



HAL
open science

Intérêts d'inclure la détermination d'éléments inorganiques à la nomenclature des actes de biologie médicale

Josiane Arnaud, Nicolas Beauval, Muriel Bost, Ma'atem Béatrice Fofou-Callierez, Souleiman El Balkhi, Robert Garnier, Bénédicte Lelièvre, Sarah Romain, Martine Ropert Bouchet, Nourédine Sadeg, et al.

► To cite this version:

Josiane Arnaud, Nicolas Beauval, Muriel Bost, Ma'atem Béatrice Fofou-Callierez, Souleiman El Balkhi, et al.. Intérêts d'inclure la détermination d'éléments inorganiques à la nomenclature des actes de biologie médicale. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2020, 32, pp.33 - 61. 10.1016/j.toxac.2019.07.005 . hal-03490085

HAL Id: hal-03490085

<https://hal.science/hal-03490085v1>

Submitted on 21 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Intérêts d'inclure la détermination d'éléments inorganiques à la nomenclature des actes de biologie médicale.

Inorganic element determinations: Arguments for their reimbursement by French national system of health insurance.

Auteurs

Josiane ARNAUD (1), Nicolas BEAUVAL (2), Muriel BOST (3), **Ma'atem Béatrice FOFOU-CALLIEREZ** (4), Souleiman EL BALKHI (5), Robert GARNIER (6), Bénédicte LELIÈVRE (7), Sarah ROMAIN (8), Martine ROPERT BOUCHET (9), Nourédine SADEG (10), Jean Pierre GOULLÉ (11) *.

Groupe de travail conjoint éléments inorganiques **Société Française de Biologie Clinique (SFBC) - Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)**

- (1) Unité de Biochimie Hormonale et Nutritionnelle, CHU de Grenoble Alpes, CS 10217, Boulevard de la Chantourne, 38043 Grenoble Cedex 9.
- (2) CHU Lille, Unité Fonctionnelle de Toxicologie, F-59000 Lille, France.
- (3) Centre de référence national pour la maladie de Wilson, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron ; Laboratoire d'Analyse de Trace, Biochimie et biologie moléculaire, Centre de Biologie et d'Anatomopathologie Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite.
- (4) Laboratoire de Biochimie Biologie moléculaire Nutrition Métabolisme, CHRU de Nancy, 5 rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre.
- (5) Toxicologie analytique environnementale et santé au travail, Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, CHU de Limoges, Bâtiment CBRS, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex.
- (6) Centre antipoison de Paris, Hôpital Fernand Widal, 200 rue du Faubourg Saint Denis, 75010 Paris.
- (7) Laboratoire de Pharmacologie Toxicologie, CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9.
- (8) Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire, CHRU de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex.

(9) Laboratoire de Biochimie Toxicologie, CHU de Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9.

(10) International Medical Institute of Toxicology and Pharmacology (IMITOX), ZAC Les Portes de l'Oise, Rue Henri Becquerel Voie 2, Batiment B8, 60230 Chambly.

(11) Aliments, Bioprocédés, Toxicologie, Environnements, Département de pharmacie, Université de Rouen, CS 76183, 22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen cedex 1.

Auteur pour la correspondance : Jean Pierre GOULLÉ, Aliments, Bioprocédés, Toxicologie, Environnements, Département de pharmacie, Université de Rouen, CS 76183, 22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen cedex 1, jean-pierre.goulle@univ-rouen.fr.

Résumé

Objectif : L'objectif de cette revue est de 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.

Méthodes : Une recherche des recommandations concernant la détermination d'éléments inorganiques dans les matrices biologiques a été effectuée auprès de différentes agences et organismes de santé publique et de sociétés savantes.

Résultats : Ces recommandations sont résumées dans cette revue pour les populations à risque du fait de conditions environnementales, nutritionnelles, métaboliques, génétiques ou en lien avec l'introduction de dispositifs médicaux implantables.

Conclusion : Afin d'éviter un retard dans le diagnostic ou une prise en charge inadaptée conduisant à une perte de chance pour le patient, nous estimons que plusieurs de ces dosages devraient être intégrés rapidement à la NABM.

Abstract

Aim: The aim of this review is to demonstrate that the determination of several inorganic elements, not currently included in the list of analyses reimbursed by the French national system of health insurance, may be essential for the diagnosis and management of patients suffering from inorganic element deficiencies or overloads involving environmental, genetic or health conditions.

Methods: Recommendations related to inorganic element bioanalyses were searched from medical organisations, agencies and societies and were examined.

Results: These recommendations were summarized regarding different nutritional or clinical situations, environmental exposure or the presence of implanted medical devices.

Conclusion: Our group considers that the addition of various inorganic element determinations to the list of analyses reimbursed by the French national system of health insurance is urgently required and will improve medical care.

Mots clés : Eléments traces, liquides biologiques, cheveux, surveillance biologique, assurance maladie, dosages

Key words: Biometals, fluids and secretions, hair, biological monitoring, health insurance analytical methods

Introduction

Des anomalies dans la régulation de l'homéostasie des éléments inorganiques, en particulier les métaux de transition et les non métaux, présents à l'état de traces dans l'organisme, **peuvent** contribuer à l'apparition de nombreuses maladies. Pour certains, l'apport nutritionnel est essentiel au fonctionnement d'enzymes, de protéines ou d'hormones et les carences sont fréquentes (iode, fer, zinc) [1,2] notamment dans des populations vulnérables telles que les jeunes enfants, les femmes enceintes, les sujets obèses en particulier après chirurgie bariatrique ou chez des sujets âgés. En outre, la dose journalière ingérée est importante à considérer à l'exemple du fluor dont l'apport réduit l'incidence des caries dentaires alors qu'une exposition excessive prolongée peut entraîner une fluorose dentaire et osseuse [3]. Des atteintes génétiques ou métaboliques peuvent aussi être responsables de dysrégulation du métabolisme des éléments inorganiques telles que les maladies de Wilson, de Menkès et l'acéruéoplasminémie pour le cuivre, ou l'acrodermatite entéropathique pour le zinc. Pour d'autres (arsenic, cadmium, mercure, plomb), l'environnement naturel, l'augmentation de la pollution, les friches industrielles, les développements technologiques ainsi que certaines catastrophes naturelles sont à l'origine de certains effets délétères toxiques observés chez l'Homme. Ceux-ci sont en partie expliqués par un stress oxydant et un syndrome inflammatoire qui facilitent l'apparition de maladies chroniques au niveau de la population générale [3]. L'utilisation croissante de nanoparticules métalliques et les prothèses métalliques peuvent, de la même manière, être responsables d'intoxications chroniques. Il est donc important, et dans certains cas, indispensable, de pouvoir faire le diagnostic d'une carence, d'une exposition excessive ou d'une intoxication aiguë ou chronique aux éléments inorganiques, ce diagnostic pouvant être réalisé ou appuyé par des dosages biométriologiques. Pourtant, peu d'éléments sont actuellement inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) [4]. En dehors du bilan martial, seuls sont présents l'aluminium et le plomb dans les milieux biologiques, le cuivre dans le sang et les urines et le zinc plasmatique ou sérique. Certains éléments inorganiques essentiels sont inscrits sur la liste complémentaire : cuivre, manganèse, sélénium et silicium dans les liquides biologiques, ainsi que l'iode sanguin et urinaire [5].

L'analyse quantitative des éléments inorganiques fait généralement appel à des méthodes dédiées : spectrométrie d'absorption atomique en flamme (SAAF) ou électrothermique (SAAE), spectrométrie d'émission atomique par plasma à couplage inductif (ICP-AES/OES) ou spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif (ICP-MS). Actuellement la technique la plus répandue est l'ICP-MS qui permet de mesurer avec fiabilité ces éléments à l'état de traces en mode mono-élémentaire ou en mode multi-élémentaire. Si, aujourd'hui, seuls les

laboratoires publics et quelques laboratoires privés spécialisés sont équipés de tels instruments, la création de plateformes analytiques de haute technologie liée à la réforme de la biologie médicale ainsi que les besoins en pratique clinique devraient contribuer à leur extension. Cependant, le coût élevé de ces dosages, associé à l'absence de leur reconnaissance par la NABM, est un frein au développement de la prescription de ces examens entraînant, dans bien des cas, un retard au diagnostic et une prise en charge inadaptée des patients.

L'objectif de cet article, rédigé par le groupe de travail conjoint « Eléments Inorganiques, Société Française de Biologie Clinique (SFBC) - Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA) », est de justifier l'introduction des éléments inorganiques traces à la NABM, en créant si possible un chapitre dédié à ces examens, justifié par des méthodes de dosage identiques qu'il s'agisse d'éléments essentiels ou de toxiques. Il s'appuie sur les recommandations des autorités et agences sanitaires françaises et internationales et il exclut le suivi professionnel des travailleurs exposés, pris en charge par ailleurs [6,7]. Sont également exclus, les analyses réalisées dans le cadre judiciaire pour les recherches des causes de la mort ainsi que les risques liés à l'usage des nanoparticules métalliques.

1. Nouveaux marqueurs biologiques de la Maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une maladie génétique rare du métabolisme du cuivre, à expression hépatique et/ou neurologique voire psychiatrique, pour laquelle des traitements (chélateurs du cuivre, sels de zinc) existent et ont prouvé leur efficacité, surtout s'ils sont administrés à un stade précoce de la maladie. Cette pathologie s'avère létale en absence de thérapie. D'autre part, un diagnostic tardif peut conduire à l'installation de séquelles, notamment neurologiques irréversibles. De ce fait, son diagnostic rapide est essentiel et repose sur un bilan d'orientation cuprique comprenant la céruléoplasmine, le cuivre sérique ou plasmatique total et le cuivre urinaire de 24 heures [8]. Les valeurs de référence de ces biomarqueurs sont indiquées dans le Tableau 1. Chez le patient wilsonien, la cuprémie et la céruléoplasminémie diminuent et sont inférieures à 10 $\mu\text{mol/L}$ (636 $\mu\text{g/L}$) et 100 mg/L respectivement. Quant à la cuprurie, elle augmente et est généralement supérieure à 1 $\mu\text{mol/24h}$ (63,6 $\mu\text{g/24h}$).

Cette triade biologique manque cependant de sensibilité et de spécificité et est mise en défaut chez 3 % des patients et 16 % des porteurs hétérozygotes sains. Afin d'éviter un mauvais diagnostic chez un sujet sain ou chez un wilsonien, le recours à la détermination du cuivre hépatique peut s'avérer nécessaire dans certaines formes hépatiques. Les valeurs de référence du cuivre hépatique d'un sujet supposé sain est indiqué dans le Tableau 1 et cette concentration est supérieure à 250 $\mu\text{g/g}$ (3934 nmol/g) chez le patient wilsonien [9]. Cependant, le dosage du

cuivre hépatique n'est pas sans poser de problème. Le prélèvement est invasif, les quantités obtenues sont en général très faibles et l'erreur sur le résultat importante du fait de l'incertitude sur la pesée. Néanmoins, cette détermination reste le dosage de référence dans les recommandations nationales [8] et internationales. Un nouveau biomarqueur, le cuivre échangeable (CuEXC) a montré son efficacité dans le diagnostic et le pronostic de la maladie, mais également pour le suivi des patients traités. Dans ce cadre, et au vu des publications récentes [10–16], 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 dans le diagnostic et le suivi de la maladie de Wilson lors de la prochaine mise à jour (en cours) du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Wilson. Son intérêt dans le diagnostic est lié à l'évaluation du REC (relative exchangeable copper). La détermination du CuEXC associée à celle du cuivre sérique ou plasmatique total permet le calcul de la fraction de cuivre échangeable [$REC = (CuEXC/cuivre\ sérique\ total) \times 100$], biomarqueur ayant une sensibilité et une spécificité proches de 100 % pour le diagnostic de la maladie de Wilson lorsque sa valeur est supérieure à 18,5 %. Par ailleurs, le REC permet de différencier les hépatopathies wilsoniennes des hépatopathies d'autre origine (stéatose hépatique non alcoolique ou NASH, auto-immune, infectieuse) et est d'un apport majeur dans le dépistage familial, permettant de différencier les porteurs hétérozygotes ou les sujets sains des sujets malades.

Le CuEXC a montré son efficacité en tant que marqueur de l'atteinte extra-hépatique et de sa sévérité, en absence d'anémie hémolytique. Une valeur supérieure à 2,08 $\mu\text{mol/L}$ (132 $\mu\text{g/L}$) oriente vers une atteinte de la cornée et du cerveau (sensibilité = 86 % ; spécificité = 94 %), l'atteinte étant d'autant plus sévère cliniquement et diffuse à une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale lorsque la valeur est élevée. Lors du diagnostic, une valeur élevée du CuEXC, témoin d'une diffusion extra-hépatique, incite à être prudent dans l'instauration du traitement chélateur pour ne pas risquer d'aggraver les signes neurologiques. Le CuEXC présente également un intérêt majeur pour le suivi des patients wilsoniens. Il sert au suivi thérapeutique des patients, de leur observance au traitement, qui doit être pris quotidiennement et à vie, et à l'adaptation posologique :

- l'augmentation du CuEXC est le reflet d'une mauvaise compliance au traitement et incite à rapprocher le suivi et l'aide à la prise du traitement ;
- la diminution du CuEXC, en association avec une cuprurie des 24 heures basse, indique une décuprification trop importante et nécessite de diminuer les doses de traitement afin d'éviter une carence en cuivre.

Les valeurs de référence du cuivre échangeable de sujets non atteints de la maladie de Wilson sont indiquées dans le Tableau 1.

Lors de traitement de la maladie de Wilson par les sels de zinc, la HAS [8] préconise, en plus de la cuprurie des 24 heures, la détermination du zinc sérique ou plasmatique et de la zincurie des 24 heures. Ces deux marqueurs permettent de juger de la bonne observance ou non au traitement. Les valeurs de référence de ces biomarqueurs sont indiquées dans le Tableau 2. Chez les patients wilsoniens traités par sels de zinc, la zincurie doit atteindre les 2 mg/24h (30,6 mmol/24h).

La détermination du CuEXC, du cuivre urinaire et du cuivre hépatique nécessite des méthodes sensibles, SAAE ou ICP-MS pour les plus fréquentes. Le recours à ces méthodes peut s'avérer nécessaire pour la détermination de la cuprémie chez un patient wilsonien, la limite de quantification de la SAAF étant élevée. La zincémie et la zincurie peuvent être déterminées par SAAF, ICP-AES/OES ou ICP-MS (Tableau 3).

2. Marqueurs d'intoxication environnementales

2.1. Arsenic

Les principales sources d'exposition de la population générale à l'arsenic inorganique sont alimentaires et essentiellement constituées, pour la plupart des individus, par l'eau consommée pour la boisson et la préparation des aliments, tout particulièrement le riz ainsi que les céréales. Dans de nombreuses régions du globe, l'eau des nappes phréatiques est naturellement contaminée par l'arsenic. Plus de 70 pays seraient touchés par cette pollution. Parmi eux, le continent indien connaît la situation la plus critique. Selon une étude, au Bangladesh, un décès sur cinq serait causé par l'arsenic et dans les populations exposées, le taux de mortalité est supérieur de 60 à 70 % à celui de la population non exposée [17]. Dans ce pays, la consommation d'eau souterraine naturellement riche en arsenic inorganique, d'aliments préparés et de cultures irriguées avec cette eau entraîne une intoxication chronique dont les effets peuvent apparaître après plusieurs années selon le niveau d'exposition. En France, il existe des zones géologiques riches en arsenic : Massif Central, Alsace, Lorraine et Pyrénées [18]. L'arsenic est par ailleurs utilisé dans la production d'alliages métalliques, du verre, dans la fabrication de composants électroniques, comme pigment (émaux, peinture, verre), pour le tannage des peaux et la naturalisation des animaux, pour la protection du bois (association cuivre-chrome-arsenic) et, depuis quelques années, comme médicament dans la leucose aigue promyélocytaire. Au plan environnemental, l'arsenic peut ainsi se retrouver dans l'eau ou les sols contaminés par des sites industriels ou

de traitement des déchets. En cas de contamination des sols par l'arsenic inorganique, cette source d'exposition peut devenir majeure pour les résidents. Cependant, la bioaccessibilité et la biodisponibilité de l'arsenic des sols étant très variables, en fonction des espèces de l'arsenic impliquées et de la composition des sols, il est recommandé de mesurer l'une ou l'autre, pour une évaluation pertinente des expositions et des risques [19]. En France, la concentration d'arsenic dans l'eau de boisson est contrôlée ; sa concentration maximale autorisée est fixée à 10 µg/L (133 nmol/L). L'arsenic du sol peut être une importante source de contamination des jeunes enfants, du fait de leur activité main-bouche.

Les dérivés inorganiques sont classés comme agents cancérogènes certains pour l'homme par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC). L'intoxication se manifeste par des symptômes non spécifiques : dermatologiques, respiratoires, gastro-intestinaux, hépatiques, spléniques, neurologiques, cardio-vasculaires, hématologiques, sur la reproduction, sur le développement ou maladie diabétique [19]. Des effets génotoxiques et cancérigènes ont également été identifiés [19]. Il existe des preuves suffisantes que l'ingestion répétée d'arsenic inorganique a induit des carcinomes cutanés basocellulaires et spinocellulaires, des cancers broncho-pulmonaires et des tumeurs de l'arbre urinaire [19]. Les preuves sont limitées pour l'induction de cancers hépatiques, d'hémangiosarcomes hépatiques, de cancers rénaux et de cancers de la prostate [19].

Le diagnostic d'une exposition importante à l'arsenic ne peut donc pas reposer sur les symptômes observés cliniquement. Ce diagnostic ainsi que la surveillance biologique de l'exposition à l'arsenic inorganique reposent essentiellement sur le dosage urinaire de l'arsenic inorganique et des produits issus de sa transformation dans l'organisme, l'acide monométhylarsonique (MMA) et l'acide diméthylarsinique (DMA). Le prélèvement doit être effectué après un régime de 72h avant le recueil urinaire, sans produits de la mer riches en arsenic organique de faible toxicité [19]. La valeur de référence de la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique et des dérivés mono et diméthylés urinaires ainsi que la répartition entre les différentes formes sont indiquées dans le Tableau 4.

La détermination de l'arsenic total dans l'urine, est utilisable lors de fortes intoxications. Le dosage de l'arsenic total dans les cheveux et dans les ongles est d'un grand intérêt quand l'absorption a été seulement digestive ou parentérale. Les concentrations mesurées permettent, en effet, non seulement de confirmer l'intoxication et de quantifier le degré d'exposition, mais encore de dater rétrospectivement cette exposition, en réalisant un dosage séquentiel sur des segments de 1 cm de cheveux, correspondant à environ un mois d'exposition. Les concentrations unguéales et capillaires de l'arsenic sont véritablement des

indicateurs spécifiques de l'exposition à l'arsenic inorganique, car les dérivés organiques ne sont pas incorporés dans ces matrices.

Plusieurs études indiquent une bonne corrélation entre la concentration de l'arsenic dans l'eau consommée et celles mesurables dans les cheveux ou les ongles [20]. Selon Kurttio *et al.*, une augmentation de 10 µg/L (133 nmol/L) d'arsenic dans l'eau de boisson, ou une augmentation de l'exposition de 10 à 20 µg/j (133 à 267 nmol/j), conduit à une augmentation de 0,1 µg/g (1,33 nmol/g) de la concentration dans les cheveux [21]. Cependant, dans les situations pour lesquelles une exposition directe des phanères à l'arsenic est possible (par exemple, du fait de sa présence dans les sols ou dans les poussières), cheveux et ongles ne sont pas utilisables pour la surveillance de l'exposition individuelle, car l'arsenic peut y être incorporé du fait de son passage systémique mais aussi par dépôt externe suivi d'une migration partielle vers l'intérieur du cheveu. Les diverses techniques de lavage du prélèvement qui sont mises en œuvre avant l'analyse ne permettent pas l'élimination de tout l'arsenic déposé à la surface des cheveux, en raison de la structure de ces derniers et de la forte fixation de l'arsenic sur les groupements thiols de la kératine [22–25].

En l'absence de source d'exposition spécifique, les concentrations d'arsenic dans les cheveux et les ongles sont indiquées dans le Tableau 4.

La détermination de l'arsenic total est actuellement réalisée principalement par ICP-MS. La spéciation de l'arsenic inorganique urinaire avec détermination des dérivés méthylés est réalisée par couplage de l'ICP-MS à la chromatographie liquide (LC-ICP-MS) (Tableau 3).

2.2. Cadmium

Le cadmium est un polluant naturel et industriel. Il est utilisé dans la production de batteries, accumulateurs ou piles électriques alcalines, de pigments (peintures, matières plastiques), dans les procédés par dépôt électrolytique ou par trempage (cadmiage) sur des métaux ou pour réduire les points de fusion (baguettes de soudure...). Il est **également** relargué dans l'atmosphère en grande quantité lors de feux de forêt ou d'éruptions volcaniques [26]. **Cependant, dans la population générale, les deux principales sources d'exposition au cadmium sont l'alimentation et le tabagisme.** Le cadmium est absorbé par voie pulmonaire (10-50 %) et orale (1-10 %). Il se fixe aux métallothionéines et entre en compétition avec d'autres cations bivalents, notamment le cuivre et le zinc. Dans le sang, 90 à 95 % sont retrouvés au niveau des érythrocytes. Dans le plasma, il est transporté principalement par l'albumine. Il se concentre au niveau du foie et du rein, tissus riches en métallothionéines. Sa demi-vie dans l'organisme est longue, en moyenne de 30 ans. Ainsi, en présence d'une exposition chronique, le cadmium va

s'accumuler dans les organes cibles au fur et à mesure du vieillissement. Son élimination est principalement rénale. L'intoxication chronique par le cadmium provoque une tubulopathie rénale associée à une diminution du débit de filtration glomérulaire, une ostéomalacie et une ostéoporose diffuse. L'exposition répétée à des fumées de cadmium ou des poussières d'oxyde de cadmium peut être responsable d'une rhinite avec hyposmie ou anosmie, de broncho-pneumopathie chronique et d'emphysème pulmonaire. Il est classé comme agent cancérigène certain pour l'Homme (cancer broncho-pulmonaire après exposition par voie respiratoire) par le CIRC, est reprotoxique (fertilité et développement) et favoriserait l'apparition de maladies chroniques telles que le diabète de type II et des maladies cardiovasculaires. L'indicateur biologique d'exposition le plus pertinent est la cadmiurie. Le cadmium urinaire reflète l'exposition à long terme quand la fonction rénale est normale et les sites de stockage non saturés. En cas d'exposition importante, il est également le reflet d'une exposition récente (par phénomène de saturation). Les valeurs de référence françaises sont indiquées dans le Tableau 5. Une valeur limite biologique de 1 µg/g de créatinine (78,6 nmol/mmol de créatinine), permettant de protéger 95 % de la population générale d'une atteinte tubulaire, a été proposée par l'Agence Européenne de Sécurité Alimentaire (EFSA) en 2009 [27]. Ce seuil est en cours de réactualisation par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). La détermination du cadmium dans le sang total est le reflet d'une exposition récente. Les valeurs de référence françaises sont indiquées dans le Tableau 5. Le dosage du cadmium est aujourd'hui majoritairement réalisé par ICP-MS, la seconde méthode utilisée par les laboratoires est la SAAE (Tableau 3).

2.3. Fluor

Le fluor n'est pas un élément essentiel à l'Homme mais est bénéfique à la prévention de la carie dentaire quand consommé à faible dose [28–31]. Sous forme de fluorure, il peut provenir de l'eau de boisson, du sel, du lait ou de produits de santé administrés :

soit par voie topique :

- à faible teneur en fluor : inférieure à 150 mg/100g : dentifrices, bains de bouche ;
- à forte teneur en fluor : supérieure à 150 mg/100g : dentifrices, gels et vernis fluorés soumis à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- dispositifs médicaux à usage professionnel strict : utilisés à des fins préventives ou de reconstitution du tissu dentaire ;

soit par voie systémique (comprimés, gouttes).

Une exposition de longue durée à une concentration optimale de fluorure fait baisser le nombre de caries, chez l'enfant comme chez l'adulte, en maintenant en permanence dans la cavité buccale une faible concentration de fluorure [28–31]. A l'inverse, l'ingestion d'un excès de fluor, le plus souvent *via* une eau de boisson contenant plus de 1,5 mg/L (78,9 nmol/L), valeur indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour le fluor dans l'eau [32], peut causer une fluorose qui altère les dents, chez les sujets qui ont encore leurs dents au moment de l'exposition, ainsi que les os. Certaines eaux minérales sont particulièrement riches en fluor et leur ingestion prolongée est déconseillée. L'alimentation, l'air (à cause de rejets industriels gazeux) et la consommation excessive de topiques dentaires peuvent également contribuer à l'apparition d'une fluorose, comme le traitement de l'ostéoporose par les fluorures ainsi que la prise prolongée de médicaments contenant du fluor (meilleur métabolisme du principe actif). Les effets de la fluorose sur les dents apparaissent beaucoup plus tôt que les effets sur le squelette. La fluorose dentaire clinique se caractérise par l'apparition de taches très blanches et de trous sur la surface des dents. Dans les cas les plus graves, tout l'émail peut être endommagé. La fluorose osseuse résulte de l'accumulation progressive de fluor dans les os, liée à l'ingestion de doses importantes (10 à 40 mg/j) pendant de nombreuses années. La fluorose a été en particulier décrite chez des ouvriers travaillant dans l'industrie de l'aluminium à la suite d'une exposition chronique à une eau très fluorée (8,5 mg/L soit 447 µmol/L).

L'EFSA a fixé, en 2006, une valeur limite de 7 mg/j pour les apports de fluor chez les individus âgés d'au moins 8 ans [33]. Cette valeur découle d'études qui montrent une augmentation du risque de fractures osseuses (hors vertèbres) chez des femmes traitées par 0,56 mg/kg/j de fluorure. A cette dose minimale produisant des effets nocifs (LOAEL), l'EFSA propose d'appliquer un facteur d'incertitude de 5 pour obtenir une dose (probablement) sans effet nocif (NOAEL) : soit 0,11 mg/kg/j (donc environ 7 mg/j) pour un adulte. Selon l'OMS, la dose à ne pas dépasser pour éviter tout risque de fluorose serait de 0,05 mg/j par kg de poids corporel, tous apports confondus, sans dépasser 1 mg/j [32]. L'EFSA propose un autre mode de calcul de la dose journalière acceptable pour les enfants de moins de 8 ans. Il est fondé sur le risque de fluorose dentaire, chez les individus qui n'ont encore que des dents de lait au moment de l'exposition. Des études ont montré un risque de survenue d'altérations discrètes de l'émail dentaire chez seulement 5 % des enfants de moins de 8 ans, consommant 0,1 mg/kg/j de fluorure. C'est donc ce seuil qui a été proposé chez le jeune enfant [33].

Les premiers symptômes de la fluorose osseuse sont une raideur et une douleur au niveau des articulations. Dans les cas graves, la structure des os peut changer (cyphose), les ligaments se calcifier, ce qui entraîne une déficience musculaire et des douleurs ainsi que des manifestations

squelettiques spectaculaires de *genu valgum*. Une insuffisance simultanée de calcium semble prédisposer à la forme ostéomalacique de la fluorose du squelette. L'intoxication aiguë par les fluorures, généralement due à une contamination accidentelle de l'eau de boisson ou à des incendies ou des explosions, provoque des brûlures chimiques du tractus digestif, puis une hypocalcémie et une hypomagnésémie, responsables de fasciculations musculaires, de myoclonies, de convulsions, de troubles de la conduction et de l'excitabilité cardiaques.

Le dosage des fluorures urinaires peut être utilisé pour la surveillance biologique de l'exposition. Le recueil des urines de 24 heures est préconisé par certains laboratoires mais difficile à réaliser. Une bonne corrélation existe entre la concentration des fluorures urinaires et la quantité de fluor absorbé. Ce dosage est soumis à de larges variations individuelles liées à l'exposition environnementale et notamment l'eau de boisson consommée, l'alimentation, la consommation de thé, les dentifrices, *etc.* Les concentrations de fluorures urinaires dans la population non exposée sont < 1 mg/L (soit < 52,6 µmol/L) ou 1 mg/g de créatinine (soit 5,95 µmol/mmol de créatinine) [34]. Sur une diurèse de 24 heures chez des sujets espagnols, les concentrations variaient entre 156 et 1990 µg/24h (8,21 à 105 µmol/24h) [35].

Le dosage des fluorures sanguins ne présente pas d'avantage par rapport au dosage urinaire sauf en présence d'une altération de la fonction rénale ; il est soumis aux mêmes variations individuelles que les fluorures urinaires. Les concentrations plasmatiques sont 10 à 100 fois plus basses que les concentrations urinaires. Elles varient entre 1 et 47 µg/L (0,053 à 2,47 µmol/L) [35,36]. Des signes de toxicité apparaissent en général pour des concentrations supérieures à 300 µg/L (15,8 µmol/L). La détermination des fluorures est effectuée par ionométrie à l'aide d'une électrode sélective au fluor.

2.4. Manganèse

Le manganèse est un élément inorganique essentiel impliqué dans la protection contre le stress oxydant, la fonction mitochondriale, le métabolisme du glucose et de l'urée, et la transmission nerveuse. Des déficits pourraient être associés à un risque accru de diabète, de syndrome métabolique, de troubles de la reproduction, de déficit cognitif. A l'inverse, des niveaux élevés sont associées à des syndromes neurotoxiques de type parkinsonien. Les déficits et les excès seraient responsables de troubles cognitifs chez l'enfant [37–39].

Les apports par la nourriture et l'eau couvrent en général les besoins. Cependant la population générale peut être exposée à des excès de manganèse *via* l'eau de boisson, la pollution, les fongicides ou le tabagisme [40].

Le marqueur biologique le plus utilisé en cas d'exposition est la détermination de la concentration du manganèse dans le sang total. Pour les indications hors expositions, le manganèse plasmatique ou sérique est utilisé.

Les concentrations sériques de manganèse sont très faibles dans la population générale (Tableau 6) et les sources possibles de contamination par le manganèse nombreuses, incluant notamment le matériel de prélèvement. Les résultats obtenus doivent donc être interprétés avec prudence. La concentration dans le sang total est moins sensible aux contaminations que la concentration sérique car plus élevée (la concentration dans les hématies est 25 à 30 fois supérieure à celle du sérum/plasma) et moins sensible aux variations de l'exposition, compte tenu de la demi-vie des hématies. Pour ces deux biomarqueurs, le risque de contamination apporté par les matériels de prélèvement (gants, aiguilles, bouchon des tubes, voire tubes eux-mêmes) et de dosage (consommable, réactifs, *etc.*) doit être totalement maîtrisé. Concernant la détermination dans le plasma ou le sérum, l'hémolyse doit en outre être impérativement évitée. Le secteur sérique/plasmatique est très sensible aux variations rapides de l'exposition externe, ce qui a un intérêt lors du suivi d'un patient, mais qui peut entraîner des surestimations ou des sous-estimations de la dose interne en cas de diagnostic initial ou de suivi d'exposition. Il est donc recommandé d'utiliser la concentration du manganèse dans le sang total plutôt que sa concentration dans le sérum ou le plasma, comme indicateur de l'exposition à cet élément. Cependant, la concentration dans le sang total n'est pas un très bon indicateur de l'exposition individuelle au manganèse et plus largement, il n'y a pas d'indicateur biologique qui permette une évaluation individuelle de l'exposition au manganèse ou de sa dose interne, en raison de l'importante variabilité inter- et/ou intra-individuelle de tous ceux qui sont disponibles. En pratique, comme cette variabilité est principalement intra-individuelle pour les concentrations sériques (ou plasmatiques) et urinaires, et qu'elle est principalement interindividuelle pour le manganèse mesuré dans le sang total (ou dans les hématies), on considère que le sang total constitue un meilleur milieu que les autres pour un suivi longitudinal des individus. L'intervalle de référence d'un échantillon représentatif de la population générale des USA est du même ordre de grandeur que celui rapporté dans deux études françaises [41–43] (Tableau 6). Il est reconnu que le manganèse urinaire n'est pas un bon marqueur [40,44]. La matrice capillaire est utilisée chez l'enfant [40,45], mais les concentrations sont fonction de la méthode mise en œuvre pour le lavage et la minéralisation préalable à la mesure [46]. Les dosages sont réalisés par SAAE ou ICP-MS.

2.5. Mercure

Les concentrations de mercure observées dans l'environnement résultent de différentes sources issues de processus naturels et de nombreuses activités humaines. En effet, le mercure est un élément chimique possédant des propriétés physico-chimiques intéressantes (liquide à température ambiante, formation d'alliages avec d'autres métaux comme l'étain ou l'or, densité élevée, dilatation thermique élevée) qui ont conduit à l'utiliser dans différents produits : baromètres, thermomètres, amalgames dentaires, utilisation pour l'orpaillage, dans l'industrie du chlore et de la soude, comme catalyseur, *etc.* Il s'agit cependant d'une substance toxique dont la toxicité est fonction de l'état (gazeux, liquide), de la forme chimique du métal (organique, inorganique) et de son degré d'oxydation. Au vu des risques pour la santé humaine et l'environnement liés au mercure, la Commission Européenne a élaboré, en 2005, une stratégie qui vise à réduire la quantité et la circulation du mercure dans l'Union Européenne et dans le monde ainsi que l'exposition des populations [47]. Cette stratégie a été complétée en 2017 [48,49]. L'OMS a publié des recommandations pour évaluer l'exposition des populations et identifier les populations à risque [50].

2.5.1. Mercure organique

Le mercure présent dans les milieux aquatiques peut être converti en méthylmercure (MeHg) et s'accumule tout au long de la chaîne trophique aquatique (poissons prédateurs). L'homme est ainsi exposé au MeHg, principalement par la consommation de poissons contaminés [48,51]. Selon les données de l'INVS, l'imprégnation des français par le mercure est supérieure à celle des allemands et des américains, et inférieure à celle des espagnols [52]. Ces écarts européens s'expliquent par la différence de consommation de poisson dans ces pays. L'imprégnation par le mercure est particulièrement préoccupante en Guyane en raison de l'orpaillage, particulièrement l'orpaillage clandestin. Les concentrations de mercure mesurées dans ces populations exposées sont particulièrement élevées comparativement aux populations non exposées vivant en Guyane ou en métropole [53,54]. Le MeHg traverse les barrières biologiques :

- il franchit le placenta et expose le fœtus *in utero* ;
- il est excrété dans le lait maternel et constitue donc une source d'apport de MeHg pour les enfants allaités ;
- il franchit le follicule pileux et s'accumule dans les poils et les cheveux.

Les concentrations de mercure total mesurées dans le sang total et dans les cheveux (prélèvement moins invasif) constituent de bons indicateurs de l'exposition au MeHg car elles sont fortement corrélées aux apports et sont prédictives des risques pour la santé [50,55,56],

d'où l'importance du dosage du mercure. Les données épidémiologiques disponibles permettent une bonne caractérisation des relations dose-effet et dose-réponse : en 2012, l'EFSA a identifié une NOAEL de 11 µg/g pour la concentration capillaire maternelle de MeHg issue d'une analyse portant sur des études menées aux Seychelles et une Benchmark Dose Level (BMDL₀₅) de 12 µg/g pour la concentration dans les cheveux maternels issue d'une analyse portant sur des études menées aux îles Féroé [57]. Ces concentrations capillaires de mercure correspondent à une consommation hebdomadaire de MeHg de 1,3 µg/kg de poids corporel. Les effets critiques du MeHg, en l'occurrence ceux qui sont les plus invalidants et survenant aux plus faibles doses d'exposition, sont neurotoxiques ; la contamination in utero étant la plus préoccupante. Elle est responsable d'altérations des performances cognitives mesurables *via* des tests psychométriques, corrélées positivement à la concentration de mercure dans le sang total ou les cheveux. Ces altérations ont été détectées dans des études épidémiologiques de cohorte dans lesquelles les individus avaient été exposés au MeHg au-delà de respectivement 10 µg/g (49,9 nmol/g) de cheveux et/ou 40 µg/L (224 nmol/L) de sang [56]. Sur la base de ces données, en 2017, l'HAS et la Société de Toxicologie Clinique (STC) avec l'Agence Régionale de Santé (ARS) de Guyane recommandent un suivi de l'exposition au MeHg chez la femme enceinte et l'enfant *via* la détermination du mercure dans les cheveux ou le sang ainsi qu'un suivi de l'exposition au MeHg alimentaire en population générale. Ces recommandations très récentes, labellisées par la HAS, ont été publiées [55,56]. Le MeHg se concentre dans les cheveux dont la concentration en **mercure** est 250 fois celle du sang et dont le prélèvement est moins invasif. Les valeurs de référence de mercure total dans le sang total et les cheveux de la population générale sont indiquées dans le Tableau 7. 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 [56]. Les déterminations de mercure dans les différents milieux biologiques évoqués sont principalement réalisées par ICP-MS. **D'autres méthodes sont utilisables ou ont été utilisées (tableau 3). La volatilité du mercure rend délicate la mise en œuvre de la SAAE, nécessite l'utilisation de modificateur de matrice et l'atomisation s'effectue à basse température.**

2.5.2. Mercure inorganique (cf. paragraphe amalgames)

La principale source de mercure inorganique dans la population générale est le mercure lié aux amalgames dentaires (cf. paragraphe 3-2)

2.6. Silicium

Le silicium dans les liquides biologiques figure sur la liste complémentaire des actes de biologie médicale. Cependant, à l'heure actuelle, les données de la littérature ne permettent pas d'identifier de façon claire les indications et les marqueurs à utiliser.

3. Prothèses et dispositifs médicaux

3.1. Prothèses orthopédiques

La libération de métaux par les prothèses orthopédiques (hanche, genou, cheville, épaule, *etc.*) a principalement été étudiée dans le cas des prothèses de hanche [58-62].

Les prothèses totales de hanche sont destinées à remplacer l'articulation coxofémorale et à permettre aux patients ayant une coxopathie fonctionnellement sévère ou une fracture cervicale vraie de retrouver une hanche indolore et mobile. Quatre grands types de couples de frottement (implant de tête fémorale – composant acétabulaire) sont essentiellement retrouvés pour les prothèses de hanche : métal-polyéthylène ; céramique massive-polyéthylène ; céramique-céramique ; métal-métal. Les couples métal-métal, implantés en France, représentent 7,7 % des cas [58]. Les métaux entrant dans la composition de ces prothèses sont principalement le cobalt, le chrome, le molybdène, le nickel et le titane ; le cobalt étant généralement le métal majoritaire. Les couples de frottement avec cotyle et tête en métal sont un alliage soit à base de cobalt-chrome, soit pour les cols modulaires à base de cobalt-chrome-molybdène ou à base de titane. L'usure de ces prothèses va être fonction de la nature du couple de frottement et de l'activité physique des patients. Ces prothèses peuvent entraîner une exposition prolongée aux ions métalliques relargués par ces implants et un risque de reprise supérieur aux autres types de prothèse [58-62].

Du point de vue biométrie, il convient de distinguer, les indicateurs et les seuils à retenir en fonction de l'information recherchée, soit le signe de dysfonctionnement de la prothèse, soit le risque d'effets toxiques :

- A. En ce qui concerne le suivi de dysfonctionnement de la prothèse, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la société française de chirurgie orthopédique et traumatologique (SOFOT) ont émis des recommandations en 2014 concernant ce suivi [59], actuellement en cours de réévaluation. Ces recommandations portent sur les patients ayant une prothèse de hanche présentant une symptomatologie clinique anormale, en particulier une pathologie liée à la libération de débris métalliques telles qu'allergie et/ou douleur. Les examens à mettre en œuvre sont une radiographie standard, une cobaltémie, une échographie, et une IRM ou une tomographie axiale calculée par ordinateur (CT scanner), voire une Metal Artifact

Reduction Sequence (MARS) de façon à visualiser correctement les débris dans les tissus periprothétiques. Plusieurs études ont montré que la concentration des métaux composant les prothèses métal-métal étaient associées aux signes cliniques et permettaient un suivi de routine des patients [60]. L'indicateur le plus documenté est le cobalt circulant. L'importance de la détermination de la cobaltémie dans le sang total ou le plasma pour les patients porteurs d'une prothèse de hanche est démontrée [60,61]. Des concentrations de **cobalt** dans le sang total entre 2 et 7 µg/L (33,9 à 119 nmol/L) [62] doivent alerter sur une reprise de prothèse et entraîner la prescription d'imagerie médicale. Il n'y a pas de véritable consensus sur les concentrations seuils [60,61,63], les problèmes liés à la corrosion étant souvent limités aux tissus jouxtant la prothèse. De même que la fréquence de suivi varie selon les études et les pays [61,63], l'Europe recommandant un suivi annuel des patients [62]. L'actualisation des recommandations françaises devrait intégrer d'autres biomarqueurs tels que les déterminations du cobalt urinaire, du chrome, du molybdène, du nickel et du titane dans le sang, le plasma et les urines en fonction du type de prothèse.

- B.** Par ailleurs, la libération de métaux à partir des prothèses peut être responsable d'effets systémiques [64–66]. Ceux les plus souvent rapportés sont liés au cobalt à des concentrations sériques supérieures à 100 µg/L (1697 nmol/L) : neurotoxiques (encéphalopathie, surdité, cécité, neuropathie périphérique), cardiotoxiques, endocriniens (hypothyroïdie), hématologiques (polyglobulie) [67,68]. Il est donc important de suivre ces patients implantés avec des prothèses à couple de frottement métal-métal pouvant libérer ce métal ou ces métaux, même si les données sont moins abondantes sur les métaux autres que le cobalt. Par ailleurs, il est utile de cibler la surveillance biologique sur les métaux constitutifs de la prothèse et de coupler la surveillance circulante à l'élimination urinaire.

L'ICP-MS constitue la méthode de choix pour la plupart de ces dosages (Tableau 3), examens actuellement non pris en charge par l'assurance maladie. Toutefois, la détermination du titane est délicate en raison de nombreuses interférences et des valeurs de référence en-dessous des seuils de détection des méthodes classiques. Dans les valeurs basses, il peut être nécessaire de faire appel soit à l'ICP-MS/MS, soit à l'ICP-MS haute résolution (SF-ICP-MS ou HR-ICP-MS) [69]. Pour le cobalt, le chrome, le molybdène, le nickel et le titane, des fiches sur la biométrie sont disponibles [70–79]. Les valeurs de référence utiles au plan biométrie sont reportées dans le Tableau 8. Concernant le titane, **même si la mesure de cet élément peut**

être réalisée par ICP-AES/OES ou ICP-MS, seules les publications dosant ce métal par ICP-MS/MS ou HR-ICP-MS ont été retenues pour les raisons indiquées ci-dessus [69,80–83].

3.2. Amalgames dentaires

Le relargage du mercure provenant des amalgames dentaires a fait l'objet de recommandations par les autorités sanitaires françaises et européennes [57,84,85]. L'amalgame dentaire est issu de la réaction à froid du mercure liquide sur une poudre métallique qui conduit à la formation d'un alliage solide cristallisé. Le mercure fait partie intégrante de l'amalgame sous forme de composé argent-mercure ou étain-mercure. Une libération de mercure, proportionnelle au nombre de surfaces dentaires porteuses d'amalgames, peut survenir lors de la condensation, du polissage, de la pose et de la dépose, ainsi que de l'usure des amalgames et entraîner, dans de rares cas, des allergies [85]. Le mercure plasmatique constitue le meilleur marqueur pour apprécier une exposition au mercure inorganique, en particulier l'exposition aux amalgames dentaires dans le cadre du protocole mis en place par Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en 2005 et réactualisé en 2015 par l'ANSM [84]. Cependant, bien que les concentrations soient supérieures à l'intervalle de référence chez les patients porteurs d'amalgames, l'interprétation reste délicate compte tenu du nombre important de facteurs confondants [84,85]. Les valeurs de référence sont indiquées dans le Tableau 7. Pour le mercure urinaire, les données disponibles permettent de caractériser les relations dose-effet ou dose-réponse [86]. Les valeurs de référence du mercure urinaire sont indiquées dans le Tableau 7.

Les déterminations de mercure dans les différents milieux biologiques évoqués sont principalement réalisées par ICP-MS. La phase pré-analytique est une étape capitale, notamment pour le mercure urinaire qui diminue très rapidement à température ambiante obligeant un acheminement rapide. Une réfrigération ou une congélation immédiate de l'échantillon, ainsi qu'un dosage dans les 4 heures suivant le retour à température ambiante sont nécessaires.

3.3. Autres dispositifs médicaux implantables

Plusieurs dispositifs cardiaques (endoprothèses coronaires et artérielles, stimulateurs cardiaques ou défibrillateurs implantables), neurologiques (neurostimulateurs) ou abdominaux (clips chirurgicaux) peuvent être composés de différents métaux ou d'alliages de composition variable. Les principaux métaux sont : le chrome, le cobalt, le titane, le nickel et le tungstène ; les endoprothèses et les patches cardiaques sont souvent en nitinol, un alliage de

nickel et de titane. Les risques potentiels liés aux particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux implantables lors de leur corrosion sont essentiellement locaux à type d'allergie ou d'inflammation liés en partie à la production de radicaux libres et sont en cours d'évaluation par l'ANSM [87,88]. D'autres métaux entrent également dans la composition des implants tels que l'aluminium, l'argent, le cuivre, le fer, le manganèse, le molybdène, le niobium, l'or, le tantale, le vanadium, le zirconium mais ne sont pas inclus dans l'évaluation actuelle de l'ANSM [89,90]. Face au possible risque d'effets délétères locaux et exceptionnellement systémiques, le suivi biologique de ces patients, en tenant compte des métaux impliqués et si possible de leur forme chimique, semble utile [89].

Le tungstène a été largement utilisé pour le façonnage de dispositifs médicaux implantables tels que les spires pour l'embolisation des anévrysmes en chirurgie vasculaire ou en neurochirurgie ainsi que les opacifiants des préparations employées pour la nucléolyse des disques intervertébraux. En effet, il possède des propriétés intéressantes telles que haute densité, radio-opacité, point de fusion élevé, est inerte et stable. Cependant, des études récentes ont montré une corrosion, une solubilisation et un relargage dans l'organisme de ces dispositifs implantables [91] qui ont amené l'ANSM à réfléchir à des recommandations sur le suivi de ces patients [87] *via* la détermination du tungstène dans les urines, le plasma ou le sérum et le sang total chez des patients ayant des signes cliniques. L'analyse dans les trois milieux biologiques est recommandée. La méthode d'analyse de choix est l'ICP-MS (Tableau 3). Grâce à l'étude National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), nous disposons d'informations sur les concentrations urinaires du tungstène dans la population générale des USA. Le 95^{ème} percentile des données les plus récentes est indiqué dans le Tableau 9. Les concentrations varient peu en fonction du temps aux USA [43] mais sont plus élevées que celles de l'étude réalisée en Normandie [92] (Tableau 9). Des valeurs de référence sont également indiquées dans le Tableau 9 pour le sang total et le plasma/sérum. Les seuils ne sont actuellement pas encore fixés [87]. Des recommandations similaires concernant le suivi biologique des patients porteurs d'implants composés de cobalt, chrome et nickel sont également en cours. Les valeurs de référence de ces métaux dans les urines, le plasma ou le sérum et le sang total sont indiquées dans le Tableau 8.

4. Suivi des patients à risque de carence et d'intoxication en éléments traces essentiels

La détermination des éléments traces essentiels dans certaines maladies génétiques (phénylcétonurie, drépanocytose, thalassémie, mucoviscidose, *etc.*), lors de syndromes de malabsorption (Maladie de Crohn, grêle court, *etc.*), de retard de croissance, de dénutrition

(personne âgée, anorexie mentale, *etc.*), ou chez des patients en postopératoire ou en état critique (grands brûlés, choc septique, nutrition parentale, *etc.*) a fait l'objet de recommandations de la part des autorités sanitaires françaises ou internationales, de sociétés savantes ou de méta-analyses. A la NABM, la prescription du cuivre sérique ou urinaire n'est pas réglementée à l'inverse du zinc sérique ou plasmatique [4]. Les indications de la prescription du zinc sérique ou plasmatique sont les suivantes :

- Les troubles nutritionnels et de croissance ;
- les malabsorptions : diarrhée aiguë, maladies inflammatoires de l'intestin, syndrome de l'intestin court ;
- les déficits immunitaires accompagnés d'infections récidivantes pour lesquels aucune étiologie n'est prouvée ;
- les patients recevant une nutrition parentérale ;
- les sujets hémodialysés présentant des signes cliniques de carence ;
- le diagnostic et le suivi de patients atteint d'acrodermatite entéro-hépatique ;
- et comme indiqué plus haut le suivi des traitements par le zinc des patients atteints de maladie de Wilson.

Ce paragraphe sera essentiellement orienté vers les deux éléments inorganiques essentiels de la liste complémentaire : sélénium et iode pour lesquels les carences sont fréquentes. De plus, pour le sélénium, l'intervalle entre sub-déficience et effets délétères est faible démontrant ainsi la nécessité de fonder la supplémentation sur les résultats de dosages biologiques [93,94].

4.1. Phénylcétonurie

Chez les patients atteints de cette maladie héréditaire, l'HAS a réactualisé en 2018 ses recommandations de 2010 [95]. Compte tenu du régime pauvre en protéines, le risque de carence en éléments traces essentiels est important. Un bilan nutritionnel comprenant la détermination de deux éléments traces essentiels, le sélénium et le zinc, dans le sérum ou le plasma, *a minima* en fin de 1^{ère} année de traitement puis tous les ans, ainsi que tous les trimestres chez la femme enceinte, est recommandé par l'HAS de façon à détecter rapidement une carence et à instaurer une supplémentation adaptée.

4.2. Mucoviscidose

La prévention de la dénutrition est importante pour l'amélioration du pronostic de la mucoviscidose. La Société Française de Pédiatrie (SFP) et l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé (ANAES) recommandent une évaluation systématique de l'état

nutritionnel des patients atteints de mucoviscidose dès le dépistage, puis à intervalles réguliers. La détermination du zinc plasmatique est mentionnée dans les critères biologiques de dénutrition, la supplémentation en zinc étant instaurée lorsque la carence est confirmée [96]. De même, la détermination du sélénium plasmatique est un préalable pour instaurer une supplémentation [97].

4.3. Epidermolyses bulleuses héréditaires

Chez les patients atteints d'une affection de ce groupe de maladies génétiques rares, l'HAS recommandait en 2015 un suivi tous les 6 mois de trois éléments traces essentiels : sélénium, zinc et cuivre dans le sérum ou le plasma de façon, là encore, à détecter une carence et mettre en place la supplémentation nécessaire, notamment en prenant en compte l'interaction zinc / cuivre [98]. Cette interaction peut entraîner, lors d'un apport trop important en zinc, une carence en cuivre responsable de cytopénie [99].

Les patients atteints d'épidermolyses bulleuses héréditaires, en particulier dans les formes les plus étendues et/ou avec atteinte muqueuse, sont à haut risque de dénutrition.

Les facteurs de cette dénutrition sont multiples :

- augmentation des besoins par augmentation des pertes cutanées (plaies et cicatrisation) et muqueuses, surinfection cutanée, troubles digestifs à type de diarrhée ;
- diminution des apports liée à la microstomie, aux problèmes dentaires et à l'odynophagie, à la dysphagie en cas d'atteinte muqueuse, à la sténose œsophagienne ;
- affections intercurrentes ;
- moindre efficacité des protocoles de nutrition du fait du syndrome inflammatoire chronique.

4.4. Chirurgie bariatrique

Chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique, l'HAS recommandait en 2009 la détermination du zinc et du sélénium intégrée à un bilan nutritionnel complet réalisé en postopératoire, puis 3 et 6 mois après la chirurgie, puis 1 fois par an [100]. Cependant la détermination du zinc en préopératoire est également importante. En effet, le zinc intervient dans le processus de réparation des membranes cellulaires, la prolifération cellulaire et les fonctions immunitaires [101]. Un déficit en zinc en préopératoire va entraîner un retard de cicatrisation. Comme dans les cas précédents, le bilan nutritionnel en post-opératoire vise à détecter l'installation d'une carence en micronutriments de façon à instaurer une supplémentation adaptée. Les carences en sélénium concerneraient plus de 10 % de ces patients

et celles en zinc 20 % de la population des opérés, l'absorption de ces micronutriments se faisant au niveau duodéal. Par ailleurs, le groupe de travail pluridisciplinaire chirurgie bariatrique et maternité (BARIA-MAT) a proposé récemment à l'HAS des recommandations spécifiques pour la prise en charge de la femme enceinte ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique et son nouveau-né.

4.5. Insuffisance intestinale chronique

L'insuffisance intestinale chronique est due à une restriction importante des fonctions intestinales ne permettant plus une absorption correcte des nutriments et nécessitant la mise en place d'une nutrition parentérale [102]. L'insuffisance intestinale chronique peut survenir suite à une chirurgie bariatrique, une résection d'une partie importante des intestins (syndrome du grêle court), une anomalie constitutionnelle ou acquise du muscle lisse digestif ou du système nerveux entérique aboutissant à une motricité anormale de l'intestin avec des épisodes d'occlusion (pseudo-obstruction intestinale), une fistule gastro-intestinale ou suite à un traitement d'un cancer digestif par radiothérapie (entérite radique). L'apport d'éléments inorganiques (**chrome, cuivre, iode, fluor, fer, manganèse, molybdène, sélénium, zinc**) doit alors être adapté, des carences et des intoxications ayant été rapportées lors de la prise en charge de ces patients. Ainsi l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recommande un dosage des éléments traces dans le sérum avant instauration de la nutrition parentérale puis une fois par an [102]. L'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) recommande un dosage avant instauration puis tous les 6 à 12 mois, et tous les 3 mois pour le sélénium en cas de carence avérée [103]. Après chirurgie digestive, une détermination du zinc sérique tous les 15 jours est recommandée par l'ASPEN [103]. Les dosages doivent être effectués à distance de l'injection des éléments traces et la fréquence doit tenir compte des antécédents du patient (alcoolisme, toxicomanie, *etc.*), de sa région pour les éléments dépendant de la géochimie tels que le sélénium, de son bilan hépatique, rénal, nutritionnel et inflammatoire [103]. Les carences les plus fréquemment observées concernent le fer, le zinc, le sélénium, l'iode et le cuivre. Les carences en manganèse, chrome et molybdène sont beaucoup plus rares, probablement en lien avec la contamination des solutés, notamment les solutés d'acides aminés et d'électrolytes. A l'inverse des signes de toxicité neurologique ou hépatique associés à des concentrations élevées de cuivre ou de manganèse ont été rapportés. Chez les patients ayant des troubles hépatiques, il convient d'être prudent concernant les apports en cuivre et manganèse, ces deux éléments étant éliminés par voie biliaire. Des signes d'intoxication osseuse associés au fluor et d'atteinte rénale chez les jeunes enfants associée au chrome ont également été

observés [102,104]. Les concentrations plasmatiques de cuivre, zinc, sélénium, manganèse sont difficiles à interpréter en cas de syndrome inflammatoire important qui va abaisser la zincémie et la séléniémie et augmenter la cuprémie et la manganésémie. Ainsi l'ESPEN [102] recommande la détermination du sélénium dans le sang total lors d'un syndrome inflammatoire et l'ASPEN de toujours associer les dosages sériques à celui de la protéine C réactive (CRP). De plus, pour le zinc, la détermination de l'albumine, principal transporteur sérique du zinc, est également recommandée [103]. La détermination du manganèse dans le sang total associé à une IRM est recommandée par l'ESPEN et l'ASPEN [102,103] afin d'évaluer l'importance de la toxicité cérébrale du manganèse.

4.6. Grands brûlés

Les pertes très importantes en cuivre, sélénium et zinc ainsi que le stress oxydant contribuent chez ces patients à une baisse dramatique des concentrations circulantes [105]. L'ASPEN recommande une administration de ces éléments dès l'admission et durant les 2 à 3 premières semaines sans biosurveillance [103]. La mise en place rapide d'une supplémentation améliore le pronostic des patients en augmentant, entre autres, les défenses antioxydantes et les fonctions immunitaires [105]. Un suivi biologique régulier est ensuite pratiqué, notamment pour le cuivre, une fois par semaine en raison des risques d'interactions avec le reste du traitement [103].

4.7. Chocs septiques et patients en état critique

Chez ces patients, les carences en fer, zinc et sélénium sont très fréquentes par différents mécanismes : diminution de l'absorption, augmentation de l'élimination, accélération du métabolisme, altération des protéines de transport, *etc.* A l'arrivée dans le service de soins intensifs, une supplémentation est réalisée. Des déterminations répétées du statut en ces éléments sont ensuite recommandées par l'ASPEN et les résultats doivent être interprétés en fonction de l'inflammation et des pertes. Ainsi, l'ASPEN considère qu'il existe un déficit si les concentrations sont inférieures à 20 % de l'intervalle de référence, voire de 50 % pour le zinc et 80 % pour le sélénium [103].

4.8. Hémodialysés et insuffisants rénaux

Chez l'insuffisant rénal chronique aux stades 3 à 5, sous hémodialyse ou dialyse péritonéale, les concentrations plasmatiques ou sériques de sélénium sont abaissées, celles de zinc et manganèse généralement abaissées et celles de cuivre généralement augmentées [106]. Les carences en éléments traces contribuent à un certain nombre de complications et peuvent être

liées aux traitements ainsi qu'aux modifications métaboliques. Ainsi, l'élimination du zinc et du sélénium est accrue *via* la dialyse et les urines et l'absorption intestinale du sélénium abaissée [106]. Pourtant, il n'existe pas de recommandations formalisées concernant le suivi des adultes. Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique, le Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) recommandait en 2008 de réaliser un bilan des apports et des concentrations sanguines en éléments traces essentiels avant et après supplémentation, ainsi qu'un suivi régulier en cas d'hémodialyse fréquente. Le suivi de la séléniémie chez les enfants aux stades 2 à 5 était également recommandé sans précision de sa fréquence [107].

4.9. Sujets âgés

La population âgée représente une population à risque de déficit en divers micronutriments, notamment sélénium. La prévalence de ces déficits est plus importante chez les personnes âgées hospitalisées ou institutionnalisées que chez celles vivant à domicile. Cependant, en dehors de la correction de carences, il n'est pas recommandé de supplémenter systématiquement les personnes âgées en micronutriments au-delà des apports nutritionnels conseillés [108].

4.10. Carence en iode

Les études effectuées en France depuis 1985 montrent que les besoins en iode des enfants sont couverts, voire dépassés chez les plus jeunes, forts consommateurs de lait. De nombreuses enquêtes européennes soulignent néanmoins une insuffisance d'apport dans une large partie de la population âgée de plus de 10 ans. Selon l'étude individuelle nationale des consommations alimentaires (INCA 2), 43 % des femmes en âge de procréer ont un apport en iode insuffisant [109]. Il est donc nécessaire d'évaluer le bilan iodé en cas de suspicion de carence. La carence en iode peut conduire au développement d'un goitre et à des altérations sévères ou retardées du développement psycho-neuro-intellectuel de l'enfant. Une carence, même légère en iode avant la grossesse (iodurie < 100 µg/L ou 788 nmol/L) peut induire des effets délétères sur le développement de la thyroïde du fœtus et affecter de façon irréversible son développement neurologique. La carence en iode représente également un des facteurs de risque du cancer de la thyroïde et semble avoir également un effet modificateur, aggravant l'effet de l'exposition interne aux rayonnements ionisants [109,110]. Un enrichissement en iode des sels de table est recommandé par les autorités internationales sanitaires [111]. L'iodation du sel contribue à améliorer le statut en iode de la population, mais doit également être cohérente avec les recommandations nutritionnelles visant à diminuer les apports en sel. En France, l'iodation du sel est actuellement volontaire et non obligatoire, et seul le sel de table peut être iodé. L'ANSES

[109] préconise l'enrichissement de produits de panification (pains, biscottes, viennoiseries) à raison de 20 µg d'iode/100 g comme moyen plus adéquat pour pallier l'insuffisance d'apport en iode d'une partie de la population. Un tel enrichissement permettrait une diminution moyenne de 50 % de la proportion d'adultes ayant des apports très faibles selon l'Agence.

La détermination du statut en iode fait appel au dosage de l'iode urinaire mesuré sur des échantillons d'urine préférentiellement recueillis le matin. Recueillir les urines de 24 heures n'est pas nécessaire. C'est un indicateur biochimique efficace pour l'évaluation d'un apport récent en iode par la voie alimentaire.

La détermination de l'iode plasmatique est également réalisée dans le cadre de troubles de la thyroïde et lors de surcharges en iode dues à des traitements médicamenteux en particulier l'amiodarone [112].

4.11. Valeurs de référence et seuils des éléments inorganiques essentiels

Les valeurs de référence de la cuprémie chez l'adulte sont indiquées dans le Tableau 1. Elles sont plus basses chez le jeune enfant du fait de la faible concentration de céruloplasmine mais atteint les valeurs adultes à la fin de la première année de vie [113]. L'augmentation lors de syndrome inflammatoire souvent associé aux maladies rend difficile la fixation d'un seuil. Cependant, une cuprémie inférieure à 6 µmol/L (381 µg/L) chez un adulte doit alerter sur une possible carence et amener à une vérification de la zincémie [99].

Les valeurs de référence de l'iode urinaire et plasmatique sont indiquées dans le Tableau 10. Les valeurs seuils de l'iode urinaire chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte proposées par l'OMS [111] sont indiquées dans le Tableau 11. Des valeurs entre 200 et 299 µg/L (1,58 à 2,36 µmol/L) alertent sur des apports supérieurs aux besoins et un léger risque lié à des apports trop élevés. Des concentrations supérieures ou égales à 300 µg/L (2,36 µmol/L) sont associées à des effets indésirables (hyperthyroïdie par apport excessif d'iode, affection thyroïdienne auto-immune). Les besoins en iode deviennent beaucoup plus importants pendant la grossesse et l'allaitement et chez le jeune enfant en raison de modifications du métabolisme. Ainsi, l'OMS a proposé des seuils d'iodurie adaptés à ces populations (Tableau 11). Pour les femmes allaitantes et les enfants de moins de deux ans, l'OMS ne propose qu'un seuil à 100 µg/L (0,79 µmol/L) pour délimiter un bilan satisfaisant ou carenciel.

L'étude supplémentation en vitamines et minéraux anti-**oxydants** (SUVIMAX) a montré que l'intervalle de la séléniémie des volontaires adultes inclus dans cette étude variait en fonction des régions françaises [114], ces différences étant en partie liées à la géochimie. Les femmes avaient en outre des concentrations plus faibles que les hommes (Tableau 12) [114]. Chez

l'enfant, les concentrations sont plus basses et atteignent les valeurs adultes vers la 4^{ème} année de vie [115,116]. Plusieurs seuils ont été définis chez l'adulte en fonction des activités optimales de sélénocoenzymes ou des fonctions immunitaires (Tableau 11) : le seuil de subcarence a été évalué par rapport à l'activité optimale des désiodases [93,94,117,118]. Une séléniémie supérieure ou égale à 1,50 µmol/L (118 µg/L) est nécessaire pour développer des fonctions immunitaires optimales et protéger contre la survenue de cancers [93,117]. Cependant des séléniémies supérieures à 1,55 µmol/L (122 µg/L) augmentent le risque de diabète [93,94]. Les carences profondes telles que celles **observées** dans certaines régions de Chine et d'Afrique correspondent quant à elles à des concentrations inférieures à 0,50 µmol/L (40 µg/L) [93,117]. Des concentrations supérieures ou égales à 2,28 µmol/L (180 µg/L) sont associées à des signes cliniques dermatologiques de surcharge en sélénium [93,118].

L'Etude SUVIMAX a également permis d'élaborer un intervalle de référence pour la zincémie indiqué dans le Tableau 2 [119]. Dans cette étude, 10 % des femmes et des hommes avaient une concentration inférieure aux seuils de subcarence proposés par l'International Zinc Nutrition Consultative Group [120,121] (Tableau 11). Une zincémie supérieure ou égale à 18 µmol/L (1177 µg/L) [99] correspond généralement à un apport de zinc connu ou à rechercher. La détermination du zinc et du cuivre peut être réalisée par SAAF mais le sélénium nécessite une technique plus sensible telles que la SAAE ou l'ICP-MS. Aujourd'hui la détermination de ces 3 éléments est généralement effectuée par ICP-MS sur une même prise d'essai.

Les méthodes anciennes de dosage de l'iode s'appuient sur le rôle catalytique de l'ion iodure dans la réduction par l'acide arsénieux du sulfate double d'ammonium et de cérium (IV) en sulfate double d'ammonium et de cérium (III) (réaction de Sandell-Kolthoff). Ces méthodes sont souvent longues et fastidieuses. L'ICP-MS permet une mesure plus exacte et plus rapide (Tableau 3).

5. Intérêt du profil métallique

Les méthodes actuelles telles que l'ICP-AES/OES ou l'ICP-MS permettent un dépistage large de nombreux éléments inorganiques sur une seule prise d'essai. A l'heure actuelle, aucune recommandation française n'encadre ce dépistage et il nous a semblé important d'en préciser l'intérêt et les limites.

5.1. En médecine légale

Dans le cadre des recherches des causes de la mort, pour tout décès qui ne trouve pas son origine à l'autopsie ("autopsie blanche") et présentant une expertise toxicologique de référence

négative, il est recommandé de réaliser un dépistage large des éléments métalliques [122]. S'agissant d'un examen qui ne rentre pas dans le champ de la NABM, ce chapitre n'est pas développé.

5.2. Comme outil diagnostic et pronostic

La sensibilité de l'ICP-MS en fait une méthode de choix pour un screening de dépistage à la fois des excès de métaux toxiques et des carences ou surcharges en métaux essentiels dans différents milieux biologiques (sang, urines, cheveux). La pratique de tels dépistages n'est cependant encadrée par aucune recommandation et leurs intérêts et limites sont encore peu documentés. Il est donc important d'informer au mieux les prescripteurs et les patients afin d'éviter, notamment, des analyses coûteuses associées à des prises en charge thérapeutiques parfois non justifiées ou non adaptées tels que les traitements par chélation. De telles pratiques ont été dénoncées en 2015 par la SFTA et la STC [123].

A l'heure actuelle, un tel dépistage, notamment dans les cheveux pourrait avoir un intérêt chez les patients fragiles (femmes enceintes ou allaitantes, enfants) souffrant de troubles neurologiques [124–127]. D'autres pathologies pourraient bénéficier de ce type de dépistage dans les prochaines années. La matrice cheveux présente plusieurs intérêts : prélèvement non traumatisant, facile à transporter et à stocker. Il permet une évaluation des carences et des intoxications en éléments inorganiques sur de longues périodes en se fondant sur une pousse d'environ 1 cm par mois. Cependant la croissance du cheveu n'est pas un processus continu. De plus, la phase pré-analytique, notamment le prélèvement, le lavage et la minéralisation, doit être maîtrisée et standardisée afin de limiter les causes de variabilité ainsi que toute contamination pouvant être induite par des facteurs exogènes, donc, non liée à une absorption endogène [124,128–130]. Ces difficultés expliquent les variations importantes encore constatées lors des évaluations externes de qualité et les intervalles de référence variables d'un laboratoire à l'autre. Le tableau 13 rapporte, à titre indicatif, des intervalles de référence de certains éléments d'intérêt dans les cheveux.

6. Méthodes utilisées pour la détermination et coût de ces dosages

Plusieurs méthodes sont utilisables pour la détermination des éléments inorganiques. Les quatre principales actuelles reposent sur la spectrométrie atomique : SAAF, SAAE, ICP-AES ou ICP-OES et ICP-MS

Il existe également des méthodes plus spécifiques à un ou quelques éléments. De nouvelles techniques apparaissent également telles que la spectrométrie d'émission en plasma d'azote

induit par micro-ondes, les ICP-MS/MS et la fluorescence X, mais sont encore peu utilisées dans les laboratoires de biologie clinique.

Le Tableau 3 résume les principales méthodes utilisées pour les marqueurs évoqués. Le coût, la sensibilité et la facilité de mise en œuvre de ces méthodes sont très différents. La faible sensibilité de la SAAF ne permet de doser que quelques éléments (**cuivre et zinc** plasmatique, **zinc** urinaire). Pour la plupart des éléments inorganiques essentiels ou toxiques, seules des méthodes sensibles et coûteuses permettent de les doser avec fiabilité. Les experts toxicologues ont estimé le coût en BHN par technique. Ce coût varie de 120 (SAAE, ICP-AES/OES) à 300 (ICP-MS). Le coût d'une spéciation a été évaluée à BHN 400 et une détermination simultanée ou séquentielle de plusieurs éléments entre BHN 240 et 600 selon le nombre d'éléments. Cependant, bien que les méthodes de dosages soient similaires, les experts biochimistes ont proposé un BHN 90 pour l'iode et un BHN 100 pour **manganèse, sélénium ainsi que cuivre dans les liquides biologiques autres que le sang** [5]. Les actes présents à la nomenclature sont quant à eux très largement sous évalués à B 30 pour la cuprémie, la cuprurie et la zincémie et à B 60 pour le plomb et l'aluminium, eu égard aux recommandations de la SFTA sur les méthodes à utiliser pour doser le plomb. La prescription se faisant non pas sur la base de la technique mais sur un (ou plusieurs) élément(s) et un milieu biologique, une réflexion doit être poursuivie entre les experts cliniciens, biochimistes et toxicologues et les autorités de santé afin de définir les priorités pour l'intégration des éléments inorganiques à la nomenclature et proposer une juste rétribution.

Conclusion

Afin d'éviter un retard dans le diagnostic ou une prise en charge inadaptée conduisant à une perte de chance pour le patient, plusieurs des dosages d'éléments inorganiques évoqués ci-dessus devraient être intégrés rapidement à la NABM.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Ce travail a été réalisé sans financement.

Références

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Micronutrient Facts ; 2018 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://www.cdc.gov/nutrition/micronutrient-malnutrition/micronutrients/index.html>].
- [2] Andersson M, Takkouche B, Egli I, Allen HE, De Benoist B. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. Bull World Health Organ. 2005;83:518-25.
- [3] Organisation Mondiale de la Santé. Dix produits chimiques qui posent un problème majeur de santé publique [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/fr/].
- [4] Le site officiel de l'Assurance Maladie. Table Nationale de codage de Biologie [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI].
- [5] Ministère des Solidarités et de la Santé. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) ; 2019 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>].
- [6] Institut National de Recherche et Sécurité. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TM%2037>].
- [7] Nisse C, Barbeau D, Brunet D, El Yamani M, Fontaine B, Goujon Y, et al. Recommandations de bonne pratique pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux agents chimiques (SBEP) : recommandations de la Société française de médecine du travail, associée à la Société française de toxicologie analytique et à la Société de toxicologie clinique. Toxicol Anal Clin. 2017;29(4):351-76.
- [8] 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].
- [9] Trocello J-M, Chappuis P, Chainé P, Rémy P, Debray D, Duclos-Vallée J-C, et al. Maladie de Wilson. Presse Médicale. 2009;38(7):1089-98.
- [10] El Balkhi S, Poupon J, Trocello J-M, Leyendecker A, Massicot F, Galliot-Guilley M, et al. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. Anal Bioanal Chem. 2009;394(5):1477-84.

- [11] El Balkhi S, Trocello J-M, Poupon J, Chappuis P, Massicot F, Girardot-Tinant N, et al. Relative exchangeable copper: A new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2011;412(23):2254-60.
- [12] Trocello J-M, El Balkhi S, Woimant F, Girardot-Tinant N, Chappuis P, Lloyd C, et al. Relative exchangeable copper: A promising tool for family screening in Wilson disease. *Mov Disord*. 2014;29(4):558-62.
- [13] Poujois A, Trocello J-M, Djebrani-Oussedik N, Poupon J, Collet C, Girardot-Tinant N, et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24(1):154-60.
- [14] Poujois A, Poupon J, Woimant F. Direct Determination of Non-Ceruloplasmin-Bound Copper in Plasma. In : Kerkar N, Roberts EA. *Clinical and Translational Perspectives on Wilson Disease*. Elsevier Inc ; 2019. p. 249-55.
- [15] Guillaud O, Brunet A-S, Mallet I, Dumortier J, Pelosse M, Heissat S, et al. Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int*. 2018;38(2):350-7.
- [16] Woimant F, Poujois A. Monitoring of medical therapy and Copper endpoints. In : Weiss K, Schilsky M. *Wilson disease: pathogenesis, molecular mechanisms, diagnosis, treatment and monitoring*. Academic Press ; 2019.
- [17] Argos M, Kalra T, Rathouz PJ, Chen Y, Pierce B, Parvez F, et al. Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh (HEALS): a prospective cohort study. *Lancet*. 2010;376(9737):252-8.
- [18] Santé Publique France. Dossiers Thématiques : Arsenic ; 2011 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance/Index-de-A-a-Z/A/Arsenic-As>].
- [19] 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>].
- [20] Hughes MF. Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environ Health Perspect*. 2006;114(11):1790-6.
- [21] Kurttio P, Komulainen H, Hakala E, Kahelin H, Pekkanen J. Urinary excretion of arsenic species after exposure to arsenic present in drinking water. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1998;34(3):297-305.

- [22] 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>].
- [23] Lauwerys RR, Hoet P, Hoet P. Industrial Chemical Exposure : Guidelines for Biological Monitoring, Third Edition. CRC Press ; 2001.
- [24] Orloff K, Mistry K, Metcalf S. Biomonitoring for environmental exposures to arsenic. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2009;12(7):509-24.
- [25] Hindmarsh JT. Caveats in hair analysis in chronic arsenic poisoning. Clin Biochem. 2002;35(1):1-11.
- [26] Institut National de Recherche et Sécurité. Fiche toxicologique n° 60 - Cadmium et composés minéraux ; 2013 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_60].
- [27] Amzal B, Christoph E, Dorne JL. Meta-analysis of Dose-Effect Relationship of Cadmium for Benchmark Dose Evaluation. EFSA J. 2009;7(3):254:1-62.
- [28] Organisation Mondiale de la Santé. Santé bucco-dentaire ; 2018 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>].
- [29] Organisation Mondiale de la Santé. Santé bucco-dentaire - Aide-mémoire N°318 ; 2012 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/fr/>].
- [30] WHO Expert Committee on Oral Health Status and Fluoride Use & World Health Organization. Fluorures et santé bucco-dentaire : rapport d'un comité OMS d'experts sur la santé bucco-dentaire et l'utilisation des fluorures [réuni à Genève du 22 au 28 novembre 1993] ; 1994 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40069>].
- [31] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans ; 2008 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf].
- [32] Organisation Mondiale de la Santé. Maladies liées à l'eau - Fluorose [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : https://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/fluorosis/fr/].
- [33] European Food Safety Authority - Scientific Committee on Food. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals ; 2006 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf].

- [34] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Fluorures inorganiques et Fluor. Fluorures urinaires ; 2018 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_34].
- [35] Torra M, Rodamilans M, Corbella J. Serum and urine ionic fluoride: normal range in a nonexposed population. *Biol Trace Elem Res.* 1998;63(1):67-71.
- [36] Husdan H, Vogl R, Oreopoulos D, Gryfe C, Rapoport A. Serum ionic fluoride: normal range and relationship to age and sex. *Clin Chem.* 1976;22(11):1884-8.
- [37] Milton B, Krewski D, Mattison DR, Karyakina NA, Ramoju S, Shilnikova N, et al. Modeling U-shaped dose-response curves for manganese using categorical regression. *Neurotoxicology.* 2017;58:217-25.
- [38] Pfalzer AC, Bowman AB. Relationships Between Essential Manganese Biology and Manganese Toxicity in Neurological Disease. *Curr Environ Health Rep.* 2017;4(2):223-8.
- [39] Freeland-Graves JH, Mousa TY, Kim S. International variability in diet and requirements of manganese: Causes and consequences. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;38:24-32.
- [40] 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.
- [41] Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Goullé J-P. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* 2013;37(7):401-5.
- [42] Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord – Pas-de-Calais region network, Richeval C, Labat L, et al. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220(2 Pt B):341-63.
- [43] Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, Volume One ; 2019 [Document consulté le 12 juin 2019 sur le site : https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2019-508.pdf].
- [44] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Manganèse et composés. Manganèse urinaire ; 2019 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_40].
- [45] 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.

- [46] 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.
- [47] Journal Officiel C 52. Stratégie communautaire sur le mercure ; 2005 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:l28155&from=FR>].
- [48] European Commission. Tackling mercury pollution in the EU and worldwide ; 2017 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://ec.europa.eu/environment/chemicals/mercury/pdf/tackling_mercury_pollution_EU_and_worldwide_IR15_en.pdf].
- [49] European Commission. EU rules on mercury in action. Reducing use and emissions of mercury ; 2018 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <http://ec.europa.eu/environment/chemicals/mercury/pdf/ENV-17-011-IndustrialEmissionsFactsheet-MERCURY-E-web.pdf>].
- [50] Organisation Mondiale de la Santé. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure ; 2008 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://www.who.int/foodsafety/publications/chem/mercuryexposure.pdf>].
- [51] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Mercure - Proposition de classification du mercure en Cancérogène, Mutagène Reprotoxique (CMR) ; 2016 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <https://www.anses.fr/fr/content/mercure>].
- [52] Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Institut de Veille Sanitaire ; 2011 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2011/exposition_polluants_enns/rapport_exposition_polluants_enns.pdf].
- [53] Fréry N, Maillot E, Deheeger M. Exposition au mercure de la population amérindienne Wayana de Guyane - Enquête alimentaire. Institut de Veille Sanitaire ; 1999 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/mercure/>].
- [54] Fréry N, Maury-Brachet R, Maillot E, Deheeger M, de Mérona B, Boudou A. Gold-mining activities and mercury contamination of native amerindian communities in French Guiana: key role of fish in dietary uptake. *Environ Health Perspect*. 2001;109(5):449-56.
- [55] Haute Autorité de Santé. Label de la HAS - Exposition au mercure organique et grossesse : Prise en charge de la femme enceinte et de l'enfant à naître ; 2017 [Document consulté le 29 avr

2019 sur le site : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2819700/fr/label-de-la-has-exposition-au-mercure-organique-et-grossesse-prise-en-charge-de-la-femme-enceinte-et-de-l-enfant-a-naitre].

- [56] 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-l-enfant-a-naitre/>].
- [57] Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. EFSA J. 2012;10(12):2985.
- [58] Haute Autorité de Santé. Prothèses totales de hanche à couple de frottement métal-métal - Rapport d'évaluation ; 2013 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/rapport_protheses_totales_de_hanche_metal-metal.pdf].
- [59] 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](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/(offset)/1)].
- [60] Van Der Straeten C, De Smet KA. Current expert views on metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. Consensus of the 6th advanced Hip resurfacing course, Ghent, Belgium, May 2014. Hip Int. 2016;26(1):1-7.
- [61] Matharu GS, Berryman F, Judge A, Reito A, McConnell J, Lainiala O, et al. Blood Metal Ion Thresholds to Identify Patients with Metal-on-Metal Hip Implants at Risk of Adverse Reactions to Metal Debris: An External Multicenter Validation Study of Birmingham Hip Resurfacing and Corail-Pinnacle Implants. J Bone Joint Surg Am. 2017;99(18):1532-9.
- [62] 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].
- [63] Low AK, Matharu GS, Ostlere SJ, Murray DW, Pandit HG. How Should We Follow-Up Asymptomatic Metal-on-Metal Hip Resurfacing Patients? A Prospective Longitudinal Cohort Study. J Arthroplasty. 2016;31(1):146-51.

- [64] Santé Publique France. Dossiers Thématiques : Chrome ; 2011 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance/Index-de-A-a-Z/C/Chrome-Cr>].
- [65] Santé Publique France. Dossiers Thématiques : Cobalt ; 2011 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance/Index-de-A-a-Z/C/Cobalt-Co>].
- [66] Santé Publique France. Dossiers Thématiques : Nickel ; 2011 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance/Index-de-A-a-Z/N/Nickel-Ni>].
- [67] Bradberry SM, Wilkinson JM, Ferner RE. Systemic toxicity related to metal hip prostheses. Clin Toxicol. 2014;52(8):837-47.
- [68] Paustenbach DJ, Galbraith DA, Finley BL. Interpreting cobalt blood concentrations in hip implant patients. Clin Toxicol. 2014;52(2):98-112.
- [69] Balcaen L, Bolea-Fernandez E, Resano M, Vanhaecke F. Accurate determination of ultra-trace levels of Ti in blood serum using ICP-MS/MS. Anal Chim Acta. 2014;809:1-8.
- [70] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Titane et composés. Titane sanguin ; 2016 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_353].
- [71] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Titane et composés. Titane urinaire ; 2016 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_345].
- [72] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Molybdène et composés. Molybdène sanguin ; 2018 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_44].
- [73] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Molybdène et composés. Molybdène urinaire ; 2018 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_45].
- [74] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Nickel et composés. Nickel sanguin ; 2018 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_46].
- [75] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Nickel et composés. Nickel urinaire ; 2018 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_47].

- [76] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Chrome et chromates. Chrome sanguin ; 2019 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_22].
- [77] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Chrome et chromates. Chrome urinaire ; 2019 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_23].
- [78] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Cobalt et composés minéraux. Cobalt sanguin ; 2019 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_24].
- [79] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Cobalt et composés minéraux. Cobalt urinaire ; 2019 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_25].
- [80] Nam D, Keeney JA, Nunley RM, Johnson SR, Clohisy JC, Barrack RL. Metal Ion Concentrations in Young, Active Patients Following Total Hip Arthroplasty with the Use of Modern Bearing Couples. *J Arthroplasty*. 2015;30(12):2227-32.
- [81] Nam D, Salih R, Nahhas CR, Barrack RL, Nunley RM. Is a modular dual mobility acetabulum a viable option for the young, active total hip arthroplasty patient? *Bone Jt J*. 2019;101-B(4):365-71.
- [82] Engh CA, MacDonald SJ, Sritulanondha S, Thompson A, Naudie D, Engh CA. 2008 John Charnley award: metal ion levels after metal-on-metal total hip arthroplasty: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(1):101-11.
- [83] Sarmiento-González A, Marchante-Gayón JM, Tejerina-Lobo JM, Paz-Jiménez J, Sanz-Medel A. High-resolution ICP-MS determination of Ti, V, Cr, Co, Ni, and Mo in human blood and urine of patients implanted with a hip or knee prosthesis. *Anal Bioanal Chem*. 2008;391(7):2583-9.
- [84] 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>].
- [85] European Commission - Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. The safety of dental amalgam and alternative dental restoration materials for patients and users ; 2015 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_046.pdf].

- [86] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Mercure et composés. Mercure urinaire ; 2019 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_43].
- [87] CSST Toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux implantables - CSST932017013. Séance du 13/02/17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; 2017 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/187702fd65ddb0331dfc1c2b708ec8d.pdf].
- [88] Pacheco KA. Allergy to Surgical Implants. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56(1):72-85.
- [89] Brown RP, Fowler BA, Fustinoni S, Nordberg M. Toxicity of Metals Released from Implanted Medical Devices. In : Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition). Academic Press ; 2015. p. 113-22.
- [90] Saini M, Singh Y, Arora P, Arora V, Jain K. Implant biomaterials: A comprehensive review. World J Clin Cases. 2015;3(1):52-7.
- [91] Shah Idil A, Donaldson N. The use of tungsten as a chronically implanted material. J Neural Eng. 2018;15(2):021006.
- [92] Goullé J-P, Saussereau E, Mahieu L, Bouige D, Guerbet M, Lacroix C. Une nouvelle approche biologique : le profil métallique. Ann Biol Clin (Paris). 2010;68(4):429-40.
- [93] Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, et al. Selenium in human health and disease. Antioxid Redox Signal. 2011;14(7):1337-83.
- [94] Rayman MP. Selenium and human health. Lancet. 2012;379(9822):1256-68.
- [95] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Phénylcétonurie. Haute Autorité de Santé ; 2018 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/phenylcetonurie_-_pnnds.pdf].
- [96] Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Conférence de consensus. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Société Française de Pédiatrie ; 2002 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/mucovisc_nutrition-gastro_long.pdf].
- [97] Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévue à l'article L. 162-17-2-1. Haute Autorité de Santé ; 2009 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avis_has-global.pdf].
- [98] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Epidermolyses bulleuses héréditaires. Haute Autorité de Santé ; 2015 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site :

- https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/pnds_-_epidermolyses_bulleuses_hereditaires.pdf].
- [99] Gabreyes AA, Abbasi HN, Forbes KP, McQuaker G, Duncan A, Morrison I. Hypocupremia associated cytopenia and myelopathy: a national retrospective review. *Eur J Haematol*. 2013;90(1):1-9.
- [100] 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].
- [101] Lin P-H, Sermersheim M, Li H, Lee PHU, Steinberg SM, Ma J. Zinc in Wound Healing Modulation. *Nutrients*. 2017;10(1):16.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(4):440-91.
- [105] Hall KL, Shahrokhi S, Jeschke MG. Enteral nutrition support in burn care: a review of current recommendations as instituted in the Ross Tilley Burn Centre. *Nutrients*. 2012;4(11):1554-65.
- [106] Jankowska M, Rutkowski B, Dębska-Ślizień A. Vitamins and Microelement Bioavailability in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2017;9(3):105. pii: E282.
- [107] 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].
- [108] Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Haute Autorité de Santé ; 2007 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitration_personne_agee_2007_-_recommandations.pdf].
- [109] 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>].

- [110] Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(10):724-32.
- [111] Détermination du bilan iodé des populations par la concentration d'iode urinaire. Organisation mondiale de la Santé ; 2014 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130835/WHO_NMH_NHD_EPG_14.3_fre.pdf?ua=1].
- [112] 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.
- [113] Rügauer M, Klein J, Kruse-Jarres JD. Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults. *J Trace Elem Med Biol.* 1997;11(2):92-8.
- [114] Arnaud J, Bertrais S, Roussel AM, Arnault N, Ruffieux D, Favier A, et al. Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M.AX study. *Br J Nutr.* 2006;95(2):313-20.
- [115] Jacobson BE, Lockitch G. Direct determination of selenium in serum by graphite-furnace atomic absorption spectrometry with deuterium background correction and a reduced palladium modifier: age-specific reference ranges. *Clin Chem.* 1988;34(4):709-14.
- [116] Bates CJ, Thane CW, Prentice A, Delves HT, Gregory J. Selenium status and associated factors in a British National Diet and Nutrition Survey: young people aged 4-18 y. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(9):873-81.
- [117] Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(3):391-402.
- [118] Hays SM, Macey K, Nong A, Aylward LL. Biomonitoring Equivalents for selenium. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014;70(1):333-9.
- [119] Arnaud J, Touvier M, Galan P, Andriollo-Sanchez M, Ruffieux D, Roussel A-M, et al. Determinants of serum zinc concentrations in a population of French middle-age subjects (SU.VI.MAX cohort). *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(10):1057-64.
- [120] Hotz C, Peerson JM, Brown KH. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980). *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):756-64.
- [121] Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull.* 2004;25(1 Suppl 2):S99-203.

- [122] Goullé J-P, Saussereau E, Mahieu L, Guerbet M. Current role of ICP-MS in clinical toxicology and forensic toxicology: a metallic profile. *Bioanalysis*. 2014;6(17):2245-59.
- [123] 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.
- [124] Momčilović B, Prejac J, Skalny AV, Mimica N. In search of decoding the syntax of the bioelements in human hair - A critical overview. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;50:543-53.
- [125] Saghazadeh A, Mahmoudi M, Meysamie A, Gharedaghi M, Zamponi GW, Rezaei N. Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis. *Nutr Rev*. 2015;73(11):760-79.
- [126] Saghazadeh A, Ahangari N, Hendi K, Saleh F, Rezaei N. Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2017;28(7):783-809.
- [127] Yasuda H, Tsutsui T. Assessment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs). *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):6027-43.
- [128] Bass DA, Hickock D, Quig D, Urek K. Trace element analysis in hair: factors determining accuracy, precision, and reliability. *Altern Med Rev*. 2001;6(5):472-81.
- [129] Kosanovic M, Jokanovic M. Quantitative analysis of toxic and essential elements in human hair. Clinical validity of results. *Environ Monit Assess*. 2011;174(1-4):635-43.
- [130] Pozebon D, Scheffler GL, Dressler VL. Elemental hair analysis: A review of procedures and applications. *Anal Chim Acta*. 2017;992:1-23.
- [131] Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(4):839-49.
- [132] Faure H, Leverve X, Arnaud J, Boujet C, Favier A. Zinc changes in blood and urine during cyclic parenteral nutrition: relationships with amino acid metabolism. *Br J Nutr*. 1994;72(5):763-73.
- [133] Institut National de Recherche et Sécurité. Biotox - Arsenic et composés inorganiques. Arsenic urinaire ; 2018 [Document consulté le 29 avr 2019 sur le site : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_8].
- [134] Marie I, Gehanno J-F, Bubenheim M, Duval-Modeste A-B, Joly P, Dominique S, et al. Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: A case control study of 100 patients and 300 controls. *Autoimmun Rev*. 2017;16(3):223-30.
- [135] Kintz P. Carences nutritionnelles, oligo-éléments et cheveux. Place de l'ICP-MS. *Ann Toxicol Anal*. 2007;19(1):65-9.

Tableaux

Tableau 1 : Principaux intervalles de référence des biomarqueurs du cuivre (Cu).

Milieu biologique	Intervalle de référence	Unité	Intervalle de référence	Unité	Commentaire	Référence
Cu sérum/plasma	800 - 1400	µg/L	13-22	µmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (5 - 95ème percentiles)	[9]
	627 - 1659	µg/L	9,87 – 26,1	µmol/L		[41]
Céruloplasmine sérique	200 - 400	mg/L				[9]
Cu urinaire	< 50	µg/24h	< 800	nmol/24h	n=100, adultes, France, Normandie (5 - 95ème percentiles)	[9]
	4,30 – 12,1	µg/L	67,7 – 190	nmol/L		[92]*
	1,04 – 23,9	µg/L	16,4 – 376	nmol/L	n=1001, ≥ 18 ans, Belgique (2,5 – 97,5ème percentiles)	[131]
	3,24 – 12,88	µg/g créatinine	5,77 – 22,9	nmol/mmol créatinine		
Cu hépatique	< 56	µg/g poids sec	< 900	nmol/g poids sec		[9]
Cu échangeable	40,7 – 71,2	µg/L	0,64 - 1,12	µmol/L	n=44, adultes, France (5 - 95ème percentiles)	[10]

* unité confirmée par les auteurs

Tableau 2 : Principaux intervalles de référence des biomarqueurs du zinc (Zn)

Milieu biologique	Intervalle de référence	Unité	Intervalle de référence	Unité	Commentaire	Référence
Zn plasma/sérum	602 - 1086	µg/L	9,2 - 16,6	µmol/L	Femmes, n=7713, 35 – 60 ans	[119]
	634 - 1119	µg/L	9,7 - 17,1	µmol/L	Hommes, n= 5028, 45 – 60 ans France (2,5-97,5 ^{ème} percentiles)	
	510 - 809	µg/L	7,80 – 12,4	µmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[41]
Zn urinaire	< 1039	µg/L	< 15,9	µmol/L	n=2000, 20 – 59 ans France,	[42]
	< 676	µg/g créatinine	< 1,17	µmol/mmol créatinine	Nord (95 ^{ème} percentiles)	
	44 - 499	µg/L	0,67 – 7,63	µmol/L	n=100, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[92]*
	208 – 525	µg/24h	3,18 – 8,02	µmol/L	n=10, ≥ 18 ans, France, Alpes	[132]
	157 - 317	µg/g créatinine	0,272 – 0,548	µmol/mmol créatinine	(moyenne ± 2 erreurs standards)	
	22,1 - 1432	µg/L	0,338 – 21,9	µmol/L	n=1001, ≥ 18 ans, Belgique	[131]
	58 - 720	µg/g créatinine	0,100 – 1,25	µmol/mmol créatinine	(2,5 – 97,5 ^{ème} percentile)	

* unité confirmée par les auteurs

Tableau 3 : Principales méthodes de dosage

Eléments*, Milieux	SAAF	SAAE	ICP-AES / ICP-OES	ICP-MS	Autres
As urine		X		X	SAA hydrures
As urine - spéciation					LC – ICP-MS
As sang		X		X	
As cheveux		X		X	
Cd urine		X		X	
Cd sang		X		X	
Co urine		X		X	
Co plasma / sérum				X	
Co sang		X		X	
Cr urine		X		X	
Cr plasma / sérum		X		X	
Cr sang		X		X	
Cu plasma / sérum	X	X	X	X	

Cu urine		X	X	X	
Cu hépatique		X	X	X	Nécessite une minéralisation préalable
Cu EXC		X		X	Nécessite une séparation préalable par ultrafiltration ou LC
F urine					Ionométrie
F sang					Ionométrie
F plasma / sérum					Ionométrie
Hg cheveux		X		X	
Hg sang		X		X	SAA vapeurs froides
Hg urine		X		X	SAA vapeurs froides
Hg plasma / sérum				X	
I urine				X	Minéralisation acide ou alcaline puis colorimétrie de Sandell et Koltoff
Mn sang		X	X	X	ICP-MS/MS ou HR-ICP-MS
Mn serum / plasma		X		X	
Mn cheveux		X		X	
Mo sang				X	

Mo plasma / serum				X	
Mo urine				X	
Ni sang total		X		X	
Ni serum / plasma		X		X	
Ni urine		X		X	
Se plasma / sérum		X		X	ICP-MS/MS ou SAA hydrures
Ti sang			X : limite de quantification élevée.	X : limite de quantification élevée.	ICP-MS/MS ou HR-ICP-MS
Ti sérum / plasma			X : limite de quantification élevée.	X : limite de quantification élevée.	ICP-MS/MS ou HR-ICP-MS
Ti urine			X : limite de quantification élevée.	X : limite de quantification élevée.	ICP-MS/MS ou HR-ICP-MS
W sang				X	
W sérum / plasma				X	
W urine				X	
Zn plasma/ sérum	X		X	X	

Zn urine	X		X	X	
----------	---	--	---	---	--

* As : arsenic, Cd : cadmium, Co : cobalt, Cr : chrome, Cu : cuivre, F : fluor, Hg : mercure, I : iode, Mn : manganèse, Mo : molybdène, Ni : nickel, Se : sélénium, Ti : titane, W : tungstène, Zn : zinc.

Tableau 4 : Intervalles de référence des principaux biomarqueurs de l'arsenic (As). Concentrations en France et/ou aux USA.

Milieu biologique	Intervalle de référence	Unité	Intervalle de référence	Unité	Commentaire	Référence
As total urinaire	< 72,75	µg/L	< 971	nmol/L	n=1500, 18-74 ans	[52]
	< 61,29	µg/g créatinine	< 92,5	nmol/mmol créatinine	France (95 ^e percentile)	[42]
	< 75,2	µg/L	< 1004	nmol/L	n=1910, 20-59 ans,	
	< 103	µg/g créatinine	< 156	nmol/mmol créatinine	France, Nord (95 ^e percentile)	
	2,3 - 161	µg/L	30,7 - 2149	nmol/L	n=100, adultes, France, Normandie (5 – 95 ^e percentiles)	[92]*
	< 44,6	µg/L	< 595	nmol/L	n=3058, ≥ 3ans, USA	[43]
	< 45,8	µg/g créatinine	< 69,1	nmol/mmol créatinine	2015-2016 (95 ^e percentile)	
As inorganique urinaire (formes ioniques et méthylées)	< 10,7	µg/L	< 143	nmol/L	n=1500, 18-74 ans,	[52,133]
	< 8,9	µg/g créatinine	< 13,4	nmol/mmol créatinine	France (95 ^e percentile)	
	< 14,5	µg/L	< 194	nmol/L	n=3094, ≥ 3ans, USA	[43]
	< 16,2	µg/g créatinine	< 24,5	nmol/mmol créatinine	2015-2016 (95 ^e percentile)	

As trivalent urinaire (forme ionique)	< 1,12 < 1,14	µg/L µg/g créatinine	< 14,9 < 1,72	nmol/L nmol/mmol créatinine	n=3094, ≥ 3ans, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
As pentavalent urinaire (forme ionique)	< Limite de détection		< Limite de détection		n=3094, ≥ 3ans, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
Acide monométhylarsonique urinaire	< 1,45 < 1,31	µg/L µg/g créatinine	< 19,4 < 1,98	nmol/L nmol/mmol créatinine	n=3094, ≥ 3ans, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
Acide diméthylarsinique urinaire	< 11,8 < 12,6	µg/L µg/g créatinine	< 158 < 19,0	nmol/L nmol/mmol créatinine	n=3094, ≥ 3ans, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
As cheveux	27,2 – 48,6	ng/g	0,36 – 0,65	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	30 – 80	ng/g	0,400 – 1,07	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 – 95 ^{ème} percentiles)	[92]
	36 - 160	ng/g	0,48 – 2,14	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]

As ongles de la main	5,0 – 86	ng/g	0,07 – 1,15	nmol/g	n=130, adultes, France, Normandie (5 – 95 ^{ème} percentiles)	[92]
----------------------	----------	------	-------------	--------	---	------

* unité confirmée par les auteurs

Tableau 5 : Intervalles de référence français des principaux biomarqueurs du cadmium (Cd). Comparaison aux valeurs américaines.

Milieu biologique	Intervalle de référence	Unité	Intervalle de référence	Unité	Commentaire	Référence
Cd urinaire	< 0,83	µg/L	< 7,38	nmol/L	Non-fumeurs, n=913	[52]
	< 0,79	µg/g créatinine	< 62,1	nmol/mmol créatinine		
	< 1,13	µg/L	< 10,1	nmol/L	Fumeurs, n=457	
	< 1,00	µg/g créatinine	< 78,6	nmol/mmol créatinine	18 – 74 ans, France (5 – 95 ^{ème} percentiles)	
	< 1,06	µg/L	< 9,43	nmol/L	Non-fumeurs, n=948	[42]
	< 1,02	µg/g créatinine	< 80,2	nmol/mmol créatinine		
	< 1,62	µg/L	< 14,4	nmol/L	Fumeurs, n= 591	
	< 1,33	µg/g créatinine	< 105	nmol/mmol créatinine	20 - 59 ans, France, Nord (5 – 95 ^{ème} percentiles)	
	< 0,909	µg/L	< 8,09	nmol/L	n=3061, ≥ 3ans, USA	[43]
	< 0,781	µg/g créatinine	< 61,4	nmol/mmol créatinine	2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	
Cd Sang total	< 0,69	µg/L	< 6,14	nmol/L	Non-fumeurs, n=987	[42]
	< 2,37	µg/L	< 21,1	nmol/L	Fumeurs, n=618	

	0,13 – 1,82	μg/L	1,16 – 16,2	nmol/L	20 - 59 ans, France, Nord (5 – 95 ^{ème} percentiles) n=106, adultes, France, Normandie (5 – 95 ^{ème} percentiles)	[41]
	< 1,22	μg/L	< 10,9	nmol/L	n=4988, ≥ 1 an, USA 2015-2016, (95 ^{ème} percentile)	[43]

Tableau 6 : Principaux intervalles de référence des biomarqueurs du manganèse (Mn).

Milieu biologique	Intervalle de référence	Unité	Intervalle de référence	Unité	Commentaire	Référence
Mn Sérum/Plasma	0,35 – 1,08	µg/L	6,36 – 19,6	nmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[41]
Mn sang total	5,9 – 13,3	µg/L	107 - 242	nmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[41]
	< 12,9	µg/L	< 235	nmol/L	n=1992, 20-59 ans, France, Nord (95 ^{ème} percentile)	[42]
	< 16,4	µg/L	< 298	nmol/L	n= 4987, ≥ 1 an, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
Mn urinaire	< 1,07	µg/L	< 19,5	nmol/L	n=1910, 20-59 ans, France, Nord (95 ^{ème} percentile)	[42]
	< 1,33	µg/g créatinine	< 2,74	nmol/mmol créatinine		
	0,11 – 1,32	µg/L	2,00 – 24,0	nmol/L	n=100, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[92]*

	< 0,300 < 0,531	μg/L μg/g créatinine	< 5,45 < 1,09	nmol/L nmol/mmol créatinine	n= 3061, ≥ 3ans, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
Mn cheveux	21,6 - 570	ng/g	0,29 – 10,4	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[92]
	62,9 - 209	ng/g	1,14 – 3,79	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	14 – 900	ng/g	0,25 – 16,4	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]

* unité confirmée par les auteurs

Tableau 7 : Principaux intervalles de référence des biomarqueurs du mercure (Hg).

Milieu biologique	Intervalle de référence	Unité	Intervalle de référence	Unité	Commentaire	Référence
Hg total sang total	< 5,06	µg/L	< 25,2	nmol/L	n=1992, 20-59 ans, France, Nord (95 ^{ème} percentile)	[42]
	0,59 – 5,12	µg/L	2,94 – 25,5	nmol/L	n=106, adultes France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentiles)	[41]
	< 4,25	µg/L	< 21,2	nmol/L	n=4988, ≥ 1 an, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
Hg inorganique sang	< 0,480	µg/L	< 2,39	nmol/L	n=4938, ≥ 1 an, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
Méthyl mercure sang	< 3,92	µg/L	< 19,5	nmol/L	n=4938, ≥ 1 an, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]

Hg total plasma	0,09 – 1,01	µg/L	0,449 – 5,03	nmol/L	n=106, adultes France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[41]
Hg urinaire	< 6,6	µg/L	< 32,9	nmol/L	n=1910, 20-59 ans, France, Nord (95 ^{ème} percentile)	[42]
	< 5,52	µg/g créatinine	< 3,11	nmol/mmol créatinine		
	0,14 – 2,21	µg/L	0,70 – 11,0	nmol/L	n=100, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[92]*
	< 2,15 < 1,98	µg/L µg/g créatinine	< 10,7 < 1,12	nmol/L nmol/mmol créatinine	n=1001, ≥ 18 ans, Belgique (97,5 ^{ème} percentile)	[131]
Hg total cheveux	< 1,18	µg/L	< 5,88	nmol/L	n=3080, ≥ 3ans, USA 2015-2016, (95 ^{ème} percentile)	[43]
	< 1,10	µg/g créatinine	< 0,620	nmol/mmol créatinine		
Hg total cheveux	< 1200	ng/g	< 5,98	nmol/g	n=1364, 3 - 17 ans	[52]
	< 1800	ng/g	< 8,97	nmol/g	n= 365, 18 - 74 ans France (95 ^{ème} percentile)	

	310 – 1660	ng/g	1,55 – 8,28	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	44 - 1740	ng/g	0,22 – 8,67	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
	< 1500	ng/g	< 7,48	nmol/g	3 - 17 ans	[56]
	< 2500	ng/g	< 12,5	nmol/g	18 - 74 ans	

* unité confirmée par les auteurs

Tableau 8 : Principaux intervalles de référence des biomarqueurs du chrome (Cr), cobalt (Co), molybdène (Mo), nickel (Ni) et titane (Ti).

Milieu biologique	Intervalle de référence	Unité	Intervalle de référence	Unité	Commentaire	Référence
Cr sang total	< 0,87	µg/L	< 16,7	nmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (95 ^{ème} percentile)	[41]
	< 1,26	µg/L	< 24,2	nmol/L	n=1130, 20 - 59 ans, France, Nord (95 ^{ème} percentile)	[42]
	< 1,08	µg/L	< 20,8	nmol/L	n=3442, ≥ 40 ans, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
Cr plasmatique	< 0,79	µg/L	< 15,2	nmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (95 ^{ème} percentile)	[41]
Cr urinaire	< 0,65	µg/L	< 12,5	nmol/L	n=1991, 18 – 74 ans France (95 ^{ème} percentile)	[52]
	< 0,54	µg/g créatinine	< 1,17	nmol/mmol créatinine		
	< 1,60	µg/L	< 31,0	nmol/L	n=1910, 20-59 ans, France, Nord (95 ^{ème} percentile)	[42]
	< 1,80	µg/g créatinine	< 3,92	nmol/mmol créatinine		

	< 0,524 < 0,341	µg/L µg/g créatinine	< 10,1 < 0,742	nmol/L nmol/mmol créatinine	n=1001, ≥18 ans, Belgique (97,5 ^{ème} percentile)	[131]
Co sang total	< 0,45 < 0,62	µg/L µg/L	< 7,64 < 10,5	nmol/L nmol/L	Hommes, n=374 Femmes, n=1016 20-59 ans, France, Nord (95 ^{ème} percentile)	[42]
	0,20 - 0,63	µg/L	3,39 – 10,7	nmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentiles)	[41]
	< 0,400	µg/L	< 6,79	nmol/L	n=3454, ≥ 40 ans, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
Co plasmatique	0,24 - 0,59	µg/L	4,07 – 10,0	nmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentiles)	[41]
Co urinaire	< 0,697 < 0,569	µg/L µg/g créatinine	< 11,8 < 1,09	nmol/L nmol/mmol créatinine	Hommes, n=756	[52]

	< 1,951 < 1,454	µg/L µg/g créatinine	< 33,1 < 2,79	nmol/L nmol/mmol créatinine	Femmes, n=1235 18 – 74 ans, France (95 ^{ème} percentile)	
	< 1,52 < 1,29 < 2,13 < 1,93	µg/L µg/g créatinine µg/L µg/g créatinine	< 25,8 < 2,48 < 36,1 < 3,70	nmol/L nmol/mmol créatinine nmol/L nmol/mmol créatinine	Hommes, n=942 Femmes, n=968 20-59 ans, France, Nord (95 ^{ème} percentile)	[42]
	< 1,281 < 1,123	µg/L µg/g créatinine	< 21,7 < 2,16	nmol/L nmol/mmol créatinine	n=1001, ≥ 18 ans, Belgique (97,5 ^{ème} percentile)	[131]
	< 1,53 < 1,39	µg/L µg/g créatinine	< 26,0 < 2,67	nmol/L nmol/mmol creatinine	n=3061, ≥ 3ans, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
Mo sang total	0,26 – 0,77	µg/L	2,71 – 8,03	nmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[41]
Mo plasma	0,36 – 1,15	µg/L	3,75 – 12,0	nmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[41]

Mo urinaire	< 135 < 92,6	$\mu\text{g/L}$ $\mu\text{g/g}$ créatinine	< 1407 < 109	nmol/L nmol/mmol créatinine	n=1001, ≥ 18 ans, Belgique (97,5 ^{ème} percentile)	[131]
	7 - 50	$\mu\text{g/L}$	73 – 521	nmol/L	n=100, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[92]*
	< 137 < 123	$\mu\text{g/L}$ $\mu\text{g/g}$ créatinine	< 1428 < 145	nmol/L nmol/mmol créatinine	n=3060, ≥ 3 ans, USA 2015-2016 (95 ^{ème} percentile)	[43]
Ni sang total	0,25 - 1,36	$\mu\text{g/L}$	4,26 - 23,2	nmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (95 ^{ème} percentiles)	[41]
	< 2,67	$\mu\text{g/L}$	< 45,5	nmol/L	n=1992, 20-59 ans, France, Nord (95 ^{ème} percentiles)	[42]
Ni plasma	0,44 – 1,26	$\mu\text{g/L}$	7,50 – 21,5	nmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[41]
Ni urinaire	< 4,54 < 3,77	$\mu\text{g/L}$ $\mu\text{g/g}$ créatinine	< 77,4 < 7,27	nmol/L nmol/mmol créatinine	n=1991, 18 – 74 ans France (95 ^{ème} percentiles)	[52]

	< 5,99 < 5,95 0,59 – 4,06	μg/L μg/g créatinine μg/L	< 102 < 11,5 10,1 – 69,2	nmol/L nmol/mmol créatinine nmol/L	n=1910, 20-59 ans, France, Nord (95 ^{ème} percentiles) n=100, adultes, France, Normandie (5-95 ^{ème} percentiles)	[42] [92]*
	< 5,64 < 4,88	μg/L μg/g créatinine	< 96,1 < 9,41	nmol/L nmol/mmol créatinine	n=1001, ≥ 18 ans Belgique (97,5 ^{ème} percentile)	[131]
Ti sang total	< 1,40 0,558 – 0,930	μg/L μg/L	< 29,2 11,7-19,4	nmol/L nmol/L	USA n=9, 60-80 ans, Espagne (25 - 75 ^{ème} percentiles)	[81] [83]
Ti plasma	< 1	μg/L	< 20,9	nmol/L	n= 4, Espagne	[69]
Ti urinaire	< 0,4 0,23 – 0,73	μg/L μg/g créatinine	< 8,36 0,544 – 1,73	nmol/L nmol/mmol créatinine	USA n=9, 60-80 ans, Espagne (25 - 75 ^{ème} percentiles)	[82] [83]

* unité confirmée par les auteurs

Tableau 9 : Principaux intervalles de référence des biomarqueurs du tungstène (W).

Milieu biologique	Intervalle de référence	Unité	Intervalle de référence	Unité	Commentaire	Référence
W urinaire	< 0,390	µg/L	< 2,12	nmol/L	USA 2015-2016, ≥ 3 ans (95 ^{ème} percentile) n=100, adultes, France, Normandie (5 – 95 ^{ème} percentiles)	[43]
	< 0,363	µg/g créatinine	< 0,223	nmol/mmol créatinine		[92]*
	0,01 – 0,09	µg/L	0,05 – 0,49	nmol/L		
W plasma/sérum	< 0,03	µg/L	< 0,163	nmol/L	n=106, adultes France, Normandie (95 ^{ème} percentile)	[41]
W sang total	< 0,03	µg/L	< 0,163	nmol/L	n=106, adultes France, Normandie (95 ^{ème} percentile)	[41]

* unité confirmée par les auteurs

Tableau 10 : Principaux intervalles de référence des biomarqueurs de l'iode (I).

Milieu biologique	Intervalle de référence	Unité	Intervalle de référence	Unité	Commentaire	Référence
I urinaire	100 – 199 150 – 249 ≥ 100	μg/L μg/L μg/L	788 – 1568 1182 – 1962 ≥ 788	nmol/L nmol/L nmol/L	> 6 ans Femmes enceintes Femmes allaitantes et enfants > 2 ans	[111]
I plasma	40 - 80	μg/L	315 - 630	nmol/L	n=439, France, Ouest	[112]

Tableau 11 : Valeur seuils d'éléments inorganiques essentiels : Cuivre (Cu), iode (I), sélénium (Se) et zinc (Zn).

Elément Milieu biologique	Seuils	Concentration	Unité	Concentration	Unité	Commentaire	Référence
Cu plasma	Carence	< 381	µg/L	< 6	µmol/L	Adulte	[99]
I urinaire	Carence grave	< 20	µg/L	< 158	nmol/L	> 6 ans	[111]
	Carence moyenne	20-49	µg/L	158 - 386	nmol/L		
	Carence légère	50-99	µg/L	394 - 780	nmol/L		
	Effets indésirables	≥ 300	µg/L	≥ 2364	nmol/L	Femmes enceintes	
	Carence	< 150	µg/L	< 1182	nmol/L		
	Effets indésirables	≥ 500	µg/L	≥ 3940	nmol/L	Femmes allaitantes enfants < 2 ans	
	Carence	< 100	µg/L	< 788	nmol/L		
I plasma	Hypothyroïdie	< 40	µg/L	< 315	nmol/L		[112]
	Hyperthyroïdie	80 - 250	µg/L	630 - 1970	nmol/L		
	Surcharge (amiodarone)	> 250	µg/L	> 1970	nmol/L		
Se plasma	Carence sévère	< 20 - 40	µg/L	< 0,25 – 0,50	µmol/L	Adulte	[93,117]
	Activité optimale désiodases	60 - 65	µg/L	0,76 – 0,82	µmol/L		
	Activité optimale glutathion peroxidases	79 - 95	µg/L	1,00 – 1,20	µmol/L		

	Activité optimale sélénoprotéine P	79 - 120	µg/L	1,00 – 1,52	µmol/L		
	Protection contre cancer	118 - 140	µg/L	1,50 – 1,77	µmol/L		
	Risque d'effets secondaires	122 - 160	µg/L	1,55 – 2,03	µmol/L		[93,94]
	Signes de toxicité	> 180 - 250	µg/L	> 2,28 – 3,17	µmol/L		[93,118]
Se sang total	Signes de toxicité	> 400 - 480	µg/L	> 5,07 – 6,08	µmol/L		[118]
Zn Plasma	Déficiences	< 700	µg/L	< 10,7	µmol/L	Femmes adultes	[120,121]
		< 739	µg/L	< 11,3	µmol/L	Hommes adultes	
		< 648	µg/L	< 9,9	µmol/L	Enfants < 10 ans	
	Supplémentation	> 1177	µg/L	> 18,0	µmol/L		[99]

Tableau 12 : Intervalles de référence des biomarqueurs du sélénium (Se).

Milieu biologique	Intervalle de référence	Unité	Intervalle de référence	Unité	Commentaire	Référence
Se plasma	64,0 - 112	µg/L	0,81 - 1,42	µmol/L	Femmes, n=7876, 35 – 60 ans	[114]
	67,1 - 116	µg/L	0,85 - 1,47	µmol/L	Hommes, n=5141, 45 – 60 ans France (5 - 95 ^{ème} percentiles)	
	73 - 110	µg/L	0,92 – 1,39	µmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentiles)	[41]
Se sang total	85 - 147	µg/L	1,08 – 1,86	µmol/L	n=106, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentiles)	[41]

Tableau 13 : Intervalles de référence de certains éléments traces dans les cheveux dont les concentrations peuvent être modifiées lors de maladies neurologiques. Pour Arsenic, Manganèse et Mercure, intervalles de référence indiqués dans les tableaux 4, 6 et 7.

Elément*	Intervalle de référence	unité	Intervalle de référence	unité	commentaire	Référence
Ag	0,02 – 1,31	µg/g	0,185 – 12,1	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	0,02 – 1,70	µg/g	0,185 – 15,8	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Al	2,343 – 5,985	µg/g	87,0 – 222	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	0,26 – 5,30	µg/g	9,65 - 197	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	1,00 – 23,7	µg/g	37,1 - 880	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
B	0,13 – 2,49	µg/g	12 - 230	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Be	9,6 – 20,9	ng/g	1,07 – 2,32	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	3,0 – 12,0	ng/g	0,333 – 1,33	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	< 14,0	ng/g	< 1,55	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]

Bi	4,8 – 22,8	ng/g	23,0 – 109	pmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	0,4 - 140	ng/g	1,91 - 670	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	1 - 70	ng/g	4,78 - 335	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Cd	5,4 – 25,4	ng/g	48,0 – 226	pmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	4,0 - 170	ng/g	35,6 - 1512	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	3,0 - 300	ng/g	26,7 - 2669	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Co	11,7 – 76,2	ng/g	199 – 1293	pmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	4,0 - 140	ng/g	67,9 – 2376	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	9,0 - 360	ng/g	153 - 6109	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Cr	298,5 – 661,3	ng/g	5,74 – 12,7	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]

	110 - 520	ng/g	2,12 – 10,0	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	170 - 550	ng/g	3,27 – 10,6	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Cu	12,99 – 29,68	µg/g	204 – 467	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	9,0 – 61,3	µg/g	142 - 965	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	8,3 - 112	µg/g	131 - 1762	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Ga	2 - 68	ng/g	28,7 - 975	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	< 7	ng/g	< 100	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Ge	3,8 – 6,1	ng/g	52,3 – 84,0	pmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	< 39	ng/g	< 537	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	< 20	ng/g	< 275	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Li	9,8 – 31,3	ng/g	1,41 – 4,51	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]

	3 - 42	ng/g	0,43 – 6,05	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	< 51	ng/g	< 7,35	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Mo	11,0 – 21,7	ng/g	115 – 226	pmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	10 - 28	ng/g	104 - 292	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	5,0 - 56	ng/g	52,1 - 584	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Ni	165,4 – 715,5	ng/g	2,82 – 12,2	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	80 - 900	ng/g	1,36 – 15,3	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	< 2500	ng/g	< 42,6	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Pb	174,8 – 791,3	ng/g	0,84 – 3,82	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	130 – 4570	ng/g	0,63 – 22,1	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	150 - 6130	ng/g	0,72 – 29,6	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]

Pt	0,30 – 0,80	ng/g	1,54 – 4,10	pmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	0,35 – 0,80	ng/g	1,79 – 4,10	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	< 2,00	ng/g	< 10,3	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Rb	16,1 – 86,8	ng/g	188 – 1016	pmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	3,0 - 30	ng/g	35,1 - 351	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	13 - 100	ng/g	152 - 1170	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Sb	5,5 – 16,3	ng/g	45,2 - 134	pmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	3,0 - 130	ng/g	24,6 - 1067	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	< 63,0	ng/g	< 737	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Se	330,1 – 582,1	ng/g	4,18 – 7,37	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]

	370 - 1370	ng/g	4,69 – 17,4	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	180 - 1300	ng/g	2,28 – 16,5	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Sn	59,5 – 732,1	ng/g	0,501 – 6,17	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	7,0 - 340	ng/g	0,059 – 2,86	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	17 - 2900	ng/g	0,143 – 24,4	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Sr	755,5 – 4576	ng/g	8,62 – 52,2	nmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	170 – 4630	ng/g	1,94 – 52,8	nmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	600 - 14400	ng/g	6,85 - 164	nmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
U	2,2 – 8,2	ng/g	9,24 – 34,5	pmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	2,0 - 30	ng/g	8,40 - 126	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	2,0 - 75	ng/g	8,40 - 315	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]

V	13,6 – 34,3	ng/g	267 - 673	pmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	1,0 – 51,0	ng/g	19,6 - 1001	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	20 - 130	ng/g	393 - 2552	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
W	1,4 – 5,2	ng/g	7,62 – 28,3	pmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	0,1 – 7,0	ng/g	0,544 – 38,1	pmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	< 5,0	ng/g	< 27,2	pmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]
Zn	128,8 – 174,1	µg/g	1,97 – 2,66	µmol/g	n=300, adultes, France, Normandie (intervalle interquartiles : 25 - 75 ^{ème} percentiles)	[134]
	129 - 209	µg/g	1,97 – 3,20	µmol/g	n=45, adultes, France, Normandie (5 - 95 ^{ème} percentile)	[92]
	109 - 580	µg/g	1,67 – 8,87	µmol/g	n=65, 4 – 73 ans, France, Alsace	[135]

* Ag : argent, Al : aluminium, B : bore, Be : béryllium, Bi : bismuth, Cd : cadmium, Co : cobalt, Cr : chrome, Cu : cuivre, Ga : gallium, Ge : germanium, Li : lithium, Mo : molybdène, Ni : nickel, Pb : plomb, Pt : platine, Rb : rubidium, Sb : antimoine, Se : sélénium, Sn : étain, Sr : strontium, U : uranium, V : vanadium, W : tungstène, Zn : zinc.