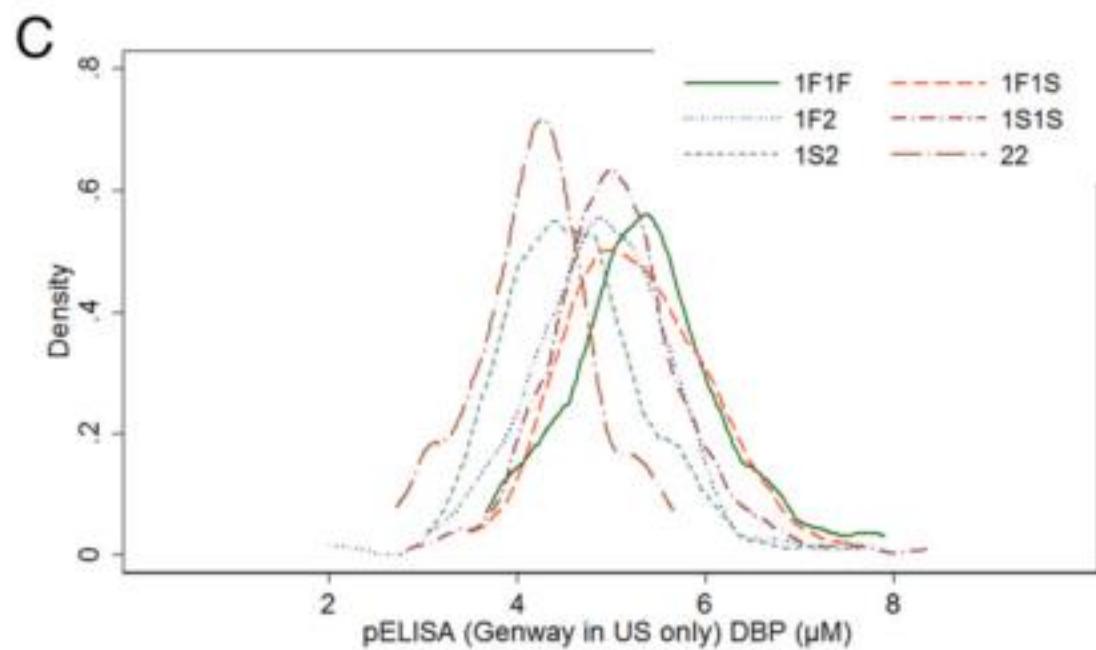
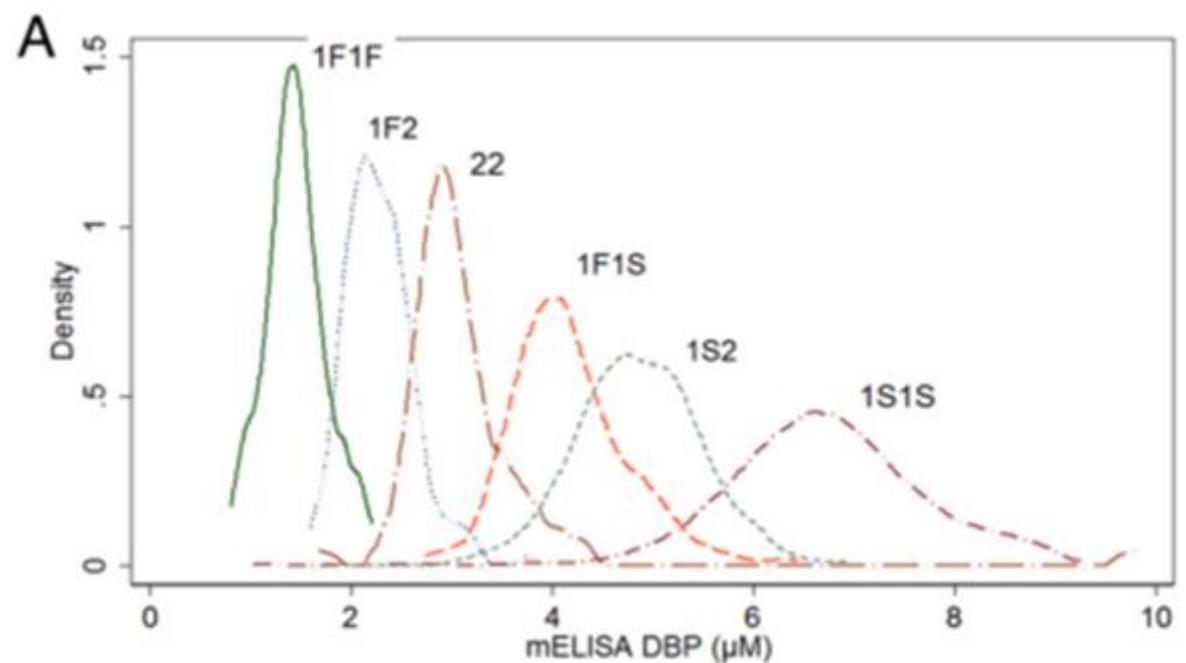
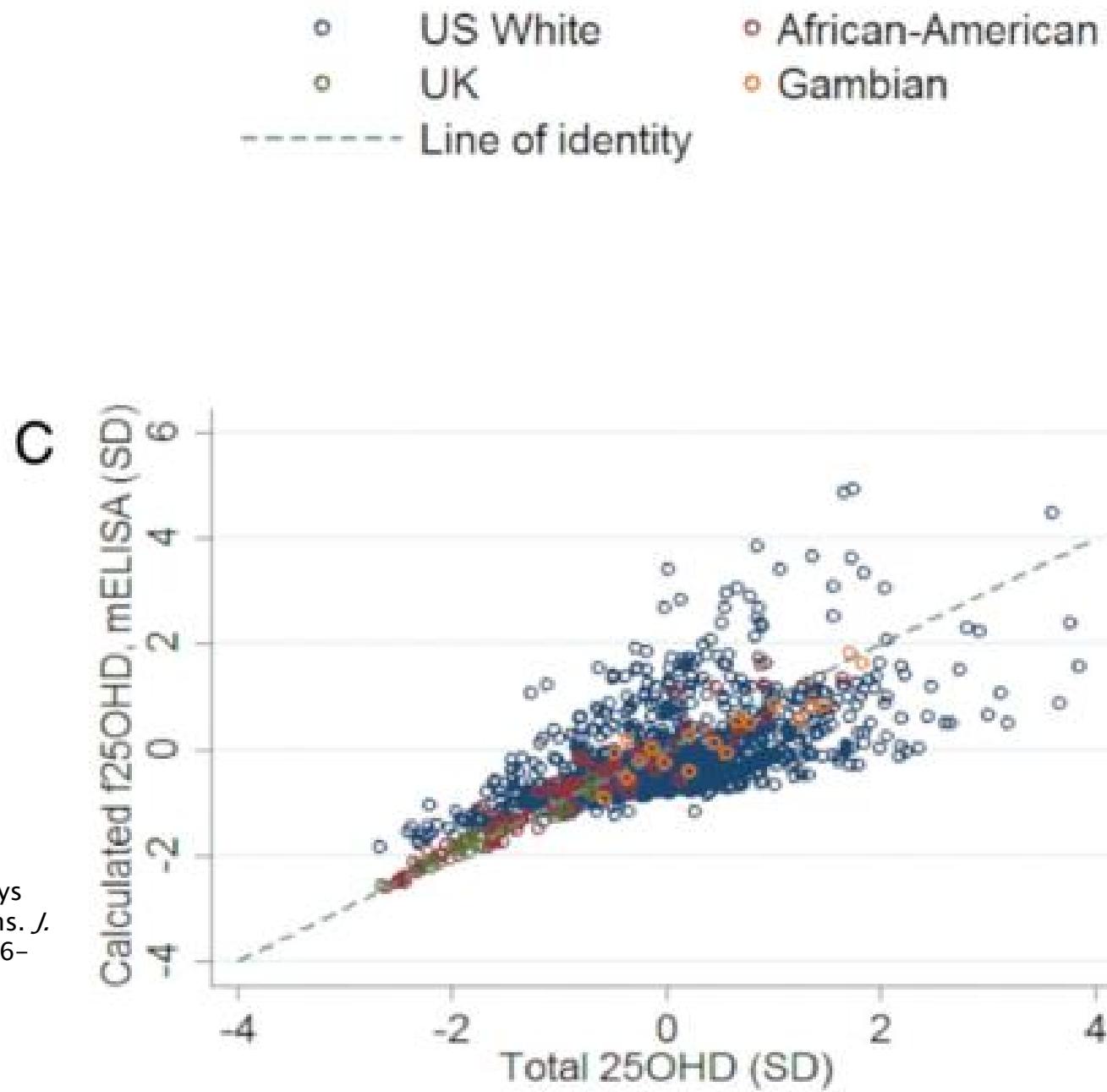


Figure 3. GC genotype by geographic-racial group

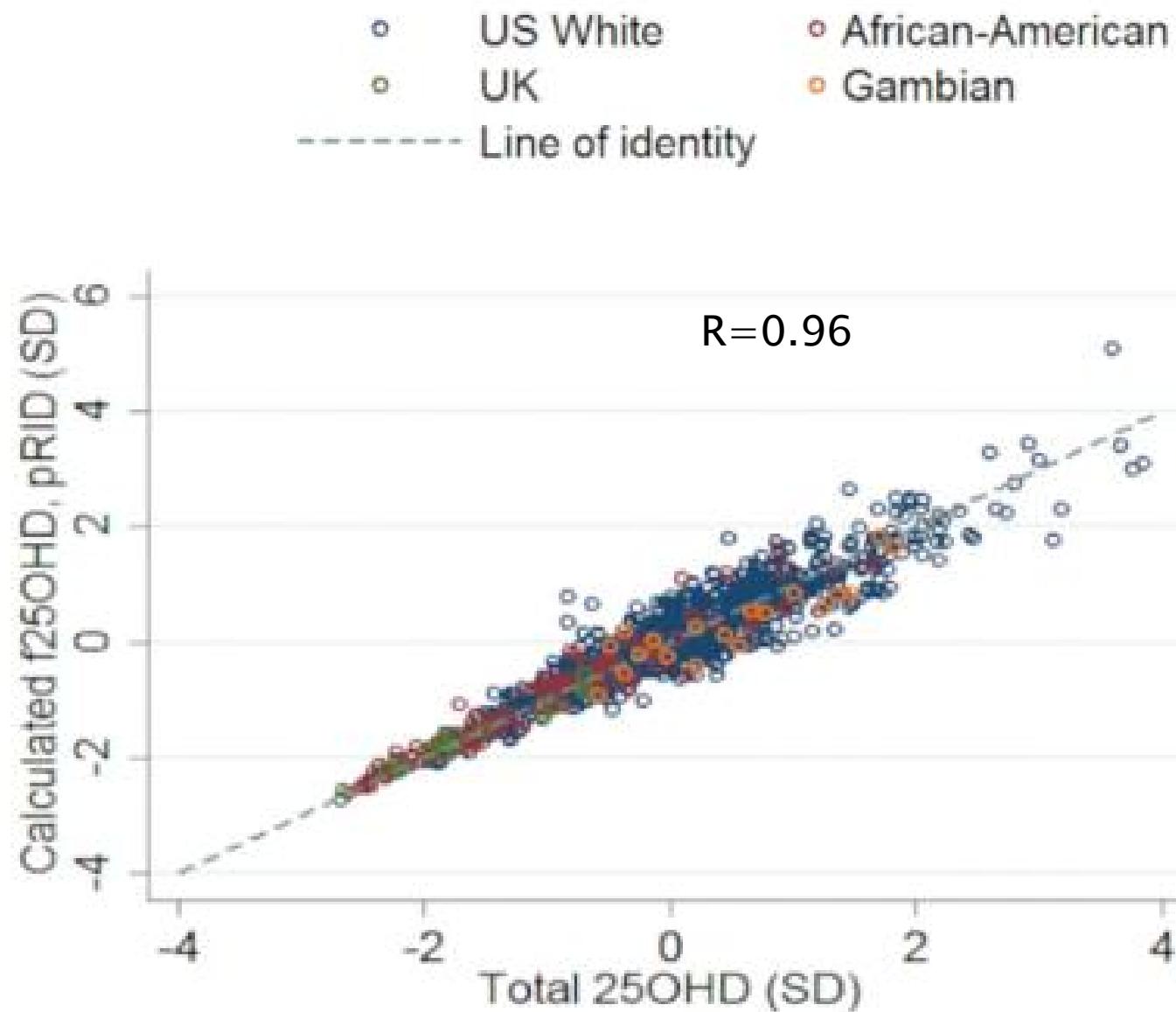


Nielson, C. M. et al. Free 25-hydroxyvitamin D: impact of vitamin D binding protein assays on racial-genotypic associations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* jc.2016-1104 (2016).

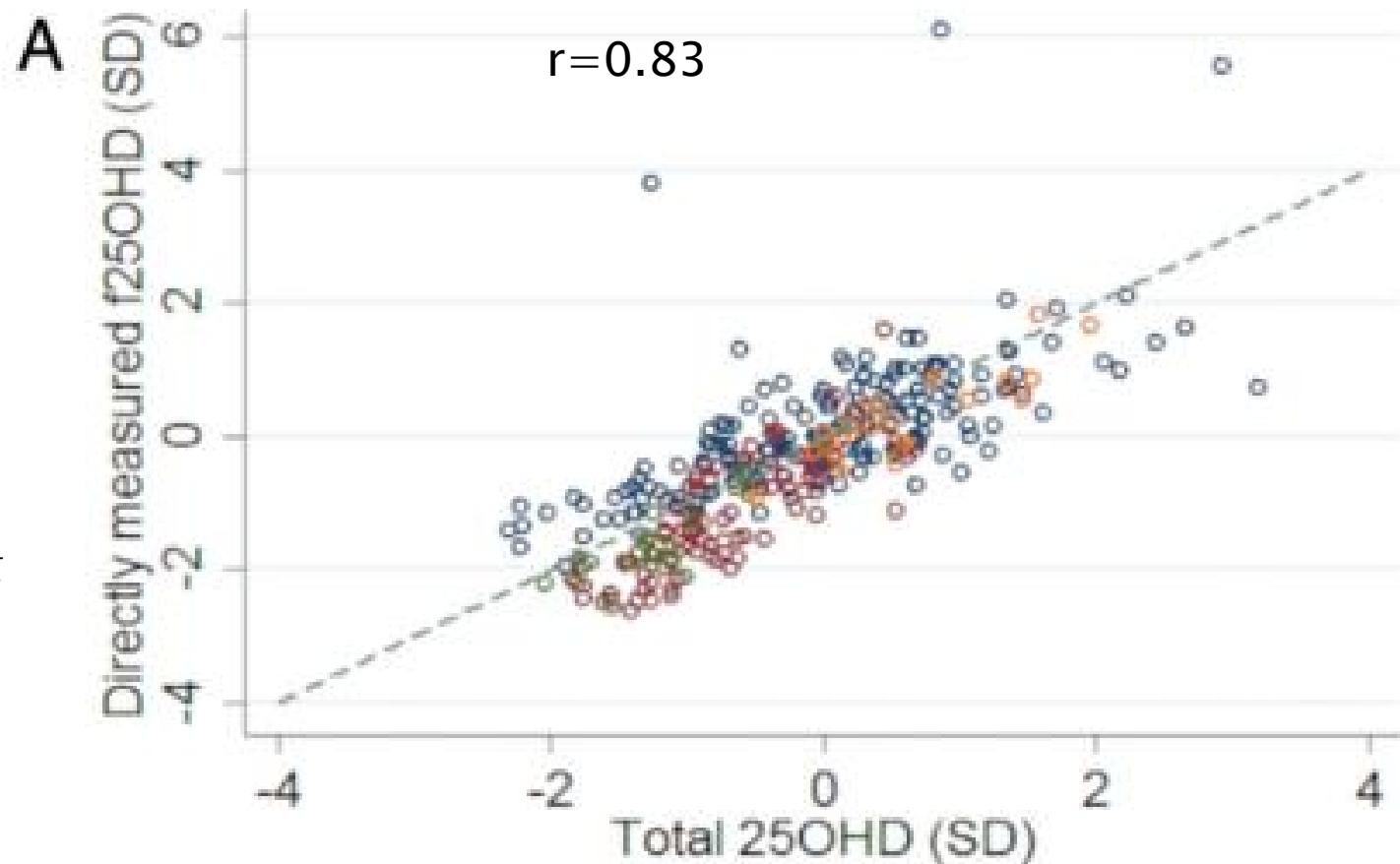
Nielson, C. M. et al. Free 25-hydroxyvitamin D: impact of vitamin D binding protein assays on racial-genotypic associations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* jc.2016-1104 (2016).



Nielsen, C. M. et al. Free
25-hydroxyvitamin D:
impact of vitamin D binding
protein assays on racial-
genotypic associations. *J.
Clin. Endocrinol. Metab.*
jc.2016-1104 (2016).

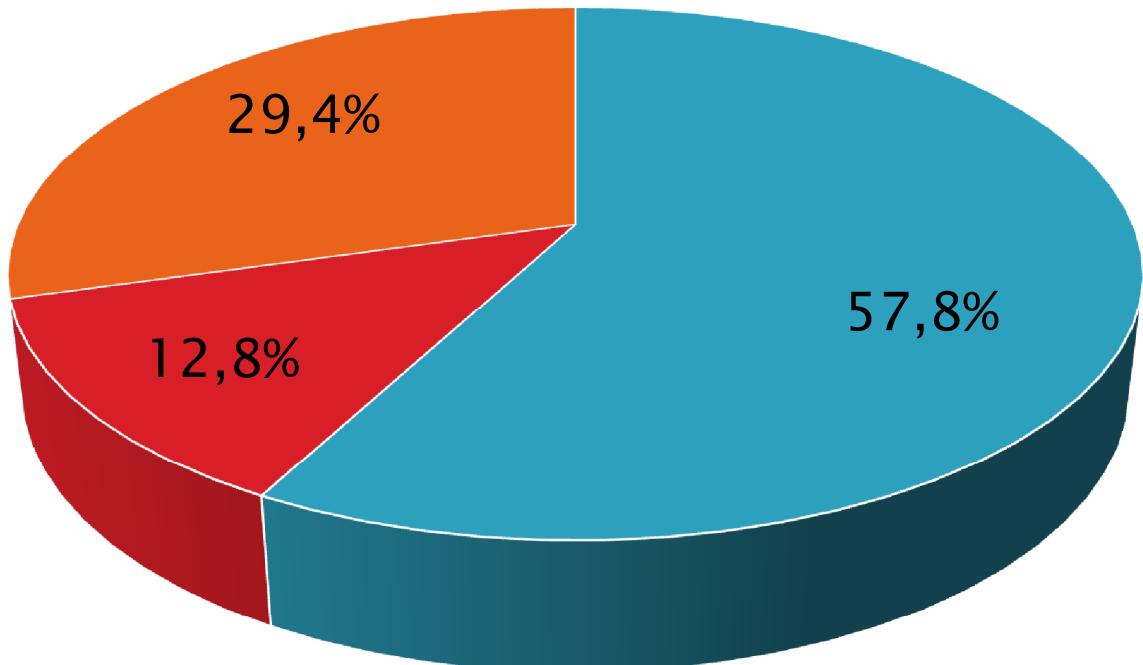


○ US White ○ African-American
○ UK ○ Gambian
----- Line of identity



Nielson, C. M. et al. Free 25-hydroxyvitamin D: impact of vitamin D binding protein assays on racial-genotypic associations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* jc.2016-1104 (2016).

Matériels et méthodes



■ Caucasians (n=442) ■ Africans (n=98)
■ Maghrebians (n=225)

Métabolisme de la vitamine D durant la grossesse

- ▶ Transport actif de calcium vers le fœtus (MCBP)
- ▶ Concentration totale en calcium de la mère diminue par hémodilution mais calcium ionisé reste stable
- ▶ Concentration en *calcitriol* de la mère augmente
- ▶ Augmentation significative de l'absorption intestinale en calcium pour répondre aux besoins du foetus
- ▶ Augmentation des niveaux de VDBP

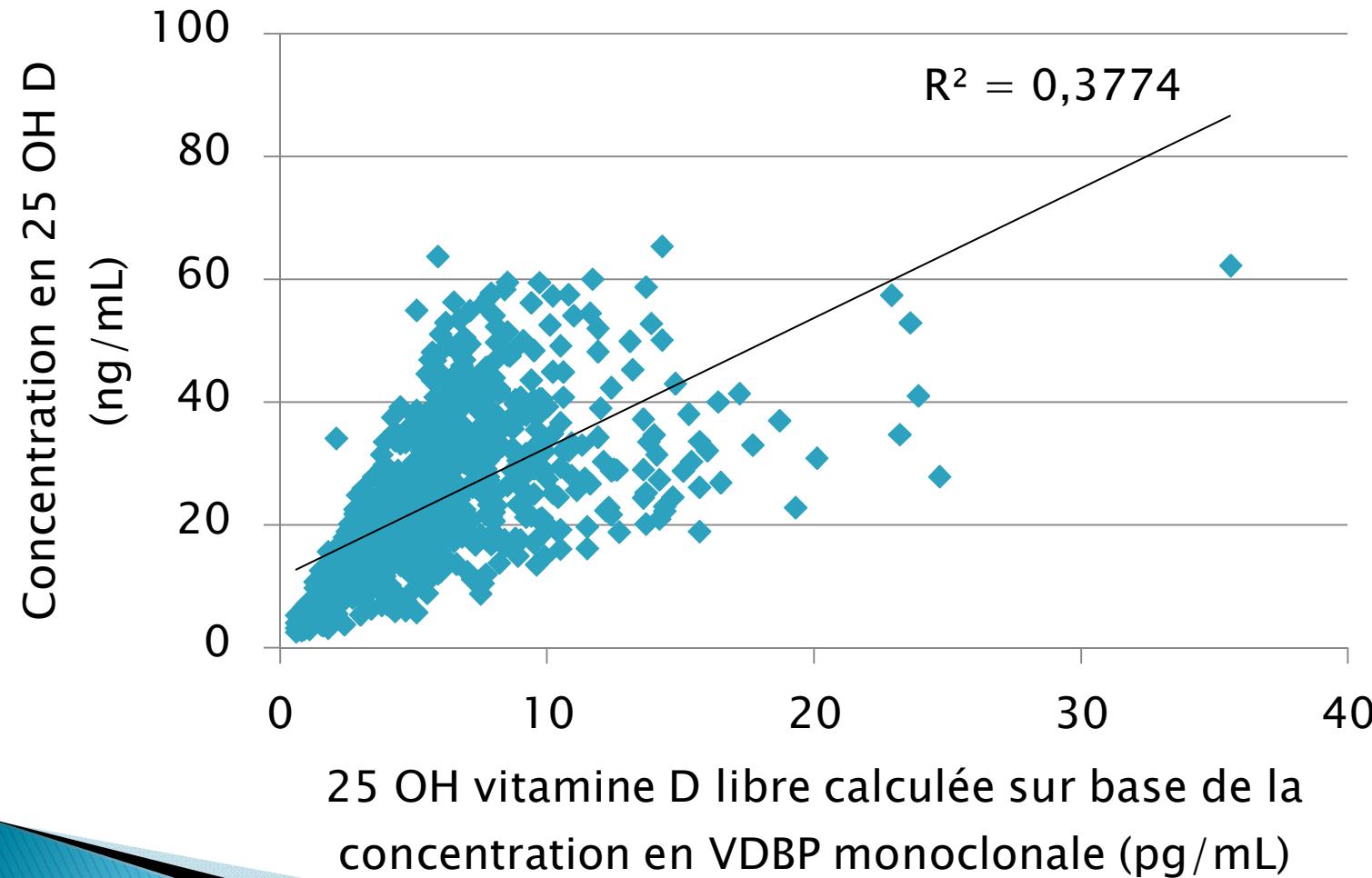
- ▶ Ressources en vitamine D du nouveau-né sont complètement dépendantes de celles de sa mère
- ▶ Transfert actif de 25(OH)D au travers du placenta (1,25(OH)₂D ne sait pas franchir la barrière placentaire)
- ▶ Conversion de 25(OH)D en 1,25(OH)₂D au niveau placentaire et décidua



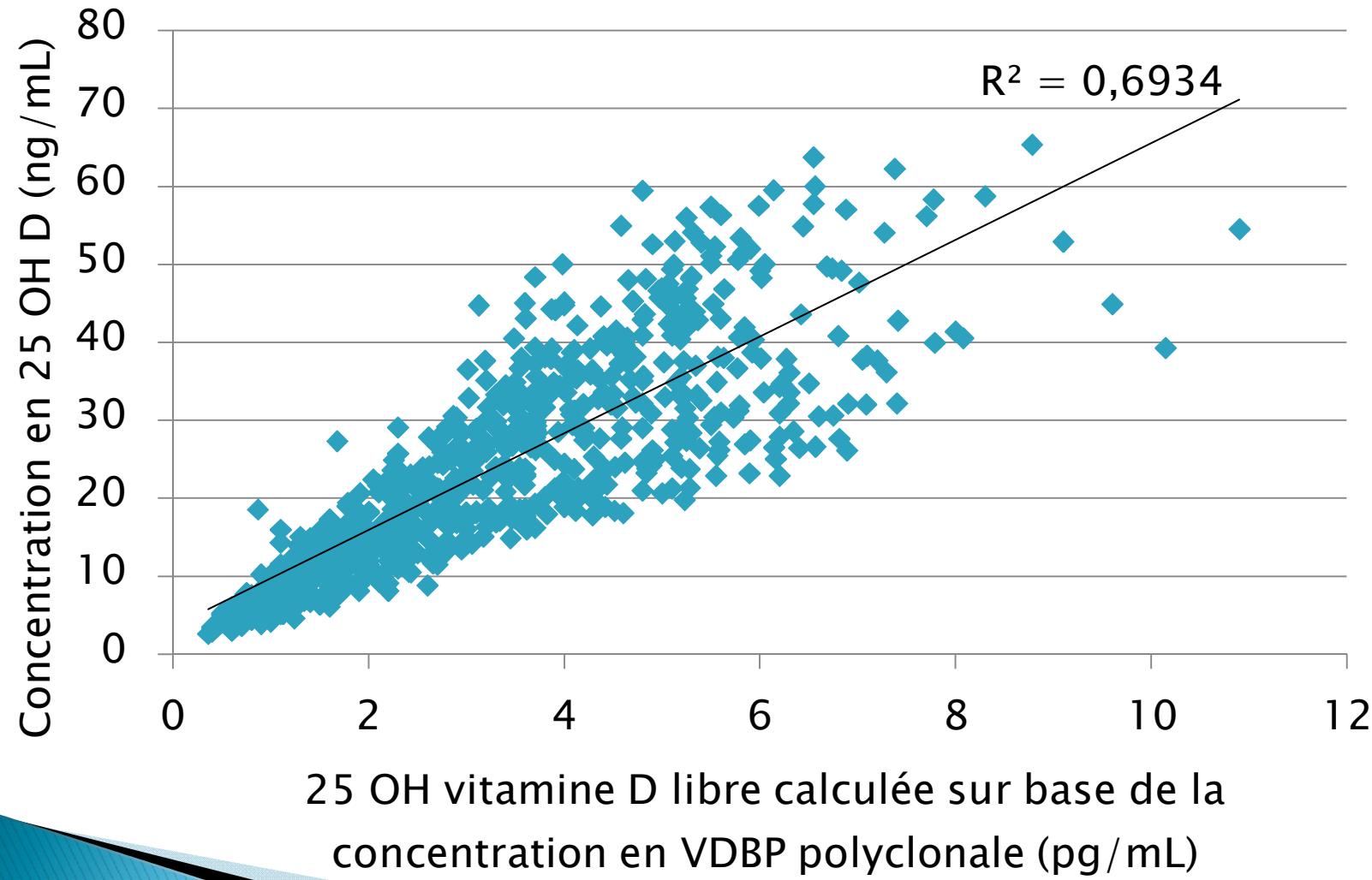
Résultats



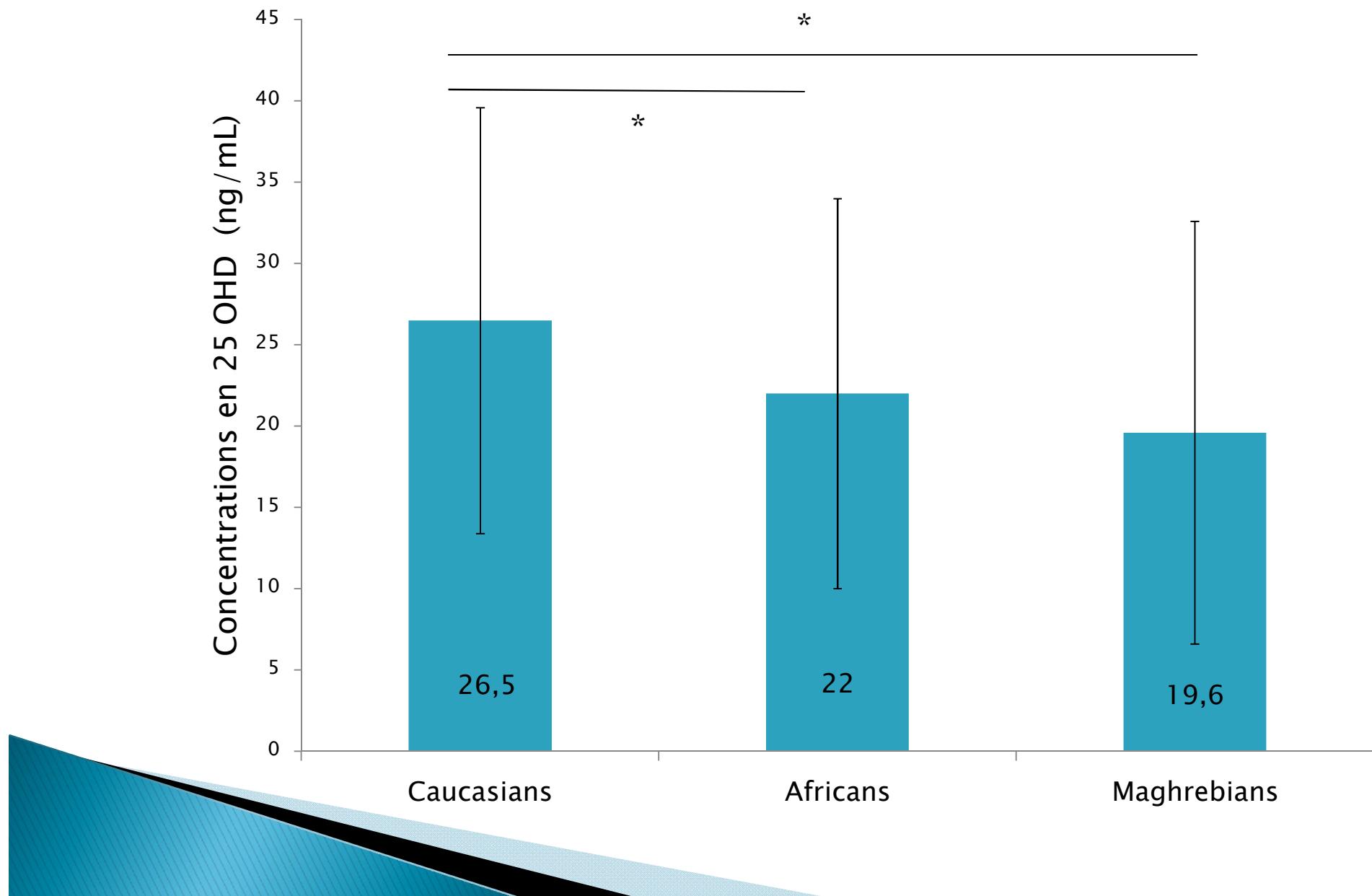
Résultats



Résultats



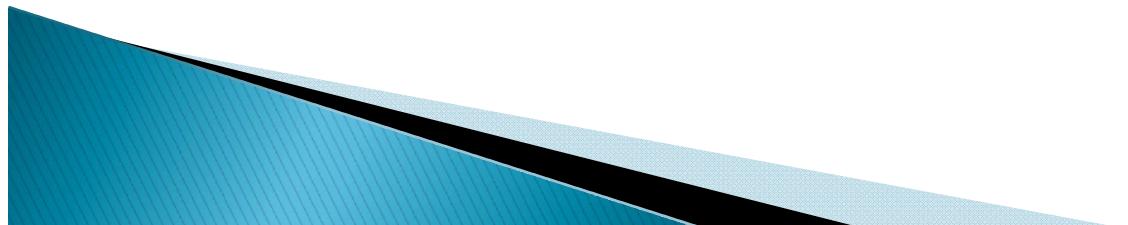
Résultats

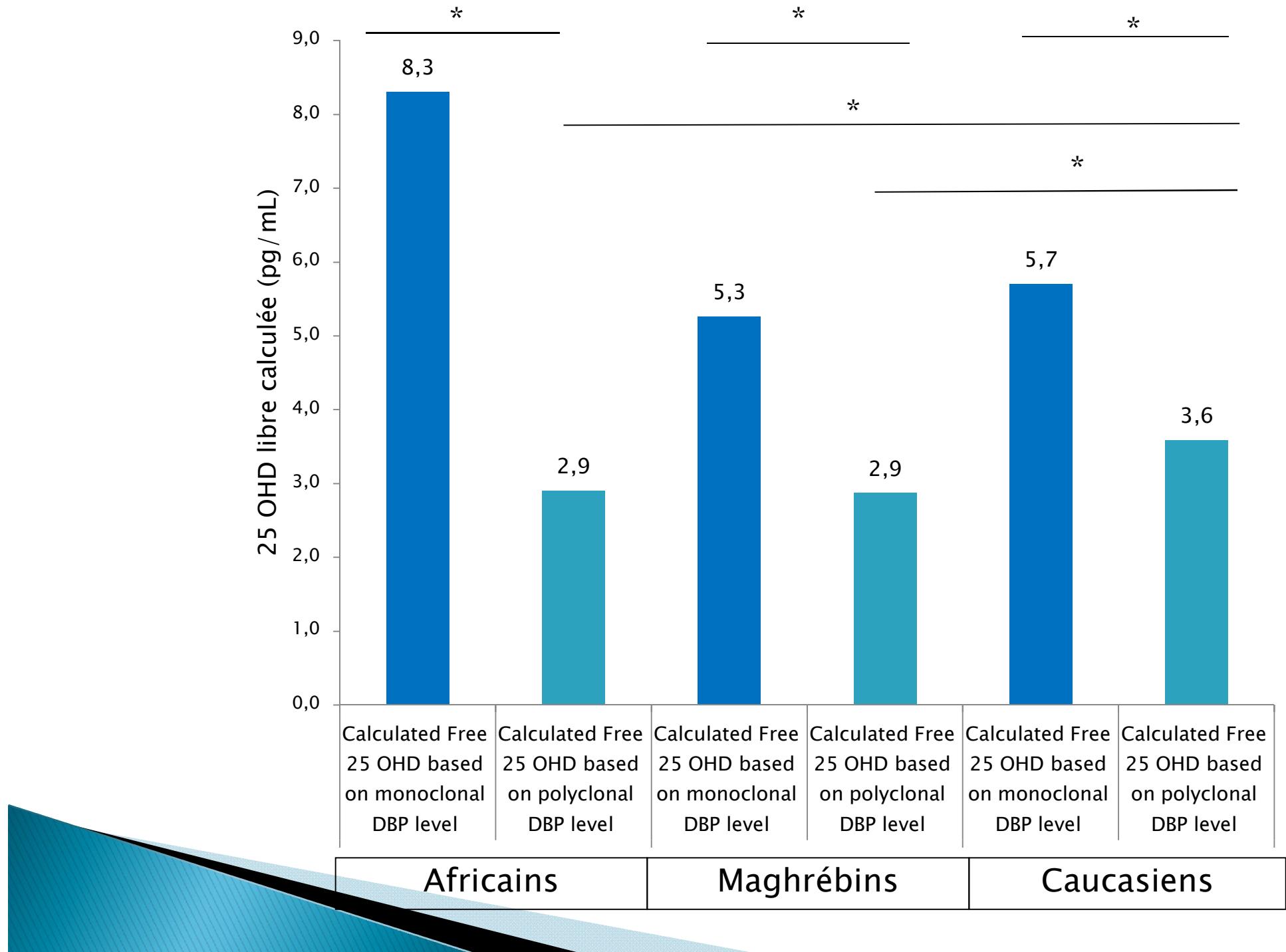


Métabolisme de la vitamine D

Paramètres influençant les concentrations en vitamine D :

- ▶ Alimentation
- ▶ Suppléments vitaminiques D₂ ou D₃
- ▶ Denrées alimentaires enrichies
- ▶ Phototype
- ▶ Crème solaire
- ▶ Latitude
- ▶ Saisons
- ▶ Habitudes vestimentaires
- ▶ Âge
- ▶ BMI
- ▶ Mode de vie actuel
- ▶ Malabsorption intestinale





Quelles conséquences?

- ▶ Impact sur le dosage de la 25 OH vitamine D totale par immunoessai
- ▶ Problème connus pour les sous-populations d'hémodialysés et les femmes enceintes
- ▶ Evaluation du nouveau test Lumipulse^{°G} 25(OH)D
- ▶ Mauvaise corrélation dans les sous-population africaines saines et malades.
- ▶ Nécessité d'une standardisation des immuno essais de 25 OH Vitamine D



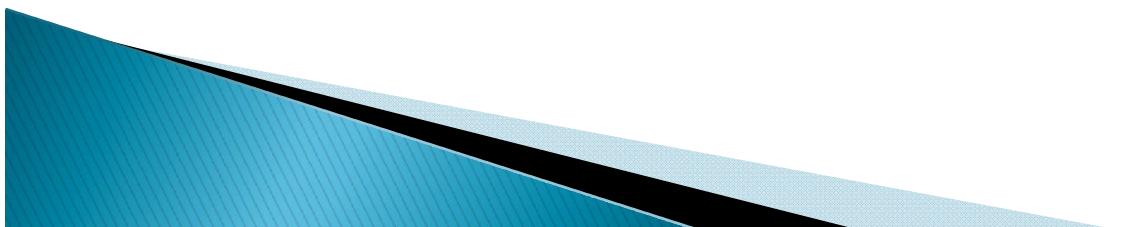
Conclusions

- ▶ Le type d'isoforme de la VDBP influence fortement le dosage lorsqu'un anticorps monoclonal est utilisé
- ▶ L'utilisation d'anticorps monoclonal sous estime particulièrement l'isoforme GC1F, retrouvé majoritairement dans la population africaine.
- ▶ L'utilisation d'anticorps polyclonaux permet une reconnaissance similaire des différents isoformes de la VDBP et donc des concentrations similaires entre les différentes ethnies
- ▶ La 25 OH vitamine D libre calculée est fortement impactée par l'utilisation d'anticorps polyclonaux.
- ▶ La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante dans la population africaine que dans la population caucasienne à la fois sur base des concentrations en 25 OH vitamine D totale et libre calculée.



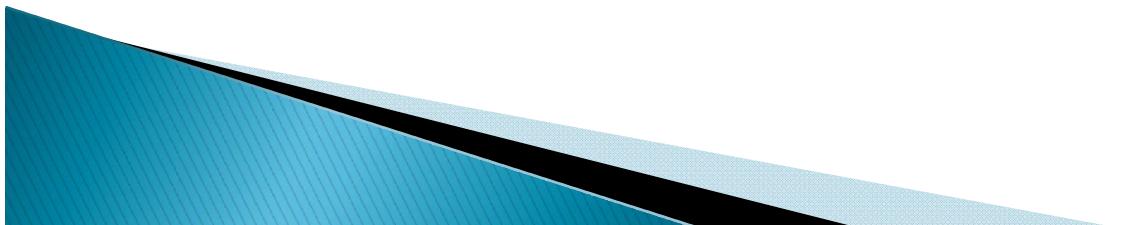
Conclusions

- ▶ Standardisation du dosage de la *vitamin D Binding Protein*
- ▶ Standardisation des immunodosages de la 25 OH vitamine D => *Vitamin D Standardization Program (VDSP)*

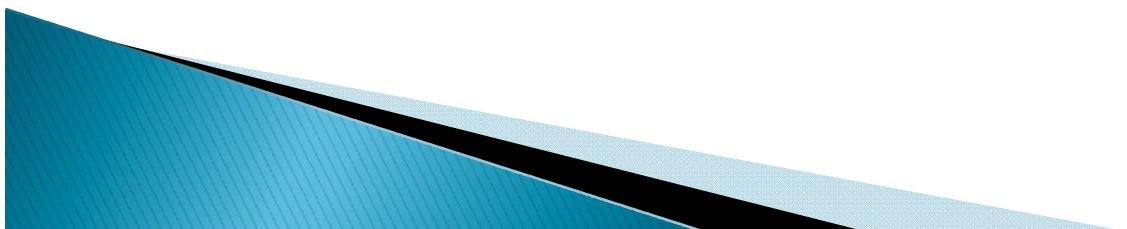


Et maintenant?

- ▶ Dosage de la 25 OH vitamine D libre voir de la 1,25 (OH)2 Vitamine D



Merci pour votre attention



Toxicité de la vitamine D

- ▶ Les signes d'intoxication n'apparaissant pas à des concentrations inférieures à 100 ng/mL
- ▶ hypercalcémie (concentration > 2,60 mmol/L selon les valeurs de référence du laboratoire du CHU de Liège) ainsi qu'à une hypercalciurie (excrétion > 250 mg de calcium par jour chez la femme) et conduit à la formation de lithiases rénales

