

Gamma-glutamyltransférase sérique maternelle et dépistage prénatal du syndrome de l'alcoolisme fœtal

D. S. Halperin, A. Assimacopoulos, G. Lacourt, F. Béguin, P. E. Ferrier

Dépt. de Pédiatrie et Génétique, Dépt. d'Obstétrique et Div. d'Informatique

Hôpital Cantonal Universitaire, 1211 Genève 4

Introduction : L'alcoolisation au cours de la grossesse peut entraîner chez le fœtus des malformations et un retard de croissance et du développement (syndrome de l'alcoolisme fœtal-SAF).

La relation causale entre alcoolisation et SAF, démontrée chez l'animal, est difficile à établir chez l'homme : 1) aucune des caractéristiques du SAF n'est pathogénomique; 2) le diagnostic de SAF est posé lorsque l'alcoolisme maternel est connu. Celui-ci constitue même souvent un critère du diagnostic; 3) la notion d'alcoolisme maternel est établie par des questionnaires. La fiabilité des renseignements ainsi obtenus est relative; 4) la variabilité individuelle des effets biologiques de l'alcool n'est jamais prise en considération. Il serait donc utile de disposer d'un test permettant, indépendamment de l'anamnèse, de reconnaître les buveuses des non-buveuses et/ou capable de prédire une issue anormale de la grossesse. Un tel dépistage serait d'autant plus utile que l'arrêt de l'alcoolisation, même en cours de grossesse, semble bénéfique pour le nouveau-né (8). De tous les marqueurs de l'alcoolisme, la gamma-glutamyltransférase (GGT) est le plus sensible. Elle est élevée chez 60 à 80 % des alcooliques chroniques (6, 7), s'élève de façon significative, même après l'ingestion de quantités modérées d'alcool (7) et ne revient à la norme qu'après 3 semaines d'abstinence. Cependant, la corrélation entre GGT et consommation d'alcool chez la femme enceinte est médiocre (1, 3, 4). Dans quelques cas, une élévation de la GGT concordait avec un retard de croissance prénatal (2) ou des anomalies congénitales (4). Afin de préciser la relation de causalité entre alcoolisation maternelle et SAF et d'évaluer la possibilité d'un dépistage prénatal de ce syndrome, nous avons dosé la GGT sérique chez des femmes enceintes et observé prospectivement la corrélation entre les taux mesurés et l'issue de la grossesse.

Matériel et méthode : La GGT a été mesurée sur du sérum frais prélevé chez 630 femmes entre la 14^{ème} et la 20^{ème} semaine de gestation. Ces patientes constituent un échantillonage standard de la population genevoise. Les 97 premiers échantillons de sérum ont été utilisés pour définir la valeur moyenne et l'écart-type de la GGT dans cette population, soit $11,9 \pm 4,97$ U/L. Toute valeur $> 2DS$, c'est-à-dire > 22 U/L a été considérée comme pathologique. Dans ces cas, des tests hépatiques, ainsi qu'un interrogatoire dirigé ont été demandés, afin de préciser l'origine de ce résultat anormal. Une étiologie alcoolique a été considérée comme probable si ce bilan était négatif.

Les dosages de la GGT ont été effectués sur un automate Eppendorf ACP 5040, selon les recommandations de l'International Federation of Clinical Chemistry.

L'issue de la grossesse a été définie selon :

1) la présence d'anomalies pré-/périnatales du nouveau-né (Tableau II)

2) la croissance foetale

3) l'âge gestationnel à la naissance

4) le score d'Appgar à 1, 5 et 10 minutes.

Chaque enfant a été vu à la naissance par un pédiatre ne connaissant pas le résultat de la GGT et disposant d'une liste des malformations décrites dans le SAF.

La population a été divisée en 2 groupes : GGT normale (groupe contrôle) et GGT anormale (groupe à risque).

L'analyse statistique a été réalisée sur la base du Sta-

tistical Package for the Social Sciences (SPSS).

Résultats préliminaires : Notre analyse porte sur l'issue de la grossesse de 308 des 630 femmes enrôlées dans cette étude. 284 (91,6 %) avaient une GGT normale, 24 (8,4 %) une GGT élevée (limites 22-56 U/L). L'âge maternel moyen était comparable dans les groupes contrôle et à risque, de même que l'âge gestationnel du nouveau-né. Seules 3 des 24 femmes supposées buveuses ont reconnu consommer de l'alcool au cours de la grossesse. L'analyse des paramètres de croissance figure au tableau I. Le poids moyen de naissance du groupe à risque est inférieur de 182 gr à celui du groupe contrôle. Cependant, l'importance de l'écart-type atténué la signification statistique de ce résultat ($p = 0.1$). L'analyse de fréquence du retard statural intra-utérin révèle une différence significative ($p < 0.02$) entre les 2 groupes.

Tableau I : paramètres de croissance

	GGT (N)	GGT ≥ 22 u/L	Signification
Poids de naissance moyen (g)	3228 \pm 514	3046 \pm 560	0.1 (T-Test)
Taille de naissance moyenne (cm)	49.7 \pm 2.0	49.1 \pm 2.3	0.19 (T-Test)
Périmètre crânien moyen (cm)	34.3 \pm 1.4	34.2 \pm 1.3	0.7 (T-Test)
PN $< 10e$ xile	11 (3.9 %)	3 (13 %)	0.13 (Chi ²)
TN $< 10e$ xile	6 (2.1 %)	3 (13 %)	< 0.02 (Chi ²)
PC $< 10e$ xile	19 (7 %)	3 (13 %)	0.51 (Chi ²)

Les autres caractéristiques de l'issue de la grossesse figurent au tableau II. La présence d'anomalie(s) pré-/périnatale(s) est clairement en relation avec les taux de GGT ($p = 0.05$). La GGT moyenne est plus élevée dans le groupe présentant au moins une anomalie pré-/périnatale (17,2 U/L) que dans le groupe normal (12,3 U/L, $p = 0.001$). Le dysmorphisme ou les troubles non spécifiques du SAF ne sont pas corrélés avec des taux élevés de GGT maternelle. Il est à noter qu'aucun cas de SAF "classique" n'a été diagnostiqué.

Tableau II : Anomalie(s) pré-/périnatale(s) et du nouveau-né

	GGT (N)	GGT ≥ 22 u/L	Signification
Appar 1 min.	8.35 \pm 1.5	8.17 \pm 1.0	0.57 (T-Test)
Appar 5 min.	9.65 \pm 1.0	9.65 \pm 0.7	0.66 (T-Test)
Appar 10 min.	9.89 \pm 0.8	9.91 \pm 0.4	0.92 (T-Test)
Avortements 2e trimestre	2 (0.8 %)	1 (4.2 %)	-
Age gestationnel < 37 sem.	12 (4.2 %)	1 (4.2 %)	-
Anomalie(s) pré-/périnatale(s)*	21 (7.4 %)	5 (20.8 %)	0.05 (Chi ²)
Anomalie(s) du nouveau-né**	53 (18.7 %)	6 (25 %)	0.63 (Chi ²)

* Anomalies pré-/périnatales : albuminurie, aspiration, liquide méconial, infection prénatale, toxicose, placenta praevia, rupture prolongée des membranes, asphyxie, souffrance foetale aiguë, détresse respiratoire.

** Anomalies du nouveau-né : signes dysmorphiques \pm hypotonie \pm tremblements, agitation \pm vomissements dans les premiers jours de vie.

Les taux de sensibilité et de spécificité de la GGT sérique maternelle comme prédicteur d'un retard de croissance intra-utérin ou d'anomalies pré-/périnatales et du nouveau-né figurent au tableau III, pour des seuils pathologiques de GGT de 22 et 28 U/L. Si les taux de

spécificité sont élevés, les taux de sensibilité sont au mieux de 33,3 %.

Tableau III : Sensibilité et spécificité de la GGT comme prédicteur du SAF

	Taux de sensibilité		Taux de spécificité	
	GGT > 22 u/L	GGT > 28 u/L	GGT > 22 u/L	GGT > 28 u/L
PN < 10e sile	21.4 %	14.2 %	93.1 %	96.9 %
TN < 10e sile	33.3 %	22.2 %	93.2 %	96.9 %
PC < 10e sile	13.3 %	9.1 %	92.7 %	96.7 %
Anomalie(s) du nouveau-né	10.2 %	6.8 %	92.8 %	96.8 %
Anomalie(s) pré-/périnatales(s)	19.2 %	19.2 %	93.2 %	97.7 %

Discussion : Une consommation modérée ou excessive d'alcool se rencontre, sur la base de questionnaires, chez 5-13 % des femmes enceintes. Ces chiffres correspondent aux 7 % des 630 sujets de cette étude présentant une GGT élevée. Seuls 12 % de ces patientes ont admis une consommation d'alcool. Sans un entretien dirigé, une fraction encore plus réduite des patientes aurait été perçue par le médecin comme présentant un risque. Cette constatation n'est guère surprenante, si l'on tient compte des sentiments de culpabilité qu'éprouvent la plupart des buveurs et surtout les femmes enceintes. On pourrait dédramatiser cet interrogatoire en remplaçant la question qualitative ("Buvez-vous de l'alcool?") qui s'accompagne d'une connotation morale (Non = bien; oui = mal) par une approche quantitative ("Combien de fois par semaine buvez-vous de la bière? Combien de bouteilles chaque fois?", etc...). Sous cette forme, principalement utilisée aux Etats-Unis (8), l'anamnèse est certainement moins traumatisante et gagne en fiabilité. Elle devrait être intégrée de routine à la première visite prénatale chez l'obstétricien. La GGT s'avère ici un prédicteur aussi peu sensible du SAF qu'il ne l'est de l'alcoolisation de la femme enceinte (4). Ce test ne saurait remplacer une anamnèse, aussi délicate soit-elle.

L'augmentation de la fréquence des anomalies pré-/périnatales et la diminution du poids de naissance, en relation avec des taux élevés de GGT - et décrites ailleurs (2, 3, 5) chez les buveuses - témoignent de l'impact variable de l'alcool sur le fœtus. Ce n'est probablement qu'en présence d'un alcoolisme massif ou d'une intoxication à un moment critique de l'embryogenèse, que surviennent les anomalies morphologiques décrites dans le SAF. Or, la forme complète du SAF est peu fréquente (1-2/1000 naissances vivantes) comparée aux 5-13 % des femmes qui consomment de l'alcool au cours de la grossesse. Il est permis de penser qu'il

existe des formes frustes de SAF, telles que l'hypotrophie ou les troubles fonctionnels néonataux. Il n'est pas impossible que certains cas de retard de croissance intra-utérin trouvent leur origine dans une consommation d'alcool modérée au cours de la grossesse.

Summary : Maternal serum gamma-glutamyltransferase in prenatal screening of fetal alcohol syndrome

In order to investigate prospectively in pregnant women a correlation between serum levels of a biological marker of alcohol and the clinical status of the newborn, we measured the gamma-glutamyltransferase (GGT) in 630 women between 14 and 20 weeks of pregnancy. In 7 % of the cases, an elevated value was observed while history confirmed alcohol consumption in only 1 %. Preliminary statistical analysis established upon the blind examination of 308 newborns show a correlation between maternal GGT levels and birthweight as well as the pre- and perinatal complications. However, the sensitivity of this test is weak.

Zusammenfassung : Mütterliche Serum Gamma-Glutamyltransferase als pränatales Screening des fetalen Alkoholsyndroms

In einer prospektiven Untersuchung wurde bei 630 Frauen zwischen der 14. und der 20. Schwangerschaftswoche die Serum GGT dosiert, um einen Zusammenhang zwischen den Werten eines biologischen Markers der Alkoholisation und dem klinischen Status des Neugeborenen zu prüfen. In 7 % der Fälle wurde ein anomaler Wert beobachtet, wohingegen die Anamnese nur in 1 % der Fälle einen Alkoholkonsum bestätigte. Die vorläufigen statistischen Analysen, die sich auf die Prüfung von 308 Neugeborenen im Doppelblindversuch beziehen, zeigen eine Korrelation zwischen dem mütterlichen GGT-Werten und dem Geburtsgewicht, sowie den pre- und perinatalen Komplikationen. Jedoch ist die Empfindlichkeit dieses Tests schwach.

Références

1. Barrison J.G., Wright J.T., Sampson B. et al. Brit. Med. J. 285 : 1318, 1982.
2. Davis P.J.M., Partridge J.W., Storrs C.N. Arch. Dis. Child. 57 : 940-943, 1982.
3. Kaminski M. J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 12 : 555-556, 1983.
4. Larsson G., Ottenbled C., Hagenfeldt L. et al. Am. J. Obst. Gyn. 147 : 654-657, 1983.
5. Mills J.L., Granbard B.I., Harley E.E. et al. Ped. Res. 18 : 186A, 1984.
6. Nishimura M., Teschke R. Klin. Wochenschr. 61 : 265-275, 1983.
7. Rosalki S.B. Rev. Epidem. Santé Publ. 25 : 147-158, 1977.
8. Rosett H.L., Weiner L., Zuckerman B. et al. Alcoholism 4 : 178-184, 1980.
9. Weiner L., Rosett H.L., Edelin K.C. et al. Obst. Gyn. 61 : 6-12, 1983.