

Métaux : applications cliniques courantes en spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif

Metals: common clinical applications in inductively coupled plasma mass spectrometry

Thibaud Cavey^{1,2,3}

Martine Ropert^{1,2}

Olivier Loréal^{2,3}

Claude Bendavid^{1,2}

Katell Peoc'h^{4,5}

¹ Service de biochimie-toxicologie, CHU Rennes, France

² Plateforme AEM2 (analyse élémentaire et métabolisme des métaux), CHU et Université de Rennes, France

³ Inserm, Université Rennes, Inra, Institut Numecan (*nutrition metabolisms and cancer*), UMR_A 1341, UMR_S 1241, Rennes, France

⁴ HUPNVS, UF de biochimie clinique, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, France

⁵ Université Paris, UFR de médecine Xavier Bichat, Centre de recherche sur l'inflammation (CRI), Paris, France

Résumé. La spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif est une technique d'analyse des composés inorganiques, quantitative et multi-élémentaire couramment utilisée en biologie clinique. Elle est fondée sur l'association d'une source d'ions formée d'une torche à plasma entretenue par couplage inductif et d'un spectromètre de masse, qui permet la séparation des ions générés en fonction de leur masse et de leur énergie. Elle permet la détection simultanée de la plupart des éléments métalliques et métalloïdiques (une quarantaine en pratique). C'est une technique extrêmement sensible permettant de déterminer les concentrations d'analytes jusqu'au nanogramme par litre, rapide, adaptée à l'utilisation en série sur différents types d'échantillons biologiques. Son utilisation requiert une bonne connaissance des différents types d'interférences, qu'elles soient spectrales ou non spectrales. Elle est notamment utilisée pour le dosage des métaux les plus importants en biochimie clinique, le cuivre, le zinc et le sélénium, mais également en toxicologie et pharmacologie cliniques. Dans cette revue, nous présenterons les grands principes de réalisation des dosages, ainsi que les différents appareillages proposés actuellement sur le marché.

Mots clés : *spectroscopie de masse à plasma à couplage inductif, matrice, métal, interférence, collision, éléments traces*

Abstract. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) is an analytical technique for inorganic, quantitative, and multi-elemental compounds commonly used in clinical biology. In recent years, it has gradually replaced atomic absorption techniques. It is based on the combination of an ion source formed of an inductively coupled plasma torch by a high-frequency electromagnetic generator, and a mass spectrometer, which allows the separation of ions generated according to their mass and energy. It allows the simultaneous detection of most metal and metalloid elements (about 80, 40 generally). It is extremely sensitive for determining analyte concentrations up to nanograms per liter. ICP-MS is fast and suitable for continued use on different types of biological samples. Its use requires, however, good knowledge of the different types of interferences, whether spectral or non-spectral. This method may require specific adaptations depending on the samples used due to the matrix effect. In this review, we will present the main principles of the realization of dosages, as well as the various devices currently commercialized. It is currently used for the determination of the most critical metals in clinical biochemistry, copper, zinc, and selenium, but also in clinical toxicology and pharmacology.

Key words: *inductively coupled plasma mass spectroscopy, matrix, metal, interference, collision, trace elements*

Article reçu le 11 décembre 2018,
accepté le 5 septembre 2019

Correspondance : K. Peoc'h
<katell.peoch@aphp.fr>

La spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) est une technique analytique qui effectue une analyse multi-élémentaire des métaux et métalloïdes avec une excellente sensibilité. L'ICP-MS utilise un plasma d'argon (ICP) comme source d'ionisation et un spectromètre de masse (MS), généralement avec un filtre de masse quadripolaire, pour séparer les ions produits.

L'ICP-MS permet de mesurer simultanément la plupart des éléments du tableau périodique de masse comprise entre 7 et 250 (Li à U) [1] et de déterminer les concentrations d'analytes jusqu'au nanogramme par litre ou parties par trillion (ppt). Ces éléments sont qualifiés d'éléments traces, en raison des faibles ou modestes quantités dans lesquelles ils sont retrouvés en condition physiologique. Ses domaines d'application sont multiples et comprennent l'analyse environnementale, celle des produits de santé, de l'industrie chimique et agro-alimentaire, et naturellement la biologie clinique [2].

L'analyse peut être quantitative ou semi-quantitative. Les principales difficultés liées à l'utilisation de cette technique sont d'une part, la préparation des échantillons ainsi que la prévention des contaminations environnementales et, d'autre part, la présence d'interférences liées soit à la matrice, soit aux ions eux-mêmes et à leurs composés [3]. L'objectif de cette revue est de présenter les grands principes analytiques de l'ICP-MS et d'évoquer les principaux problèmes posés lors de la mise en place d'un examen, ainsi que les principales applications en biologie clinique.

L'ICP-MS

Préanalytique

De nombreux échantillons biologiques, notamment d'origine humaine, peuvent être analysés par ICP-MS [4, 5]. Les dosages peuvent notamment être réalisés sur le sang total, les urines, le plasma, idéalement collecté sur un tube de prélèvement spécifique, mais également le lait, les cheveux et les tissus après dessiccation puis minéralisation. Les solutions sont vaporisées en utilisant un nébuliseur, tandis que les solides peuvent être échantillonnés en utilisant l'ablation au laser, ou soumis à une dessiccation associée à un traitement chimique (minéralisation) [6]. Le protocole type consiste à digérer les tissus, préalablement pesés sur une balance de précision, par des acides ou des bases en chauffant soit dans un four à micro-ondes, soit dans un bain digesteur. Cette phase, encore appelée minéralisation, est plus efficace lorsqu'elle est réalisée dans un milieu clos (réacteur) qui permet une augmentation de pression.

Les acides utilisés pour la préparation en ICP-MS comprennent principalement l'acide nitrique (pour les matrices relativement simples), mais également l'acide

chlorhydrique [7] ou l'acide fluorhydrique (pour les échantillons contenant une teneur élevée en dioxyde de silicium). Du peroxyde d'hydrogène peut également être ajouté dans les échantillons contenant des matières organiques afin d'aider à leur décomposition. Du triton X100 peut également être employé, généralement à une concentration finale de 0,2 % [9]. L'acide nitrique est ajusté pour obtenir une concentration finale comprise en général entre 1 et 3 %. Les réactifs utilisés pour la préparation des échantillons doivent être de qualité ultra-pure et la manipulation doit également faire l'objet d'un soin minutieux pour éviter les contaminations environnementales (préparation des prélèvements sous hotte à flux laminaire, port de gants non poudrés, utilisation d'eau ultra-pure, de scalpels en céramique, de tubes en téflon et en polypropylène, vaisselle à l'acide, etc.). Des essais concluants ont également été menés en utilisant des bases à la place des acides [8]. L'ajout de butanol à 1 % est également préconisé par certains auteurs [9].

Les échantillons solides peuvent également être transformés en aérosols par différentes techniques, comprenant l'ablation laser ou la vaporisation électrothermique. La vaporisation électrothermique utilise des surfaces chaudes (graphite ou métal en général) pour vaporiser les échantillons [10]. L'ablation laser couplée à l'ICP-MS (LA-ICPMS) utilise un couplage avec des rayons lasers émettant en ultra-violet ; le rayon laser balaye la surface de l'échantillon et permet d'analyser de très petits fragments solides (de 2 à 750 μm de diamètre/picogramme voire fentogramme) [11]. Elle permet également de localiser la distribution des éléments dans un échantillon en réalisant des analyses séquentielles.

Le point commun de toutes ces méthodes est que les échantillons sont convertis en aérosol et transportés vers le plasma grâce à un gaz inerte, dont la nature peut varier, mais qui est en général le même que celui de la torche à plasma.

Phase analytique

L'ICP-MS utilise une torche à plasma (ICP) comme source d'ionisation dans lequel est introduit l'échantillon, et un spectromètre de masse (MS) permettant de séparer les ions produits en fonction de leurs charges et de leur masse (*figure 1*).

Ionisation de l'échantillon

Un plasma est constitué d'atomes isolés, à l'état d'équilibre entre leur forme neutre et leur forme ionisée, et d'électrons assurant la neutralité globale du milieu. Les gaz peuvent être échantillonnés directement. On utilise un gaz rare monoatomique, le plus souvent l'argon, mais possiblement l'azote ou l'hélium. Ce gaz doit être abondant, présenter un spectre simple, et ne pas avoir de propension à former des complexes stables avec d'autres éléments chimiques. L'argon est le troisième gaz le plus abondant dans l'atmosphère terrestre,

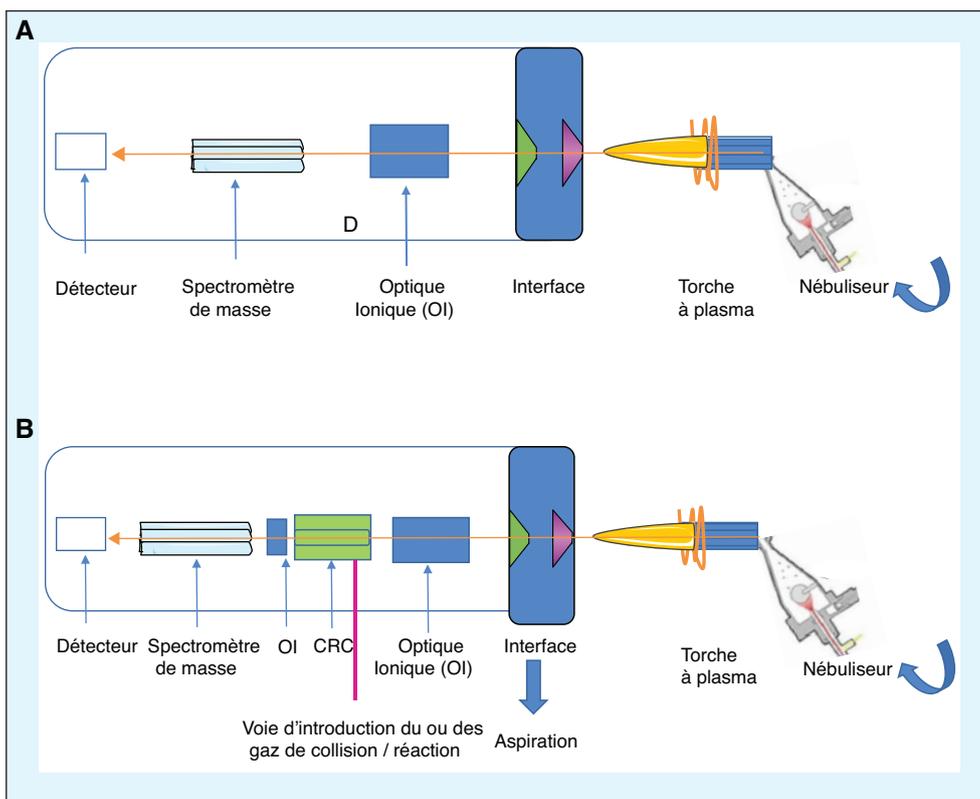


Figure 1. (A) Représentation schématique d'un appareillage d'ICP-MS. De droite à gauche, la partie d'introduction de l'échantillon avec la torche à plasma, interface, la zone du spectromètre de masse et enfin la détection. Le cheminement de l'échantillon est représenté par la flèche orange. (B) Représentation schématique d'un appareillage d'ICP-MS avec cellule de collision/réaction.

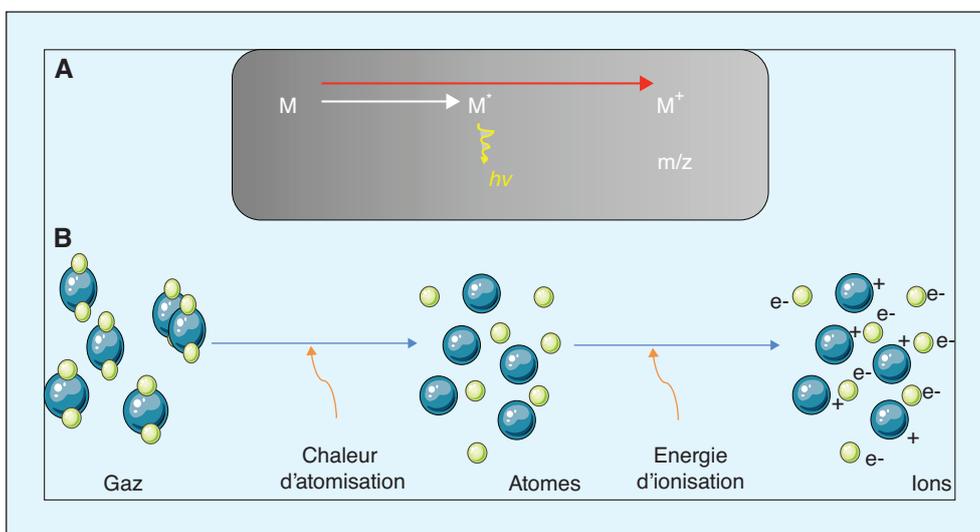


Figure 2. (A) Représentation schématique des états énergétiques par lesquels un élément passe au cours de l'injection dans la torche à plasma. (B) Représentation schématique des différents états physiques par lesquels un élément inorganique passe au cours de l'injection dans la torche à plasma. L'aérosol traverse le plasma très rapidement (quelques millisecondes). Dans ce laps de temps, le plasma sèche, décompose, dissocie, atomise, excite et ionise l'échantillon avec si possible 100 % de conversion en ions monochargés. L'effet matrice affecte l'efficacité de ce processus.

soit environ 1 % de l'atmosphère, et l'abondance naturelle de ce gaz noble monoatomique fait que son coût est modéré ; l'argon est un élément chimiquement inerte, réduisant de ce fait la formation d'ions poly-atomiques, sans pouvoir totalement l'empêcher ; l'énergie d'ionisation de l'argon est élevée (15,76 eV), sa valeur étant supérieure au premier potentiel d'ionisation d'une très grande majorité des éléments chimiques de la classification périodique. L'argon est introduit par une série de tubes de quartz concentriques, ou torche ICP. La torche est située au centre d'une bobine Tesla qui ionise l'argon, et les électrons libres sont accélérés par un champ de fréquence de 27 MHz en général. Les collisions entre les électrons et l'argon génèrent un plasma à très haute température (6 000 à 8 000 °C). Le plasma d'argon est donc constitué d'électrons et d'ions d'argon chargés positivement (figure 2). Le flux d'argon gazeux est généralement 14 à 18 litres par minute.

Le nébuliseur est un dispositif pneumatique qui transforme les liquides en aérosol, les aérosols pouvant alors être entraînés dans le plasma. Dans la chambre de nébulisation, les gouttelettes sont triées selon leur taille, celles d'une taille supérieure à 10 µm étant rejetées. En effet, l'échantillon doit être introduit sous forme finement divisée, afin de permettre l'ionisation finale. Une solution de standard interne (par exemple le rhodium, l'yttrium ou le gallium) est mélangée avec l'échantillon de manière continue.

Les éléments présents dans la solution sont alors injectés dans la torche à plasma. L'entrée dans le plasma de l'échantillon, d'une durée de quelques millisecondes, entraîne une désolvatation (séparation du solvant) suivie d'une vaporisation (passage de l'état liquide à l'état gazeux) de l'échantillon. Celui-ci est instantanément décomposé dans le plasma pour former des atomes individuels, dont certains sont ionisés, ce qui correspond à la phase d'ionisation. La plupart des éléments s'ionisent très efficacement (> 90 %) dans le plasma : 75 éléments comprenant les alcalins, alcalino-terreux, métaux, métalloïdes et lanthanides sont ainsi ionisés. Certains éléments non métalliques à haute énergie d'ionisation ne sont que partiellement ionisés : hydrogène, carbone, azote, oxygène, halogènes, soufre, etc. [12, 13].

Interface et focalisation

Le rôle de l'interface est de prélever les ions au sein du plasma et de les injecter dans le spectromètre de masse. L'interface se compose de deux ou trois périphériques en nickel ou platine en forme d'entonnoirs inversés, appelés cônes. Dans la majorité des systèmes qui comportent deux cônes, une fraction des ions formés traverse des orifices de diamètre décroissant d'environ 1 mm (cône échantillonneur ou *sampler* en anglais), puis un orifice d'environ 0,4 mm (cône écorceur ou *écriteur*, *skimmer* en anglais).

Compte tenu du faible diamètre de l'orifice du cône échantillonneur (autour de 1 mm), la transition de la pression atmosphérique au vide relatif (10⁻⁴ à 10⁻⁸ Pa) est rendue possible grâce à un système de pompage différentiel à trois ou quatre étages. Il en résulte la création d'un jet supersonique en aval de l'orifice du cône échantillonneur. Afin de refocaliser les ions sur l'axe d'entrée du spectromètre de masse, d'homogénéiser leurs énergies cinétiques et d'arrêter les espèces neutres et les photons, une optique ionique, constituée de lentilles électrostatiques, est insérée entre l'interface et le spectromètre de masse [12].

La conception à deux cônes nécessite une focalisation en aval du faisceau sortant de la zone d'interface, réalisée grâce à l'utilisation d'une ou plusieurs lentilles ioniques, ou optiques ioniques chargées positivement (OI). Positionnées entre l'interface et le spectromètre de masse, des lentilles ioniques électrostatiques, pièces métalliques portées à différentes tensions, stoppent les photons et les atomes électriquement neutres, et refocalisent le jet d'ions.

Un troisième cône (hyper-écriteur) peut être introduit dans l'interface, réduisant la divergence du faisceau d'ions. Les lentilles ioniques peuvent alors être éliminées de l'instrument dans ce cas.

Cellule de réaction/collision

Une cellule de collision ou de réaction peut être rajoutée après le plasma afin de dissocier certains ions polyatomiques provoquant des interférences isobariques [13]. Les ICP-MS équipés de ce type de système représentent la majorité des ICP-MS actuellement sur le marché. En effet, en l'absence de ces dispositifs, l'analyse d'échantillons dont la matrice est inconnue est souvent délicate. La combinaison d'ions provenant du plasma, du système d'introduction de l'échantillon et de la matrice créent de nombreuses espèces polyatomiques possédant alors un rapport masse sur charge identique à celui d'un analyte d'intérêt.

Les interférents sont mal définis et peuvent varier d'une matrice à l'autre voire d'un échantillon à un autre. Différentes techniques peuvent être utilisées pour s'affranchir de ses interférences, notamment le choix d'un isotope moins interféré, les équations de correction, ou la désolvatation de l'échantillon.

Mis au point au début du XXI^e siècle, les ICP-MS avec cellule de collision réaction reposent sur l'existence d'un multipôle placé après les cônes et les lentilles et avant le quadripôle analyseur. Cette cellule contient un gaz tampon (hélium en général) qui peut être associé à un gaz réactionnel (hydrogène, ammoniac, etc.) [14].

Dans une cellule de collision, des gaz peu réactifs (He, Kr) sont ajoutés afin de favoriser les collisions et de dissocier préférentiellement les polyatomes de manière physique. D'autres gaz (H₂, O₂, NH₃, CH₄ ou CO₂) peuvent être introduits en fonction de l'ion d'intérêt, permettant la création

d'une espèce polyatomique spécifique qui décale le rapport masse sur charge électrique m/z de l'analyte hors de la zone d'interférence (voir le paragraphe sur les interférences polyatomiques). Une des limites de ce genre d'approche est la possibilité que le gaz réactif, en plus de réagir avec l'agent interférent, ne réagisse avec d'autres éléments de l'échantillon et ne crée de nouvelles interférences. Par ailleurs, les cellules de collision ont tendance à majorer certains effets matrices et de rendre plus complexes les mesures de rapport isotopiques.

Actuellement, les appareils équipés d'une cellule de collision/réaction sont majoritaires, en raison de l'intérêt de ces cellules pour la diminution des interférences polyatomiques.

Spectromètre de masse (MS)

Les ions focalisés par l'interface sont ensuite dirigés vers un analyseur de masse usuellement quadripolaire qui sépare les ions en fonction de leur rapport masse/charge (m/z). Les spectromètres de masse se caractérisent par leur pouvoir de résolution ou capacité à séparer deux ions ayant des rapports m/z très proches. Le spectromètre de masse sépare les ions chargés les uns des autres en masse, servant de « filtre de masse ».

Deux principales catégories de spectromètres de masse sont utilisées : les quadripôles (ICP-MS quadripolaires simple ou triple) et les spectromètres haute résolution (HR).

Les ICP-MS à simple filtre quadripolaire sont le plus couramment utilisés en biologie médicale du fait de leur coût relativement modéré et de leur très bonne sensibilité. Les spectromètres de masse quadripolaires sont composés de quatre barres parallèles disposées de façon longitudinale et reliées électriquement entre elles par paires opposées. Une tension continue, positive ou négative et avec une intensité absolue identique, est appliquée à chaque paire. Une tension alternative est appliquée à l'ensemble des barres. Les barres opposées présentent donc un potentiel identique et les barres adjacentes un potentiel opposé. Les ions issus de l'interface pénètrent au centre des barres et suivent une trajectoire hélicoïdale qui est stable ou instable selon leur rapport m/z . Seuls les ions présentant une trajectoire stable peuvent atteindre le détecteur. La variation des tensions continues et alternatives permet de sélectionner les rapports m/z envoyés vers le détecteur. Le quadripôle agit de ce fait comme un filtre à ions. Pour couvrir toute la gamme de masse, le système électronique de pilotage modifie rapidement les conditions du quadripôle pour permettre le passage de différents ions de rapport masse/charge. Les simples quadripôles sont particulièrement adaptés aux analyses de biologie de routine.

Les triples quadripôles permettent de présélectionner des éléments d'une masse donnée dans le premier quadripôle, de faire réagir en présence d'un gaz réactionnel

les ions sélectionnés dans le second quadripôle, et de mesurer l'isotope d'intérêt dans le dernier quadripôle. Les triples quadripôles permettent un gain de sensibilité, mais également de travailler dans des matrices complexes, en contournant les interférences. Ces appareillages présentent des propriétés prometteuses en pratique clinique, du fait de leur possibilité de contourner les interférences matricielles à un coût inférieur à l'ICP-MS de haute résolution.

Une des particularités des appareillages en triple quadripôle est la possibilité de réaliser également des analyses en simple quadripôle, afin de diminuer le temps de traitement des échantillons si la méthode de détection ne l'exige pas. Les ICP-MS HR sont particulièrement adaptés à l'analyse des rapports isotopiques et permettent un gain majeur de résolution, permettant de séparer des espèces polyatomiques de même masse et de résoudre totalement les interférences isobares. Par exemple, ils sont capables de différencier le ^{56}Fe du complexe $^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}$ (interférence polyatomique) et de séparer le ^{58}Fe du ^{58}Ni (interférences isobariques). Ils associent un secteur électrostatique (filtre en énergie) et un secteur magnétique (filtre de masse) [15]. Le secteur électrostatique, constitué d'un condensateur cylindrique, dévie les ions en fonction de leur énergie cinétique. Le secteur électromagnétique sélectionne l'ion analysé en fonction du rapport masse sur charge électrique m/z . Ce principe de double focalisation permet de limiter la dispersion énergétique des ions à la sortie du plasma et d'optimiser le trajet des ions jusqu'aux détecteurs. Les systèmes à haute résolution peuvent être équipés d'un seul détecteur (haute résolution ou HR) ou d'une série de détecteurs parallèles (multi-collecteurs ou MC).

Une technologie de détecteur est principalement utilisée en sortie du spectromètre de masse : les multiplicateurs d'électrons. Les données sont collectées et stockées via une interface informatique.

Traitement des données

Le logiciel d'interface traduit les comptages ioniques mesurés par le détecteur en informations lisibles par l'opérateur. L'ICP-MS peut fournir des données semi-quantitatives, quantitatives, des analyses de dilution isotopique et des rapports isotopiques. Le signal est traduit en nombre d'impulsions (nombre de coups). Pour un isotope donné, le nombre d'ions mesurés permet de calculer directement la concentration de l'élément analysé grâce à un logiciel de traitement quantitatif et qualitatif de l'enregistrement. Les nombres de coups sont convertis en concentrations grâce à l'utilisation de deux types de calibrations : soit « classique » en milieu aqueux, soit faisant appel à la méthode des ajouts dosés utilisée lorsque les effets de matrice sont importants. La mesure quantitative est obtenue en rapportant le nombre de coups à ceux observés pour différentes dilutions d'une solution multi-élémentaire. Différentes solutions compre-

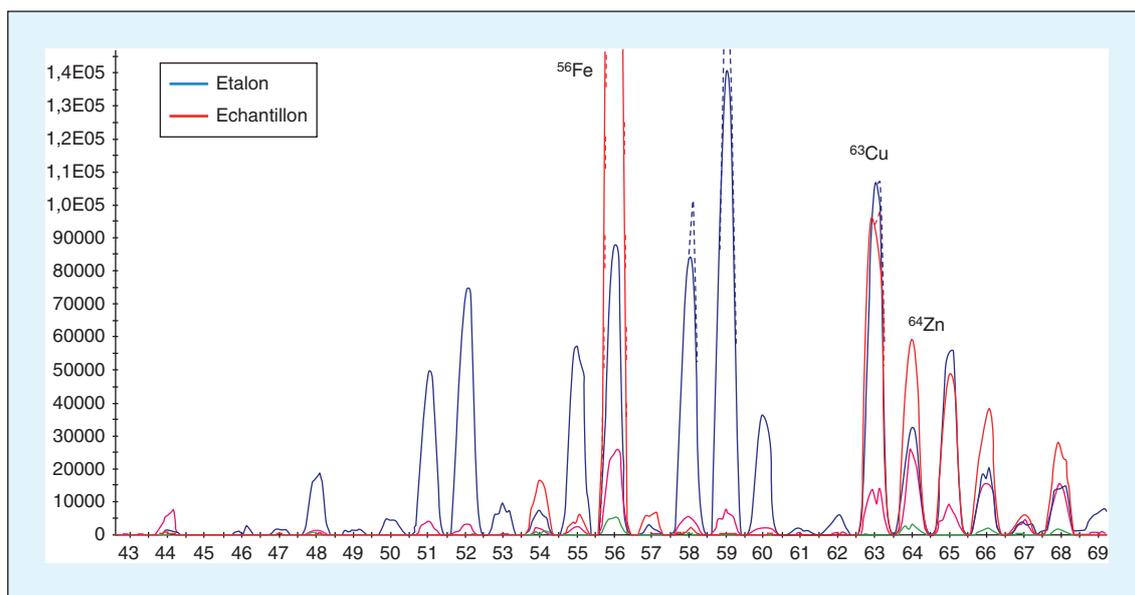


Figure 3. Exemple de fragment de spectre multi-élémentaire présentant le spectre entre les masses atomiques de 40 à 70 réalisé sur un minéralisat de foie. L'analyse par ICP-MS après minéralisation d'un tissu permet d'obtenir un profil semi-quantitatif des différents métaux et métalloïdes. Le profil obtenu pour un étalon multi-élémentaire est superposé à celui de l'échantillon à analyser. Un certain nombre d'isotopes sont identifiables dans l'échantillon, incluant notamment le ^{56}Fe et le ^{63}Cu .

nant un nombre variable d'éléments peuvent être ainsi utilisées. Des contrôles de qualité internes de concentrations connues sont dosés en parallèle et permettent de valider les dosages. Des contrôles de qualité externe sont également commercialisés et permettent de vérifier l'exactitude des méthodes.

Les résultats peuvent être générés sous forme de rapports personnalisés ou transférés vers un système de gestion de l'information de laboratoire.

Type d'analyses

Spectre ICP-MS ou analyse semi-quantitative

Cette approche permet une analyse rapide de la composition totale des éléments et permet l'établissement d'un profil métallomique (figure 3).

L'instrument est calibré à l'aide d'une solution unique contenant quelques éléments. L'analyse semi-quantitative fournit un profil des éléments présents dans un échantillon et les concentrations approximatives de chaque élément. La plupart des éléments ont plus d'un isotope et chaque isotope a une masse spécifique. Le cuivre (Cu) par exemple, a deux isotopes : ^{63}Cu avec 34 neutrons et ^{65}Cu avec 36 neutrons dans le noyau. Le spectre de masse du cuivre se compose par conséquent de deux pics, la masse 63 et la masse 65. Le rapport naturel des différents isotopes d'un élément est constant dans la nature.

L'analyse semi-quantitative peut également fournir des informations sur les autres éléments présents dans un échantillon pouvant provoquer des interférences et affecter les résultats. Le logiciel compare le spectre mesuré de l'échantillon inconnu aux empreintes isotopiques connues pour chaque élément et la réponse en masse de l'instrument. Lorsqu'une correspondance est obtenue, l'élément est identifié et la concentration estimée en comparant le signal mesuré à un fichier de données stocké pour cet élément.

Analyse quantitative

L'ICP-MS détermine avec précision la quantité d'un élément spécifique dans le matériau analysé. Dans une analyse quantitative, la concentration de chaque élément est déterminée en comparant les comptages mesurés pour un isotope sélectionné à une courbe d'étalonnage externe générée pour cet élément. Les étalons de calibration liquides sont préparés pour établir la courbe d'étalonnage, avec ou sans ajout de matrice (technique des ajouts dosés).

Les échantillons inconnus sont ensuite analysés et les intensités du signal sont comparées à la courbe d'étalonnage pour déterminer la concentration de l'échantillon. Au préalable, le dosage pour être quantitatif, devra être raccordé à un matériel de référence, si toutefois celui-ci est disponible. Par ailleurs, si les dosages sont réalisés à partir de tissus, la concentration doit être rapportée à la masse de tissus après dessiccation.

Rapport isotopique

Les instruments ICP-MS mesurent des isotopes spécifiques d'un élément, le rapport de deux isotopes ou plus peut donc être déterminé. Les déterminations du rapport isotopique sont utilisées dans diverses applications, notamment la datation géologique des roches, la détermination de la source d'un contaminant, les études fondamentales et translationnelles biologiques, ainsi que la spéciation de l'arsenic et du chrome. La détermination de ce rapport est notamment fondée sur un couplage avec la chromatographie liquide haute performance ou CLHP voire de U-CLHP (U pour ultra performance) [16].

Interférences

Les interférences en ICP-MS sont usuellement séparées en interférences spectrales et non spectrales.

Interférences spectrales

Les interférences spectrales comprennent les interférences isobariques, moléculaires (ou polyatomiques) et les interférences dues aux ions doublement chargés [4].

Les interférences isobariques pures sont observées lorsque les isotopes de deux éléments distincts possèdent une différence de masse que la résolution spectromètre de masse ne peut pas discriminer. Ce type d'interférence concerne les isotopes de masse égale des différents éléments. Il s'agit par exemple des interférences du ^{58}Fe sur ^{58}Ni , du ^{64}Ni sur ^{64}Zn , du ^{48}Ca sur ^{48}Ti . Ce type d'interférence est évité en choisissant d'autres isotopes d'analytes non interférés, s'ils sont disponibles. Compte tenu de l'abondance naturelle des isotopes de tous les éléments, il est possible de corriger les interférences isobariques en mesurant l'intensité d'un autre isotope de l'élément interférant et en appliquant le facteur correctif approprié de l'intensité de l'isotope interféré.

Les interférences polyatomiques résultent de la combinaison d'ions présents dans le plasma ou la matrice (argon, oxygène, hydrogène, azote, carbone...) avec l'élément à analyser [17]. Ces interférences sont d'autant plus importantes et problématiques que l'analyte est présent en faible concentration dans l'échantillon. Les exemples suivants peuvent être cités : $^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}$ sur ^{56}Fe , $^{47}\text{Ti}^{16}\text{O}$ sur ^{63}Cu , $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}$ sur ^{75}As , $^{40}\text{Ar}2$ sur ^{80}Se . Elles peuvent être contournées en utilisant des isotopes non interférés ou en utilisant des cellules de collision/réaction [18].

Les interférences dues aux ions doublement chargés sont liées à l'existence pour certains métaux d'un second potentiel d'ionisation. Des ions mono- ou polyatomiques doublement chargés peuvent ainsi être observés. Leur rapport masse sur charge m/z , égal à la moitié de la valeur attendue, est alors susceptible d'interférer sur un autre

isotope. C'est le cas par exemple du $^{138}\text{Ba}^{2+}$ susceptible d'interférer sur $^{69}\text{Ga}^{+}$ ou de $^{238}\text{UO}^{2+}$ sur $^{127}\text{I}^{+}$. Le potentiel d'ionisation de l'argon n'est pas assez élevé pour produire des ions à double charge de la plupart des éléments, limitant ainsi leur nombre.

Afin d'éliminer les interférences spectrales, les ICP-MS actuels sont le plus souvent équipés de cellules de collisions/réaction. Afin de limiter l'apparition de produits de réactions secondaires lors des processus réactionnels ou collisionnels et de réduire le bruit de fond spectral, un filtre supplémentaire, discriminant en énergie ou en masse, complète généralement les cellules de collisions/réactions.

Interférences non spectrales

La présence de composants matriciels abondants et facilement ionisables peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'ionisation des analytes, entraînant une perte de sensibilité. Ces effets peuvent être réduits par dilution de l'échantillon [19].

Des effets de charge entre des ions de masse moléculaire élevée de matrice abondants (par exemple le Ca dans les tissus osseux) et des ions d'analytes peuvent également entraîner une diminution des intensités du signal de l'analyte. Ces effets doivent être systématiquement évalués lors de dosages sur une nouvelle matrice, et peuvent être corrigés ou minimisés par des ajouts dosés et/ou l'utilisation de dilutions importantes des échantillons. Le colmatage des orifices dans l'un ou l'autre des cônes d'interface peut également poser problème lorsque des échantillons ayant un contenu élevé en solides dissous totaux sont analysés.

Exemples d'applications de l'ICP-MS en biologie clinique

Le dosage simultané d'un grand nombre de métaux, ou profilage métallomique, bien que possible et utile à des fins exploratoires [20], n'a pas à ce jour d'application clinique validée. *A contrario*, l'ICP-MS est couramment utilisée dans les laboratoires de biologie clinique dans le cadre d'indications ciblées, principalement en biochimie et en toxicologie et/ou pharmacologie [21]. Elle a remplacé dans un certain nombre d'indications les spectromètres d'absorption atomique, et présente des performances supérieures à celles de l'ICP couplée à un spectromètre à émission optique ou ICP-OES, dont les limites de détection sont de l'ordre du microgramme/L (tableau 1) [22]. La SAA est toutefois toujours utilisée en pratique clinique dans le cadre d'analyses mono-élémentaires, et peut présenter un intérêt en cas de matrice complexe (érythrocytes notamment). En biochimie clinique, en dehors de rares pathologies héréditaires [23] (acrodermatite entéropathique associée à un

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques et des performances des différentes techniques utilisées pour la détection de métaux en pratique clinique.

	SAA-F	SAA-ET	ICP-OES	ICP-MS
Limite de détection (LDD) ($\mu\text{g/L}$)	1 000 - 1	0,1 - 0,01	5 - 0,03	10^{-2} - 10^{-5}
Nombre d'éléments déterminables avec une LDD < 10 $\mu\text{g/L}$	24	46	55	> 60
Cadence d'analyse	1 élément en 15 secondes	1 élément en 4 minutes	1 à 60 éléments en 2 minutes	1 à 60 éléments en 2 minutes
Étendue de la gamme de mesure	10^3	10^2	10^6	10^8
Interférences spectrales	Très peu	Très peu	Beaucoup	Peu
Interférences matricielles	Beaucoup	Beaucoup	Très peu	Peu
Volume échantillon	Important	Faible	Moyen	Moyen/Faible
Analyse isotopique	Non	Non	Non	Oui
Développement de méthode	Facile	Difficile	Facile	Modérément facile

SAA-F : spectrométrie d'absorption atomique en flamme ; SAA-ET : spectrométrie d'absorption atomique électrothermique ; ICP-OES : spectrométrie d'émission optique à couplage inductif ; ICP-MS : spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif ; LDD : limite de détection ; S : seconde.

déficit en zinc, maladies de Keshan et de Kashin-Beck, associées à des carences profondes en sélénium, par exemple), le dosage plasmatique de zinc et de sélénium plasmatiques est préconisé chez les patients présentant des troubles nutritionnels, recevant une nutrition parentérale, présentant une malabsorption digestive, ou une mucoviscidose. Le dosage de sélénium, constituant essentiel de nombreuses enzymes anti-oxydantes et des sélénoprotéines est également recommandé dans le cadre du suivi de chirurgie bariatrique, celui de zinc chez les patients hémodialysés présentant des signes cliniques de carences [24].

Le dosage de cuivre plasmatique est indiqué chez ces mêmes patients, mais participe également au diagnostic et au suivi de la maladie de Wilson (maladie de surcharge en cuivre) et du syndrome de Menkes (associée à une carence en cuivre). Le dosage correspond à la fois au cuivre libre et lié à la céruloplasmine. Le dosage de cuivre urinaire sur les urines de 24 heures est également préconisé lors du suivi de la maladie de Wilson [25, 26]. L'hypercuprurie est notamment constante dans les formes neurologiques.

Des dosages tissulaires de cuivre et de fer, le plus souvent sur biopsie hépatique, peuvent être réalisés, principalement en cas d'examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) non contributifs ou contre-indiqués ; il s'agit dans ce cas de doser le cuivre dans le cadre d'un bilan de maladie de Wilson, ou bien le fer dans le cadre de surcharges martiales, génétiques ou secondaires.

Différents métaux peuvent être recherchés en toxicologie clinique, en médecine légale et du travail (plomb, aluminium, mercure, arsenic, etc.) afin de rechercher une intoxication professionnelle ou environnementale [27-30]. L'exposition au plomb est notamment recherchée en cas d'exposition professionnelle, mais également chez l'enfant, notamment vivant dans des conditions sociales défavorisées et dans des logements vétustes.

Dans de rares indications, des dosages de chrome ou de cobalt peuvent être réalisés dans le cadre de suspicion d'intoxication chronique chez des patients de chirurgie portant du matériel prothétique et pour lesquels on suspecte un relargage de ce matériel [30, 31].

Par ailleurs, le dosage plasmatique de platine peut être réalisé dans le cadre du suivi de traitements anticancéreux à base de dérivés de platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine) [32]. Pour ces médicaments, une corrélation entre pharmacocinétique et l'activité et la toxicité ont été montrées avec la forme libre de platine (non liée aux protéines) [33]. Le dosage peut également être préconisé dans le suivi d'exposition professionnelle.

Les sels de lithium sont utilisés dans le traitement des troubles bipolaires. Ces sels présentent une faible marge thérapeutique associée à une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle de réponse, rendant nécessaire le suivi des concentrations plasmatiques [34]. L'intérêt de la détermination des concentrations intraérythrocytaire, bien que largement répandue, est débattu [35].

D'autres applications sont à prévoir dans les années à venir, notamment au vu de l'utilisation du gadolinium comme agent de contraste en IRM et de sa toxicité, notamment chez l'insuffisant rénal [36], et de l'intérêt d'étudier le relargage des implants métalliques (implants dentaires, stents par exemple) [37]. L'ICP-MS est enfin un outil parfaitement adapté à la caractérisation et à la quantification des nanoparticules [38].

Conclusion

La technique ICP-MS est une technique rapide, sensible, permettant la quantification des éléments inorganiques. Son champ d'application en biologie clinique est important.

La maîtrise des aspects préanalytiques et analytiques est cependant le prérequis à son utilisation.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Beauchemin D. Inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Chem* 2004; 76(12): 3395-416.
2. Krachler M, Irgolic KJ. The potential of inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) for the simultaneous determination of trace elements in whole blood, plasma and serum. *J Trace Elem Med Biol* 1999; 13(3): 157-69.
3. Ammann AA. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS): a versatile tool. *J Mass Spectrom* 2007; 42(4): 419-27.
4. Labat L, Dehon B, Lhermitte M. Rapid and simple determination of selenium in blood serum by inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS). *Anal Bioanal Chem* 2003; 376(2): 270-3.
5. Cesbron A, Sausseureau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Gouille J-P. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol* 2013; 37(7): 401-5.
6. Vanhoe H. A review of the capabilities of ICP-MS for trace element analysis in body fluids and tissues. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1993; 7(3): 131-9.
7. Ashoka S, Peake BM, Bremner G, Hageman KJ, Reid MR. Comparison of digestion methods for ICP-MS determination of trace elements in fish tissues. *Anal Chim Acta* 2009; 653(2): 191-9.
8. Lu Y, Kippler M, Harari F, Grandér M, Palm B, Nordqvist H, et al. Alkali dilution of blood samples for high throughput ICP-MS analysis-comparison with acid digestion. *Clin Biochem* 2015; 48(3): 140-7.
9. Labat L, Dehon B, Dhorne C, Lhermitte M. Dosage de métaux par ICP-MS dans différents milieux biologiques. *Ann Toxicol Anal* 2003; 15(4): 281-6.
10. Aramendía M, Resano M, Vanhaecke F. Electrothermal vaporization-inductively coupled plasma-mass spectrometry: A versatile tool for tackling challenging samples. *Anal Chim Acta* 2009; 648(1): 23-44.
11. Becker JS, Zoriy M, Matusch A, Wu B, Salber D, Palm C, et al. Bioimaging of metals by laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS). *Mass Spectrom Rev* 2010; 29(1): 156-75.
12. Moesh C. Utilisation de l'ICP-MS en biologie clinique. *Ann Toxicol Anal* 2007; 19(1): 11-21.
13. Apostoli P. Elements in environmental and occupational medicine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 778(1-2): 63-97.
14. Tanner SD, Baranov VI, Bandura DR. Reaction cells and collision cells for ICP-MS: a tutorial review. *Spectrochim Acta* 2002; 57(9): 1361-452.
15. Kershishnik MM, Kalamegham R, Ash KO, Nixon DE, Ashwood ER. Using ¹⁶O₃Cl to correct for chloride interference improves accuracy of urine arsenic determinations by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Clin Chem* 1992; 38(11): 2197-202.
16. Albaredo F, Télouk P, Balter V, Bondanese VP, Albalat E, Oger P, et al. Medical applications of Cu, Zn, and S isotope effects. *Metallomics* 2016; 8(10): 1056-70.
17. Lecompte Y, Bohand S, Laroche P, Cazoulat A. Interest and limits of inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) for urinary diagnosis of radionuclide internal contamination. *Ann Biol Clin (Paris)* 2013; 5-6(3): 269-81.
18. Paucot H, Potin-Gautier M. ICP-MS : couplage plasma induit par haute fréquence -spectrométrie de masse. *Techniques de l'ingénieur* 2010; P2720(2): 1-12.
19. Paucot H. Les dispositifs de collision/réaction en ICP-MS : revue descriptive et modes de fonctionnement. *Spectra Anal* 2006; 252: 23-7.
20. Dams RFJ, Goossens J, Moens L. Spectral and non-spectral interferences in inductively coupled plasma mass-spectrometry. *Mikrochim Acta* 1995; 119(3-4): 277-86.
21. González-Domínguez R, García-Barrera T, Gómez-Ariza JL. Characterization of metal profiles in serum during the progression of Alzheimer's disease. *Metallomics* 2014; 6(2): 292-300.
22. Goullé J-P, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, et al. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. *Forensic Sci Int* 2005; 153(1): 39-44.
23. Bolann BJ, Rahil-Khazen R, Henriksen H, Isrenn R, Ulvik RJ. Evaluation of methods for trace-element determination with emphasis on their usability in the clinical routine laboratory. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(4): 353-66.
24. Ferreira CR, Gahl WA. Disorders of metal metabolism. *Transl Sci Rare Dis* 2017; 2(3-4): 101-39.
25. Tonelli M, Wiebe N, Bello A, Field CJ, Gill JS, Hemmelgarn BR, et al. Concentrations of trace elements and clinical outcomes in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(6): 907-15.
26. Maladie de Wilson Protocole national de diagnostic et de soins [Internet]. 2008. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_wilson_web_revu_afsaps.pdf.
27. Huang L, Yu X, Zhang J, Liu X, Zhang Y, Jiao X, et al. Metal element excretion in 24-h urine in patients with Wilson disease under treatment of d-penicillamine. *Biol Trace Elem Res* 2012; 146(2): 154-9.
28. Tanaka T, Hara K, Tanimoto A, Kasai K, Kita T, Tanaka N, et al. Determination of arsenic in blood and stomach contents by inductively coupled plasma/mass spectrometry (ICP/MS). *Forensic Sci Int* 1996; 81(1): 43-50.
29. Trzcinka-Ochocka M, Brodzka R, Janasik B. Useful and fast method for blood lead and cadmium determination using ICP-MS and GF-AAS; validation parameters. *J Clin Lab Anal* 2016; 30(2): 130-9.
30. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, Labat L, Leroyer A. 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): 341-63.
31. Sampson B, Hart A. Clinical usefulness of blood metal measurements to assess the failure of metal-on-metal hip implants. *Ann Clin Biochem* 2012; 49(2): 118-31.
32. Cieslak W, Pap K, Bunch DR, Reineks E, Jackson R, Steinle R, et al. Highly sensitive measurement of whole blood chromium by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Clin Biochem* 2013; 46(3): 266-70.

33. Brouwers EEM, Tibben MM, Rosing H, Hillebrand MJX, Joerger M, Schellens JHM, *et al.* Sensitive inductively coupled plasma mass spectrometry assay for the determination of platinum originating from cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin in human plasma ultrafiltrate. *J Mass Spectrom* 2006 ; 41(9) : 1186-94.
34. Bardina C, Huet E, Tafzi N, Declèves X. Intérêt du dosage du platine en cancérologie clinique. *Rev Francoph Lab* 2007 ; 2007(390) : 57-61.
35. Vodovar D, El Balkhi S, Curis E, Deye N, Mégarbane B. Lithium poisoning in the intensive care unit: predictive factors of severity and indications for extracorporeal toxin removal to improve outcome. *Clin Toxicol* 2016 ; 54(8) : 615-23.
36. Balkhi SE, Megarbane B, Poupon J, Baud FJ, Galliot-Guilley M. Lithium poisoning: Is determination of the red blood cell lithium concentration useful ? *Clin Toxicol* 2009 ; 47(1) : 8-13.
37. Layne KA, Dargan PI, Archer JRH, Wood DM. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae - A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents: Gadolinium deposition. *Br J Clin Pharmacol* 2018 ; 84(11) : 2522-34.
38. Matusiewicz H. Potential release of in vivo trace metals from metallic medical implants in the human body: from ions to nanoparticles—a systematic analytical review. *Acta Biomater* 2014 ; 10(6) : 2379-403.