

CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE

POLE DE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

TOXICOLOGIE ET GENOPATHIES

Unité Fonctionnelle de Toxicologie

Lille, le 22 Novembre 2023

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)** permet d'augmenter la fenêtre de détection d'une consommation récente jusqu'à **24-48 heures dans le sang** et **48-72 heures dans l'urine**. 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 fluoré) 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 48 PEths 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 (16:0/18:1)** possède une **demi-vie longue (environ 7 jours)** et son dosage sanguin permet la **détection d'une consommation d'éthanol au cours des 4 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 16:0/18:1 est dit instable *in vitro* (dans le tube de sang) avec une diminution significative après quelques jours à 4°C [8,9]. Par contre, transféré sur un papier buvard (*Dried Blood Spot* ou DBS), le PEth 16:0/18:1 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 d'un consensus international en 2022 [11]. Ce consensus propose les seuils d'interprétation suivants :

- < 20 µg/L : compatible avec une **abstinence ou une faible consommation** (inférieure à 10 doses standards ou 100 g d'éthanol par semaines, de l'ordre des repères de consommation d'alcool recommandés par Santé Publique France et l'Institut National du Cancer repères en 2017 [12])
- **Entre 20 et 200 µg/L** : compatible avec une **consommation modérée** (de l'ordre de 10 à 42 doses standards par semaine)
- > 200 µg/L : fortement évocateur d'une **consommation chronique excessive** d'alcool (supérieure à 42 doses standards par semaine)

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 [13-15], varie entre 86 et 95 % selon les études [3,13-15].

Le **Peth 16:0/20:4** est une autre isoforme du Peth. Il est moins abondant que le Peth 16:0/18:1, mais présente la particularité d'avoir une **demi-vie plus courte**. Même si les données d'interprétation des concentrations sanguines de Peth 16:0/20:4 demeurent à établir, **une concentration** significative de cette isoforme **pourrait marquer une ou plusieurs consommations** récentes (approximativement, **au cours des 7 à 14 derniers jours**).

Depuis le 1^{er} mars 2019, le **dosage sanguin du phosphatidylethanol 16:0/18:1 est disponible au laboratoire de toxicologie** du CHU de Lille. Le **prélèvement de sang total s'effectue dans un tube fluoré** et doit impérativement être **acheminé sans délai (en moins de 4 heures à température ambiante)** afin que nous puissions effectuer le pré-traitement avant analyse. Depuis le 4 janvier 2022, le **PEth 16:0/20:4** ainsi que **l'éthylglucuronide sanguin** sont **ajoutés à l'analyse**, permettant la **détection de consommations plus récentes** (7 à 14 jours pour le Peth 16 :0/20 :4 et 24 à 48 heures pour l'EtG sanguin). **Cette analyse est réalisée 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.
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.
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 Phosphatidylethanols 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. Luginbühl M et al. Consensus for the use of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) for the assessment of abstinence and alcohol consumption in clinical and forensic practice. *Drug Test Anal.* 2022 Oct;14(10):1800-1802. doi: 10.1002/dta.3340.
12. Recommandations Société Française d'Alcoologie. [cité 22 nov 2023]. Disponible sur: <https://sfalcoologie.fr/recommandations-sfa/>
13. 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>
14. 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/alcac/agv038>.
15. 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>.