

## Article original

# Profil métallique tissulaire par ICP-MS chez des sujets décédés

## *ICP-MS metals distribution in tissues of deceased individuals*

Jean-Pierre Goullé<sup>1,2\*</sup>, Loïc Mahieu<sup>1</sup>, Jean-Georges Anagnostides<sup>1</sup>, Daniel Bouige<sup>1</sup>, Elodie Sausseureau<sup>1</sup>, Michel Guerbet<sup>2</sup>, Christian Lacroix<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de pharmacocinétique et de toxicologie cliniques, Groupe Hospitalier du Havre, BP 24, 76083 Le Havre Cedex, France

<sup>2</sup> Faculté de Médecine et de Pharmacie, 22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen Cedex, France

**Résumé – Objectif :** La surveillance biologique et la recherche d'une exposition à des métaux ou à des métalloïdes font habituellement appel à leur dosage dans le sang et les urines. Cependant, en médecine légale, ces milieux ne sont pas toujours disponibles, il est de ce fait nécessaire d'utiliser d'autres prélèvements. Si les cheveux et les ongles sont des biomarqueurs permettant de mettre en évidence une exposition au long cours, ils peuvent être le siège d'une contamination externe. Aussi, il nous a semblé intéressant d'étudier la distribution des métaux dans les tissus. **Méthode :** À l'occasion d'une autopsie, nous avons réalisé le dosage de 34 éléments dans les principaux tissus : Li, Be, B, Al, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Rb, Sr, Mo, Pd, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, Ba, La, Gd, W, Pt, Hg, Tl, Pb, Bi, U, chez 21 sujets des deux sexes âgés de 19 à 57 ans. Les dosages ont été réalisés par plasma à couplage inductif équipé d'un détecteur de masse sur des échantillons congelés de divers organes : cerveau, cœur, rein, foie, poumon et muscle. Cinq cents milligrammes de tissus sont minéralisés à 70 °C avec de l'acide nitrique pur. Le minéralisat est dilué avant analyse (acide nitrique, butanol et triton) en présence d'étalons internes (indium et rhodium). Du foie de bœuf d'origine chinoise dont les concentrations de métaux sont certifiées et des cheveux provenant de l'Institut national de santé publique du Canada comportant de nombreuses valeurs de référence ont été analysés. Les résultats obtenus dans les biopsies de foie et de peau dans un cas de fibrose systémique néphrogénique (FNS) sont présentés. **Résultats :** La linéarité est excellente dans une large gamme de concentrations avec une pente supérieure à 0,999 pour tous les éléments. Les limites de détection sont comprises entre 8 µg/g (U) et 30 ng/g (B). La fidélité intermédiaire et la reproductibilité sont respectivement inférieures à 5 % et 10 %. Tous les éléments présentent une distribution log-normale. La répartition de nombreux métaux est homogène dans les différents organes (B, U, Ni). Des concentrations élevées de Cd sont constatées dans le rein alors qu'elles sont beaucoup plus faibles dans les autres tissus. Les organes à fonction métabolique contiennent les teneurs les plus importantes de quelques éléments (Mn, Mo). Pour l'Al, les concentrations les plus fortes sont retrouvées dans le poumon, organe en contact avec le milieu extérieur. Ces résultats sont comparés aux rares données de la littérature. Le premier cas rapporté de NSF montre une teneur hépatique en Gd 20 000 fois plus élevée que celles obtenues chez des sujets décédés. En toxicologie judiciaire, le dosage des métaux et des métalloïdes dans les tissus est d'un intérêt majeur dans un certain nombre de circonstances pour documenter le décès : liquides biologiques non disponibles, soins de conservation. **Conclusion :** Le dosage multi-élémentaire dans les tissus par ICP-MS constitue un marqueur d'exposition aux métaux ou aux métalloïdes très utile avec de nombreuses applications cliniques et médico-légales, à la recherche d'une exposition professionnelle, environnementale, domestique, médicale ou criminelle.

**Mots clés :** ICP-MS, métaux, métalloïdes, tissus

**Abstract – Objective:** Metal and metalloid determination in blood and urine is the most common application of biological monitoring for screening and diagnosis of these elements exposure. Hair and nail are of interest as a cumulative biomarker of long term exposure but they may be affected by exogenous contamination. Moreover, in some forensic cases, when blood and urine are not available it would be extremely useful to document metal distribution in deep tissues. **Method:** To obtain the usual values of 34 elements in the normal human body, the amounts of Li, Be, B, Al, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Rb, Sr, Mo, Pd, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, Ba, La, Gd, W, Pt, Hg, Tl, Pb, Bi, U, were determined in 21 female and male human cadavers, whose ages ranged from 19 to 57 years. Inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) was used for frozen autopsied human organs samples (brain, heart, kidney, liver, lung, and muscle). Five hundred milligrams of tissues were digested at 70 °C with pure nitric acid and diluted (nitric acid, butanol, and triton) before analysis. Indium and rhodium were used as internal standards. Chinese bovine liver

\* Correspondance : Jean-Pierre Goullé, Tél. 0232733223, Fax 0232733238, [jgoulle@ch-havre.fr](mailto:jgoulle@ch-havre.fr)

certified material and hair reference material from the Canadian *Institut national de santé publique* were employed to ensure optimal quality of the analysis. As an application of this multi-elementary tissue determination, the results obtained from a liver biopsy are presented in a case of gadolinium nephrogenic systemic fibrosis (Gd-NSF). **Results:** Linearity was excellent within a wide range with a slope higher than 0.999 for all the elements. Detection limits ranged from 8 pg/g for uranium to 30 ng/g for boron. The intra-assay and the inter-assay inaccuracies, measured as the variation coefficient were below 5% and 10% respectively. All elements showed log-normal distribution. Distribution of numerous metals in the human body was almost as uniform as B, V, Ni. Very large quantities of Cd were found in the kidney. Metabolic organs contained the highest level of some elements as Mn, Mo. Concentration of Al was greatest in the lung, tissue exposed to the exterior. These results are discussed and compared to the limited literature data. As an application, in the first French Gd-NSF case we reported, the liver Gd content was 20 000 times higher than the normal concentration. For forensic toxicology, metal and metalloid tissue analyses are also of major interest in many circumstances to document death: body fluids not available, embalmed body. **Conclusion:** Tissue ICP-MS multi-elementary determination is a very useful metal or metalloid biomarker with various forensic and clinical applications: criminal, occupational, environmental, domestic or medical exposure to these elements.

**Key words:** ICP-MS, metals, metalloids, tissues

Reçu le 13 octobre 2009, accepté après modifications le 23 décembre 2009

Publication en ligne le 22 janvier 2010

## 1 Introduction

Le dosage des métaux et des métalloïdes dans le sang, le plasma et les urines constitue le mode habituel de surveillance biologique d'exposition à ces éléments. C'est la raison pour laquelle nous avons établi les valeurs normales chez 100 volontaires [1]. Mais ces concentrations usuelles ne sont pas utilisables chez les sujets décédés pour lesquels le phénomène de mort cellulaire s'accompagne d'une libération plus ou moins importante du contenu des cellules dans les liquides biologiques. Ceci a pour conséquence d'entraîner une modification significative de la concentration sanguine de nombreux paramètres biologiques au rang desquels figurent les métaux et métalloïdes [2]. Cependant, dans un certain nombre de cas, le sang ou les urines ne sont pas disponibles et il peut être utile de faire appel à des matrices alternatives. Parmi elles figurent les cheveux et les ongles, pour lesquelles nous avons proposé des concentrations usuelles dans le cadre de dosages multi-élémentaires [3-6]. Les cheveux et les ongles sont plutôt des milieux complémentaires au sang et aux urines, car ils apportent des informations cumulatives sur l'exposition aux xénobiotiques. Rappelons que comme les autres xénobiotiques, les métaux sont incorporés dans les ongles par un double mécanisme : dépôt des substances véhiculées dans l'ongle qui se forme par le flux sanguin au niveau de la matrice ; incorporation jusqu'au début de la marge libre à partir de la lunule *via* le lit unguéal. La fixation sur les cheveux ou les ongles de certains éléments possédant une forte affinité pour les matrices kératinisées, comme l'arsenic ou le mercure, est connue de longue date. Bien que le dosage des éléments minéraux dans les cheveux soit réalisé plus couramment, l'analyse des ongles comporte cependant un certain nombre d'avantages par rapport à celle des cheveux. En effet, les cheveux présentent l'inconvénient d'avoir une croissance plus irrégulière que celle des ongles, avec ses différentes phases : anagène, catagène, télogène. De plus, leur analyse peut être faussée par les traitements cosmétiques : shampoings, permanentes, colorations, décolorations. Par ailleurs, la teneur en mélanine, inexistante dans les ongles, influe sur l'incorporation capillaire d'un certain nombre de xénobiotiques. D'autre part, avec sa structure

en « écailles », le cheveu n'est pas étanche à l'environnement extérieur et il existe une certaine perméabilité de sa cuticule, source possible de pollution externe. L'élimination totale de cette contamination externe par lavage, en particulier dans les ambiances de travail, est difficile du fait de cette organisation anatomique. Si les ongles de par leur structure sont moins exposés à ce type de pollution, ils ne sont pas à l'abri de ce phénomène, principalement au niveau de la cuticule unguéale, surtout au niveau de la main. Aussi, dans un contexte de surveillance professionnelle, il nous semble préférable d'utiliser les ongles de pied. En raison des sources possibles de contamination évoquées précédemment au niveau des cheveux et des ongles, il nous a paru intéressant d'examiner la distribution des métaux et métalloïdes dans les tissus profonds.

## 2 Matériel et méthodes

### 2.1 Matériel

Il s'agit d'un plasma à couplage inductif de type Thermo-Electron X Series couplée à un spectromètre de masse, modèle X7/CCT (ThermoElectron, Courtabœuf, France). L'appareil est équipé d'une torche en quartz de 1,5 mm, d'un nébuliseur concentrique en verre borosilicaté de 1 mL (type Meinhard de Marque Glass Expansion – Référence Thermo Elemental 1201318), d'une chambre simple de nébulisation à bille d'impact en quartz munie d'un refroidisseur à effet Peltier régulant sa température à 3 °C, et d'un passeur d'échantillons de type CETAC ASX-510. L'ensemble des acquisitions est enregistré à l'aide d'une station informatique dotée du logiciel d'analyse PlasmaLab version 2.0 sous Windows NT. Les paramètres instrumentaux sont les suivants : puissance de la torche 1200 W ; débits d'argon : plasmagène 15 L/min, nébuliseur 0,95 L/min, auxiliaire 0,66 L/min ; interface : cônes échantillonneur et écorceur en nickel de diamètres respectifs de 1 mm et de 0,4 mm ; vide au niveau de l'interface : 1,9 mbar et du quadripôle :  $1,6 \times 10^{-7}$  mbar.

## 2.2 Réactifs

L'eau utilisée est purifiée extemporanément sur Milli-QPLUS 185 (Millipore, St-Quentin-en-Yvelines, France). Les réactifs, de qualité « suprapur », proviennent de chez Merck Chimie SAS (Fontenay-sous-Bois, France). Les tissus proviennent d'autopsies réalisées chez 21 sujets des deux sexes âgés de 19 à 57 ans. Il s'agit de sujets non exposés professionnellement à des métaux. Des fragments de cerveau, de cœur, de rein, de foie, de poumon et de muscle sont recueillis au cours de l'autopsie. Les prélèvements sont congelés dès leur recueil à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  dans des flacons de 30 mL en polystyrène transparent munis d'un bouchon à vis en polypropylène rouge (Plastiques Gosselin, Hazebrouck, France). Deux biopsies, cutanée et hépatique ont été réalisées dans un cas de fibrose systémique néphrogénique (FSN) lié à une intoxication au gadolinium, produit de contraste radiologique utilisé en imagerie par résonance magnétique. Après décongélation et après avoir éliminé l'excédent de sang par lavage à l'eau purifiée, 500 mg de tissus sont minéralisés par 1 mL d'acide nitrique ultrapur pendant 1 heure à  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  et jusqu'à obtention d'une solution claire. La minéralisation du foie de bœuf et des cheveux est réalisée dans les mêmes conditions. Du foie de bœuf d'origine chinoise constitue le matériau de référence certifié (CRM fourni par LGC Standards – Molsheim, France). En réalité il s'agit d'un échantillon dont les concentrations en métaux ont été établies par 7 laboratoires indépendants. Des cheveux titrés en divers éléments métalliques, vendus par l'Institut national de santé publique du Canada, ont également été analysés (Sainte Foy, Canada). Après refroidissement à 100  $\mu\text{L}$  de la solution acide obtenue, on ajoute 100  $\mu\text{L}$  d'acide nitrique à 2 % et 3800  $\mu\text{L}$  de diluant (0,5 % de butanol, 1 % d'acide nitrique, In et Rh 1 ppb, 0,01 % triton). Trente quatre éléments sont quantifiés simultanément : lithium, béryllium, bore, aluminium, vanadium, chrome, manganèse, cobalt, nickel, cuivre, zinc, gallium, germanium, arsenic, sélénium, rubidium, strontium, molybdène, palladium, argent, cadmium, étain, antimoine, tellure, baryum, lanthane, gadolinium, tungstène, platine, mercure, thallium, plomb, bismuth, uranium. L'étalonnage est réalisé en milieu aqueux. Le protocole de validation utilisé est celui décrit dans un travail précédent [3].

## 3 Résultats

La linéarité est excellente dans une large gamme de concentrations avec une pente supérieure à 0,999 pour tous les éléments. Les limites de détection sont comprises entre 8 pg/g (U), soit 8 ppt et 30 ng/g, soit 30 ppb (B). La répétabilité analytique et la fidélité intermédiaire sont respectivement inférieures à 5 % et à 10 %. Les concentrations mesurées et les Z scores correspondants pour les éléments titrés dans le foie de bœuf certifié et dans les cheveux de référence sont indiqués aux tableaux I et II. Les résultats des 34 éléments quantifiés dans les organes et tissus sont reportés au tableau III. Les figures 1 à 5 montrent les profils métalliques obtenus pour quelques éléments (manganèse, molybdène, mercure, cadmium, aluminium).

**Tableau I.** Concentrations obtenues pour 12 éléments dans du foie de bœuf (matériel certifié – origine Chine).

Elément	Concentration mesurée ng/mg = $\mu\text{g/g}$	Concentration cible ng/mg = $\mu\text{g/g}$	Z score $ Z  < 2,0$
$^{55}\text{Mn}$	11,5	8,9	4,4
$^{59}\text{Co}$	0,23	0,25	0,2
$^{60}\text{Ni}$	0,27	0,28	0,1
$^{65}\text{Cu}$	82	92	1,6
$^{66}\text{Zn}$	186	192	0,5
$^{82}\text{Se}$	0,64	0,56	0,9
$^{85}\text{Rb}$	29	26	1,7
$^{88}\text{Sr}$	0,49	0,53	0,5
$^{98}\text{Mo}$	3,9	3,8	0,3
$^{111}\text{Cd}$	0,38	0,39	0,4
$^{202}\text{Hg}$	0,19	0,18	0,2
$^{208}\text{Pb}$	0,50	0,54	0,4

**Tableau II.** Résultats des dosages de 24 éléments dans des cheveux (matériel de référence – origine Canada).

Elément	Concentration mesurée ng/mg = $\mu\text{g/g}$	Concentration cible ng/mg = $\mu\text{g/g}$	Z score $ Z  < 2,0$
$^9\text{Be}$	0,23	0,26	0,3
$^{27}\text{Al}$	28	32	1,8
$^{51}\text{V}$	0,37	0,45	0,5
$^{53}\text{Cr}$	9,0	9,9	1,4
$^{55}\text{Mn}$	7,2	8,2	1,8
$^{59}\text{Co}$	0,21	0,24	0,4
$^{60}\text{Ni}$	6,6	7,3	1,4
$^{65}\text{Cu}$	75	77	0,4
$^{66}\text{Zn}$	566	590	0,6
$^{75}\text{As}$	1,2	1,2	0,0
$^{82}\text{Se}$	4,0	4,5	1,1
$^{98}\text{Mo}$	0,40	0,45	0,3
$^{107}\text{Ag}$	3,3	3,2	0,3
$^{111}\text{Cd}$	2,5	2,7	0,7
$^{118}\text{Sn}$	6,5	6,4	0,2
$^{121}\text{Sb}$	0,59	0,66	0,6
$^{125}\text{Te}$	0,83	1,0	1,0
$^{138}\text{Ba}$	4,3	4,9	1,2
$^{195}\text{Pt}$	0,16	0,17	0,2
$^{202}\text{Hg}$	6,5	6,7	0,4
$^{205}\text{Tl}$	0,17	0,19	0,3
$^{208}\text{Pb}$	25	23	1,3
$^{209}\text{Bi}$	0,76	0,87	0,8
$^{238}\text{U}$	1,4	1,5	0,4

**Tableau III.** Concentration médiane de 34 éléments dans les divers tissus. Les résultats sont exprimés en ng/g.

Elément	LOQ	Cerveau <i>n</i> = 20	Cœur <i>n</i> = 20	Foie <i>n</i> = 21	Poumon <i>n</i> = 20	Muscle <i>n</i> = 19	Rein <i>n</i> = 19
<sup>7</sup> Li	1,0	< LOQ	1,4 (1,0–14)	< LOQ	1,2 (1,0–13)	< LOQ	1,3 (1,0–6,9)
<sup>9</sup> Be	1,0	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
<sup>11</sup> B	90	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
<sup>27</sup> Al	20	187 (20–400)	98 (50–240)	145 (50–280)	471 (130–1570)	84 (36–246)	58 (20–130)
<sup>51</sup> V	0,6	6,7 (0,6–13)	4,3 (0,5–19)	5,1 (0,6–17)	7,7 (2,0–16)	1,6 (0,6–6,4)	11 (5–23)
<sup>53</sup> Cr	40	51 (20–140)	< LOQ	60 (40–100)	< LOQ	< LOQ	43 (40–110)
<sup>55</sup> Mn	0,7	138 (90–220)	115 (70–190)	770 (600–1000)	57 (30–100)	44 (23–76)	510 (320–680)
<sup>59</sup> Co	0,2	1,6 (0,9–3,0)	7,8 (5,0–13)	26 (20–40)	4,0 (1,0–9,0)	0,8 (0,3–1,2)	6,3 (4,0–9,0)
<sup>60</sup> Ni	10	15 (10–30)	< LOQ	12 (5,0–21)	16 (10–52)	< LOQ	12 (10–21)
<sup>65</sup> Cu	5,0	2 610 (1600–4160)	2 480 (1630–3030)	2 590 (1610–8100)	611 (470–990)	631 (490–840)	1 380 (1150–1820)
<sup>66</sup> Zn	8,0	7 460 (5400–10 300)	16 300 (14 600–19 900)	30 800 (18 300–50 300)	7 500 (6 030–10 900)	34 000 (27 900–42 200)	20 600 (16 900–32 000)
<sup>71</sup> Ga	0,2	3,5 (3,0–5,0)	2,0 (1,0–3,0)	3,4 (2,5–6,2)	2,0 (1,5–3,2)	1,6 (1,4–2,2)	1,9 (1,6–2,4)
<sup>74</sup> Ge	0,5	0,6 (0,5–0,9)	1,0 (1,0–2,0)	1,8 (1,3–2,3)	0,8 (0,6–1,1)	0,9 (0,6–1,2)	3,2 (2,0–4,0)
<sup>75</sup> As	4,0	8,6 (7,0–12)	12 (10–30)	20 (12–45)	9,4 (7,0–15)	13 (5–21)	27 (20–45)
<sup>82</sup> Se	10	120 (100–160)	197 (160–260)	316 (200–400)	122 (100–150)	173 (120–250)	601 (450–670)
<sup>85</sup> Rb	0,3	1 290 (1070–2530)	1 570 (990–2770)	2 140 (1400–3400)	997 (580–1710)	1 610 (740–2390)	1 580 (1160–2510)
<sup>88</sup> Sr	0,1	30 (10–120)	30 (10–230)	28 (10–110)	47 (23–466)	24 (9,0–80)	59 (30–140)
<sup>98</sup> Mo	0,3	12 (6,0–20)	19 (10–30)	265 (130–670)	7,1 (6,0–14)	4,2 (3,0–7,0)	153 (120–220)
<sup>105</sup> Pd	0,6	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
<sup>107</sup> Ag	0,3	3,4 (1,0–8,0)	< LOQ	1,6 (0,4–10)	< LOQ	< LOQ	< LOQ
<sup>111</sup> Cd	0,2	6,5 (4,0–14)	9,7 (2,0–40)	357 (130–890)	100 (10–260)	14 (5,0–115)	8 350 (1780–21 860)
<sup>118</sup> Sn	0,3	2,1 (0,3–4,0)	12 (1,0–90)	33 (9,0–97)	17 (2,0–66)	2,7 (0,3–30)	16 (5,0–47)
<sup>121</sup> Sb	0,2	< LOQ	< LOQ	1,4 (0,9–13)	1,2 (0,2–7,2)	< LOQ	< LOQ
<sup>125</sup> Te	0,4	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
<sup>138</sup> Ba	0,6	40 (1,0–80)	16 (1,0–40)	13 (0,6–54)	32 (8,0–71)	18 (0,6–30)	13 (1,6–50)

Tableau III. Suite.

Elément	LOQ	Cerveau n = 20	Cœur n = 20	Foie n = 21	Poumon n = 20	Muscle n = 19	Rein n = 19
<sup>139</sup> La	2,0	< LOQ	< LOQ	29 (3,0–225)	22 (2,0–46)	< LOQ	< LOQ
<sup>157</sup> Gd	0,2	< LOQ	< LOQ	0,5 (0,1–4,6)	0,5 (0,1–1,2)	< LOQ	< LOQ
<sup>182</sup> W	0,1	< LOQ	< LOQ	0,1 (0,1–0,3)	0,3 (0,1–1,0)	< LOQ	< LOQ
<sup>195</sup> Pt	0,04	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
<sup>202</sup> Hg	3,0	9,2 (4,0–20)	7,1 (4,0–19)	45 (10–170)	6,8 (5,0–19)	5,0 (3,0–11)	77 (20–440)
<sup>205</sup> Tl	0,04	0,8 (0,5–1,3)	0,9 (0,4–1,2)	0,8 (0,4–1,0)	0,7 (0,4–1,2)	0,7 (0,4–1,0)	1,4 (0,8–1,8)
<sup>208</sup> Pb	0,2	1,7 (0,4–20)	1,8 (0,2–11)	86 (20–870)	14 (5,0–160)	0,3 (0,2–4,9)	17 (11–62)
<sup>209</sup> Bi	0,5	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
<sup>238</sup> U	0,04	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,3 (0,1–0,8)

*n* = nombre de sujets

LOQ = limite de quantification

## 4 Discussion

À partir des 4046 dosages d'éléments dans les tissus, nous pouvons faire un certain nombre de constatations. Rappelons que toutes les mesures ont été réalisées sur des prélèvements d'organes ou de tissus frais, lavés après décongélation, mais non desséchés. En effet, en raison de la présence d'éléments volatils, le chauffage des échantillons constitue un risque de perte. Ceci doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats. Il est généralement admis qu'il existe un facteur voisin de 4 entre la concentration métallique d'un organe exprimée en poids sec et celle exprimée en poids frais. Afin de réduire le plus possible l'apport d'impuretés, nous n'avons utilisé qu'un seul acide, l'acide nitrique ultrapur lors de la minéralisation des échantillons. Il est certain que l'emploi d'un acide unique au cours de cette étape, contrairement aux techniques faisant appel à deux ou trois acides, voire à des réactifs supplémentaires, limite au maximum le risque d'interférence. Les performances analytiques que nous obtenons sont excellentes tant au plan des limites de détection et de quantification que de la répétabilité analytique et de la fidélité intermédiaire. Elles sont comparables à celles rapportées récemment en ICP-MS par De Palma et coll. [7].

En ce qui concerne nos résultats, les concentrations obtenues sont généralement inférieures à celles publiées dans des études antérieures [8–14]. Compte tenu de la taille réduite de notre échantillon, il ne nous a pas été possible de différencier les deux sexes. Les Z scores calculés pour les 12 éléments contenus dans le foie de bœuf certifié, sont tous inférieurs à 2, à l'exception du Mn dont le Z score s'établit à 4,4. Notons qu'une valeur a été éliminée (Al) en raison d'un écart avec la valeur cible (concentration expérimentale

5,4 ng/mg – concentration cible 12 ng/mg). Quant aux Z scores des 24 éléments du panel des cheveux de référence, ils sont tous excellents et inférieurs à 2, y compris pour l'Al et le Mn. Malgré une très bonne sensibilité, les concentrations de certains éléments sont proches, voire inférieures aux limites de quantification pour les éléments suivants : Li, Be, B, Cr, Ni, Pd, Ag, Sb, Te, La, Gd, W, Pt, Bi, U. Pour les autres éléments, leur distribution tissulaire est le plus souvent uniforme. Des teneurs importantes de Cu et de Zn sont constatées dans tous les prélèvements analysés. Les organes ayant des fonctions métaboliques contiennent les concentrations les plus élevées de certains métaux tels le Mn et le Mo (figures 1 et 2). Le Cd et le Hg (figures 3 et 4) ont tendance à se concentrer davantage dans le rein puis dans le foie, alors que pour le Pb, c'est préférentiellement dans le foie puis dans le rein que les concentrations sont les plus importantes. Ainsi, la teneur en Hg du rein est double de celle observée dans le foie. On note que l'accumulation du cadmium au niveau du rein est tout à fait considérable (8350 ng/g), environ 30 fois plus importante que celle du foie (357 ng/g), elle-même 30 fois supérieure à celle du cœur (9,7 ng/g). La concentration la plus importante d'Al (figure 5) est constatée dans le poumon, en raison de l'exposition directe de cet organe avec le milieu extérieur. Les dosages de Gd dans les biopsies cutanée et hépatique dans l'observation de FSN révèlent des concentrations tout à fait considérables, respectivement 20 500 ng/g et 119 400 ng/g ( $N < 4,6$  ng/g) [15]. En ce qui concerne quelques éléments d'intérêt, nous obtenons, pour l'arsenic, une limite de quantification très inférieure à celle décrite par Garcia et coll. [8], mais comparable à celle publiée par De Palma et coll. [7]. Pour cet élément, nos concentrations médianes tissulaires sont faibles, comprises entre 9 et 27 ng/g, nettement plus faibles que celles rapportées par

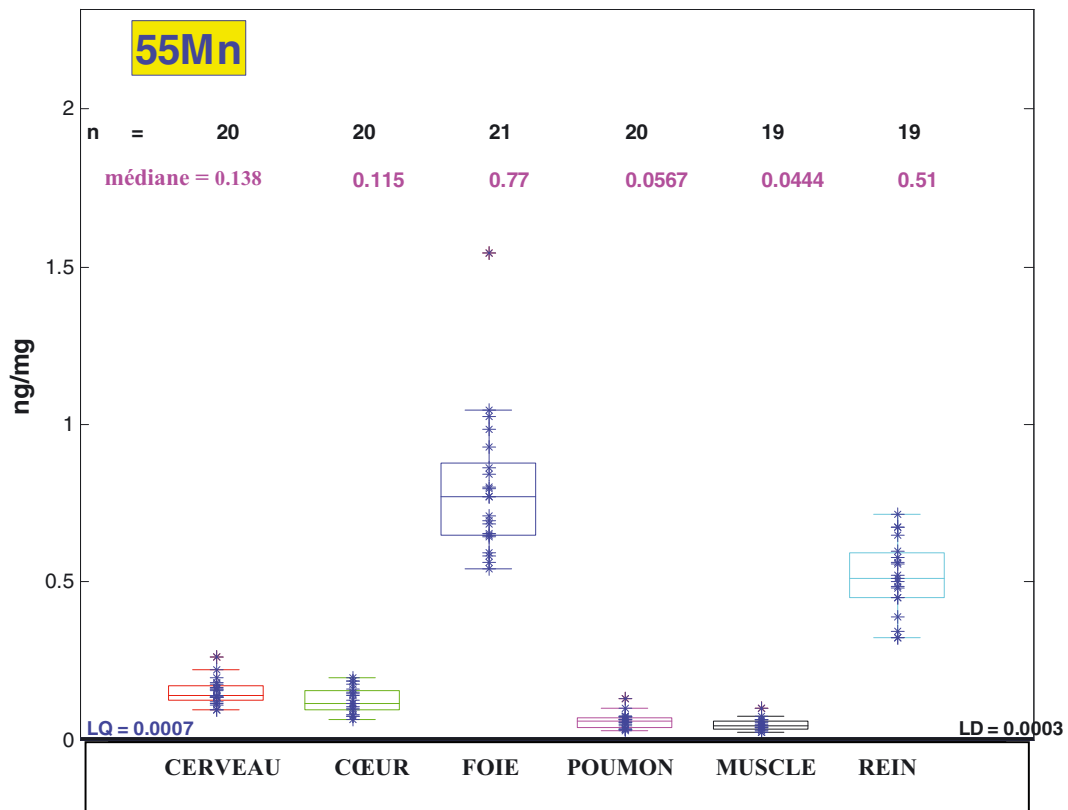


Fig. 1. Répartition du manganèse dans les différents organes.

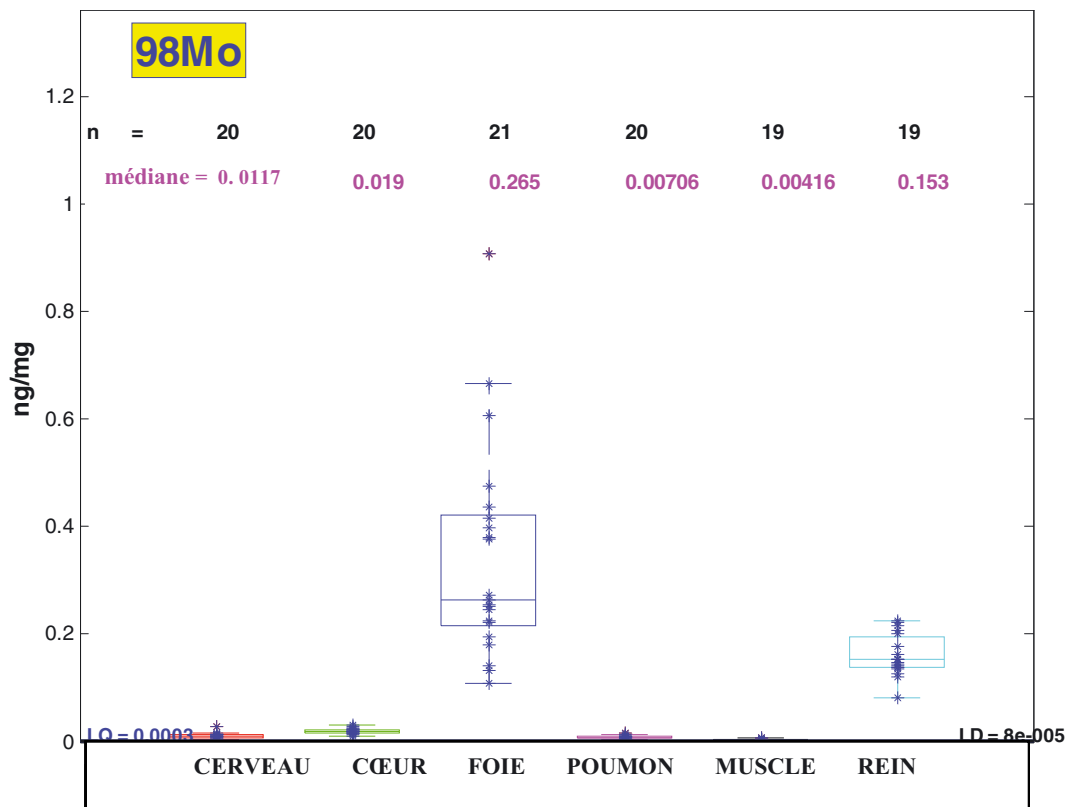


Fig. 2. Profil du molybdène dans les tissus analysés.

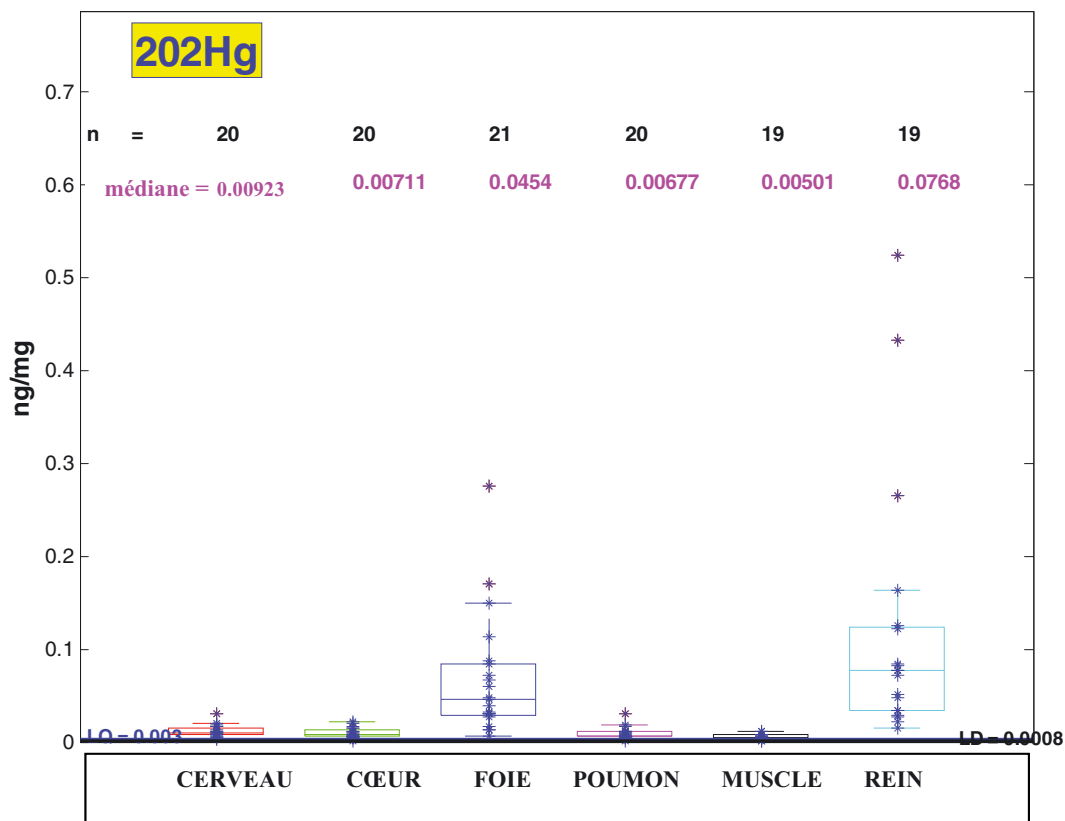


Fig. 3. Concentration du mercure dans les divers prélèvements.

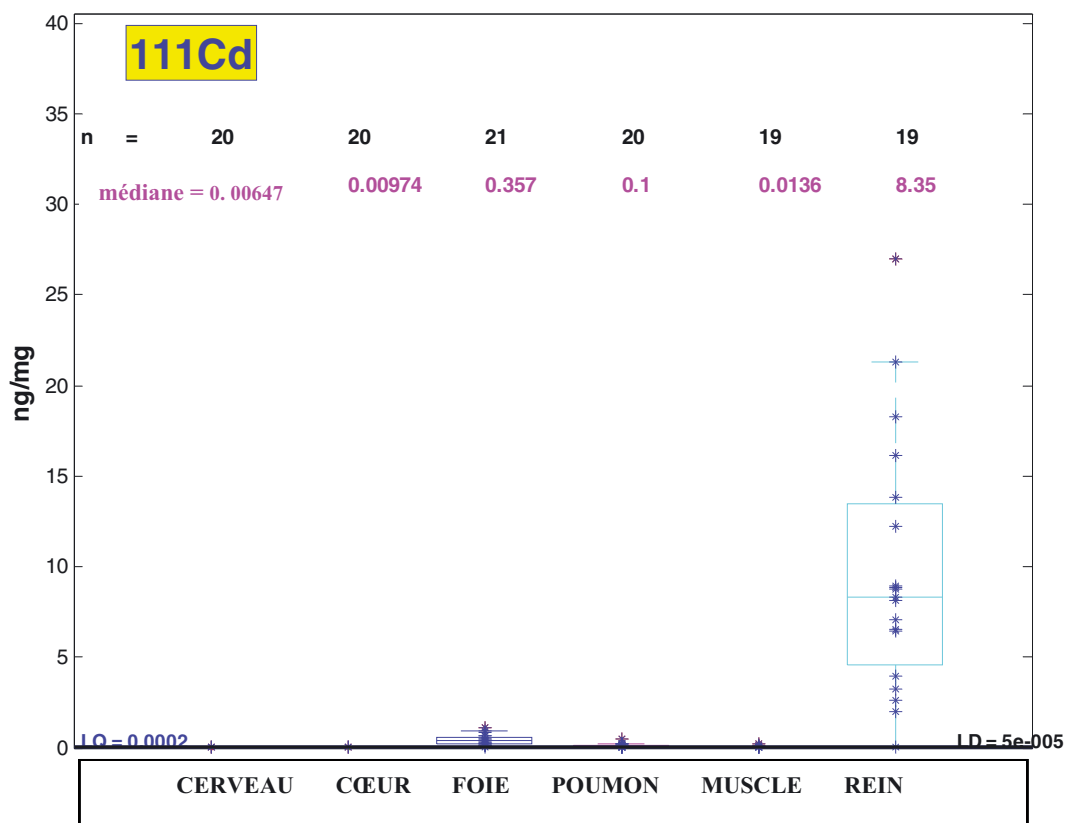


Fig. 4. Le rein, un organe qui accumule considérablement le cadmium.

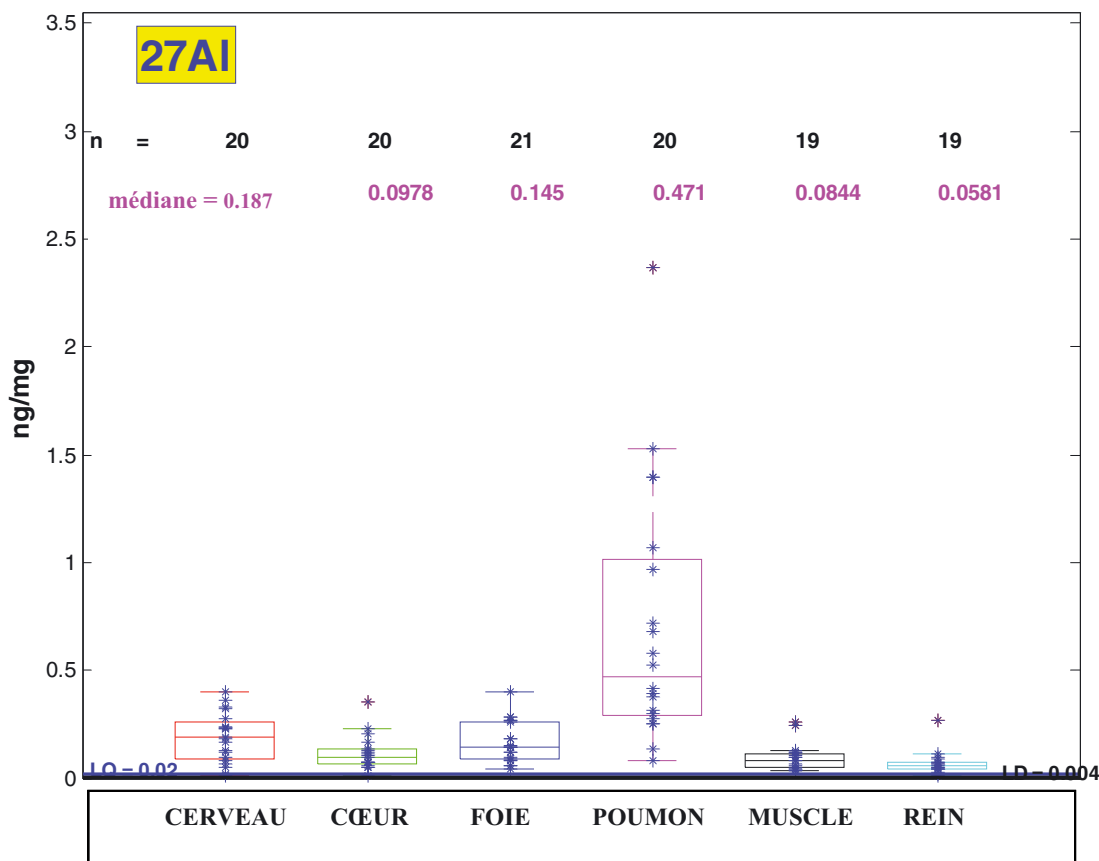


Fig. 5. Le poumon, tissu en contact avec le milieu extérieur présente la teneur la plus élevée en aluminium.

Yoo et coll. [14]. Pour le cadmium, la même remarque peut être faite pour la sensibilité [7, 8]. Nos teneurs médianes sont proches de celles mentionnées par Garcia et coll. [8] et par d'autres auteurs chez des sujets vivants [7, 16]. Si la concentration médiane mesurée dans les prélèvements de rein est très élevée (8,35 µg/g), elle reste largement sous la concentration que l'on considère comme critique pour cet organe : 200 µg/g [17]. Nous constatons que le foie est l'organe qui accumule le plus cet élément après le rein [8]. Pour le chrome la concentration médiane est comprise entre 43 et 60 ng/g pour le rein, le cerveau et le foie et inférieure à la limite de quantification pour les autres tissus. Ces résultats sont similaires à ceux publiés par Sumino et coll. [18]. La teneur médiane en cuivre dans les organes que nous avons analysés est inférieure à celle mesurée par Garcia et coll. [8] et par d'autres auteurs [18, 20]. Quant au plomb, il aurait été intéressant de le quantifier dans l'os qui le concentre fortement. Nous remarquons que la diminution de l'exposition au plomb au cours des dernières années avec la suppression du plomb tétraéthyle est à l'origine d'un effondrement de la concentration médiane par rapport aux études réalisées avant cette interdiction [8, 14]. Les résultats du manganèse sont voisins de ceux de Sumino et coll. [18]. En ce qui concerne le mercure, nos concentrations médianes sont proches de celles de Drasch et coll. [9], mais beaucoup plus faibles que celles rapportées par d'autres auteurs [8, 18]. Dans un article récent, Björkman et coll. [19], montrent l'intérêt de l'analyse de spéciation pour cet élément. Alors que la teneur en méthylmercure dans le cerveau constitue le marqueur de

la consommation du mercure organique d'origine alimentaire, celle du mercure inorganique est proportionnelle au nombre d'amalgames dentaires. Pour le nickel, les concentrations que nous avons mesurées sont très faibles, également inférieures à celles publiées [8, 14, 18]. L'étain n'échappe pas à la règle avec des concentrations médianes inférieures aux travaux antérieurs [8, 14, 18]. Quant au zinc, nos teneurs médianes sont comparables à celles d'autres études [8, 18, 20].

## 5 Conclusion

La technique d'ICP-MS permet d'explorer un grand panel d'éléments minéraux dans des milieux biologiques variés, sang, urines, cheveux, ongles. Ce travail montre que l'on peut également l'appliquer avec succès non seulement aux prélèvements tissulaires post mortem, mais aussi à des biopsies chez le sujet vivant. Les prélèvements tissulaires *post mortem* sont d'un intérêt majeur pour documenter l'exposition à des métaux, en particulier lorsque le sang et les urines ne sont pas disponibles, ou que le sujet a subi des soins de thanatopraxie. L'extrême sensibilité et la grande spécificité obtenues permettent de quantifier de nombreux métaux en mode multiélémentaire avec une prise d'essai réduite. Le plus grand soin doit être apporté à la préparation de l'échantillon, surtout lors de l'étape de minéralisation, pour réduire au maximum la contamination, ainsi que le risque d'interférence lors des mesures.



**Conflit d'intérêt.** Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Goullé JP et coll. Dosage multi élémentaire des métaux et métalloïdes par ICP-MS : valeurs usuelles chez 100 témoins. *Ann Toxicol Anal.* 2004; 16: 261–268.
2. Goullé JP, Mahieu L, Maignant V, Bouige D, Sausseureau E, Lacroix C. Valeurs usuelles des métaux et métalloïdes dans le sang total et les urines par ICP-MS chez cinquante quatre sujets décédés. *Ann Toxicol Anal.* 2007; 19: 43–52.
3. Goullé JP, Mahieu L, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C. Validation d'une technique de dosage multiélémentaire des métaux et métalloïdes dans les cheveux par EPI-SM. Valeurs de référence chez 45 témoins. *Ann Toxicol Anal.* 2005; 17: 97–103.
4. Goullé JP, Mahieu L, Sausseureau E, Bouige D, Groenwont S, Lacroix C. Validation d'une technique de dosage multiélémentaire des métaux et métalloïdes dans les ongles par EPI-SM. Valeurs usuelles chez 130 sujets volontaires. *Ann Toxicol Anal.* 2007; 19: 125–134.
5. Goullé JP, Sausseureau E, Mahieu L, Bouige D, Groenwont S, Guerbet M, Lacroix C. Application of inductively coupled plasma mass spectrometry multielement analysis in fingernail and toenail as a biomarker of metal exposure. *J Anal Toxicol.* 2009; 33: 92–98.
6. Goullé JP, Mahieu L, Sausseureau E, Groenwont S, Guerbet M, Lacroix C. Comparaison des concentrations de 34 métaux et éléments minéraux dans les ongles des mains et de pieds chez 50 sujets volontaires sains. *Ann Toxicol Anal.* 2008; 20: 107–111.
7. De Palma G et al. Metallic elements in pulmonary biopsies from lung cancer and control subjects. *Acta Biomed.* 2008; 79: 43–51.
8. Garcia F, Ortega A, Domingo JL, Corbella J. Accumulation of metals in autopsy tissues of subjects living in tarragona county, spain. *J Environ Sci Health.* 2001; 36: 1767–1786.
9. Drasch G, Wanghofer E, Roeder G. Are blood, urine, hair, and muscle valid biomarkers for the internal burden of men with the heavy metals mercury, lead and cadmium? *Trace Elem Electr.* 1997; 14: 116–123.
10. Koizumi N, Hatayama F, Sumino K. Problems in the analysis of cadmium in autopsied tissues. *Environ Res.* 1994; 64: 192–198.
11. Tiran B, Karpf E, Tiran A. Age dependency of selenium and cadmium content in human liver, kidney, and thyroid. *Arch Environ Health.* 1995; 50: 242–246.
12. Bona MA, Castellano M, Plaza L, Fernandez A. Determination of heavy metals in human liver. *Hum Exp Toxicol.* 1992; 11: 311–314.
13. Chiba M, Iyengar V, Greenberg RR, Gills T. Determination of tin in biological material by atomic absorption spectrophotometry and neutron activation analysis. *Sci Total Environ.* 1994; 148: 39–44.
14. Yoo Y et al. Distribution of heavy metals in normal Korean tissues. *Problems of Forensic Sci Vol.* 2000; XLIII: 283–289.
15. Goullé JP, Cattaneo A, Sausseureau E, Mahieu L, Guerbet M, Lacroix C. MRI gadolinium-based contrast agents. Radiologists beware! *Ann Pharm Fr.* 2009; 67: 335–339.
16. Saratug S, Baker JR, Reilly PE, Moore MR, Williams DJ. Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex, and urine samples from Australians without occupational exposure to metals. *Arch Environ Health.* 2002; 57: 69–77.
17. World Health Organization. Cadmium. *Environ Health Criteria.* 1992; No. 134, Geneva.
18. Sumino K, Hayakawa K, Shibata T, Kitamura S. Heavy metals in normal Japanese tissues. *Arch Environ Health.* 1975; 30: 487–494.
19. Björkman L et al. Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study. *Environ Health.* 2007; 6; 30: 1–14.
20. Tackács S, Tatár A. Trace elements in the environment and in human organs. *Environ Res.* 1987; 42: 312–320.