

Transferrine Déficiente en Carbohydrate (CDT)

Place de cet outil dans le dépistage de l'addiction à l'alcool et le travail sur un « poste de sécurité »

La transferrine : glycoprotéine sérique de synthèse hépatique de 80KD, avec des résidus terminaux d'acide sialique (7j de demi vie sérique)

Différentes isoformes sériques en fonction des taux de sialylation fixés sur des groupements carbohydrate

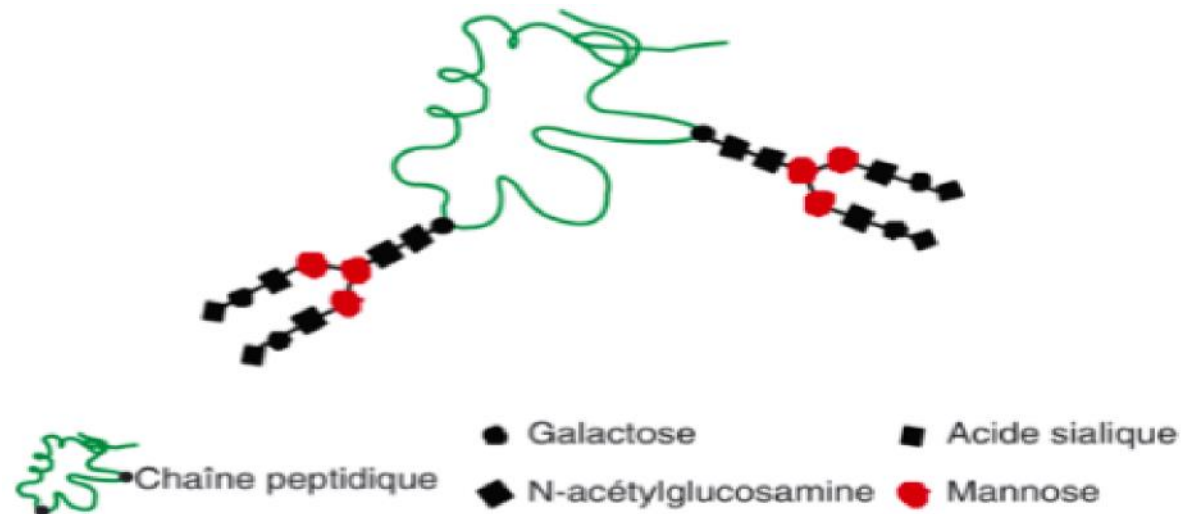
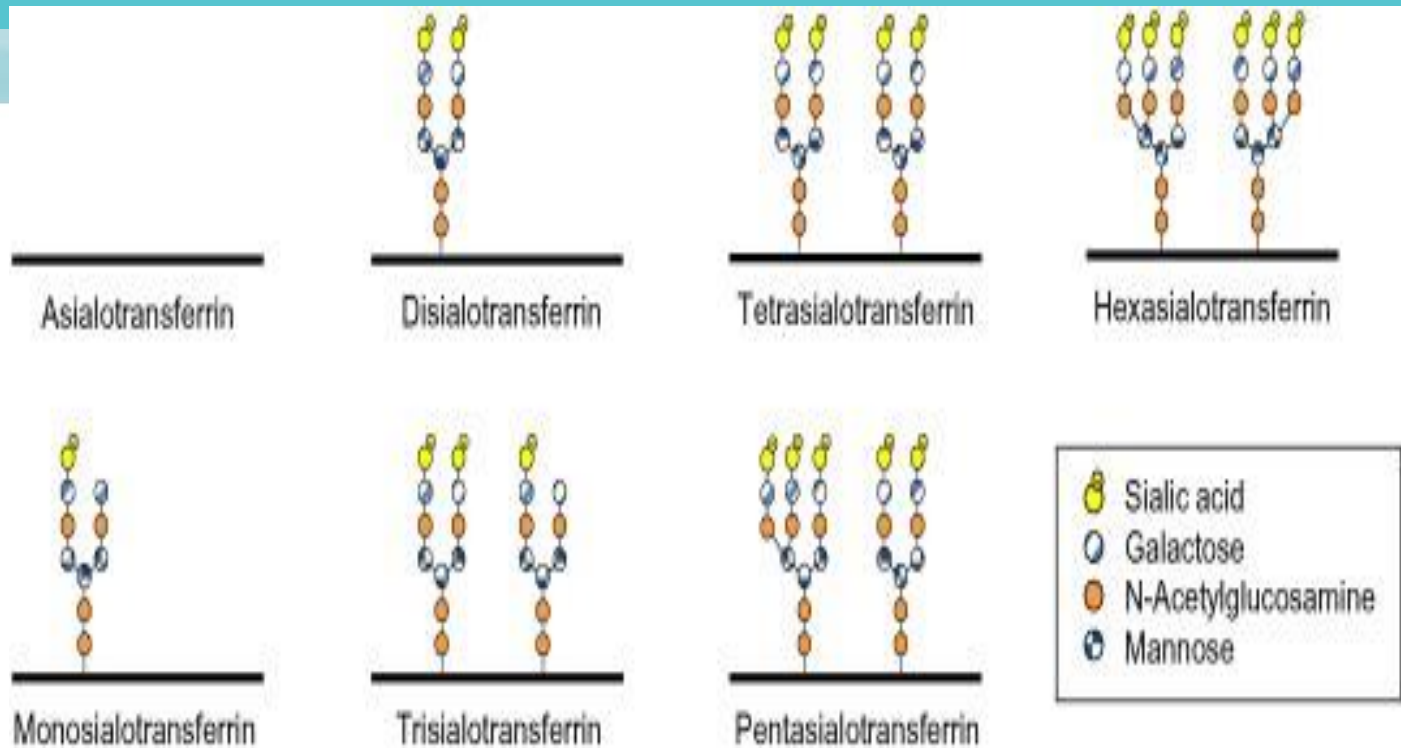
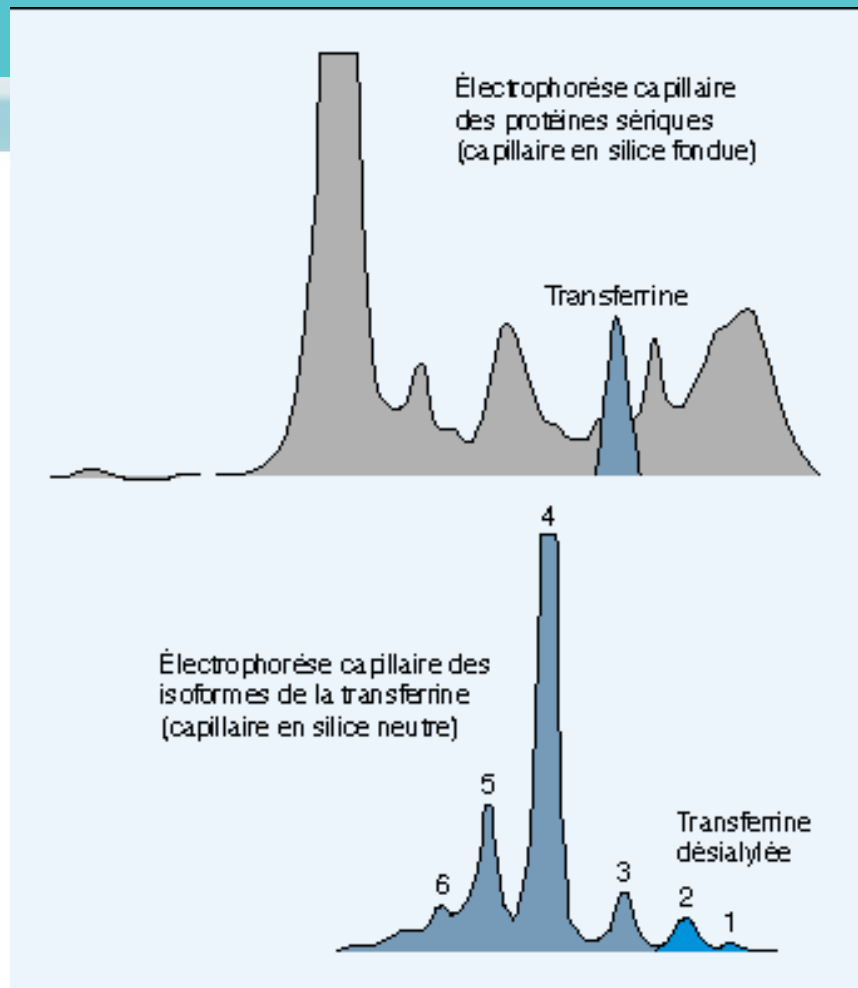


Figure 1. Transferrine.

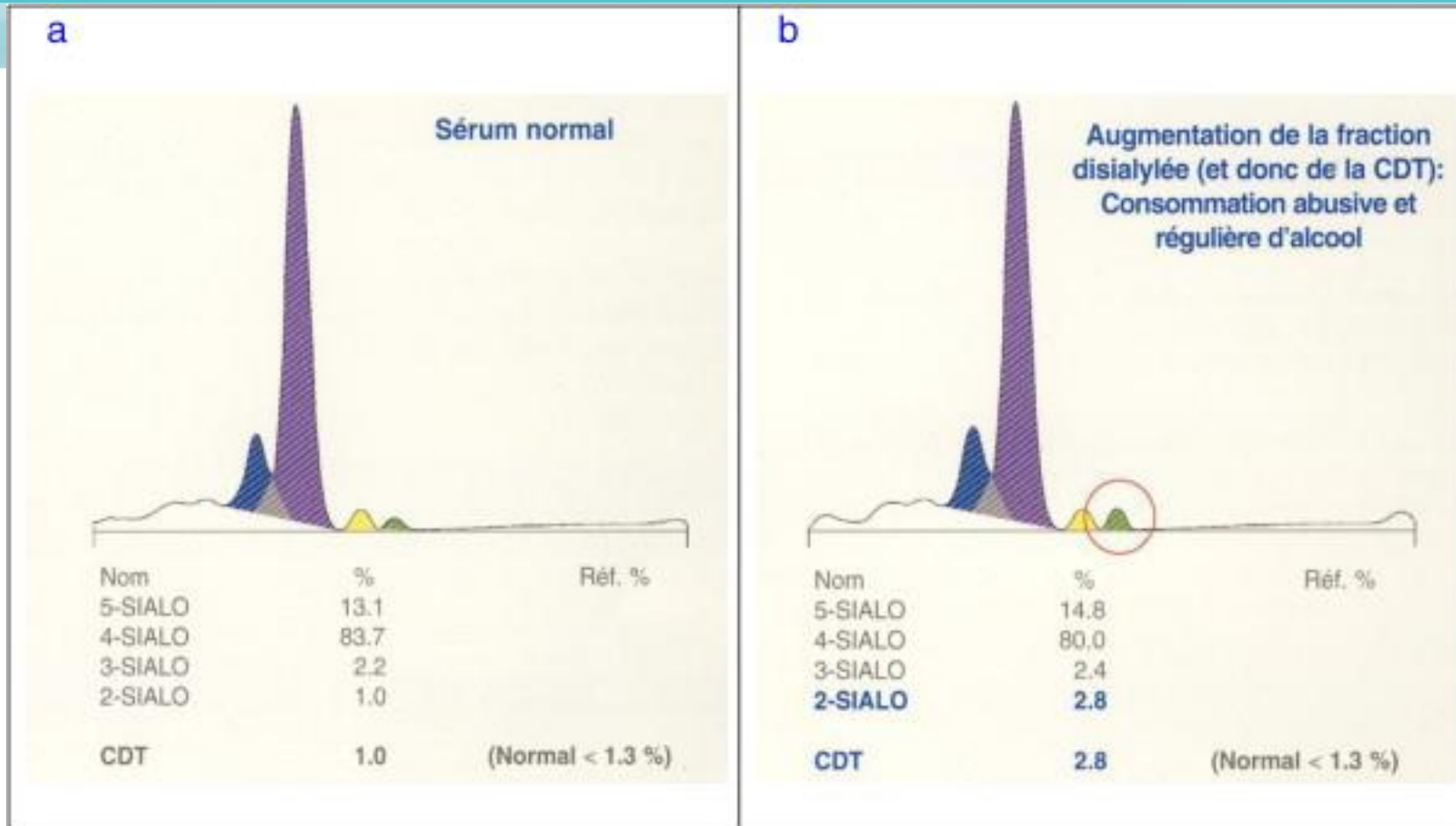
N Seta, T Dupré 2009



Anders Helander & AI 2016



Annales de Biologie Clinique, vol.57, N°6, nov/déc 1999



A. Szymanowicz, vol.28,February 2013

CDT = ascialo +
monoscialo +
discialo

Action réversible

Ainsi la CDT ne connaît pas la voie d'excretion hépatique habituelle.
=> Allongement de sa $\frac{1}{2}$ vie à environ 17 jours +/- 4 jours,

Par inhibition des sialyltransférases membranaires, la consommation d'alcool modifie la répartition des isoformes

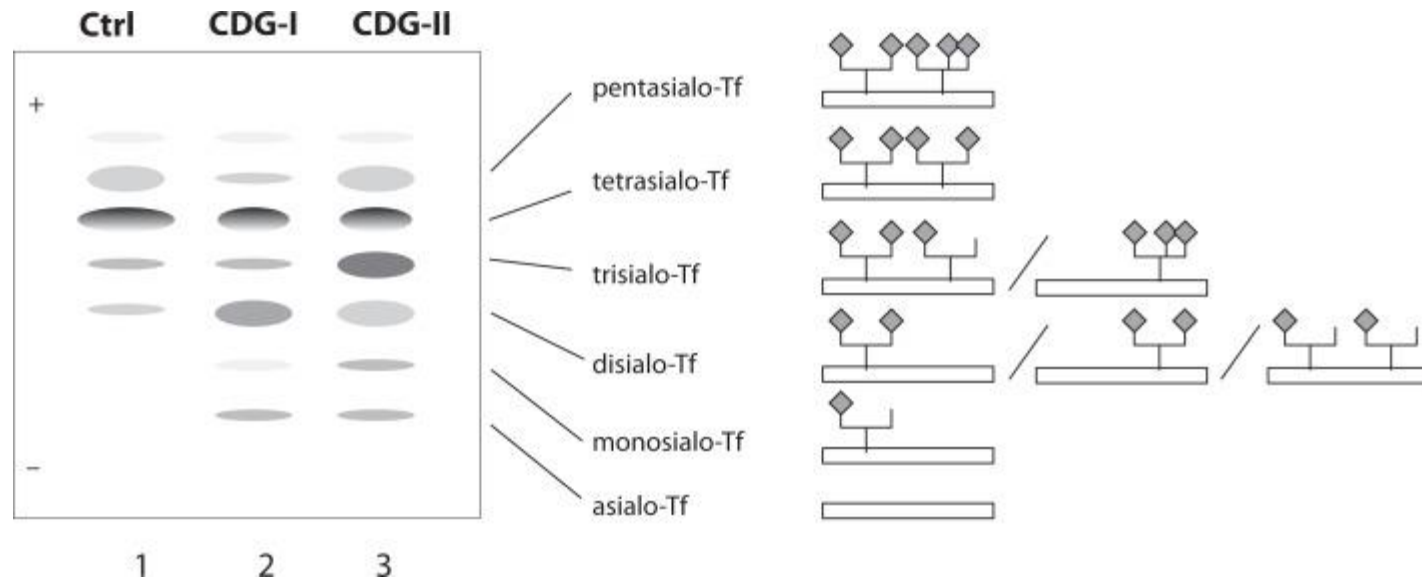
La CDT est alors modifiée dans les conditions suivantes :

- **Consommation chronique et à forte dose d'alcool**
- **Effet seuil, consensuel, à 60-80g d'alcool consommé par jour (moins de consensus sur une quantité moindre)**
- **Durée d'imprégnation > 15j-30 jours**

=> Reconnue comme marqueur de l'abstinence

| Faux positifs | Faux négatifs | Influence non significative |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - insuffisances hépatiques sévères, CBP (cirrhose biliaire primitive) , hépatites aiguës, CHC (carcinome hépato cellulaire) - Hémolyse * - variante génétique D ou B de la transferrine (< 5% chez caucasiens) - pathologie congénitale rare : CDG syndrome (Carbohydrate Deficient Glycoprotein syndrome) - Intolérance congénitale au fructose ou galactosémie congénitale | <ul style="list-style-type: none"> - variante génétique D ou B de la transferrine | <ul style="list-style-type: none"> - Obésité - Tabac - HTA - Sexe - Âge - Ethnie - Diabète - Grossesse - Médicaments - Cancer du pancréas - Autres hépatopathies |

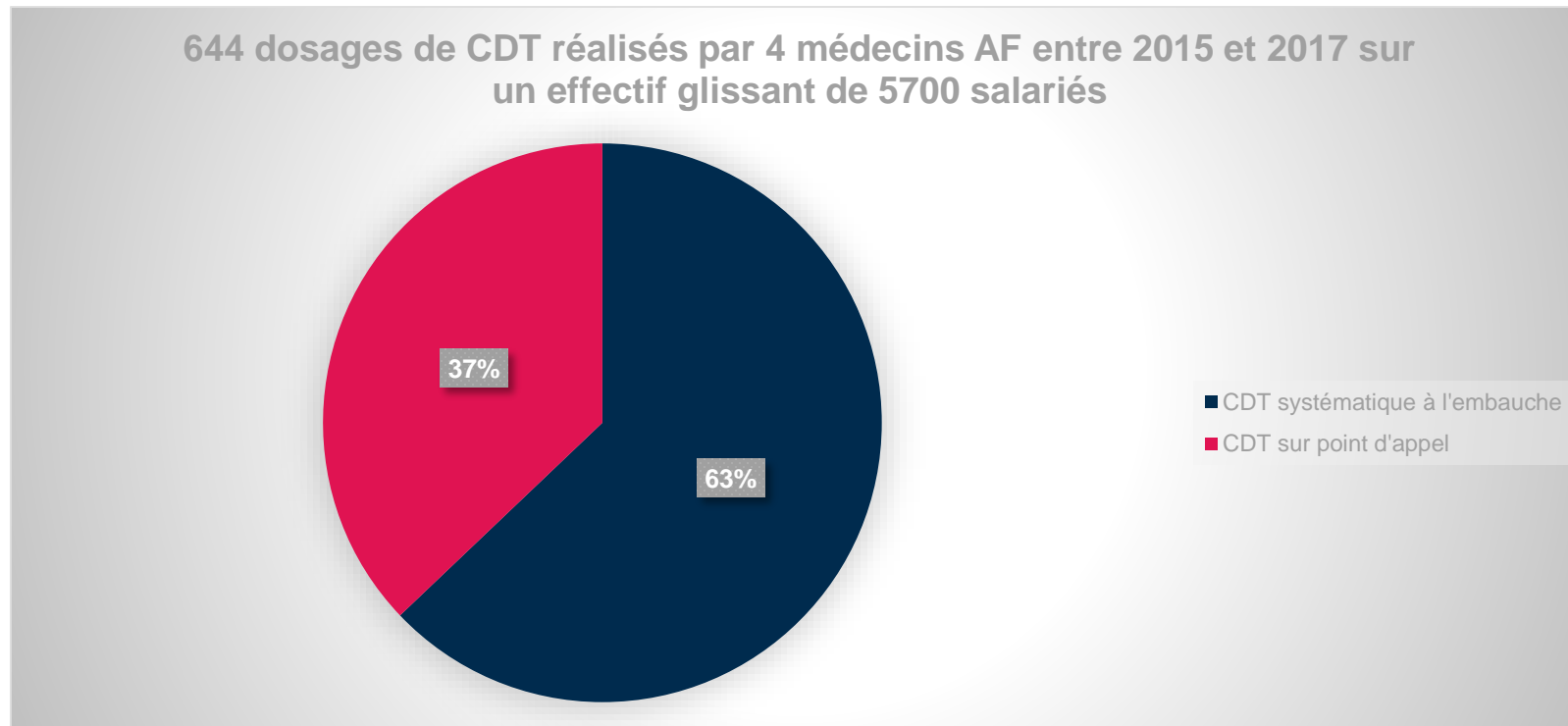
*** Toujours demander une NFS en même temps, et il est préférable que le sang soit centrifugé rapidement après le prélèvement du fait de la fragilité de la liaison acide sialique-galactose**



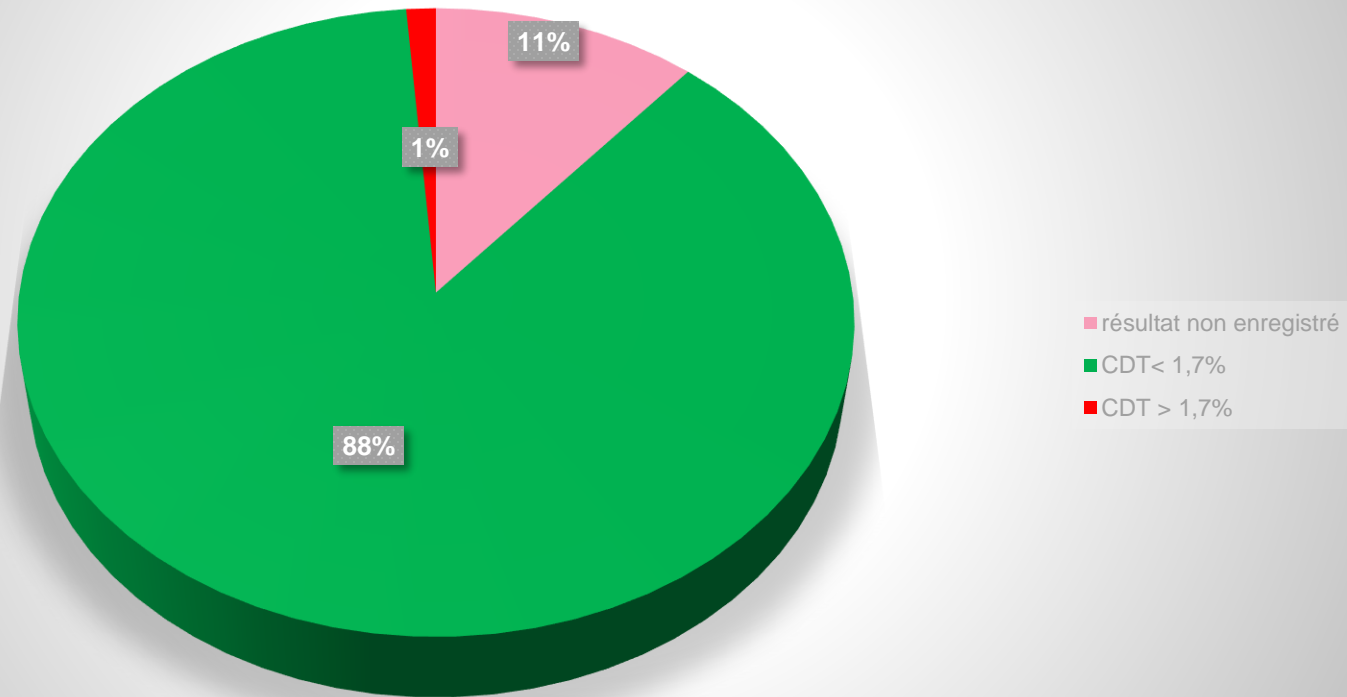
S. Goreta &al. Biochemia Medica 2012

| Marqueurs communément utilisés | CDT | GGT | VGM |
|--|--|--|---|
| Sensibilité | 30-70% | 34-84% | 15-69% |
| Spécificité | 80-100% | 11-85% | 26-91% |
| 1/2vie | 15 jours | 3 semaines | 3 mois |
| Normalisation des valeurs | 4 à 6 semaines | 2 mois | 3 mois |
| Quantité d'alcool induisant une élévation du taux | 50-80g/j | 40-120g/j | |
| Durée de consommation | > 1 semaine | Plusieurs semaines | |
| facteurs pouvant impacter le taux | Hémolyse CDG syndrome Hépatite aigue/ chronique active Cirrhose biliaire primitive Carcinome hépatocellulaire Variante génétique Grossesse (selon tech de dosage) | Cirrhose Pancréatite Cholestase Infarctus Obésité Diabète Médicaments | Folates/B12 Hypothyroïdie Tabagisme Hépatopathies sévères Y. Calmus 2009 |

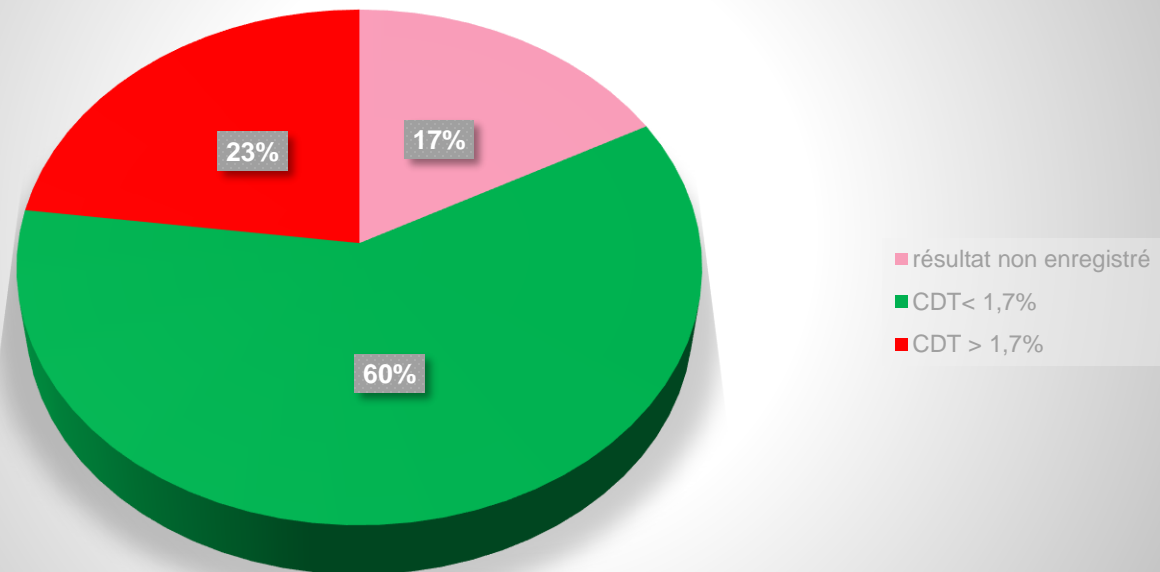
Plusieurs médecins à Air France utilisent ce biomarqueurs, de façon ciblée sur point d'appel clinique ou en systématique à l'embauche



Répartition des résultats des dosages de CDT réalisés à l'embauche en systématique 2015_2017



Répartition des résultats des dosages de CDT réalisés sur point d'appel 2015_2017



Mécanicien itinérant, 53 ans

Emb. 1988

En mission 3 mois à Abidjan

Avis demandé par employeur sur maintien en mission suite à hospitalisation de 24h, 15 jours avant, en urgence pour probable crise comitiale, avec maladie épileptique connue...

Rép : Aucune information sur maladie épileptique dans le dossier. décision employeur et médecins locaux, devant l'absence d'éléments médicaux à distance. Recommandation de le faire venir pour une consultation afin de déterminer l'état de la situation.

Entretien : bon contact; M. C. explique travailler 15h/jours depuis 2 mois, et être fatigué. Réfute la thèse d'une crise comitiale; aucun CR

Somatique : pas de stigmatisme significatif d'une consommation chronique excessive d'alcool

CDT : 6,7%, gGT < 55 UI/l , VGM 98 fl

=>Aménagement de poste : pas « d'activité de sécurité » dans l'attente d'une consultation avec le psychiatre et contrôle des biomarqueurs

...le salarié pose 1 mois de congés.

CDT contrôlée en externe à 1 mois : 1,1%

Avis psy. : probable consommation excessive ponctuelle d'OH, répétée, dont la gestion par le salarié n'implique pas une inaptitude définitive au poste

**⇒ Apte pour durée limitée dans le temps
avec contrôles réguliers de la CDT;
aménagement de poste sans poste
de sécurité si positif
le temps d'un retour à la normale**

| Interprétation CDT | date de prélèvement |
|-----------------------|---------------------|
| A | 2/8/2016 |
| N | 19/9/2016 |
| A | 29/11/2016 |
| N | 18/1/2017 |
| A | 23/2/2017 |
| N | 6/3/2017 |
| N | 7/4/2017 |
| N | 18/8/2017 |
| N | 29/8/2017 |

VAE du 14 octobre 2016

- Cursus laboris
 - Pilote de chasse de 1990 à 2007, a été chef de groupe, - aurait pu évoluer sur grade de général
 - Pilote avion d'affaire de 2007 à 2011
 - Chômage pendant 2 ans
 - OPL A320 / Qatar Airways de 2013 à 2016
- Environnement familial : marié, 3 garçons, RAS
- ATCD médicaux RAS de notable / lui ou famille
- Mode de vie : Tabac = 0, Alcool = 0, S = +++)
- Déroulé de la visite RAS (notion OBT / plongée mais jamais / vol, examen neuro normal)

Paralinique : RAS
Ex. bio standard RAS
Recherche de tox. Urinaires nég.

CDT : 2, 80%

Dr Pascal Cadilhac
Médecin Air France

- Visite de suivi le 28 octobre
 - Confirme qu'il ne boit pas de boissons alcoolisées de manière régulière, mais peut le faire de manière ponctuelle et modérée
 - M'apprend qu'il avait déjà eu des soucis avec le CEMA après avoir quitté armée de l'air / résultats de bilans biologiques
 - Est OK pour refaire un bilan CDT et comprend l'impact des anomalies / CDT

Orientation consultation Psy du service acceptée et contrôle CDT à 15 jours.

Dr Pascal Cadilhac
Médecin Air France

- **Contrôle biologie** effectué le 28 octobre
 - CDT = 2,70 % (2,80 % 2 semaines plus tôt)
 - NFS (dont VGM), P alc, LDH, Bilirubine => normaux
- **Visite avec Psy**
 - Il n'existe pas d'arguments en faveur d'une consommation régulière et/ou non maîtrisée
 - M. B s'engage à transmettre Au psy une copie des bilans litigieux / CEMA (le fera le lendemain par mail)
- **Bilans litigieux du CEMA**
 - Biologie (plusieurs examens)
 - Échographie abdominale + avis gastro

Tableau récapitulatif des résultats / bilans

| dates | ASAT / SGOT | ALAT / SGPT | Gamma GTT | VGM | TG | Autres |
|-------------|-------------|-------------|-----------|-----|----|---|
| 12-janv.-07 | nles | 80 / 60 | 73 / 61 | | | DDS => OK |
| 15-févr.-07 | nles | 61 / 55 | 85 / 64 | | | |
| 8-janv.-08 | 64 / 60 | 186 / 60 | 142 / 61 | nl | nx | CRP ↑ à 21 |
| 23-janv.-08 | nles | nles | 96 / 58 | | | |
| 9-déc.-08 | nles | nles | nles | | nx | coef sat sidéro, ferritine, TSH US, AC anti nuc => nx |
| 12-janv.-10 | nles | 93 / 60 | 93 / 61 | nl | nx | |
| 8-févr.-10 | nles | nles | nles | nl | | CRP => nle |
| 20-janv.-11 | | | | nl | nx | |

Aucun dosage de CDT ? Par contre écho abdominale et avis gastro OK le 14 décembre 2011
 Dr Léa TOURI, médecin du travail Air France; 15 mars 2018

Signification de cette ↗ significative mais isolée des CDT ?

- Il existe une consommation régulière de boissons alcoolisées, mais :
 - Les marqueurs usuels (VGM, TG, E hépatiques) sont normaux pour M. B
 - Le terrain clinique ne semble pas en faveur d'une consommation régulière (moi, Alain, CEMPN)
- Il ne s'agit pas d'une consommation régulière de boissons alcoolisées
 - Trouver la cause ?
 - Utiliser d'autres marqueurs / conso alcool ?

1) Orientation spécialistes hépatologue/ addictologue

2) Elargir la réflexion du dépistage et du suivi de la dépendance à l'alcool sur les postes de sécurité

Autres biomarqueurs du suivi de la consommation d'alcool

| biomarqueur | seuil | Sensibilité |
|---------------|--------|-------------|
| CDT (%) | > 1,7 | 77 |
| GGT (U/l) | > 50 | 74 |
| VGM (fl) | > 98 | 40 |
| Peth (mmol/l) | > 0,22 | 99 |
| GGT-CDT | | 94 |
| VGM- CDT | | 78 |
| VGM-GGT | | 76 |

$$\text{GGT-CD T} = 0,8 \ln (\text{GGT}) + 1,3 \ln (\text{CDT})$$

Aradottir S, Alcohol & Alcoholism, 2006

Autres biomarqueurs du suivi de la consommation d'alcool

| Intentional alcohol consumption | CDT (%) | | GGT (U/L) | | AST (U/L) | | ALT (U/L) | | MCV (fL) | |
|---------------------------------|------------------|------|--------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-------------|-------|
| | No | Yes | No | Yes | No | Yes | No | Yes | No | Yes |
| <i>n</i> | 21 | 58 | 21 | 58 | 21 | 58 | 21 | 58 | 21 | 58 |
| Mean | 0.72 | 1.11 | 28.74 | 38.42 | 29.75 | 27.99 | 34.59 | 33.66 | 86.77 | 88.58 |
| SD | 0.17 | 0.39 | 11.3 | 20.6 | 7.75 | 6.81 | 12.0 | 12.8 | 2.62 | 3.62 |
| <i>p</i> | <0.001 | | 0.038 | | 0.354 | | 0.629 | | 0.04 | |

Significant differences are shown in bold

Workers were assigned by their respective levels of direct ethanol markers to the group: "no" (no detectable EtG or EtS) or "yes" (both, EtG and EtS above cut-off level, indicating intentional alcohol consumption). The *p* values are the results of comparisons by Mann-Whitney *U* tests or *t* test (MCV).

Taux de CDT peu élevé face à une consommation modérée Bien que chronique

Etude prospective berlinoise en milieu professionnel, sur un panel de 175 hommes
« The aim of this study was to explore the suitability of the direct urinary biomarkers ethyl glucuronide (EtG) and ethyl sulphate (EtS) to assess moderate but regular alcohol consumption. ...

Conclusion Determination of EtG and EtS in urine is an adequate tool to assess moderate but regular alcohol consumption »

Autres biomarqueurs du suivi de la consommation d'alcool

| Biomarker | Abbreviation | Biological Sample Type | Marker Characteristics |
|--|--------------|---|--|
| Ethanol | EtOH | Blood Urine Breath | Restricted to conditions where ethanol is still present in circulation. |
| Ethyl glucuronide/ Ethyl sulfate | EtG/EsS | Urine Serum Cerebrospinal fluid Vitreous humour Hair Nails | Ethanol metabolite, which remains positive in urine samples 2-5 days after stopping ethanol use. Window of detection dependent on sample type. |
| Phosphatidylethanol | PEth | Blood Dry blood spots | Ethanol metabolite, which remains detectable 1-2 weeks after alcohol use. Measured by LC-MS or immunological techniques. |
| Fatty acid ethyl esters | FAEE | Plasma Hair Meconium | Ethanol metabolite derived from a combination of fatty acid with alcohol. |
| Acetaldehyde adducts and associated immune responses | AA-Ab | Blood Tissue specimens | IgA response towards acetaldehyde adducts most specific for alcohol-related disorders. |
| Carbohydrate-deficient transferrin | CDT | Serum Cerebrospinal fluid | Specific marker of chronic alcohol consumption. Lacks sensitivity for screening purposes. |
| Gamma-glutamyltransferase | GGT | Serum/plasma | Sensitive marker of alcohol use, liver dysfunction and oxidative stress. Several sources of unspecificity. Normalization time 2-3 weeks. |
| GGT-CDT combination | GGT-CDT | Serum/plasma | Improves sensitivity and specificity of detecting alcohol abuse. Relies on a mathematical model. |
| Blood cell counts | | Blood | Mean corpuscular volume (MCV) of erythrocytes typically elevated in alcoholics. Normalization time 2-4 months. Mean corpuscular haemoglobin (MCH) and thrombocytes (platelet counts) are also frequently altered in alcohol abusers. Several sources of unspecificity. |
| Transaminase enzymes | ALT, AST | Serum/plasma | Suitable for screening for liver dysfunction in alcohol users. Sensitive to effects of excess body weight. AST/ALT ratio increases in alcoholic liver disease. |

Aigu

Chronique/spé/ Faux positifs élevés

Spé+ / Se+/-

Spé+ / Se+

$$\text{gammaCDT} = 0,8 \ln(\text{gGGT}) + 1,3 \ln(\text{CDT})$$

**O. Niemela
2016**

Suites (2)

- 8 février 2017 => résultats bilan identiques aux nôtres (=> RAS / standard, mais CDT franchement augmentées) => proposition dosage spécifique etG sur prélèvement capillaire
- La réalisation et l'obtention de ce dosage prendront environ 1 mois mais reviendront négatifs / période de 3 mois

- La CDT est un bon marqueur de consommation chronique, régulière et importante de la consommation d'alcool.
- Le fait que l'élévation de la CDT soit liée à une consommation d'alcool de 50 à 80g/j pendant plusieurs semaines, limite l'utilisation comme outil de dépistage de masse puisque sa sensibilité n'est pas assez forte.
- **Par contre avec sa spécificité élevée et une sensibilité, somme toute correcte, cela en fait un très bon outil de dépistage ciblé par des orientations cliniques, ou un suivi de sevrage pour retour sur un poste de sécurité par exemple.**