

# Intérêts d'inclure la détermination d'éléments inorganiques à la nomenclature des actes de biologie médicale<sup>1</sup>.

Groupe de travail conjoint éléments inorganiques Société Française de Biologie Clinique (SFBC) - Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA): Josiane ARNAUD (Grenoble), Nicolas BEAUVAL (Lille), Muriel BOST (Lyon), Ma'atem Béatrice FOFOU-CALLIEREZ (Nancy), Souleiman EL BALKHI (Limoges), Robert GARNIER (Paris), Bénédicte LELIÈVRE (Angers), Sarah ROMAIN (Strasbourg), Martine ROPERT BOUCHET (Rennes), Nourédine SADEG (Chambly), Jean Pierre GOULLÉ (Rouen)

1: article sous presse (Doi : 10.1016/j.toxac.2019.07.005)

# Objectifs

Démontrer que la détermination d'éléments inorganiques ne figurant pas actuellement à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), peut être essentielle au diagnostic et à la prise en charge de patients présentant une carence ou une surcharge.

# Méthode

Recherche des recommandations publiées par des agences et organismes de santé publique ou des sociétés savantes concernant la détermination d'éléments inorganiques dans les matrices biologiques.

Ont été exclus: le suivi professionnel des travailleurs exposés, les analyses réalisées dans le cadre judiciaire pour les recherches des causes de la mort et les risques liés à l'usage des nanoparticules métalliques.

# Nouveaux marqueurs biologiques de la Maladie de Wilson

- Bilan d'orientation : céruléoplasmine, cuivre sérique ou plasmatique total et cuivre urinaire de 24 heures [1];
- Mis en défaut chez 3 % des patients et 16 % des porteurs hétérozygotes sains => recours au dosage de référence (cuivre hépatique) mais prélèvement invasif, quantités obtenues très faibles => erreur sur le résultat importante.
- Le cuivre échangeable (CuEXC) et le calcul de la fraction de cuivre échangeable [REC = (CuEXC/cuivre sérique total) x 100], permettent le diagnostic et le pronostic de la maladie et le suivi des patients traités [2]. Le centre de référence maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre a proposé à la Haute Autorité de Santé (HAS) l'intégration du CuEXC et du REC dans le diagnostic et le suivi de la maladie de Wilson

1: Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins : Maladie de Wilson ; 2008 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_640052/fr/ald-n-17-maladie-de-wilson](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_640052/fr/ald-n-17-maladie-de-wilson)].

2: Guillaud O, Brunet A-S, Mallet I, et al. Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. Liver Int. 2018;38(2):350-7.

# Exposition à l'Arsenic

- L'exposition à l'arsenic, par le biais de l'eau ou des sols contaminés par des sites industriels ou de traitement des déchets, entraîne des symptômes non spécifiques.
- Le dosage urinaire de l'arsenic inorganique et des métabolites [acide monométhylarsonique (MMA), acide diméthylarsinique (DMA)] permet le diagnostic et la surveillance de l'exposition à l'arsenic inorganique [1].

Le prélèvement doit être effectué après un régime de 72h sans produits de la mer riches en arsenic organique (arsénobétaine) de faible toxicité.

- Le dosage de l'arsenic total dans les ongles et les cheveux est spécifique de l'arsenic inorganique uniquement en cas d'apport par voie orale ou parentérale. Il permet le diagnostic et la quantification de l'exposition, de dater rétrospectivement cette exposition, en réalisant un dosage séquentiel sur des segments de 1 cm de cheveux [2].

Les diverses techniques de lavage du prélèvement ne permettent pas l'élimination totale de l'arsenic déposé à la surface de l'échantillon

1: Recommandations de bonnes pratiques concernant dépistage, suivi et prise en charge des personnes résidant sur des sites pollués ou potentiellement pollués par l'arsenic. Société Française de Toxicologie Analytique, Société de Toxicologie Clinique ; [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <http://www.sfta.org/articles/view/recommandations-de-bonnes-pratiques-concernant-depistage-suivi-et-prise-en-charge-des-personnes-residant-sur-des-sites-pollues-ou-potentiellement-pollues-par-l-arsenic>]

2: Agency for Toxic Substances & Disease Registry - U.S. Department of Health and Human Services. Toxicological Profile: Arsenic [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=22&tid=3>]

# Exposition au Cadmium

- Dans la population générale, les principales sources d'exposition au cadmium sont l'alimentation et le tabagisme. La demi-vie du cadmium dans l'organisme est longue et il s'accumule dans le foie, le rein, l'os au fur et à mesure du vieillissement.
- Le cadmium urinaire permet d'évaluer
  - Une exposition à long terme quand la fonction rénale est normale
  - Une exposition récente et importanteUne valeur limite biologique de 1 µg/g de créatinine (78,6 nmol/mmol de créatinine) a été proposée [1].
- La détermination du cadmium dans le sang total est le reflet d'une exposition récente.

# Intoxication par le Fluor

- Une bonne corrélation existe entre la concentration des fluorures urinaires et la quantité de fluor absorbé.  
Le recueil des urines de 24 heures est préconisé mais difficile à réaliser.
- Le dosage des fluorures sanguins est utilisé en présence d'une altération de la fonction rénale

# Exposition au Manganèse

- La population générale peut être exposée à des excès de manganèse *via* l'eau de boisson, la pollution, les fongicides ou le tabagisme. La symptomatologie est neurotoxique de type parkinsonien
- La détermination du manganèse dans le sang total est utilisée pour suivre une exposition.  
Interprétation délicate car variation interindividuelle importante et risque de contamination en manganèse du matériel de prélèvement, des consommables et des réactifs
- La détermination dans le plasma ou le sérum peut être utile pour le suivi des patients.  
Les variations intraindividuelle sont importantes.  
L'hémolyse doit être impérativement évitée.  
Risque de contamination en manganèse du matériel de prélèvement, des consommables et des réactifs
- Le manganèse urinaire n'est pas un bon marqueur [1].
- La matrice capillaire est utilisée chez l'enfant [1,2],  
Interprétation délicate car les concentrations dépendent de la méthode mise en œuvre pour le lavage et la minéralisation [3].

1: Vollet K, Haynes EN, Dietrich KN. Manganese Exposure and Cognition Across the Lifespan: Contemporary Review and Argument for Biphasic Dose-Response Health Effects. *Curr Environ Health Rep.* 2016;3(4):392-404

2: Coetzee DJ, McGovern PM, Rao R, Harnack LJ, Georgieff MK, Stepanov I. Measuring the impact of manganese exposure on children's neurodevelopment: advances and research gaps in biomarker-based approaches. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 2016;15(1):91

3: Ishak I, Rosli FD, Mohamed J, Mohd Ismail MF. Comparison of Digestion Methods for the Determination of Trace Elements and Heavy Metals in Human Hair and Nails. *Malays J Med Sci.* 2015;22(6):11-20.

# Exposition au Mercure organique

- L'homme est exposé au méthyl mercure (MeHg) , principalement par la consommation de poissons contaminés. Les signes cliniques sont majoritairement neurologiques.
- Les dosages de mercure total dans le sang total et dans les cheveux sont corrélés aux apports de MeHg et sont prédictifs des risques pour la santé [1],
- Les valeurs guides sanitaires en France sont de 11 µg/g (54,8 nmol/g) pour les cheveux et de 45 µg/L (224 nmol/L) pour le sang total [1].

1: Exposition au mercure organique et grossesse : prise en charge de la femme enceinte et de l'enfant à naître - Recommandations de bonnes pratiques. Société de Toxicologie Clinique et Agence Régionale de Santé de Guyane ; 2017 [Document consulté le 14 juin 2019 sur le site : <http://www.toxicologie-clinique.org/recommandations/label-de-la-has-exposition-au-mercure-organique-et-grossesse-prise-en-charge-de-la-femme-enceinte-et-de-lenfant-a-naitre/>].

# Exposition au Mercure inorganique

- L'exposition au mercure inorganique peut survenir notamment lors de la condensation, du polissage, de la pose et de la dépose, ainsi que de l'usure des amalgames dentaires et entraîner, dans de rares cas, des allergies.
- Le mercure dans le plasma et les urines permettent d'apprécier une exposition au mercure inorganique (amalgames dentaires en particulier) [1].  
interprétation délicate car nombreux facteurs confondants [1]

1: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Le mercure des amalgames dentaires [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Dispositifs-medicaux-Operations-d-evaluation-et-de-controle-du-marche/Dispositifs-medicaux-Operations-d-evaluation-et-de-controle/Le-mercure-des-amalgames-dentaires>].

# Suivi des patients porteurs de prothèses orthopédiques

- La concentration en cobalt dans le sang total ou le plasma permet de suivre les patients ayant une prothèse de hanche métal-métal et présentant une symptomatologie clinique anormale [1]. Un suivi annuel des patients est préconisé [2].
- Des concentrations en cobalt dans le sang total entre 2 et 7  $\mu\text{g/L}$  (33,9 à 119 nmol/L) [2] alertent sur une reprise de prothèse et entraînent la prescription d'imagerie médicale [2].
- Des effets systémiques liés à la libération de cobalt à partir des prothèses sont observés à des concentrations sériques supérieures à 100  $\mu\text{g/L}$  (1697 nmol/L)
- Par ailleurs d'autres métaux (chrome, molybdène, nickel, titane) peuvent être libérés par les prothèses et être à l'origine d'effets toxiques. Il faut cibler la surveillance biologique sur ceux qui sont constitutifs de la prothèse et coupler la surveillance circulante à l'élimination urinaire.

1: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Surveillance des dispositifs médicaux implantables. Surveillance des prothèses de hanche ; 2017 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/offset/1>].

2: European Commission - Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. The safety of Metal-on-Metal joint replacements with a particular focus on hip implants ; 2014 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/docs/scenih\\_r\\_o\\_042.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_042.pdf)].

# Suivi des patients porteurs d'autres dispositifs médicaux implantables

- Des dispositifs cardiaques (endoprothèses coronaires et artérielles, stimulateurs cardiaques ou défibrillateurs implantables), neurologiques (neurostimulateurs) ou abdominaux (clips chirurgicaux) contiennent du chrome, du cobalt, du titane, du nickel et du tungstène. La libération de particules métalliques peut être responsable de réactions inflammatoires pouvant être de type allergique.
- La détermination des métaux impliqués dans les urines, le plasma ou le sérum et le sang total est utile chez des patients ayant des signes cliniques.

# Carence en éléments essentiels et pathologies héréditaires

- Phénylcétonurie:
  - La détermination du sélénium et du zinc dans le sérum ou le plasma, *a minima* en fin de 1<sup>ère</sup> année de traitement puis tous les ans, ainsi que tous les trimestres chez la femme enceinte est recommandée.
- Mucoviscidose:
  - Une évaluation du sélénium et du zinc dans le sérum ou le plasma dès le dépistage, puis à intervalles réguliers est recommandée.
- Epidermolyses bulleuses héréditaires
  - Un suivi tous les 6 mois du sélénium, zinc et cuivre dans le sérum ou le plasma est recommandé.

# Carence et surcharge en éléments essentiels et pathologies digestives

- Chirurgie bariatrique:
  - La détermination du zinc en préopératoire; du zinc et du sélénium en postopératoire, puis 3 et 6 mois après la chirurgie, puis 1 fois par an [1] permet de détecter les carences.
  - Des recommandations spécifiques pour la femme enceinte et allaitante ont été proposées récemment [2]
- Insuffisance intestinale chronique:
  - Un dosage de chrome, cuivre, iode, fluor, fer, manganèse, molybdène, sélénium, zinc dans le sérum avant instauration de la nutrition parentérale puis tous les 6 à 12 mois [3,4] permet de dépister des carences ou des surcharges.
  - Une détermination tous les 3 mois du sélénium est pratiquée en cas de carence avérée [4].
  - Après chirurgie digestive, une détermination du zinc sérique tous les 15 jours est recommandée [4].
  - Lors d'un syndrome inflammatoire, la détermination du sélénium dans le sang total est utile [3]

1: Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte - Recommandations de bonnes pratiques. Haute Autorité de Santé ; 2009 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/obesite - prise en charge chirurgicale chez ladulte - argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/obesite_-_prise_en_charge_chirurgicale_chez_ladulte_-_argumentaire.pdf)].

2: Ciangura C, Coupaye M, Deruelle P, Gascoin G, Calabrese D, Cosson E et al.. Clinical Practice Guidelines for Childbearing Female Candidates for Bariatric Surgery, Pregnancy, and Post-partum Management After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2019 (in press).

3: Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016;35(2):247-307

4: Blaauw R, Osland E, Sriram K, Ali A, Allard JP, Ball P, et al. Parenteral Provision of Micronutrients to Adult Patients: An Expert Consensus Paper. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43 Suppl 1:S5-23.

# Carence en éléments essentiels et pathologies

- Chocs septiques et patients en état critique:
  - Des déterminations répétées du statut en cuivre, fer, zinc et sélénium sont recommandées [1]
    - les résultats doivent être interprétés en fonction de l'inflammation et des pertes. Des concentrations inférieures de 20 % à l'intervalle de référence, voire de 50 % pour le zinc et 80 % pour le sélénium signent une carence [1]
- Hémodialysés et insuffisants rénaux:
  - Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique, la détermination des concentrations sanguines en éléments traces essentiels avant et après supplémentation, ainsi qu'un suivi régulier en cas d'hémodialyse fréquente est recommandé.
  - Le suivi de la séléniémie chez les enfants aux stades 2 à 5 est particulièrement utile [2].

1: Blaauw R, Osland E, Sriram K, Ali A, Allard JP, Ball P, et al. Parenteral Provision of Micronutrients to Adult Patients: An Expert Consensus Paper. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43 Suppl 1:S5-23.

2: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Commentaries - Research Recommendations. National Kidney Foundation ; 2012 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : [http://www.kidney.org/sites/default/files/KDOQI\\_Clinical\\_Practice\\_Guidelines\\_RR2012.pdf](http://www.kidney.org/sites/default/files/KDOQI_Clinical_Practice_Guidelines_RR2012.pdf)].

# Carence et surcharge en Iode

- 43 % des femmes françaises en âge de procréer ont un apport en iode insuffisant [1]
- Le dosage de l'iode urinaire permet d'évaluer les apports récents en iode
  - Mesure sur un échantillon d'urine préférentiellement recueilli le matin.
  - Le recueil des urines de 24 heures n'est pas nécessaire.
- La détermination de l'iode plasmatique est également utile dans le cadre de troubles de la thyroïde et lors de surcharges en iode dues à des traitements médicamenteux [2]

1: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Iode - Fonctions, sources alimentaires, et besoins nutritionnels ; 2019 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://www.anses.fr/fr/content/iode>]

2: Allain P, Berre S, Krari N, Lainé-Cessac P, Le Bouil A, Barbot N, et al. Use of plasma iodine assay for diagnosing thyroid disorders. J Clin Pathol. 1993;46(5):453-5

# Profil métallique

- La pratique de tels dépistages n'est encadrée par aucune recommandation.
- Leurs intérêts et limites sont encore peu documentés.
- Des valeurs seuils ne sont pas définies pour tous les éléments.
- La pratique de traitements chélateurs a été dénoncée [1].

1: Société Française de Toxicologie Analytique et Société de Toxicologie Clinique. Diagnostic des intoxications par des métaux ou des métalloïdes et mésusage des chélateurs. *Toxicol Anal Clin.* 2015;27(3):135-7.

# Conclusions

La détermination de plusieurs éléments inorganiques dans les milieux biologiques présente un intérêt majeur dans le diagnostic et la prise en charge médicale adaptée de certaines pathologies et devrait être intégrée à la NABM.