

Transferrine désialylée

A. Raynor, E. Lebretonchel, A. Bruneel

Résumé : La transferrine désialylée (CDT, pour carbohydre-deficient transferrin) est définie aujourd'hui comme la somme des pourcentages des formes bisialylée et asialylée de la transferrine. Ce biomarqueur sérique a été développé dans le cadre du dépistage de l'éthylisme, et de nombreux travaux ont montré qu'il était plus sensible et spécifique que l'activité γ -glutamyltransférase (GGT). De plus, le profil de glycosylation de la transferrine souvent associé à la détermination de la CDT peut être utilisé pour le dépistage des désordres congénitaux de la glycosylation (ou CDG pour congenital disorders of glycosylation). Par le passé, le dosage de la CDT a souffert d'un manque de standardisation (définition de l'analyte, valeurs seuils), mais les travaux de la fédération internationale de chimie clinique ont conduit au développement et à la validation d'une méthode de référence à laquelle les laboratoires peuvent aujourd'hui se raccorder. L'analyse d'un résultat de CDT, qui doit impérativement impliquer une étude du profil des glycoformes de la transferrine en cas de découverte d'une valeur pathologique, nécessite une bonne connaissance des diagnostics différentiels, des interférences analytiques et des facteurs physiopathologiques de variabilité. En effet, ce dosage revêt une importance particulière sur les plans médico-légal et social.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Alcoolisme ; CDG ; CDT ; Éthylisme ; Fructosémie ; Transferrine désialylée

Plan

■ Introduction	1
■ Transferrine désialylée	2
Considérations préanalytiques	2
Considérations analytiques	2
Considérations postanalytiques	4
■ Conclusion	6

■ Introduction

La transferrine (Tf) est une glycoprotéine circulante d'environ 79 kDa, très majoritairement synthétisée et sécrétée par le foie. Elle joue un rôle majeur dans le transport du fer (Fe^{3+}), qu'elle délivre aux tissus périphériques après liaison à un récepteur cellulaire spécifique et endocytose. Sa concentration diminue en cas d'inflammation. En termes de glycosylation, la Tf porte majoritairement deux chaînes glycanes liées au résidu azoté (N-glycosylation) de la chaîne latérale de deux asparagines (Asn), en position 413 et 611. Chacune de ces chaînes N-glycanes correspond à un polysaccharide biantenné portant deux acides sialiques terminaux chargés négativement (Fig. 1). Ainsi, la forme circulante largement majoritaire de la Tf porte quatre acides sialiques terminaux (4-sialoTf). Des phénomènes de polyantennarité sont à l'origine des glycoformes 5-sialo à 8-sialoTf, habituellement présentes en proportions significatives dans la circulation. En ce qui concerne les glycoformes hyposialylées physiologiques, elles correspondent à la 3-sialo et à la 2-sialoTf, cette dernière

représentant moins de 2 % du total (valeurs variables selon les techniques de mesure). Les formes 1-sialo et 0-sialoTf ne sont habituellement pas détectées dans la circulation en conditions physiologiques. En situation d'éthylisme (consommation d'alcool abusive et chronique), il a été observé une sous-occupation des sites de N-glycosylation de la Tf à l'origine d'une augmentation du pourcentage des glycoformes 2-sialylées (absence d'une chaîne N-glycane), voire de l'apparition de la glycoforme 0-sialylée (absence des deux chaînes) (Fig. 1). Bien que les mécanismes moléculaires à l'origine de ce phénomène n'aient été que partiellement élucidés, cette fraction dite « désialylée » de la Tf (2-sialoTf + 0-sialoTf), ou *carbohydre-deficient transferrin* (CDT), s'est imposée dans de nombreux pays comme un biomarqueur performant de l'éthylisme.

L'objet principal de cet article est la CDT en tant que biomarqueur d'éthylisme, mais son utilisation dans des pathologies de la glycosylation sera également abordée. Les autres biomarqueurs de l'alcoolisme, tels la γ -glutamyltransférase (GGT), les transaminases (aspartate aminotransférase [ASAT]/alanine aminotransférase [ALAT]), le volume globulaire moyen (VGM), l'éthylglucuronide, ou le phosphatidyléthanol ne seront pas envisagés ici, si ce n'est à visée comparative ou dans le cadre d'éventuelles associations à la CDT (le lecteur sera invité à se reporter aux articles EMC correspondants s'il souhaite approfondir l'étude de ces biomarqueurs). Après des considérations préanalytiques, l'analyte CDT sera défini, et les principales techniques de dosage seront décrites et comparées. Les performances analytiques de la CDT seront ensuite détaillées dans les situations physiopathologiques non alcooliques, dans l'éthylisme et enfin dans le contexte de maladies génétiques rares, comme les désordres congénitaux de la glycosylation (CDG), la fructosémie et la galactosémie.

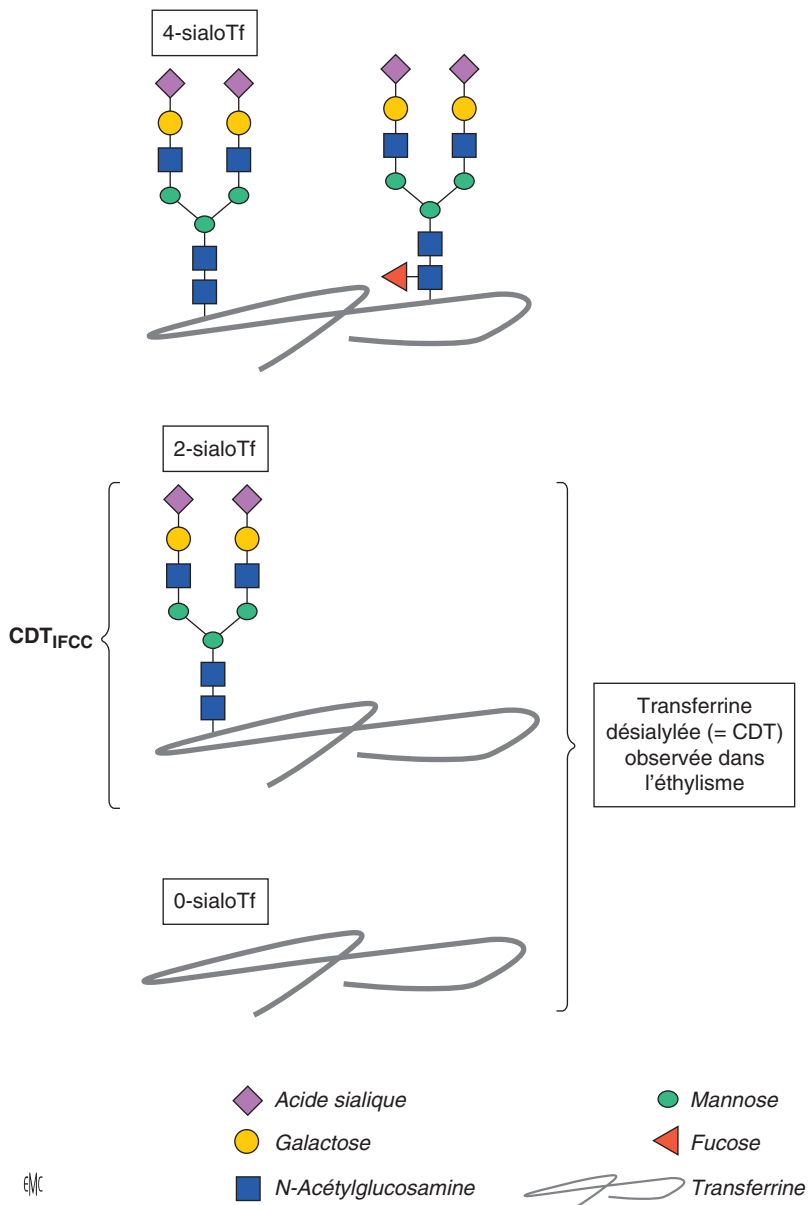


Figure 1. Forme majoritaire de la transferrine et définition de la transferrine désialylée (CDT). En conditions physiologiques, la tétra-sialotransferrine (4-sialoTf) est largement majoritaire dans le sérum. En situation d'éthylisme, il est observé une augmentation du pourcentage de la 2-sialoTf, voire de celui de la 0-sialoTf. La somme des pourcentages de ces deux glycoformes correspond à la transferrine désialylée, ou CDT. La CDT_{IFCC} correspond, quant à elle, uniquement au pourcentage de la 2-sialoTf.

77

■ Transferrine désialylée

78

Considérations préanalytiques

79 En pratique courante, le dosage de la CDT est réalisé sur sérum
80 provenant d'un échantillon de sang veineux total, prélevé sur
81 tube sec, selon les recommandations en vigueur et sans nécessité
82 de jeûne préalable [1]. Des publications rapportent l'utilisation de
83 plasma provenant d'échantillons de sang veineux total prélevés
84 sur tube hépariné ou EDTA, ou sur papier buvard [2, 3]. Cependant,
85 ces prélèvements ne sont pas formellement validés. Après collec-
86 tion et centrifugation, la stabilité de l'échantillon a été démontrée
87 pour 5 jours à température ambiante, 3 mois à +4 °C, 2 ans à -20 °C
88 et 3 ans à -70 °C [4, 5].

89 En pratique médicolegale, certaines études relatent le dosage
90 de la CDT dans le liquide cébrospinal en post mortem, l'analyte
91 étant possiblement plus stable, dans ce milieu, à distance du décès
92 que dans le sérum [6].

93

Considérations analytiques

94

Définition de l'analyte

95 Deux questions ont été sources de variabilité dans la défini-
96 tion de la CDT : quelles glycoformes de la Tf représentent la CDT

et comment rapporter les résultats (U/l ou pourcentages des glyco-
formes d'intérêt) ? Le groupe de travail CDT de la fédération
internationale de chimie clinique (IFCC) a statué en indiquant
que la CDT correspondait à la somme des mesures de 2-sialo et de
0-sialoTf rapportées en pourcentages des glycoformes d'intérêt [7]
(Fig. 1). En effet, plusieurs études ont montré que seules la 2-
sialo et la 0-sialoTf, caractérisées par la perte d'une ou de deux
chaîne(s) N-glycane(s) complète(s), étaient significativement cor-
rélées à la consommation d'alcool, contrairement à la 3-sialo et à
la 1-sialoTf [8, 9]. De plus, rapporter les résultats en pourcentage
plutôt qu'en concentration permet de s'affranchir des facteurs
affectant la concentration de Tf totale (exemple : carence ou sur-
charge martiale, inflammation...) [10]. La mesure de CDT réalisée
par une technique standardisée vis-à-vis de la technique de réfé-
rence IFCC (voir ci-dessous) est nommée « CDT_{IFCC} ».

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

Méthode de référence IFCC : chromatographie liquide haute-performance (HPLC)

La méthode de référence proposée par l'IFCC pour la mesure
de la CDT_{IFCC} est la chromatographie liquide haute performance
avec colonne échangeuse d'anions et détecteur UV-visible [1]. Briè-
vement, après délipidation et saturation de la Tf en fer (Fe³⁺), les
échantillons de sérum sont injectés dans la colonne, qui retient
différentiellement les glycoformes en fonction de leurs charges,
et donc du nombre d'acides sialiques terminaux portés par leurs

112

113

114

115

116

117

118

119

120

chaînes N-glycanes. L'éluéon se fait par ajout d'une solution saline (NaCl), et la détection de la Tf saturée en fer se fait à 470 nm, cette longueur d'onde offrant une bonne spécificité de mesure. L'intégration des pics est réalisée selon la méthode orthogonale, avec une ligne de base tracée depuis le début du pic de 2-sialo (1-sialo si présente) jusqu'à la fin du pic de 6-sialoTf. La 7-sialo et la 8-sialoTf ne sont pas prises en compte, même si détectées dans l'échantillon. La CDT_{IFCC} est calculée comme le rapport de l'aire du pic 2-sialo sur l'aire de la somme de l'ensemble des pics intégrés (Fig. 1).

En utilisant la mesure de la 2-sialoTf comme critère de standardisation, le groupe de travail de l'IFCC a montré que cette méthode était analytiquement sensible (limite de quantification à 0,4 %), linéaire (pour une concentration de Tf sérique entre 0,5 et 5 g/l, de 1 % à 16,3 % de 2-sialoTf), reproductible (coefficient de variation [CV] intralaboratoire inférieur à 5 %, CV interlaboratoires inférieur à 6 %), et offrait une incertitude de mesure acceptable (0,31 %). Le groupe recommande l'utilisation de deux contrôles qualités (niveaux bas et haut) encadrant la série. Deux kits commerciaux de mesure de CDT par HPLC ont été comparés à cette méthode de référence de l'IFCC : le kit %CDT-by-HPLC (Bio-Rad, USA) et le kit ClinRep CDT (Recipe, Germany). Ces deux kits produisent des résultats corrélés à la méthode de référence (%CDT-by-HPLC : $R^2 = 0,998$; ClinRep CDT : $R^2 = 0,993$). Néanmoins, il a été noté que la méthode %CDT-by-HPLC présentait un biais négatif par rapport à la méthode de référence.

Concernant les interférences classiques des tests à mesure optique, la bilirubine est source d'interférence au-delà de 150 $\mu\text{mol/l}$, et l'hémoglobine libre au-delà de 0,7 g/l ; dans le cas d'un échantillon hémorragique, une réanalyse par électrophorèse capillaire (CE, voir plus bas) peut offrir de meilleurs résultats. La délipidation systématique des échantillons prévient les interférences liées à la lipémie [1]. D'autres interférences plus spécifiques à la mesure de la CDT existent. Certaines hépatopathies peuvent conduire à une mauvaise séparation des pics de 2-sialo et de 3-sialoTf (« bloc 2-3 »), avec le risque d'une surestimation de la CDT : cela a notamment été observé chez des patients avec hépatite C chronique, hépatocarcinome ou stéatohépatite non alcoolique [11]. À l'inverse, la cholangite biliaire primitive, considérée par le passé comme source de faux positifs de CDT, ne semble pas impacter la mesure par HPLC [12, 13]. La mauvaise séparation des pics s'expliquerait par des phénomènes de polyanthénarité et de fucosylation des chaînes N-glycanes de la Tf. Les polymorphismes protéiques de la Tf peuvent également être sources d'erreur : chez les individus d'ancestralité européenne, les variants de type C sont les plus fréquents (C_1/C_1 homozygote), et le dosage de la CDT par HPLC a été validé pour les sujets homozygotes C/C. Cependant, les variants de type B et D, voire certains sous-types C, dont les temps de rétention diffèrent des variants communs, ne sont pas rares en Europe (> 1 % de patients non- C_1/C_1 , selon certaines études), voire sont fréquents chez les individus d'ancestralité africaine ou asiatique [14-17]. Selon le profil de migration du variant, la CDT peut être surestimée ou sous-estimée. La mise en évidence d'un variant repose usuellement sur le prétraitement par la neuraminidase (avant réanalyse) [18], bien que la spectrométrie de masse ou la génétique puissent aider dans les cas ambigus.

Électrophorèse capillaire (CE)

Bien que la HPLC soit considérée comme méthode de référence pour la mesure de la CDT_{IFCC}, la CE a gagné en popularité depuis le développement de la première technique en 1998 [19]. Brièvement, après saturation en Fe^{3+} , les glycoformes de la Tf sont séparées par migration dans un capillaire de silice, sous l'action d'un courant électrique à très haut voltage. La lecture est faite par un détecteur UV-visible à une longueur d'onde de 200 nm (absorbance des liaisons peptidiques) (Fig. 2).

Comparativement à la HPLC, la CE présente certains avantages : la technique est plus simple à mettre en œuvre et à haut débit, tout en conservant d'excellentes performances analytiques [20]. Trois kits commerciaux de mesure de la CDT par CE ont été comparés à la méthode de référence (HPLC) par l'IFCC : le kit CEofix (Analis, Belgique), le kit CDT Sebia Capillarys (Sebia, France), et le kit

V8 CDT (Helena Biosciences, Royaume-Uni). Les trois kits produisent des résultats corrélés à la méthode de référence (CEofix : $R^2 = 0,972$; Capillarys : $R^2 = 0,996$; V8 CDT : $R^2 = 0,979$) [1]. Il a néanmoins été noté que les kits Capillarys et V8 CDT présentaient un biais négatif par rapport à la méthode de référence.

Concernant les interférences classiques des tests à mesure optique, une concentration d'hémoglobine supérieure à 1,5 g/l interfère significativement avec la mesure de la CDT par CE, alors que la bilirubine (jusqu'à 256 $\mu\text{mol/l}$), les triglycérides (jusqu'à 9,4 mmol/l) et le cholestérol (jusqu'à 10,8 mmol/l) ne semblent pas influencer les résultats [21]. Par ailleurs, la CE souffre des mêmes interférences propres à la mesure de la CDT que la HPLC : polymorphismes de la Tf (Fig. 2) et certaines hépatopathies. Concernant les hépatopathies, la CE semble particulièrement sensible aux anomalies de glycosylation décrites plus haut (bloc 2-3, notamment), rendant les profils ininterprétables. La réanalyse par HPLC selon la méthode de référence, qui repose sur un temps d'analyse allongé permettant une meilleure séparation des pics, semble capable de produire des profils interprétables dans un certain nombre de cas [22-24]. Enfin, il existe des interférences plus spécifiques à la CE, liées à la mesure non-spécifique des liaisons peptidiques à 200 nm : la fraction C_3 du complément ou les immunoglobulines monoclonales peuvent, par exemple, perturber l'interprétation des profils. Des techniques permettant de soustraire ces interférents avant réanalyse ont été proposées [25-27].

Immunonéphélométrie

Une troisième technique de mesure de la CDT est l'immunonéphélométrie, avec un kit disponible sur le marché : le kit N Latex (Siemens Healthineers, Allemagne). Cette technique repose sur la reconnaissance des glycoformes 2-sialo et 0-sialoTf par un anticorps monoclonal spécifique des sites d'attache (libres) des chaînes N-glycanes sur la protéine [28]. Ainsi, l'anticorps ne reconnaît pas la Tf avec chaînes N-glycanes présentant une maturation incomplète (exemple : 3-sialoTf). Le kit comporte également un anticorps polyclonal reconnaissant la Tf totale, permettant de produire un résultat de CDT en pourcentage. À l'inverse des tests décrits précédemment, le fer de l'échantillon est ici chélaté avant mesure, puisque la Tf chargée en fer lie moins bien les anticorps monoclonaux. L'étude initiale de mise au point du kit ainsi qu'une étude ultérieure ont noté l'existence d'une surestimation de la CDT dans les échantillons avec Tf totale basse (< 1,4 g/l) [28, 29]. Une interférence de la lipémie dans certains échantillons a également été notée. Par ailleurs, le kit N Latex a été comparé à la méthode de référence par le groupe de travail CDT de l'IFCC, montrant des résultats corrélés à la méthode de référence ($R^2 = 0,989$), associés néanmoins à la présence d'un biais systématique [1].

Un intérêt notable du N Latex est son insensibilité à la quasi-totalité des polymorphismes de la Tf [28]. Cependant, d'exceptionnels variants affectant les sites de liaison des chaînes N-glycanes normalement reconnus par l'anticorps monoclonal peuvent entraîner une sous-estimation de la CDT [30]. La détermination de la CDT avec ce kit peut également être perturbée en cas d'hépatopathie, une étude ayant noté un fort taux de faux positifs chez les patients cirrhotiques, même chez ceux avec une concentration de Tf totale supérieure à 1,4 g/l [29]. Une autre étude a également relevé l'existence de faux positifs dans des cas d'hépatopathies non cirrhotiques [31]. Dans ce cas, une réanalyse par HPLC selon la méthode de référence peut être envisagée [29]. Un défaut évident du kit est qu'il ne produit pas de profil des glycoformes, contrairement à la CE et à la HPLC, entraînant une perte d'informations, notamment quant à la nature des glycoformes en excès.

Valeurs de référence, seuils décisionnels

Historiquement, les valeurs de référence et, a fortiori, les seuils décisionnels, ont été déterminés pour chaque technique de mesure de la CDT ; cependant, le raccordement à la méthode de référence HPLC permet dorénavant l'utilisation de seuils communs pour le dosage de la CDT_{IFCC}, quelle que soit la technique. Concernant la méthode de référence IFCC par HPLC, le groupe de

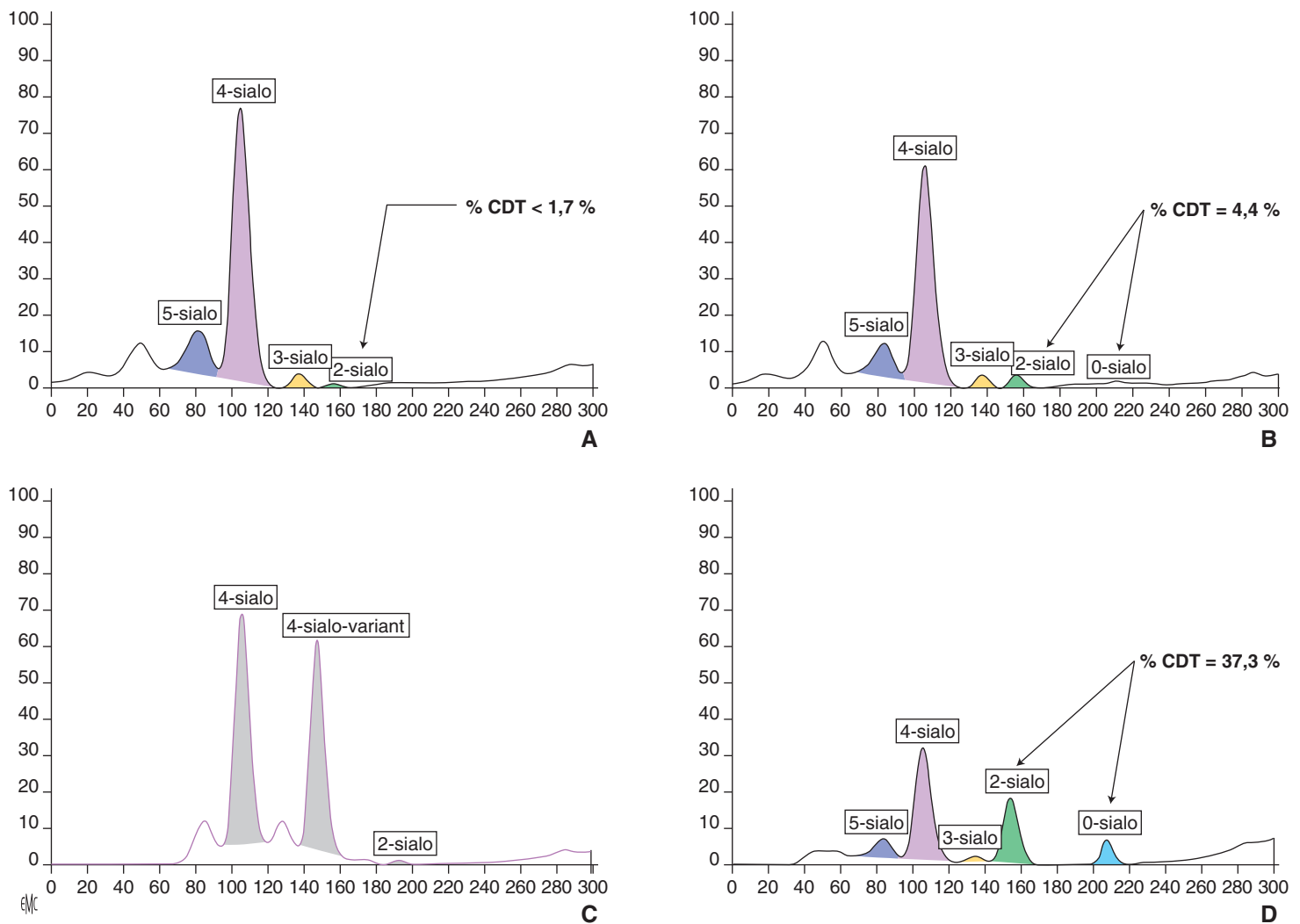


Figure 2. Profils de la transferrine en électrophorèse capillaire. Chez les individus non éthyliques (A), la 4-sialoTf est largement majoritaire. La 3-sialoTf représente moins de 6 %, et la 2-sialoTf, correspondant à la transferrine désialylée (CDT), est inférieure à 1,7 %. En situation d'alcoolisme chronique (B), la CDT, correspondant à la somme des pourcentages de 2-sialoTf et de 0-sialoTf, est supérieure à 1,7 %. En cas de variant protéique de la Tf (C), la forme 4-sialoTf additionnelle (issue du variant), peut gêner l'interprétation du profil et la détermination de la CDT. En cas de désordre congénital de la glycosylation de type 1 (D) ou de galactosémie/fructosémie non traitée diététiquement, la CDT est classiquement très pathologique, pouvant suggérer à tort une situation d'éthylisme.

travail CDT, s'appuyant sur deux études suédoises, menées respectivement chez 132 témoins et chez 5000 individus « tout-venant », a proposé une borne haute (95^e percentile) des valeurs de référence à 1,7 % [1, 3]. En incluant l'incertitude de mesure, le groupe a également proposé un seuil décisionnel à 2,0 % aux fins médico-légales. Concernant les kits commerciaux, une littérature abondante au sujet des valeurs de référence et des seuils décisionnels est caractérisée par l'emploi de méthodologies analytiques et statistiques variables [28, 32-35]. Ces seuils ne seront pas détaillés ici, du fait de la nécessité de leur réadaptation après calibration, face à la méthode de référence IFCC [1].

L'utilisation de techniques standardisées CDT_{IFCC} présente de nombreux avantages :

- elle évite les erreurs d'interprétation des résultats dues à la diversité des valeurs de référence des différentes techniques. Cela est particulièrement important dans un cadre médico-légal (médecine du travail, commissions départementales) ;
- les calibrations qu'elle nécessite réduisent de moitié la variabilité interlaboratoires pour la technique CE Sebia (largement la plus utilisée en France aujourd'hui) ;
- elle permet une comparaison aisée de résultats obtenus, à des moments différents, dans des laboratoires différents.

En pratique, les techniques commerciales HPLC Recipe (CDT_{IFCC} Recipe = 0,977 x RefMet - 0,028) et Chromsystems (CDT_{IFCC} Chromsystems = 1,033 x RefMet - 0,145) sont alignées sur la méthode de référence (RefMet) et fournissent des résultats

exprimés en CDT_{IFCC}. La technique CE de Sebia doit être étalonnée spécifiquement pour être alignée sur la méthode de référence (CDT_{IFCC} Sebia = 0,950 x RefMet + 0,144). La technique immunonéphélométrique N Latex nécessite l'utilisation d'un facteur de conversion (CDT_{IFCC} N Latex = 1,072 x RefMet - 0,145) [28]. Ainsi, pour une valeur de CDT de 2,0 %, les résultats des différentes techniques du commerce s'échelonnent entre 1,88 % et 2,04 %. Concernant la technique immunonéphélométrique, il faut considérer que les résultats sont anormalement augmentés quand la valeur de la transferrine totale est inférieure à 1,4 g/l. En pratique, un résultat au-delà de la valeur de référence sera dans ce cas possiblement entaché d'erreur. Cette situation ne sera pas rare dans les cirrhoses et, d'une façon générale, dans les affections à l'origine d'une diminution de la transferrine sérique. Les autres techniques HPLC et CE n'ont pas démontré (à ce jour) qu'elles fournissaient des résultats alignés sur la méthode de référence.

Considérations postanalytiques

Facteurs environnementaux, anthropométriques et sanitaires impactant la CDT

Chez les sujets non alcooliques, la CDT n'est pas significativement influencée par l'indice de masse corporelle (IMC), l'ancestralité (hors polymorphismes), l'âge, le genre ou le tabagisme [9]. D'exceptionnels cas de sujets supposés abstinents et

diabétiques ou traités par antiépileptiques inducteurs enzymatiques, et présentant une 2-sialoTf élevée, ont été rapportés [12]. Une inflammation, même importante, ne semble pas influencer la CDT déterminée par HPLC, la CE restant théoriquement soumise au risque d'interférence par la fraction C₃ du complément, et le N Latex au risque d'hypotransferrinémie [12]. La grossesse est un facteur avéré d'augmentation de la CDT, en lien avec des modifications de la glycosylation (polyantennarité) de la Tf, et les femmes au troisième trimestre de grossesse peuvent présenter des valeurs de CDT autour du seuil décisionnel, même en situation d'abstinence [36, 37]. La CDT rejoindra les valeurs pré-grossesse dans les semaines suivant l'accouchement [36]. Chez les sujets éthyliques, plusieurs études soulignent une moindre sensibilité de la CDT chez les femmes que chez les hommes, chez les individus obèses que chez les non obèses, et chez les non-fumeurs que chez les fumeurs [38-40]. Ainsi, la relation « dose-effet » entre la consommation d'alcool et la CDT semble varier selon divers paramètres, chez les sujets non abstinents. Cependant, il est important de noter la variabilité des méthodes analytiques et statistiques employées dans ces études. Une réévaluation sur de larges cohortes et selon la méthode de référence IFCC serait souhaitable pour conclure sur les effets de ces paramètres « extérieurs » sur les performances de la CDT. À titre d'exemple, une étude menée avec la méthode de référence IFCC n'a pas retrouvé de différences significatives de CDT en fonction du tabagisme chez des individus consommateurs d'alcool [9].

Transferrine désialylée et éthylysme

La CDT est un marqueur de consommation chronique d'alcool, avec une demi-vie estimée à deux semaines environ [41, 42], et présentant une relation positive avec la quantité d'alcool consommée [43]. La CDT semble s'élever chez la majorité des individus à partir d'une consommation seuil de 40 g/j sur plusieurs mois. En-deçà de cette consommation, la réponse est variable selon les individus [43]. Il est important de noter qu'une consommation d'alcool ponctuelle, même conséquente, ne semble pas significativement élever la CDT chez les sujets non éthyliques [44].

Dans le contexte du dépistage de l'éthylysme, une littérature abondante a montré que la CDT utilisée seule offre de meilleures performances que les marqueurs conventionnels de l'éthylysme (GGT, ALAT, ASAT, VGM). Une étude menée chez 1387 sujets abstinents ou consommant des quantités variables d'alcool a montré que la 2-sialoTf mesurée par HPLC présentait une bien meilleure aire sous la courbe ROC (*receiver operating characteristic*) (0,83 pour les hommes ; 0,82 pour les femmes) que l'activité GGT (0,69) [9]. Une autre étude incluant 136 sujets, dont des individus abstinents, éthyliques ou avec une hépatopathie non alcoolique, a récemment montré que la CDT mesurée par CE (Sebia) présentait une meilleure aire sous la courbe ROC (0,92) que l'activité GGT (0,86), mais aussi que les activités ASAT (0,74), ALAT (0,62) et le VGM (0,75) [45].

La combinaison de la CDT avec d'autres marqueurs peut offrir un surcroît de performances diagnostiques : une étude incluant 251 sujets, dont des individus éthyliques ou abstinents, a montré qu'un paramètre composite GGT-CDT offrait une bien meilleure sensibilité (90 %) que les deux marqueurs dosés indépendamment (CDT : 63 % ; GGT : 58 %), pour une spécificité comparable (GGT-CDT : 98 % ; CDT : 98 % ; GGT : 99 %) [46]. De même, une autre étude a montré qu'un score incluant CDT, VGM, activités ALAT et ASAT offrait une meilleure aire sous la courbe ROC (0,83) que chacun de ces marqueurs considéré indépendamment (CDT : 0,53 ; VGM : 0,69 ; ALAT : 0,79 ; ASAT : 0,55) [47]. Dans cette étude, le score a été développé sur un échantillon de 482 sujets abstinents ou éthyliques et a été validé sur un échantillon de 175 sujets abstinents ou éthyliques. Enfin, il est à noter que la CDT peut conserver un intérêt dans le dépistage de l'éthylysme chez des patients avec hépatopathie : une étude menée chez 364 sujets, dont des contrôles non éthyliques et des patients avec hépatopathies alcooliques ou non, a montré que la CDT était plus spécifique de l'hépatopathie d'origine alcoolique (hépatites : 88,2 % ; cirrhoses : 70,0 %) que la GGT (52,9 % ; 35,0 %) et le VGM (73,5 % ; 44,4 %) [48]. Une autre étude a proposé l'association de la CDT avec

les scores de fibrose et stéatose hépatiques (FibroTest/StéatoTest) pour obtenir de meilleures performances diagnostiques [49].

Dans le contexte du dépistage de la rechute au cours du sevrage alcoolique, la CDT utilisée seule semble également plus performante que les marqueurs conventionnels de l'éthylysme. Une étude menée chez 101 individus éthyliques en cure d'abstinence pendant 6 mois a montré que la CDT offrait de meilleures performances que la GGT dans la détection des rechutes (valeur prédictive positive [VPP] CDT = 76,2 % ; VPP GGT = 32,9 %) [50]. En particulier, les auteurs ont noté qu'en raison d'une demi-vie plus courte, la CDT offrait de bien meilleures performances que la GGT au cours des 2 premiers mois de cure, cette dernière restant élevée même chez les abstinents. Une autre étude a cependant montré que le phosphatidyléthanol offrait des performances encore supérieures à celles de la CDT, dans une cohorte de 40 individus éthyliques en cure d'abstinence pendant 2 ans [51].

Dans le contexte du dépistage du syndrome d'alcoolisation fœtale, une étude menée chez 1936 mères lors de leur première visite gestationnelle (à 10-15 semaines de grossesse), a montré que le score GGT-CDT offrait une meilleure aire sous la courbe ROC (0,87) que l'activité GGT seule (0,82), la CDT seule (0,78) ou l'éthylglucuronide (0,58), pour prévoir la naissance d'un enfant atteint [52].

Il est important de relever que les combinaisons de biomarqueurs décrites ci-dessus sont expérimentales et n'ont pas été à ce jour validées pour une utilisation en pratique courante en clinique. Les gains intéressants de sensibilité sont parfois contrebalancés par des pertes de spécificité par rapport à l'usage de la CDT seule. De plus, ces combinaisons ont été développées dans des populations données avec des techniques données, et leur transposabilité reste à démontrer.

Transferrine désialylée et désordres congénitaux de la glycosylation

Les CDG sont des maladies génétiques rares, majoritairement autosomiques récessives, affectant la synthèse, la fixation ou la maturation des chaînes glycanes portées par des protéines et/ou des lipides. Ces maladies, découvertes dans les années 1980, sont cliniquement hétérogènes et associent typiquement des troubles neurologiques, hépatiques, cutanés, et des dysmorphies, illustrant l'importance des voies de la glycosylation, notamment lors de l'embryogenèse [53]. Avec plus de 160 sous-types décrits, les CDG concernent aujourd'hui toutes les voies de glycosylation (N-glycosylation, O-glycosylation, glycosaminoglycanes, ancres glycosylphosphatidylinositol ...). Initialement, les CDG ont été définis sur la base d'un défaut du profil d'isoélectrofocalisation (IEF) de la Tf sérique [54]. Dans ce contexte, deux types de CDG ont pu être schématiquement distingués : les CDG de type 1 (CDG-I), caractérisés par l'augmentation des pourcentages des formes 2-sialo et 0-sialoTf (traduisant un défaut de synthèse des chaînes N-glycanes avant leur fixation à la protéine), et les CDG de type 2 (CDG-II), montrant classiquement une augmentation des pourcentages des formes 3-sialo, 2-sialo, 1-sialo et 0-sialoTf (traduisant un défaut de maturation des chaînes N-glycanes après leur fixation à la Tf) [55]. Ainsi, compte tenu de la définition de la CDT (pourcentage de 2-sialoTf + pourcentage de 0-sialoTf), cet analyte peut présenter, après séparation par HPLC ou CE, et en l'absence d'éthylysme chronique, des valeurs anormalement élevées dans les CDG-I (Fig. 2) comme dans les CDG-II. Dans la grande majorité des cas, ces situations se rencontrent chez des patients jeunes et dans un contexte clinique de maladie héréditaire du métabolisme, permettant de rapidement exclure l'alcoolisme. Néanmoins, quelques études décrivent la découverte fortuite de cas avérés de CDG chez des patients adultes peu ou non symptomatiques [56], cela souvent dans un contexte professionnel (embauche, licenciement) ou médical (permis de conduire) de dépistage de l'éthylysme. Cette situation peut être à l'origine de graves conséquences sociales. Il est important de noter que, dans de telles situations cliniques ambiguës, la mesure de la CDT par le test immunonéphélométrique N Latex (reconnaissant les sites inoccupés de N-glycosylation de la Tf, n'est théoriquement pas augmentée en cas de CDG-II (chaînes présentes mais immatures). À l'inverse, en cas de CDG-I, la mesure de la CDT par le

test N Latex reste augmentée, au même titre qu'avec la HPLC ou la CE.

Transferrine désialylée et fructosémie/galactosémie

Les formes dites « classiques » de la fructosémie (OMIM #229600) et de la galactosémie (OMIM #230400) correspondent respectivement à des déficits enzymatiques en fructose-1-phosphate aldolase et en galactose-1-phosphate uridylyltransférase. Ce sont des maladies héréditaires du métabolisme, autosomiques récessives, à l'origine de l'accumulation intracellulaire de fructose-1-phosphate (Fru-1P) pour la fructosémie et de galactose-1-phosphate (Gal-1P) pour la galactosémie. Ces sucres phosphorylés en excès peuvent se révéler toxiques pour les cellules et être notamment à l'origine de signes cliniques neurologiques et hépatiques graves. Ces deux maladies sont traitables par éviction alimentaire stricte du fructose pour la fructosémie et du galactose pour la galactosémie. Pour des raisons non-clairement élucidées (inhibitions enzymatiques ?), les accumulations cellulaires de Fru-1P et de Gal-1P peuvent être associées, en l'absence d'éviction alimentaire rapide, à des anomalies marquées de la N-glycosylation à l'origine de profils de la Tf très évocateurs de CDG-I chez des patients jeunes [57]. Chez des patients plus âgés, dans les cas d'une symptomatologie souvent frustrée, ces anomalies de la glycosylation de la Tf peuvent être interprétées à tort pour de l'éthylisme avec, ici aussi, des conséquences socioprofessionnelles graves. Notamment, il a été rapporté des cas de fructosémie considérées à tort comme de l'éthylisme chez des patients adultes ayant adapté naturellement leur régime alimentaire du fait d'un dégoût des fruits et des aliments sucrés, signe observé dans cette pathologie [58]. Ainsi, en cas de CDT élevée (voire très élevée) dans un contexte douteux d'éthylisme, ou en cas de profil de la Tf évocateur de CDG-I, souvent chez des patients jeunes, fructosémie et galactosémie doivent être formellement exclues par un laboratoire spécialisé.

Conclusion

La CDT a acquis ses lettres de noblesse pour ses applications dans l'éthylisme, et les biomarqueurs développés depuis, dans cette indication, n'ont pas remis en question ses qualités intrinsèques (accessibilité, sensibilité, spécificité). Bien que la définition précise de l'analyte et de son seuil de référence aient été source de nombreux questionnements, les travaux de l'IFCC ont permis d'y répondre, et l'élaboration d'une méthode de référence a été une avancée majeure pour la standardisation du dosage. Les laboratoires réalisant l'analyse ont dorénavant la possibilité de s'y raccorder, pour garantir une bonne comparabilité interlaboratoires.

Devant une valeur de CDT augmentée, l'analyse du profil des glycoformes de la Tf est indispensable, car elle apporte une aide au diagnostic différentiel et permet parfois de mettre en évidence une interférence analytique ou un variant. Dans les pathologies génétiques de la glycosylation, elle est également indispensable pour permettre le typage de la maladie (CDG-I/CDG-II ; exclusion de la fructosémie/galactosémie) et pour orienter le diagnostic moléculaire.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- Schellenberg F, Wielders J, Anton R, Bianchi V, Deenmamode J, Weykamp C, et al. FCC approved HPLC reference measurement procedure for the alcohol consumption biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT): Its validation and use. *Clin Chim Acta* 2017;**465**:91–100.
- Raynor A, Raulet-Bussian C, Verel L, Plouviez G, Bruneel A. Capillary zone electrophoresis of transferrin and EDTA samples in congenital disorders of glycosylation screening: CaNOT do, really? *Clin Chim Acta* 2021;**519**:92–3.
- Helander A, Husa A, Jeppsson JO. Improved HPLC method for carbohydrate-deficient transferrin in serum. *Clin Chem* 2003;**49**:1881–90.
- Appenzeller BMR, Wennig R. Altered distribution of transferrin isoforms according to serum storage conditions. *Clin Chem* 2005;**51**:2159–62.
- Weykamp C, Wielders J, Helander A, Anton RF, Bianchi V, Jeppsson JO, et al. Harmonization of measurement results of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin by use of the toolbox of technical procedures of the International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results. *Clin Chem* 2014;**60**:945–53.
- Rainio J, Ahola S, Kangastupa P, Kultti J, Tuomi H, Karhunen PJ, et al. Comparison of ethyl glucuronide and carbohydrate-deficient transferrin in different body fluids for post-mortem identification of alcohol use. *Alcohol Alcohol* 2014;**49**:55–65.
- Jeppsson JO, Arndt T, Schellenberg F, Wielders JP, Anton RF, Whitfield JB, et al. Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: I. Analyte definition and proposal of a candidate reference method. *Clin Chem Lab Med* 2007;**45**:558–62.
- Flahaut C, Michalski JC, Danel T, Humbert MH, Klein A. The effects of ethanol on the glycosylation of human transferrin. *Glycobiology* 2003;**13**:191–8.
- Bergström JP, Helander A. Influence of alcohol use, ethnicity, age, gender, BMI and smoking on the serum transferrin glycoform pattern: implications for use of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as alcohol biomarker. *Clin Chim Acta* 2008;**388**:59–67.
- Helander A. Absolute or relative measurement of carbohydrate-deficient transferrin in serum? Experiences with three immunological assays. *Clin Chem* 1999;**45**:131–5.
- Stewart SH, Comte-Walters S, Bowen E, Anton RF. Liver disease and HPLC quantification of disialotransferrin for heavy alcohol use: a case series. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;**34**:1956–60.
- Bergström JP, Helander A. HPLC evaluation of clinical and pharmacological factors reported to cause false-positive carbohydrate-deficient transferrin (CDT) levels. *Clin Chim Acta* 2008;**389**:164–6.
- Arndt T, Meier U, Nauck M, Gressner AM. Primary biliary cirrhosis is not a clinical condition for increased carbohydrate-deficient transferrin: experience with four independent CDT analysis methods. *Clin Chim Acta* 2006;**372**:184–7.
- de Wolf HK, Huijben K, van Wijnen M, de Metz M, Wielders JPM. A novel C2 transferrin variant interfering with the analysis of carbohydrate-deficient transferrin. *Clin Chim Acta* 2011;**412**:1683–5.
- Albahri Z, Marklová E, Vaníček H, Mínxová L, Dédek P, Skálová S. Genetic variants of transferrin in the diagnosis of protein hypoglycosylation. *J Inherit Metab Dis* 2005;**28**:1184–8.
- Yoo G, Kim J, Yoon KJ, Lee JH. The characteristics of transferrin variants by carbohydrate-deficient transferrin tests using capillary zone electrophoresis. *J Clin Lab Anal* 2018;**32**:e22451.
- Kasvosve I, Delanghe JR, Gomo ZA, Gangaidzo IT, Khumalo H, Wuyts B, et al. Transferrin polymorphism influences iron status in blacks. *Clin Chem* 2000;**46**:1535–9.
- Sakhi S, Cholet S, Wehbi S, Isidor B, Cogne B, Vuillaumier-Barrot S, et al. MAN1B1-CDG: three new individuals and associated biochemical profiles. *Mol Genet Metab Rep* 2021;**28**:100775.
- Tagliaro F, Crivellente F, Manetto G, Puppi I, Deyl Z, Marigo M. Optimized determination of carbohydrate-deficient transferrin isoforms in serum by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis* 1998;**19**:3033–9.
- Bortolotti F, Sorio D, Bertaso A, Tagliaro F. Analytical and diagnostic aspects of carbohydrate deficient transferrin (CDT): a critical review over years 2007–2017. *J Pharm Biomed Anal* 2018;**147**:2–12.
- Marinova M, Artusi C, Baggio S, Zaninotto M, Plebani M. First evaluation of a multi-capillary electrophoresis CDT assay on Helena Biosciences' V8 analyser. *Clin Biochem* 2014;**47**:228–32.
- Veronesi A, Rota C, Trenti T, Cariani E. Carbohydrate-deficient transferrin determination in a clinical setting: consistency between capillary electrophoresis assays and utility of HPLC as a confirmatory test. *J Clin Lab Anal* 2016;**30**:494–9.
- Veronesi A, Cariani E, Trenti T, Rota C. Carbohydrate-deficient transferrin: utility of HPLC in handling atypical samples uninterpretable by capillary electrophoresis. *Alcohol Alcohol* 2019;**54**:510–5.
- Kenan N, Husand S, Helander A. Importance of HPLC confirmation of problematic carbohydrate-deficient transferrin (CDT) results from a multicapillary electrophoresis routine method. *Clin Chim Acta* 2010;**411**:1945–50.
- Lanz C, Falmagne JB, de l'Escaille F, Marti U, Thormann W. Determination of carbohydrate-deficient transferrin in human serum with capillary zone electrophoresis. Sample preparation strategies for the removal of interferences caused by increased levels of immunoglobulins. *J Chromatogr A* 2008;**1206**:33–40.
- Beisler AT, Kelly RH, Landers JP. Circumventing complement C3 interference in the analysis of carbohydrate-deficient transferrin in fresh serum. *Anal Biochem* 2000;**285**:143–50.

- 600 [27] Kuroda Y, Hamaguchi R, Moriyama K, Tanimoto T, Haginaka J. Improved
601 capillary electrophoresis method for the analysis of carbohydrate-deficient
602 transferrin in human serum, avoiding interference by complement C3. *J*
603 *Pharm Biomed Anal* 2013;**76**:81–6.
- 604 [28] Delanghe JR, Helander A, Wielders JP, Pekelharing JM, Roth HJ, Schel-
605 lenberg F, et al. Development and multicenter evaluation of the N latex
606 CDT direct immunonephelometric assay for serum carbohydrate-deficient
607 transferrin. *Clin Chem* 2007;**53**:1115–21.
- 608 [29] Gonzalo P, Pecquet M, Bon C, Gonzalo S, Radenne S, Augustin-Normand
609 C, et al. Clinical performance of the carbohydrate-deficient transferrin
610 (CDT) assay by the Sebia CapillaryS2 system in case of cirrhosis. Interest
611 of the Bio-Rad %CDT by HPLC test and Siemens N-Latex CDT kit as
612 putative confirmatory methods. *Clin Chim Acta* 2012;**413**:712–8.
- 613 [30] Grahn A, Bengtson P, Eklund E, Asin-Cayuella J. A novel mutation on the
614 transferrin gene abolishes one N-glycosylation site and alters the pattern
615 of transferrin isoforms, mimicking that observed after excessive alcohol
616 consumption. *Clin Biochem* 2016;**49**:511–3.
- 617 [31] Chrostek L, Cylwik B, Gruszewska E, Panasiuk A, Szmitkowski M. N-
618 Latex CDT results in liver diseases. *Alcohol Alcohol* 2012;**47**:428–32.
- 619 [32] Schellenberg F, Mennetrey L, Girre C, Nalpas B, Pagès JC. Automated mea-
620 surement of carbohydrate-deficient transferrin using the Bio-Rad %CDT
621 by the HPLC test on a variant HPLC system: evaluation and comparison
622 with other routine procedures. *Alcohol Alcohol* 2008;**43**:569–76.
- 623 [33] Schellenberg F, Wielders JPM. Evaluation of capillary electrophoresis
624 assay for CDT on SEBIA's CapillaryS System: intra and inter laboratory pre-
625 cision, reference interval and cut-off. *Clin Chim Acta* 2010;**411**:1888–93.
- 626 [34] Jacobs LHH, Te Stroet RM, Demir AY. Evaluation of carbohydrate-deficient
627 transferrin measurements on the V8 capillary electrophoresis system and
628 comparison with the IFCC approved HPLC reference method and N-Latex
629 immunonephelometric assay. *Clin Chem Lab Med* 2021;**59**:533–9.
- 630 [35] Bortolotti F, Trevisan MT, Micciolo R, Canal L, Vandoros A, Palmbach
631 TM, et al. Re-assessment of the cut-off levels of Carbohydrate Deficient
632 Transferrin (CDT) for automated immunoassay and multi-capillary electro-
633 phoresis for application in a forensic context. *Clin Chim Acta* 2013;**416**:1–4.
- 634 [36] Kenan N, Larsson A, Axelsson O, Helander A. Changes in transferrin glyco-
635 sylation during pregnancy may lead to false-positive carbohydrate-deficient
636 transferrin (CDT) results in testing for risky alcohol consumption. *Clin*
637 *Chim Acta* 2011;**412**:129–33.
- 638 [37] Bianchi V, Ivaldi A, Raspagni A, Arfini C, Vidali M. Pregnancy and varia-
639 tions of carbohydrate-deficient transferrin levels measured by the candidate
640 reference HPLC method. *Alcohol Alcohol* 2011;**46**:123–7.
- 641 [38] Ridinger M, Köhl P, Gäbele E, Wodarz N, Schmitz G, Kiefer P, et al. Ana-
642 lysis of carbohydrate deficient transferrin serum levels during abstinence.
643 *Exp Mol Pathol* 2012;**92**:50–3.
- 644 [39] Bergström JP, Helander A. Clinical characteristics of carbohydrate-
645 deficient transferrin (% disialotransferrin) measured by HPLC: sensitivity,
646 specificity, gender effects, and relationship with other alcohol biomarkers.
647 *Alcohol Alcohol* 2008;**43**:436–41.
- 648 [40] Whitfield JB, Fletcher LM, Murphy TL, Powell LW, Halliday J, Heath AC,
649 et al. Smoking, obesity, and hypertension alter the dose-response curve and
650 test sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol
651 intake. *Clin Chem* 1998;**44**:2480–9.
- 652 [41] Stibler H, Dahlgren L, Borg S. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT)
653 in serum in women with early alcohol addiction. *Alcohol* 1988;**5**:393–8.
- 654 [42] Behrens UJ, Worner TM, Lieber CS. Changes in carbohydrate-deficient
655 transferrin levels after alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*
1988;**12**:539–44.
- 656 [43] Schellenberg F, Schwan R, Mennetrey L, Loiseaux MN, Pagès JC, Reynaud
657 M. Dose-effect relation between daily ethanol intake in the range 0–70
658 grams and % CDT value: validation of a cut-off value. *Alcohol Alcohol*
659 2005;**40**:531–4.
- 660 [44] Piano MR, Mazzuco A, Kang M, Phillips SA. Binge drinking episodes in
661 young adults: how should we measure them in a research setting? *J Stud*
662 *Alcohol Drugs* 2017;**78**:502–11.
- 663 [45] Liang SS, He Y, Huang ZG, Jia CY, Gan W. Evaluation of the diagnostic
664 utility of carbohydrate-deficient transferrin in chronic alcoholism: results
665 from Southwest China. *Medicine (Baltimore)* 2021;**100**:e24467.
- 666 [46] Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Niemelä O. Comparison of the combi-
667 nated marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol
668 abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol Alcohol*
669 2006;**41**:528–33.
- 670 [47] Tu W, Chu C, Li S, Liangpunsakul S. Development and validation of
671 a composite score for excessive alcohol use screening. *J Investig Med*
672 2016;**64**:1006–11.
- 673 [48] Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schie-
674 mann U, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT),
675 gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythro-
676 cyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in
677 patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and
678 alcoholic origin. *Addiction* 2005;**100**:1477–86.
- 679 [49] Imbert-Bismut F, Naveau S, Morra R, Munteanu M, Ratzju V, Abella A,
680 et al. The diagnostic value of combining carbohydrate-deficient transferrin,
681 fibrosis, and steatosis biomarkers for the prediction of excessive alcohol
682 consumption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;**21**:18–27.
- 683 [50] Schmidt LG, Schmidt K, Dufeu P, Ohse A, Rommelspacher H,
684 Müller C. Superiority of carbohydrate-deficient transferrin to gamma-
685 glutamyltransferase in detecting relapse in alcoholism. *Am J Psychiatry*
686 1997;**154**:75–80.
- 687 [51] Helander A, Péter O, Zheng Y. Monitoring of the alcohol biomarkers
688 PEth, CDT and EtG/EtS in an outpatient treatment setting. *Alcohol Alcohol*
689 2012;**47**:552–7.
- 690 [52] Niemelä O, Niemelä S, Ritvanen A, Gissler M, Bloigu A, Väärämäki M,
691 et al. Assays of gamma-glutamyl transferase and carbohydrate-deficient
692 transferrin combination from maternal serum improve the detection of
693 prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2016;**40**:2385–93.
- 694 [53] Péanne R, de Lonlay P, Foulquier F, Kornak U, Lefeber DJ, Morava E, et al.
695 Congenital disorders of glycosylation (CDG): quo vadis? *Eur J Med Genet*
696 2018;**61**:643–63.
- 697 [54] Jaeken J, van Eijk HG, van der Heul C, Corbeel L, Eeckels R, Eggermont
698 E. Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly
699 recognized genetic syndrome. *Clin Chim Acta* 1984;**144**:245–7.
- 700 [55] Bruneel A, Cholet S, Tran NT, Mai TD, Fenaille F. CDG biochemi-
701 cal screening: where do we stand? *Biochim Biophys Acta Gen Subj*
702 2020;**1864**:129652.
- 703 [56] Helander A, Jaeken J, Matthijs G, Eggertsen G. Asymptomatic phospho-
704 mannose isomerase deficiency (MPI-CDG) initially mistaken for excessive
705 alcohol consumption. *Clin Chim Acta* 2014;**431**:15–8.
- 706 [57] damowicz M, Płoski R, Rokicki D, Morava E, Gizewska M, Mierzevska
707 H, et al. Transferrin hypoglycosylation in hereditary fructose intolerance:
708 using the clues and avoiding the pitfalls. *J Inherit Metab Dis* 2007;
709 **30**:407.
- 710 [58] Giguet B, Bruneel A, Vuillaumier Barrot S, Moirand R, Bardou Jacquet E.
711 Increased carbohydrate deficient transferrin: whisky or candy? *JHEP Rep*
712 2022;**4**:100494.

713 A. Raynor, Interne des Hôpitaux (alexandre.raynor@aphp.fr).
714 E. Lebredonchel, Praticien hospitalier.
715 Service de biochimie, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, AP-HP Nord, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris CEDEX 18, France.

716 A. Bruneel, Maître de conférence des Universités, praticien hospitalier.
717 Service de biochimie, Hôpital Bichat – Claude-Bernard, AP-HP Nord, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris CEDEX 18, France.
718 Inserm UMR1193, Faculté de pharmacie, Université Paris-Saclay, 17, rue des Sciences, bâtiment Henri-Moissan, 91400 Orsay, France.

719 Toute référence à cet article doit porter la mention : Raynor A, Lebredonchel E, Bruneel A. Transferrine désialylée. *EMC - Biologie médicale* 2023;0(0):1-7
720 [Article 90-10-1055-B].
721