

CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE

POLE DE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

TOXICOLOGIE ET GENOPATHIES

Unité Fonctionnelle de Toxicologie

Lille, le 12 Mars 2019

Un nouveau biomarqueur d'alcoolisation : le dosage sanguin du phosphatidyléthanol

Les biomarqueurs de la consommation d'éthanol

Les marqueurs indirects [Transaminases, Volume Globulaire Moyen (VGM), Gamma-Glutamyl Transférase (GGT), Transferrine désialylée (CDT)] sont liés à des modifications métaboliques et/ou biochimiques à la suite d'une consommation chronique excessive d'alcool éthylique (ou éthanol). Les transaminases et le VGM ont peu d'intérêt dans le suivi de la consommation d'éthanol du fait de leurs faibles sensibilité et spécificité. Seules les GGT et la CDT sont utilisées dans le suivi du sevrage alcoolique [1].

Les marqueurs directs (éthanol et métabolites mineurs)

La concentration en éthanol est le marqueur de choix dans le dépistage des consommations très récentes (jusqu'à **8 heures dans le sang** et **24 heures dans les urines**). **L'éthylglucuronide (EtG) urinaire** permet d'augmenter la fenêtre de détection d'une consommation récente jusqu'à **48-72 heures**. Dans de nombreuses situations, et notamment dans les suivis de sevrage alcoolique, une fenêtre de détection élargie (c'est-à-dire la possibilité de la déceler pendant plusieurs semaines) est nécessaire. Actuellement, seul **l'EtG capillaire** permet une détection de **plusieurs semaines, voire plusieurs mois**, d'une consommation excessive de boissons alcoolisées. Cependant, cette analyse est longue, disponible dans peu de laboratoires et ne permet une détection que des consommateurs excessifs et chroniques d'éthanol. D'autres métabolites mineurs plus anecdotiques existent, tels que **l'éthylsulfate** ou les **FAEE** (éthyl-esters d'acide gras), mais ils ne présentent pas un intérêt supérieur à l'EtG et leur utilisation est moins documentée.

Un biomarqueur développé plus récemment, le **phosphatidyléthanol**, possède de nombreux avantages par rapport à l'EtG capillaire. En effet, son dosage se fait dans une matrice plus usuelle (sang total sur tube citraté) et moins complexe à prélever que les cheveux, le délai d'analyse est plus court (quelques jours à une semaine), le coût du dosage est moindre, et son interprétation est plus aisée et plus informative.

Le phosphatidyléthanol (PEth)

Il existe en fait plus de 40 PEth différents, qui diffèrent par leurs deux chaînes d'acide gras. Le plus abondant dans le sang humain, à la suite d'une consommation de boissons alcoolisées, est le PEth 16:0/18:1 qui représente environ 40 % des PEth [2,3].

Le phosphatidyléthanol possède une **demi-vie longue (3 à 5 jours)** et son dosage sanguin permet la **détection d'une consommation d'éthanol au cours des 3 dernières semaines**. Cette importante fenêtre de détection se rapproche de celle offerte par le dosage de l'EtG dans les cheveux avec les avantages cités précédemment [4-7].

Le PEth est dit instable *in vitro* (dans le tube de sang) avec une diminution significative après quelques jours à température ambiante [8,9]. Par contre, transféré sur un papier buvard (*Dried Blood Spot* ou DBS), le PEth sanguin reste stable au minimum 6 mois à température ambiante [3,10].

Enfin, la détermination d'une valeur-seuil ou *cut-off* permettant de différencier les niveaux de consommation d'éthanol a fait l'objet de nombreux travaux récents. Parmi ces études, deux méta-analyses [7, 11] présentent des données pharmacocinétiques de concentrations sanguines de PEth en fonction de la consommation d'éthanol (fréquence et dose) et du sexe, et proposent les seuils d'interprétation suivants :

- < 20 µg/L : correspond à une faible consommation ou pas de consommation (dans tous les cas, inférieure à 2 doses standards d'éthanol par jour, soit moins de 20 g d'éthanol par jour).
- Entre 20 et 200 µg/L : correspond à une consommation modérée (2 à 4 doses standards par jour).
- > 200 µg/L : correspond à une consommation excessive (supérieure à 4 doses standards par jour).

Dans le suivi de l'abstinence, la spécificité de la mesure du PEth sanguin est de 100 % et sa sensibilité, supérieure à celle de la CDT [12-14], varie entre 86 et 95 % selon les études [3,12-14].

Depuis le 1^{er} mars 2019, le dosage sanguin du phosphatidyléthanol est disponible au laboratoire de toxicologie du CHU de Lille. Le prélèvement de sang total s'effectue dans un tube citraté (5 mL) et doit impérativement être acheminé sans délai (en moins de 24h) et réfrigéré afin que nous puissions effectuer le pré-traitement avant analyse. Cette analyse est réalisé 1 fois par semaine et les résultats sont rendus en µg/L.

Références :

1. Heier C et al. "Nonoxidative Ethanol Metabolism in Humans—from Biomarkers to Bioactive Lipids." *IUBMB Life*, 2016. <https://doi.org/10.1002/iub.1569>.
2. Berg T et al. "Determination of Phosphatidylethanol 16:0/18:1 in Whole Blood by 96-Well Supported Liquid Extraction and UHPLC-MS/MS." *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2018. <https://doi.org/10.1002/jcla.22631>.
3. Kummer N et al. "Quantification of Phosphatidylethanol 16:0/18:1, 18:1/18:1, and 16:0/16:0 in Venous Blood and Venous and Capillary Dried Blood Spots from Patients in Alcohol Withdrawal and Control Volunteers." *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2016. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9169-1>.
4. Schröck A et al. "Phosphatidylethanol (PEth) Detected in Blood for 3 to 12 Days after Single Consumption of Alcohol—a Drinking Study with 16 Volunteers." *International Journal of Legal Medicine*, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00414-016-1445-x>.
5. Heier C et al. "Nonoxidative Ethanol Metabolism in Humans—from Biomarkers to Bioactive Lipids." *IUBMB Life*, 2016. <https://doi.org/10.1002/iub.1569>.
6. Hill-Kapturczak N et al. "Differences in the Synthesis and Elimination of Phosphatidylethanol 16:0/18:1 and 16:0/18:2 After Acute Doses of Alcohol." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2018. <https://doi.org/10.1111/acer.13620>.
7. Ulwelling W, and Kim S. "The PEth Blood Test in the Security Environment: What It Is; Why It Is Important; and Interpretative Guidelines." *Journal of Forensic Sciences*, 2018. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13874>.
8. Nagel B et al. "Quantification of Phosphatidylethanol in Whole Blood as a Proxy for Chronic Alcohol Consumption, Using Ultra Performance Convergence Chromatography Tandem Mass Spectrometry." *Therapeutic Drug Monitoring*, 2018. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000492>.
9. Andreassen TN et al. "High Throughput UPLC®-MSMS Method for the Analysis of Phosphatidylethanol (PEth) 16:0/18:1, a Specific Biomarker for Alcohol Consumption, in Whole Blood." *Journal of Analytical Toxicology*, 2018. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx075>.
10. Kummer N et al. "Alternative Sampling Strategies for the Assessment of Alcohol Intake of Living Persons." *Clinical Biochemistry*, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.05.007>.
11. Simon, TW. "Providing Context for Phosphatidylethanol as a Biomarker of Alcohol Consumption with a Pharmacokinetic Model." *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.01.029>.
12. Hartmann S, et al. "Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker: comparison with gamma-glutamyl transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin" *Addict Biol*. 2007;12(1):81-4. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2006.00040.x>
13. Kechagias S, et al. Phosphatidylethanol Compared with Other Blood Tests as a Biomarker of Moderate Alcohol Consumption in Healthy Volunteers: A Prospective Randomized Study. *Alcohol Alcohol*. 2015;50(4):399-406. <https://doi.org/10.1093/alcalc/aggv038>.
14. Walther L. Phosphatidylethanol is superior to carbohydrate-deficient transferrin and γ-glutamyltransferase as an alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(11):2200-8. <https://doi.org/10.1111/acer.12883>.