

ETUDE COMPARATIVE DE LA PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DES MARQUEURS INDIRECTS D'ALCOOLISATION CHRONIQUE : CDT, GGT ET VGM

COMPARATIVE STUDY OF THE DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF INDIRECT MARKERS OF CHRONIC ALCOHOLISM: CDT, GGT AND VGM

Bah F¹, Sow SMM², Ndiaye I³, Samba OM³, Ba I³, Fall M¹, Guéye PM.²

1. Laboratoire de Toxicologie et Hydrologie de la FMPO de l'UCAD

2. Laboratoire de Biochimie et d'Hématologie du CHU de Fann

3. Centre de Prise en Charge Intégrée des Addictions de Dakar (CEPIAD)

Résumé

Introduction : gamma glutamyl transférase (GGT) et volume globulaire moyen (VGM) sont les marqueurs traditionnels de l'alcoolisation chronique. Depuis plus de 30 ans, la transferrine déficiente en carbohydrate (*carbohydrate deficient transferrin* : CDT), fait partie des outils de diagnostic biologique dans la prise en charge des malades d'alcool. L'objectif général de ce travail était de contribuer à l'amélioration de la prise en charge des sujets alcoolodépendants. De façon plus spécifique cette étude visait à mettre en place le dosage de la CDT par électrophorèse capillaire au niveau du Laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier et Universitaire de Fann afin de mettre à la disposition des praticiens un outil de diagnostic performant dans le repérage et le suivi l'alcoolodépendance.

Matériels et méthodes : la méthodologie a consisté à recruter des patients diagnostiqués alcoolodépendants au Centre de Prise en Charge Intégrée des Addictions de Dakar (CEPIAD) et déterminer le VGM, l'activité GGT et la teneur en CDT. La teneur en CDT a été obtenue par électrophorèse capillaire et les résultats exprimés en pourcentage de transferrine totale. Pour s'assurer de l'absence d'atteinte hépatique l'activité des transaminases a été évaluée.

Résultats : les résultats ont montré que la CDT était beaucoup plus sensible car perturbée chez plus de la moitié des patients contre 40% pour la GGT et 10 % pour le VGM. Chez 100 % des patients consommant plus de 1L d'alcool il y'avait une élévation de la CDT. Il est également apparu qu'en présence d'une hépatite alcoolique objectivée par un rapport ASAT/ALAT > 1, le GGT semblait plus sensible. L'association GGT-CDT offrait une meilleure sensibilité que GGT-VGM ou CDT-VGM. En Conclusion : la CDT est un paramètre très pertinent dans le diagnostic et le suivi des patients alcoolodépendants. Il est plus pertinent de combiner CDT-GGT que GGT-VGM traditionnellement dosés en routine.

Mots clés : CDT, alcoolodépendants, diagnostic biologique

Summary

Introduction: gamma glutamyl transferase (GGT) and mean corpuscular volume (MCV) are the traditional markers of chronic alcoholism. For over 30 years, carbohydrate-deficient transferrin (CDT) has been one of the biological diagnostic tools used in the management of alcohol-dependent patients. The aim of this study was to set up a capillary electrophoresis assay for CDT in the Biochemistry Laboratory of the Fann Hospital and University Centre, in order to provide practitioners with much more effective diagnostic tools for identifying and monitoring alcohol dependence.

Materials and methods: The methodology consisted of recruiting patients diagnosed as alcohol-dependent at the Centre de Prise en Charge Intégrée des Addictions de Dakar (CEPIAD) and determining GMV, GGT activity and CDT content. The CDT content was obtained by capillary electrophoresis and the results expressed as a percentage of total transferrin. To ensure the absence of liver damage, transaminase activity was assessed.

Results: The results showed that CDT was much more sensitive because it was disturbed in more than half the patients, compared with 40% for GGT and 10% for VGM. CDT was elevated in 100% of patients consuming more than 1 litre of alcohol. It also appeared that in the presence of alcoholic hepatitis as evidenced by an ASAT/ALAT ratio > 1, GGT appeared to be more sensitive. The combination of GGT and CDT was more sensitive than either GGT-VGM or CDT-VGM.

Conclusion: CDT was a highly relevant parameter in the diagnosis and monitoring of alcohol-dependent patients. It is more relevant to combine CDT and GGT than GGT and VGM, which are traditionally measured routinely.

Key words: CDT, alcohol dependence, biological diagnosis

Correspondance : Fatoumata Bah,

Laboratoire de Toxicologie et Hydrologie de la FMPO de l'UCAD, Dakar.

Tel : +221 33 824 65 39.

Email : fabah2001@yahoo.fr

Dakar Med. 2023;67(1)

INTRODUCTION

La transferrine désialylée, ou “Carbohydrate-Deficient Transferrin” (CDT) est un composant anormal de la transferrine décrit depuis 1979 dans le sérum de patients éthyliques chroniques, caractérisé par un pHi plus élevé (5,7 à 5,9) comparé à celui de la transferrine (pHi de 5,2 à 5,7). La transferrine est une glycoprotéine dont la fraction glycosylée contient entre autres, quatre molécules d’acide sialique dont la forme prédominante à 90 % chez le sujet sain est la transferrine tétrasialylée. La consommation quotidienne et prolongée de 50-80 g d’alcool modifie la répartition de ses formes moléculaires. La CDT regroupe la proportion des formes a-, mono- et disialylées qui normalement est de 2 % chez le sujet sain.

L’association GGT-VGM a toujours été le dosage de première intention car plus accessible bien que peu spécifiques, Lamy S. [1]. La CDT a été proposée comme marqueur car une corrélation positive a été trouvée entre la concentration de CDT et la consommation d’alcool dans des populations d’éthyliques confirmés, où le taux de CDT est un excellent marqueur de l’imprégnation alcoolique (sensibilité : > 85 %, spécificité : > 90 %), Lamy . [1]. C’est également un bon marqueur de suivi car une consommation quotidienne de 80 g d’alcool pendant une semaine élève le taux de CDT et après sevrage, cette concentration diminue avec une demi-vie de l’ordre de 2 à 3 semaines et redevient normal avec l’abstinence, Schellenberg [2]. Toutefois son dosage en routine

n’est pas effectué au Sénégal. Nous avons donc souhaité participer à l’amélioration de la prise en charge des patients alcoolodépendants se rendant au Centre de Prise en Charge Intégrée des Addictions de Dakar (CEPIAD) par la réalisation de ce travail qui avait pour objectif de mettre en place le dosage de la CDT et valider sa performance diagnostique dans cette population en le comparant aux paramètres d’alcoolisation utilisés en routine chez cette population.

METHODOLOGIE

Type et cadre d’étude

L’étude a été menée au sein du Laboratoire de Biochimie du CHU de Fann en collaboration avec le Laboratoire de Toxicologie et Hydrologie de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d’Odontologie (FMPO) de Dakar et le CEPIAD. Le CEPIAD est une unité du service de psychiatrie de Fann destinée à la lutte contre les stupéfiants et l’amélioration de la santé mentale qui a comme entre autres objectif de faciliter l’accès aux soins aux usagers de stupéfiants dans le but de supprimer ou réduire leur dépendance. Il s’agit d’une étude prospective analytique qui a duré 6 mois (février – juillet 2017) avec approbation du comité d’éthique sous le numéro 0229/2017/CER/UCAD.

Patients

Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir 18 ans ou plus, se rendre en consultation au CEPIAD avec ou sans rendez-vous pour une addiction à l'alcool ou une consommation abusive. Ils devaient donner leur consentement oral éclairé pour participer à l'étude et ne présenter cliniquement aucune pathologie hépatique et/ou grossesse.

Critères de non inclusion

Tout patient consultant pour une autre addiction que l'alcool et présentant cliniquement une pathologie hépatique ou une grossesse étaient non inclus.

Informations sur les habitudes de consommation

Les patients ont été interrogés sur leurs habitudes de consommation d'alcool qui portaient sur le type de boissons et la quantité consommée en litres (l).

Collecte de sang et analyse

Tous les patients correspondant aux critères de sélection ont donné leur consentement pour participer. Le sang est recueilli par ponction veineuse dans des tubes « vacutainer » sans anticoagulant pour la détermination de l'activité du GGT, des transaminases, et le dosage de la CDT. Pour la détermination du VGM par numération formule sanguine (NFS) des tubes avec EDTA ont été utilisés. Les prélèvements ont été effectués après avoir noté le prénom, le nom, âge, quantité moyenne d'alcool (l) consommé par

jour. Les tubes sans anticoagulant ont été centrifugés à 4000 tours pendant cinq minutes, les sérums conservés à -20°C . Toutes les analyses ont été effectuées dans un délai d'un mois.

Les activités enzymatiques (transaminases et GGT) ont été estimées à l'aide d'un analyseur biochimique automatique (Cobas C311, Roche Diagnostics, Allemagne) ; le VGM déterminé à l'aide d'un analyseur automatique de cellules sanguines (Sysmex XS 1000i, Sysmex Europe, France). La teneur en CDT du sérum a été déterminée par l'électrophorèse capillaire en solution libre à l'aide d'un appareil automatique (Minicap, SEBIA, Lisses, France). Le kit Minicap CDT qui permet la séparation en milieu basique (pH 8,8) des différentes isoformes de la transferrine a été utilisé. Il permet d'avoir le profil de la transferrine et la teneur en % de la CDT détectée directement au niveau d'une cellule sur le capillaire par spectrophotométrie d'absorbance à 200 nm par rapport à la quantité totale de transferrine détectée.

Les valeurs de référence sont : CDT < 1,3% : résultat normal ; CDT > 1% et < 1,6% : résultat non conclusif ; CDT > 1,6% : résultat pathologique. Toutes les analyses ont été effectuées conformément aux instructions du fabricant.

Analyse statistique

La saisie des données, la réalisation des tableaux et figures ont été effectuées sur Excel. L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel EPI

Info 7. Les différences ont été considérées comme significatives pour $p < 0,05$.

RESULTATS

Trente et un sujets remplissaient les critères d'inclusion avec 29 hommes (93,55%) et 02 femmes (6,45%). La moyenne d'âge de l'échantillon total est de $39,97 \pm 11,51$ ans (24 à 64ans). Les femmes sont plus jeunes que les hommes mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,45767$). La quantité moyenne d'alcool bu était de $1,85 \pm 1,10$. Ces différents résultats sont consignés dans le tableau I.

Evolution CDT en fonction de la quantité d'alcool bu

La CDT était élevée chez 54,84% et la quantité moyenne d'alcool consommée dans ce groupe était supérieure à la moyenne avec $2,44 \pm 1,10$ L contre $1 \pm 0,53$ L chez les sujets ayant une CDT normale. Ces résultats sont représentés par la figure 1 et le tableau II.

Répartition de la population en fonction des trois paramètres

La comparaison des trois paramètres a montré que la CDT était élevée à environ 54,84% contre 40% pour la GGT et 10% pour le VGM. 38,89% de la population avec GGT et VGM normaux avaient une CDT élevée. Ceux qui avaient une GGT anormal et CDT anormal avec VGM normal étaient de 70% et tous les sujets avec GGT et

VGM anormaux avaient une CDT élevée. Les figures 2 et 3 montrent les différentes répartitions.

Evolution des transaminases

La répartition des sujets en fonction de l'activité des transaminases a montré que 35,5% avaient une activité des transaminases élevée avec un rapport ASAT/ALAT > 1 suggérant une hépatite alcoolique aigue. Sur la figure 4, les résultats montrent que l'activité du GGT était perturbée chez 100% des sujets ayant des transaminases élevées contre environ 85% pour la CDT. Par contre chez les sujets avec activité transaminases normale le pourcentage de sujets avec CDT élevé était supérieur à celui avec activité GGT anormale.

Evolution GGT et CDT en fonction de la quantité d'alcool

Le tableau III présente la quantité d'alcool moyenne qui entraîne une élévation de la CDT comparée à l'activité de la GGT. Avec $2,29 \pm 0,99$ l les valeurs de la CDT sont élevées alors que l'activité GGT est normale.

DISCUSSION

L'étude a été effectuée chez des patients alcooliques chroniques avec une consommation nocive pour la santé. Les résultats ont montré que 54,84% des sujets avaient une CDT élevée et 40% des sujets une activité GGT élevée. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature qui montrent une sensibilité de 55% pour la CDT contre 40% [1- 4].

Tableau I : Caractéristiques générales de la population

	Hommes	Femmes	Total
Nombre	29	02	31
Age moyen	40,38±11,65	34±9,90	39,97±11,51
Quantité alcool moyenne (L)	1,86±1,14	1,75±0,35	1,85±1,10

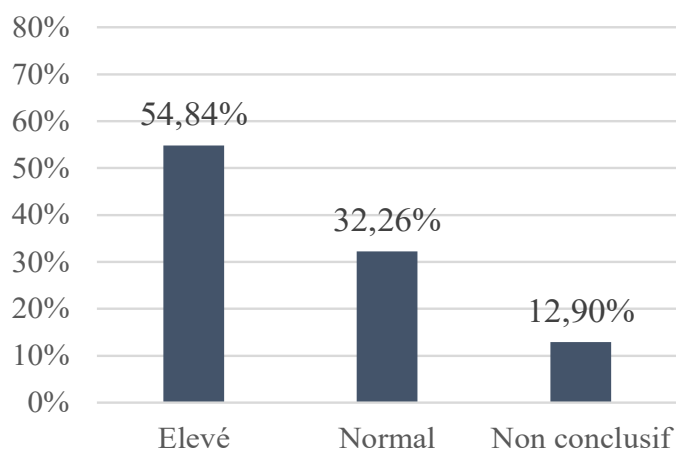


Figure 1 : Evolution de la CDT

Tableau II : Répartition de la CDT en fonction de la quantité d'alcool

	CDT	Quantité alcool (L)
Elevé	17	2,4412±1,10
Non conclusif	04	1,5±0,58
Normal	10	1±0,53

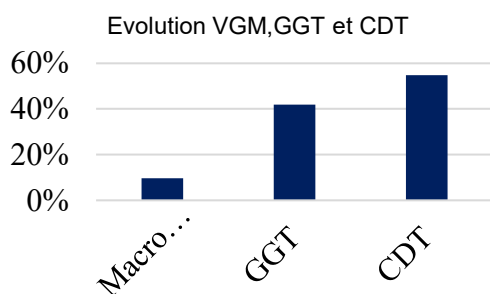


Figure 2 : Elévation des différents paramètres

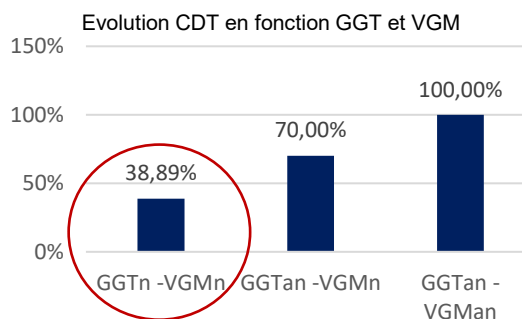


Figure 3 : Elévation CDT en fonction de GGT et VGM

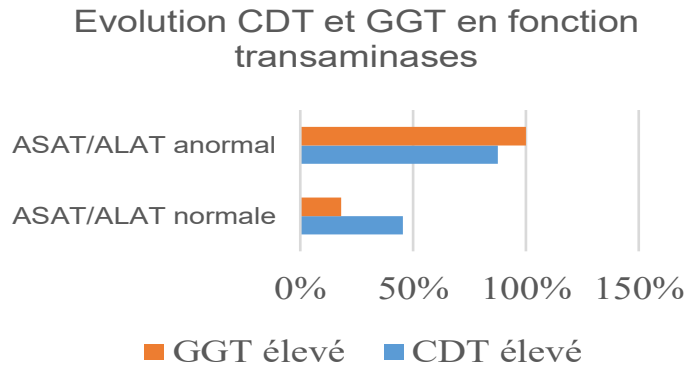


Figure 4 : Evolution CDT et GGT en fonction des transaminases.

Tableau III : Evolution GGT et CDT en fonction quantité alcool (I)

GGT= Normal

Evolution GGT et CDT en fonction quantité alcool (I)

CDT	Moyenne % ± ET
Elevé	2,29± 0,99
Non conclusif	1,33±0,58
Normal	1±0,60

Trente-neuf pourcent (39%) de la population d'étude avaient une activité GGT et un VGM normaux alors que la CDT était anormalement élevée confirmant ainsi que dans ce groupe d'individus la CDT était plus performante comme l'a suggérée l'étude effectuée par Stauber et coll [5] qui a porté sur 199 patients avec abus d'alcool. L'association des trois paramètres a également montré que combiner la détermination de l'activité

du GGT au dosage de la CDT permettait le diagnostic de 70% des sujets donc le couple GGT-CDT augmentait la sensibilité. Des résultats similaires ont été rapportés par Hock et coll [6] ainsi que Shibamoto et coll [7].DT-GGT-VGM identifiait 100% des individus suggérant une plus grande performance de diagnostic. Ces résultats confirment ceux de Mundle et coll. [8].

Par ailleurs plus de 35% de la population présentaient des transaminases élevées avec le

rapport ASAT/ALAT > 1 attestant d'une éventuelle hépatite aiguë, Lamy [1]. Et chez ces sujets, la détermination de l'activité GGT était plus efficace avec une augmentation dans 100% des cas contre 85% pour la CDT. Cette situation est largement décrite dans la littérature, la sensibilité de l'activité GGT serait 70-80% en cas hépatopathie alcoolique contre 40% chez les sujets sans pathologie hépatique [1-4].

Concernant l'influence de la quantité d'alcool, les études ont montré qu'une consommation de 50-80 g d'alcool pur, ce qui correspondait à 0,75 l de vin, 1,5 l de bière et 20 cl de liqueur à 40° entraînait l'augmentation de la CDT [6, 7, 9]. Cette même tendance a été retrouvée dans notre étude, si l'on considère que la boisson la plus consommée par la population est la bière, avec une CDT normale chez les patients consommant en moyenne 1 l d'alcool et des valeurs élevées pour des consommations moyennes supérieures à 1 l. Avec une consommation de 2 L d'alcool l'activité GGT était normale donc pour le repérage précoce de l'abus d'alcool la CDT semble être plus efficace. Le pourcentage de la CDT est donc corrélé à la consommation d'alcool. Ces résultats sont confirmés par les travaux de Suzuki et coll [10]. Cette étude comparative des marqueurs d'alcoolisation retrouve dans son ensemble les résultats d'autres travaux comme celle effectuée par Nalpas et coll. [11].

Les limites de l'étude

-Le faible effectif de patients et donc la faible puissance statistique

-La non quantification en alcool pur de la consommation.

Une quantification en alcool pur aurait été plus pertinente mais nous avons des difficultés à ce niveau car nous n'avons pas le titre de l'alcool consommé. Les patients ne consommaient pas un seul type de boisson par jour et parfois il s'agissait de la boisson artisanale sur laquelle il n'y a aucune indication concernant le degré alcoolique.

CONCLUSION

La CDT apparaît comme un marqueur de choix pour le diagnostic précoce des consommateurs à risque, pour le dépistage des alcoolodépendants avec GGT normale. Elle représente ainsi un véritable outil d'aide au diagnostic des abus d'alcool. La CDT devrait faire partie des marqueurs indirects utilisés en route en pratique clinique dans le diagnostic de l'éthylisme chronique et du suivi.

REFERENCES

1. Lamy S, Sigward J-M, Thibaut F. Outils de mesure utilisés pour évaluer la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis chez la femme enceinte (questionnaires et marqueurs biologiques). PSN. 2014 ;(12):37-50.

- 2. Schellenberg F, Mouray H.** La transferrine déficiente en hydrates de carbone : quoi de neuf 20 ans plus tard ? *Ann de Bio Clin.* 2000;58(3):298-309.
- 3. Schellenberg F, Mouray H.** Les marqueurs biologiques de la consommation d'alcool. *Alcoolog.* 1999;21:417-20.
- 4. Bortolotti F, Sorio D, Bertaso A et al.** Analytical and diagnostic aspects of carbohydrate deficient transferrin (CDT): A critical review over years 2007–2017. *J Pharm Biomed Analysis.* 2018;147:2–12.
- 5. Stauber RE, Stepan V, Trauner M, Wilders-Truschnig M, Leb G, Krejs GJ.** Evaluation of carbohydrate-deficient transferrin for detection of alcohol abuse in patients with liver dysfunction. *Alcohol Alcohol.* 1995;30(2):171-6.
- 6. Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, Horster S, Limmer C, Stecker G, Soyka M.** Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addict.* 2005;100(10):1477-86.
- 7. Shibamoto A, Namisaki T, Suzuki J, Kubo T et al.** Clinical Significance of Gamma-Glutamyltransferase Combined with Carbohydrate-Deficient Transferrin for the Assessment of Excessive Alcohol Consumption in Patients with Alcoholic Cirrhosis. *Medicines (Basel),* 2021;19;8(7):39.
- 8. Mundle G, Munkes J, Ackermann K, Mann K.** Sex differences of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24(9):1400-5.
- 9. Belgherbi S, Mutatayi C, Palle C.** Les repères de consommation d'alcool : les standards mis en question. *OFDT,* 2015 ; 20 p.
- 10. Suzuki T, Eguchi A, Shigefuku R, Nagao S, Morikawa M, Sugimoto K, Iwasa M, Takei Y.** Accuracy of carbohydrate-deficient transferrin as a biomarker of chronic alcohol abuse during treatment for alcoholism. *Hepatol Res.*2021;52(1):120-127.
- 11. Nalpas B, Hispard E, Thepot V et al.** A comparative study between carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase for the diagnosis of excessive drinking in a liver unit. *J Hepatol.* 1997;27:1003-8.