

APPORT DU RÉCEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE DANS LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA CARENCE EN FER CHEZ L'HOMME.

A propos de 24 cas.

Mohamed M Zorgati*, Raouf Hafsia**, Afef Bahlous***, Sonia Bahri*, Slim Ben Ammar*.

*: Laboratoire Central de Biologie Médicale – Institut Pasteur de Tunis.

** : Laboratoire d'Hématologie – EPS Hôpital Aziza Othmana.

*** : Laboratoire de Biochimie – EPS Hôpital Charles Nicolle.

M. M Zorgati, R. Hafsia, A. Bahlous, S. Bahri, S. Ben Ammar.

M. M Zorgati, R. Hafsia, A. Bahlous, S. Bahri, S. Ben Ammar.

APPORT DU RÉCEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE DANS LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA CARENCE EN FER CHEZ L'HOMME. A PROPOS DE 24 CAS.

SOLUBLE TRANSFERRIN RECEPTOR IN THE BIOLOGICAL DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY. ABOUT 24 CASES.

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°12) : 818 - 823

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°12) : 818 - 823

RÉSUMÉ

Pré-requis : Au cours des états inflammatoires, le diagnostic d'une carence en fer est souvent difficile à établir car les paramètres biologiques classiques du bilan martial (fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine et ferritinémie) deviennent ininterprétables.

But : Evaluer l'apport du récepteur soluble de la transferrine et de son index au cours de l'anémie ferriprive pure et au cours de l'association anémie ferriprive et inflammation, en les comparant aux paramètres classiques de la carence en fer.

Méthodes : Notre étude a porté sur 24 patients subdivisés en deux groupes : 18 patients avec anémie ferriprive pure et 6 patients avec anémie ferriprive associée à une inflammation. 57 sujets ont constitué le groupe témoin. Les deux groupes ont bénéficié d'un bilan martial classique (fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, coefficient de saturation de la transferrine et ferritinémie), du dosage du récepteur soluble de la transferrine et de l'index récepteur soluble - ferritine.

Résultats : Nos résultats ont montré que dans l'anémie ferriprive pure, la capacité totale de fixation de la transferrine, le récepteur soluble de la transferrine et son index sont élevés et le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritinémie sont abaissés. Dans le groupe anémie ferriprive et inflammation, comparé au groupe anémie ferriprive pure, le fer sérique et la ferritinémie sont élevés, alors que le récepteur soluble de la transferrine et son index ne varient pas de façon significative.

Conclusion : Le récepteur soluble de la transferrine et son index sont d'un grand apport diagnostique au cours des maladies inflammatoires.

SUMMARY

Background: In inflammatory diseases, classical parameters of iron status (serum iron, serum ferritin, total iron-binding capacity of transferrin and transferrin saturation) are not very reliable.

Aim: The purpose of this study is to investigate soluble transferrin receptor, its index and classical parameters of iron status [serum iron, serum ferritin, total iron-binding capacity of transferrin and transferrin saturation] during iron-deficiency anemia and combined iron deficiency and inflammatory anemia.

Methods: Our study concerned 24 patients: 18 patients with iron-deficiency anemia and 6 patients with combined iron-deficiency and inflammatory anemia. 57 healthy subjects were included as controls. Both groups underwent classical parameters of iron status [serum iron, serum ferritin, total iron-binding capacity of transferrin and transferrin saturation] and measurement of soluble transferrin receptor with its index.

Results: In iron-deficiency anemia, total iron-binding capacity of transferrin, soluble transferrin receptor and its index were enhanced, whereas serum iron, ferritinemia and transferrin saturation were low compared to controls. Compared to patients with iron-deficiency anemia, those with combined iron-deficiency and inflammatory anemia showed higher levels of serum iron and ferritinemia. In contrast, soluble transferrin receptor and its index did not vary significantly between both groups.

Conclusion: Our findings show the interest of soluble transferrin receptor and its index in the detection of iron deficiency during anemia of inflammatory states.

MOTS-CLÉS

Anémie par carence en fer, fer, ferritine, récepteur transferrine, inflammation

KEY-WORDS

Iron-deficiency anemia, iron, ferritin, transferrin receptors, inflammation.

دور المستقبلة الذؤوية للترنسفيرين في التشخيص البيولوجي للنقص في الحديد عند الرجل.

الباحثون : م.م. زرقاتي - ر. حفصية - أ. يهلوس - س. بهري - س. بن عمار.

ملخص : الهدف من هذه الدراسة هو تقييم دور المستقبلة الذؤوية للترنسفيرين ومنسبها أثناء فقر الدم بعوز الحديد الصافي وأثناء تزامن فقر الدم بعوز الحديد والالتهاب ومقارنتها بالمعالم

التقليدية لعوز الحديد. نستنتج أن المستقبلة الذؤوية للترنسفيرين ومنسبها لهما دور تشخيص هام أثناء الأمراض الالتهابية

الكلمات الأساسية : فقر الدم بعوز الحديد، حديد، مستقبلات الترنسفيرين، التهاب.

La carence en fer représente le déficit nutritionnel le plus fréquemment rencontré dans le monde, touchant près du quart des êtres humains (1). C'est un problème majeur de santé publique notamment dans les pays en voie de développement où environ 60% des enfants sont carencés en fer (2,3). Les paramètres mesurés en routine pour l'évaluation du statut en fer [le fer sérique (FS), le coefficient de saturation de la transferrine (CST), la capacité totale de fixation de la transferrine (CTF), et la ferritinémie (FT)] sont incapables d'identifier la carence en fer associée à un syndrome inflammatoire (4,5). La ferritine, protéine de la phase aiguë de l'inflammation, s'élève au cours des syndromes inflammatoires même lorsque les réserves en fer sont diminuées. Ainsi, l'évaluation du statut en fer en cas d'anémie inflammatoire est un problème difficile à résoudre, nécessitant parfois le recours à des moyens agressifs tels que la coloration de Perls, au bleu de Prusse, sur biopsie ou ponction médullaires (2). Depuis quelques années, d'autres marqueurs sont utilisés pour évaluer le statut en fer : le récepteur soluble de la transferrine (RsTf) et l'index RsTf-FT (IRF), notamment en présence d'un syndrome inflammatoire.

Dans ce travail, nous avons évalué l'apport du RsTf, seul et associé à la FT, dans le diagnostic d'anémie par carence en fer, pure et associée à un syndrome inflammatoire, en les comparant aux paramètres classiques du bilan martial.

PATIENTS

Notre étude a inclus 24 sujets adultes (5 hommes et 19 femmes) suivis à l'hôpital Aziza Othmana de Tunis pour une anémie hypochrome microcytaire récidivante dont l'origine ferriprive a été retenue devant des signes physiques évocateurs et l'amélioration des paramètres hématologiques (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen et teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) sous traitement martial (10,11).

Les sujets témoins, au nombre de 57 sujets adultes (32 hommes et 25 femmes), sont sélectionnés en fonction de plusieurs critères : un bon état de santé apparent, l'absence d'antécédents pathologiques particuliers, des bilans hématologique, hépatique, rénal et inflammatoire normaux.

METHODES

Tous les patients et témoins ont bénéficié des mêmes bilans : la numération formule sanguine réalisée sur automate PENTRA 60 (ABX Diagnostics), le dosage du fer sérique (valeurs usuelles : 0,6 – 1,6 mg/l) par colorimétrie à la Ferrozine (BioMerieux), le dosage sérique de la transferrine (TRF) par néphélométrie (Dade Behring). La CTF a été calculée à partir de la TRF sérique par la formule suivante : $CTF (\mu\text{mol/l}) = TRF (\text{g/l}) \times 25$ (valeurs usuelles : 50 – 90 $\mu\text{mol/l}$) et le coefficient de saturation de la transferrine (CST) a été calculé par la formule suivante : $CST (\%) = FS (\mu\text{mol/l}) \times 100 / CTF (\mu\text{mol/l})$ (valeurs usuelles : 25 – 35 %) (12). La ferritinémie a été évaluée par immuno-turbidimétrie (Roche Diagnostics) (valeurs usuelles : 20 – 250 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme et 15 – 150 $\mu\text{g/l}$ chez la femme). Le récepteur soluble de la transferrine (RsTf) a été dosé par immuno-néphélométrie (Dade Behring) (valeurs usuelles : 0,83

– 1,76 mg/l). L'index RsTf-FT (IRF) a été calculé par la formule suivante : $IRF = RsTf (\text{mg/l}) / \text{Log}_{10} [FT (\mu\text{g/l})]$ (valeurs usuelles : 1 – 4). (11,13,14). Un bilan inflammatoire a été réalisé, associant les dosages, par néphélométrie (BN100, Behring), de la CRP, de l'orosomucoïde (α -1-glycoprotéine acide) et de l'haptoglobine. L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS Version 8.0 for Windows (SPSS, Chicago). Le test non paramétrique de Mann et Whitney a été utilisé pour la comparaison des moyennes. Le test de Spearman a permis l'évaluation des corrélations entre les différents paramètres. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative (15).

RESULTATS

L'analyse des résultats obtenus à partir du groupe témoin montre une variation significative des valeurs moyennes des différents paramètres en fonction du sexe, en dehors du RsTf ($p = 0.179$) (Tableau 1). Dans le groupe des patients, l'analyse du profil inflammatoire a permis de révéler l'existence d'un syndrome inflammatoire chez 6 femmes (25 %).

Tableau 1 : Résultats récapitulatifs du bilan martial chez les témoins.

Paramètres		Moyenne \pm Ecart-type		P
		Hommes	Femmes	
FS	(mg/l)	0.93 \pm 0.36	0.72 \pm 0.34	0,007
CTF	($\mu\text{moles/l}$)	65.7 \pm 9.27	72.2 \pm 12.7	0,032
CST	(%)	26.2 \pm 12.7	18.81 \pm 10.84	0,005
FT	($\mu\text{g/l}$)	79.78 \pm 36.16	30.7 \pm 20.3	< 0,001
RsTf	(mg/l)	1.55 \pm 0.27	1.75 \pm 0.51	0,179
Index RsTf-Ft		0.86 \pm 0.19	1.31 \pm 0.52	< 0,001

p : degré de signification de la comparaison des moyennes des deux sexes.

La comparaison des moyennes des différents paramètres entre les femmes avec et sans inflammation ne trouve pas une différence significative pour le RsTf et pour l'IRF. Par contre, le FS que la FT sont significativement plus élevés en présence d'une inflammation associée (Tableau 2).

Tableau 2 : Bilan martial chez les patientes en absence et en présence d'une inflammation

Paramètres		Valeurs moyennes		P
		Avec inflammation	Sans inflammation	
		(n = 6)	(n = 13)	
FS	(mg/l)	0.52	0.26	0.035
CTF	($\mu\text{moles/l}$)	94.77	82.13	0.125
CST	(%)	10.9	5.77	0.056
FT	($\mu\text{g/l}$)	14.95	6.64	0.044
RsTf	(mg/l)	6.37	8.56	0.483
Index RsTf-FT		6.43	13.9	0.219

n : effectif

La comparaison des moyennes entre les groupes des témoins et des patients sans inflammation montre une différence significative aussi bien chez les hommes que chez les femmes. En effet, on observe chez les patients une élévation de la CTF, du RsTf et de l'IRF et une diminution du FS, de la FT et du CST (Tableau 3).

Tableau 3 : Bilan martial des patients en fonction du sexe

			Moyenne ± Ecart-type	p
FS *	(mg/l)	H	0.13 ± 0.04	< 0.001
		F	0.26 ± 0.2	< 0.001
CTF (μmol/l)		H	68.8 ± 18.1	0.657
		F	86.1 ± 13.2	< 0.001
CST (%)		H	3.37 ± 0.94	< 0.001
		F	7.58 ± 7.55	< 0.001
FT *	(μg/l)	H	6.55 ± 1.75	< 0.001
		F	6.64 ± 3.03	< 0.001
RsTf (mg/l)		H	21.3 ± 15.4	< 0.001
		F	7.87 ± 5.49	< 0.001
Index RsTf-Ft		H	28.7 ± 23	< 0.001
		F	11.5 ± 13.6	< 0.001

H : hommes ; F : femmes ; P : degré de signification de la comparaison des moyennes (patients sans traitement / témoins) ; * : Valeurs calculées après exclusion des sujets porteurs d'une inflammation.

DISCUSSION

Le diagnostic biologique d'une carence en fer est souvent difficile à établir notamment en cas de syndrome inflammation associé, vu que les paramètres classiquement utilisés varient dans le même sens dans les deux cas.

Carence martiale pure :

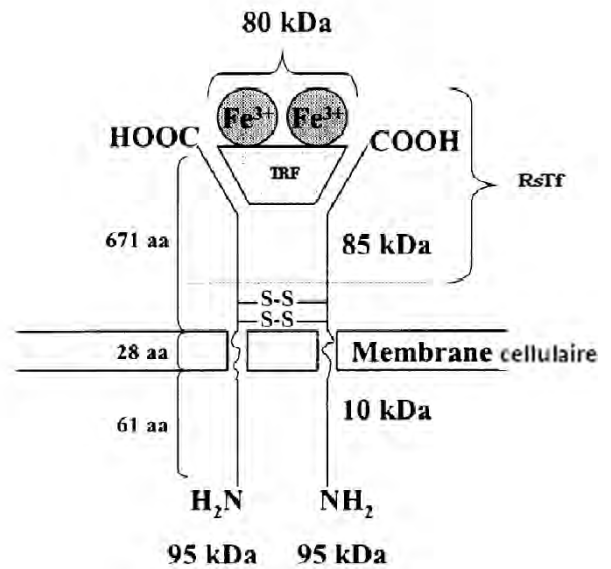
Au cours d'une carence martiale pure, nous avons trouvé chez nos patients que le FS et le CST sont abaissés en cas d'anémie carentielle, alors que la CTF est élevée. D'après certains auteurs, 49 à 55% des sujets porteurs d'une anémie ferriprive ont un FS abaissé (21). D'autres auteurs proposent de revoir l'intérêt du FS, du CST et de la CTF dans l'exploration des carences en fer à cause de leur variabilité imprévisible et manque de sensibilité (30). En effet, le FS, qui ne représente que 0.1 % du fer total de l'organisme, est un paramètre qui manque de sensibilité et de spécificité. Il montre de grandes variations au cours du nyctémère et d'un jour à l'autre. Son dosage permet d'affirmer l'hyposidérémie mais constitue un mauvais reflet des réserves en fer de l'organisme (13,31,32,33). La FT est abaissée dans notre étude de façon significative en cas d'anémie carentielle pure (6.64 μg/l vs 30.7 μg/l chez les femmes). La FT serait le premier marqueur à varier lors de l'installation d'une carence en fer. Une valeur de la FT ≤ 12 μg/l est l'indicateur le plus spécifique d'une carence en fer (11,30,31,34). Cependant, il y a désaccord quant à la valeur seuil de la FT indiquant l'absence des réserves en fer de

l'organisme. Il subsiste aussi une imprécision importante des différentes méthodes de dosage dans la zone des valeurs basses correspondante à la carence en fer (15). Par ailleurs, l'inflammation, la prise d'œstrogènes, l'hyperthyroïdie et la consommation d'alcool peuvent augmenter le taux de la FT et masquer une carence en fer (7,8,30,32)..

Le récepteur soluble de la transferrine (RsTf) est une forme tronquée du récepteur membranaire de la transferrine (TRF) dont 80% sont exprimés à la surface des cellules érythroblastiques (6,7,8,9) (Figure 1). Le nombre de récepteurs par cellule augmente au cours des carences cellulaires en fer. Par conséquent, le taux sérique des RsTf augmente au cours d'une carence cellulaire en fer, mais aussi au cours de certaines proliférations cellulaires (10). Par ailleurs, des études ont montré que certains index associant le RsTf et la FT ont un meilleur pouvoir discriminatif en cas d'association d'une carence en fer et d'une inflammation que ces deux paramètres pris isolément (11).

Figure 1 : Représentation schématique du récepteur membranaire de la transferrine.

TRF : transferrine ; RsTf : récepteur soluble de la transferrine ; aa : acides aminés.

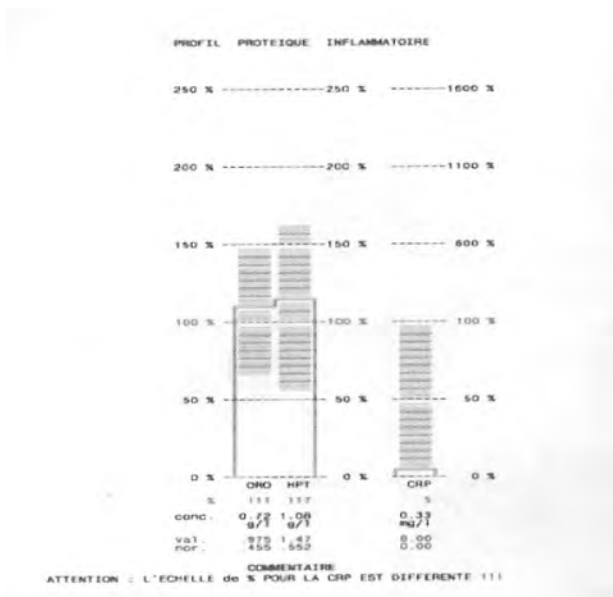


Le RsTf, dans notre étude, ne diffère pas significativement en fonction du sexe mais s'élève de façon significative en cas de carence en fer (8.56 vs 1.75 mg/l chez les témoins). Plusieurs études ont montré que la concentration sérique de RsTf augmente proportionnellement au déficit en fer dans les tissus (déficit en fer fonctionnel). Elle reste constante tant que les réserves en fer ne sont pas entamées (FT > 12 μg/l). Au fur et à mesure qu'un déficit en fer fonctionnel s'installe, on observe une augmentation proportionnelle du RsTf, avant même la survenue d'une baisse du taux sérique de l'hémoglobine (8,10,21,22,23). Le taux sérique de RsTf dépend de deux facteurs essentiellement : l'activité érythropoïétique et l'état des

réserves en fer (3,7,18). L'érythropoïèse reste le déterminant le plus important du taux sérique de RsTf, qui peut le faire varier jusqu'à 8 fois au-dessous et 20 fois au-dessus des valeurs normales (14,19). Lorsque l'érythropoïèse est stimulée (hémolyse, β thalassémie, anémie mégalo-blastique, ...), on observe une élévation de RsTf. Inversement, lorsque l'érythropoïèse est réduite (transfusions répétées, déficit en érythropoïétine, ...), la concentration en RsTf diminue. Le RsTf représente donc, d'une part un excellent marqueur quantitatif de l'activité érythropoïétique et, d'autre part, un bon marqueur d'un déficit en fer fonctionnel.

Figure 2 : Profil inflammatoire normal.

ORO :Orosomucoïde (-1-glycoprotéine acide) ; HPT : Hptoglobine ; CRP : Protéine C réactive. conc. : concentration ; val.nor. : valeurs normales. Les valeurs des paramètres sont données en pourcentage de la médiane des valeurs normales (100%) définies selon le sexe et l'âge. Les surfaces hachurées représentent les intervalles des valeurs usuelles.



Dans notre étude, l'index RsTf-FT (IRF) est significativement élevé en cas d'anémie ferriprive pure comparé aux témoins (11,5 vs 1,31). Il est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes (1,31 vs 0,86). Certains auteurs ont trouvé que l'IRF n'est pas supérieur au RsTf seul dans le diagnostic de la carence en fer (13,36). D'autres travaux ont conclu que l'IRF est un meilleur indicateur de la carence martiale que le RsTf (11,17,29,30,31). Il permet d'améliorer la sensibilité du RsTf pour dépister les déficits latents en fer, il différencie les stades infra-cliniques de la carence en fer.

L'étude des corrélations entre les différents paramètres dans le groupe des patientes sans inflammation (n = 13) a montré une corrélation significative entre le CST d'une part et le FS (r=0.97 p < 0.001) et la CTF (r = -0.72 ; p = 0.013) d'autre part. Le RsTf n'est significativement corrélé qu'avec l'IRF (r = 0.87 ; p < 0.001). La FT n'est corrélée avec aucun paramètre.

Carence martiale associée à un syndrome inflammatoire :

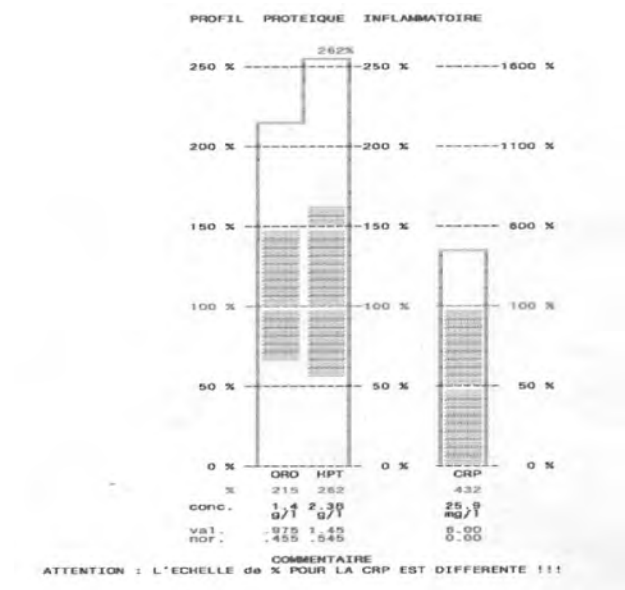
Dans notre étude, la comparaison des moyennes entre le groupe

de patients avec carence en fer et inflammation et celui avec carence en fer pure, a montré une élévation significative du FS (0.52 mg/l vs 0.26 mg/l) et une élévation non significative du CST (p = 0,056) et de la CTF (p = 0.125) en cas d'inflammation associée. La plupart des études ont trouvé que le FS et le CST ne permettent pas de distinguer une anémie carencielle pure d'une anémie inflammatoire (15,24,31,32).

La FT est significativement plus élevée en cas d'inflammation associée à la carence en fer par rapport au groupe carence en fer pure (6.64 μ g/l vs 14.95 μ g/l). En effet, la ferritine est une protéine positive de la phase aiguë de l'inflammation (7,15,30,34). Plusieurs études ont conclu qu'en présence d'une inflammation, une FT < 12 μ g/l est spécifique d'une carence en fer. Des valeurs de la FT entre 12 et 100 μ g/l restent difficiles à interpréter : une carence en fer sous-jacente peut exister (4,20,21,33).

Figure 3 : Profil en faveur d'une inflammation.

ORO :Orosomucoïde (-1-glycoprotéine acide) ; HPT : Hptoglobine ; CRP : Protéine C réactive. conc. : concentration ; val.nor. : valeurs normales. Les valeurs des paramètres sont données en pourcentage de la médiane des valeurs normales (100%) définies selon le sexe et l'âge. Les surfaces hachurées représentent les intervalles des valeurs usuelles.



Dans notre étude, le récepteur soluble de la transferrine (RsTf) ne diffère pas significativement entre les groupes de carence en fer pure et associée à une inflammation (p = 0.483). Plusieurs travaux concordent avec nos résultats (8,10,21,22,23). Ainsi, le RsTf permet de distinguer une anémie ferriprive d'une anémie inflammatoire (7,15,17,24,25,26). Les valeurs usuelles sont constantes entre 18 et 60 ans, indépendantes du sexe et de l'imprégnation hormonale chez la femme (16,17,19,20,25,28). L'Index RsTf-FT (IRF) ne varie pas de façon significative en cas d'inflammation associée (6,43 vs 13,9). Plusieurs études ont trouvé que l'IRF est meilleur que la FT seule pour détecter une carence en fer en cas d'anémie inflammatoire (20). Dans les

anémies inflammatoires, cet index est très abaissé (<1 car RsTf normal et FT très élevé) et un IRF normal est en faveur d'une carence en fer associée (élévation de RsTf et de la FT). Les valeurs élevées se voient dans les carences martiales pures (IRF > 4) (14).

Ainsi, l'IRF permet de distinguer une anémie inflammatoire d'une anémie ferriprive (29,37,38).

CONCLUSION

Le diagnostic d'une carence en fer au cours des anémies hypochromes microcytaires est difficile à établir, notamment chez les sujets porteurs d'une inflammation. Nos résultats

montrent que la FT est un bon marqueur de la carence en fer pure. Il est le premier paramètre sérique à varier lors de l'installation de la carence, bien avant l'hyposidérémie ou le retentissement érythropoïétique. Le fer sérique, le CST et la CTF sont des paramètres qui manquent de sensibilité et de spécificité, notamment en cas d'inflammation.

Le récepteur soluble de la transferrine (RsTf), nouveau paramètre dont le dosage sérique est peu coûteux, permet de diagnostiquer une éventuelle carence associée aux états inflammatoires. Cependant, il faut s'assurer de l'absence d'autres circonstances qui peuvent faire varier l'érythropoïèse tel un déficit en érythropoïétine (en cas d'insuffisance rénale chronique), ou une hémoglobinopathie (thalassémies).

RÉFÉRENCES

1. Walter T. Effect of iron deficiency anaemia on cognitive skills in infancy and childhood. *Ballière's clinical Haematologie* 1994;7:15-28.
2. Kuvibidila S, Warriar RP, Ode D, Yu L. Serum transferrin receptor concentrations in women with mild malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1996;63:596-601.
3. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
4. Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Clinical utility of serum tests for iron deficiency in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1990;93:240-5.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron deficiency anaemia, an overview. *Journal of General Internal Medicine* 1992;7:145-53.
6. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45-51.
7. Malope BI, MacPhail AP, Alberts M, Hiss DC. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status. *Br J Haematol* 2001;115:84-9.
8. Valdiguié P, de la Farge F, Solera M-L, Lagente M, de Graeve J, Levade T. *Biochimie clinique*. 2ème édition. Paris : Editions Médicales internationales, 2000:340.
9. Gaillard T, Fontan E, Civadier C, Emile L. Pratique d'un nouveau marqueur du diagnostic des déficits martiaux : le récepteur soluble de la transferrine. *Ann Biol Clin*;59:632-5.
10. Brittenham GM, Weiss G, Brissot P et Al. Clinical Consequences of New Insights in the Pathophysiology of Disorders of Iron and Heme Metabolism. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2000;95:39-50.
11. Joosten E, Van Loon R, Billen J, Blanckaert N, Fabri R, Pelemans V. Serum transferrin receptor in the evaluation of the iron status in elderly hospitalized patients with anemia. *Am J Hematol* 2002;69:1-6.
12. Chua E, Clague JE, Sharma AK, Horan MA, Lombard M. Serum transferrin receptor assay in iron deficiency anaemia and anaemia of chronic disease in the elderly. *Q J Med* 1999;92:587-94.
13. Bouhsein S, Dami A, Rabhi M, et al. Le récepteur soluble de la transferrine : intérêt dans le diagnostic de la carence martiale. *Rev Fr Lab* 2006;386:55-8.
14. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998;92:2934-9.
15. Van den Bosch G, Wagner C, De Schouwer P, Van De Vyvere M, Neels H. Determination of iron metabolism related reference values in a healthy population. *Clin Chem* 2001; 47:1465-67.
16. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7.
17. Ruyvard M, Boursiac M, Mareynat G et Al. Diagnostic de la carence en fer : évaluation du rapport « récepteur soluble de la transferrine/ferritine ». *Rev Med Interne* 2000;21:837-43.
18. Espanel C, Kafando E, Héroult B, Petit A, Héroult O, Binet C. Anémies ferriprives : signes d'appel, diagnostic et prise en charge. *Transfusion* 2007;14:21-4.
19. Baumann Kurer S, Seifert B, Michel B, Ruegg R, Fehr J. Prediction of iron deficiency in chronic inflammatory rheumatic disease anaemia. *Br J Haematol* 1995;91:820-6.
20. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood* 2000;96:823-833.
21. Rochant H, Béguin Y, Casadevall N, Varet B. Anémie et inflammation chronique. *Hématologie* 2002;8:1-19.
22. Braun S, Ndrepepa G, Von Beckerath N, Vogt W, Schömig A, Kastrati A. Value of serum ferritin and soluble transferrin receptor for prediction of coronary artery disease and its clinical presentations. *Atherosclerosis* 2004;174 :105-10.
23. Huebers HA, Finch CA. Transferrin: physiologic behavior and clinical implications. *Blood* 1984;64:763-7.
24. Vernet M. Le récepteur soluble de la transferrine : rôle dans le métabolisme du fer et intérêt clinique. *Ann Biol Clin* 1999;57:9-17.
25. Béguin Y. Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine (sTfR) pour l'évaluation de l'érythropoïèse et de l'état du fer. *Hématologie* 2001;7:161-9.
26. Cook JD. The measurement of serum transferrin receptor. *Am J Med Sci* 1999;318:269-76.
27. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushisaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986;64:277-81.
28. Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki EA, Bolonaki I, Giannakopoulou C, Kalmanti M. Soluble transferrin receptor levels and soluble transferrin receptor/log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Paediatr* 2000;89:1169-73.
29. Choi JW, Kim CS, Pai SH. Erythropoietic activity and soluble transferrin receptor level in neonates and maternal blood. *Acta Paediatr* 2000;89:675-9.
30. Kuiper-Kramer EP, Huisman CM, van Raan J, van Eijk HG. Analytical and clinical implications of soluble transferrin receptors in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:645-9.
31. Gimferrer E, Ubeda J, Royo MT et Al. Serum transferrin receptor levels in different stages of iron deficiency. *Blood* 1997;90:1332-4.

32. Cermak J, Brabec V. Transferrin receptor-ferritin index: a useful parameter in the differential diagnosis of iron deficiency and hyperplastic erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1998;61:210-2.
33. Bultink IE, Lems WF, van de Stadt RJ et Al. Ferritin and serum transferrin receptor predict iron deficiency in anemic patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:979-81.
34. Philippe P, Ruivard M. Fer et inflammation. *Rev Prat* 2000;50:961-5.
35. De Block CE, Van Campenhout CM, De Leeuw IH et Al. Soluble transferrin receptor level: a new marker of iron deficiency anemia, a common manifestation of gastric autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1384-8.
36. Allen J, Backstrom KR, Cooper JA et Al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998;44:35-9.
37. Ho CH. The differential diagnostic values of serum transferrin receptor, serum ferritin and related parameters in the patients with various causes of anemia. *Haematologica* 2001;86:206-7.
38. Fitzsimons EJ, Brock JH. The anaemia of chronic disease. *BMJ* 2001;322:811-2.
39. Suominen P, Mottonen T, Rajamaki A, Irjala K. Single values of serum transferrin receptor and transferrin receptor ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2000;43:1016-20.