

Revue générale / Review paper

L'argon : utilisations, toxicité et stratégie analytique en toxicologie médico-légale

Argon: Uses, toxicity and analytical strategy in forensic toxicology. A review

Vincent Varlet^{1*}, Alain Bouvet², Marc Augsburger¹

¹ Forensic Toxicology and Chemistry Unit, University Center of Legal Medicine Lausanne – Geneva, 1011 Lausanne, Switzerland

² Forensic Medicine Unit, University Center of Legal Medicine Lausanne – Geneva, 1011 Lausanne, Switzerland

Résumé – Bien qu'intrinsèquement non toxiques, les gaz nobles comme l'argon entraînent à fortes concentrations une déplétion d'oxygène pouvant mener jusqu'à l'asphyxie. Si l'argon se retrouve dans la circulation générale, celui-ci peut même être responsable d'embolies parfois fatales. Cependant, les propriétés d'inertie physicochimiques de ce gaz le rendent très utile dans de nombreuses applications actuelles. Ces applications étant en constante augmentation, il n'est pas rare d'observer proportionnellement des intoxications parfois létales liées à ce gaz. Ainsi, devant le manque d'harmonisation des prélèvements d'échantillons biologiques afin de mettre en évidence de telles intoxications aux gaz nobles et devant l'augmentation du nombre de cas, il devient nécessaire d'établir un état des lieux sur l'utilisation de l'argon, sa toxicité et la stratégie analytique à adopter dans le contexte médico-légal.

Mots clés : Argon, gaz noble, échantillonnage de gaz, analyse de gaz

Abstract – Even though noble gases such as argon are intrinsically non-toxic, they will enhance an oxygen-depletion at high concentrations. This depletion may lead to asphyxia. If argon is found in blood flow, it could be responsible of an embolism. However, its inert physicochemical properties appear to be very useful to a wide range of current applications. The rise of these applications induces a proportionnal increase of lethal intoxications due to this gas. Thus, as no standardization of biological samples exists, and knowing the increase of argon intoxication cases, it seems necessary to establish an incoming inventory of fixture concerning the use of argon. It will confirm its toxicity properties and will highlight other intoxications due to noble gas. This should lead to a new analytical strategy suitable to the forensic context.

Key words: Argon, noble gases, gas sampling, gas analysis

Reçu le 5 décembre 2012, accepté après modifications le 24 janvier 2013
Publication en ligne le 12 mars 2013

1 Introduction

L'argon (Ar) est le troisième gaz présent dans l'atmosphère terrestre, après l'azote (78,09 %) et l'oxygène (20,95 %). Sa concentration (0,93 %) le rend plus de 27 fois plus abondant que le dioxyde de carbone (0,035 %). La quasi-totalité de l'argon terrestre est l'isotope ⁴⁰Ar (99,6 %), provenant de la dégradation du potassium ⁴⁰K dans la croûte terrestre, suivi par les isotopes ³⁶Ar (0,34 %) et ³⁸Ar (0,06 %). Cependant, la forme la plus abondante de l'argon dans l'univers est l'isotope ³⁶Ar, formé dans la nucléosynthèse stellaire des supernovas.

Le nom « Argon » provient du grec « ἀργον » (« neutre »), contraction de « aergos » (« inerte », « inactif », « paresseux »)

et de « ergon » (« travail »), ce qui souligne le fait que cet élément n'est que très peu réactif. En effet, l'argon appartient au groupe des gaz rares, aussi appelés gaz nobles (au même titre que l'hélium, le néon, le krypton, le xénon et le radioactif radon). Ainsi, l'argon est un gaz monoatomique qui ne possède ni odeur, ni couleur, ni goût et ne présente qu'une très faible réactivité chimique sous conditions standards.

La découverte de l'argon dans l'atmosphère commença par l'étude de Cavendish en 1785, suivie des travaux de Rayleigh et de Ramsay, pour lesquels Rayleigh obtint le prix Nobel de physique et Ramsay le prix Nobel de chimie, tous deux en 1904. L'argon possède une température de fusion à $-189,2^{\circ}\text{C}$ et une température d'ébullition à $-185,7^{\circ}\text{C}$, d'où une présence majoritaire de cet élément sous forme de gaz.

* Correspondance : Vincent Varlet, vincent.varlet@chuv.ch

Grâce à sa relative inactivité chimique, l'argon est utilisé dans de nombreuses applications d'emballages. Dans l'emballage alimentaire, l'argon agit comme un conservateur pour allonger la durée limite de conservation des produits [1, 2]. En Europe, ce gaz fait partie des additifs alimentaires puisqu'il porte le code E938 [3]. Ainsi, l'argon peut rentrer dans la composition des atmosphères modifiées pour remplacer l'oxygène (et l'humidité) afin de freiner les réactions chimiques telles que l'oxydation et l'hydrolyse, pouvant détériorer les aliments. En effet, en vinification, l'injection d'argon dans les fûts permet d'éviter l'oxydation de l'éthanol en acide acétique lors du procédé de vieillissement [4, 5]. Dans l'industrie pharmaceutique et chimique, certains réactifs et produits sont aussi vendus emballés et sertis dans des bouteilles ou ampoules sous atmosphère d'argon [6]. Des aérosols et sprays peuvent contenir de l'argon pour augmenter le temps de stockage de certains produits comme des vernis, des laques ou des peintures, lorsque la totalité du produit n'est pas consommée en une fois. De même, les ampoules des lampes à incandescence sont également saturées d'argon pour préserver les filaments de l'oxydation à haute température [7]. Récemment, le halon des extincteurs a été remplacé en Europe par l'argon. Ce type d'extincteur est utilisé pour ne pas causer de dégâts aux équipements aspergés, comme dans un laboratoire par exemple, l'argon étant plus respectueux de la couche d'ozone et moins toxique que le halon pour l'opérateur [8, 9].

En plus de sa relative inertie chimique, l'argon a une faible conductivité thermique et peut être donc utilisé à des fins d'isolation. Des applications avec de l'argon comme gaz isolant thermique ou acoustique dans les fenêtres à double vitrage existent déjà [10, 11]. De même, l'argon est utilisé comme gaz isolant dans les combinaisons étanches de plongée, surtout dans le cas de plongées techniques ou extrêmes [12].

On peut également noter que les différents isotopes de l'argon sont aussi utilisés dans les procédés de datation environnementale et géologique tels que des carottes glacières ou des eaux souterraines. La datation ^{40}K - ^{40}Ar est également efficace dans l'estimation de l'âge des roches volcaniques [13].

En chimie analytique, l'argon est largement employé dans l'ionisation électrospray (ESI) en spectrométrie de masse (MS) couplée à la chromatographie liquide (LC) et en tant que gaz de réaction dans les cellules de collision en spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). Quelques applications existent également avec de l'argon comme gaz vecteur en chromatographie gazeuse (GC). Il demeure le gaz de choix pour générer le plasma dans la technique d'ionisation de torche à plasma (Inductively Coupled Plasma : ICP). Dans les années 1950, Lovelock a développé le détecteur à argon qui pouvait fonctionner en couplage avec la GC. Ce détecteur utilise un gaz noble comme l'argon (dont la couche de valence est complète) pour produire des atomes d'argon métastables qui ont suffisamment d'énergie pour ioniser la plupart des composés organiques. La collision entre les ions métastables d'argon et une molécule organique entraîne le retour de l'électron de la couche de valence d'argon dans son état initial et l'expulsion d'un électron de la molécule organique ainsi ionisée. Les électrons produits par ce procédé sont collectés à l'anode en générant une augmentation du courant. Toutefois, ce procédé d'ionisation a tendance à entraîner des réactions en cascades dans

la production d'atomes métastables et donc une augmentation exponentielle du courant ionique détecté [14]. Cependant, en dépit de plusieurs designs du détecteur à argon (macro-détecteur et micro-détecteur à argon), cette technologie nécessite l'emploi d'une source d'ionisation radioactive pour la production d'ions métastables et les performances sont sensiblement équivalentes à celles des détecteurs à ionisation de flamme (FID) [15] actuels beaucoup plus communs. Néanmoins, le dernier détecteur à argon mis au point, le détecteur thermique à argon, bien que non développé commercialement, n'utilisait plus de source radioactive, mais du verre, devenu conducteur à la température du détecteur ($>150\text{ }^\circ\text{C}$). Les électrons thermiquement émis depuis la surface du verre pouvaient alors ioniser l'argon. L'absence de source radioactive et l'utilisation de matériau inerte tel que le verre le rendait très sensible et commode d'utilisation, surtout pour l'analyse de gaz acides et/ou corrosifs.

Enfin, l'argon a également fait l'objet d'emplois pour des applications médicales telles que la cryochirurgie. Dès les années 1980, le laser d'argon a été utilisé en dermatochirurgie pour enlever et traiter certaines taches épidermiques [16, 17]. Un procédé de cryoablation fut développé en utilisant de l'argon liquide pour détruire des cellules cancéreuses. De même, des lasers à argon ont été utilisés dans la chirurgie artérielle, pour la destruction de tumeurs ou pour des opérations de corrections de défauts oculaires. L'argon a également été employé comme gaz inerte de laparoscopie et de laparochirurgie. Toutefois, l'utilisation de l'argon dans ces techniques fut abandonnée à cause d'effets délétères, notamment des embolies, présentés dans le paragraphe suivant.

2 Toxicité de l'argon

L'argon n'est pas un gaz toxique en soi. Toutefois, en quantités importantes, sa présence amoindrit par conséquence celle de l'oxygène dans l'air ambiant et agit alors comme un agent asphyxiant. À cause de sa densité 25 % supérieure à celle de l'air et à cause de ses propriétés physicochimiques neutres (inodore, incolore et insipide), l'argon est considéré comme hautement dangereux et néfaste dans des espaces clos.

Cette caractéristique rend également possible son emploi dans l'abattage animal industriel (industrie de la volaille notamment), que ce soit dans l'abattage de masse lors d'épidémies ou comme moyen d'abattage moins rude que le bain électrique [18–21]. Ce système permet de réduire le stress animal avant l'abattage et de supprimer la possibilité que les animaux reçoivent des niveaux de courants électriques insuffisants compte tenu de leur différente sensibilité au choc électrique. En effet, la quantité de courant nécessaire à induire une électrocution mortelle est très dépendante de l'animal, même au sein d'une espèce, alors que le procédé d'asphyxie à l'argon l'est beaucoup moins car en appliquant des barèmes suffisants (quantité d'argon dans l'air respiré et temps d'exposition), la mort survient avec les mêmes symptômes. De même, l'argon a été étudié pour induire une inconscience avant l'euthanasie d'animaux de laboratoire [22, 23]. Toutefois, il a été montré qu'il induisait plus de stress et des effets d'hyperréflexes et de tachycardie, qui le rendaient moins performant que le dioxyde de carbone ou l'azote [24]. D'autres études ont cependant

émis l'hypothèse de son emploi dans le protocole d'anesthésie pour les traitements en caisson hyperbare [25]. En effet, l'argon employé dans des conditions hyperbariques pourrait avoir des effets anesthésiques similaires au xénon mais à un coût moindre. Des essais préliminaires sur des rats ont montré la faisabilité d'un tel protocole : compression à 100 kPa/5 min jusqu'à 800 KPa avec ajustement de la fraction d'oxygène (entre 40–60 KPa) à partir de 200 kPa en adaptant les débits de gaz, compression maintenue 30 min puis décompression à 100 KPa/10 min avec augmentation du débit d'oxygène pour atteindre une pression partielle de 290 KPa puis arrêt du débit d'argon, maintien du débit d'oxygène pur pendant 40 min avant décompression totale de la chambre hyperbare (300 KPa/10 min).

L'argon a été rapporté chez l'Homme comme agent léthal dans quelques cas publiés. Il fut identifié comme responsable d'asphyxies mortelles chez des patients hospitalisés où une erreur humaine avait conduit à l'introduction d'argon dans des gaz opératoires à la place d'oxygène [26]. Un autre cas dans un tunnel en Alaska rapporte une fuite d'argon qui avait saturé l'atmosphère et causé la mort d'un aide-soudeur pendant la construction d'un pipeline [27]. L'asphyxie de deux ouvriers soumis à une fuite d'argon provenant d'un réacteur d'une centrale nucléaire a également été rapportée [27]. Enfin, l'argon a également été employé pour commettre des suicides par auto-asphyxie [27].

2.1 Argon et accidents médicaux

L'argon a aussi été rapporté comme agent indirect d'intoxications mais surtout d'accidents, parfois létaux, lors d'interventions médicales.

La chirurgie laparoscopique nécessite l'insufflation de gaz dans la cavité péritonéale pour améliorer la précision de la visualisation de la zone de travail et des gestes opératoires. Il est donc nécessaire d'utiliser un gaz le plus inerte possible. Toutefois, le gaz du pneumopéritoine ainsi créé peut passer accidentellement dans la circulation générale à la faveur de certains traumatismes ou pathologies. Or, les gaz inertes ne se dissolvent pas facilement dans la circulation sanguine et peuvent donc causer des embolies engageant le pronostic vital. De plus, pour un acte chirurgical le moins invasif possible, l'opération requiert une augmentation de la durée du pneumopéritoine et donc le risque de lésions vasculaires. Le gaz idéal pour une telle intervention doit être incolore, non explosif, physiologiquement inerte et soluble dans le sang. Ainsi, d'un point de vue hémodynamique, le protoxyde d'azote est le mieux toléré car il s'avère très efficace dans le traitement de zones très localisées. Toutefois, le risque d'explosion n'est pas nul. L'azote et l'hélium sont stables mais possèdent une faible solubilité dans le sang. L'argon revêt les mêmes qualités que l'azote ou l'hélium et s'avère un peu plus soluble dans le sang, mais n'annule pas le risque d'embolie [28].

Les dernières études montrent que l'emploi du dioxyde de carbone s'avère le plus judicieux. En effet, ce gaz se dissout bien plus facilement dans le sang en cas de passage dans la circulation générale. Du point de vue de la sécurité de l'opérateur (risque de combustion plus faible qu'avec le protoxyde d'azote) et du risque d'embolie, le dioxyde de carbone demeure le compromis optimal. Toutefois, il peut aussi créer

d'importants changements hémodynamiques, des épisodes hypercapniques et des acidoses respiratoires influençant les capacités cardiorespiratoires.

Ainsi, l'argon n'est pratiquement plus employé lors de laparoscopies, que ce soit à cause de ces effets indésirables hémodynamiques, principalement sur le débit sanguin hépatique, ou bien du réel risque d'embolie pouvant s'avérer fatale [29–31].

Un autre risque d'embolie à l'argon est la procédure chirurgicale d'intervention par laser/faisceau de plasma d'argon [32]. Dans le cas de la laparoscopie, le gaz insufflé rentre en équilibre avec les organes et tissus de la cavité abdominale. Ici, avec ce type de technologie, le principal risque est d'introduire encore plus activement de l'argon dans la circulation générale mais l'emploi de cet outil permet aussi bien des cautérisations/coagulations sur des vaisseaux lors d'interventions que des biopsies nécessitant un contrôle des épanchements sanguins [33]. Toutefois, des problèmes lors de l'usage de la coagulation par faisceau de plasma d'argon ont conduit à des emphysèmes sous-cutanés [34], des arrêts cardiaques en cours d'opération [35, 36] via des embolies gazeuses [37–41] pouvant s'avérer mortelles [41–43]. Le principal facteur générateur d'embolie avec ce système demeure le débit d'argon employé [44]. Un cas d'explosion sur un patient avec colectomie durant une proctocoloscopie a également été publié concernant l'inflammation des gaz intestinaux par le faisceau de plasma d'argon [45].

Enfin, le procédé de cryoablation par aiguilles ou des mèches refroidies à l'argon liquide comporte lui aussi des risques. Cette technique est employée pour enlever et détruire certains carcinomes mais des accidents mortels sur table d'opération ont été publiés [46], suite à une fuite d'argon depuis l'aiguille ayant entraîné une embolie cardiaque.

2.2 Argon et accidents de plongée

L'argon peut être utilisé comme gaz isolant thermique dans les combinaisons étanches de plongée [47]. Les bouteilles de gaz d'insufflation de combinaison sont facilement différenciables des bouteilles de plongée de gaz respiratoires. Toutefois, une confusion dans les bouteilles n'est pas à exclure et le plongeur serait amené à respirer de l'argon, pur ou en mélange. La présence d'argon entraînerait une déplétion d'oxygène, jusqu'à l'anoxie et la noyade.

Ainsi, ce type d'intoxication en plongée serait totalement accidentelle car la présence de l'argon dans l'air respiré serait complètement non souhaitée.

Ce type d'intoxication est à opposer à l'empoisonnement à l'argon comme gaz de décompression. Il a été suggéré de remplacer l'azote dans le gaz de respiration ou de décompression par de l'argon, pour accélérer l'élimination de l'azote dissous dans le sang [48]. Un tel mélange porte le nom d'Argox ou d'Argonox, en écho au Nitrox, mélange de plongée azote/oxygène, où l'oxygène est en plus grande proportion que dans l'air. L'Argox consiste donc en un mélange gazeux de plongée constitué d'argon et d'oxygène, de proportions variables en fonction de son utilisation. Toutefois, l'Argox demeure un gaz « théorique » de plongée, très rarement utilisé. Fondé sur la théorie de contre-diffusion isobarique, l'argon,

de par son poids moléculaire plus important que l'azote, devrait générer moins de gaz dissous que l'azote dans une utilisation comme gaz de décompression en remplacement de l'azote [49]. La profondeur limite d'utilisation de l'Argox à 47 % d'oxygène et 53 % d'argon se situe à 22 m. Avant cette limite, une plus grande proportion d'oxygène entraînerait une intoxication oxygénée et un excès d'argon au-delà de 53 % aurait des effets narcotiques préjudiciables. Ainsi, dans la pratique, l'argon étant modérément plus cher que le Nitrox, que la profondeur limite de 22 m reste faible et que peu de données sont disponibles concernant les effets physiologiques [50, 51] de la respiration d'argon durant la décompression, l'utilisation d'Argox est déconseillée, ses avantages étant trop peu nombreux ou spécifiques pour remplacer le Nitrox ou le Trimix (mélange gazeux d'azote, d'oxygène et d'hélium).

Un cas d'accident de plongée mortel impliquant l'argon a été rapporté récemment [52]. Toutefois, les conclusions ne sont pas claires quant à savoir si le plongeur s'est trompé en respirant le gaz d'insufflation de sa combinaison étanche ou s'il a délibérément voulu créer un mélange d'Argox personnel.

Bien qu'il n'y ait que peu d'études menées sur l'utilisation d'Argox comme gaz de décompression de plongée sous-marine, il y a eu quelques études menées sur des astronautes, utilisant l'argon comme gaz de décompression [53, 54]. Les premières conclusions indiquent des taux de pathologie de décompression plus importants avec l'Argox qu'avec de l'oxygène pur. Toutefois, utiliser de l'oxygène pur à la profondeur à laquelle serait utilisé l'Argox n'est pas indiqué du fait du risque d'une hyperoxygénation.

3 Approche analytique de l'argon en toxicologie médico-légale

3.1 Échantillonnage

De par son caractère gazeux, l'argon peut se retrouver dans les échantillons biologiques sous forme dissoute dans les tissus ou sous forme de bulle de gaz, issue du dégazage depuis les tissus. Toutefois, les mesures analytiques d'argon n'ont été effectuées que dans des cas *post-mortem* d'intoxications létales. De plus, ces mesures consistent plus en des approximations ou des estimations (voire une vérification de présence) qu'en de vrais dosages.

Pour l'échantillonnage, deux techniques peuvent être employées. Une première méthode consiste à récupérer les échantillons gazeux contenus dans le corps : gaz trachéal, gaz pulmonaire, gaz gastrique... En effet, les gaz nobles et inertes comme l'hélium et l'argon, se désorbent très vite des échantillons biologiques. Après la mort, ces substances peuvent former des poches gazeuses dans des cavités internes de l'organisme dont elles ne peuvent s'échapper facilement. Le gaz gastrique s'est révélé être une très bonne matrice d'étude à cet effet [55]. Le gaz trachéal et le gaz pulmonaire constituent également des matrices de choix car directement impactés par l'exposition à l'argon [27]. Toutefois, la manipulation du corps peut entraîner des pertes et des dilutions de l'argon dans ces échantillons.

Une autre méthode est employée lorsqu'il s'agit de gaz dissous dans un organe ou un tissu et se décline sous deux aspects : l'échantillonnage direct de gaz dissous et l'échantillonnage indirect de gaz dissous.

La technique d'échantillonnage direct de gaz dissous impose de disposer rapidement d'échantillons biologiques et de les introduire dans des flacons à extraction d'espace de tête (« Headspace ») rapidement fermés. Les gaz dissous, dont l'argon, sont thermiquement désorbés dans l'espace de tête étanche, puis un échantillon de cet espace de tête est prélevé avec une seringue à gaz et injecté dans le chromatographe en phase gazeuse. Toutefois, cet échantillonnage requiert d'effectuer les prélèvements rapidement en gardant le corps à la température la plus basse possible pour que les gaz ne se volatilisent pas pendant la biopsie. Un des grands désavantages de cette technique est la faible quantité de la prise d'essai (le volume du flacon Headspace étant de 20 mL). Or, les gaz inertes tels que l'hélium et l'argon diffusent très vite depuis les tissus biologiques. Il est fort probable qu'en pratiquant de cette manière, la quantité d'argon mesurée soit non significative, si tant est qu'elle soit mesurable. De plus, il peut paraître hasardeux d'extrapoler la quantité de gaz contenue dans une biopsie à la totalité de l'organe. Un échantillon biologique d'un organe n'est pas toujours représentatif de l'organe dans son entier.

Une deuxième technique dite indirecte (et plus destructive) nécessite de prélever la totalité de l'organe dont on désire connaître la composition en gaz [56]. L'organe est ensuite introduit dans un récipient en plastique souple puis rempli d'eau froide à ras bord avant d'être hermétiquement fermé. Le récipient est laissé à température ambiante mais une agitation permet au gaz de désorber de l'organe. Un autre protocole impliquait de placer des aiguilles dans le récipient pour aider à la compression de l'organe placé dans l'eau et donc à sa « dégazéification » [57]. Une bulle de gaz va donc se former dans le récipient et sera échantillonnée grâce à une seringue à gaz dont l'aiguille percera la paroi du récipient en plastique au niveau de la bulle de gaz. Cet échantillon de gaz peut être quantifié par mesure du volume prélevé, avant injection dans le chromatographe en phase gazeuse. Si l'injection ne peut pas se faire rapidement, le gaz échantillonné peut être introduit dans un flacon Headspace préalablement rempli d'eau dont l'introduction entraînera une chasse de l'eau du flacon via une aiguille piquée dans le septum (figure 1) [56, 58]. Ces flacons Headspace peuvent ensuite être réfrigérés ou congelés (en ayant pris soin de transférer suffisamment de gaz si une congélation est prévue).

Ce type de protocole convient bien aux gaz inertes comme l'hélium ou l'argon car ceux-ci n'ont pas d'affinité particulière ni pour l'eau ni pour l'organe échantillonné. D'autres gaz peuvent aussi être échantillonnés en suivant ce protocole mais il faudra tenir compte de leurs propriétés physicochimiques (diffusion et solubilité) notamment leur affinité pour l'eau ou pour la composition biochimique de l'organe échantillonné. Ainsi, un protocole pour le prélèvement d'échantillons biologiques en vue d'analyse toxicologique pour l'argon (et par extension pour les gaz nobles) est résumé dans la figure 2. D'autres matrices peuvent aussi être échantillonnées en fonction de la magnitude et du contexte de l'intoxication (plongée...).

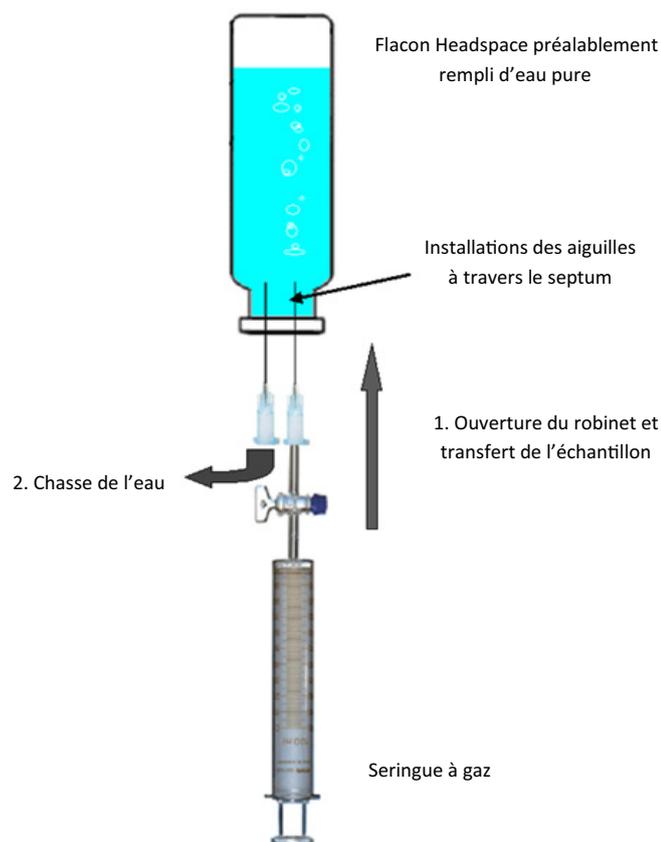


Fig. 1. Transfert d'échantillons gazeux dans un vial Headspace dans le cas d'analyse différée.

Dans tous les cas, une étude de rendement d'extraction du gaz depuis la matrice considérée doit être effectuée pour pouvoir estimer le plus précisément possible la concentration de gaz dissoute dans l'organe.

Toutefois, malgré toutes les précautions requises et le fait que la précision analytique soit satisfaisante, il n'est pas possible de certifier effectuer un dosage quantitatif de gaz sur des biopsies *post-mortem* compte tenu de la volatilité des gaz et des éventuelles fuites et diffusion des gaz durant l'échantillonnage. L'établissement d'intervalles de valeurs létales concernant ce type de gaz doit permettre d'interpréter la magnitude de l'intoxication, mais l'interprétation toxicologique d'une concentration de gaz devra toujours intégrer une relative incertitude du fait du caractère gazeux et du contexte de prélèvement.

3.2 Stratégie analytique

L'argon étant un gaz, la chromatographie en phase gazeuse s'avère la technique de séparation de choix. L'argon fait partie des constituants de l'air, ce qui implique une séparation de ces différents composés. Par le passé, plusieurs types de colonnes ont été employés [1, 59] mais aujourd'hui, les colonnes « PLOT » (Porous Layer Open Tubular) permettent une séparation optimale de ces gaz. Il ne s'agit pas tant d'une chromatographie fondée sur une affinité entre une phase stationnaire

et une phase mobile gazeuse mais plutôt d'un tamis de matériel poreux spécifique qui freine les différents gaz et entraîne une rétention par leur potentiel de diffusion. Ces tamis moléculaires permettent de réaliser la séparation des constituants de l'air très facilement.

Le plus grand problème lors de la séparation de l'argon est constitué par son comportement très similaire à l'oxygène, ce qui entraîne des coélutions. Si on n'utilise pas de colonnes PLOT, il existe plusieurs stratégies pour palier à ce problème, soit au niveau du montage chromatographique soit au niveau de la détection.

En effet, pour éviter les coélutions d'oxygène avec l'argon, il est possible d'utiliser des colonnes dites concentriques, qui sont en fait constituées de deux colonnes dont l'une, de plus faible diamètre, est placée au centre de la première, permettant au flux gazeux d'être divisé en deux, séparé par des phases différentes avant d'être reconnecté pour être analysé. Ce type de montage génère deux signaux par substance et nécessite d'être bien calibré. À température ambiante, pour s'affranchir de la coélution de l'oxygène, la phase stationnaire de l'une des deux colonnes est alors greffée d'une phase absorbante d'oxygène [60].

Plusieurs choix de détecteurs sont possibles pour l'analyse de l'argon.

Le Détecteur à Conductivité Thermique encore appelé catharomètre (TCD : Thermal Conductivity Detector) est un des principaux détecteurs utilisés pour l'analyse de l'argon [1]. Le choix du gaz vecteur est un paramètre important. L'hydrogène permet une meilleure chromatographie mais l'hélium en assure une moindre dangerosité. Une fois séparés sur la colonne, les différents constituants pénètrent dans le TCD [61]. Étant donné que les temps de rétention de l'argon et de l'oxygène sont très proches, il en résulte une coélution qui peut être préjudiciable pour l'analyse. En utilisant un catalyseur au palladium, il est possible de réduire l'oxygène de l'échantillon injecté et de n'observer que le signal de l'argon [59]. Toutefois, ce type de détection impose de dédier un chromatographe en phase gazeuse à l'analyse de l'argon qui n'est, il faut le dire, pas très courante.

Le Détecteur à Photoionisation (PID : Photoionisation Détecteur) permet d'atteindre les limites de détection d'argon les plus basses (81 pmol) mais la technologie d'un tel détecteur s'avère coûteuse, utilise des réactifs toxiques et demeure réservée pour certaines applications. En effet, l'argon élué de la colonne est ionisé par une lampe à l'argon (11,7 eV), puis mesuré indirectement par son effet sur un gaz ionisable présent dans la cellule de détection comme l'oxyde d'azote. L'argon ionisé augmente le bruit de fond du courant ionique total qui trahit sa présence dans l'éluat chromatographique [60] proportionnellement à sa concentration.

Enfin, la Spectrométrie de Masse (MS) est aujourd'hui le moyen de détection le plus utilisé en toxicologie analytique pour mettre en évidence l'argon. Même si elle ne permet pas d'atteindre les limites de détections du PID, la MS conserve un avantage non négligeable au niveau de la détection car, outre le temps de rétention, l'identification des gaz élués se fait également grâce au spectre de masse. En effectuant le suivi spécifique de l'ion m/z 40 en réglant le MS en mode SIM (Single Ion Monitoring), il est possible de s'affranchir de la coélution

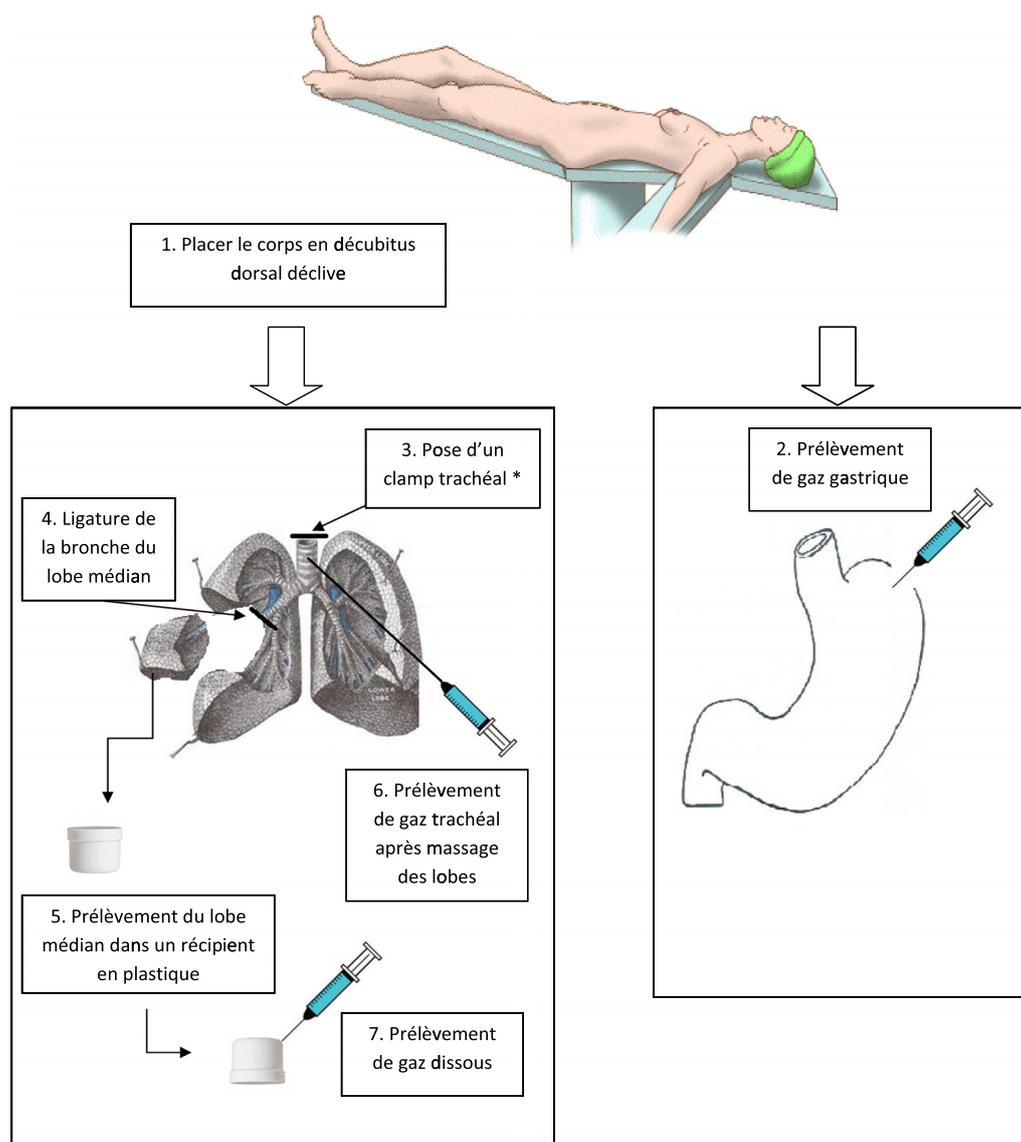


Fig. 2. Protocole de prélèvements d'échantillons biologiques pour l'analyse toxicologique de l'argon (* sous le cartilage cricoïdien ou cricothyroïdien).

avec l'oxygène. En utilisant la MS, l'utilisation de colonnes PLOT n'est plus obligatoire, n'importe quelle colonne capillaire permettant l'élution de l'air est suffisante [27, 56].

Enfin, la quantification de l'argon est généralement réalisée par calibration externe de gaz de référence d'argon commercial. Des quantités croissantes d'argon sont injectées dans le système GC-détecteur pour construire une courbe de calibration. Toutefois, bien qu'on ne dispose pas d'étalons internes stables isotopiques, il est possible d'utiliser un autre gaz comme étalon interne (même s'il n'a pas exactement les mêmes propriétés physicochimiques) pour tenir compte des éventuels aléas affectant l'analyse, ou bien encore d'utiliser des ions considérés comme stables. Par exemple, lors d'analyse d'argon dissous dans des échantillons biologiques, les signaux d'argon ont été normalisés par le signal de l'ion m/z 14 de l'azote, quasiment constant dans tous les échantillons considérés, à l'exception du gaz gastrique [27].

4 Conclusion

L'argon, bien qu'inerte du point de vue chimique, peut s'avérer dangereux voire mortel en fortes concentrations dans des lieux confinés ou consécutivement à certaines opérations médicales. Même si les intoxications à l'argon sont rares, elles n'en demeurent pas moins nocives et méritent qu'un protocole de prélèvement et d'analyse soit clairement défini. Les applications utilisant de l'argon sont en augmentation et il est à parier que d'autres accidents surviendront, pour lesquels un protocole d'analyse doit être anticipé et harmonisé. Nous avons démontré par une revue extensive de la littérature disponible qu'il n'existait pas *a priori* de consensus pour l'investigation des gaz nobles dans l'organisme. Si la stratégie analytique de la mesure de l'argon demeure au libre choix de l'analyste et des possibilités économiques, un protocole d'échantillonnage a été proposé en accord avec les différentes précautions émises

par les analystes ayant travaillé sur le sujet. Ce protocole peut être étendu à l'analyse d'autres gaz nobles tels que l'hélium, et par analogie, théoriquement à tous les gaz. Cependant, la stratégie analytique d'investigation des autres gaz, nobles ou non, pourra être différente car certains gaz requièrent des conditions particulières d'analyse. L'hydrogène, par exemple, ne pourra être analysé par MS.

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

- Hirata T, Nishiyama T, Sato H, Ishikawa Y, Shina T, Ishitani, T. A fast gas chromatographic method for the separation of nitrogen, oxygen, carbon dioxide and argon and its application to in-package modified atmosphere. *J Pack Sci Technol.* 1993; 2(1): 15–23.
- Fraqueza MJ, Barreto AS. The effect on turkey meat shelf life of modified-atmosphere packaging with an argon mixture. *Poultry Sci.* 2009; 88: 1991–1998.
- European Parliament and Council Directive No. 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners. *Official Journal No. L61, 18.3 1995:* 1–53.
- Salmon JM, Fornairon-Bonnefond C, Mazauric JP, Montounet M. Oxygen consumption by wine lees: impact on lees integrity during wine ageing. *Food Chem.* 2000; 71: 519–528.
- Jacob III DJ, Neal JA. Efficacy of preservation methods used for wine by the glass programs in restaurants. *J Cul Sci Technol.* 2011; 9(4): 212–227.
- Templeton AC, Han YHR, Mahajan R, Chern RT, Reed RA. Rapid headspace oxygen analysis for pharmaceutical packaging applications. *Pharmaceutical Technology.* 2002; 44–61.
- Biro E, Reznik S. GC analysis of the gas filling of incandescent lamps: Determination of oxygen impurity in argon. *Chromatographia.* 1988; 26(1): 413–416.
- Dricker GY. New fire extinguishing agents in Russia in the 1990s. Halon options technical working conference 2-4 May 2000: 424–430.
- Saito N, Ogawa Y, Saso Y, Liao C, Sakei R. Flame-extinguishing concentrations and peak concentrations of N₂, Ar, CO₂ and their mixtures for hydrocarbon fuels. *Fire Safety J.* 1996; 27: 185–200.
- Jensen KI, Schultz JM, Kristiansen FH. Development of windows based on highly insulating aerogel glazings. *J Non-Cryst Solids.* 2004; 350: 351–357.
- Asdrubali F, Buratti C. Sound intensity investigation of the acoustics performances of high insulation ventilating windows integrated with rolling shutter boxes. *Appl Acoust.* 2005; 66(9): 1088–1101.
- Risberg J, Hope A. Thermal insulation properties of argon used as a dry suit inflation gas. *Undersea Hyperb Med.* 2001; 28(3): 137–143.
- Matthews JC, Velde B, Johansen H. Significance of K-Ar ages of authigenic illitic clay minerals in sandstones and shales from the North Sea Clay Miner. 1994; 29(3): 379–389.
- Scott RPW. Argon detector. In: Jack Cazes (Ed.). *Encyclopedia of chromatography, Second Edition.* CRC Press 2009: 125–127.
- Sullivan NM, Mayhew J, DiTullio D, Tally FP. Argon detector: alternative detection system for gas-liquid chromatographic analysis of short-chain organic acids. *J Clin Microbiol.* 1978; 8(4): 369–373.
- Noe JM, Barsky SH, Geer DE, Rosen S. Port wine stains and the response to argon laser therapy: successful treatment and the predictive role of color, age and biopsy. *Plast Reconstr Surg.* 1980; 65(2): 130–136.
- Tan OT, Carney JM, Margolis R, Seki Y, Boll J, Anderson RR, Parrish JA. Histologic responses of port-wine stains treated by argon, carbon dioxide and tunable dye lasers. A preliminary report. *Arch Dermatol.* 1986; 122(9): 1016–1022.
- Mohan Raj AB, Gregory NG. Investigation into the batch stunning/killing of chickens using carbon dioxide or argon-induced hypoxia. *Res Vet Sci.* 1990; 49(3): 364–366.
- Raj AB, Gregory, NG, Wotton SB. Changes in the somatosensory evoked potentials and spontaneous electroencephalogram of hens during stunning in argon-induced anoxia. *Br Vet J.* 1991; 147(4): 322–330.
- Raj AB, Wotton SB, Gregory NG. Changes in the somatosensory evoked potentials and spontaneous electroencephalogram of hens during stunning with carbon dioxide and argon mixture. *Br Vet J.* 1992; 148(2): 147–156.
- Raj ABM. Aversive reactions of turkeys to argon, carbon dioxide and a mixture of carbon dioxide and argon. *Vet Rec.* 1996; 138: 592–593.
- Niel L, Weary DM. Rats avoid exposure to carbon dioxide and argon. *Appl Anim Behav Sci.* 2007; 107: 100–109.
- Makowska IJ, Niel L, Kirkden RD, Weary DM. Rats show aversion to argon-induced hypoxia. *Appl Anim Behav Sci.* 2008; 114: 572–581.
- Sharp J, Azar T, Lawson D. Comparison of carbon dioxide, argon, and nitrogen for inducing unconsciousness or euthanasia of rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2006; 45(2): 21–25.
- Ruzicka J, Benes J, Bolek L, Markvartova V. Biological effects of noble gases. *Physiol Res.* 2007; 56(Suppl 1): S39–S44.
- Smith FP. Multiple deaths from argon contamination hospital oxygen supply. *J Forensic Sci.* 1987; 32(4): 1098–1102.
- Auwärter V, Pragst F, Strauch H. Analytical investigations in a death case by suffocation in an argon atmosphere. *Forensic Sci Int.* 2004; 143: 169–175.
- Mann C, Boccara G, Grevy V, Navarro F, Fabre JM, Colson P. Argon pneumoperitoneum is more dangerous than CO₂ pneumoperitoneum during venous gas embolism. *Anesth Analg.* 1997; 85: 1367–1371.
- Mastragelopoulos N, Sarkar MR, Kaissling G, Bähr R, Daub D. Argon gas embolism in laparoscopic cholecystectomy with the argon beam one coagulator. *Chirurg.* 1992; 63(12): 1053–1054.
- ECRI. Fatal gas embolism caused by overpressurization during laparoscopic use of argon enhanced coagulation. *Health Devices.* 1994; 23(6): 257–259.
- Croce E, Azzola M, Russo R, Golia M, Angelini S, Olmi S. Laparoscopic liver tumour resection with the argon beam. *Endosc Surg Allied Technol.* 1994; 2: 186–188.
- Beckley ML, Ghafourpour KI, Indresano AT. The use of argon beam coagulation to control hemorrhage: a case report and review of the technology. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 615–618.
- Misra S, Kimball WR. Pneumothorax during argon beam-enhanced coagulation in laparoscopy. *J Clin Anesth.* 2006; 18: 446–448.
- Schulze T, Kumpf O, Rau B. Massive subcutaneous emphysema after thorascopic argon beamer use for pleurodesis. *Surg Lap Endosc Percut Tech.* 2005; 15(4): 252–255.
- Kono M, Yahagi N, Kitahara M, Fujiwara Y, Sha M, Ohmura A. Cardiac arrest associated with the use of an argon beam coagulator during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 2001; 87(4): 644–646.

36. Kizer N, Zigelboim I, Rader JS. Cardiac arrest during laparotomy with argon beam coagulation of metastatic ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(2): 237–238.
37. Stojeba N, Mahoudeau G, Segura P, Meyer C, Steib A. Possible venous argon gas embolism complicating argon gas enhanced coagulation during liver surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43(8): 866–867.
38. Goldman Y, Panzica PJ, Pinto DS, Delatorre R, Feller-Kopman D, Ernst A. Cardiac arrest due to left ventricular gas embolism after bronchoscopic argon plasma coagulation: a case report. *J Bronchol*. 2007; 14(1): 33–35.
39. Min SK, Kim JH, Lee SY. Carbon dioxide and argon gas embolism during laparoscopic hepatic resection. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51: 949–953.
40. Osseiran K, Barchfeld T, Dellweg D, Haidl P. Cerebral Arterial Gas Embolism as Complication during the Therapeutic Endobronchial Use of Argon Plasma Coagulation. *Pneumologie*. 2008; 62(6): 353–354.
41. Reddy C, Majid A, Michaud G, Feller-Kopman D, Eberhardt R, Herth F, Ernst A. Gas embolism following bronchoscopic argon plasma coagulation. *Chest*. 2008; 134: 1066–1069.
42. Veyckemans F, Michel I. Venous gas embolism from an argon coagulator. *Anesthesiology*. 1996; 85: 443–444.
43. Shaw Y, Yoneda KY, Chan AL. Cerebral gas embolism from bronchoscopic argon plasma coagulation: a case report. *Respiration*. 2012; 83: 267–270.
44. Palmer M, Miller CW, Van ay CW, Christopher Orton E. Venous gas embolism associated with argon-enhanced coagulation of the liver. *J Invest Surg*. 1993; 6(5): 391–399.
45. Lin OS, Biehl T, Jiranek GC, Kozarek RA. Explosion from argon cautery during proctoscopy of a patient with a colectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(10): 1176–1178.
46. Sandomirsky M, Crifasi JA, Long C, Mitchell EK. Case report of fatal complication in prostatic cryotherapy :first reported death due to argon gas emboli. *Am J Forensic Med Pathol*. 2012; 33(1): 68–72.
47. Nuckols ML, Giblo J, Wood-Putnam JL. Thermal characteristics of diving garments when using argon as a suit inflation gas. *Oceans 2008 MTS/IEEE Conference and Exhibition Publication* 2008.
48. Keller H, Bühlmann AA. Deep diving and short decompression by breathing mixed gases. *J Appl Physiol*. 1965; 20(6): 1267–1270.
49. Gutierrez N, Imbert JP, Gardette B, Masurel G, Plongée Jason I. Étude du phénomène de contre-diffusion à l'aide de la détection de bulles circulantes lors d'un passage isobare d'une ambiance Argox à une ambiance Heliox. *Med Sub Hyp*. 1988; 7(4): 131–137.
50. Pakharukova NA, Pastushkova LK, Popova YA, Trifonova OP, Larina IM. Study of normal human serum proteomic profile under conditions of hyperbaric Oxygen-Nitrogen-Argon exposure. *Bull Exp Biol Med*. 2010; 149(1): 37–39.
51. Rykova MP, Antropova EN, Berendeeva TA, Popova YA, Larina IM, Morukov BV. Immune system parameters of healthy humans in a chamber experiment with hyperbaric Oxygen-Nitrogen-Argon air. *Human Physiol*. 2011; 37(7): 892–898.
52. Lüderwald S, Zinka B. Fatal diving accidents : two cases reports and an overview of the role of forensic examinations. *Forensic Sci Int*. 2008; 180(2-3): e1–e5.
53. Pilmanis AA, KM Krause, JT Webb, LJ Petropoulos, Kannan N. Staged decompression to a 3.5 psi EVA suit using an argon-oxygen (ARGOX) breathing mixture. *First Biennial Space Biomedical Investigators' Workshop 1998; AF Research Laboratory/HEPR, Brooks AFB, TX: 9–11.*
54. Pilmanis AA, Balldin UI, Webb JT, Krause KM. Staged decompression to 3.5 psi using argon-oxygen and 100% oxygen breathing mixtures. *Aviat Space Environ Med*. 2003; 74(12): 1243–1250.
55. Yoshitome K, Ishikawa T, Inagaki S, Yamamoto Y, Miyaishi S, Ishizu H. A case of suffocation by an advertising balloon filled with pure helium gas. *Acta Med Okayama*. 2002; 56(1): 53–55.
56. Musshoff F, Hagemeyer L, Kirschbaum K, Madea B. Two cases of suicide by asphyxiation due to helium and argon. *Forensic Sci Int*. 2012; DOI pii: S0379-0738(12)00436-7. 10.1016/j.forsciint.2012.08.049.
57. Auwaerter V, Grosse Perdekamp M, Kempf J, Schmidt U, Weinmann W, Pollak S. Toxicological analysis after asphyxia suicide with helium and a plastic bag. *Forensic Sci Int*. 2007; 170(2-3): 139–141.
58. Varlet V, Augsburg M. Confirmation of natural gas explosion from methane quantification by headspace gas chromatography-mass spectrometry (HS-GC-MS) in postmortem samples: a case report. *Int J Legal Med*. 2013; *sous presse*, DOI 10.1007/s00414-012-0726-2.
59. Raj SS, Sumangala RK, Lal KB, Panicker PK. Gas chromatographic analysis of oxygen and argon at room temperature. *J Chrom Sci*. 1996; 34(10): 465–467.
60. Skaggs RL, Aguin ML, Lewis WM, Birks JW. Detection of argon by Penning Ionization and competitive absorption using a sensitized photoionization detector. *Anal Chem*. 1998; 70(16): 3493–3497.
61. Barton GB. Isotopic effect in gas chromatographic analysis of argon for trace oxygen. *Anal Chem*. 1980; 52(3): 575.
62. Letard JC. La coagulation au plasma d'argon (APC). *Acta Endosc*. 2000; 30 (Suppl 2): 414–415.
63. Buck II DW, Lewis Jr VL. The use of argon beam coagulation in pressure sore reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009; 62: 1684–1687.