



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

O27

Validation du nouveau système hemaPEN® pour le dosage des métaux



Nouzha Djebrani-Oussedik¹, Joël Poupon^{1,*}, Jérôme Langrand², Laurence Labat¹

¹ Laboratoire de toxicologie biologique, hôpital Lariboisière, Paris, France

² Centre antipoison de Paris, GH Lariboisière–Fernand-Widal, Paris, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : joel.poupon@aphp.fr (J. Poupon)

Objectifs Valider le dosage simultané de 4 métaux (Pb, Cd, Hg et As) en utilisant le dispositif hemaPEN de la société Trajan.

Méthode hemaPEN est un système de prélèvement et de dépôt sur disques papier d'un volume parfaitement mesuré de sang capillaire. Le dispositif comporte 4 capillaires en verre de 2,74 µL, 4 disques de papier de 3,5 mm et un dessiccateur permettant la conservation des disques. Au contact d'une goutte de sang, les 4 capillaires se remplissent entièrement et simultanément puis, sont mis au contact des disques permettant le transfert du sang sur ces derniers. Nous avons choisi de valider 4 éléments d'intérêt toxicologique sur sang total (Pb, As, Hg, Cd). L'extraction utilise 400 µL d'une solution comprenant Triton X-100 0,5 %, HNO₃ 0,05 M, rhodium 1 µg/L. Le dosage est réalisé par ICP-MS (NexION 2000™, Perkin Elmer) sur un disque extrait par 400 µL de solution. Pb, Cd et Hg sont dosés en mode standard et As en mode DRC avec O₂. Le rhodium est utilisé comme étalon interne. La validation analytique a été réalisée sur des filtres avec dépôt à la pipette de 2,74 µL de sang. Le rapport final de dilution est de 1/145.

Résultats Les conditions d'extraction retenues permettent une récupération moyenne de 100 %, 106 %, 101 % et 99 % pour Pb, As, Cd et Hg respectivement. Les Ldq (10 sd du blanc) sont de 0,011 µmol/L (2,3 µg/L) pour Pb, 3,5 nmol/L (0,26 µg/L) pour As, 0,2 nmol/L (0,04 µg/L) pour Hg et 1 nmol/L (0,11 µg/L) pour Cd. La répétabilité sur 3 niveaux est inférieure à 10 % pour les 4 éléments sauf Hg au niveau bas (14 %). L'analyse de 20 blancs « filtres » montre une contamination sans impact pour Pb, As et Hg. Pour Cd, la contamination est très variable et dépasse parfois les valeurs de référence du sang. L'exactitude, calculée par analyse de CQI, est satisfaisante pour Pb, As et Cd sauf pour les valeurs faibles de Cd en raison de la contamination des filtres. Pour Hg, elle n'est pas satisfaisante car les conditions analytiques ne sont pas celles utilisées en routine pour cet élément. Dix-sept sangs veineux de plombémie connue (0,035 à 3,60 µmol/L) ont été déposés sur des filtres et analysés. L'équation de corrélation obtenue est : $Pb_{\text{filtres}} = 1,05 \times Pb_{\text{routine}} + 0,004$, $r = 0,9975$. Enfin, 15 patients ont été testés pour le plomb avec le système complet et comparés au dosage de routine. Pour des valeurs de 0,05 à 2,38 µmol/L, l'équation de corrélation obtenue est : $Pb_{\text{hemaPEN}} = 0,952 \times Pb_{\text{routine}} + 0,07$, $r = 0,990$.

Conclusion Nos résultats montrent qu'il est possible de doser avec de bonnes performances des métaux sur un volume de sang aussi faible que 2,74 µL avec un facteur de dilution 3,6 plus important que celui d'une méthode de routine. Les résultats de la validation pour As et Pb sont bons et, pour Pb, satisfont les critères exigés pour l'accréditation. On observe une excellente corrélation entre les plombémies mesurées avec l'hemaPEN et le dosage de routine chez des patients. L'intérêt de ce type de dispositif *micro-sampling* est de disposer de 4 disques simultanément permettant soit de sensibiliser le dosage (élution de plusieurs disques) soit de doser des molécules organiques. Nos résultats valident l'utilisation de l'outil hemaPEN pour le dosage des métaux. Une application pour des études environnementales est en cours d'étude, nécessitant la maîtrise de la contamination lors du prélèvement, particulièrement pour le dosage du plomb.

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<https://doi.org/10.1016/j.toxac.2021.06.029>

O28

Analyse rétrospective des expositions enregistrée par les centres antipoison français pendant la première vague de COVID-19



Alexis Descatha^{1,*}, Gael Le Roux¹, Sandra Sinno-Tellier², Emmanuel Puskarczyk³, Magalie Labadie⁴, Katharina Von Fabek⁵, Fanny Pelissier⁶, Patrick Nisse⁷, Nathalie Paret⁸,

Dominique Vodovar⁹, Group French PCC Research¹⁰

¹ CAPTV U1085 Irset-Ester, CHU Angers, université Angers, Inserm, Angers, France

² Anses, Maison-Alfort, France

³ CHU Nancy, Nancy, France

⁴ CHU Bordeaux, Bordeaux, France

⁵ AP-HM, Marseille, France

⁶ CHU Toulouse, Toulouse, France

⁷ CHU de Lille, Lille, France

⁸ Hospices civils de Lyon, Lyon, France

⁹ AP-HP, Paris, France

¹⁰ CAP Français, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alexis.descatha@inserm.fr (A. Descatha)

Objectifs Le contexte inédit de la pandémie de COVID-19, des mesures barrières et du confinement a entraîné des bouleversements dans la population. L'objectif était d'évaluer l'impact de la pandémie COVID-19 sur les caractéristiques des appels aux centres antipoison français (CAP) entre les années 2018–2019 et 2020.

Méthode Les cas d'exposition enregistrés du 1^{er} mars au 1^{er} mai en 2018, 2019 et 2020 ont été extraits de la base de données nationale française des intoxications. Les données recueillies comprenaient les caractéristiques des appels, des patients et des expositions à certaines catégories de produits considérées a priori comme sentinelles et qui auraient pu être utilisées plus fréquemment pendant la pandémie COVID-19 : désinfectants, détergents, dont l'eau de javel, solutions hydroalcooliques, huiles essentielles et médicaments psychotropes. Les cas de 2020 ont été comparés aux expositions de 2018–2019 en utilisant des modèles logistiques simples et une évaluation de la taille d'effet significative (défini sur un $p < 0,0001$ et un *odds ratio* > 1,3).

Résultats De mars à avril 2020, 32 182 expositions ont été rapportées aux CAP français, soit une augmentation globale de 5,6 % par rapport aux expositions de la même période en 2018–2019. Une augmentation similaire des appels a été observée dans les zones COVID-19 moins fortement épidémiques et plus fortement épidémiques et était liée à une augmentation des appels du public (+13,6 %) et une diminution des appels des professionnels de la santé (–7,5 %). Malgré l'augmentation des cas d'exposition, l'incidence des intoxications symptomatiques est restée stable (–0,4 %) avec une diminution de la gravité « modérée/grave » (–17,2 %). Une augmentation significative des expositions aux produits d'entretien ménager contenant des biocides (+74,9 %) et de la javel (+91,5 %), des huiles essentielles (+66,5 %) et des solutions hydroalcooliques (+239,5 %) a été observée ($p < 0,0001$).

Conclusion La première vague de pandémie de COVID-19 a modifié le nombre et la typologie des appels aux CAP français avec une légère augmentation des appels pendant la période d'étude. Ces changements reflètent peut-être les conséquences indirectes de la pandémie de COVID-19, à savoir un accès limité aux soins primaires, la peur de contracter la COVID-19, le respect des mesures barrières et l'anxiété liée à l'isolement à domicile.

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs sont payés par leur affiliation. AD est payé par Elsevier comme rédacteur en chef des Archives des maladies professionnelles et de l'environnement.

<https://doi.org/10.1016/j.toxac.2021.06.030>

O29

Tentatives d'homicide sur descendant et de suicide de la mère par injection d'insuline aspartate : identification et dosage de l'insuline par LC-HRMS et UPLC-MS/MS dans le sang des 2 protagonistes



Nadia Arbouche*, Alice Ameline, Laurie Gheddar, Emilie Feisthauer, Jean-Sébastien Raul, Pascal Kintz
Toxicologie, institut de médecine légale de Strasbourg, Strasbourg, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nadia.arbouche@hotmail.it (N. Arbouche)

Objectifs Présenter un cas d'empoisonnement par insuline aspartate après injection à un enfant non diabétique, suivi d'une tentative de suicide de l'auteur (la mère) et décrire les résultats des analyses effectuées par LC-HRMS et UHPLC-MS/MS sur les échantillons de sang des 2 protagonistes.

Méthode L'identification et la quantification de l'insuline et de ses analogues représentent toujours un défi dans le domaine de la toxicologie médico-légale. Des tentatives d'homicide, des hypoglycémies induites dans le cadre du syndrome de trouble factice (Münchhausen by proxy) et des suicides ont été rapportés avec les analogues synthétiques de l'insuline humaine. Nous décrivons le cas d'une infirmière de 48 ans qui tente de tuer sa fille de 10 ans en lui injectant de l'insuline aspartate. Par la suite, la mère appelle les urgences et tente, dans la foulée, de se suicider en s'injectant la même hormone. Les deux sujets n'étaient pas diabétiques. Dans leur appartement, deux seringues vides et un stylo d'insuline aspartate à action rapide FIASP FlexTouch (Novolog) ont été retrouvés. Les seringues et le stylo ont été saisis et remis au laboratoire pour en analyser le contenu. À l'arrivée à l'hôpital, la glycémie n'a été mesurée que chez la mère (0,89 g/L). Des échantillons de sang ont été prélevés sur l'enfant (Vacutainer à bouchon gris) et la mère (Vacutainer à bouchon vert) par les services de secours, sur place, et transférés au laboratoire pour analyse toxicologique large. Les échantillons de sang (non centrifugés) ont été conservés à +4°C jusqu'à l'analyse. La recherche de l'insuline dans les seringues et le stylo a été réalisée après rinçage par acide acétique à 2 % et analyse par LC-HRMS (Waters XEVO G2 Q-ToF). L'identification et quantification de l'insuline aspartate a été effectuée dans le sang de deux sujets après précipitation en présence d'insuline bovine (étalon interne) par un mélange d'acétonitrile/méthanol + 1 % d'acide formique, suivi d'une purification par passage sur cartouche SPE de type OASIS MAX. La séparation chromatographique a été réalisée sur une colonne CORTECS C18+ et la détection par spectrométrie de masse sur UHPLC-MS/MS (Waters XEVO TQS micro) avec confirmation par LC-HRMS. La caractérisation de l'insuline aspartate a été réalisée en utilisant l'ion précurseur m/z 1165,9 (état de charge 5+) et les ions fragments m/z 971,8, 660,8 et 219,2.

Résultats La recherche de l'insuline dans les seringues et le stylo par UPLC-MS/MS a confirmé la présence d'insuline aspartate. Les analyses toxicologiques effectuées sur l'échantillon de sang de la mère ont mis en évidence de l'éthanol (1,72 g/L), du bromazépam (1,6 mg/L) et de la venlafaxine (265 ng/mL). Chez l'enfant, aucun xénobiotique n'a été identifié. Le dosage de l'insuline aspartate a donné une concentration de 2,4 ng/mL chez l'enfant et de 5,7 ng/mL chez la mère. Compte tenu du délai entre le moment des prélèvements de sang et la validation de la méthode analytique (8 mois), les concentrations sanguines d'insuline au moment des faits pouvaient être plus importantes, d'autant que cette hormone est connue pour son instabilité physicochimique.

Conclusion L'insuline est l'une des molécules hypoglycémiantes les plus prescrites. Bien que son usage dans la pratique clinique soit destiné au traitement du diabète mellitus, son utilisation dans un contexte médico-judiciaire a parfois été décrit. Le développement d'une méthode analytique utilisant de la spectrométrie de masse à haute résolution, a permis d'identifier l'insuline aspartate et de la distinguer de l'insuline humaine dans les deux échantillons biologiques dans un contexte d'homicide, suivi par une tentative de suicide.

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<https://doi.org/10.1016/j.toxac.2021.06.031>

O30

Identification et dosage des insulines en post-mortem : l'importance de multiplier les prélèvements



Charline Bottinelli^{1,*}, Laurent Fanton², Nathalie Cartiser², Jérôme Guitton³, Fabien Bévalot¹

¹ Laboratoire LAT LUMTOX, Bron, France

² Service de médecine légale, hospices civils de Lyon, Lyon, France

³ Laboratoire de pharmacotoxicologie, hospices civils de Lyon, Pierre-Bénite, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : c.bottinelli@latlumtox.com (C. Bottinelli)

Objectifs Proposer un protocole de prélèvement et d'analyse des insulines par LC-MS/HRMS dans le sang et dans 4 tissus pour investiguer les décès impliquant l'insuline humaine (IH) et ses analogues (lispro, aspartate, glulisine, glargine, détémir et dégludec).

Méthode Deux méthodes d'analyse des insulines ont été développées et validées, l'une dédiée au dosage des insulines dans le sang, l'autre à leur détection dans le cortex rénal, le foie, le muscle et le site d'injection (SI). La préparation des échantillons sanguins a consisté en 3 étapes : une précipitation par une solution ACN/MeOH (50:50 v/v) puis une concentration de l'échantillon par filtration (3 kDa), suivie d'une extraction par immunopurification à l'aide d'anticorps anti-insuline (Merckodia Iso-Insulin-ELISA). Les tissus ont été finement découpés et soumis aux ultrasons dans une solution éthanolique acide (pH = 3), préalablement à la phase de précipitation. Les extraits ont été analysés par LC-MS/HRMS (phase inverse). Les méthodes ont été appliquées dans 7 cas de décès impliquant au moins une insuline.

Résultats La limite de quantification (LDQ) de la méthode dédiée au sang est de 1,0 ng/mL pour IH, lispro, aspartate, glulisine et glargine, de 2,5 ng/mL pour dégludec et de 10,0 ng/mL pour détémir [1]. La limite de détection (LDD) de la méthode qualitative dédiée aux tissus est de 25 ng/g pour IH, lispro, aspartate, glulisine, glargine et son métabolite M1. Pour dégludec et détémir, la LDD est de 50 ng/g dans le cortex rénal et le SI et de 80 ng/g dans le foie et le muscle. L'application à 7 cas réels a permis d'identifier au moins une insuline dans au moins un prélèvement pour chaque cas. Au moins une insuline a été détectée dans le sang pour 5 cas. Concernant les victimes traitées, les insulines suivantes ont été identifiées : insuline lispro dans le cas n° 1 (sang périphérique (SP) = 1,45 ng/mL et sang cardiaque [SC] < 1,0 ng/mL) ; IH (SP = 15,2 ng/mL ; SC = 1,32 ng/mL) et insuline aspartate (SP = 17,2 ng/mL ; SC = 3,62 ng/mL) dans le cas n° 2 ; et insuline aspartate dans le cas n° 3 (SP < 1,0 ng/mL). Pour deux cas de victimes non-diabétiques, de l'insuline aspartate a été identifiée : cas n° 4 (SP = 96 ng/mL ; SC = 75 ng/mL) et cas n° 5 (SP = 432 ng/mL ; SC = 6,98 ng/mL). Concernant les matrices tissulaires, au moins une insuline a été détectée dans 2 foies, 4 reins, 5 muscles et 3 SI. Au total, les insulines détectées ont été IH, lispro, aspartate, dégludec, glargine et M1.

Conclusion Les LDQ atteintes pour la technique de dosage dans le sang permettent autant de mesurer une concentration thérapeutique ou physiologique que de mettre en évidence un surdosage