

Recommandations pour les analyses toxicologiques à effectuer chez des patients présentant une pneumopathie associée au vapotage (*e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury ; EVALI*)



Fin août 2019, le CDC américain a émis une alerte suite à l'apparition de nombreux cas de pneumopathies sévères, voire mortelles, associées à l'usage de cigarettes électroniques ou d'autres dispositifs de vapotage dans les trois mois précédant l'apparition des symptômes. La physiopathologie est inconnue et aucune lésion spécifique n'a été mise en évidence. Les analyses toxicologiques effectuées chez ces patients révèlent la présence de THC, mais aussi de nicotine, de CBD et d'acétate de vitamine E. L'analyse des liquides de lavage broncho-alvéolaires (LBA) de 48 patients sur 51 atteints de pneumopathies liées à la vape semble en effet confirmer que l'acétate de vitamine E, utilisé pour le coupage du liquide de vape aux extraits de cannabis, pourrait être à l'origine des lésions pulmonaires détectées (Blount et al.).

Face à cette situation, la DGS a sollicité ses partenaires institutionnels (ANSM, ANSES, MILDECA, OFDT, Santé Publique France), en lien avec la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et le réseau des CEIP-Addictovigilance, afin d'établir le dispositif de signalement des pneumopathies sévères liées au vapotage (<https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/dispositif-de-signalement-des-pneumopathies-severes-liees-au-vapotage>). La Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA) et la Compagnie Nationale des Biologistes et Analystes Experts (CNBAE) ont été sollicitées à leur tour afin d'établir des recommandations quant aux analyses toxicologiques à effectuer dans les prélèvements biologiques réalisés chez ces patients.

Les points suivants ont été préalablement actés par la DGS :

- Les prélèvements recommandés sont le sang, l'urine, les cheveux et le liquide broncho-alvéolaire (LBA). Les e-liquides sont également récupérés dans la mesure du possible.
- Le laboratoire de proximité réceptionne les prélèvements biologiques, effectue une recherche du THC-COOH dans l'urine et gère l'acheminement des prélèvements vers le laboratoire de référence.
- L'analyse des e-liquides est effectuée dans le cadre du dispositif SINTES, le service commun des laboratoires DGDDI et DGCCRF pouvant être sollicité en service support pour répondre à des recherches qui n'auraient pas abouti via le dispositif SINTES. Dans l'intérêt du patient, il pourrait être utile qu'un aliquot du e-liquide soit adressé au même laboratoire que les échantillons biologiques.

Les recommandations ci-dessous ont été établies en concertation avec la SFTA, le réseau des CEIP-Addictovigilance, la CNBAE et la SPLF.

Après étude de la littérature, il apparaît que les molécules les plus fréquemment identifiées dans les fluides biologiques et le LBA de patients présentant une pneumopathie en lien avec le vapotage sont les marqueurs du cannabis ainsi que la nicotine et son métabolite, la cotinine. Les nouveaux produits de synthèse, notamment les cannabinoïdes de synthèse, ont également été identifiés chez certains patients. Enfin, parmi les molécules susceptibles d'être utilisées comme additifs figure l'acétate de vitamine E, identifié dans le LBA de patients pour lesquels les marqueurs du cannabis sont positifs. Les molécules à rechercher dans les différents milieux biologiques, ainsi que les conditions de prélèvement, d'analyse et de conservation sont précisées ci-dessous.

Conditions de prélèvement, de conservation et d'acheminement des échantillons biologiques : les recommandations sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Echantillon	Quantité	Contenant	Température de conservation	Modalités d'acheminement
Sang	3 x 4 mL ou 4 x 3 mL	Tube sans gel séparateur (EDTA ou héparinate)	+ 4°C avant centrifugation - 20°C après centrifugation	Selon laboratoire destinataire
Urine	4 x 6 mL	Tube/pot sec sans conservateur	- 20°C	
Cheveux	3 mèches orientées	Enveloppe	Température ambiante	
LBA	1 ^{ère} fraction du surnageant après centrifugation	Tubes stériles type LCR	- 20°C	
E-liquide*	1 mL	Tube Eppendorf	- 20°C	

Molécules à rechercher dans les différents milieux biologiques :

- Sang/plasma/sérum et urine : THC, 11-OH-THC, THC-COOH, CBD, nicotine, cotinine et NPS. La liste des NPS à rechercher est celle décrite dans les recommandations de la SFTA pour la réalisation des analyses toxicologiques dans les cas de décès impliquant les NPS (ces recommandations incluent les cannabinoïdes de synthèse désormais consommés majoritairement par vapotage en France) :

<https://www.sfta.org/articles/view/recommandations-de-la-sfta-pour-la-realisation-des-analyses-toxicologiques-dans-les-cas-de-deces-impliquant-des-nps-version-2019>.

- LBA : acétate de vitamine E

- Cheveux : les cheveux ne seront pas analysés en première intention et seront conservés au sein du laboratoire de référence. Les analyses seront effectuées au cas où des informations sur les consommations antérieures du patient s'avèreraient nécessaires à sa prise en charge ou à des fins épidémiologiques.

Conditions analytiques :

- Sang/sérum/plasma et urine : les marqueurs du cannabis seront dosés par une technique chromatographique avec détection par spectrométrie de masse présentant une limite de détection adaptée : https://www.sfta.org/img/uploads/2015/07/Consensus_cannabis_2013.pdf. La nicotine et la cotinine seront dosées par chromatographie liquide avec détection par spectrométrie de masse ou barrette de diodes. Les NPS, incluant les cannabinoïdes de synthèse, seront recherchés et/ou dosés par les méthodes décrites dans les recommandations de la SFTA pour la réalisation des analyses toxicologiques dans les cas de décès impliquant les NPS :

<https://www.sfta.org/articles/view/recommandations-de-la-sfta-pour-la-realisation-des-analyses-toxicologiques-dans-les-cas-de-deces-impliquant-des-nps-version-2019>.

- Cheveux : les marqueurs du cannabis, la nicotine et la cotinine seront recherchés/dosés par une technique chromatographique avec détection par spectrométrie de masse présentant une limite de détection adaptée. Les NPS seront recherchés par les méthodes décrites dans les recommandations de la SFTA pour la réalisation des analyses toxicologiques dans les cas de décès impliquant les NPS : <https://www.sfta.org/articles/view/recommandations-de-la-sfta-pour-la-realisation-des-analyses-toxicologiques-dans-les-cas-de-deces-impliquant-des-nps-version-2019>.

- LBA : l'acétate de vitamine E sera dosé dans le LBA par chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse ou barrette de diodes.

- E-liquides : au cas où un aliquot du e-liquide serait adressé au laboratoire de référence et pour lequel l'identification présente un intérêt immédiat pour la prise en charge du patient, un criblage large incluant les NPS serait réalisé par une méthode chromatographique couplée à une détection par spectrométrie de masse. La recherche de l'acétate de vitamine E serait également réalisée.

Restitution des résultats : le laboratoire de référence adresse les résultats au service clinique ainsi qu'au CEIP compétent.

Pour toute question relative au circuit des analyses et des résultats, contacter le CEIP-A compétent :

[https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Adresses-des-CEIP/\(offset\)/3](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Adresses-des-CEIP/(offset)/3).

Références

Blount BC, Karwowski MP, Shields PG et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. N England J Med 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1916433](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916433)

Duffy B, Li L, Durocher L et al. Analysis of cannabinoid-containing fluids in illicit vaping cartridges recovered from pulmonary injury patients: identification of vitamin E acetate as a major diluent. Toxics 2020. Doi:10.3390/toxics8010008 [www.mdpi](http://www.mdpi.com)

Laboratory clinical sample collection, storage, and submission guidance for lung injury associated with e-cigarette, or vaping product use. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/Lab-Clinical-Specimen-Collection-Storage-Guidance-Lung-Injury-508.pdf

Lanzarotta A, Falconer TM, Flurer R, Wilson RA. Hydrogen bonding between tetrahydrocannabinol and vitamin E acetate in unvaped, aerosolized and condensed aerosol e-liquid. Anal Chem 2020;92:2374-8

Moritz ED, Zapata LB, Lekichvili A et al. Update: Characteristics of Patients in a National Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use–Associated Lung Injuries — United States, October 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68 (43): 985-9

Taylor J, Wiens T, Peterson J et al. Characteristics of E-cigarette, or Vaping, Products Used by Patients With Associated Lung Injury and Products Seized by Law Enforcement - Minnesota, 2018 and 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68 (47): 1096-1100

Salzman GA, Alqawasma M, Asad H. Vaping Associated Lung Injury (EVALI): An explosive United States epidemic. Mo Med 2019; 116(6): 492-6

Ont participé à ce groupe de travail

Pour la SFTA : Jean-Claude ALVAREZ, Bertrand BRUNET, Hélène EYSSERIC, Jean-Michel GAULIER, Pascal KINTZ, Laurence LABAT, Anne-Sophie LEMAIRE-HURTEL, Anne-Laure PELISSIER (responsable), Franck SAINT-MARCOUX

Pour la CNBAE : Véronique DUMESTRE

Pour le réseau CEIP-Addictovigilance : Joëlle MICALLEF, Michel MALLARET

Pour la Société de Pneumologie de Langue Française : Anne-Marie RUPPERT