

LA TRANSFERRINE DÉFICIENTE EN HYDRATES DE CARBONE (CDT) : UNE BRÈVE REVUE.

Robert Robitaille, Ph.D.

Résident en biochimie clinique (DEPD)
 Faculté de médecine, Université de Montréal
 Département de biochimie
 Hôpital Maisonneuve-Rosemont
 5415 boul. de L'Assomption
 Montréal, Qc, H1T 2M4.
 rrobitaille.hmr@ssss.gouv.qc.ca

Ce texte a été rédigé à partir d'une dissertation préparée dans le cadre d'un cours universitaire.

INTRODUCTION

L'alcoolisme se définit comme le développement de déviations et de troubles morbides associés à la consommation prolongée de quantités excessives d'alcool. Cette maladie a des répercussions socio-économiques très importantes. Par exemple, il est estimé qu'au Canada l'abus d'alcool a coûté 7,5 milliards de dollars en 1992 résultant de l'application des lois, des coûts directs en soins de santé et de la perte de productivité due à l'absentéisme et à la mortalité prématurée (1). En 1993, un adulte sur 10 (9,2%) a déclaré avoir des problèmes causés par la consommation d'alcool, les plus fréquents se situant au niveau de la santé physique (5,1%) et de la situation financière (4,7%) (1). On estime que la consommation d'alcool a causé 6 503 décès (4 681 hommes et 1 823 femmes) en 1995 et 80 946 hospitalisations (51 765 hommes et 29 181 femmes) en 1995-1996 (1). Les décès étaient surtout dus à des accidents de la route (42% présentaient une alcoolémie et 35% un taux supérieur à la limite légale de 0,08%), à des cirrhoses alcooliques ou à des suicides. La plupart des hospitalisations étaient dues à des chutes accidentelles, au syndrome de dépendance à l'alcool ou à des accidents de la route (1).

L'alcoolisme est une maladie qui peut être difficile à diagnostiquer car elle est souvent asymptomatique. De plus, les alcooliques maîtrisent plutôt bien l'art de dissimuler et de dénier leur dépendance et peuvent ainsi déjouer les épreuves faisant appel à des questionnaires. Lorsqu'il y a des symptômes causés par des dommages généralement irréversibles aux organes, on peut facilement les confondre avec d'autres symptômes de maladies plus communes. Il en résulte que moins de 50% des patients alcooliques qui demandent des soins médicaux sont correctement identifiés par les médecins et ceux qui sont identifiés le sont souvent grâce à leur propre confession (2). Il est donc important de pouvoir compter sur des indicateurs biologiques qui permettent d'évaluer objectivement la consommation d'alcool.

En plus des questionnaires (CAGE, MAST et AUDIT) (2) et des indicateurs biologiques classiques, comme l'éthanol, la gamma-glutamyltransférase (GGT), l'aspartate et l'alanine aminotransférases (AST, ALT) et le volume globulaire moyen (MCV) (2-5), de nouveaux indicateurs biologiques ont été proposés tels que l'AST mitochondriale (2,5), la β -hexosaminidase (2), le 5-hydroxytryptophol (2,5,6), les protéines liées à l'acétaldéhyde (acetaldehyde adducts) (2,58) et la transferrine déficiente en hydrates de carbone (CDT) (2-14). La CDT ressort

de nombreuses études comme étant l'un des meilleurs indicateurs de la consommation d'alcool.

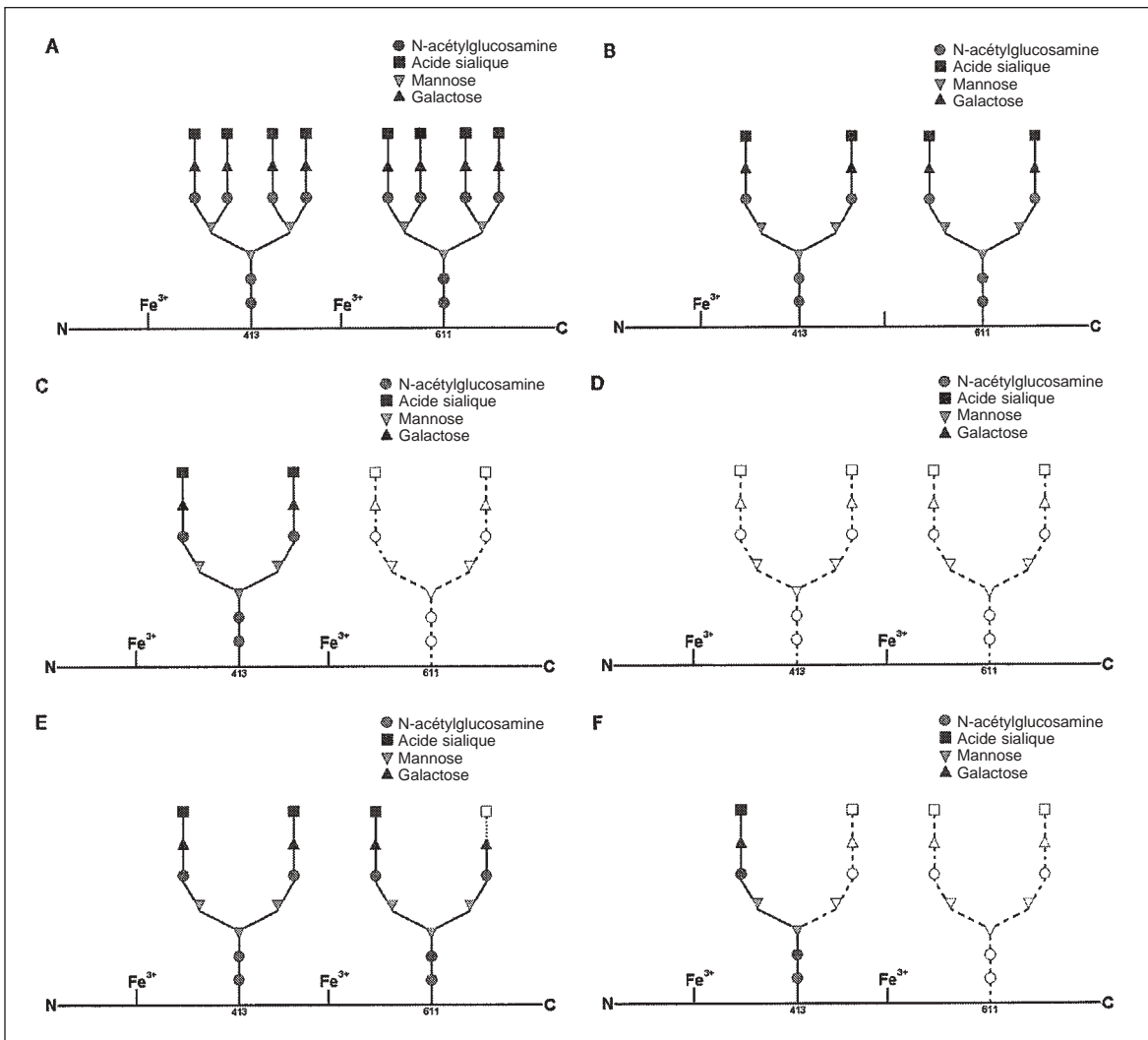
STRUCTURE ET FONCTION DE LA TRANSFERRINE

La transferrine est une glycoprotéine (β_1 -globuline) synthétisée principalement par le foie bien que plusieurs autres sites de synthèse aient été identifiés (production locale par les cellules réticulo-endothéliales, les cellules de Sertoli, les ovaires...). Son poids moléculaire varie de 75,37 à 79,61 kDa. Elle est constituée d'une seule chaîne de 679 acides aminés et est séparée en deux domaines globulaires (N-terminal 1-336 et C-terminal 337-679). Chaque domaine est capable de lier un atome Fe^{3+} et un anion (généralement carbonate ou bicarbonate) ce qui fait de la transferrine le principal transporteur sanguin du fer. Alternativement, la transferrine peut lier divers polycations. Le domaine C-terminal possède deux chaînes glycaniques fixées sur des résidus d'asparagine aux positions 413 et 611. La mesure du taux sérique de la transferrine est surtout utilisée dans le diagnostic différentiel de la malnutrition, de l'inflammation aiguë, de l'infection, des désordres de la fonction rénale et des désordres hématologiques en particulier de l'anémie ferriprive. L'augmentation sérique de la transferrine dans ce type d'anémie s'explique par une augmentation de sa synthèse et son dosage sériel permet de suivre l'efficacité du traitement. Des niveaux élevés de transferrine sont également observés durant la grossesse et lors de la prise d'oestrogènes. La transferrine est une protéine de phase réactionnelle aiguë négative, de sorte que des niveaux abaissés sont associés à l'inflammation ou au développement de tumeurs malignes. Les maladies hépatiques, la malnutrition, et la perte chronique de protéines provoquent aussi une diminution des taux sériques de transferrine.

NIVEAUX D'HÉTÉROGÉNÉITÉ DE LA TRANSFERRINE

La transferrine présente plusieurs niveaux d'hétérogénéité qui influencent son comportement électrophorétique (pI qui varie de 5,2 à 5,9). Le premier niveau d'hétérogénéité se situe sur le plan de la séquence protéique (10,14). Au moins 38 variantes découlant de la substitution d'un ou de plusieurs acides aminés ont été identifiées. Trois types sont observés couramment: le type C (standard), le type B (migration anodique) et le type D (migration cathodique). Seize sous-types sont connus pour le type

Figure 1
Isoformes de la transferrine



A. Octasialo- Fe_2 -transferrine : forme théorique constituée de 2 chaînes glycaniques tétra-antennées. **B.** Tétrasio- Fe_{1N} -transferrine : forme la plus abondante dans le plasma et constituée de 2 chaînes bi-antennées. **C.** Disialo- Fe_2 -transferrine constituée d'une chaîne bi-antennée. La CDT la plus abondante dans le plasma. Elle se lie au récepteur des asialoglycoprotéines et au récepteur de la transferrine. **D.** Asialo- Fe_2 -transferrine : deuxième CDT la plus abondante dans le plasma. Noter l'absence des chaînes glycaniques. Elle se lie au récepteur des asialoglycoprotéines. **E.** Trisialo- Fe_2 -transferrine (est-ce une CDT ?) : noter la dégradation partielle d'une des chaînes glycaniques. Elle se lie au récepteur des asialoglycoprotéines et au récepteur de la transferrine. **F.** Monosialo- Fe_2 -transferrine : une isoforme entrant dans la définition de la CDT. Il faut noter la dégradation partielle de la seule chaîne glycanique. Elle se lie au récepteur des asialoglycoprotéines.

C (C1 à C16) et le sous-type C1 est le plus commun (> 95% de la population caucasienne).

Le second niveau d'hétérogénéité est déterminé par le contenu en fer (10,14). Quatre formes de transferrine peuvent être identifiées : l'apotransferrine (Fe_0 pl = 6,1), les transferrines monofériques (Fe_{1N} pl = 5,8 et Fe_{1C} pl = 5,7 : un fer au niveau des domaines N- et C-terminal respectivement) et la transferrine diférique (Fe_2 pl = 5,4). Chez les individus normaux, le taux moyen de saturation en fer de la transferrine est de 30% et une variation approximative du pl de 0,3 unité pH par atome Fe^{3+} est observée.

Le troisième niveau d'hétérogénéité est déterminé par la présence et la composition des chaînes glycaniques (10,14). Les chaînes sont constituées de résidus Nacétyl-glucosamine, mannose et galactose et peuvent être bi-antennées, triantennées ou tétra-antennées (Figure 1). Elles se terminent par un acide sialique créant une charge négative au bout de chaque branche. Bien, qu'en théorie, la transferrine pourrait posséder de 0 à 8 résidus d'acide sialique (de 0 à 2 chaînes donc de 0 à 8 antennes), les fractions asialo-transferrine, monosialo-transferrine et octasialo-transferrine ne sont pas normalement observées (Figure 1). La tétrasio- Fe_{1N} -transferrine (deux chaînes bi-antennées) est la forme la plus abondante (avec un pl = 5,4; Figure 1B).

Une variation approximative du pI de 0,1 unité pH par molécule d'acide sialique est observée.

DÉFINITION ET STRUCTURE DE LA CDT HUMAINE

De façon courante, la définition de la CDT inclut les isoformes asialo-Fe₂-transferrine (Figure 1D), monosialo-Fe₂-transferrine (Figure 1F) et disialo-Fe₂-transferrine (Figure 1C) car elles ont été initialement identifiées comme les isoformes apparaissant dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients alcooliques (15-18). Un débat entoure l'inclusion de la trisialo-Fe₂-transferrine (Figure 1E) dans la définition de la CDT. L'inclusion de la trisialo-Fe₂-transferrine dans la définition de la CDT est logique car elle contient un acide sialique de moins que la forme standard (tétrasialo-Fe₂-transferrine). Cependant, de récentes études semblent démontrer que la concentration de la trisialo-Fe₂-transferrine n'est pas modulée par la consommation d'alcool (19,20) limitant ainsi sa valeur diagnostique et l'intérêt de l'inclure dans la définition de la CDT. Récemment, Legros et al. (21) ont démontré que du groupe d'isoformes entrant dans la définition de la CDT, seule l'asialo-transferrine possède une sensibilité et une spécificité supérieures à 92%. Ces résultats renforcent l'argumentation croissante en faveur du remplacement du dosage de la CDT (groupe d'isoformes) par celui de l'asialo-transferrine (indicateur unique).

La perte de chaînes glycaniques complètes donne naissance aux isoformes asialo-Fe₂-transferrine (perte des deux chaînes complètes) et disialo-Fe₂-transferrine (présence d'une chaîne bi-antennée et perte d'une chaîne complète). La perte de quelques résidus d'une chaîne glycanique (chaîne partielle) explique la formation de la trisialo-Fe₂-transferrine (deux chaînes bi-antennées dont l'une des antennes est partielle et se termine par un galactose) et de la monosialo-Fe₂-transferrine (Figure 1F).

EFFET DE L'ALCOOL SUR LA SYNTHÈSE DE LA CDT

L'abus d'alcool ne semble pas modifier la synthèse de la chaîne polypeptidique mais plutôt sa glycosylation. Des études *in vitro* chez l'humain et le rat suggèrent fortement que l'éthanol et/ou l'acétaldéhyde issu du catabolisme de l'éthanol diminuent l'activité des enzymes responsables de la glycosylation (10,14,22,23). Ainsi, aux niveaux sérique et hépatique, les activités des mannosyltransférases, galactosyltransférases, N-acétyl-glucosaminyltransférases et sialyltransférases sont diminuées. De plus, au niveau de la membrane des hépatocytes, la présence d'alcool provoque une augmentation de l'activité sialidase qui pourrait être à l'origine d'une désialylation partielle de la transferrine au moment de sa sécrétion ce qui pourrait expliquer les isoformes monosialo-Fe₂-transferrine et trisialo-Fe₂-transferrine (10,14,22,23).

EFFET DE L'ALCOOL SUR LE CATABOLISME DE LA CDT

L'hydrolyse des acides sialiques terminaux de la transferrine est la première étape de son catabolisme. L'alcool joue un rôle dans ce processus puisqu'il augmente les activités des sialidases membranaires et plasmatiques. Deux types de récepteurs

participent au catabolisme de la transferrine, soit le récepteur de la transferrine et le récepteur des asialoglycoprotéines (Figure 2) (14). Le récepteur de la transferrine a une forte affinité pour les chaînes bi-antennées terminées par un résidu acide sialique (forte affinité pour une transferrine avec au moins deux acides sialiques portés par la même chaîne). Il participe au recyclage de la transferrine. Les récepteurs des asialoglycoprotéines reconnaissent le galactose, le N-acétylglucosamine ou le mannose comme résidu terminal. Ils reconnaissent par exemple une chaîne bi-antennée dont l'une des antennes se termine par un résidu autre qu'un acide sialique. Ils favorisent l'élimination de la CDT dans les lysosomes. La composition sanguine en isoformes de la transferrine est donc le reflet de la compétition entre ces deux récepteurs. Cette compétition explique pourquoi la disialo-Fe₂-transferrine, qui comporte une chaîne glycanique bi-antennée, est l'isoforme de la CDT la plus abondante. Étant donné qu'elles devraient être dégradées suite à la liaison aux récepteurs des asialoglycoprotéines, la présence dans le sang des alcooliques des isoformes asialotransferrines et monosialotransferrines démontre que l'alcool perturbe le catabolisme de la CDT en inhibant l'activité des récepteurs des asialoglycoprotéines. Les modifications des chaînes glycaniques augmentent la demi-vie de la protéine qui est de 14 jours pour la CDT comparativement à 7 jours pour la transferrine non modifiée (10).

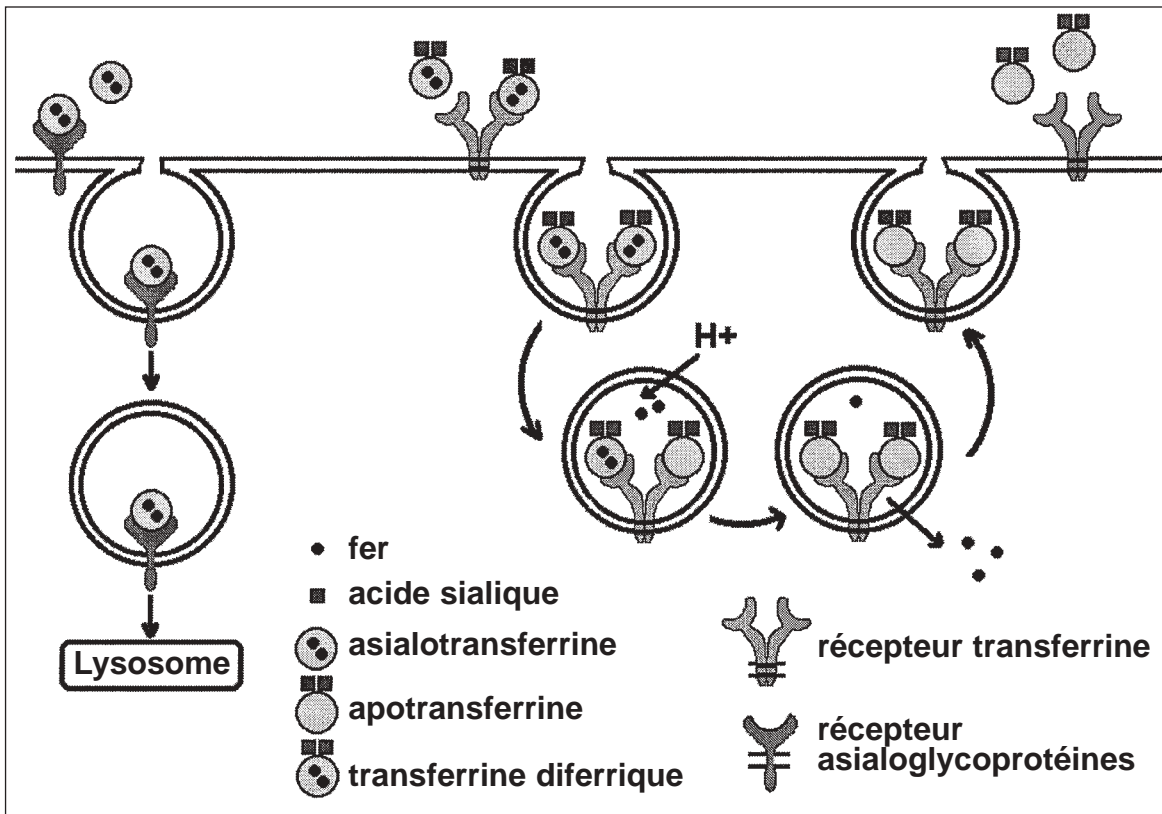
DOSAGE DE LA CDT

La microhétérogénéité de la transferrine, la similarité des isoformes CDT et non CDT et la faible concentration des isoformes CDT font en sorte que le dosage de la CDT est relativement difficile puisqu'il implique la séparation des isoformes CDT des isoformes non CDT et des autres constituants du sérum. La séparation peut se faire soit par chromatographie ou par électrophorèse en uniformisant au préalable le contenu en fer (saturation en fer *in vitro*) puisque des isoformes CDT peuvent avoir le même pI que des isoformes non CDT (par exemple la disialo-Fe₂-transferrine et la tétrasialo-Fe_{1N}-transferrine). La saturation en fer est donc une étape cruciale et explique pourquoi les isoformes mesurées sont toujours diférriques (voir Définition et structure de la CDT humaine). Le dosage des isoformes CDT séparées se fait généralement à l'aide d'une procédure immunologique (immunoessai).

Méthodes électrophorétiques

La méthode initialement utilisée pour identifier et quantifier la CDT est la focalisation isoélectrique (FIE) (16). Bien que difficilement utilisable dans le laboratoire clinique, cette technique présente l'avantage de visualiser chaque fraction et peut même identifier les variantes génétiques sans prétraitement (saturation en fer). Par conséquent, elle est considérée, encore par plusieurs, comme la méthode de référence pour le dosage de la CDT (Tableau 1). La révélation des bandes se fait généralement par coloration des complexes à la suite d'une immunofixation directe ou d'un immunobuvardage de type Western. L'évaluation des bandes se fait par densitométrie. Pour les méthodes quantitatives, les résultats peuvent être exprimés en valeur absolue de disialotransferrine, par le ratio de différentes fractions de la CDT sur la transferrine totale ou par le ratio disialotransferrine/tétrasialotransferrine. En plus de la FIE, des méthodes d'immunoélectrophorèse

Figure 2
Métabolisme et catabolisme des isoformes de la transferrine



Le récepteur de la transferrine reconnaît les isoformes de la transferrine qui sont constituées d'au moins une chaîne glycanique bi-antennée complète (tétrasialotransferrine, trisialotransferrine, disialotransferrine). Après l'internalisation du complexe récepteur-transferrine, la transferrine libère le fer. Le récepteur recycle l'apotransferrine vers le cytoplasme et le cycle recommence. Le complexe récepteur-transferrine peut aussi se diriger vers l'appareil de Golgi afin de corriger ou modifier la glycosylation de la transferrine. Le récepteur des asialoglycoprotéines reconnaît l'absence d'acide sialique sur les isoformes de la transferrine (asialotransferrine, monosialotransferrine, disialotransferrine, trisialotransferrine). L'internalisation du complexe résulte en la dégradation de la CDT dans les lysosomes.

et d'électrophorèse capillaire (24-27) ont été utilisées pour évaluer la CDT (Tableau 1). Les efforts de simplification et d'automatisation des procédés font en sorte que les méthodes d'électrophorèse capillaire et d'électrophorèse capillaire de zone, bien que moins sélectives et sensibles que la FIE, pourraient s'avérer une solution de rechange applicable en laboratoire clinique.

Méthodes chromatographiques

Stibler et al. (15) ont été les premiers à proposer l'utilisation de la chromatographie pour évaluer la CDT. Cette méthode relativement facile a d'ailleurs été adoptée et adaptée par différentes compagnies pour l'utilisation en laboratoire clinique (Tableau 1). Le principe est simple et consiste à séparer les isoformes de la transferrine en utilisant une colonne d'échange d'ions à usage unique, à recueillir la CDT puis à doser la transferrine dans l'éluant. Le dosage peut se faire soit par néphélométrie, turbidimétrie, à l'aide d'un traceur radioactif ou par méthode immunoenzymatique. Les isoformes asialotransferrines, monosialotransferrines et disialotransferrines sont généralement mesurées alors que certaines méthodes mesurent une fraction de la trisialotransferrine. Les résultats sont exprimés en valeur absolue ou en pourcentage

de la transferrine. Par exemple, la méthode Roche Tina-Quant %CDT (Tableau 1) est un test immunologique dans lequel on détermine le pourcentage de CDT (asialo, monosialo, disialo et trisialotransferrine) par turbidimétrie sur un appareil Roche/Hitachi (717, 904, 911, 912, 917 ou MODULAR P) après traitement préalable de l'échantillon (saturation complète par le fer et séparation sur colonne échangeuse d'anions). Des techniques utilisant la chromatographie liquide haute pression (HPLC) ont aussi été décrites (28) (Tableau 1). Tout comme les techniques de FIE, la HPLC permet d'identifier chaque fraction isolément et peut même mettre en évidence les variantes génétiques. Elle est donc considérée par certains comme la méthode de référence. La quantification se fait par la mesure de l'absorbance ou par des dosages radio-immunologiques. Les résultats sont exprimés en valeur absolue ou en pourcentage de la transferrine totale. Cependant, les techniques HPLC sont généralement trop lourdes pour être utilisées en laboratoire clinique. Récemment, une méthode spécifique a été décrite pour le dosage des isoformes asialotransferrines et disialotransferrines. Cette méthode utilise des lectines couplées à des billes de Sépharose afin de permettre la séparation des isoformes de la CDT par chromatographie d'affinité (Tableau 1) (29).

Standardisation

Le développement de plusieurs méthodes de dosage de plus en plus accessibles contribue à accélérer l'acceptation de la CDT comme indicateur spécifique de la consommation chronique et abusive d'alcool (voir Intérêt clinique du dosage de la CDT). Cependant, la multiplication des méthodes complique l'expression des résultats (diverses unités de mesure et diverses façons d'exprimer les résultats). À cela s'ajoute, comme nous l'avons vu précédemment, le problème de la définition de la CDT. De plus, il n'existe pas présentement sur le marché de matériel étalon ou de matériel de contrôle. Ainsi, le cumul de tous ces problèmes de standardisation fait en sorte qu'il est très difficile de comparer les résultats de CDT, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives obtenues à l'aide de différentes méthodes lors d'études de populations cliniques.

INTÉRÊT CLINIQUE DU DOSAGE DE LA CDT

L'utilité clinique des indicateurs biologiques de l'alcoolisme est double : dépister les patients qui ont une consommation d'alcool abusive et chronique et deuxièmement identifier les patients qui rechutent après le début du traitement. Dans le premier cas, l'indicateur doit être très sensible et capable de discriminer entre une consommation normale (moins de 168 g/jour pour les hommes; moins de 112 g/jour pour les femmes) et une consommation importante et risquée pour la santé. Dans le second cas, l'indicateur doit être très spécifique et assez sensible pour identifier toute consommation d'alcool au-dessus d'un certain seuil.

L'intérêt clinique pour le dosage de la CDT découle des premiers travaux de Stibler et al. en 1976 (16). L'analyse de LCR et de sérums provenant d'individus alcooliques avait permis d'observer une bande anormale de protéine caractérisée par un pI de 5,7 (bande identifiée par la suite comme étant la disialotransferrine). Les résultats initiaux sur le dosage de la CDT étaient très prometteurs car ils démontraient une sensibilité plus grande que 80% et une spécificité supérieure à 95% (15-18). Cependant, il faut noter que ces résultats très optimistes s'expliquaient par l'étude de populations très ciblées (par exemple, des alcooliques très dépendants versus des abstinents). L'étude de populations plus hétérogènes (différences moindres entre les niveaux de consommation d'alcool) a démontré que la sensibilité de la CDT est beaucoup plus variable et dépend du type de population étudiée. L'étude d'alcooliques et d'abstinents a révélé l'existence d'une relation dose-réponse entre la quantité d'alcool ingérée et la valeur de la CDT (14). Toutefois, ce qui est plus important encore pour la pratique médicale quotidienne, c'est l'existence d'une relation, sur le plan individuel, entre la consommation d'alcool et la valeur de la CDT. Cette relation permet, pour un patient donné, d'associer une variation de la CDT dans un sens ou dans l'autre avec une variation de la consommation d'alcool (3,30). C'est cette caractéristique importante qui est exploitée dans le suivi du sevrage. De plus, une étude propose la CDT comme indicateur de la dépendance puisque pour un même niveau de consommation et un même âge, les taux de CDT permettent d'identifier les individus dépendants par rapport aux non dépendants (14). Finalement, l'analyse de la CDT gagne en popularité (surtout en Europe et aux États-Unis) pour certaines applications médico-légales comme le dépistage d'employés alcooliques, l'évaluation de l'assurabilité ou

avant la restitution d'un permis de conduire révoqué pour cause de conduite avec facultés affaiblies (31).

Variations physiologiques

Il n'existe aucune corrélation entre les concentrations de CDT et l'âge chez les hommes (10,14). En général, on observe une diminution des niveaux de la CDT chez les femmes à partir de 45 ans (10,14). De plus, comparativement aux hommes et avant la ménopause, les femmes affichent des niveaux absolus plus élevés de CDT (10,14,32,33). Cette différence s'explique en partie par le fait que les femmes souffrent plus fréquemment de déficience en fer ce qui constitue un stimulus à l'augmentation de la synthèse de la transferrine. L'expression relative des résultats du dosage de la CDT (en % de la transferrine) permet d'éliminer l'effet des variations de la transferrine. Quelques variations pathologiques non liées à l'alcool (voir Spécificité) peuvent aussi modifier les niveaux de CDT.

Sensibilité

La sensibilité diagnostique de la CDT, comme indicateur de la consommation abusive chronique d'alcool, est affectée par certains facteurs comme l'âge, la masse corporelle, l'hypertension, le tabagisme, le sexe et les habitudes de consommation d'alcool (10,14). En absence d'une autre pathologie, la façon d'exprimer les résultats ne modifie pas les niveaux de sensibilité. En général, lorsque les groupes comparés sont des alcooliques en début de traitement et des buveurs occasionnels (ou buveurs sociaux), la sensibilité varie de 70% à 90%. Lorsque les études comparent des buveurs occasionnels avec des patients consultant un médecin généraliste ou des consultants externes d'un hôpital, la sensibilité varie de 40% à 60%. Des niveaux de sensibilité supérieurs à 40% sont généralement obtenus lors du dépistage pour identifier les buveurs excessifs parmi la population générale ce qui fait de ce dosage un mauvais test de dépistage. Toutefois, il est important de noter que la CDT est un indicateur dont la sensibilité est égale ou supérieure à celle de la GGT qui est considérée comme l'indicateur de référence ou l'étalon-or (10,14).

Spécificité

La majorité des études sur le dosage de la CDT font état d'une spécificité de l'ordre de 90% et ce peu importe le type de population étudiée (10,14). Cette grande spécificité constitue un atout majeur. Cependant certaines conditions et maladies réduisent la spécificité du test en conduisant à de faux positifs : cirrhose biliaire primitive, hépatite chronique active, hépatite C chronique, carcinome hépatocellulaire, variante génétique D1 de la transferrine, syndrome des glycoprotéines déficientes en hydrates de carbone, transplantation combinée rein et pancréas, fibrose kystique, hypersensibilité à l'insuline, hypertension, déficience en fer, galactosémie non traitée, carcinome rectal, démence sénile, dépression, grossesse et dépendance aux solvants (10,14,34). Par contre, il semble que les médicaments n'ont pas d'effet sur les niveaux de CDT contrairement à leur effet sur la GGT (10,14). De plus, il est très important de noter que les sources de faux positifs sont beaucoup moins nombreuses que dans le cas de la GGT et que, à ce jour, la CDT est l'indicateur le plus spécifique de la consommation chronique et abusive d'alcool (10,14). La CDT et la GGT sont des indicateurs indépendants, car il n'existe qu'une

Tableau 1

Méthodes de dosage de la CDT (adapté de Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. Clin Chem 2001;47:13-27).

Méthodes	Noms communs ou compagnies	Valeurs seuils Femmes	Valeurs seuils Hommes	Isoformes
CEA et RIA	Stibler (méthode originale)	74 mg/L	74 mg/L	A,M,D
CEA et RIA	CDTect-RIA (Pharmacia)	26-28 unités/L	18-20 unités/L	A,M,D
CEA et EIA	CDTect-EIA (Pharmacia)	26-28 unités/L	18-20 unités/L	A,M,D
Ratio CDTect : TF	-	1,0-1,3 %	0,6-1,3 %	A,M,D
CEA et RIA	%CDT (Axis)	2,5 %	2,5 %	A,M,D
CEA et TIA	%CDT-TIA, %CDTri-TIA (Axis, Bio-Rad)	5,6 %	5,6 %	A,M,D,T
CEA et TIA	Tina-quant %CDT/transferrine (Roche)	6 %	6 %	A,M,D,T
CEA et TIA	ChronAlcol.D (Sangui)	2,5-2,7 % ou 100-110 mg/L	2,5-2,7 % ou 100-110 mg/L	A,M,D
CZE	-	3 %	3 %	A,M,D
HPLC	-	80 mg/L ou 0,8 %	80 mg/L ou 0,8 %	A,M,D
HPLC	Clin-Rep-CDT	1,75-2,5 %	1,75-2,5 %	A,M,D
FIE et densitométrie	-	4 DU	4 DU	A,M,D
FIE et immunofixation	-	4,4 %	4,4 %	A,M,D
FIE et transfert de type western	-	100 mg/L	100 mg/L	A,M,D
CA et lectine Allo A	-	1,4 %	1,4 %	D
CA et lectine TJA	-	1,3 %	1,3 %	A

A : asialotransferrine ; Allo A : *Allomyrina dichotoma* ; CA : chromatographie d'affinité ; CEA : chromatographie par échange d'anions ; CZE : électrophorèse capillaire de zone ; D : disialotransferrine ; DU : unité de densité ; EIA : dosage immuno-enzymatique ; FIE : focalisation isoélectrique ; HPLC : chromatographie liquide à haute pression ; M : monosialotransferrine ; RIA : radioimmunoessai ; T : trisialotransferrine ; TF : transferrine totale ; TIA : dosage immuno-turbidimétrique ; TJA : *Trichosanthes japonica*.

faible corrélation entre leurs niveaux ce qui représente un avantage intéressant. En effet en combinant les deux indicateurs, on observe une augmentation de la sensibilité pour la détection de la consommation abusive d'alcool et ce, sans perte de spécificité.

Suivi de la thérapie de l'alcoolisme

Bien que le principal intérêt du dosage de la CDT soit l'identification des patients souffrant d'alcoolisme, le suivi longitudinal des patients en thérapie semble aussi être une application intéressante. De récentes études semblent démontrer la validité du

dosage de la CDT pour détecter les rechutes ou confirmer l'abstinence (2,14,30,35). L'établissement d'une ligne de base individuelle est très important, car une tendance à l'élévation de la CDT, tout en restant dans les limites des valeurs de référence, indique une rechute. De plus, les résultats de ces études révèlent que la CDT est un indicateur plus sensible que la GGT à cet effet.

CONCLUSION

Pourquoi la CDT n'a-t-elle pas réussi, après plus de 20 ans, à s'implanter comme indicateur de l'alcoolisme ? Le manque

flagrant de standardisation constitue un élément important de réponse. En effet, des efforts devront être faits afin de standardiser la méthodologie. Il existe actuellement plus de 15 méthodes de dosage différentes. L'expression des résultats est presque aussi diversifiée (valeur absolue ou valeur relative à la transferrine ou à une isoforme en particulier). De plus, même la définition de la CDT ne fait pas l'unanimité (controverse sur les isoformes à inclure dans la définition). Ces problèmes ont un impact important sur les applications cliniques et médico-légales où l'utilisation du dosage de la CDT est plus répandue. Finalement, bien que ce ne soit pas un outil de dépistage de masse adéquat (initialement, la CDT n'était pas proposée à cette fin), la CDT demeure l'indicateur le plus spécifique à ce jour de la consommation abusive d'alcool. Elle constitue l'un des meilleurs outils diagnostiques que les biochimistes puissent proposer aux médecins. De plus, ses caractéristiques en font un indicateur de choix afin de faire le suivi objectif du sevrage.

RÉFÉRENCES

- Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies. L'alcool points saillants. Dans *Statistiques. Profil canadien 1999: l'alcool, le tabac et les autres drogues*. [En ligne]. <http://www.ccsa.ca/profile/cp99alcf.htm> (Page consultée le 28 août 2003).
- Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2001;38:652-64.
- Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review. *Alcohol* 1999;19:261-71.
- Scouller K, Conigrave KM, Macaskill P, Irwig L, Whitfield JB. Should we use carbohydrate-deficient transferrin instead of gamma-glutamyltransferase for detecting problem drinkers? A systematic review and metaanalysis. *Clin Chem* 2000;46:1894-902.
- Musshoff F, Daldrup T. Determination of biological markers for alcohol abuse. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998;713:245-64.
- Laposata M. Assessment of ethanol intake. Current tests and new assays on the horizon. *Am J Clin Pathol* 1999;112:443-50.
- Bean P, Harasymiw J, Peterson CM, Javors M. Innovative technologies for the diagnosis of alcohol abuse and monitoring abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:309-16.
- Bean P. Choosing a proper laboratory procedure to identify heavy drinking in the new millennium. *Am Clin Lab* 2000;19:6-10.
- Anton RF. Carbohydrate-deficient transferrin for detection and monitoring of sustained heavy drinking. What have we learned? Where do we go from here? *Alcohol* 2001;25:185-8.
- Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem* 2001;47:13-27.
- Bean P. Carbohydrate-deficient transferrin: what have we learned in the last decade? *Am Clin Lab* 2001;20:8-10.
- Walter H, Hertling I, Benda N, König B, Ramskogler K, Riegler A, et al. Sensitivity and specificity of carbohydrate-deficient transferrin in drinking experiments and different patients. *Alcohol* 2001;25:189-94.
- Szegedi A, Müller MJ, Himmerich H, Angheliescu I, Wetzel H. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and HDL cholesterol (HDL) are highly correlated in male alcohol dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:497-500.
- Schellenberg F, Mouray H. [Carbohydrate deficient transferrin: what's new 20 years later?]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000;58:298-309.
- Stibler H, Borg S, Jouston M. Micro anion exchange chromatography of carbohydrate-deficient transferrin in serum in relation to alcohol consumption (Swedish Patent 8400587-5). *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10:535-44.
- Stibler H, Kjellin KG. Isoelectric focusing and electrophoresis of the CSF proteins in tremor of different origins. *J Neurol Sci* 1976;30:269-85.
- Stibler H, Allgulander C, Borg S, Kjellin KG. Abnormal micro heterogeneity of transferrin in serum and cerebrospinal fluid in alcoholism. *Acta Med Scand* 1978;204:49-56.
- Stibler H, Borg S, Allgulander C. Clinical significance of abnormal heterogeneity of transferrin in relation to alcohol consumption. *Acta Med Scand* 1979;206:275-81.
- Dibbelt L. Does trisialo-transferrin provide valuable information for the laboratory diagnosis of chronically increased alcohol consumption by determination of carbohydrate-deficient transferrin? *Clin Chem* 2000;46:1203-5.
- Viitala K, Lahdesmaki K, Niemela O. Comparison of the Axis %CDT TIA and the CDTest method as laboratory tests of alcohol abuse. *Clin Chem* 1998;44:1209-15.
- Legros FJ, Nuyens V, Baudoux M, Zouaoui Boudjeltia K, Ruelle JL, Colicis J, et al. Use of capillary zone electrophoresis for differentiating excessive from moderate alcohol consumption. *Clin Chem* 2003;49:440-9.
- Lakshman MR, Rao MN, Marmillot P. Alcohol and molecular regulation of protein glycosylation and function. *Alcohol* 1999;19:239-47.
- Sillanaukee P, Strid N, Allen JP, Litten RZ. Possible reasons why heavy drinking increases carbohydrate-deficient transferrin. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:34-40.
- Bortolotti F, Tagliaro F, Cittadini F, Gottardo R, Trettene M, Marigo M. Determination of CDT, a marker of chronic alcohol abuse, for driving license issuing: immunoassay versus capillary electrophoresis. *Forensic Sci Int* 2002;128:53-8.

25. Lanz C, Kuhn M, Bortolotti F, Tagliaro F, Thormann W. Evaluation and optimization of capillary zone electrophoresis with different dynamic capillary coatings for the determination of carbohydrate-deficient transferrin in human serum. *J Chromatogr A* 2002;979:43-57.
26. Legros FJ, Nuyens V, Minet E, Emonts P, Boudjeltia KZ, Courbe A, et al. Carbohydrate-deficient transferrin isoforms measured by capillary zone electrophoresis for detection of alcohol abuse. *Clin Chem* 2002;48:2177-86.
27. Tagliaro F, Bortolotti F, Dorizzi RM, Marigo M. Caveats in carbohydrate-deficient transferrin determination. *Clin Chem* 2002;48:208-9.
28. Jeppsson JO, Kristensson H, Fimiani C. Carbohydrate-deficient transferrin quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. *Clin Chem* 1993;39:2115-20.
29. Yoshikawa K, Umetsu K, Shinzawa H, Yuasa I, Maruyama K, Ohkura T, et al. Determination of carbohydrate-deficient transferrin separated by lectin affinity chromatography for detecting chronic alcohol abuse. *FEBS Lett* 1999;458:112-6.
30. Mitchell C, Simpson D, Chick J. Carbohydrate deficient transferrin in detecting relapse in alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 1997;48:97-103.
31. Bird WF. Detecting alcohol abuse: the value of carbohydrate deficient transferrin. *J Insur Med* 1997;29:126-35.
32. Denis Cook J. Biochemical markers of alcohol use in pregnant women. *Clin Biochem* 2003;36:9-19.
33. Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Sillanaukee P. Carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and macrocytic volume as biomarkers of alcohol problems in women. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:492-6.
34. Lieber CS. Carbohydrate deficient transferrin in alcoholic liver disease: mechanisms and clinical implications. *Alcohol* 1999;19:249-54.
35. Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Sillanaukee P. Carbohydrate-deficient transferrin: an aid to early recognition of alcohol relapse. *Am J Addict* 2001;10:24-8.

ABRÉVIATIONS

- ALT : alanine aminotransférase
 AST : aspartate aminotransférase
 AUDIT : *Alcohol Use Disorders Identification Test*
 CAGE : astuce mnémotechnique pour retenir les questions suivantes : *Have you ever felt you should Cut down on your drinking ? Have people Annoyed you by criticizing your drinking ? Have you ever felt bad or Guilty about your drinking ? Have you ever had a drink first thing in the morning to steady your nerves or to get rid of a hangover (Eye opener) ?*
 CDT : transferrine déficiente en hydrates de carbone
 FIE : focalisation isoélectrique
 GGT : gamma-glutamyltransférase
 HPLC : chromatographie liquide haute pression
 LCR : liquide céphalo-rachidien
 MAST : *Michigan Alcoholism Screening Test*
 MCV : volume globulaire moyen
 pI : point isoélectrique