

## Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine (sTfR) pour l'évaluation de l'érythropoïèse et de l'état du fer

Yves Béguin

Le transport du fer dans le plasma est assuré par la transferrine délivrant le fer aux cellules grâce à son interaction avec un récepteur spécifique, le récepteur de la transferrine (TfR). Une forme tronquée et soluble (sTfR) du TfR a été identifiée dans le sérum. Le déterminant le plus important du taux de sTfR est l'activité érythropoïétique médullaire qui peut le faire varier jusqu'à huit fois en dessous et 20 fois au-dessus des valeurs normales. Le taux de sTfR est réduit lors d'une diminution de l'érythropoïèse, par exemple lors de l'insuffisance rénale, l'anémie aplastique ou après chimiothérapie cytotoxique. Son taux est augmenté lorsque l'érythropoïèse est stimulée par une hémolyse ou une érythropoïèse inefficace. La mesure du sTfR en conjonction avec l'hématocrite, l'indice des réticulocytes et l'Epo sérique est très utile pour connaître la physiopathologie d'une anémie, permettant d'évaluer quantitativement le niveau absolu d'érythropoïèse et son adéquation au degré d'anémie, ainsi que la capacité proliférative de la moelle érythropoïétique. La mesure de sTfR est aussi d'un grand intérêt pour suivre la réponse érythropoïétique au traitement, étant prédictive des changements de l'érythropoïèse en réponse à l'Epo recombinante, dès le début du traitement avant un changement du taux d'hémoglobine. Le statut en fer influence également les taux de sTfR qui sont considérablement élevés dans l'anémie ferriprive mais restent normaux dans l'anémie inflammatoire, ce qui peut être d'une aide considérable pour le diagnostic différentiel des anémies microcytaires. Cela est particulièrement utile pour identifier un état ferriprive concomitant lors d'un état inflammatoire parce que le taux de ferritine est généralement normal ou élevé. Des taux élevés de sTfR sont aussi caractéristiques d'un état ferriprive fonctionnel, une situation définie par un déficit martial tissulaire, des cellules de la lignée rouge en particulier, en dépit de réserves en fer adéquates. Le rapport sTfR/ferritine reflète la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse dans une large gamme de réserves martiales. À l'exception de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), des lymphomes non Hodgkiniens de haute malignité et du carcinome hépatocellulaire,

### ADRESSE

Université de Liège, département d'hématologie, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.

## RÉFÉRENCES

- Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG, Flowers CH, Skikne BS, Cook JD. Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 19077-81.
- Johnstone RM. Maturation of reticulocytes: formation of exosomes as a mechanism for shedding membrane proteins. *Biochem Cell Biol* 1992 ; 70 : 179-90.
- Baynes RD, Shih YJ, Cook JD. Mechanism of production of the serum transferrin receptor. *Adv Exp Med Biol* 1994 ; 356 : 61-8.
- Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986 ; 64 : 277-81.
- Beguín Y, Huebers HA, Josephson B, Finch CA. Transferrin receptors in rat plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 637-40.
- Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, Cooper MC, Detwiler TC, Essex DW, Fritz RP, Means RT, Meier PB, Pearlman SR, Roitman-Johnson B, Seligman PA. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998 ; 44 : 35-9.
- Virtanen MA, Viinikka LU, Virtanen MK, Svahn JC, Anttila RM, Krusius T, Cook JD, Axelsson IE, Raiha NC, Siimes MA. Higher concentrations of serum transferrin receptor in children than in adults. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 69 : 256-60.
- Anttila R, Cook JD, Siimes MA. Body iron stores decrease in boys during pubertal development: the transferrin receptor-ferritin ratio as an indicator of iron status. *Pediatr Res* 1997 ; 41 : 224-8.
- Huebers HA, Beguín Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990 ; 75 : 102-7.
- Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med* 1989 ; 114 : 368-77.
- Beguín Y, Oris R, Fillet G. Dynamics of erythropoietic recovery after bone marrow transplantation: role of marrow proliferative capacity and erythropoietin production in autologous versus allogeneic transplants. *Bone Marrow Transplant* 1993 ; 11 : 285-92.
- Beguín Y, Clemons G, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* 1993 ; 81 : 1067-76.

les taux de sTfR ne sont pas augmentés chez les patients cancéreux. En conclusion, le sTfR représente une excellente mesure quantitative de l'activité érythropoïétique médullaire ainsi qu'un marqueur important d'une carence martiale ou d'un déficit tissulaire.

**Mots clés :** récepteur soluble de la transferrine, érythropoïèse, carence martiale.  
**Key-words:** transferrin receptor, erythropoiesis, iron deficiency.

**L**e transport du fer dans le plasma est assuré par la transferrine qui fournit le fer aux cellules grâce à son interaction avec un récepteur membranaire spécifique (TfR). Le récepteur de la transferrine est une glycoprotéine de 760 acides aminés. Le récepteur fonctionnel est composé de deux monomères, liés par deux ponts disulfures formant ensemble une molécule de 190 000 daltons (figure 1). Toutes les cellules, excepté les globules rouges matures, ont un TfR à leur surface, mais le plus grand nombre se trouve sur les cellules érythroïdes, le placenta et le foie. Chez l'adulte normal, environ 80 % des TfR sont à la surface des cellules érythroïdes dans la moelle. La densité du récepteur sur les cellules en prolifération est liée à l'accessibilité du fer. Ainsi, un déficit en fer induit une augmentation rapide de la synthèse de TfR et de la densité des TfR à la surface de la cellule alors qu'un excès de fer réduit le nombre des TfR. Ainsi, la masse totale des TfR dépend à la fois du nombre de cellules érythroïdes dans la moelle et de la densité des TfR par cellule, fonction de l'état de réplétion ou de déplétion du fer dans la cellule.

Une forme soluble et circulante du TfR (sTfR) a été observée chez l'homme aussi

bien que chez l'animal. Le sTfR du sérum est un monomère tronqué du TfR cellulaire ayant perdu ses 100 premiers acides aminés. Il circule sous forme d'un complexe associant la transferrine à ce récepteur soluble [1]. Une conformation possible est que deux monomères de cette forme soluble du récepteur (85 kDa) lient une molécule de transferrine (80 kDa) pour donner une molécule d'un poids moléculaire total d'environ 250 kDa (figure 1). Une très petite quantité du récepteur circule sous forme d'un dimère intact présent dans les exosomes, proportion variant selon la pathologie [2]. La forme soluble du récepteur de la transferrine est produite par protéolyse grâce à une sérine protéase membranaire qui existe surtout à la surface des exosomes dans un corps multivésiculaire, précédant l'exocytose [3]. La quantité de sTfR mesurée dans le sérum est proportionnelle à la quantité de TfR cellulaire, principalement des érythroblastes et dans une moindre mesure des réticulocytes.

Dans cette revue, l'intérêt du sTfR sera envisagé comme marqueur de l'activité érythropoïétique et du déficit tissulaire en fer. Ceci sera illustré par la présentation des exemples de l'intérêt pratique du dosage de sTfR, pour l'évaluation de l'érythropoïèse et/ou de l'état du fer chez

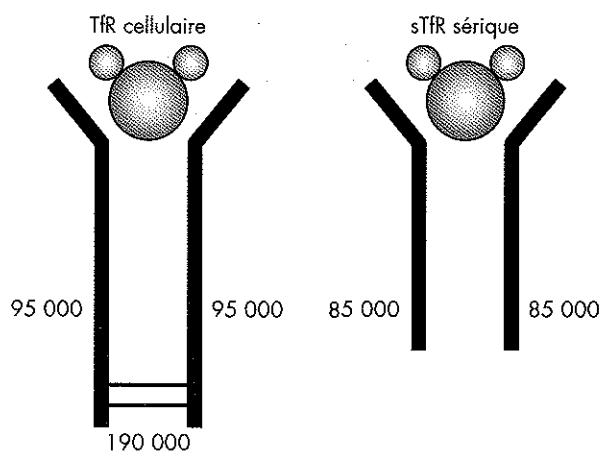


Figure 1. Représentation schématique du TfR. La partie gauche représente le TfR cellulaire, composé de deux monomères (PM 95 000 chacun) reliés par deux ponts disulfures, et capable de lier une molécule de transferrine (cercle gris, avec deux atomes de fer). La partie droite représente le sTfR, monomère tronqué du TfR cellulaire (PM 85 000), circulant sous la forme d'un complexe de transferrine et de deux monomères tronqués.

## RÉFÉRENCES

13. Corazza F, Beguin Y, Bergmann P, Andre M, Ferster A, Devalck C, Fondu P, Buyse M, Sariban E. Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production. *Blood* 1998 ; 92 : 1793-8.
14. Beguin Y, Lampertz S, Bron D, Fillet G. Serum erythropoietin in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 1996 ; 93 : 154-6.
15. Beguin Y, Yerna M, Loo M, Weber M, Fillet G. Erythropoiesis in multiple myeloma: defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production. *Br J Haematol* 1992 ; 82 : 648-53.
16. Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, Ravelli A, Rosti V, Beguin Y, Invernizzi R, Barosi G, Martini A. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996 ; 87 : 4824-30.
17. Cazzola M, Guarnone R, Cerani P, Centenara E, Rovati A, Beguin Y. Red blood cell precursor mass as an independent determinant of serum erythropoietin level. *Blood* 1998 ; 91 : 2139-45.
18. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997 ; 37 : 135-40.
19. Beguin Y, Loo M, R'Zik S, Sautois B, Lejeune F, Rorive G, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis in haemodialysis patients demonstrates gradual expansion of erythroblasts during constant treatment with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1995 ; 89 : 17-23.
20. Beguin Y, Loo M, R'Zik S, Sautois B, Lejeune F, Rorive G, Fillet G. Early prediction of response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of renal failure by serum transferrin receptor and fibrinogen. *Blood* 1993 ; 82 : 2010-6.
21. Cazzola M, Ponchio L, Beguin Y, Rosti V, Bergamaschi G, Liberato NL, Fregoni V, Nalli G, Barosi G, Ascarì E. Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disorders. Results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 1992 ; 79 : 29-37.
22. Cazzola M, Ponchio L, Pedrotti C, Farina G, Cerani P, Lucotti C, Novella A, Rovati A, Bergamaschi G, Beguin Y. Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in anemia of malignancy. *Haematologica* 1996 ; 81 : 434-41.

Hématologie n° 3, vol. 7, mai-juin 2001

un individu ainsi que dans une population définie de patients. Certaines difficultés ou erreurs d'interprétation du sTfR seront discutées.

## TfR soluble chez les sujets normaux

Kohgo [4] et Béguin [5] ont été les premiers à évaluer sTfR dans le sérum humain et du rat, respectivement. Différentes méthodes ont été mises au point pour mesurer le sTfR dans les fluides biologiques comme dans les surnageants de culture. Certains dosages sont commercialisés. Le problème principal est l'absence de standard international. Par conséquent, la comparaison des valeurs obtenues avec différents dosages ne peut être effectuée. En utilisant le dosage que nous avons développé, les taux de sTfR sont de  $5,0 \pm 1,0$  mg/l ( $M \pm SD$ ) dans un groupe de 165 adultes normaux et sont remarquablement stables au cours du temps chez un même sujet. Il n'y a pas de différence observée en fonction du sexe ou de l'âge dans l'intervalle 18-80 ans [6] mais les taux sont légèrement supérieurs chez le fœtus et les nouveau-nés en comparaison de ceux observés chez l'adulte. Dans la période post-natale initiale, sTfR est comparable aux valeurs de l'adulte ayant un déficit de production médullaire des cellules érythroïdes, mais le taux augmente rapidement chez les nourrissons [7] et chez l'adolescent [8] qui ont une valeur de sTfR légèrement

supérieure à celle des adultes. Il n'y a pas eu de publication concernant les valeurs de référence chez l'enfant en bonne santé et n'ayant pas de déficit en fer.

## TfR soluble et érythropoïèse

### Récepteur soluble et activité érythropoïétique

L'activité érythropoïétique est le déterminant le plus important des valeurs sériques de sTfR [4, 5, 9, 10]. Les taux diminués de sTfR sont observés en cas d'hypoplasie érythroïde (figure 2), comme celle induite par les hypertransfusions, l'insuffisance rénale chronique, une anémie aplastique, ou après une chimiothérapie intensive [11]. Des taux élevés de sTfR sont observés en cas de stimulation de l'érythropoïèse (figure 3), lors d'une anémie par dysérythropoïèse congénitale, hémolyse (acquise ou sphérocytose héréditaire, drépanocytose),  $\beta$  thalassémie majeure ou intermédiaire, une anémie mégalo-blastique ou une polyglobulie secondaire. Les taux varient d'un minimum d'environ 0,7 mg/l (contribution des tissus non érythroïdes) quand l'érythropoïèse est totalement absente, à environ 100 mg/l chez les patients thalassémiques fortement anémiques [9]. Le taux de sTfR reflète bien l'activité érythroïde comme le montre la forte corrélation avec la cinétique du fer, montrée initiale-

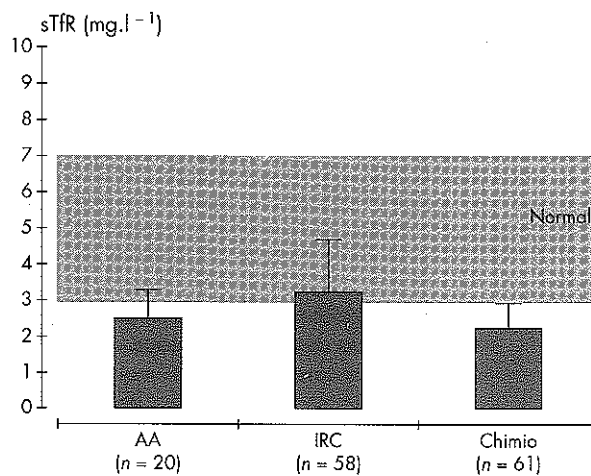


Figure 2. Taux (moyenne  $\pm$  déviation standard) de sTfR dans des groupes de patients ayant une érythropoïèse hypoplasique en raison d'une anémie aplastique sévère (AA), d'une insuffisance rénale chronique (IRC), ou d'une chimiothérapie intensive (Chimio). La zone grise représente l'intervalle de référence des sujets normaux.

## RÉFÉRENCES

23. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg I, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994 ; 84 : 1056-63.
24. Gareau R, Audran M, Baynes RD, Flowers CH, Duvallet A, Senecal L, Brisson GR. Erythropoietin abuse in athletes [letter]. *Nature* 1996 ; 380 : 113.
25. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, Grimfors G, Kanter-Lewensohn L, Linder O, Luthman M, Lofvenberg E, Nilsson-Ehle H, Samuelsson J, Tangen JM, Winqvist I, Oberg G, Osterborg A, Ost A. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998 ; 92 : 68-75.
26. Ahluwalia N. Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assessing iron status. *Nutr Rev* 1998 ; 56 : 133-41.
27. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997 ; 89 : 1052-7.
28. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990 ; 75 : 1870-6.
29. Zhu YI, Haas JD. Response of serum transferrin receptor to iron supplementation in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 67 : 271-5.
30. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998 ; 92 : 2934-9.
31. Beguin Y, Grek V, Weber G, Sautois B, Paquet N, Pereira M, Scheen A, Lefebvre P, Fillet G. Acute functional iron deficiency in obese subjects during a very-low-energy all-protein diet. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 66 : 75-9.
32. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992 ; 119 : 385-90.
33. Beguin Y, Lipscei G, Thomsin H, Fillet G. Blunted erythropoietin production and decreased erythropoiesis in early pregnancy. *Blood* 1991 ; 78 : 89-93.

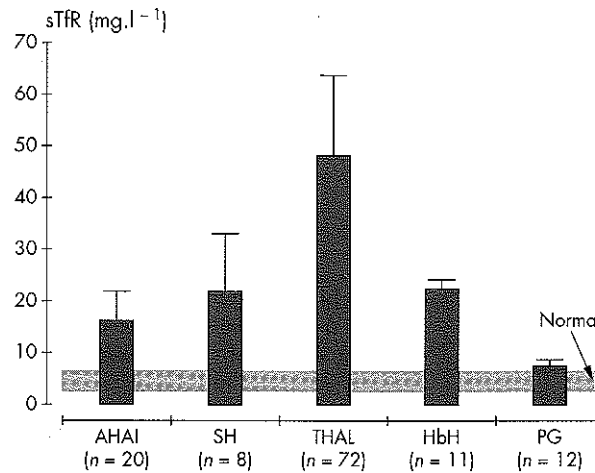


Figure 3. Taux (moyenne  $\pm$  déviation standard) de sTfR dans des groupes de patients ayant une érythropoïèse hyperplasique en raison d'une anémie hémolytique auto-immune (AHAI), d'une sphérocytose héréditaire (SH), d'une  $\beta$ -thalassémie majeure (Thal), d'une maladie HbH (HbH), or d'une polyglobulie (PG). La zone grise représente l'intervalle de référence des sujets normaux.

ment chez le rat normal ou présentant une suppression de l'érythropoïèse ou une érythropoïèse stimulée [5]. Ceci a aussi été confirmé chez l'homme chez lequel la relation, entre la captation érythroïde de la transferrine (ETU) et le taux moyen de sTfR dans des groupes de sujets ayant des diagnostics variés, est très proche de la courbe de proportionnalité [9, 12]. La précision plus importante et la méthodologie plus simple de la détermination de sTfR devraient faire de ce dosage une méthode de choix pour quantifier l'érythropoïèse.

### TfR soluble et physiopathologie des anémies

La production de l'érythropoïétine est soumise à un système de rétrocontrôle par les globules rouges. Le taux sérique de l'érythropoïétine augmente de façon exponentielle en fonction du degré de l'anémie. En présence d'une quantité normale de cellules souches dans la moelle, l'érythropoïèse augmente en fonction de la stimulation par l'érythropoïétine et ainsi le sTfR augmente aussi de façon exponentielle en réponse à l'anémie [12]. Nous avons établi des relations de référence (droites de régression) entre d'une part l'hématocrite et d'autre part l'érythropoïétine (Epo) ou sTfR, basées sur l'étude des sujets normaux et de patients ayant des anémies hémolytiques [12]. Basées sur ces formules, les valeurs prédites (log Epo et log de sTfR) ont été établies pour chaque valeur d'hématocrite, les rapports O/P (observé/prédit) ont

permis de définir des valeurs de référence O/P, dans des limites de 95 % de confiance, qui sont 0,80-1,20 pour O/P Epo et 0,90-1,10 pour O/P sTfR. La physiopathologie d'une anémie peut ainsi être déterminée simplement par l'évaluation chez un patient de l'hématocrite, de la valeur sérique de l'Epo et du sTfR, prenant en compte le degré de l'anémie. Un groupe donné de patients, peut être comparé au groupe de référence (anémie hémolytique) par l'analyse des courbes de régression. Lors de l'étude d'un patient particulier, le rapport O/P est particulièrement intéressant. Ainsi l'adéquation de la production de l'Epo (rapport O/P Epo) et de la réponse de l'érythropoïèse à la stimulation de l'Epo (rapport O/P sTfR), peuvent être évaluées comme étant appropriées ou non pour un certain degré d'anémie.

Comme il est montré dans le tableau 1, trois types principaux d'érythropoïèse sont décrits sur la base de l'évaluation de l'hématocrite, des rapports O/P sTfR et O/P Epo et l'index des réticulocytes sert à définir des variantes [12] :

- 1) Hct normal, rapport O/P Epo normal et rapport O/P sTfR normal définissent une érythropoïèse normale ; une valeur élevée de sTfR permet de différencier une variante d'hémolyse compensée (Hct normal) ;
- 2) une « hyperdestruction » associe un Hct diminué et des rapports O/P Epo et O/P sTfR normaux. L'index des réticulocytes aide à distinguer ce 2<sup>e</sup> groupe en deux variantes, « hémolyse » (index supérieur à 3) et « érythropoïèse inefficace » (index inférieur à 2) ;

**Tableau I**

Types d'érythropoïèse rencontrés lors de l'investigation de la physiopathologie des anémies basée sur l'hématocrite, l'index réticulocytaire, le sTfR, l'O/P (rapport valeur observée/valeur prédite) sTfR et O/P Epo. Voir le texte pour les détails

		Hct	O/P sTfR	O/P Epo	sTfR	Index rétic.	Exemple
Normal	Normal	N	N	N	N	N	Normal
	Hémolyse compensée	N	N	N	↑	↑	Sphérocytose héréditaire
Hyperdestruction	Hémolyse	↓	N	N	↑	↑	AHAI
	Érythropoïèse inefficace	↓	N	N	↑	↓	Thalassémie
Hypoprolifération	Atteinte médullaire	↓	↓	N	↓	↓	Anémie aplastique
	Production déficiente d'Epo	↓	↓	↓	↓	↓	Insuffisance rénale
Pathologie mixte	Atteinte médullaire	↓	↓	N	N-↑	↓	SMD
	Production déficiente d'Epo	↓	↓	↓	N-↑	↓	Cancer

Index réticulocytaire : < 2 est une valeur basse ; > 3 est une valeur élevée ; AHAI = anémie hémolytique auto-immune ; SMD = syndrome myélodysplasique.

3) « l'hypoprolifération érythroïde » est définie par une activité érythropoïétique anormalement basse pour le degré d'anémie (diminution du rapport O/P sTfR). Ceci peut être lié à un déficit de production d'Epo (diminution du rapport O/P Epo) ou d'un déficit intrinsèque de production de cellules érythropoïétiques (rapport O/P Epo normal). L'hypoprolifération médullaire peut être absolue (sTfR diminuée), c'est-à-dire une « anémie hypoproliférative », ou relative (sTfR normal ou élevé), appelée « anomalie mixte de l'érythropoïèse », c'est-à-dire correspondant à la fois à une hyperdestruction et à une hypoprolifération.

Ce modèle est ainsi très utile pour détecter la présence de mécanismes différents aboutissant à une anémie chez un patient, en particulier une composante d'hypoprolifération associée à une hyperdestruction.

Cette classification fonctionnelle de l'anémie révèle qu'un même diagnostic clinique peut être associé à différents types d'érythropoïèse, alors que le même type d'érythropoïèse peut être observé dans différents groupes cliniques [12]. Un exemple typique est celui de « l'anémie des maladies chroniques ». Les enfants avec une anémie associée à une leucémie aiguë ou à une tumeur solide ont une production adéquate d'érythropoïétine mais une érythropoïèse très déprimée [13]. Les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique ont un taux approprié de production d'érythropoïétine et une réponse normale de la moelle érythroïde pour le degré de l'anémie, bien que l'érythropoïèse puisse être réduite dans les étapes avancées de la maladie

[14]. Une proportion significative des patients ayant un myélome multiple ont un déficit de production de la moelle érythroïde due en grande partie à un déficit de production d'Epo [15]. Le déficit de l'apport de fer aux cellules érythroïdes, plus qu'une inhibition de la production d'Epo, est le principal élément de l'anémie associée à la polyarthrite du sujet jeune, ayant pour conséquence des taux élevés de sTfR revenant à la normale après la correction de l'anémie par le fer intraveineux [16].

### sTfR et réponse érythropoïétique au traitement

La détermination de sTfR sérique est idéale dans l'évaluation régulière de l'érythropoïèse, par exemple après la greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'érythropoïèse suivant une greffe autologue est fonction de la capacité proliférative des cellules greffées, l'érythropoïétine ne jouant qu'un rôle de facilitation, alors que dans les greffes allogéniques, l'érythropoïèse dépend de la production d'Epo qui reste anormalement basse pendant une période prolongée [11]. Le récepteur soluble de la transferrine peut être utilisé pour suivre la réponse érythropoïétique à différentes thérapeutiques, incluant : le traitement de l'aplasie érythroïde pure avec la cyclosporine, de l'érythrocytose congénitale dépendante de l'Epo avec la théophylline ou de la thalassémie intermédiaire avec le butyrate ; la correction d'une anémie mégaloblastique avec la cobalamine [17] ou de l'anémie par déficit en fer [16] ; la soustraction de l'excès

de fer par saignée ; la réponse d'une anémie aplastique à la thérapeutique immunosuppressive ; la restauration de l'érythropoïèse après une transplantation rénale ; la correction d'un hypersplénisme après une splénectomie.

L'évaluation de l'activité érythropoïétique de la moelle par sTfR est aussi importante chez les patients recevant des transfusions chroniques. Dans la  $\beta$  thalassémie majeure, la recommandation est de transfuser les patients en les maintenant à un niveau d'hémoglobine de l'ordre de 9-11 g/dl afin de diminuer l'absorption intestinale de fer, grâce à une répression de la moelle érythroïde, tout en évitant une surcharge en fer par des transfusions excessives. La mesure du taux de sTfR a montré que cette pratique transfusionnelle n'était pas adéquate chez un certain nombre de patients qui étaient soit trop transfusés ou qui n'avaient pas d'inhibition adéquate de l'érythropoïèse inefficace [18]. Ainsi, le dosage de sTfR peut être utile pour mieux personnaliser le protocole transfusionnel.

La mesure de sTfR est aussi d'un intérêt particulier pour évaluer la réponse au traitement par l'érythropoïétine recombinante (rHuEpo) chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique [19, 20], une anémie aplastique, une érythroblastopénie, une  $\beta$  thalassémie intermédiaire, un cancer [21-23], un syndrome myélodysplasique [21], une arthrite rhumatoïde ou une hémochromatose d'origine génétique, chez les donneurs de sang pour des transfusions autologues et chez les enfants prématurés ou après une greffe des cellules souches hématopoïétiques. La mesure de sTfR et le calcul du rapport

sTfR/ferritine ont aussi été proposés comme marqueurs pour dépister le dopage par l'érythropoïétine chez les athlètes [24]. En réponse à rHuEpo, le compartiment des érythroblastes est très lent à répondre, l'expansion ayant lieu sur une période de 6 semaines avant d'atteindre un état d'équilibre pendant lequel l'hémoglobine continue de croître [19]. La dose nécessaire de rHuEpo nécessaire à l'obtention d'une réponse adéquate est très variable en raison de nombreux facteurs d'interférence comme le déficit en fer ou l'inflammation. La reconnaissance précoce d'une faible probabilité de réponse hématologique au traitement par l'érythropoïétine recombinante peut aider à identifier ou à corriger une cause spécifique de l'échec thérapeutique ou suggère une augmentation rapide des doses, de façon à accélérer l'amélioration clinique et à éviter une utilisation inefficace et prolongée d'une thérapeutique coûteuse. La mesure de sTfR devrait jouer un rôle majeur dans ce domaine. Chez les sujets hémodialysés, une bonne prédiction peut être obtenue par les valeurs de sTfR avant traitement ( $<$  ou  $\geq$  à 3,5 mg/l) et le fibrinogène ou une autre protéine de l'inflammation, illustrant l'importance de l'inflammation infraclinique et d'un déficit en fer fonctionnel (élévation de sTfR) en cas de réponse insuffisante à rHuEpo [20]. Chez les patients cancéreux, un taux relativement faible de l'érythropoïétine est associé avec une bien meilleure chance de réponse au traitement par l'Epo [22]. L'évaluation de la réponse initiale de l'érythropoïèse à rHuEpo, avant un changement significatif de l'hématocrite, est aussi utile. Chez les patients hémodialysés, une augmentation de sTfR d'au moins 20 % après deux semaines de traitement par rHuEpo assure d'une bonne réponse thérapeutique chez pratiquement 100 % des patients [20]. Chez les patients ayant un cancer, différentes études ont montré que la réponse hématologique à rHuEpo était fortement associée avec une augmentation précoce du taux de sTfR (20-25 % au-dessus de la valeur de base) après 1-2 semaines de traitement [21-23]. Une combinaison des valeurs de base et des changements rapides observés après deux semaines de traitement par rHuEpo fournit une approche utile du suivi thérapeutique. Ceci a été proposé initialement chez les patients subissant des hémodialyses en combinant la valeur

de base de sTfR et du fibrinogène avec l'augmentation au bout de deux semaines de traitement de sTfR [20]. Chez les patients ayant un cancer, l'utilisation combinée de la valeur de base de l'Epo et de sTfR au bout de deux semaines de traitement, s'avère très utile permettant une bonne valeur prédictive dans 90 % des cas [22]. Cependant la prédiction précoce de la réponse basée sur une augmentation précoce de sTfR au cours du traitement n'est pas valable chez des patients ayant une stimulation de l'érythropoïèse inefficace sous l'effet du traitement par rHuEpo, par exemple chez certains patients ayant un syndrome myélodysplasique [21, 25].

### **sTfR soluble et état du fer**

L'état du fer influence le taux sérique de sTfR. Chez les sujets ayant une surcharge en fer, les taux de sTfR sont d'environ 10 % inférieurs à ceux mesurés chez les sujets normaux mais la plupart des valeurs restent dans la zone normale [9]. Le déficit en fer a un impact beaucoup plus important sur le taux sérique de sTfR [26]. Le taux de sTfR chez les rats profondément anémiques en raison d'un déficit en fer augmentent plusieurs fois le taux de sTfR par rapport aux valeurs normales, en fonction de l'augmentation des récepteurs à la surface des cellules érythroïdes [5]. Ces taux sont augmentés de manière modeste chez les humains ayant un déficit en fer sans anémie. Ces taux sont augmentés de manière beaucoup plus considérable chez les patients ayant une anémie par déficit en fer [9, 10, 27]. Une étude élégante a été déterminante pour évaluer l'intérêt de sTfR comme marqueur de l'état du fer [28]. Quand des volontaires normaux ont subi des saignées progressives, le taux de ferritine a baissé rapidement alors que celui de sTfR n'a pas changé pendant la phase initiale de déplétion des stocks de fer. Cependant, sTfR augmenta significativement quand le fer fonctionnel de la moelle a baissé et quand l'anémie est apparue. Ainsi l'état du fer peut être parfaitement évalué en utilisant le taux sérique de ferritine afin de mesurer les stocks de fer (mobilisable par la déplétion de fer), le taux de sTfR dont l'augmentation révèle un déficit en fer tissulaire fonctionnel (érythropoïèse déficitaire en fer) et l'hémoglobine comme une mesure du déficit pro-

fond et avancé en fer (anémie due à un déficit en fer). En raison de la relation réciproque entre la valeur sérique de sTfR et le taux de ferritine, le rapport sTfR/log ferritine suit une droite en fonction des stocks de fer chez les sujets normaux et les sujets déficients [27, 28]. Ce rapport augmente la sensibilité de sTfR pour dépister des déficits latents en fer. Cependant, pour l'affirmation d'une anémie avérée par insuffisance en fer, l'augmentation de sTfR n'a pas une valeur diagnostique supérieure à celle d'une valeur abaissée de la ferritine sérique.

Le supplément en fer permet le retour à la normale de sTfR. Dans une étude en double aveugle contre placebo, les femmes ayant un déficit en fer et une anémie, recevant un supplément de fer ont montré une diminution progressive et significative de sTfR et de sTfR/ferritine [29]. Des résultats analogues ont été obtenus chez les garçons adolescents chez qui un traitement de fer, de 50 jours, a induit une diminution faible mais significative des valeurs de sTfR [8]. L'injection thérapeutique de fer intraveineux pour l'anémie sévère associée à l'arthrite chronique juvénile a induit une correction de l'anémie ainsi qu'une diminution considérable des valeurs de sTfR [16].

Une autre étude, dans laquelle des adultes non anémiques apparemment en bonne santé, supplémentés avec un traitement oral de fer pendant trois mois afin d'évaluer son effet sur différents paramètres de l'état du fer [30], a révélé que le supplément de fer ne modifiait pas de manière significative les paramètres du fer chez l'homme mais réduit les taux de sTfR et augmente le taux de ferritine d'une manière significative chez la femme. Les modifications de sTfR surviennent essentiellement chez les sujets ayant des valeurs élevées de sTfR avant supplément de fer. Rétrospectivement, 25 des 65 sujets avaient initialement un déficit de stock de fer ou de fer fonctionnel. Ceci indique qu'une anomalie de l'érythropoïèse liée à un déficit en fer peut survenir chez des sujets qui ont apparemment un stock de fer normal d'après la mesure de la ferritine. Les valeurs normales de sTfR, de ferritine et de l'index sTfR-ferritine devraient ainsi être déterminées chez les adultes « sains » trois mois après l'instauration d'un supplément de fer ayant pour but de corriger un déficit infraclinique de fer. En particulier, la valeur nor-

male limite supérieure de sTfR devrait être abaissée pour permettre la détection d'une érythropoïèse anormale par léger déficit en fer. Les réserves de fer ne sont pas forcément épuisées lorsque surviennent les manifestations cliniques ou hématologiques. Des changements de l'apport du fer fonctionnel ont été illustrés dans une étude chez des patients obèses subissant un régime pauvre en calories [31]. Le fer sérique et la saturation de la transferrine chutent rapidement au bout d'une semaine et ceci est suivi par une augmentation modérée de sTfR ayant une corrélation inverse avec les autres changements des paramètres du fer sérique. Ces résultats indiquent que la diminution du fer sérique, probablement liée à une diminution de la libération du fer par les cellules réticuloendothéliales, induit un déficit de fer fonctionnel de durée trop courte pour produire des altérations des globules rouges. Cependant, les taux sériques de sTfR, bien que légèrement élevés, restaient dans les valeurs normales et une anomalie de l'érythropoïèse liée à un déficit débutant en fer n'aurait pas été détectée sans des mesures répétées.

### sTfR et inflammation

Comme les valeurs de sTfR ne sont pas augmentées au cours des anémies des affections chroniques (ACD), durant les infections aiguës ou en cas de maladie chronique hépatique, elles peuvent aider à distinguer le déficit en fer de ces maladies ou de l'apparition d'un déficit en fer au cours de ces maladies (tableau II) [27, 32]. Un déficit de production de l'Epo et la suppression de l'érythropoïèse par certaines cytokines peuvent expliquer l'absence d'élévation de sTfR dans les anémies de l'inflammation. D'autre part, les patients ayant une anémie associée à des maladies chroniques peuvent aussi avoir de manière concomitante un véritable déficit en fer et ainsi augmenter le taux de sTfR, comme dans une anémie due uniquement à un déficit en fer (tableau II) [16, 27]. Contrairement à la valeur de la ferritine sérique qui augmente au cours de ces inflammations chroniques, sTfR peut ainsi apparaître comme un test diagnostique du déficit en fer chez les patients ayant un syndrome inflammatoire. Cependant, dans quelques études, les valeurs de sTfR n'ont pas toujours pu

	Hb	Fer sérique	Ferritine	sTfR	sTfR/ferritine
Carence martiale (CM)	↓	↓	↓	↑	↑↑
ACD	↓	↓	N-↑	N	N
ACD + CM	↓	↓	N	↑	↑

distinguer de manière certaine chez les patients ayant une arthrite rhumatoïde ceux présentant ou ne présentant pas de déficit en fer. Différentes études ont montré une augmentation de sTfR chez les sujets ayant une arthrite rhumatoïde et des stocks normaux de fer. Par conséquent, la valeur limite de sTfR permettant d'effectuer le diagnostic de déficit en fer chez un patient ayant une inflammation chronique devrait être plus élevée que la limite supérieure observée chez les sujets normaux. De plus, la valeur sérique de la ferritine, de 30 à 100 µg/l offre une équivalente ou même une meilleure prédiction du contenu du fer dans la moelle chez ces patients. Cependant, l'utilisation du rapport TfR/ferritine ou mieux TfR/log ferritine augmenterait la sensibilité et la spécificité de l'utilisation des valeurs de sTfR et de la ferritine dans l'identification du déficit en fer chez les patients ayant une inflammation chronique [27].

### sTfR : un marqueur de l'état du fer ou de l'érythropoïèse ?

Chez les patients ayant un stock normal de fer, les valeurs de sTfR sont corrélées avec celles de l'hémoglobine mais non avec les marqueurs de l'état du fer tel que la saturation de la transferrine et la valeur de la ferritine [6, 28]. sTfR est ainsi uniquement le marqueur de l'érythropoïèse quand les stocks de fer sont adéquats et sTfR devient un marqueur de l'état du fer seulement lorsqu'il y a un déficit en fer fonctionnel ou de stock de fer. Bien que la valeur de sTfR soit un marqueur fiable du déficit en fer tissulaire, l'interprétation d'une valeur individuelle peut être délicate chez un patient qui a à la fois une modification de l'activité érythropoïétique et de l'état du fer.

Par exemple, chez les patients anémiques ayant une arthrite rhumatoïde ou d'autres

maladies chroniques, sTfR peut être dans des valeurs normales même lorsque des stocks de fer sont réduits en raison de l'effet inhibiteur direct de certaines cytokines sur l'érythropoïèse ou sur la production d'Epo. Des valeurs élevées de sTfR peuvent être observées même lorsque les stocks de fer sont adéquats, en cas d'activité érythropoïétique accrue. Ainsi le rapport entre l'état du fer et le taux sérique de sTfR chez les patients ayant une inflammation dépend de la sévérité de l'inflammation, du degré de l'anémie, de la production d'Epo et de l'effet de cytokines sur l'activité médullaire. Ainsi, la part relative de l'inflammation doit être ajustée en fonction des paramètres de l'inflammation.

Dans d'autres situations, il peut également être difficile de distinguer l'influence respective de l'érythropoïèse et du déficit en fer sur la valeur sérique de sTfR. Les patients ayant une maladie chronique du foie non tumorale peuvent avoir une augmentation du taux sérique de sTfR quand ils ont soit un déficit en fer, soit une érythropoïèse stimulée en réponse à une hémolyse ou à une hémorragie. Les patients ayant une insuffisance rénale peuvent avoir un taux faible de sTfR résultant d'une hypoplasie érythroïde [9] et un déficit en fer peut induire une relative augmentation de sTfR qui peut atteindre les valeurs normales [20]. Le paludisme provoque des changements de l'activité érythropoïétique induits par l'hémolyse (qui tend à augmenter les taux de sTfR) et l'inflammation (qui peut prévenir cette augmentation). L'effet prédominant est celui de la suppression de l'érythropoïèse par l'inflammation lors des crises de paludisme et celui d'une réponse médullaire appropriée en cas d'anémie modérée lors des phases asymptomatiques de la maladie. La valeur diagnostique de sTfR sera ainsi prise en défaut dans les régions où la maladie est endémique.

L'interprétation des valeurs de sTfR peut encore être difficile chez les patients traités

tés avec rHuEpo, lorsque la réponse érythropoïétique est associée à un déficit en fer fonctionnel. Si sTfR était principalement un marqueur du déficit fonctionnel de fer induit par rHuEpo, il devrait être augmenté d'une manière plus importante chez les non-répondeurs (à cause d'un déficit en fer fonctionnel) que chez les répondeurs : ceci n'est pas le cas [20]. En plus, les augmentations successives de sTfR sont bien corrélées avec les augmentations de l'hématocrite survenant plus tardivement [19] alors que la correction du déficit en fer n'est pas associée avec des changements de sTfR. Ainsi, sTfR reste principalement un marqueur de la réponse érythroïde à rHuEpo.

Une autre situation dans laquelle interagissent le changement de l'état du fer et l'érythropoïèse est la grossesse. Les valeurs sériques de sTfR diminuent au cours des deux premiers trimestres, se normalisent dans la première partie du troisième trimestre et sont légèrement élevées à la fin de la grossesse et lors du *post partum* [33]. Ces changements dans l'activité érythropoïétique sont parallèles à ceux de la production d'Epo et peuvent expliquer les altérations de la masse des globules rouges pendant la grossesse. Cependant, la déplétion des stocks de fer produit également une augmentation modérée des valeurs de sTfR par rapport aux taux observés au cours des grossesses qui ne sont pas associées à un déficit en fer [33]. Ainsi, une élévation du taux de sTfR dans la fin du troisième trimestre de la grossesse peut être utile pour identifier une érythropoïèse associée à un déficit en fer avec une excellente spécificité mais une faible sensibilité. Cependant, l'érythropoïèse réduite limite la possibilité de détecter un déficit en fer au cours du reste de la grossesse.

## sTfR et cancer

L'augmentation des récepteurs de la transferrine est documentée à la surface des cellules malignes, comparée à des cellules normales. Les taux de récepteur soluble de la transferrine sont élevés chez les patients ayant une myélofibrose et en cas de maladie myéloproliférative, mais sont essentiellement dans les limites normales au cours de la leucémie myéloïde chronique et de la thrombocythémie

## Summary

### Soluble transferrin receptor in the evaluation of erythropoiesis and iron status

Iron transport in the plasma is carried out by transferrin, which donates iron to cell through its interaction with a specific membrane receptor, the transferrin receptor (TfR). A soluble form of the TfR (sTfR) has been identified in animal and human serum. Soluble TfR is a truncated monomer of tissue receptor, lacking its first 100 amino acids, which circulates in the form of a complex of transferrin and its receptor. A very small proportion of sTfR is in the form of an intact dimer circulating in exocytic vesicles called exosomes. The erythroblasts, rather than reticulocytes, are the main source of serum sTfR. Serum sTfR levels average  $5.0 \pm 1.0 \text{ mg.l}^{-1}$  in normal subjects but the various commercial assays give disparate values because of the lack of an international standard. The most important determinant of sTfR levels appears to be marrow erythropoietic activity which can cause variations up to eight times below and up to 20 times above average normal values. Soluble TfR levels are decreased in situations characterized by diminished erythropoietic activity, such as renal failure, aplastic anemia or after chemotherapy, and are increased when erythropoiesis is stimulated by hemolysis or ineffective erythropoiesis. Measurements of sTfR together with hematocrit, reticulocytes and serum Epo are very helpful to investigate the pathophysiology of anemia, quantitatively evaluating the absolute rate of erythropoiesis and the adequacy of marrow proliferative capacity for any given degree of anemia. Soluble TfR is also of great interest to monitor the erythropoietic response to various form of therapy. In particular sTfR provides a quantitative measure of changes in erythropoietic activity in response to rHuEpo and this is very useful to predict response very early in the course of treatment when changes in hemoglobin are not yet apparent. Iron status also influences sTfR levels, which are considerably elevated in iron deficiency anemia but remain normal in the anemia of inflammation, and thus may be of considerable help in the differential diagnosis of microcytic anemia. This is particularly useful to identify concomitant iron deficiency in a patient with inflammation because ferritin values are then generally normal. Elevated sTfR levels are also the characteristic feature of functional iron deficiency, a situation defined by tissue iron deficiency despite adequate iron stores. The sTfR/ferritin ratio can thus describes iron availability over a wide range of iron stores. With the exception of CLL and high-grade non-Hodgkin's lymphoma and possibly hepatocellular carcinoma, sTfR levels are not increased in patients with malignancies. We conclude that soluble TfR represents a valuable quantitative assay of marrow erythropoietic activity as well as a marker of tissue iron deficiency.

essentielle [9]. Ceci correspond bien aux variations de l'érythropoïèse dans ces affections. Les patients ayant un syndrome myélodysplasique peuvent avoir une valeur normale, abaissée ou élevée de sTfR, correspondant aux différents types d'érythropoïèse observés dans cette affection [9, 12]. Chez les patients ayant une maladie de Vaquez, sTfR peut être considérablement augmenté [9], bien que cette élévation puisse être due à une déplétion en fer liée aux saignées répétées. Le taux de sTfR est normal chez les patients ayant

des tumeurs solides [9, 13], avec une exception, son augmentation en cas de carcinome hépatocellulaire. Les taux de sTfR sont souvent abaissés au cours de la leucémie aiguë, lors du diagnostic et au cours de la chimiothérapie [9, 13]. Les patients ayant différentes maladies lymphoïdes incluant le myélome multiple ont généralement une valeur normale de sTfR, ce qui peut représenter un déficit relatif de la moelle érythroïde selon le degré de l'anémie [9, 15]. Ces taux peuvent être considérablement élevés en cas



de leucémie lymphoïde chronique [14]. La signification de cette élévation n'est pas claire. D'une part, les valeurs de sTfR ne sont pas augmentées au-delà de ce qui est attendu si la moelle est capable de répondre de manière adéquate à une stimulation appropriée par l'Epo pour le degré de l'anémie [14]. Ceci indiquerait que la pathogénie de l'anémie dans la leucémie lymphoïde chronique est pour une large part liée à l'hémolyse et/ou à l'hypersplénisme. D'un autre côté, sTfR est corrélé fortement avec les taux des autres récepteurs solubles, incluant CD23, un marqueur de la masse tumorale. Un taux

approprié de sTfR pour le degré de l'anémie pourrait résulter d'une petite quantité de cellules érythroïdes plus un relargage exagéré à partir de cellules malignes. Chez les patients ayant un lymphome non-Hodgkinien (NHL) de grade élevé, des taux élevés de sTfR ont été observés, en corrélation avec l'importance tumorale et le stade clinique. Ce taux se normalise chez des patients répondant à la chimiothérapie.

En conclusion, la mesure de récepteur soluble de la transferrine constitue un apport important dans le diagnostic étiologique d'une anémie. Ce paramètre doit

être interprété en fonction du taux de ferritine (indice sTfR/log ferritine), de la valeur de l'Epo (O/P) et d'autres paramètres plus classiques. sTfR est également utile pour suivre la réponse précoce de l'érythropoïèse au traitement par rHuEpo ■

#### TIRÉS À PART

---

Y. Béguin.  
<yves.beguinn@chu.ulg.ac.be>