

UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE : *MIPEGE 534*

Laboratoire de l'Institut de Physique Nucléaire d'Orsay

DISCIPLINE PHYSIQUE

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue le 8 Octobre 2013

par

Manale NOUN

Interaction agrégats-surface. Spectrométrie de masse par temps de vol et application analytique à des études sur des médicaments et sur la météorite Paris

Directeur de thèse :	M. Serge Della-Negra	Directeur de recherche (IPNO, Université Paris-Sud)
Co-directeur de thèse :	M. Bilal Nsouli	Directeur de recherche (CLEA, Liban)
<u>Composition du jury :</u>		
<i>Rapporteurs :</i>	M. Emile A. Schweikert	Professeur (Texas A&M University)
	M. Arnaud Delcorte	Professeur (Université Catholique de Louvain)
<i>Examineurs :</i>	M. Jean-Pierre Bibring	Professeur (Université Paris-Sud)
	M. Alain Brunelle	Directeur de recherche (ICSN, Gif /Yvette)
	M. Louis Le Sergeant d'Hendecourt	Directeur de recherche (IAS,Orsay)
	M. Thomas Calligaro	Ingénieur de recherche (C2RMF, le Louvre Paris)
<i>Membres invités :</i>	M. Jean Paul Thomas	Directeur de recherche émérite (IPNLyon)

A Jihad. A Jurduck

A BOBO...

« Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre »

Marie Curie

« Science sans conscience n'est que ruine de l'âme »

François Rabelais

Remerciements

Rien ne serait plus sincère qu'un Merci du fond du cœur.

Je remercie du fond du cœur mes directeurs de thèse qui m'ont offert de leur temps, leurs expériences et connaissances pour m'aider à réaliser ce travail.

Je suis très reconnaissante à mon directeur de thèse, le Docteur Serge Della-Negra pour les conseils précieux et la direction de mes travaux. Merci pour le temps passé pour faire les expériences ensemble, pour le temps de discussions autour les résultats, pour le temps passé à m'apprendre une logique scientifique et à me montrer comment est la vraie science, pour sa patience et pour tous les encouragements. Merci beaucoup...

Merci très cordialement à mon co-directeur de thèse Monsieur le Professeur Bilal Nsouli pour m'avoir placée au début du chemin de la recherche scientifique, merci de son aide pour réaliser mes rêves et pour construire mon avenir professionnel, merci de m'avoir guidée, conseillée, merci pour la confiance qu'il m'a accordée et pour toutes les discussions scientifiques précieuses.

Je suis très reconnaissante à Messieurs les Professeurs. Emile A Schweikert et Arnaud Delcorte, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse. J'adresse également mes grands remerciements à Messieurs Jean-Pierre Bibring, Alain Brunelle, Louis d'Hendrecourt, Thomas Calligaro et Jean Paul Thomas pour avoir accepté d'être membres de jury de ma thèse.

Je remercie l'Institut de Physique Nucléaire d'Orsay, l'Université Paris-Sud et la Commission Libanaise de l'Energie Atomique qui m'ont

accueillie. Ainsi, je remercie cordialement l'Institut d'Astrophysique Spatiale d'Orsay, le Centre de Recherche et de Restauration des Musées de France au Louvre et le Synchrotron SOLEIL pour leur accueil et pour la collaboration efficace et agréable.

Je remercie également le CNRS libanais en la personne de son secrétaire générale le docteur Mouin Hamzé et l'Agence Universitaire de la Francophonie « AUF » qui m'ont accordé la bourse de mes études. Bien sûr je n'oublie pas l'aide de l'Agence International de l'Energie Atomique « AIEA ».

Egalement, je remercie très cordialement le Docteur Charles Tabet du CNRS-L et le Docteur Toufic Wehbe et Mme. Catinca Birna de l'AUF qui m'ont suivi administrativement au cours de mes trois ans de thèse.

Je remercie cordialement le Docteur Edmond Fadel, le directeur de la société Mediphar-Liban qui est intéressé par notre approche de contrôle qualité des médicaments et nous a fourni les produits pharmaceutiques qui ont servi pour réaliser notre étude.

J'adresse un grand merci au Docteur Mohamad Roumie pour son aide et conseils remarquables pour l'analyse de la météorite Paris.

Je n'oublierais jamais de remercier le Docteur Maher Soueidan pour son aide précieuse durant ma thèse.

Je tiens à remercier chaleureusement, cordialement et infiniment Michèle Pautrat qui m'a accompagnée, conseillée, aidée et corrigée mes travaux tout le long de mes trois années de thèse.

Bien sûr que je n'oublierai pas les discussions précieuses avec Joël Depauw durant ma première année de thèse autour de Tancrède. Merci bien pour tous les conseils et l'expertise qu'il m'a passés.

Je remercie tiens à remercier Evelyne Cottereau pour toutes les remarques et conseils précieux. Merci pour ton aide et encouragement.

Je remercie très cordialement Donia Baklouti, Rosario Brunetto et Michael Eller pour toutes les discussions autour de la météorite Paris. Merci bien pour vos aides et conseils.

Egalement, je tiens à remercier le docteur Farouk Jaber, M. Khaled Hawary, M. Wissam Zeidan, Mme. Samia El Mokh, M. Radwan Sidawi et Alice Bejjani pour leurs aides durant mes travaux de thèse.

C'est sûr que je n'oublierai jamais Madame Françoise Le Hegarat et Monsieur Phillippe Pillias qui m'ont bien accueilli dans leur maison et se sont comportés comme ma famille. Merci pour tous les encouragements et les conseils.

J'adresse un grand merci à ma mère, ma belle-mère, Claude Cabot et mes autres amis spécialement Carole « Corelli », Pascale, Flora, Rafka et Paola qui ont su chacun à sa façon de contribuer efficacement à ce travail par leur perpétuel encouragement.

Enfin, je présente mes excuses à toute personne qui m'a aidé directement ou indirectement et que j'ai oublié de remercier.

Table des matières

Introduction	13
Chapitre I : Etat de l'art.....	19
1. L'analyse de surface par bombardement ionique et spectrométrie de masse couplée à l'imagerie ionique et moléculaire.....	20
1.1. Historique.....	20
1.2. Analyses de molécules biologiques : PDMS, SIMS FAB, LSIMS, MALDI et ESI.....	22
1.3. Imagerie 2D et 3D.....	26
2. Analyse des médicaments.....	27
2.1. Contexte.....	27
2.2. PrednisoneTM.....	31
2.3. FludiniumTM.....	32
3. Analyse des météorites	33
3.1. Contexte.....	33
3.2. Production d'analogues et analyses	35
3.3. La météorite Paris	36
Chapitre II : Dispositifs expérimentaux	40
1. Tancrede.....	41
1.1. Source ECR.....	42
1.2. Extraction et focalisation	44
1.3. Chambre d'analyse EDEN.....	46
1.4. Spectromètre de masse par temps de vol	46
1.5. Détecteur des ions secondaires.....	48
1.6. Détection et Acquisition de données	50
2. Prototype d'OrtoFIB d'Orsay Physics.....	52
2.1. Source LMIS.....	52
2.2. Sélection en masse	53
2.3. Spectromètre de masse.....	55
3. Analyseur ION TOF V.....	57
3.1. LMIG.....	58
3.2. Principe du filtre de masse électrodynamique.....	61
3.3. Spectromètre de masse par temps de vol	62
3.4. Flux d'électrons- Compensation de charge.....	64

3.5.	Source des agrégats d'argon « GCIB »	65
3.6.	Gestion du vide et du porte-échantillons	68
3.6.1.	Système de vide.....	68
3.6.2.	Porte-échantillons-Navigation.....	70
3.7.	Alignement-laser	70
3.8.	Images ioniques	71
4.	Echantillons	71
4.1.	Cibles de caractérisation (Calixarène, météorite et billets de banque)	71
4.1.1.	Calixarène.....	71
4.1.2.	Micrométéorite.....	72
4.1.3.	Billets de banque.....	72
4.1.4.	Post-it TM	73
4.2.	Préparation des échantillons de médicaments	73
4.2.1.	Liquides (dépôts).....	74
4.2.2.	Solides.....	75
4.3.	Météorite Paris et standards	76
4.3.1.	Paris.....	77
4.3.2.	Standards.....	78
Chapitre III : Caractérisation du spectromètre ION TOF V.....		80
1.	Mesure du rendement ionique	81
1.1.	Normalisation et correction de Poisson	81
1.1.1.	Cas du Prednisone TM	84
1.1.2.	Cas du Fludinium TM	85
2.	Temps mort	88
3.	Effet de la compensation de charge par le faisceau d'électrons de basse énergie	88
3.1.	Cas du FludiniumTM	88
3.2.	Cas des billets de banque	91
4.	Pollution et contrôle de la contamination	93
4.1.	Cas du FludiniumTM	95
4.1.1.	Déposition de pollution en fonction des substrats.....	95
4.2.	Cas de la micrométéorite	97
5.	Différence de hauteurs des surfaces analysées	99
5.1.	Mesure de la différence de hauteur d'une impression intaglio sur un billet de 1000 Livres libanaises	101

5.2.	Vérification de la hauteur d'une impression d'un « Point » sur un billet de 1000 Livres Libanaises usagé	103
5.3.	Effet de l'orientation de structure par rapport au faisceau de bismuth sur un billet neuf avec une surface géométrique.	106
5.4.	Analyse d'une poudre de calixarène	111
6.	Caractéristiques de la source d'argon	118
6.1.	Taux de Pulvérisation.	119
6.2.	Analyse de la surface par les faisceaux d'argon.	124
Chapitre IV : Résultats sur les médicaments		126
1.	FludiniumTM	127
1.1.	Paramètres influençant les résultats d'analyse	128
1.1.1.	Influence du support	128
1.1.2.	Métastabilité.	131
1.1.3.	Influence des ions primaires (énergie interne)	134
1.1.4.	Vieillessement des solutions préparées et des poudres de préparation.	136
1.1.5.	Effet de l'humidité.....	141
1.1.6.	Homogénéité en 2D.....	144
1.1.6.1.	Homogénéité du dépôt	144
1.1.6.2.	Homogénéité de la poudre compressée	145
1.1.7.	Homogénéité des poudres en profondeur	148
1.1.7.1.	Bromure de clidinium	148
1.1.7.2.	Trifluopérazine dichloré	150
1.1.7.3.	FludiniumTM	151
1.2.	Résultats pour les solutions déposées	156
1.2.1.	Spectres d'émission positive et négative des deux principes actifs purs.	156
1.2.2.	Courbes d'étalonnage des rapports des principes actifs purs pour les mélanges.....	157
1.3.	Résultats pour les mélanges solides	161
1.3.1.	Résultats pour les mélanges de principes actifs purs.....	161
1.3.1.1.	Emission positive	162
1.3.1.2.	Emission négative	163
1.3.2.	Spectres et courbes d'étalonnages par ajouts dosés de principes actifs dans un médicament dosé.	167
1.3.3.	Différence d'émission positive et négative entre le médicament du commerce et celui préparé au laboratoire	171
2.	PrednisonTM	174

2.1. Spectres et courbes d'étalonnage	174
2.1.1. Spectres d'émission	174
2.1.2. Courbes d'étalonnage	177
2.2. Imageries	179
3. Exploration des médicaments à quatre et cinq principes actifs	181
3.1. Relief™	181
3.2. 1 2 3™	183
3.2.1. Spectres en émission positive	183
3.2.2. Spectres d'émission négative	184
3.2.3. Imagerie.....	185
4. Conclusion	187
Chapitre V : Résultats sur la météorite « Paris ».....	190
1. Analyse en spectroscopie Raman	193
1.1. Principe de la technique	193
1.2. Dispositif expérimental	194
1.3. Résultats de l'analyse	194
1.3.1. Organiques.....	194
1.3.2. Minéraux	196
2. Analyse par spectroscopie infrarouge	197
2.1. Principe de la technique	197
2.2. Dispositif expérimental	198
2.3. Résultats de l'analyse	199
2.3.1. Minéraux	199
2.3.2. Organiques.....	200
3. Résultats d'analyse élémentaire IBA	202
3.1. Principe de la technique et set up	202
3.2. Résultats PIXE	203
3.3. Résultats μ-PIXE	206
3.4. Résultats RBS	210
4. Résultats d'analyse par ToF-SIMS	211
4.1. Nettoyage	211
4.2. Démarche d'analyse	218
4.3. Résultats d'analyse de la zone 1	220
4.3.1. Analyse en surface.....	220

4.3.2.	Pulvérisation avec le canon d'agrégats d'argon	229
4.4.	Résultats de l'analyse de la zone 2	238
4.4.1.	Matière minérale.....	240
4.4.2.	Matière organique : $C_xH_y^\pm$, CN^- et CNO^-	244
5.	Conclusion.....	248
	Conclusion générale	251
	Annexe 1: Standards.....	254
1.	Minéraux	255
1.1.	Calcite.....	255
1.2.	Gypse	257
1.3.	Sulfate de fer III	258
1.4.	Carbonate et hydroxyde de magnésium pentahydraté	259
1.5.	Olivine San Carlos.....	262
2.	PAHs.....	263
2.1.	Benzo[a]pyrène $C_{20}H_{12}$	263
2.2.	Benzo(g h i)pérylène $C_{22}H_{12}^+$	264
2.3.	Coronène	264
3.	Analogues	266
4.	Météorite « pierreuse »	269
	Annexe 2: Comparaison des différentes techniques utilisées.....	272

Introduction

Le « CLEA », en coopération avec l'AIEA dans le cadre de son programme de coopération technique, a développé sa compétence dans le domaine de l'analyse de surface afin de se servir des techniques analytiques nucléaires et dérivées comme l'analyse par faisceau d'ions (IBA), sur différents sujets importants comme l'environnement, la santé, la sécurité alimentaire, la conservation du patrimoine culturel et le développement industriel. Indépendamment de sa fonction initiale de laboratoire d'essai et de certification pour l'emploi des sources de rayonnement dans les industries, les centres de recherche et en particulier dans le secteur médical pour lequel il est un centre d'excellence régional, le CLEA a décidé une augmentation de ces capacités analytiques avec l'analyse de surface par spectrométrie de masse par temps de vol avec les possibilités d'imagerie initialement 2D puis récemment 3D. Les sujets de recherche nécessitant l'analyse de surfaces organiques et biologiques sont principalement envisagés pour le contrôle qualité (médicament, synthèse organique), la recherche des contrefaçons (billets de banque, médicaments) et plus généralement ce qui est couvert par l'expression anglaise « Forensic Science ». Ce nouveau domaine de Recherche et Développement du CLEA permet de compléter les méthodes IBA du laboratoire qui vont être améliorées par la disponibilité à court terme de micro faisceaux d'où l'ouverture vers les analyses μ PIXE, μ PIGE et μ RBS sous vide et à l'air. Les premiers sujets de recherche associent les deux techniques et ont été développés au CLEA : l'analyse de médicaments dans le but de déterminer des protocoles de contrôle-qualité au niveau des processus de fabrication et aussi pour la recherche de médicaments contrefaits et donc dangereux ; de même l'analyse des billets de banque pour assurer le suivi de fabrication de ceux-ci de la feuille initiale aux différentes impressions dont certaines en relief et aussi déterminer les processus de production des faux billets qui sont parfois d'excellentes reproductions ; et enfin l'analyse de nanoparticules synthétisées et de météorites qui sont des sujets apportés par la collaboration développée autour du projet ANDROMEDE et pour lequel ce travail sert aussi de banc de test des protocoles d'analyse qui doivent être développés autour de cet instrument. Tous ces sujets, dont le premier et le dernier sont développés dans ma thèse, nécessitent des techniques d'imagerie ionique.

Les techniques d'imagerie ionique constituent le moyen le plus efficace de mesurer et de localiser des molécules « actives » au sein de milieux complexes. Ces techniques d'imagerie ionique sont en pleine expansion depuis plus d'une dizaine d'années. Il y a principalement deux méthodes : la technique MALDI (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation*) où l'échantillon est incorporé dans une matrice puis irradié par un laser pulsé. Cette technique permet d'obtenir des images dont la taille de pixel est de plusieurs dizaines de μm de diamètre. L'autre technique est communément appelée SIMS (*Secondary Ion Mass Spectrometry*) dans ce cas la surface solide est bombardée par un faisceau d'ions focalisés. Dans ce cas les dimensions des faisceaux peuvent être nanométriques (quelques dizaines de nm) pour des faisceaux atomiques et quelques centaines de nanomètres pour des faisceaux d'agrégats ce qui permet l'analyse de zones bien délimitées sub-micrométriques. Il est alors possible d'acquérir simultanément un grand nombre d'ions qui sont la signature des composés qui constituent la surface grâce à l'utilisation d'analyseurs TOF (*Time-Of-Flight*) qui ne sont pas limités en masse et permettent une multi-collection-détection. La localisation de l'impact et la détermination de la masse des ions émis permettent d'acquérir une cartographie complète

de la surface. Les systèmes d'acquisition modernes donnent la possibilité d'analyser ces résultats à posteriori et donc de « rejouer » l'expérience avec des choix différents et ainsi d'explorer toutes les informations se trouvant sur la surface analysée.

Le CLEA s'est équipé d'un spectromètre de masse IONTOF V équipé d'un temps de vol et d'une colonne ionique délivrant des faisceaux de bismuth atomique et agrégats. Cet instrument a été ensuite équipé d'une deuxième colonne ionique avec une source d'agrégats d'argon qui permet d'effectuer des analyses en 3 dimensions d'échantillons contenant des composés organiques ou biologiques.

La mise au point du protocole d'analyse quantitative de médicaments sous forme solide en utilisant la technique SIMS et l'analyse de la météorite Paris en utilisant une approche multi-technique dont l'analyse « cluster-SIMS » est le centre, ont été les deux points clés de mon travail. L'analyse de médicaments a été initiée au Liban, en partenariat avec un fabricant local de produits pharmaceutiques (Mediphar Laboratories - Dbayeh - Lebanon - P.O.Box: 60-202 Lebanon.) intéressé par de nouveaux procédés de contrôle qualité de produits finis. La complexité d'une telle analyse réside dans le fait qu'un médicament est composé d'une ou de plusieurs molécules actives (Principe actif) et de plusieurs substances organiques et minérales inactives (excipients) mélangées dans des conditions complexes. L'analyse de la météorite Paris a été initiée par une collaboration avec une équipe de l'Institut d'Astrophysique Spatial d'Orsay impliquée dans l'exobiologie et la recherche des premières molécules « prébiotiques » dans des échantillons extraterrestres. Le but de cette recherche est de caractériser cette matière organique sans utiliser des méthodes chimiques pouvant induire une modification de ces molécules au sein de la météorite, ce qui nécessite d'extraire une information représentant quelques pourcents de matière dans une matrice minérale complexe. Le bombardement par des agrégats de bismuth de ces échantillons a permis de montrer l'intérêt de l'imagerie ionique 2D et 3D (quand l'analyse est associée à un profilage par un faisceau d'agrégats d'argon) pour résoudre les problèmes liés à la complexité des échantillons.

Plusieurs applications dans d'autres domaines comme l'analyse de contrefaçons de billets de banque, l'analyse de nanoparticules synthétisées par voie chimique et enfin l'analyse de micrométéorites collectées, des extractions des produits organiques solubles ou non de micrométéorites et d'analogues synthétisés, nous ont permis d'illustrer la force de notre approche et de répondre à un certain nombre de questions que nos différents collaborateurs se posent. Des résultats de ces études ont été utilisés pour caractériser l'instrument IONTOF V. Ces travaux de thèse ont été effectués dans le cadre d'un projet commun financé par l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF) et le Conseil National de la Recherche Scientifique Libanais (CNRSL) avec l'aide de l'International Atomic Energy Agency (IAEA). Les travaux ont été menés alternativement dans l'établissement d'accueil, l'Institut de Physique Nucléaire d'Orsay et dans l'établissement d'origine de la Commission Libanaise de l'Energie Atomique (CLEA-CNRSL) à Beyrouth dirigé par M. Bilal Nsouli, au sein du Laboratoire « NanoImaging and Mass spectroscopy » et avec une collaboration avec le second laboratoire « Ion Beam Analysis » dirigé par M. M. Roumié.

Le mémoire de thèse est organisé en cinq chapitres. Dans le chapitre I, je présente un état de l'art des différents éléments de mon sujet de thèse. Le premier concerne l'analyse de surface, la spectrométrie de masse couplée à l'imagerie ionique et moléculaire qui est l'instrument

essentiel de ma thèse ; le second est un rappel concernant les médicaments pour lesquels nous développons un protocole d'analyse quantitative dans le but d'un contrôle qualité de médicaments avec plusieurs principes actifs ; le troisième élément concerne l'analyse de météorites qui est le second volet applicatif de ma thèse avec un bref rappel des caractéristiques des différentes météorites et en particulier la météorite Paris sur laquelle ont porté les mesures réalisées dans ma thèse.

Dans le chapitre II, j'effectue la description des différents appareils et instruments utilisés à Orsay avec la plateforme TANCREDE et à Aix en Provence chez OrsayPhysics qui a mis à notre disposition un prototype de spectromètre de masse par temps de vol à accélération orthogonale couplé à une colonne ionique COBRAX délivrant des faisceaux nanométriques de Bismuth. Ces instruments ont permis de me former à l'analyse de surface par émission ionique et d'effectuer les premières expériences sur les médicaments et les analogues synthétisés pour simuler la production de molécules organiques dans le cadre des recherches astrophysiques. La partie principale de ce chapitre est consacrée à la description des éléments du spectromètre IONTOF V qui a été au centre de mes travaux de thèse et qui a été installé en juillet 2011 au CLEA grâce à une subvention de l'IAEA. Une amélioration importante a été réalisée en juin 2013, avec l'adjonction d'une source d'agrégats d'argon avec laquelle j'ai réalisé mes dernières expériences. A la fin de ce chapitre sont décrits les échantillons et leurs préparations, médicaments, météorites et les étalons.

Dans le chapitre III je présente une partie du travail de réception du spectromètre de masse IONTOF V, en particulier les éléments et caractéristiques importants pour mes expériences : la quantification, l'état de la surface et l'imagerie. Les points clés sont :

- Mesure du rendement ionique ;
- Effet de la compensation de charge par le faisceau d'électrons de basse énergie ;
- Pollution et contrôle de la contamination ;
- Influence des différences de hauteur des surfaces analysées ;
- Caractéristiques de la source d'agrégats d'argon avec un contrôle des qualités essentielles des faisceaux fournis.

Dans le chapitre IV j'aborde le premier sujet de recherche qui concerne l'analyse de médicaments et l'établissement des conditions optimales assurant la reproductibilité des mesures et donc de l'émission ionique, et aussi le contrôle du protocole de quantification des principes actifs dans les médicaments. Dans ce chapitre je présente les résultats pour deux médicaments le FludiniumTM et le PrednisoneTM et les premières mesures concernant des médicaments complexes tels que le ReliefTM et le 123TM. La partie la plus importante de ce chapitre porte sur l'étude du FludiniumTM où toutes les difficultés rencontrées déclenchent parfois des analyses supplémentaires.

Pour les solutions liquides déposées sur un substrat :

- Influence du support ;
- Métastabilité ;
- Influence des ions primaires (énergie interne) ;
- Vieillesse des solutions préparées et des poudres de préparation ;
- Homogénéité en 2D.

Et dans le cas des mélanges solides et du médicament lui-même

- Effet de l'humidité ;
- Vieillissement des poudres de préparation ;
- Homogénéité de la poudre compressée ;
- Homogénéité des poudres en profondeur.

Ce qui permet d'arriver à la présentation des résultats pour les solutions liquides déposées et les échantillons solides avec la première courbe d'étalonnage dans les conditions du médicament commercial.

Dans le chapitre V, je présente l'analyse de la météorite Paris. Plusieurs zones d'un morceau de cette météorite ont été analysées en spectrométrie de masse, mais deux zones dont les résultats sont exposés dans ma thèse ont été étudiées par différentes techniques spectroscopiques et spectrométriques : micro-Raman, micro-IR par réflexion, analyse par faisceaux d'ions (PIXE, μ -PIXE et RBS) et spectrométrie de masse par temps de vol (ToF-SIMS), en mode statique et dynamique, couplée à l'imagerie. La deuxième zone est étudiée uniquement par spectrométrie de masse et μ -PIXE, elle a été choisie pour analyser spécifiquement la matrice. L'analyse des résultats fournis par ces techniques montre leur complémentarité aussi bien pour l'analyse des composants minéraux que pour la matière organique grâce à l'utilisation des microfaisceaux et à l'imagerie associée. L'analyse de la composante organique est complexe et nécessite d'une part la suppression de la composante minérale des spectres et d'autre part une base de données des différentes possibilités organiques. Dans ce but, le début de la librairie de référence se constitue dont je donne les premiers spectres en commençant par la contribution minérale et en abordant les différentes hypothèses possibles pour la composante organique : PAHs, MOI, analogues de carbone amorphe produits par irradiation UV de glaces dont les compositions en gaz représentent différentes hypothèses pour les nuages interstellaires. Une comparaison de ces données avec les spectres de masse obtenus sur la météorite permet d'infirmer ou de confirmer des attributions.

Chapitre I : Etat de l'art

1. L'analyse de surface par bombardement ionique et spectrométrie de masse couplée à l'imagerie ionique et moléculaire

1.1. Historique

La spectrométrie de masse est une technique d'analyse qui permet, à partir des ions formés dans une source, une identification atomique et moléculaire. Le principe de cette technique est la séparation des ions chargés positivement ou négativement en fonction de leur rapport masse sur charge (m/z)¹. La spectrométrie de masse est constituée de quatre sous-ensembles : la source d'ions, la séparation en masse, la détection et l'acquisition des données. Pour la source d'ions il y a un grand nombre de méthodes de production d'ions qui peuvent se différencier en trois groupes en fonction des caractéristiques de l'élément à étudier gazeux, liquide ou solide. Nous avons l'impact électronique, l'ionisation chimique par exemple pour les gaz, une méthode très utilisée actuellement l'électro-spray sous différentes formes pour les solutions liquides et enfin pour les solides qui sont l'objet de ma thèse, les faisceaux d'ions atomiques, agrégats et moléculaires avec des énergies du keV au MeV, des faisceaux d'atomes neutres et de métastables et enfin des impulsions lasers IR, UV et VUV.

La spectrométrie de masse, actuellement, est impliquée dans de nombreux domaines scientifiques aussi bien fondamentaux qu'appliqués tels que la physique, la chimie, l'astrophysique, la science des matériaux, la géophysique, l'art et l'archéologie, l'environnement, la biologie, la médecine^{2,3} etc.... L'histoire de la spectrométrie de masse est très ancienne. Elle a commencé il y a 116 ans avec la découverte de l'électron en 1897 par J. J. Thomson qui a montré, par des expériences sur les rayons cathodiques, l'existence de l'électron en mesurant son rapport m/z et qui a ensuite construit le premier spectromètre de masse connu sous le nom de spectrographe à paraboles⁴.

Vers 1918, A. J. Dempster, de l'université de Chicago, développa un instrument à champ magnétique équipé de la première source à impact électronique (IE)⁵. Celle-ci permettait d'ioniser des molécules gazeuses grâce à un faisceau d'électrons généré par un filament chauffé. La base de la spectrométrie de masse magnétique était mise en place et les améliorations continues des éléments magnétiques et électrostatiques permettent d'atteindre de très hautes performances comme celles de l'analyseur ionique (SIMS) IMS7f de Caméca. Cet instrument permet d'analyser des solides, sous un vide poussé, par la technique de Spectrométrie de Masse d'Ions Secondaires (SIMS). Il est souvent utilisé pour des applications de la détermination de la concentration des éléments en fonction de la profondeur (SIMS dynamique). Il a une très bonne résolution en profondeur (quelques nm), une grande sensibilité, d'excellentes limites de détection et enfin un grand pouvoir séparateur et une haute résolution en masse ($M/\Delta M = 10000$).

¹ G. Lawson, J.F.J. Todd, R.F. Bonner, *Dyn. Mass Spectrom.*, 4 (1975), 39.

² New trends and potentialities of TOF-SIMS in surface studies Jacek Grams introduction (2007) chapter I, p 1.

³ A. Karen, N. Man, T. Shibamori, K. Takahashi, *Appl. Surf. Sci.*, 541 (2003), 203-204.

⁴ J. J. Thomson, *Phil. Mag.*, 20 (1910), 752-767.

⁵ A.J. Dempster, *Phys. Rev.*, 11 (1918), 316.

La conception de l'analyseur par temps de vol ToF (Time of Flight) est apparue avec William Stephens en 1946⁶. Ce type d'analyseur est maintenant un spectromètre de masse très répandu car il permet une analyse simultanée de tous les ions émis d'une source. Cela nécessite en contrepartie une pulsation et donc un cycle utile plus faible qu'une analyse par des éléments magnétiques et ou radiofréquence mais qui ont une plage d'analyse en masse restreinte. Cette technique a fait des progrès constants avec d'une part l'adjonction d'un réflecteur électrostatique suggérée dès les années 1970 par Mamyrin⁷ pour compenser les différences de temps liées à l'énergie initiale des ions qui limitent la résolution en masse de ces instruments, ensuite le développement de la technique d'accélération orthogonale qui permet d'augmenter le rapport cyclique jusqu'à une valeur de l'ordre de 0,5 pour des ions de masse élevée en découplant la production des ions, de leur analyse. Dans ce cas les ions sont extraits de la source et ensuite injectés avec une énergie faible dans un espace où ils sont accélérés avec une tension pulsée perpendiculaire à la trajectoire initiale vers un spectromètre de masse par temps de vol équipé d'un réflecteur. Les évolutions de l'électronique et des détecteurs ont permis d'obtenir des temps de numérisation inférieurs à la centaine de picosecondes et la rapidité de l'électronique permet d'obtenir des taux de répétition de 50 à 100 kHz limités par la gamme en temps et donc en masse de la mesure. Ces dispositifs sensibles peuvent être utilisés pour faire des mesures en SIMS statique et SIMS dynamique, la résolution de certains appareils commerciaux atteint 10000. L'avantage de ces spectromètres de masse est l'analyse simultanée de tous les ions émis de la surface et la possibilité d'analyser en masse de 1 à plusieurs millions de Daltons, la limitation en masse est seulement due à la production et à la détection de ces ions de masses élevées. Les analyseurs quadripolaires sont aussi apparus dans les années 50 à la suite des travaux de Wolfgang Paul à l'Université de Bonn⁸. Initialement, la résolution en masse n'était qu'unitaire, mais ce défaut était compensé par une simplicité d'utilisation, une large gamme dynamique et un faible encombrement. Ils ont eu une forte expansion et sont toujours commercialisés avec des améliorations notables sur la gamme en masse et la résolution. Le principal intérêt de ces spectromètres de masse est la facilité de les coupler à des chromatographies et en particulier le couplage simple avec la GC (*Gas Chromatography*)-MS, ce qui a ainsi favorisé leur émergence dans le domaine de l'analyse quantitative en chimie organique.

Les appareils actuels sont souvent des combinaisons de plusieurs quadripôles par exemple triple quad de AB Sciex ou TSQ 8000 de ThermoScientific qui sont parfaitement adaptés aux études de la fragmentation des molécules qui permet d'accéder à leur structure. La technique est simple, les ions formés dans la source entrent dans le premier analyseur où l'ion étudié est sélectionné (un ion précurseur). Seuls les ions ayant le bon rapport m/z sélectionné pourront sortir de ce premier spectromètre. Ils entrent ensuite dans la cellule emplie de gaz, les collisions entre le gaz et les ions sélectionnés induisent les différentes fragmentations corrélées à l'énergie transférée en énergie interne et aux énergies de liaison de la molécule. Les rapports m/z de ces fragments sont analysés dans le second analyseur. Ces études de

⁶ WE. Stephens, Phys. Rev., 69 (1946), 691.

⁷ B. A. Mamyrin, V. I. Karataev, D. V. Shmikk, V. A. Zagulin, Sov. Phys. JETP, 37 (1973), 45.

⁸ W. Paul, H. Steinwedel, Zeitschrift für Naturforschung, Journal of Physical Sciences, 8A (1953), 448.

fragmentation peuvent être obtenues avec d'autres couplages tels que la configuration Q-TOF (Quadrupole-time-of-flight) qui est utilisée avec les sources de type Électrospray.

Les meilleures résolutions en masse sont actuellement obtenues grâce à une nouvelle approche de l'analyse en masse avec la résonance cyclotronique des ions (ICR) développée initialement par J. A. Hipple et al dans le début des années 50⁹. Ce système a été amélioré par Melvin B. Comisarow et Alan G. Marschall en 1974¹⁰ et actuellement, avec l'augmentation de l'intensité des champs magnétiques qui peuvent atteindre 15 T sur certains appareils, des résolutions en masse de l'ordre du million ou de quelques centaines de milliers pour des molécules organiques sont obtenues. La précision est exceptionnelle elle est de l'ordre d'une ppm et permet de déterminer la composition des molécules par la mesure de la masse sur ce type de spectromètres qui sont commerciaux. Le second intérêt de ces spectromètres réside dans la possibilité de sélectionner, dans la cellule de mesure elle-même, un ion pour effectuer ensuite une étape de collision et ceci autant de fois qu'il est nécessaire; ce spectromètre permet de faire de (MS)ⁿ pour déterminer la structure de molécules complexes.

Récemment un dernier type de spectromètre de masse est apparu c'est l'Orbitrap développé par A. Makharov et commercialisé par Thermo. Ce spectromètre est électrostatique il est composé d'une électrode creuse, à l'intérieur de laquelle est placée une électrode coaxiale en forme de fuseau, ce qui permet d'obtenir un champ électrostatique quadri-logarithmique qui est le secret de cet instrument. Les ions sont injectés tangentiellement à l'électrode centrale et piégés autour d'elle par la force électrostatique qui compense les forces centrifuges. Il y a donc un mouvement circulaire autour de l'électrode centrale et un mouvement oscillatoire suivant l'axe de révolution de cet instrument ce qui permet d'utiliser, comme dans les ICR, le courant induit par ces oscillations en l'analysant par une transformée de Fourier et ainsi de mesurer le rapport m/z. La précision des mesures de m/z est excellente (1-2 ppm) et la résolution atteint 100 000. Cet instrument peut rivaliser avec les FT-ICR. L'orbitrap est principalement utilisé en spectrométrie de masse en tandem, associé à un piège linéaire.

1.2. Analyses de molécules biologiques : PDMS, SIMS FAB, LSIMS, MALDI et ESI

L'application de la spectrométrie de masse à l'analyse de molécules biologiques puis de systèmes biologiques avec imagerie ionique a réellement pris son essor en grande partie à partir de 1980 et de l'utilisation de nouveaux modes d'ionisation des thermo-fragiles, polaires et labiles et d'une attention particulière à la préparation des échantillons tenant compte des spécificités de ces molécules en les déposant sur des substrats appropriés ou en les incorporant dans des matrices permettant un contrôle du dépôt d'énergie. Ces techniques de désorption-ionisation sont centrées autour du bombardement de la surface à analyser par des faisceaux primaires d'atomes ou d'ions très énergétiques et d'impulsions laser. Ce développement instrumental prend son origine entre les années 1960-1970. En effet, dans les années 1960, deux appareils SIMS (Secondary Ions Mass Spectrometry) utilisant l'argon

⁹ JA. Hipple, H. Sommer, HA. Thomas, Phys. Rev., 76 (1949), 1877.

¹⁰ MB. Comisarow, AG. Marshal, Chem. Phys. Letters, 25(1974), 282.

comme faisceau d'ions primaires (I_p) ont été développés. Le premier par Liebl et Herzog, financé par la NASA, dédié à l'analyse des roches lunaires¹¹ et le second à l'université Paris-Sud à Orsay par R. Castaing pour la thèse de doctorat de G. Slodzian¹². Ces appareils étaient basés sur une focalisation à champ magnétique. Des instruments SIMS ayant des analyseurs de masse quadripolaires sont développés dans les années 1970 par K. et C. Wittmack Magee¹³.

Vers la même période, A. Benninghoven introduit le SIMS statique¹⁴ ($I_p < 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ c.-à-d. } I_p < 1 \text{ nA/cm}^2$) et, avec Niehus et Steffens, développe des sources d'ions primaires pulsées et le temps de vol ToF-SIMS, en Allemagne¹⁵.

Le développement de l'analyse de surfaces moléculaires a été rendu possible grâce aux travaux de R. Macfarlane qui, avec la PDMS (pour Plasma Desorption Mass Spectrometry) développée en 1974 par lui-même et Torgerson¹⁶, a démontré qu'il était possible d'analyser des molécules organiques de grande taille, non volatiles, comme certains peptides non dérivés¹⁷ ou comme l'insuline^{18,19}. Cette technique utilise les produits de fission nucléaire du ^{252}Cf , qui ont une énergie d'environ 100 MeV et qui passent à travers une fine feuille d'aluminium où est déposé l'échantillon. La gamme de masse atteint environ 20 kDa. Les recherches fondamentales et leurs applications principalement dans le domaine biologique ont été effectuées dès les années 1980 par un grand nombre d'équipes dans le monde (USA, Suède, Allemagne, Canada, Italie, Brésil, France) en utilisant des sources de produits de fission mais aussi des accélérateurs de particules. Ces développements ont été associés à une forte promotion des techniques de temps de vol qui firent un bond technologique en taux d'acquisition, résolution en masse et dynamique de détection.

A la suite des premières expériences de R. Macfarlane, Benninghoven adapta cette approche aux ions de quelques keV avec pour limitation la destruction rapide de la cible sous le bombardement. En 1981, le bombardement atomique rapide « FAB » est décrit par Barber²⁰. Le faisceau primaire était un faisceau d'atomes d'argon de 3-10 keV au lieu du faisceau d'ions pour éviter les phénomènes de charge de la surface, mais la plus importante contribution a été d'introduire les molécules à analyser dans une matrice liquide peu volatile, de type glycérol, thioglycérol ou acide 3-nitrobenzylique, l'échantillon de surface est ainsi constamment renouvelé, ce qui permet d'obtenir des spectres d'ions secondaires sur une plus longue durée. Cette idée a été utilisée par la suite avec un faisceau d'ions césium de 20-30 keV avec succès. Cette technique fut appelée LSIMS (pour Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry).

Parallèlement aux faisceaux d'ions, les lasers furent aussi utilisés, initialement sans matrice et ensuite avec le concours d'une matrice grâce aux travaux de F. Hillekamp et M. Karas qui ont ainsi étudié l'effet de matrices organiques sur la désorption des molécules incorporées

¹¹ H. J. Liebl, *J. Appl. Phys.* 38 (1967), 5277-5280.

¹² R. Castaing, G. J. Slodzian, *J. Microscopie*, 1 (1962), 395-399.

¹³ R. F. K. Herzog, F. Viehboeck, *Phys. Rev.*, 76 (1949), 855-856.

¹⁴ A. Benninghoven, *Phys. Status Solidi*, 34 (1969), K169.

¹⁵ R. Castaing, G. J. Slodzian, *J. Microscopie*, 1 (1962), 395-399.

¹⁶ R.D. MacFarlane, T.F. Torgersson, *Science*, 191 (1976), 970.

¹⁷ B.T. Chait, K.G. Standing, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, 40 (1981), 185.

¹⁸ G. Jonsson, A. Hedin, P. Hakansson, B. U. R. Sundqvist, *Rap. Comm. Mass Spectrom.*, 2 (1988), 154.

¹⁹ P. Roepstorpf, P. Nielsen, B. U. R. Sundqvist, P. Hakansson, C. Jonsson, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, 78 (1987), 229.

²⁰ M. Barber, R.S. Bardoli, R.D. Sedgwick, A.H. Tyler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 7 (1981), 32.

dans celles-ci en 1985 et sa mise au point qui permet la désorption de molécules lourdes à très lourdes en 1987²¹.

K. Tanaka²² a été le premier en 1988, à publier des résultats sur des molécules de plusieurs centaines de milliers de daltons en utilisant un autre type de matrice incorporant des nanoparticules.

De nouveau, parallèlement à ces recherches et développements instrumentaux concernant les surfaces solides, l'analyse de molécules en phase liquide a effectué un grand bond avec l'utilisation de sources électro spray non seulement comme sources d'ions mais aussi pour les dépôts. John Fenn de l'université de Yale, présenta l'utilisation de l'électro spray (ESI, Electro Spray Ionization) pour l'analyse de protéines en 1988-1989^{23, 24}. Ceci constituait une véritable innovation pour la spectrométrie de masse des biomolécules de haute masse moléculaire car les molécules étaient multichargées et intactes. Le fait d'obtenir des molécules multichargées permettait d'accéder à des masses élevées avec un faible rapport m/z, c'est ce qui a permis de coupler cette source au quadripôle. De très importants développements autour de ces sources ont été effectués au cours de ces dernières années aussi bien comme méthode d'ionisation que de désorption-ionisation l'*ElectroSonic Spray Ionisation* (ESSI)²⁵ ou la *Desorption ElectroSpray Ionisation* (DESI)^{26, 27}.

Malgré les développements de ces dernières techniques qui permettent des analyses rapides, quasi en routine sur des molécules de masses élevées : protéines, peptides, lipides, le SIMS continue à être une méthode en plein développement grâce à l'utilisation de nouveaux faisceaux depuis la fin des années 1980. En effet les études systématiques menées sur les processus de désorption-ionisation dans le domaine du keV au GeV montrent que le paramètre essentiel de l'émission ionique de molécules intactes est la densité d'énergie déposée dans les 10 à 20 premiers nanomètres de la surface. L'idée est donc de bombarder simultanément la même petite surface (nm) avec plusieurs ions primaires, seule l'utilisation d'agrégats permet de réaliser ceci. Dès les années 70, Andersen et Bay^{28,29}, ont mis en évidence une augmentation non linéaire ($Y_n > n Y_1$ où n est le nombre de constituants de l'ion primaire) des rendements de pulvérisation d'une surface métallique lorsque la taille des projectiles augmente. Le groupe de l'IPNO à la suite des expériences réalisées avec des ions atomiques dans le domaine du keV et du MeV utilise ce type de projectiles^{30, 31}, simultanément dans plusieurs laboratoires cette exploration commence avec différents ions SF₅^{32, 33} agrégats métalliques d'étain³⁴, d'or³⁵ de bismuth³⁶, mais aussi des molécules

²¹ M. Karas, D. Bachmann, U. Bahr, F. Hillenkamp, Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc., 78 (1987), 53.

²² K. Tanaka, H. Waki, Y. Ido, S. Akita, Y. Yoshida, T. Yoshida, Rapid Commun. Mass Spectrom., 2 (1988), 151.

²³ M. Matthias, C. K. Meng, S. F. Wong, C. M. Whitehouse, Science, 246 (1989), 64-71.

²⁴ J.B. Fenn, J. Am. Soc. Mass Spectrom., 4 (1993), 524.

²⁵ Z. Takats, J.M. Wiseman, B. Gologan, R.G. Cooks, Anal. Chem., 76 (2004), 4050.

²⁶ Z. Takats, J.M. Wiseman, R.G. Cooks, J. Mass Spectrom., 40 (2005), 1261.

²⁷ R.G. Cooks, Z. Ouyang, Z. Takats, J.M. Wiseman Science, 311 (2006), 1566.

²⁸ H. H. Andersen, H. L. Bay, J. Appl. Phys., 45 (1974), 953.

²⁹ H. H. Andersen, H. L. Bay, J. Appl. Phys., 46 (1975), 2416-2422.

³⁰ M. Blain, S. Della-Negra, H. Joret, Y. Le Beyec, E.A. Schweikert, J. Phys., C2 (1989), 147.

³¹ S. Della-Negra, H. Joret, Y. Le Beyec, M. Blain and E.A. Schweikert, Phys. Rev. Letters 63, 15 (1989), 1625.

³² A. D. Appelhans, J. E. Delmore, Anal. Chem., 61(1989), 1087-1093.

³³ W. Szymczak, K. Wittmaack, NIM B, 88 (1994), 149-153.

³⁴ Focused Ion Beam Technology bibliography, Nanotechnology, vol 1 (1990), 163.

³⁵ M. Benguerba, A. Brunelle, S. Della-Negra, J. Depauw, H. Joret, Y. Le Beyec, M.G. Blain, E.A. Schweikert, G. Ben Assayag, P. Sudraud, Nucl. Instr. and Meth., B62 (1991), 8.

³⁶ F. Kollmer, Surface Sciences, 231-232 (2004), 153-158.

jusqu'aux fullerènes^{37,38,39,40}. Ces expériences ont toutes démontré une augmentation non linéaire des rendements d'émission ionique secondaire des ions moléculaires émis d'une surface organique en fonction du nombre de constituants de l'agrégat à vitesse constante. Dans le domaine du keV les rendements augmentent avec la vitesse du projectile, un maximum de taux d'émission est atteint autour d'une centaine de keV par atome quel que soit l'agrégat jusqu'à une dizaine d'atomes^{41,42}. A plus basse énergie, l'analyse optimale est fournie par l'utilisation de Au₃ vers 20 keV d'énergie⁴³. Un point important pour l'analyse de la surface est que cette augmentation du rendement d'émission ionique secondaire est plus rapide que l'endommagement du film organique⁴⁴. Il faut noter que pour les surfaces métalliques, les rendements de pulvérisation et d'émission ionique secondaire croissent aussi non linéairement avec la masse du projectile^{45,46,47}.

Depuis les années 2000 des appareils commerciaux utilisant des agrégats d'or, de bismuth et des molécules de fullerènes sont disponibles. Les ions métalliques sont produits par des sources LMIS (Liquid Metal Ion Source). Ces sources sont développées depuis les années 1980 pour leurs qualités optiques car ce sont des sources très brillantes ce qui permet d'avoir des tailles de faisceaux atteignant dans le cas du Gallium moins de 3 nm de diamètre et une dizaine de nanomètres pour l'ion d'or atomique, des spots de quelques centaines de nm peuvent être obtenus pour les agrégats avec ces sources ce qui en fait un bon outil pour l'imagerie. Ces sources seront décrites dans le Chapitre II.

Les recherches fondamentales et instrumentales ont été poursuivies à Orsay et il est maintenant possible d'obtenir des faisceaux de nanoparticules d'or constitués de plusieurs centaines d'atomes d'or⁴⁸. Le bombardement des surfaces par ces nouveaux faisceaux permet d'obtenir encore un gain d'un facteur 1000 par rapport à un faisceau atomique de même énergie dans le domaine de la dizaine de keV⁴⁹ avec un taux d'endommagement faible. L'utilisation de faisceaux de nanoparticules de haute énergie, dans le domaine du MeV, a permis d'obtenir pour la première fois des taux d'émission de plusieurs dizaines d'ions moléculaires intacts par impact ce qui permet d'obtenir des spectres de masse d'ions de quelques centaines de daltons avec un seul impact⁵⁰. Ce développement en cours conduit à une collaboration avec le groupe d'E.A. Schweikert autour d'une plateforme de 130 kV,

³⁷ K. Boussofiane-Baudin, G. Bolbach, A. Brunelle, S. Della-Negra, J. Depauw, P. Hakansson, Y. Le Beyec, Nucl. Instr. and Meth., B88 (1994), 160.

³⁸ D. Weibel, S. Wong, N. Lockyer, P. Blenkinsopp, R. Hill, J. C. Vickerman, Anal. Chem., 75 (2003), 1754-1764.

³⁹ Z. Postawa, B. Czerwinski, M. Szewczyk, E. J. Smiley, N. Winograd and B. J. Garrison, Anal. Chem., 75 (2003), 4402-4407.

⁴⁰ D. Weibel, Anal. Chem., 75 (2003), 1754.

⁴¹ A. Brunelle, S. Della-Negra, J. Depauw, D. Jacquet, Y. Le Beyec, M. Pautrat, K. Baudin, H.H. Andersen, Phys. Rev., A 63 (2001), 22902.

⁴² A. Novikov, M. Caroff, S. Della-Negra, J. Depauw, Y. Le Beyec, M. Pautrat, J. A. Schultz, A. Tempez, A. Woods, Rapid Comm. Mass Spectrom., 19 (2005), 1851-1857.

⁴³ M. Benguerba, A. Brunelle, S. Della-Negra, J. Depauw, H. Joret, Y. Le Beyec, M.G. Blain, E.A. Schweikert, G. Ben Assayag, P. Sudraud, NIM B, 62 (1991), 8-22.

⁴⁴ A. Novikov, M. Caroff, S. Della-Negra, J. Depauw, M. Fallavier, Y. Le Beyec, M. Pautrat, J. A. Schultz, A. Tempez and A. S. Woods, 2005, Rapid Commun. Mass Spectrom., 19 (2005), 1851-1857.

⁴⁵ H.H. Andersen, A. Brunelle, S. Della-Negra, J. Depauw, D. Jacquet, Y. Le Beyec, J. Chaumont, H. Bernas, Phys. Rev. Lett. 80 (1998), 5433.

⁴⁶ S. Bouneau, A. Brunelle, S. Della-Negra, J. Depauw, D. Jacquet, Y. Le Beyec, M. Pautrat, M. Fallavier, J.C. Poizat, H.H. Andersen, Phys. Rev., B 65 (2002), 144106.

⁴⁷ N. Wehbe, M. Fallavier, S. Della-Negra, J. Depauw, A. Brunelle, H.H. Andersen, Nucl. Instrum. & Meth. In Phys. Res., B268 (2010), 259.

⁴⁸ S. Bouneau, S. Della-Negra, J. Depauw, D. Jacquet, Y. Le Beyec, J.P. Mouffron, A. Novikov, M. Pautrat, N.I.M., B225 (2004), 579-589.

⁴⁹ A. Tempez, J.A. Schultz, S. Della-Negra, J. Depauw, D. Jacquet, A. Novikov, Y. Lebeyec, M. Pautrat, M. Caroff, M. Ugarov, H. Bensaoula, M. Gonin, K. Fuhrer, A. Woods, Rapid Communications in Mass Spectrometry, 18 (2004), 371-376.

⁵⁰ S. Della-Negra, J. Depauw, C. Guillermier, E.A. Schweikert, Surf. Interface Anal., 43 (2011), 62-65.

Pégase⁵¹ installée au Texas A&M University pour démontrer l'intérêt analytique des nanoparticules comme sonde de la surface avec une localisation des impacts au micron, et aussi au projet Andromède (EQUIPEX, ANR10-EQPX2301) qui est un nouvel instrument pour l'analyse par spectrométrie de masse d'une surface avec une résolution micrométrique. Ce projet correspond à la version la plus efficace actuellement de la spectrométrie de masse SIMS. Les faisceaux d'ions seront des nanoparticules comme Au₄₀₀⁴⁺ jusqu'à Au₂₀₀₀ⁿ⁺, et aussi des fullerènes C₆₀ⁿ⁺ accélérés dans le domaine du MeV par une structure Van de Graaff de 1 à 4 MV.

1.3. Imagerie 2D et 3D

Bien que les techniques de SIMS ne puissent pas rivaliser pour l'analyse moléculaire de poids élevés, elles présentent toujours un avantage pour l'imagerie ionique pour une détection de masse moléculaire de quelques milliers de daltons par leurs qualités de localisation inférieures au µm et d'analyses en profondeur de la dizaine de nanomètres.

Les premiers développements de la microscopie ionique à image directe ont été faits en 1962 par R. Castaing et G. Slodzian⁵² et ensuite par Benninghoven en 1971⁵³. Cette technique est utilisée dans divers domaines tels que la science des matériaux, la géologie, la cosmochimie et dans le domaine de la biologie et de la médecine en réalisant des cartographies de tissus pathologiques.

Plusieurs types d'analyseurs ont été utilisés en imagerie SIMS comme l'analyseur électromagnétique⁵⁴ et un autre type qui est une succession de 3 secteurs électrostatiques perpendiculaires⁵⁵. D'autres instruments comme les ToF-SIMS V et les Nano-SIMS utilisent l'approche du micro balayage d'échantillon pixel par pixel (aléatoire ou ligne par ligne) par le faisceau d'ions primaires.

Dans le cas des temps de vol, un spectre est enregistré pour chacun de ces pixels sous forme d'une matrice de coordonnées x, y et spectre de masse associé. Ce qui permet d'effectuer une cartographie complète des différents éléments et espèces moléculaires de la surface analysée.

Indépendamment de l'imagerie de surface, il est nécessaire de connaître la répartition des différents éléments ou molécules à l'intérieur du solide. Ce qui est courant dans le cas de l'analyse de semi-conducteurs devient difficile avec des espèces organiques qui sont fragiles. Ainsi les faisceaux de bismuth sont excellents pour les mesures analytiques de spectrométrie de masse et d'imagerie ionique par leur haute résolution spatiale et la sensibilité élevée d'émission, mais ils créent des dommages importants sous la surface et ainsi l'intensité des signaux moléculaires se dégrade rapidement avec un taux qui dépend du matériel étudié⁵⁶. La même difficulté existe avec les faisceaux de fullerènes bien que les groupes de Winograd et

⁵¹ S. Della-Negra, J. Arianer, J. Depauw, S.V. Verkhoturov, E.A. Schweikert, *Surf. Interface Anal.*, 43 (2011), 66-69.

⁵² R. Castaing, G. J. Slodzian, *Microsc.*, 1 (1962), 395.

⁵³ A. Benninghoven, E. Loebach, *Rev. Sci. Instrum.*, 42 (1971), 49.

⁵⁴ G. Slodzian, B. Daigne, F. Girard, F. Boust, F. Hillion, *Biol. Cell.*, 74 (1992), 43.

⁵⁵ B. Schueler, P. Sander, D.A. Reed, *Vacuum*, 41 (1990), 1661.

⁵⁶ Gilmore, I. S., *Role of operating conditions in TOF-SIMS Surface Analysis by Mass Spectrometry*, second Edition, Vickerman J. C., Briggs, D. Eds. *Surface Spectra and IM Publications: Manchester and Chichester*, in press.

Vickerman^{57,58} aient montré leur intérêt. Des faisceaux atomiques utilisés depuis très longtemps ont été appliqués avec succès en bombardant les surfaces avec de très faibles énergies autour de la centaine d'eV. Ces faisceaux de xénon, gallium ou césium sont adaptés aux faibles épaisseurs de films organiques comme l'ont montré des études récentes^{59,60}. La limitation de ces faisceaux de basse énergie est le taux de pulvérisation qui est faible. L'utilisation d'agrégats d'argon dont les sources ont été développées par Yamada vers le milieu des années 1980^{61,62} a permis d'avoir accès à l'information en fonction de la profondeur. En effet, les faisceaux d'agrégats d'argon sont excellents pour pulvériser les matériaux organiques car ils ont une faible énergie, typiquement quelques eV par d'atome donc il y a peu de pénétration des atomes d'argon dans le solide, les rendements de pulvérisation sont très élevés et conduisent à l'élimination des dommages créés par les atomes d'argon ce qui permet d'avoir une surface fraîche intacte ce qui permet d'obtenir un signal constant durant la mesure du profil moléculaire^{63,64,65}. Il faut noter que les faisceaux d'agrégats d'argon sont également très efficaces pour désorber et ioniser les molécules organiques et biologiques déposées sur la surface^{66,67,68}. Le faisceau d'argon est inerte et il ne se dépose pas sur la surface pulvérisée, la surface ne présente donc pas les problèmes du dépôt de carbone associé à l'utilisation des projectiles C₆₀⁶⁹. Récemment, C. Bich et al ont utilisé les faisceaux d'agrégats d'argon avec succès sur une coupe de cerveau de rat⁷⁰.

2. Analyse des médicaments

2.1. Contexte

Les médicaments sont composés d'un ou de plusieurs principes actifs et de substances auxiliaires, les excipients. Selon l'article L. 511 du Code de la Santé Publique (CSP), la définition du médicament est donnée par:

« On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. »

De même et selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le médicament correspond à :

⁵⁷ J. Cheng, N. Winograd, Anal. Chem., 77 (2005), 3651.

⁵⁸ S. Fletcher, X. A. Conlan, J. C. Vickerman, N. P. Lockyer, Appl. Surf. Sci., 252 (2006), 6513-6516.

⁵⁹ N. Mine, B. Douhard, J. Brison, L. Houssiau, Rapid Commun. Mass Spectrom., 21 (2007), 2680-2684.

⁶⁰ N. Wehbe, L. Houssiau, Anal. Chem., 82 (2010), 10052.

⁶¹ Method for surface treatment with extra-low-speed ion beam. European Patent Application EP0516480, Kind Code: A2.

⁶² I. Yamada, T. Takag, NIM B, 21 (1987), 120-123.

⁶³ J. Matsuo, C. Okubo, T. Seki, T. Aoki, N. Toyoda, I. Yamada, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B, 219-220 (2004), 463-467.

⁶⁴ S. Ninomiya, K. Ichiki, H. Yamada, Y. Nakata, T. Seki, T. Aoki, J. Matsuo, Rapid Commun. Mass Spectrom., 23 (2009), 1601-1606.

⁶⁵ J. L. S. Lee, S. Ninomiya, J. Matsuo, I. S. Gilmore, M. P. Seah, A. G. Shard, Anal. Chem., 82 (2010), 98-105.

⁶⁶ N. Toyoda, J. Matsuo, T. Aoki, I. Yamada, D. B. Fenner, Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B, 190 (2002), 860-864

⁶⁷ M. Tanaka, K. Moritani, T. Hirota, N. Toyoda, I. Yamada, N. Inui, K. Mochiji, Rapid Commun. Mass Spectrom., 24 (2010), 1405-1410.

⁶⁸ K. Mochiji, M. Hashinokuchi, K. Moritani, N. Toyoda, Rapid Commun. Mass Spectrom., 23 (2009), 648-652.

⁶⁹ J. L. S. Lee, M. P. Seah, I. S. Gilmore, Appl. Surf. Sci., 255 (2008), 934-937.

⁷⁰ C. Bich, R. Havelund, R. Moellers, D. Touboul, F. Kollmer, E. Niehuis, I. S. Gilmore, A. Brunelle, Anal. Chem., Accepted: July 22, 2013, DOI: 10.1021/ac4009513.

« Toute substance ou produit utilisé ou destiné à être utilisé en vue de modifier ou d'étudier un système physiologique ou un état pathologique dans l'intérêt du sujet auquel il est administré. »

Contrairement au principe actif qui constitue la partie thérapeutique du médicament, les excipients sont des substances neutres qui facilitent l'action du principe actif⁷¹. C'est la partie qui différencie un médicament original de marque (appelé médicament princeps) d'un générique. Certains excipients possèdent des effets notoires (intolérance ou hypersensibilité etc...) qui nécessitent des précautions d'emploi pour certains patients, comme exemple le lactose chez les patients qui souffrent de galactosémie.

Il est à noter qu'un médicament générique n'est pas une contrefaçon, c'est une copie légale du médicament original, sa fabrication est autorisée une fois que le brevet du princeps a expiré (20 ans). Ce type de médicament a la même composition en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique et la même biodisponibilité. Les deux types de médicaments sont sujets de contrefaçons⁷².

Bien que la contrefaçon de textiles, de parfums et de montres de grandes marques soit dangereuse, elle l'est beaucoup moins que la fraude sur les médicaments qui touche la santé publique et parfois la vie elle-même. Ceci est un danger potentiel aussi bien pour les sociétés pharmaceutiques que pour les patients. Tout d'abord, j'aimerais bien définir la contrefaçon qui est une copie illicite d'un produit pour des raisons commerciales uniquement. Alors que, pour les médicaments, il en existe une définition appropriée donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)^{73,74} :

« Un médicament contrefait est un produit qui est délibérément et frauduleusement mal étiqueté avec le respect d'identité et/ou de sa source. La contrefaçon peut s'appliquer aux produits de marque comme aux produits génériques et peut être constituée d'ingrédients corrects ou différents, sans principe actif ou en quantité insuffisante ou encore avoir un conditionnement falsifié. »

Le danger pour le patient vient du fait que le médicament frauduleux est quasi conforme à l'original dans son aspect extérieur du point de vue du conditionnement et de la forme galénique. La figure I.1 ci-dessous présente l'évolution des nombres de cas de contrefaçons de médicaments depuis 1982 jusqu'à 1994⁷⁵.

⁷¹ G. Pifferi, P. Santoro, M. Pedrani, *Il Farmaco*, 54 (1999), 1-14

⁷² La contrefaçon pharmaceutique – Olivier Andriollo – *Pharmacie sans frontières*, n° 34 – décembre 1996.

⁷³ Manual on combating counterfeit pharmaceuticals – Draft November 1997 – World Health Organization.

⁷⁴ Annexe I – p. 1, Counterfeit drugs – report of a joint WHO/IFPMA Workshop – 1-3 April 1992.

⁷⁵ La contrefaçon des médicaments- Thèse S. Pennaforte, 12 Juillet 1999.

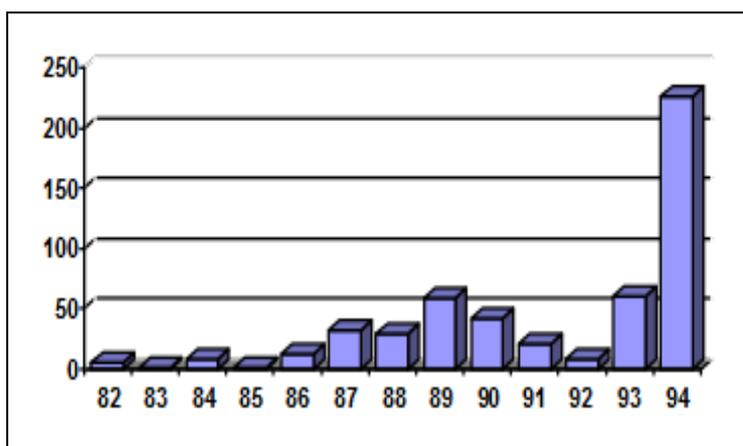


Figure I.1. Evolution du nombre de contrefaçons des médicaments dans la période 1982 - 1994. En abscisse nous avons l'année et en ordonnée le nombre de contrefaçons détecté.

Ces contrefaçons attaquent les différentes classes de médicaments mais la grande majorité concerne par exemple les antibiotiques, et les traitements de l'appareil digestif. Mondialement, deux tentatives de lutte contre la contrefaçon des médicaments ont été effectuées, la première en 1990 par l'OMS et la seconde par ReMeD (Réseau de Médicament et de Développement) en 1994. La contrefaçon concerne aujourd'hui 10 % du marché mondial, soit 45 milliards de dollars⁷⁶. Mais il faut relativiser ce chiffre en fonction de la zone géographique (FDA); dans certains pays d'Afrique, jusqu'à 50 % des médicaments disponibles sont contrefaits (OMS)⁷⁷. Ces chiffres continuent à augmenter avec le temps de telle sorte qu'en 5 ans, la contrefaçon de médicaments a presque décuplé aux Etats-Unis alors que 57 % d'augmentation ont été observés sur une année. A titre d'exemple donné par l'OMS, en Haïti il y a eu 100 morts en 1990 suite à la prise d'une solution antitussive qui était diluée dans un solvant toxique alors qu'il y a eu en 2009 au Nigeria 84 morts d'enfants après avoir bu du sirop de paracétamol frelaté.

De toutes ces raisons, vient l'importance du contrôle de qualité des médicaments où différents critères doivent être respectés :

- L'existence du bon principe actif dans le médicament avec la bonne quantité inscrite sur la boîte du médicament. La plupart des pharmacopées acceptent une erreur de $\pm 10\%$ par rapport à la quantité théorique déclarée. A côté des cas de fraude, il peut y avoir des erreurs de conditionnement ou d'étiquetage.
- La pureté des médicaments. Il est primordial de vérifier l'inexistence de contaminants nocifs ou de produits dégradés dans la composition du médicament.
- L'uniformité du médicament du point de vue couleur, forme et poids de chaque unité du médicament. Il est à noter que l'absence de ce caractère n'influence que rarement l'efficacité d'un médicament, ceci pourrait avoir une influence sur l'identité et la pureté.

⁷⁶ Chiffre de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). 2011.

⁷⁷ Dossier de presse contrefaçon de médicament contacts presse Leem ; Stephanie Bou- Fleurot.

- La biodisponibilité⁷⁸. Elle est définie par la pharmacocinétique des médicaments dans le corps c.-à-d. la vitesse d'absorption de la substance active suivant sa formulation et jusqu'à ce qu'elle atteigne son site d'action.

Pour éviter l'acte criminel de contrefaçon, un système de vérification des différents critères de qualité est établi pour chaque médicament. Généralement, la quantification d'un ou des principes actifs dans des médicaments se fait via des techniques analytiques très bien élaborées comme entre autres, la chromatographie en phase liquide ou gazeuse (HPLC ou GC)^{79,80}, la spectrophotométrie UV⁸¹, l'électrophorèse⁸² et le voltamètre cyclique⁸³. En utilisant les techniques ci-dessus l'échantillon doit être à l'état liquide et des processus de purification et d'extraction plus ou moins complexes sont normalement appliqués. Dans ce cas les étapes de préparation des échantillons, particulièrement quand un grand nombre doit être analysé, sont laborieuses et longues. Le contrôle de la concentration du principe actif dans les médicaments commerciaux avec rapidité, simplicité et bonne précision nécessite le développement des techniques classiques et l'exploration de nouvelles techniques analytiques appropriées, leur validation et leur optimisation. Ce thème de recherche a été initié au Liban en partenariat avec un fabricant local de produits pharmaceutiques (Mediphar Laboratories-Dbayeh-Lebanon-P.O.Box :60-202 Lebanon) intéressé par de nouveaux procédés de contrôle qualité de produits finis. En 2009, à la Commission Libanaise de l'Energie Atomique « CLEA », j'étais impliquée durant mon diplôme d'études approfondies dans des travaux de recherche en cours sur la validation de nouvelles techniques d'analyse pour la quantification des principes actifs des médicaments regroupées sous le nom d' IBA (Ion Beam Analysis). Ces techniques d'analyse par faisceaux d'ions que sont la technique PIXE (Particle Induced X-ray Emission)⁸⁴, la technique PIGE (Particle Induced Gamma ray Emission)⁸⁵ et la technique RBS (Rutherford Backscattering Spectroscopy)⁸⁶ ont été validées pour la quantification de différents médicaments tels que Celecoxib^{TM 87}, Fluphenazine^{TM 88}, TimozinTM, LipinormTM, LipitorTM, StorvasTM, FludiniumTM, AldactideTM, CaptoprilTM, Captace plusTM etc...

La condition d'application des techniques IBA est que le principe actif contienne au moins un hétéroatome autre que l'azote et l'oxygène comme le soufre, le chlore, le brome, le fluor etc.... Pour les médicaments déjà cités, la validation de la quantification est faite^{89,90} avec une analyse rapide (quelques minutes par échantillon), une très bonne précision (~5%) et

⁷⁸ P.L. Toutain, A. Bousquet-Melou, J. Vet; Pharmacol; Therap. 27 (2004), 455-466.

⁷⁹ H.H.S. Chow, N. Anavy, D. Salazar, H.D. Frank, D.S. Albert, J. Pharm. Biomed. Anal. 34 (2004), 167.

⁸⁰ M.K. Srinivasu, C.L. Narayana, D.S. Rao, G.O. Reddy, J. Pharm. Biomed. Anal. 22 (2000), 949.

⁸¹ R.N. Saha, C. Sajeev. P.R. Jadhav, S.P. Patil, N. Srinivasan, J. Pharm. Anal. 28 (2002), 741.

⁸² M.M. Ghoneim, A.M. Beltagi, Talanta 60 (2003), 911.

⁸³ H.S. El-Desoky, E.M. Ghoneim, M.M. Ghoneim, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 39 (2005), 1051-1056.

⁸⁴ S.A.E Johansson, J.L. Campbell, PIXE a Novel Technique for Elemental Analysis (1988), Wiley edition, chapter 1-4

⁸⁵ G.Decomminck, B.Lvan Oystaeyon, Nucl. Inst and Meth. In phys. Res., 218 (1983), 165.

⁸⁶ Wei-Kan Chu, James W. Mayer, Marc A. Nicolet, Backscattering Spectrometry (1980).

⁸⁷ B. Nsouli, K. Zahraman, A. Bejjani, S. Assi, F. El-Yazibi, M. Roumie, Nucl. Instrum. Methods B, 249 (2006), 692-696.

⁸⁸ B. Nsouli, A. Bejjani, S. Della-Negra, A. Gardon, J. P. Thomas, Anal. Chem., 82 (2010), 7309-7318.

⁸⁹ Quantification des Principes Actifs dans les Médicaments à l'Etat Solide par des Méthodes d'Analyse par Faisceaux d'Ions Accélérés-Manale Noun-Université Libanaise-2009.

⁹⁰ Apport de l'analyse élémentaire (IBA) et moléculaire (ToF-SIMS) par faisceaux d'ions à l'étude de matériaux d'intérêt environnemental et pharmaceutique-Alice Bejjani-N° d'ordre 302-2009.

l'avantage d'analyser le médicament sous forme solide avec un minimum de préparation. Ces avantages sont considérables quand le nombre d'échantillons à analyser est important comme dans le cas du contrôle de qualité des médicaments commerciaux. A côté de ces avantages de l'analyse quantitative des médicaments par faisceaux d'ions, ces techniques restent limitées aux principes actifs contenant au moins un hétéroatome. Et parce que ce n'est pas le cas de la majorité des médicaments, leur analyse nécessite alors une analyse moléculaire et structurale. La technique proposée est la spectrométrie de masse par temps de vol (ToF-SIMS). En effet ce travail est déjà commencé sur deux médicaments contenant un principe actif, c'est le cas du PrednisoneTM et du FluphenazineTM. L'analyse de ces deux derniers médicaments a été réalisée en utilisant des faisceaux d'argon d'énergie de quelques MeV⁸⁸.

Dans ma thèse, ces études concernant la vérification de l'existence du bon principe actif dans le médicament et sa quantification sont poursuivies. Elles sont réalisées sur le PrednisoneTM et sur un autre médicament binaire à deux principes actifs le FludiniumTM. Le premier travail a consisté à établir une stratégie de préparation des échantillons et à valider la quantification par ToF-SIMS des principes actifs des médicaments. Parallèlement, des tests de faisabilité (possibilité de détecter tous les principes actifs simultanément en modes d'émission positive et négative) de l'application de cette technique pour des médicaments à quatre ReliefTM et à cinq principes actifs 123TM ont été réalisés.

La complexité de cette analyse est due à celle du médicament qui est composé d'une ou de plusieurs molécules actives (principes actifs qui portent les principes curatifs) et de plusieurs substances minérales et organiques inactives (excipients) mélangés dans des conditions complexes et secrètes pour atteindre la formulation finale. Les principales techniques usuelles de quantification des principes actifs sont basées sur des séparations chromatographiques en phase gazeuse ou liquide. La phase solide est analysée par spectroscopie en proche infra-rouge (Near Infra Red NIR), la plus courante, mais la spectroscopie Raman a transformée de Fourier (FT-Raman)^{91, 92} est aussi employée.

La technique SIMS, qui identifie les produits présents par la masse des ions moléculaires ou de fragments caractéristiques, est proposée comme une méthode complémentaire aux précédentes ainsi qu'aux techniques IBA mises en œuvre au CLEA. L'imagerie spatiale des constituants est importante car nous avons un matériau essentiellement hétérogène dont on veut extraire la concentration moyenne d'un des composants à l'état de poudre compactée. De plus, cette poudre, compactée ou non, peut induire des effets de matrice d'autant plus complexes que les matériaux du mélange sont nombreux et de natures physique et chimique très variées.

2.2. PrednisoneTM

Le PrednisoneTM est un corticostéroïde qui est un médicament unaire, contenant prednisone comme principe actif, dont la structure est représentée dans la figure I.2 ci-dessous.

⁹¹ H.H.S. Chow, N. Anavy, D. Salazar, H.D. Frank, D.S. Albert, J. Pharm. Biomed. Anal. 34 (2004) 167.

⁹² M.K. Srinivasu, C.L. Narayana, D.S. Rao, G.O. Reddy, J. Pharm. Biomed. Anal. 22 (2000) 949.

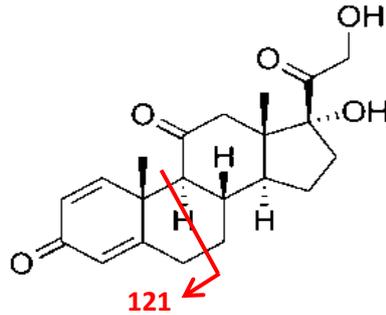


Figure I.2. Structure chimique du prednisone.

Ce médicament est utilisé comme anti-inflammatoire, immunosuppresseur, glucocorticoïde. Le Prednisone™ peut être prescrit dans le cas de maladies rhumatismales, de troubles allergiques, dans le traitement de la migraine, en tant que médicament anti-tumoral. Il est également utilisé pour prévenir le rejet après une transplantation d'organe.

Il est important de signaler qu'un surdosage de Prednisone™ pendant une longue période peut être dangereux et provoquer différents symptômes comme l'amincissement de la peau, des problèmes menstruels, de la faiblesse, des changements de l'emplacement des graisses dans le corps.

Ce médicament existe sous différentes formes :

- En tant que comprimés sous plusieurs dosages 1, 2.5, 5, 10, 20 et 50 mg.
- Sous forme de solution buvable USP (United States Pharmacopeia), 5mg par 5 ml.
- Sous forme de solution buvable concentrée Intensol™, 5mg par ml.

2.3.Fludinium™

Le Fludinium™, est un médicament binaire contenant deux principes actifs, le bromure de clidinium (PA₁) 2,5 mg de propriété anticholinérgique et le trifluopérazine dichloré (PA₂) 1 mg de propriété antipsychotique. Ce médicament agit sur les fibres musculaires lisses de l'appareil digestif. L'association des deux principes actifs réduit l'acidité de l'estomac et diminue la douleur. Les structures chimiques des deux principes actifs du Fludinium™ sont présentées par la figure I.3.

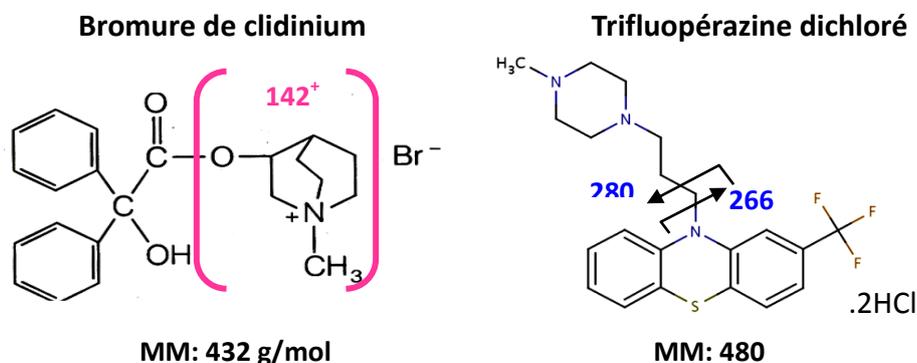


Figure I.3. Formules chimiques des deux principes actifs du Fludinium™.

Il est important de signaler qu'un surdosage de bromure de clidinium peut entraîner des problèmes de rétention urinaire ainsi que de la constipation. Alors qu'un surdosage de trifluopérazine dichloré est plus dangereux, surtout pour les personnes âgées atteintes de troubles psychiques, il pourra causer le décès (symptômes de somnolence, confusion, coma et réflexes diminués).

3. Analyse des météorites

3.1. Contexte

La deuxième partie de la thèse s'insère dans le cadre de la thématique « Origine de la vie dans les milieux extraterrestres, Exobiologie » et des conditions d'apparition de systèmes complexes sur la terre primitive.

Après leur première étape de formation, les planètes telluriques continuent de croître par agglomération de poussières, de météorites, d'astéroïdes et aussi de poussières cométaires. Cette accréation de matériaux du système solaire définit les conditions du développement de ces systèmes. Ces matériaux sont les restes de l'évolution de la nébuleuse solaire primitive. L'histoire de cette nébuleuse n'est pas complètement connue, mais des scénarios peuvent être confrontés aux observations, aux analyses et aussi à la production en laboratoire de la matière cosmique avec différentes hypothèses. Au début de cette évolution, une chimie organique et inorganique se développe dans le milieu interstellaire (ISM), un autre vecteur de cette chimie est la formation et l'évolution des grains interstellaires composés de silicates et de carbone. Ces grains sont des éléments privilégiés pour une réactivité chimique et une complexification des éléments synthétisés dans le cas où de la matière organique est présente. Ce matériau de base se trouve à l'intérieur du nuage moléculaire originel qui a donné naissance au soleil et aux planètes, il est transformé au cours de l'évolution de ce nuage et des différents processus qui l'animent. Parmi ces processus les suivants sont liés à beaucoup de sujets astrophysiques : la Phase de T Tauri du Soleil, les vents stellaires, l'évaporation et la nouvelle condensation des solides, les réactions de la surface des grains avec les gaz de la nébuleuse, l'accréation des petits astéroïdes et des comètes. C'est ce matériau qui est finalement déposé sur la surface des planètes telluriques avec la chute des météorites et de la poussière interstellaire en général.

En France, il y a depuis longtemps une importante tradition dans l'étude de la chimie interstellaire qui a été organisée en grande communauté, grâce au programme « PCMI » de l'INSU. Dès 1984 les scientifiques français proposaient qu'une grande partie du carbone interstellaire se trouvât dans de grands hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAHs), cette hypothèse était basée sur des arguments impliquant la physique du solide, la spectroscopie d'IR et les données de laboratoire. Depuis ce sujet de recherche s'est fortement développé, il a connu ces deux dernières décennies une augmentation considérable grâce à quatre directions principales de recherche :

- l'astronomie infrarouge dont les capacités spectroscopiques (grands télescopes tels que le VLT, satellites tels qu'IRAS, ISO⁹³ dans lequel les Européens ont pris une part conséquente et Spitzer⁹⁴) permettent les observations simultanées du gaz et des espèces solides.
- la collection de grains extraterrestres, dans l'atmosphère terrestre (par exemple collection de la NASA IDP stratosphérique) ou directement dans la basse orbite terrestre (Station spatiale de LDEF, de MIR), ou dans les glaces de l'Antarctique où des micrométéorites primitives sont trouvées⁹⁵. De nouvelles possibilités sont ouvertes avec des missions comme Stardust de la NASA ayant apporté des grains extraterrestres cométaires, elle sera bientôt suivie de retours scientifiques de la mission européenne Rosetta, un laboratoire qui atteindra une comète en 2014. Il y a de nombreux nouveaux projets à venir comme la mission de Marco Polo, proposée au programme Cosmique de Vision de l'ESA, pour analyser « in-situ », les surfaces d'astéroïdes
- le développement d'un nouveau champ, baptisé : « astrophysique de laboratoire » où les expériences spécifiques, en grande partie basées sur des simulations et diagnostics spectroscopiques, peuvent fournir une interprétation aux observations spatiales^{96,97}
- l'étude complète des matériaux extraterrestres^{98,99,100} qui assure la continuité entre les observations et les simulations de laboratoire grâce à des possibilités analytiques puissantes.

Il y a un intérêt international croissant pour l'étude des matériaux extraterrestres que sont les grains de poussière collectés par les différentes voies précédemment rappelées. Le traitement des matériaux collectés nécessite, d'une part des moyens instrumentaux importants pour extraire toutes les informations de ces solides : composition chimique, structure cristalline et dans le cas de molécules organiques la masse de ces molécules et leur caractérisation, et d'autre part dans le cas des molécules organiques il est important de développer des méthodes de laboratoire pour produire et analyser des produits de synthèse dénommés « analogues » de la poussière cosmique. L'évolution de ces analogues sera étudiée dans des environnements choisis : différentes matrices, différentes températures, réactions en phase liquide et enfin irradiations. Les résultats ainsi obtenus permettront de comparer ces analogues modifiés à la poussière cosmique. Les deux types d'échantillons seront analysés dans les laboratoires avec des instruments sophistiqués mais aussi avec des sondes similaires aux sondes spatiales envoyées à la rencontre des noyaux cométaires ou des astéroïdes. Les méthodes de caractérisation sont la spectroscopie UV/Visible/IR, la spectroscopie Raman, la spectrométrie de masse mais aussi des méthodes chimiques telles que les chromatographies comme la GCMS et l'HPLC. Parallèlement ces mesures sur des échantillons et les simulations de la

⁹³ C.J. Cesarsky and A. Salama, *Space Science Reviewers*, 119 (2005), 201.

⁹⁴ E.Dartois, G.M. Muñoz-Caro, *Astronomy & Astrophysics*, 476 (2007), 1235.

⁹⁵ J. Duprat, C. Engrand, M. Maurette et al, *Adv. Space Res.* 39 (2007), 605–61.

⁹⁶ *Solid Interstellar Matter: the ISO Revolution*, L.d'Hendecourt, C. Joblin, A. Jones eds., Les Houches, N011, 1999.

⁹⁷ NASA's Origins Program : <http://origins.jpl.nasa.gov/index1.html>.

⁹⁸ A. Rotundi, , G.A. Baratta, J. Borg, J.R. Brucato, , H. Busemann, L. Colangeli, , L. d'Hendecourt, Z. Djouadi et al, *Meteoritics & Planetary Science*, 42 (2007), A133.

⁹⁹ F. Grossemy, J. Borg, Z. Djouadi, A. Simionovici, L. Lemelle, D. Eichert, D. Deboffle, A. J. Westphal, C. J. Snead, *Planetary and Space Science* 55 (2007), 966.

¹⁰⁰ G. M. Muñoz Caro, E. Dartois, K. Nakamura-Messenger, *Astron. Astrophys.* 485 (2008), 743.

production d'analogues peuvent être confrontées aux observations des objets par l'intermédiaire de la télédétection.

3.2. Production d'analogues et analyses

Pendant ces dernières années, deux laboratoires l' IAS et le LPPM, se sont concentrés, dans le projet d'ANR SYMTEX (2005-2008), sur la capacité de synthétiser diverses matières organiques pour les analyser en utilisant diverses techniques : spectroscopie infrarouge qui permet la caractérisation de la structure et de la composition chimique des matériaux à base de carbone et surtout peut être reliée à l'interprétation des données astronomiques¹⁰¹, spectroscopie Raman qui est une méthode complémentaire pour l'analyse de la structure¹⁰² et techniques de désorption où les espèces émises sont analysées par la spectrométrie de masse par TOF¹⁰³. Cette dernière voie qui est développée dans ma thèse représente un axe fort du développement pour les travaux futurs. Les données IR et Raman des analogues produits en laboratoire au cours de cette collaboration SYMTEX sont en bon accord avec les données astronomiques récentes fournies par Spitzer. Ces analogues sont de bons modèles pour une forme de carbone amorphe répandue dans le Milieu Interstellaire diffus (ISM) et constituent ainsi un échantillon privilégié pour d'autres études analytiques. La seconde étape abordée dans cette thèse est d'essayer d'obtenir des analyses au niveau micrométrique de météorites et ensuite de véritables grains cométaires par spectrométrie de masse pour les comparer aux analogues produits en laboratoire et à des spectres de référence de molécules supposées exister dans ces échantillons. Ces comparaisons permettront de comprendre l'évolution chimique des matériaux extraterrestres. Dans notre cas nous avons comme sujet de recherche un morceau de la météorite Paris dont l'historique et la description sont donnés ci-dessous. Pour avoir une information complète sur des matériaux aussi complexes, nous allons utiliser une approche multi-diagnostic similaire à celle utilisée récemment pour les analyses d'UCAMMs par E. Dartois et al¹⁰⁴ qui comprenait l'EDX (Energy Dispersive X-ray spectroscopy), le μ -Raman, le μ -Infrarouge, le Nano-SIMS et l'Electron Microprobe. Dans notre étude il y a une forte analogie avec des instruments communs comme le μ -Raman, le μ -Infrarouge par réflexion, les analyses de micro-spectroscopie Infrarouge (μ -FTIR) qui sont réalisées au synchrotron SOLEIL (France) sur la ligne SMIS (Spectroscopy and Microscopy in the Infrared using Synchrotron) ainsi que le μ -Raman installé près du micro FTIR afin d'obtenir un couplage entre l'IR et le Raman ce qui permet une cartographie du même échantillon avec une précision d'environ un micromètre. L'échantillon est analysé par des techniques IBA, le RBS et le PIXE, pour avoir des informations quantitatives sur le carbone et l'oxygène et aussi élémentaires avec un accès aux structures constituant l'échantillon. Et enfin la spectrométrie de masse par temps de vol avec des sondes ioniques d'agrégats permettant

¹⁰¹ T. Pino, E. Dartois, A.-T. Cao, Y. Carpentier, Th. Chamaillé, R. Vasquez, A. P. Jones, L. d'Hendecourt, Bréchnignac, Ph., *Astron. Astrophys.* 490 (2008), 665.

¹⁰² R. Brunetto, T. Pino, E. Dartois, A.-T. Cao, L. d'Hendecourt, G. Strazzulla, Ph. Bréchnignac, *Icarus*, 200 (2009), 323-337.

¹⁰³ Y. Carpentier, T. Pino, A. T. Cao, R. Vasquez, T. Chamaillé, E. Dartois, L. D'Hendecourt, Ph. Bréchnignac, *Molecules in Space and Laboratory, meeting held in Paris, France, May 14-18 (2007)* « Mass spectrometry of interstellar dust analogs produced in a hydrocarbon rich flame » Editors: J.L. Lemaire, F. Combes. ISBN: 9782901057581.

¹⁰⁴ E. Dartois, C. Engrand, R. Brunetto, J. Duprat, T. Pino, E. Quirico, L. Remusat, N. Bardin, G. Briani, S. Mostefaoui, G. Morinaud, B. Crane, N. Szewc, L. Delauche, F. Jamme, Ch. Sandt, P. Dumas, *Icarus* 224 (2013) 243–252.

d'avoir accès aux ions atomiques, aux agrégats et aux molécules sans limitation de masse. Cette dernière approche grâce à des comparaisons avec des références permettra d'avoir accès à la composition de l'échantillon aussi bien inorganique qu'organique et, dans ce cadre, la possibilité de comparer les résultats avec des analogues produits en laboratoire comme ceux d'E. Dartois¹⁰⁵. Des mesures complémentaires dans le visible toujours par réflexion et dans le domaine micrométrique ainsi que des mesures d'albédo ont été réalisées pour une comparaison avec les données spatiales.

3.3. La météorite Paris

Les météorites primitives sont des témoins de la formation de notre système solaire il y a environ 4,6 milliards d'années^{106,107,108}, qui voyagent dans l'espace. Ces météorites peuvent être classées selon deux grandes familles. La première est issue de corps différenciés qui ont subi plusieurs processus de fusion. Le second type correspond aux météorites non différenciées qui proviennent de petits corps (planétésimaux, astéroïdes, comètes) qui n'ont pas été différenciés et qui ont connu une faible altération thermique et aqueuse depuis leur formation dans le stade précoce du système solaire. Les chondrites carbonées sont membres de cette dernière famille et sont les météorites les plus primitives. La matière organique¹⁰⁹ (MO) des météorites se divise en deux catégories la soluble dans des solvants comme l'eau ou dans des solutions d'acide chlorhydrique « HCl » et fluorhydrique « HF » et l'insoluble qui est majoritaire (elle peut aller jusqu'à 95% de la masse de la MO¹¹⁰). La matière organique soluble (MOS)^{111,112} regroupe les acides aminés, les bases azotées, les acides carboxyliques, les alcools, les cétones et les hydrocarbures linéaires et aromatiques HAPs (hydrocarbures aromatiques polycycliques). Alors que la matière organique insoluble (MOI^{113, 114, 115}) contient des grains « présolaires » (SiC, diamants, graphite...) et des macromolécules constituées d'unités aromatiques incorporant quelques hétéroatomes comme l'azote et le soufre. Elles sont reliées entre elles par des chaînes aliphatiques courtes et ramifiées (Figure I.4).

¹⁰⁵ E. Dartois, G.M. Muñoz Caro, D. Deboffle, G. Montagnac, L. d'Hendecourt, *Astronomy & Astrophysics* 432 (2005), 895-908.

¹⁰⁶ S. Bajt, K. Traxel, *Nucl. Instr. and Meth. B*, 54 (1991), 317.

¹⁰⁷ M. Wadhwa & S.S. Russell in: V. Manning, A. P. Boss, & S. S. Russell (Eds.), *Protostars and Planets IV*, 4th ed., Univ. Arizona press, 2000, p.995.

¹⁰⁸ H.C. Connolly Jr., S.J. Desch, R.D. Ash, R.H. Jones, in D. S. Lauretta & H. Y. McSween (Eds.), *Meteorites and the Early Solar System II*, Univ. Arizona Press, 2006, 383.

¹⁰⁹ S. Pizzarello, G.W. Cooper, G.J. Flynn, The nature and distribution of the organic material in carbonaceous chondrites and interplanetary dust particles, in *Meteorites and the Early Solar System II*, D. Lauretta, H.Y. McSween (eds), University of Arizona Press, (2006), 625-651.

¹¹⁰ Hayes J. M. Organic constituents of meteorites - a review. *Geochimica et Cosmochimica Acta* 31 (1967), 1395-1440.

¹¹¹ Cronin J. R., Pizzarello S. et Cruikshank D. P. Organic matter in carbonaceous chondrites, planetary satellites, asteroids and comets. Dans *Meteorites and the early solar system* (ed. J. F. Kerridge et M. S. Mathews), University of Arizona press, (1988), 819-852

¹¹² Cronin J. R. et Chang S. Organic matter in meteorites : molecular and isotopic analysis of the Murchison meteorite. *The chemistry of life's origins* (ed. J. M. Greenberg et al.), Kluwer Academic Publishers, (1993), 209-258.

¹¹³ I. Gilmour, Structural and isotopic analysis of organic matter in carbonaceous chondrites. In *Meteorites, comets, and planets*, edited by Davies A. M. *Treatise on Geochemistry*, 1 (2003), 269-280.

¹¹⁴ S. Pizzarello, G. W. Cooper, G. J. Flynn. The nature and distribution of the organic material in carbonaceous chondrites and interplanetary dust particles. In *Meteorites and the early solar system II*, edited by Lauretta D. S., Leshin L. A., and McSween H. Y., Jr. Tucson, Arizona: The University of Arizona Press. (2006), 625-651.

¹¹⁵ H. Busemann, C. M. O'D. Alexander, L. R. Nittler, *Meteoritics & Planetary Science*, 42 (2007), 1387-1416.

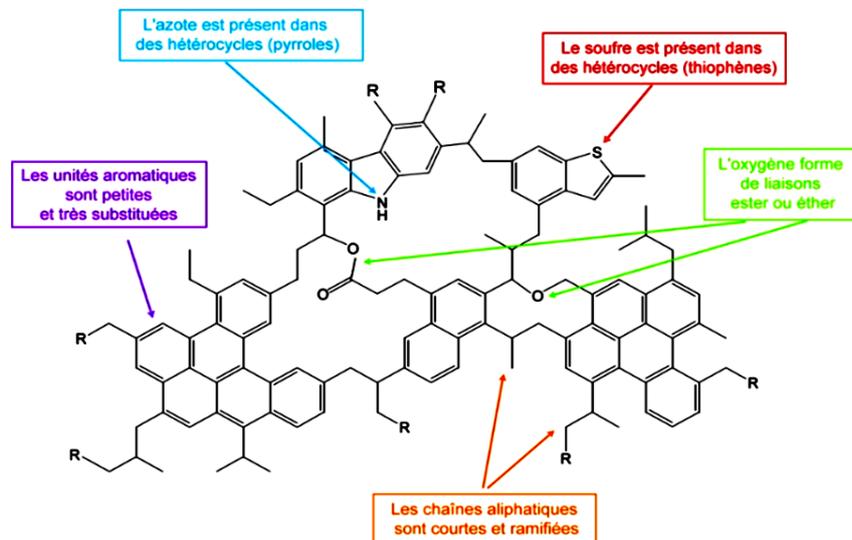


Figure I.4. Schéma qualitatif de la matière organique insoluble (R= groupe aromatique ou aliphatique)¹¹⁶.

La matière organique et la matière minérale constituent la matrice des météorites qui entoure des structures sphériques nommés les chondres qui se sont condensés à des températures relativement élevées entre 1000° et 1700°C. Ils sont principalement composés de silicates de type olivines ((Fe, Mg)₂SiO₄) et pyroxènes (XY(Si,Al)₂O₆). La dimension des chondres varie de 0.1 à 4 mm. Selon Gooding and Keil¹¹⁷, les chondres peuvent être divisés en deux groupes principaux : porphyriques et non porphyriques :

- Les premiers sont constitués de cristaux d'olivine et d'orthopyroxène ((Fe, Mg) SiO₃). Cette classe représente environ 80% des chondres dans une chondrite. En se basant sur le rapport d'olivine et de pyroxène une sous classification sera mise en place. Les chondres porphyriques à olivine « PO » ont un rapport volumique d'olivine sur pyroxène supérieur à 10. Quand ce rapport est inférieur à 10, ils sont nommés des chondres porphyriques à pyroxène « PP ». Pour des abondances d'olivine et de pyroxène intermédiaires, ils sont appelés des chondres porphyriques à olivine et à pyroxène « POP ».
- Les seconds regroupent les chondres qui ne sont pas de texture porphyrique. Sous ce groupe sont classés les chondres cryptocristallins, les chondres granulaires à olivine et/ou pyroxène (GO, GP et GOP) et les chondres à olivine barrés, les chondres à pyroxène radiaux et les chondres métalliques.

Les chondrites carbonées sont classées en fonction de leur composition minéralogique et nommées en référence à la première météorite du même type découverte: CIs (type Ivuna),

¹¹⁶ La matière organique dans les chondrites carbonées, Laurent Remusat, institut de Physique de Globe de Paris (IPGP), publié par Olivier 08-02-2007. <http://planet-terre.ens-lyon.fr/article/MO-ChondritesC.xml>

¹¹⁷ J. L. Gooding, K. Keil, Meteoritics and Planetary Science, 16 (1981), 17-43.

CMs (type Mighei), COs (type Ornans), CVs (type Vigarano), CRs (type Renazzo), CKs (type Karoonda) et d'autres carbonées non classées^{118,119}.

Notre étude est faite sur la météorite "Paris" (du nom du lieu de sa découverte). Cette météorite de 1.3 kg est acquise aux enchères à l'hôtel des ventes de Paris en 2001 par Jean Jacques Corré qui, après plusieurs années, a décidé de l'expertiser à l'université de Nantes avant de s'adresser au Laboratoire de Minéralogie et Cosmochimie du Muséum. L'importance de cette météorite vient du fait qu'elle appartient au groupe de météorites non différenciées. Paris est classée comme une chondrite carbonée CM^{120, 121}. Les circonstances de la chute de "Paris" sont inconnues, mais elle semble avoir été préservée de l'environnement terrestre. Des matériaux organiques similaires à ceux observés dans le milieu interstellaire semblent avoir été mis en évidence par le groupe de L. d'Hendecourt de l'IAS qui a analysé quelques échantillons d'une cinquantaine de microns sur la ligne SMIS du synchrotron SOLEIL (CNRS-CEA). Ces premières analyses ont permis à cette équipe de détecter de petites inclusions riches en matière organique possédant des signatures spectroscopiques dans l'infrarouge quasi-similaires à celles observées dans certains nuages moléculaires du milieu interstellaire ; dans le cas présent, la comparaison a été effectuée avec les deux sources infrarouges GCS3 et SgrA* en direction du centre galactique, les objets protostellaires où se forment les étoiles et les systèmes planétaires. Ces données ont été obtenues par l'instrument SWS (Short Wavelength Spectrometer) du satellite ISO (Infrared Space Observatory) dans la région de 3.4 μm et dans la région autour de 6 μm ¹²².

Ces premières données sur la météorite Paris renforcent l'intérêt de l'étude de celle-ci. L'analyse de ce type de météorite donne des informations intéressantes sur les conditions physiques et chimiques de sa formation, et donc sur les premières étapes de la formation de la nébuleuse solaire. Ce type de météorite aurait pu être une source importante de matière carbonée et d'eau de la terre primitive, et pourrait être une clé pour comprendre le passage de la production de matière organique d'origine abiotique à la chimie pré-biotique. Pour ceci la bonne connaissance de sa composition chimique, et spécialement des composés organiques présents dans cette météorite sont fondamentaux, ces résultats apporteront une information sur les processus chimiques à l'œuvre dans les nuages moléculaires qui ont pu ensuite entraîner la production d'importantes quantités de matériaux organiques aboutissant à la chimie pré-biotique, dans les objets du Système Solaire tels que la Terre, et conduisant à la biochimie et à la vie.

¹¹⁸ A. Bischoff, *Planetary and Space Science*, 49 (2001), 769.

¹¹⁹ Weisberg et al., in D. S. Lauretta & H. Y. McSween (Eds.), *Meteorites and the Early Solar System II*, Univ. Arizona Press, 2006, p. 19.

¹²⁰ I. Blanchard, Paris the slightly altered, slightly metamorphosed CM that bridges the gap between CMs and COs, 74th Met. Soc. Meeting, London, 8-12 August 2011.

¹²¹ M. Noun, M. Roumie, T. Calligaro, B. Nsouli, R. Brunetto, D. Baklouti, L. d'Hendecourt, S. Della-Negra, *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B*, 306 (2013), 261–264.

¹²² S. Merouane, Z. Djouadi, L. Le Sergeant d'Hendecourt, B. Zanda and J. Borg, *Astrophysical Journal*, 756 (2012), 154.

Chapitre II : Dispositifs expérimentaux

La principale technique expérimentale utilisée dans ma thèse est l'analyse de surface par bombardement ionique et spectrométrie de masse par temps de vol « ToF-SIMS ». Au cours de ces études, en particulier pour l'analyse des médicaments, trois systèmes différents de temps de vol, associés à autant de sources d'ions, ont été impliqués. Le spectromètre de masse par temps de vol linéaire de l'ensemble « Tancrede » a servi pour réaliser les premières expériences de faisabilité de l'étude du médicament binaire FludiniumTM, pour l'optimisation du protocole expérimental comme le bon choix de support des échantillons pour le dépôt des solutions. Les analyses ont été réalisées avec un faisceau d'agrégats de SF₅⁺ de 10keV d'énergie délivré par une source ECR (Electron Cyclotron Resonance). Des mesures complémentaires ont été réalisées avec un second analyseur développé par « Orsay Physics ». Il est constitué d'une colonne ionique CobraX permettant d'obtenir des faisceaux focalisés de 3 nm de diamètre pour des ions Gallium et de la centaine de nanomètres pour des ions agrégats d'or ou de Bismuth. Cette colonne ionique est associée à un spectromètre de masse par temps de vol à accélération orthogonale équipé d'un réflecteur électrostatique. Cet instrument a permis d'étudier l'influence du projectile sur les rendements d'émission ionique et la métastabilité des deux principes actifs du même médicament, avec des ions atomiques de Bismuth, des agrégats de Bismuth (Bi₃⁺, Bi₃²⁺, Bi₅²⁺) et des nanoparticules Bi_{100q}⁹⁺ de 20 keV d'énergie. Ces dernières expériences ont permis de préparer celles effectuées avec le système ION-ToF V qui avait été entre-temps réceptionné au CLEA et qui a servi pour l'étude complète ou exploratoire (l'étude des deux derniers est juste commencée) de différents médicaments analysés (FludiniumTM, PrednisonTM, ReliefTM, 123TM) et pour l'étude de la météorite « Paris ». Sur ce spectromètre de masse les analyses ont été effectuées avec les faisceaux de bismuth suivant : Bi⁺, Bi₃⁺, Bi₃²⁺, Bi₅²⁺ de 25keV. Dans la suite de ce chapitre les différents systèmes expérimentaux utilisés sont détaillés.

1. Tancrede¹²³

L'ensemble Tancrede, illustré par la figure II.1, se compose d'une source ECR (Electron Cyclotron Resonance) Microgan 10 GHz de Pantechnik (Figure II.2) équipée d'un système d'injection de gaz (SF₅, Ar, Ne, H etc ...), d'un four dédié à la production d'ions multichargés à partir de composés moléculaires solides sublimables (C₆₀, coronènes...), et d'une ligne de conduite et de focalisation du faisceau. L'énergie du faisceau d'ions extrait varie de 1 qkeV à 25 qkeV.

¹²³ Proceeding SIMS XVII, Toronto : Canada (2009), S. Della-Negra, J. Depauw, P. Sortais, C. Bieth. Tancrede facility: Multicharged molecular ion beams provided by an Electron Cyclotron resonant Source (ECR).



Figure II.1. L'ensemble Tancrede.

1.1.Source ECR

Le principe de cette source ECR¹²⁴ est d'ioniser un gaz neutre par chauffage radiofréquence RF de 10 GHz. La puissance peut être ajustée entre quelques Watts et 60W. Les électrons produits sont piégés dans un champ magnétique. L'interaction de ces électrons avec le gaz provoque une excitation électronique qui se traduit par l'ionisation des atomes et la formation d'un plasma. Les ions confinés par des aimants permanents (Samarium – Cobalt) présents autour de la chambre plasma seront ensuite extraits puis sélectionnés.

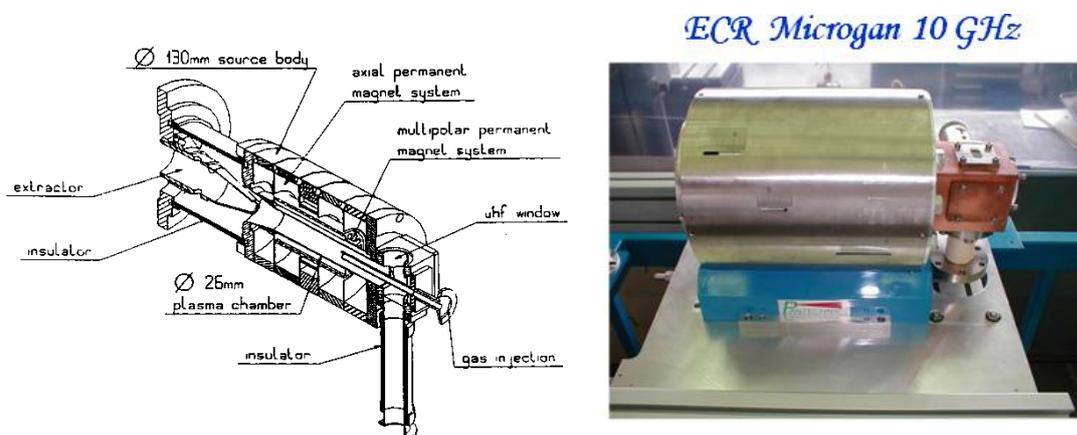


Figure II.2. Vue schématique et image de la source ECR.

Les paramètres de contrôle de la source sont:

- La pression et le type de gaz.

¹²⁴ R. Geller, Jour. Appl. Phys. Let. N°10, 16 (1970), 401.

- La température du four pour les échantillons solides.
- La puissance RF.
- L'ajustement de la configuration magnétique axiale de l'ECR qui permet d'obtenir différentes configurations du champ magnétique axial et donc de modifier le puits magnétique qui piège les électrons dans la chambre d'ionisation. La figure II.3. présente deux configurations de ce puits magnétique :

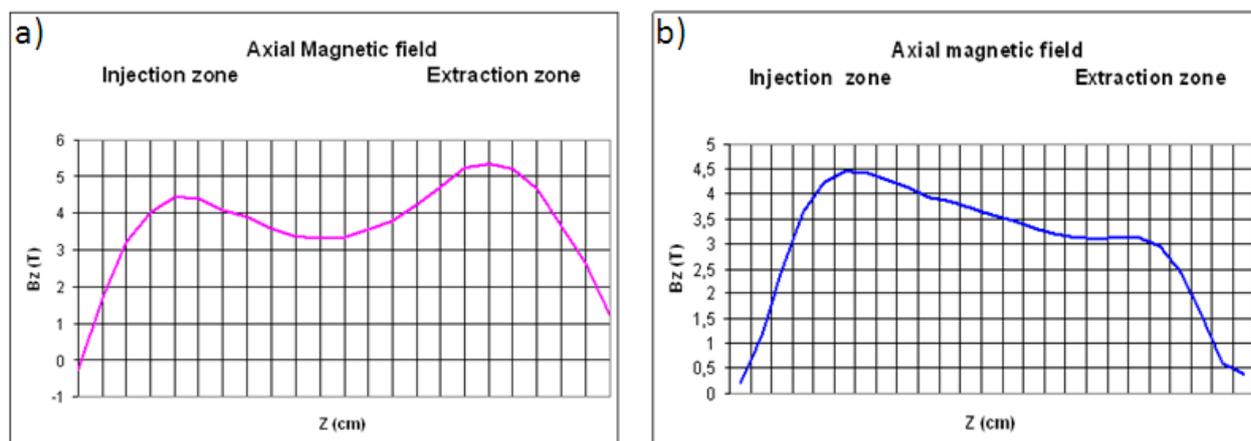


Figure II.3. Deux configurations magnétiques axiales: a) avec B minimum, b) sans B minimum.

La figure II.3 (a) représente un miroir magnétique ce qui permet le confinement dans la bouteille magnétique alors que la seconde (b) présente un profil magnétique sans minimum, ce qui diminue la probabilité d'ionisation et ainsi l'obtention des ions multichargés atomiques mais l'ajustement de ce puits entre ces deux positions extrêmes permet d'obtenir des ions moléculaires multichargés et de diminuer la fragmentation.

Un exemple de l'intérêt de cet ajustement est démontré avec les faisceaux d'ions de fullerènes qui sont présentés sur la figure II. 4 ci-dessous. On voit dans le premier spectre à gauche (figure II.4a) une fragmentation importante due à l'effet du fort minimum de B qui permet d'augmenter le nombre de collisions électrons-atomes, électrons-ions et simultanément d'augmenter l'énergie des électrons. Alors que le second spectre (figure II.4b) est le résultat d'une configuration magnétique avec un B minimum atténué il est caractérisé par une très faible fragmentation et une augmentation de l'intensité des ions moléculaires intacts ou avec une perte de seulement 1 à 3 C_2 multi-chargés.

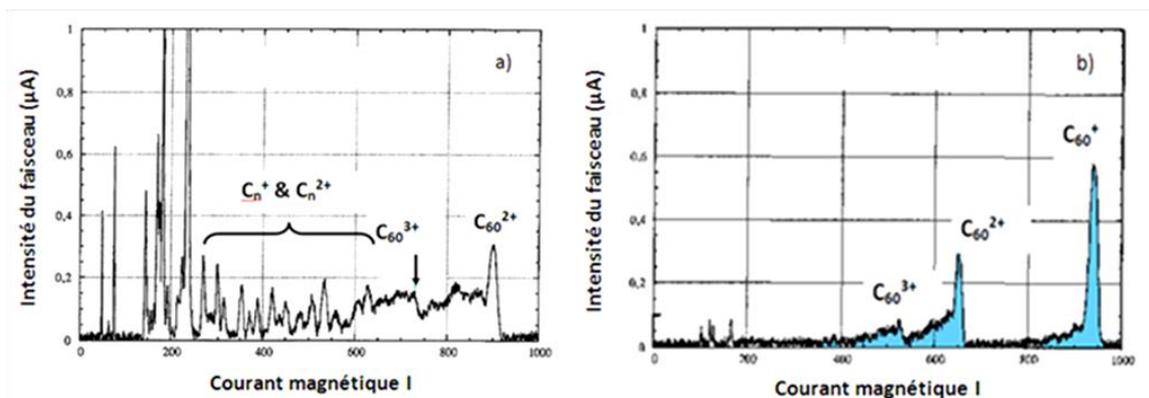


Figure II.4. Spectres m/q du faisceau de fullerènes fourni par une source ECR avec deux configurations différentes a) fort minimum de B et b) faible minimum de B .

1.2.Extraction et focalisation

A la sortie de l'ECR qui est portée à un potentiel de 10kV dans notre cas, se trouve l'extracteur au potentiel zéro qui extrait les ions du plasma. La forme du ménisque du plasma est fonction de la densité du plasma, des diamètres de l'électrode plasma et de l'extracteur et enfin de la différence de potentiel et de la distance électrode plasma - extracteur trois formes de plasma sont possibles : concave, convexe, plane ce qui conduit à des faisceaux convergents, divergents ou quasi-parallèles.

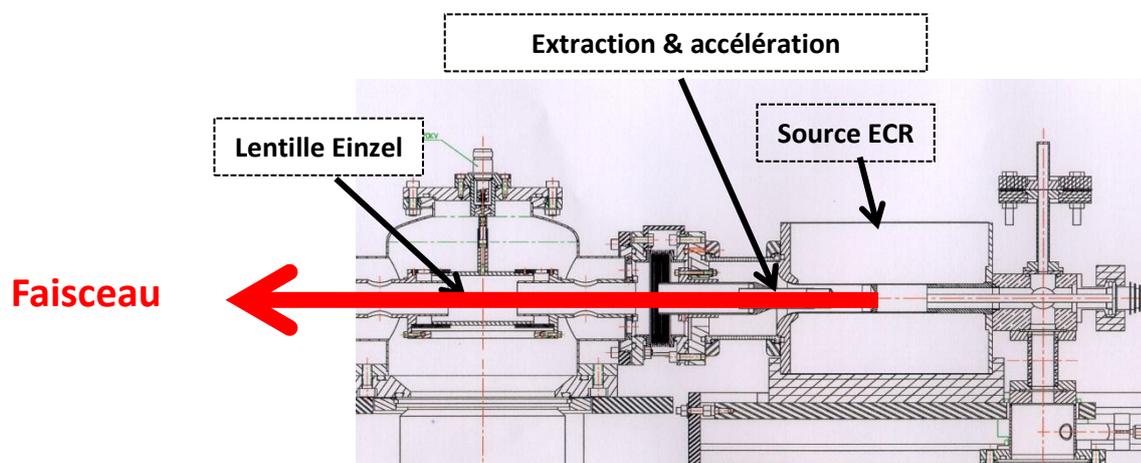


Figure II.5. Vue schématique de la source ECR, de l'extracteur et de la lentille Einzel.

Les ions extraits sont focalisés par une lentille électrostatique simple de type einzel¹²⁵ formée de trois cylindres dont le central est mis à un potentiel correspondant approximativement aux deux tiers de la tension de la source alors que les deux extrêmes sont à la masse comme le montre la figure II.6.

¹²⁵ A. Adams, F. H. Read, J. Phys. E: Sci. Instrum. 5 (1972), 150.

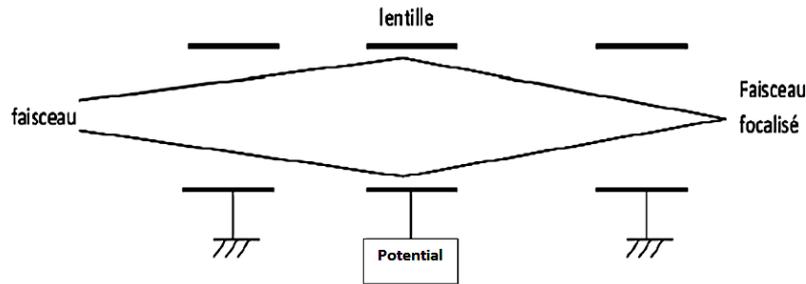


Figure II.6. Vue schématique de la lentille einzel.

Dans ce faisceau focalisé, l'ion est sélectionné par un système de déviation magnétique (sélection en m/z). La ligne de faisceau du système Tancrede comporte deux aimants qui assurent une résolution en masse de 300. La taille du faisceau est définie au point image du premier aimant par des fentes horizontales et verticales (XY) il est ensuite sélectionné et dévié une seconde fois vers la chambre d'analyse nommée « EDEN ». Des systèmes de diagnostic de faisceau de type cage de Faraday sont implantés à chaque étape pour contrôler le courant et la sélection en masse (figure II.7) qui suit la relation suivante :

$$B \rho = 144 \sqrt{\frac{V \cdot A}{Z_i}}$$

Tel que :

A : la masse de l'ion en unité de masse atomique.

Z_i : la charge de l'ion.

V : le potentiel d'extraction en volts.

B : le champ magnétique en gauss.

ρ : le rayon de courbure de l'ion dans l'aimant en mètres.

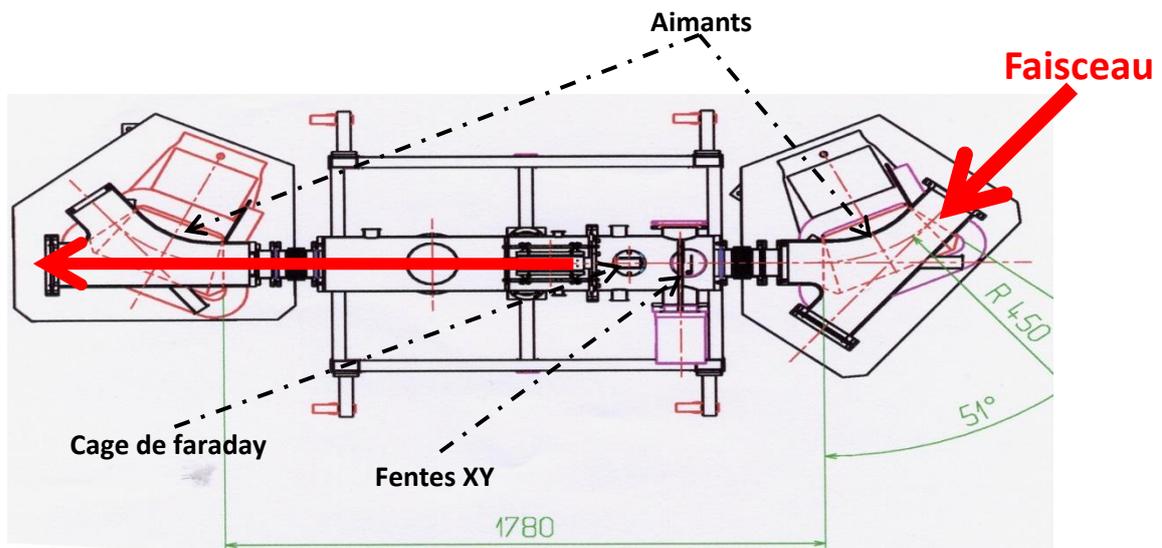


Figure II.7. Vue schématique de dessus des deux aimants, des fentes XY et de la cage de Faraday.

1.3. Chambre d'analyse EDEN

C'est une chambre à vide où la pression est maintenue autour de 10^{-7} hPa. Ce vide est assuré par des pompes turbo moléculaire et cryogénique (20 K). Cette chambre (figure II.8) contient un porte-échantillons au centre et un spectromètre de masse. Celui-ci comporte un tube de temps de vol terminé par un détecteur constitué de trois Galettes de Micro-Canaux (GMC) et d'une multi-anode de 64 pixels. Ce détecteur est similaire à celui constitué de 256 anodes décrit dans la référence¹²⁶. L'échantillon, est bombardé par un faisceau d'ions issu de la source ECR (SF_5^+ , C_{60}^{q+} , Ar^{q+} ...) sous un angle Θ de 45° dans notre cas. Mais, cette chambre a la particularité d'un fond tournant permettant un changement de l'angle d'impact du faisceau sur la cible.



Figure II.8. Chambre EDEN.

1.4. Spectromètre de masse par temps de vol

Tancrede est équipé d'un système de temps de vol linéaire (figure II.9) dont le principe est de mesurer une différence de temps ΔT entre un événement initial (signal de départ) et (un ou) des signaux d'arrivée.

Des ions formés à l'instant t_i sur une surface solide plane sont accélérés pendant un temps t_{acc} , par le champ électrique créé entre la cible à un potentiel U et l'entrée du tube de temps de vol à la masse, puis parcourent ensuite un espace libre de champ pendant un temps t . D'où le temps de vol :

$$T = t_{acc} + t_{vol libre}$$

Ce temps de vol est lié au rapport masse sur charge de chaque ion qui sera détecté à l'instant de son impact sur le détecteur qui est dans notre cas constitué de galettes de micro-canaux (GMC).

¹²⁶ S. Bouneau, P. Cohen, S. Della Negra, D. Jacquet, Y. Le Beyec, J. Le Bris, M. Pautrat, R. Sellem, Rev. Sci. Instrum., 74 (2003), 57-67.

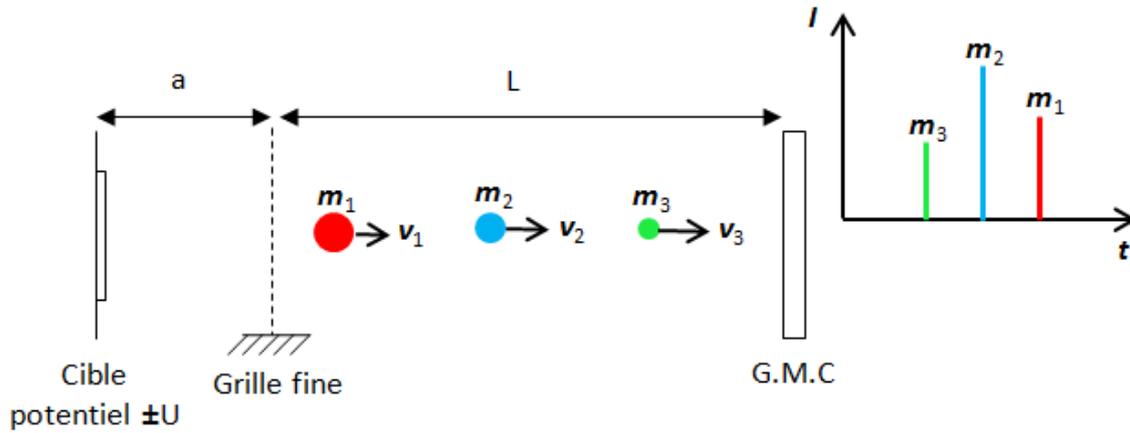


Figure II.9. Vue schématique du temps de vol.

Dans la région d'accélération, les ions sont accélérés par la différence de potentiel U ils ont une énergie de $qU + E_{\text{initiale}}$. Les ions ayant la même charge électrique auront la même énergie cinétique à l'entrée de la zone libre de champ, d'où on peut écrire si l'énergie initiale des ions est négligée :

$$E = qU = \frac{1}{2} m V^2$$

$$V^2 = \frac{2qU}{m}$$

Et

$$t_L = \frac{L}{V} = L \sqrt{\frac{m}{2qU}}$$

$t_L = \sqrt{\frac{m}{q}} \cdot \frac{L}{\sqrt{2U}}$ Le temps de vol des ions secondaires dans la zone libre de champ est donc proportionnel à la racine carrée du rapport de leur masse à leur charge d'où la relation suivante :

$$T = a \sqrt{\frac{m}{q}} + b$$

Les paramètres a et b qui tiennent compte des caractéristiques du temps de vol, des prises de temps sur les détecteurs et des longueurs des câbles de liaison, sont déterminés par l'étalonnage d'un spectre de masse avec deux ions connus par exemple H^+ , C^+ , CH_3^+ , Na^+ etc. pour l'émission positive et H^- , C^- , C_2^- , etc. en émission négative.

On définit la résolution « R » par le pouvoir de séparer deux signaux (pics) de masses voisines. Elle peut s'écrire selon la formule suivante:

$$R = \frac{M}{\Delta M} = \frac{T}{2\Delta T}$$

Où ΔM est la différence en masse correspondant à la différence en temps ΔT qui est la largeur à un certain pourcentage, le plus souvent 50%, du maximum du pic de temps de vol T correspondant à la masse M .

La résolution ¹²⁷, ¹²⁸ est influencée par plusieurs paramètres : la stabilité des tensions d'accélération ou la variation du potentiel de la surface analysée dans le cas d'une surface isolante, la planéité de l'échantillon, la distribution en énergie cinétique initiale des ions secondaires, la longueur du tube de temps de vol, la planéité du détecteur et son inclinaison par rapport à l'axe du temps de vol dans le cas d'un temps de vol linéaire et son parallélisme à l'échantillon dans le cas d'un temps de vol avec réflecteur électrostatique.

1.5. Détecteur des ions secondaires.

La détection des ions est assurée dans les spectromètres de masse par temps de vol par des systèmes dénommés en français galette de micro-canaux « GMC » ou MicroChannel plates MCPs en anglais ; une description du détecteur est donnée dans la référence 126. Ce type de détecteur est présenté sur la figure II.10 ainsi qu'un schéma de la production des électrons à l'intérieur des micro-canaux.

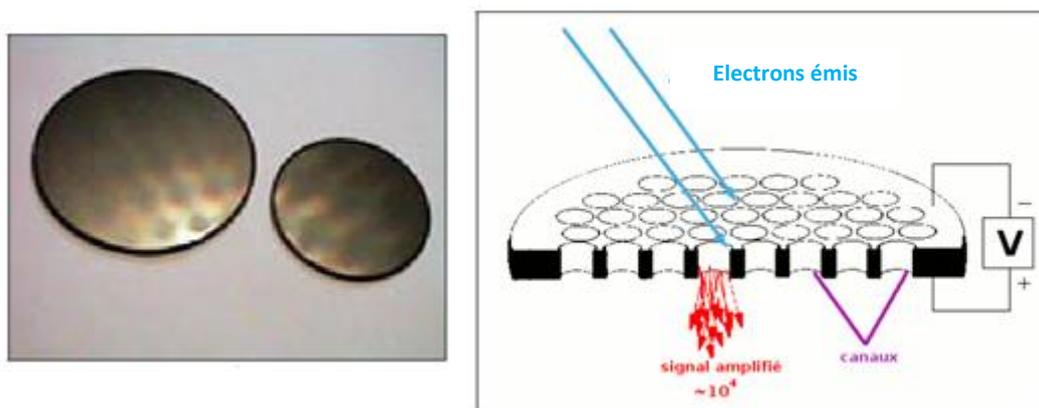


Figure II.10. Photographie et vue schématique d'une GMC ¹²⁹.

Un détecteur GMC se présente sous la forme d'un cylindre fin en verre de 500 μm d'épaisseur contenant plusieurs milliers de micro-canaux parallèles entre eux et indépendants les uns des autres, chacun ayant un diamètre de 12.5 μm . Les deux faces de cette galette de verre sont

¹²⁷ W.C. Wiley, I.H. Mc Laren, Rev.Sci. Instrum., 26 (1955), 1150.

¹²⁸ R.B. Opsal, K.G Owens, J.P Reilly, Anal. Chem., 57 (1985), 1884.

¹²⁹ Cours Physique des capteurs, Prof. S. LUCAS. Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, Namur, (2006-2007), 8.

métallisées avec une fine couche de NiCr qui permet d'appliquer une différence de potentiel entre les deux faces de la galette de micro canaux. La surface des trous de ces canaux représente 60% de la surface de la GMC. Ces canaux sont le plus souvent inclinés, dans notre cas l'angle est de 13° , par rapport à l'axe de révolution pour avoir une surface d'impact entre les particules incidentes et les parois des canaux. Nos expériences sont réalisées en couplant deux ou trois GMC montées en chevron comme le montre le schéma de la figure II.11.

Le montage en chevron permet d'éviter la remontée des ions positifs, créés par l'impact du faisceau d'électrons, jusqu'à la face d'entrée et d'ainsi générer un signal parasite.

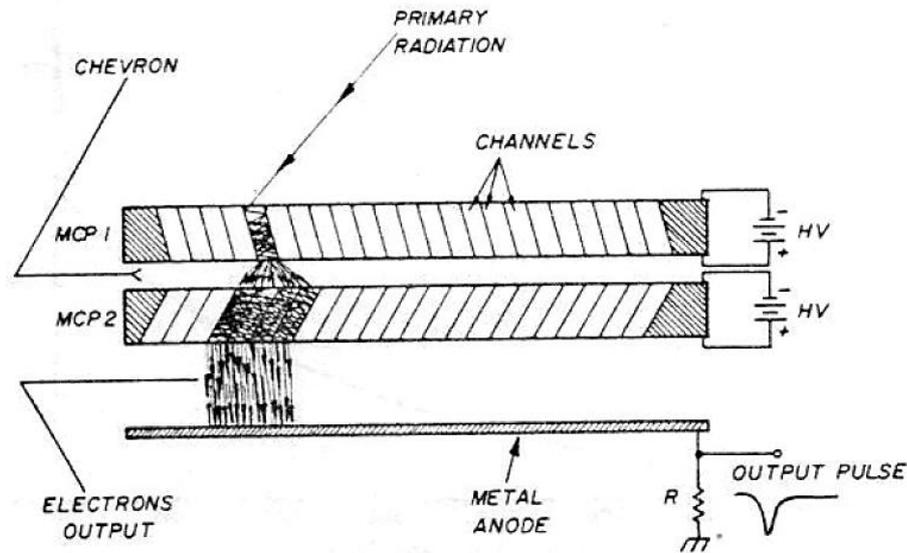


Figure II.11. Processus de génération des électrons secondaires dans deux GMC montées en chevron¹³⁰.

Chaque particule incidente (ion, photon ou électron) heurtant la paroi intérieure avec une énergie suffisante provoque l'émission d'électrons secondaires avec une faible énergie. Ces électrons sont accélérés par le champ électrique et ils heurtent de nouveau les parois du canal et vont créer à leur tour de nouveaux électrons secondaires. Ce phénomène permet d'obtenir un gain de 10^4 à la sortie de la galette. Un assemblage de deux galettes permet d'atteindre un gain de 10^7 et de trois quelques 10^8 . Le gain est fonction de la tension appliquée sur les deux faces de la GMC donc sur l'ensemble des GMCs. Dans notre cas un minimum de 700V par galette avec trois GMC permet d'avoir un plateau de détection ; dans le cas de 2 GMCs celui-ci est atteint entre 800 et 700 V. Indépendamment du gain la détection des ions nécessite l'émission d'au moins un électron sur la face d'entrée du détecteur, c'est ce processus initial qui détermine la détection en particulier des ions moléculaires de faibles énergies ; les paramètres importants de cette détection sont la vitesse des ions, dans le cas des ions atomiques, à laquelle il faut ajouter, dans le cas des agrégats et molécules, le nombre de constituants et leur numéro atomique. L'étude réalisée à l'IPNO¹³¹ donne un aperçu du rôle de

¹³⁰ J. L. Wiza, Nuclear Instruments and Methods, 162 (1979), 587-601.

¹³¹ A. Brunelle, P. Chaurand, S. Della-Negra, Y. Le Beyec, E. Parilis, Rapid Commun. Mass Spectrom., 11 (1997), 353.

ces paramètres, parmi les nombreuses références concernant ce sujet d'études depuis des décennies.

1.6. Détection et Acquisition de données¹³²

Différents modules électroniques assurent le passage des informations du détecteur jusqu'au système d'acquisition comme le discriminateur à fraction constante (DFC) et le convertisseur temps numérique.

Le détecteur utilisé au sein de nos expériences a été construit au laboratoire de l'IPNO. Il est composé de trois « GMC » standard, montées en chevron, suivies par plan multi anode de 64-pixels (8*8). Cette anode a été obtenue en gravant sur une carte de circuit imprimé de 3.2 mm d'épaisseur, 64 pixels avec un pas de 4 mm ce qui permet de couvrir les 42 mm de diamètre du détecteur. Ces anodes sont protégées par une fine grille dessinée sur le circuit et mise à la masse. L'écart entre chaque anode est de 360 μm avec une épaisseur de grille de 120 μm . Un exemple de schéma d'implantation de ces anodes est présenté sur la figure II.12.

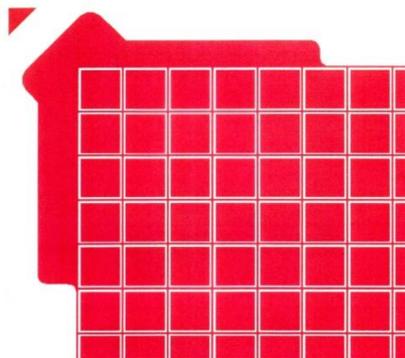


Figure II.12. Plan d'anodes dans un coin du détecteur montrant les plans de masse, la grille connectée à la masse et les anodes indépendantes.

Chaque pixel est ensuite relié à un connecteur électrique sur la face externe de ce circuit imprimé qui est constitué de quatre couches assurant l'étanchéité au vide et un blindage pour une transmission parfaite des charges collectées sur chaque anode. Ensuite il y a des connexions très courtes des 64 anodes à 4 cartes électroniques par des câbles coaxiaux. Chaque carte comprend 16 discriminateurs à seuil qui reçoivent les impulsions provenant du détecteur, les enregistrent avec une grande précision temporelle et les met au format ECL. La largeur en temps du signal de sortie est ajustable elle est dans nos expériences de 10 ns, ce qui fixe le temps mort par anode. Cela signifie que sur deux impulsions successives séparées par un temps inférieur à 10 ns, seule la première sera prise en compte, Le second paramètre ajustable est le seuil de détection qui peut varier de quasi 0 à 100 mV dans notre cas celui-ci est fixé entre 7.6 et 10 mV cette valeur permet la détection d'un impact n'ayant donné qu'un

¹³² S. Bouneau, P. Cohen, S. Della Negra, D. Jacquet, Y. Le Beyec, J. Le Bris, M. Pautrat, R. Sellem, Rev. Sci. Instrum., 74 (2003), 57.

seul électron avec un gain d'environ 10^7 . La figure II.13 présente le détecteur, son circuit et l'électronique associée :

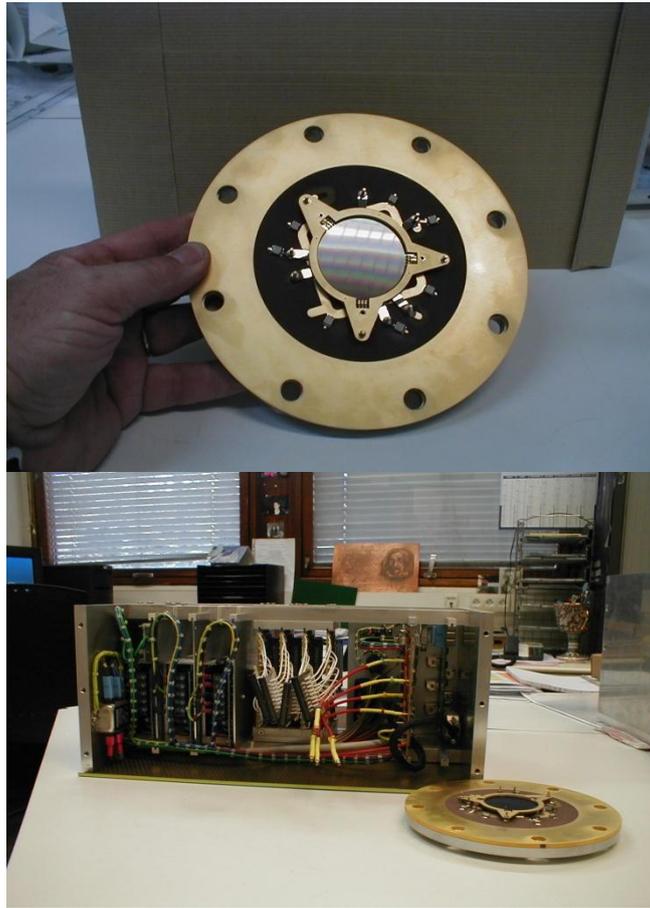


Figure II.13. La photographie supérieure montre les détecteurs GMCs montés sur le circuit imprimé. La photographie inférieure montre le détecteur et ses alimentations basses tensions, hautes tensions et son électronique.

A partir du discriminateur les signaux sont ensuite transférés vers le codeur de temps à 64 entrées CAEN V767 situés dans un châssis VME. Ce codeur de temps multivoies (64 voies de codage indépendantes) réalise les différences de temps « $\Delta t = t_{\text{stop}} - t_{\text{start}}$ » pour chaque signal arrivant sur chaque entrée et correspondant à une anode, le temps mort entre chaque stop par voie est de l'ordre de 10 ns. Le codeur est multivoie et multi-stops par voie. Le pas de codage est de 800 ps et la durée d'analyse est variable de quelques centaines de ns à la ms. Le signal start qui signe l'impact du faisceau est fourni soit par la pulsation de celui-ci, soit par la détection de l'impact lui-même à partir des électrons émis dans le cas d'analyse d'ions négatifs ou via la détection des protons dans le cas d'ions secondaires positifs. Le codeur fournit à la fin du temps d'analyse un événement constitué de mots de 32 bits correspondant à un mot de tête suivi du mot correspondant au start avec les bits de marquage et le temps d'arrivée et ensuite les mots correspondant aux stops avec le numéro de voie et la différence de temps, enfin il y a un mot de fin avec des bits de contrôle et le nombre de mots qui permet de déduire le nombre de stops total. Cet événement est transmis via le bus VME vers un

microprocesseur Motorola V5500 qui permet le traitement des données en temps réel en utilisant un logiciel écrit en ADA. L'acquisition de données est sous LINUX Debian. Les données sont transférées par Ethernet vers un ordinateur PC multi-cœurs où sont enregistrées sur disque les données brutes et visualisées les données traitées et conditionnées sous formes d'histogrammes monodimensionnels ou bidimensionnels. La structure de cette acquisition de données développée à l'IPNO est présentée sur la figure II.14 suivante :

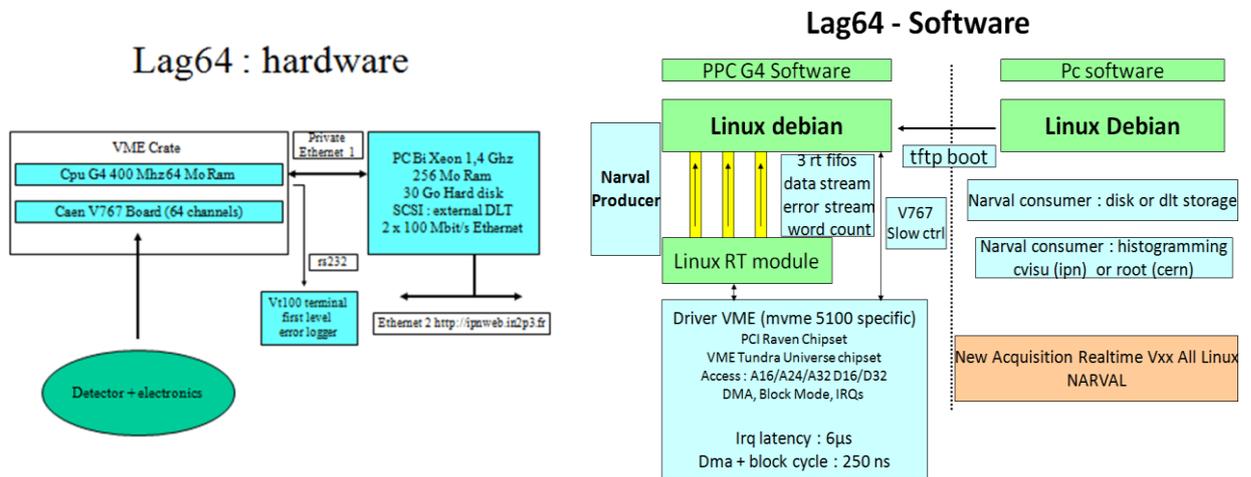


Figure II.14. Schéma de principe du système d'acquisition avec la partie « hardware » à gauche et la partie « software » à droite.

2. Prototype d'OrtoFIB d'Orsay Physics.

Le dispositif mis à disposition par OrsayPhysics consiste à associer une colonne focalisée ayant une source LMIS à un spectromètre de masse à accélération Orthogonale. Le dispositif expérimental d'OrsayPhysics comporte une colonne ionique CobraX, basée sur la focalisation des ions produits par une source d'ions à métal liquide (LMIS, Liquid Metal Ion Source).

2.1.Source LMIS

Le principe des sources LMIS ou LMIG (Liquid Metal Ion Gun¹³³) est de produire un faisceau d'ions à partir d'un métal liquide ou d'un alliage métallique liquide contenu dans un réservoir en tungstène qui est chauffé par effet joule. Le métal fondu mouille le fil de tungstène jusqu'à la pointe (nm-µm) conique qui a un angle légèrement supérieur à 90° et qui est proche d'une électrode extractrice. L'application d'une différence de potentiel d'extraction (8-10 kV) crée un champ électrique intense, les ions sont alors extraits et ionisés par effet de champ à partir d'un cône de Taylor.

Le faisceau obtenu est composé d'ions monoatomiques, d'agrégats mono et multichargés M_n^{q+} (M=métal, n le nombre d'atomes et q la charge). Ce principe de fonctionnement est schématisé sur la figure II.15 :

¹³³ L. W. Swanson, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., 218 (1-3) (1983), 347-53.

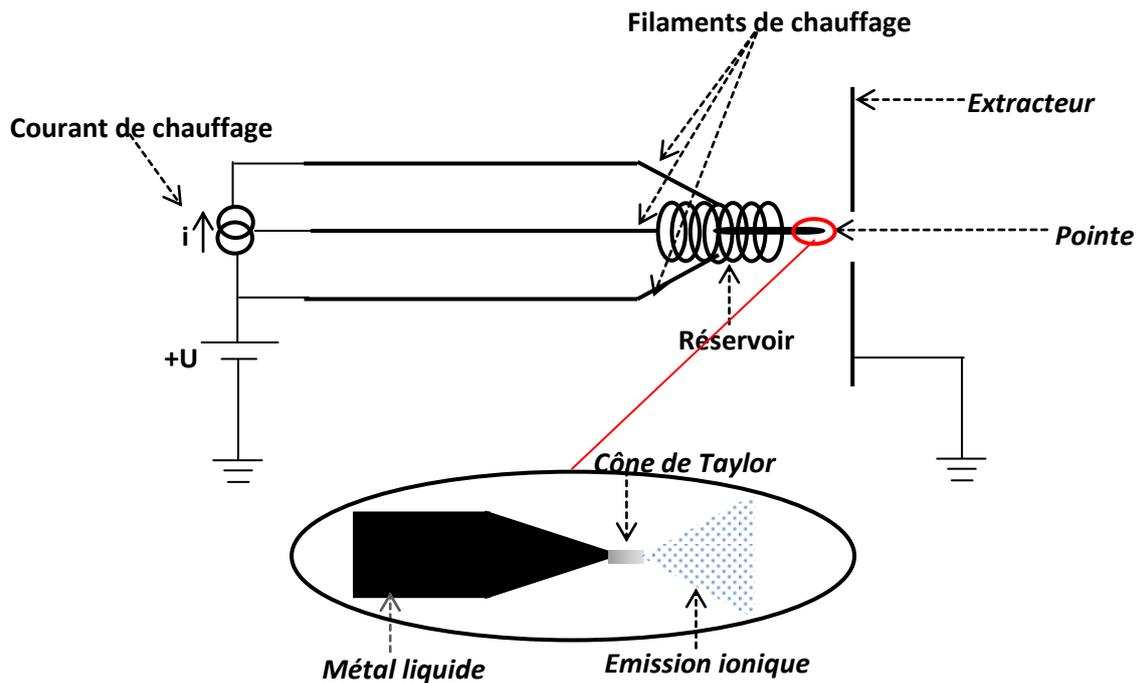


Figure II.15. Source LMIS.

Ce dispositif permet d'obtenir des agrégats lourds d'or ou de bismuth de 20 à 30 keV d'énergie, par exemple pour le bismuth nous obtenons Bi^{2+} , Bi^+ , Bi_2^+ , Bi_3^+ , Bi_3^{2+} , Bi_5^{2+} et des agrégats de Bi_{100}^{9+} . La source « LMIS » elle-même ressemble à celle du spectromètre « ION TOF V » qui est détaillé plus bas.

La colonne est constituée d'un système d'extraction, de lentilles de focalisation et d'une sélection en masse des ions extraits par un filtre de Wien. Le faisceau continu sélectionné et focalisé bombarde la cible avec un angle de 45° . Les ions secondaires sont accélérés avec une faible différence de potentiel et sont focalisés dans un espace d'extraction orthogonale pulsée ce qui permet leur analyse par la technique de temps de vol avec une réflexion électrostatique.

2.2.Sélection en masse

Dans la colonne CobraX, la sélection en masse est effectuée par un filtre de Wien. Le principe de ce système de sélection en masse est d'appliquer un champ électrique E et un champ magnétique B perpendiculaires. Les ions seront soumis à une force électromagnétique de telle sorte qu'on aura :

$$\sum \vec{F} = q(\vec{E} + (\vec{V} \wedge \vec{B})) = 0$$

q : étant la charge et V la vitesse de la particule.

$$E = V.B.S \sin \theta$$

Comme le champ magnétique et la vitesse sont perpendiculaires ($\Theta = 90$), on obtient :

$$V = \frac{E}{B}$$

Et l'énergie cinétique des particules :

$$q\Delta U = \frac{1}{2} m V^2$$

ΔU étant le potentiel accélérateur des ions.

$$V = \sqrt{\frac{q}{m}} \sqrt{2\Delta U}$$

Et en substituant la dernière relation dans l'équation $V = E/B$ on trouve :

$$\frac{E}{B} = \sqrt{\frac{q}{m}} \sqrt{2\Delta U}$$

Comme le champ magnétique est maintenu constant, la sélection d'ions se fait avec la variation du champ électrique. Un exemple de spectre de masse obtenu avec la colonne CobraX est présenté sur la figure II.16 dans le cas de l'eutectic or-silicium.

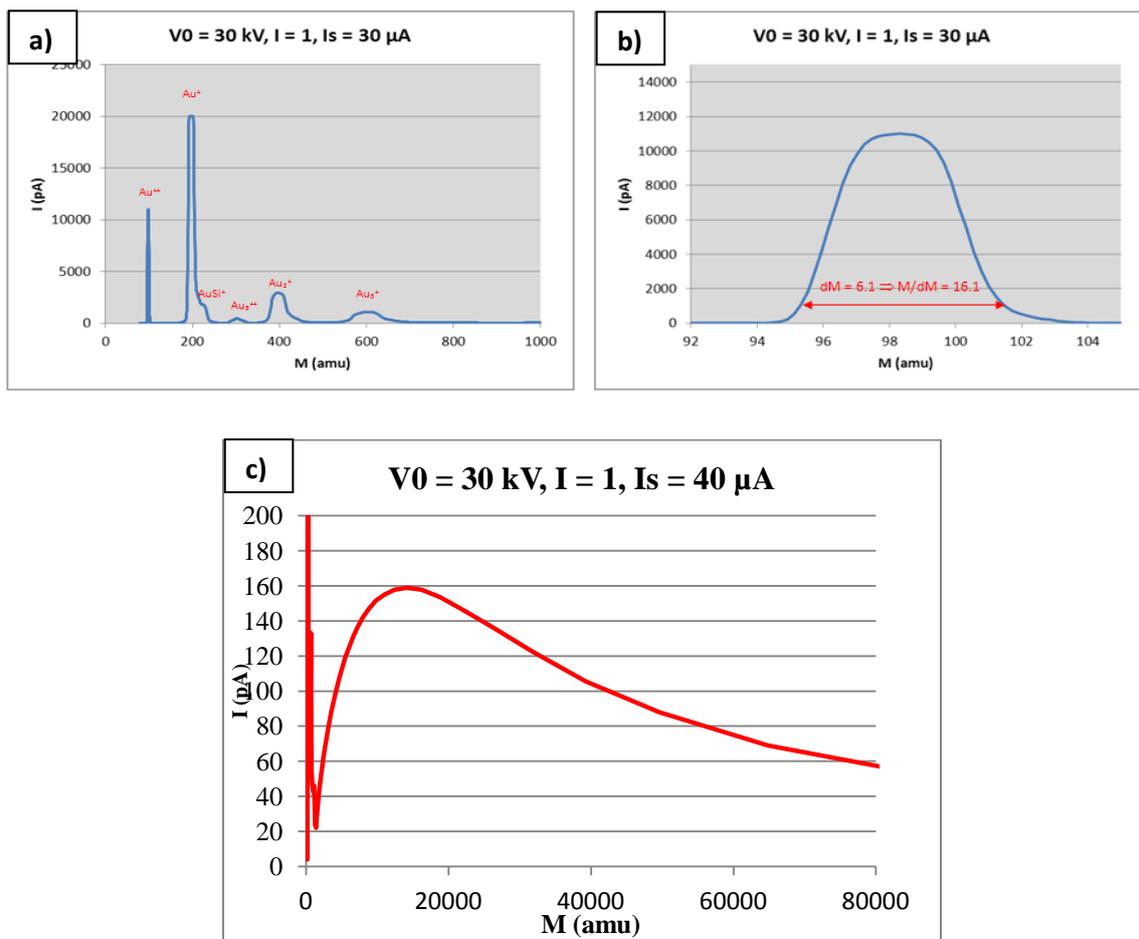


Figure II.16. a) présente le spectre de masse des ions atomiques et agrégats obtenu avec un eutectic AuSi. b) présente la résolution du filtre de Wien pour l'ion Au^{2+} qui est de 16 au 1/10 de la hauteur. Et c) présente la distribution des nanogoutelettes d'or produites avec cette source dans les conditions définies à Orsay¹³⁴.

2.3. Spectromètre de masse

Les ions secondaires éjectés par l'impact du faisceau sont collectés et analysés par un temps de vol orthogonal « oTOFSIMS »^{135,136} compact connecté à la chambre d'analyse. Les ions de faibles énergies inférieures à 60 eV pénètrent dans un espace accélérateur de 50 mm constitué d'une plaque et d'une grille qui est pulsée à une fréquence de 10 à 50 kHz avec des tensions de l'ordre de 700 à 800 V. Ces ions accélérés perpendiculairement à leur trajectoire initiale parcourent un espace libre de champ d'environ 10 cm avant d'être réfléchis dans un réflecteur à double étage. Ils sont ensuite post-accélérés à 5 keV et détectés par un détecteur de deux galettes de micro canaux montées en chevron, puis analysés par un convertisseur de temps numérique « TDC » Isitime à 16 voies développé par ISITECH (le pas de codage est 225 ps /

¹³⁴ S. Bouneau, S. Della-Negra, J. Depauw, D. Jacquet, Y. Le Beyec, J.P. Mouffron, A. Novikov, M. Pautrat, NIM. B, 225 (2004), 579-589.

¹³⁵ A. Tempez, J.A.Schultz, S. Della-Negra, J. Depauw, D.Jacquet, A. Novikov, Y. Le Beyec, M. Pautrat, M. Carroff, H. Bensaoula, M. Gonin, K. Fuhrer, A. Woods A. Rapid Commun. Mass Spectrom., 18 (2004), 371.

¹³⁶ A. Novikov, M. Caroff, S. Della-Negra, J. Depauw, M. Fallavier, Y. Le Beyec, M. Pautrat, J. Schultz, A. Tempez and A. Woods. Rapid Commun. Mass Spectrom., 19 (2005), 1851-1857.

canal). Deux ions successifs sont analysés s'ils sont séparés de 10 ns et le temps d'analyse s'étend de quelques centaines de ns à plusieurs ms). La mesure de temps de vol est déclenchée par les impulsions de l'extraction. Les avantages de la technique de temps de vol avec une extraction orthogonale sont d'une part l'augmentation du cycle utile de mesure par rapport à un temps de vol traditionnel. Ce cycle utile peut atteindre 50 % dans le cas d'ions de masses élevées ; d'autre part il permet d'utiliser des faisceaux primaires continus et ainsi d'obtenir une meilleure résolution spatiale dans le cas d'imagerie ionique et aussi de s'affranchir de la résolution liée à la pulsation des ions primaires qui peut être une limitation à la résolution temporelle. La figure II.17 présente le schéma de ce dispositif expérimental :

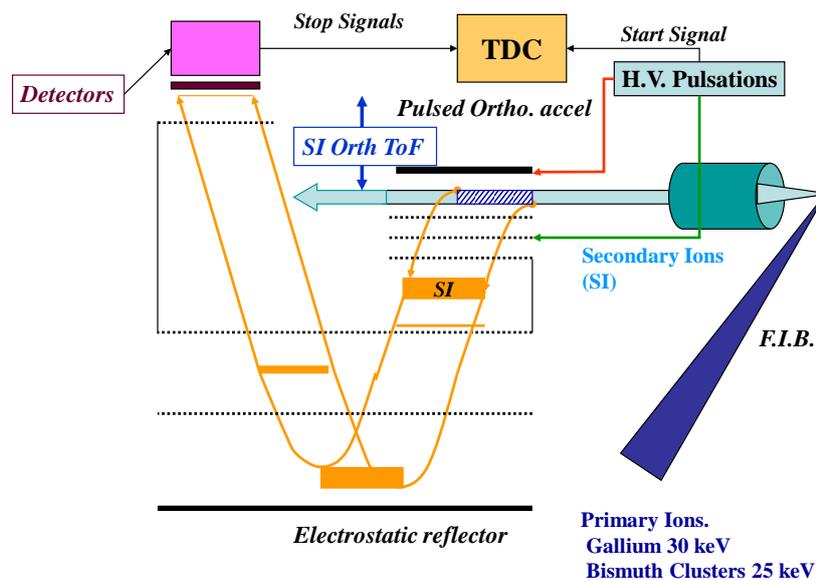


Figure II.17. Schéma du dispositif expérimental OrsayPhysics.

Un exemple de résolution en masse obtenu avec ce dispositif expérimental est présenté sur la figure II.18 suivante dans le cas d'une surface de silicium polluée et bombardée par un faisceau de gallium :

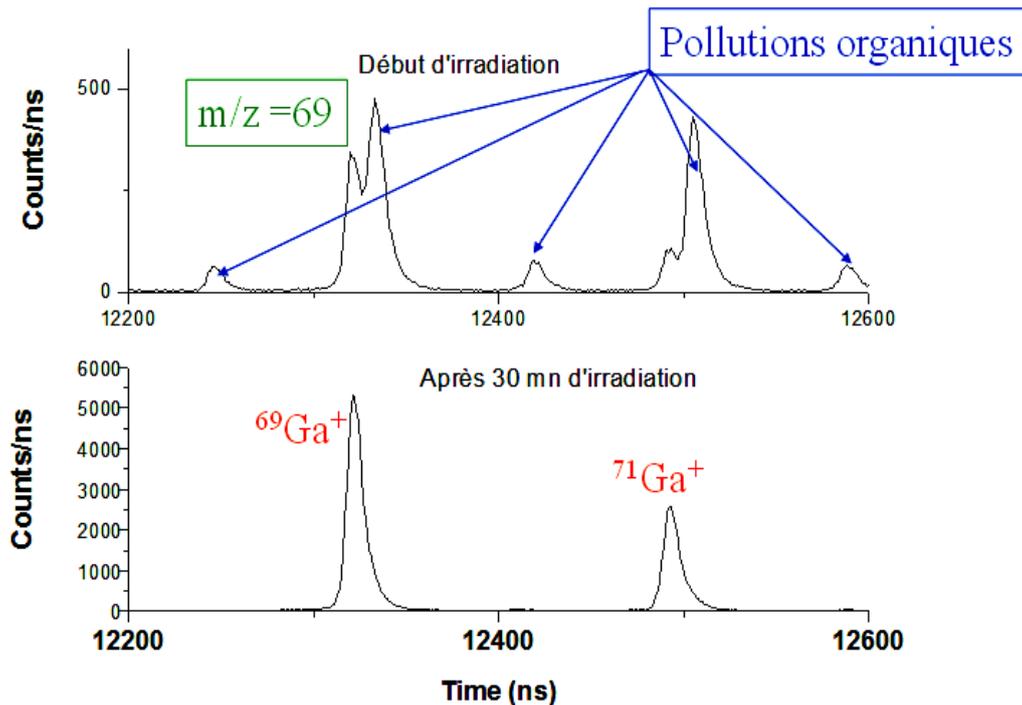


Figure II.18. Deux spectres de masse présentant la zone entre m/z 69 et 72 avant et après irradiation par un faisceau de gallium de quelques pA, d'une surface de silicium polluée par des contaminations organiques.

3. Analyseur ION TOF V

Le dispositif ION TOF V qui est l'instrument principalement utilisé durant ma thèse est illustré par la figure II.19. Il est constitué d'une chambre ultra vide pompée par des pompes turbo-moléculaires. Il est équipé d'une source LMIS de bismuth avec une colonne de focalisation similaire à la colonne Cobra X par contre la sélection en masse s'effectue par un filtre de masse électrodynamique décrit plus loin. Le porte-échantillons est une platine XYZ qui permet de disposer plusieurs échantillons de taille variable et aussi de balayer la cible pour une analyse sur des surfaces millimétriques avec une précision micrométrique. La platine est à la masse. Le spectromètre de masse est constitué d'un extracteur porté à ± 2 kV, d'une lentille de focalisation, de plaques de déflexion et d'un réflecteur électrostatique. La détection des ions s'effectue après une post-accélération de 15 kV avec des galettes de micro-canaux, La différence avec les systèmes de détection décrits précédemment réside dans le fait que le signal n'est pas fourni par une anode, les électrons délivrés par les GMC sont transformés en photons puis les photons sont détectés par photomultiplicateur. Ce système permet de faire une transition vide air et évite l'utilisation de capacité de découplage haute tension. Il n'y a qu'une voie sur ce détecteur. Au niveau de l'échantillon, nous avons la possibilité de le bombarder avec un faisceau d'électrons de faible énergie ce qui permet de réaliser une compensation de charges dans le cas des échantillons isolants. Tous ces éléments sont contrôlés et réglés par un logiciel FPanel d'interface entre l'utilisateur de l'appareil et ses différents éléments. Ce logiciel permet de régler les divers paramètres pour optimiser les conditions des expériences.

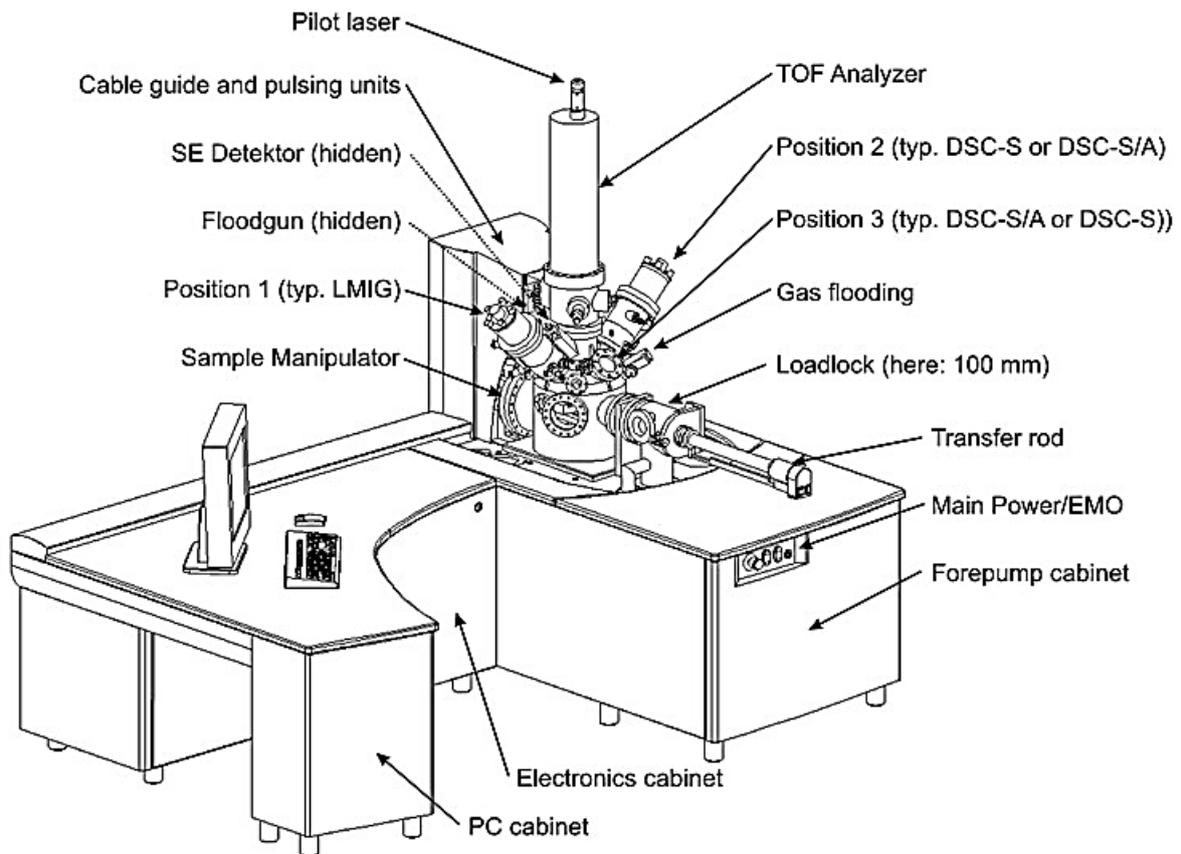


Figure II.19. Dispositif ION TOF V (figure extraite de l'aide du programme IONTOF V surface lab 6.3)

3.1.LMIG

Le canon LMIG est formé d'une succession de plusieurs modules indispensables pour la production, l'extraction, la focalisation, la sélection en masse et le centrage du faisceau. Ces différents éléments sont schématisés sur la figure II.20. Les ions sont produits par une source de type LMIS et sont extraits de la surface émettrice de la source par une électrode d'extraction à un potentiel standard situé entre 7000 et 11000 V (9000V ici). La valeur du potentiel d'extraction détermine l'énergie des ions émis et le suppresseur est utilisé pour effectuer un réglage fin de courant qui est fonction du potentiel du suppresseur, dont la valeur varie de 0 à 2000V. Les potentiels de l'extracteur et du suppresseur déterminent le champ appliqué sur la pointe de la source LMIG.

Les ions extraits sont focalisés par la lentille source dont le potentiel est entre 1800 et 4500V.

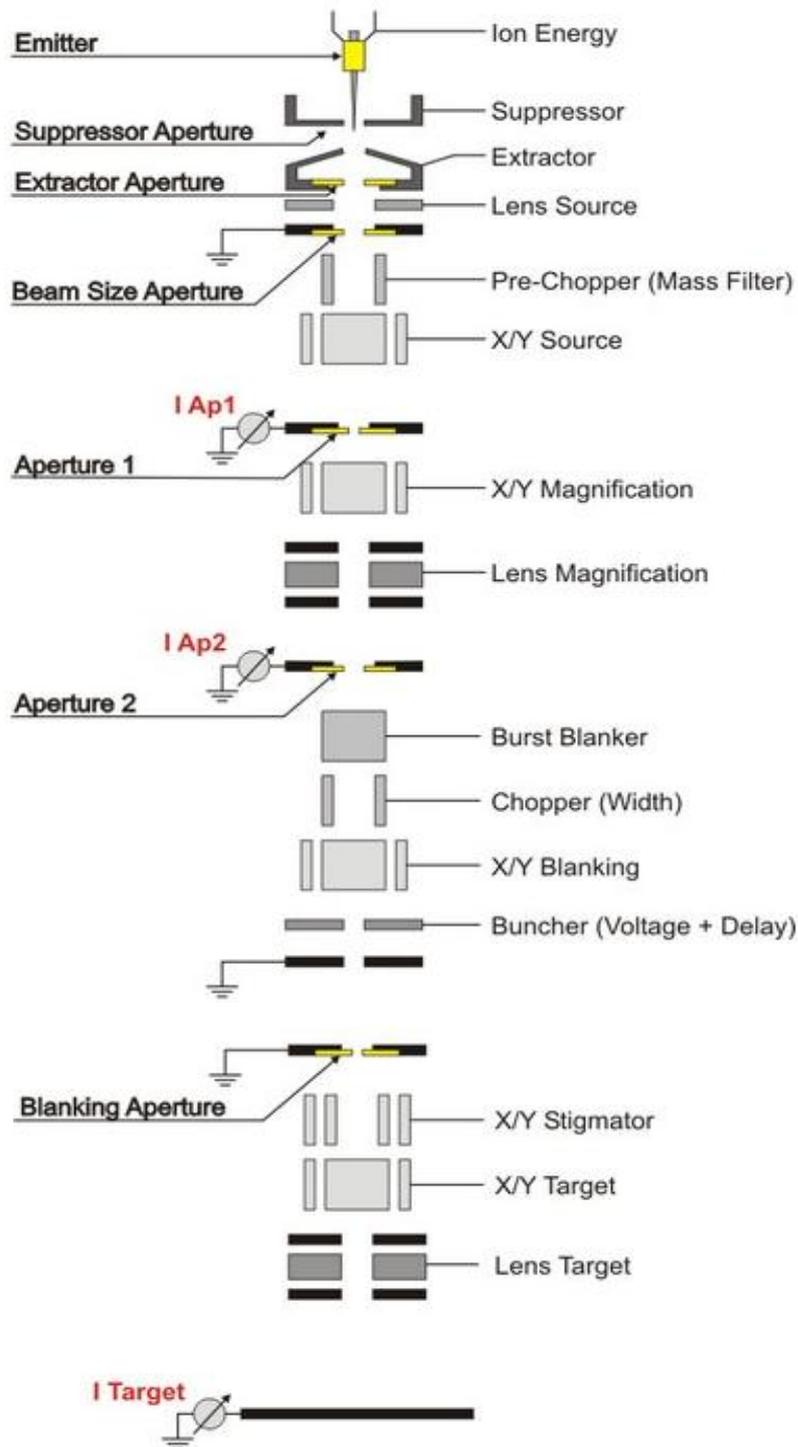


Figure II.20. Schéma de la colonne ionique LMIG (schéma extrait de l'aide du programme IONTOF V surface lab 6.3)

Une présélection en masse effectuée par un pré-chopper (dont le principe est fourni ci-après) précède les modules X / Y de déviation pour aligner le faisceau par rapport au diaphragme1 de diamètre 50 μm (aperture1). Cette mesure couplée à un oscilloscope X-Y permet de contrôler la forme et l'alignement du faisceau.

Un deuxième niveau d'amélioration du centrage et d'alignement du faisceau est assuré par des déviateurs X/Y et une lentille de grossissement, dont le potentiel varie de 0 à 15000V suivant le mode de fonctionnement, avant d'arriver au niveau du diaphragme 2 de diamètre de 150 μ m (ouverture 2). Le courant du faisceau est mesuré par un nano ampèremètre permettant le contrôle du courant à ce niveau et par suite l'alignement du faisceau.

Ce faisceau sera ensuite pulsé en paquets avec un « Burst Blanker » avant d'être sélectionné en masse par le « Chopper » suivi par un système d'obturation (X/Y blanking) utilisé pour l'alignement latéral du faisceau par rapport au diaphragme3 (Blanking aperture). Ce dernier est précédé par un regroupeur de paquets (Buncher) qui regroupe les ions arrivant sur une durée de 30ns environ, en impulsions de moins d'une nanoseconde de largeur. Le réglage de ce regroupeur (Buncher) se fait en se référant à la largeur du pic d'ions H⁺ du spectre de masse. Le regroupeur (buncher) possède un retard qui définit son temps de déclenchement qui doit se produire quand le paquet d'ions est bien centré par rapport aux électrodes du regroupeur.

Dans une dernière étape et avant de bombarder la cible, le faisceau passe à travers des modules « X/Y stigmatiseur » pour compenser un éventuel astigmatisme de la source, à travers une « déviation cible » X/Y qui sert à bien positionner le faisceau sur l'échantillon, de telle sorte que le champ d'observation soit au centre de la région active de l'analyseur, et finalement par la lentille cible pour le focaliser sur l'échantillon. Le courant d'ions au niveau de la cible est mesuré par un pico-ampèremètre Les intensités mesurées peuvent s'étendre de la centaine de femto-ampères à 250 nA.

Plusieurs modes de fonctionnement de la source LMIG sont disponibles, le choix étant très dépendant de l'échantillon et de l'objectif de l'analyse. Les caractéristiques de ces modes sont explicitées dans le tableau II.1 suivant :

Modes	Caractéristiques
« Spectroscopy mode »	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Très bonne résolution ($\Delta m/M = 10000$, Latérale=5μm) ✚ Très bonne intensité (1pA) ✚ Mauvaise focalisation
« Fast imaging mode »	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mauvaise résolution en masse ($\Delta m/M = 100-500$, Latérale=150nm) ▪ Bonne intensité (0.2 pA) ▪ Bonne qualité d'image
« Ultimate imaging mode »	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Basse résolution en masse (1-500, Latérale=80-100nm) ✚ Intensité très basse ✚ Très bonne qualité d'image 100 nm
« Burst imaging mode »	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Très bonne résolution en masse (résolution latérale 80.....100nm) ▪ Intensité très basse ▪ Bonne focalisation ▪ Bonne qualité d'émission

Tableau II.1. Différents modes de fonctionnement du LMIG.

Chaque mode de fonctionnement est caractérisé par ses qualités de spectres et d'images. Le choix est fonction de la demande d'une bonne image, bonne résolution en masse, durée d'analyse etc. Les analyses de ce travail sont faites en utilisant le « **Spectroscopy mode** » qui est un bon compromis permettant d'obtenir une bonne résolution et une bonne image en même temps dans une durée très courte de quelques dizaines de minutes. Par contre si nous nous intéressons seulement à l'obtention d'une bonne image il y a les trois autres modes, par exemple l'**ultimate imaging mode** est conseillé quand l'échantillon est bien émissif, alors que dans le **burst imaging mode** l'image a besoin de plusieurs heures à cause de la faible intensité. De même il y a le **fast imaging mode** qui dégrade la résolution mais permet d'obtenir une image rapidement.

3.2.Principe du filtre de masse électrodynamique

La sélection en masse s'effectue avec un filtre de masse électrodynamique formé de deux systèmes de plaques de déviation illustrés dans la figure II.21 ci-dessous. Le premier est appelé pre-chopper et le second est appelé chopper.

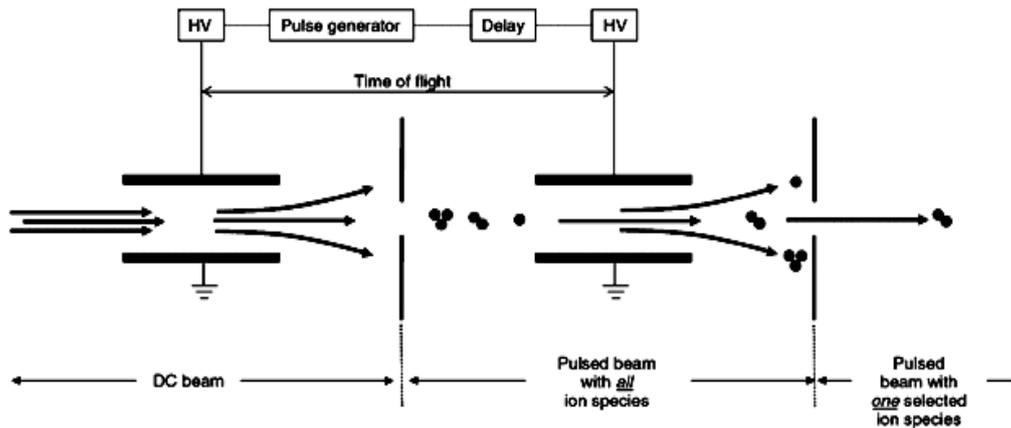


Figure II.21. Filtre de masse électrodynamique¹³⁷.

La source délivre un courant continu d'ions (énergie entre 10 et 25 keV) contenant les différentes espèces. Le premier système de plaques sélectionne un petit paquet d'ions du faisceau continu (impulsions courtes de l'ordre de quelques nanosecondes). Ce paquet arrive au « Chopper » contenant les différents ions qui ont la même énergie mais des vitesses différentes (car des masses différentes). Les ions se séparent les uns des autres suivant leur masse sur la distance séparant les deux « choppers ». En ajustant la différence de temps entre les impulsions des deux choppers il est possible de ne sélectionner qu'un faisceau de masse déterminée. Le faisceau d'ions sélectionné contenant un seul type d'agrégats, par exemple, sera après focalisé par une série de lentilles électrostatiques. A la sortie de ce système de sélection en masse, les impulsions ont une durée supérieure à 1 ns d'où la nécessité du système de regroupeur (Bunching) qui est formé de deux paires de plaques électrostatiques. Le rôle de ce dernier est de regrouper en temps le paquet d'ions en appliquant une différence de potentiel entre les deux plaques permettant aux ions les plus lents de rejoindre les plus rapides en tête d'impulsion. Ainsi un paquet d'ions plus compact est obtenu en sortie du regroupeur.

3.3.Spectromètre de masse par temps de vol

L'instrument TOF-SIMS est équipé d'un analyseur de masse muni d'un réflecteur (Figure II.22). Les ions secondaires entrent dans l'analyseur de masse à travers l'électrode d'extraction. Une suite de trois lentilles focalise le faisceau d'ions secondaires vers le détecteur. Sur leur chemin vers le détecteur, les ions traversent le dispositif de déviation de l'analyseur (analyser deflection unit), entrent dans la zone du réflecteur et sont réfléchis par lui et enfin entrent dans l'unité de post accélération avant de frapper le détecteur (GMC). La tension appliquée sur l'électrode d'extraction détermine l'intensité du champ électrique au-dessus de la surface de l'échantillon.

¹³⁷ A. Brunelle, D. Touboul, O. Laprevote, J. Mass Spectrom., 40 (2005), 985.

En ce qui concerne la transmission et la résolution en masse de l'analyseur un fort champ électrique au-dessus de la surface de l'échantillon est favorable. Cependant plus le champ électrique est fort, plus le faisceau d'ions primaires sera déformé. L'analyseur du TOF.SIMS V donne à l'utilisateur, la possibilité d'optimiser ce compromis pour ses besoins personnels et indépendamment de l'énergie des ions durant leur parcours (the drift path energy).

Les lentilles de l'analyseur sont constituées d'un ensemble de trois électrodes. Il peut être exploité soit comme une lentille équipotentielle (lentille einzel) ou comme une lentille à immersion. Dans le cas d'une lentille einzel, les électrodes extérieures de la lentille sont au même potentiel. Pour une lentille à immersion ce n'est pas le cas. La première électrode de la lentille de focalisation est au même potentiel que l'électrode extractrice. Celle-ci est reliée aux lentilles de l'analyseur dans le programme FPanel. La troisième électrode de cette lentille est connectée électriquement au tube de temps de vol et son voltage correspond toujours à l'énergie des ions secondaires (IS).

Le changement du rapport des voltages de l'extraction des ions secondaires (IS) et de leurs énergies cinétiques, modifie la distance focale de la lentille et l'ensemble doit être compensé par l'électrode centrale pour s'assurer que le diamètre du faisceau sur la galette est minimisé. Le dispositif de déviation est utilisé pour centrer le faisceau des ions secondaires sur la galette. L'adaptation dynamique de l'émittance minimise la dispersion du temps de vol des ions secondaires dans l'analyseur lorsque le faisceau primaire bombarde la surface

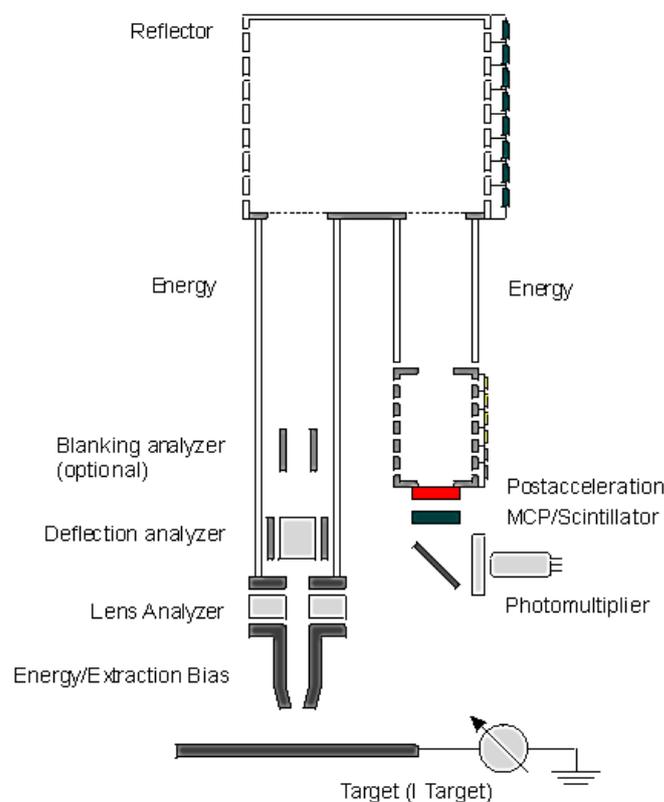


Figure II.22. Représentation schématique de l'analyseur (schéma extrait de l'aide du programme IONTOF V surface lab 6.3).

Le réflecteur électrostatique est constitué d'un seul étage de décélération il agit comme un dispositif de focalisation en temps. Cela signifie que les ions secondaires avec des énergies légèrement différentes auront la même durée de vol au détecteur. Les ions secondaires les plus énergétiques pénétreront plus profondément dans le réflecteur avant d'être réfléchis, ils auront une trajectoire plus longue que ceux qui ont moins d'énergie. Une fois que les ions secondaires ont quitté le réflecteur ils ont tous leur énergie cinétique initiale et les ions secondaires énergétiques rejoignent les plus lents (ceux qui avaient le plus court chemin dans le réflecteur), le spectromètre est conçu de telle sorte que ce point se trouve sur la galette de micro-canaux.

Le réflecteur définit aussi un filtre bas-trajet (low-path filter). Le réglage de sa tension permet à l'opérateur d'ajuster l'acceptation de l'énergie axiale de l'analyseur. Une valeur typique de la tension du réflecteur est entre 15 V et 20 V.

Le réflecteur du TOF.SIMS V est équipé d'une tension supplémentaire réglable VDP (Variable Drift Path). C'est un paramètre qui permet de compenser la dégradation temporelle induite par la post-accélération devant le détecteur d'ions.

3.4. Flux d'électrons- Compensation de charge

Les surfaces des échantillons isolants (oxydes, polymères, verres, céramiques,...) sont facilement chargées électriquement par le faisceau d'ions primaires, ce qui crée une accumulation de charges et influe gravement sur l'émission des ions secondaires. D'où la nécessité de neutraliser la surface par un flux d'électrons à faible énergie (0-21 eV) pour compenser ces charges. Une représentation schématique simplifiée de ce système et une autre plus détaillée sont illustrées dans la figure II.23.

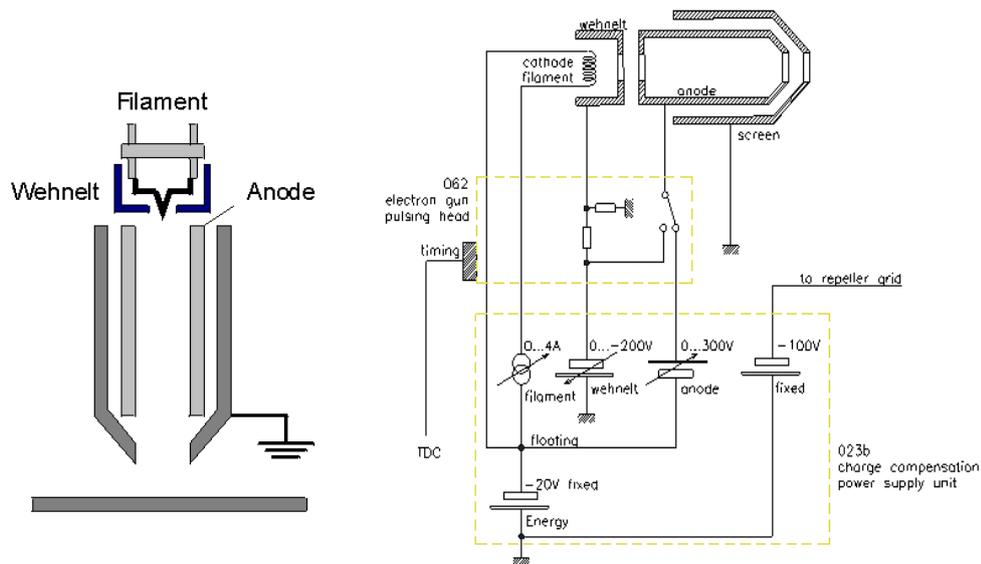


Figure II.23. Schéma du système de flux d'électrons (schéma extrait de l'aide du programme IONTOF V surface lab 6.3).

Une source de courant alimente un filament à l'intérieur d'une chambre à vide, le chauffe (2.4-2.6 A), indépendamment de la polarité, et produit des électrons dont l'énergie est déterminée par le potentiel appliqué sur le filament. L'électrode de blindage du filament est appelée Wehnelt et la tension correspondante est ajustable par le programme de pilotage (FPanel). Le faisceau d'électrons est focalisé et contrôlé par le cylindre de Wehnelt, qui est à une tension négative. L'impulsion de flux d'électrons est produite par commutation du potentiel de l'électrode de « Wehnelt » au potentiel de l'anode. La largeur de l'impulsion peut être ajustée par les paramètres de flux d'électrons (courant du filament, énergie des électrons).

Le flux d'électrons est envoyé sur la cible pendant une fraction majeure de la durée du cycle afin de neutraliser les particules chargées sur l'échantillon. Puis, il est arrêté, et à l'instant où le flux d'électrons est stoppé, le module de pulsation est commuté vers la tension d'extraction pour envoyer les ions secondaires dans l'analyseur de temps de vol. Le courant d'électrons est maintenu à l'intérieur du canon à électrons en commutant l'anode au potentiel Wehnelt (standard : 40-150V).

3.5.Source des agrégats d'argon « GCIB »

Récemment IonToF a commercialisé une nouvelle colonne ionique pour effectuer des études de profilométrie sur des surfaces organiques. Cette colonne ionique délivre des faisceaux d'agrégats lourds d'argon. Ce type de sources a été développé par Yamada vers le milieu des années 1980^{138,139} et elles ont montré des qualités inégalées pour polir des surfaces. Dans le cadre des mesures de profils en profondeur de matière organique ces ions permettent d'éroder la surface sans détruire les molécules organiques des couches inférieures ce qui est une caractéristique essentielle pour ces mesures¹⁴⁰.

La source d'ions GCIB (Gaz Cluster Ion Beam) est attachée à la colonne ionique (GCIB Ion Column) (figure II.24). La source d'ions GCIB est une source d'ions par impact électronique qui fonctionne dans un domaine d'énergie de 2,5 keV à 20 keV. Les agrégats de gaz sont formés par une détente adiabatique de gaz, à travers un petit embout (nozzle), d'une zone à haute pression vers le vide. Bien que le gaz se dilate dans le vide, la vitesse relative des atomes de gaz est fortement réduite et dirigée, un jet supersonique est formé. Après l'embout, se trouve une séparatrice (skimmer) qui sélectionne les agrégats du centre du jet du reste de l'écoulement moléculaire. Après passage par cette séparatrice, le faisceau pénètre dans l'ioniseur qui est à un potentiel élevé. Dès que les agrégats sont ionisés ces ions peuvent être traités comme n'importe quel autre faisceau d'ions et sont transportés à travers la colonne ionique vers la cible. La colonne ionique présente une légère inclinaison pour séparer les faisceaux de neutre des ions qui sont focalisés et défléchis pour pénétrer dans un filtre de Wien. Ce filtre de Wien sert à séparer les agrégats de plusieurs centaines à milliers d'atomes des espèces de faible masse contenues dans la distribution en masse. Un second filtre de

¹³⁸ Method for surface treatment with extra-low-speed ion beam. European Patent Application EP0516480, Kind Code: A2.

¹³⁹ I. Yamada, T. Takag, Nucl. Instrum. and Methods in Phy. Research B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 21 (1987), 120-123.

¹⁴⁰ N. Toyoda, J. Matsuo, I. Yamada, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, 216 (2004), 379-389.

masse composé de deux hacheurs (chopper 1 et 2) est utilisé pour déterminer la largeur de la distribution en masse et pour aligner la colonne ionique sur la masse moyenne choisie.

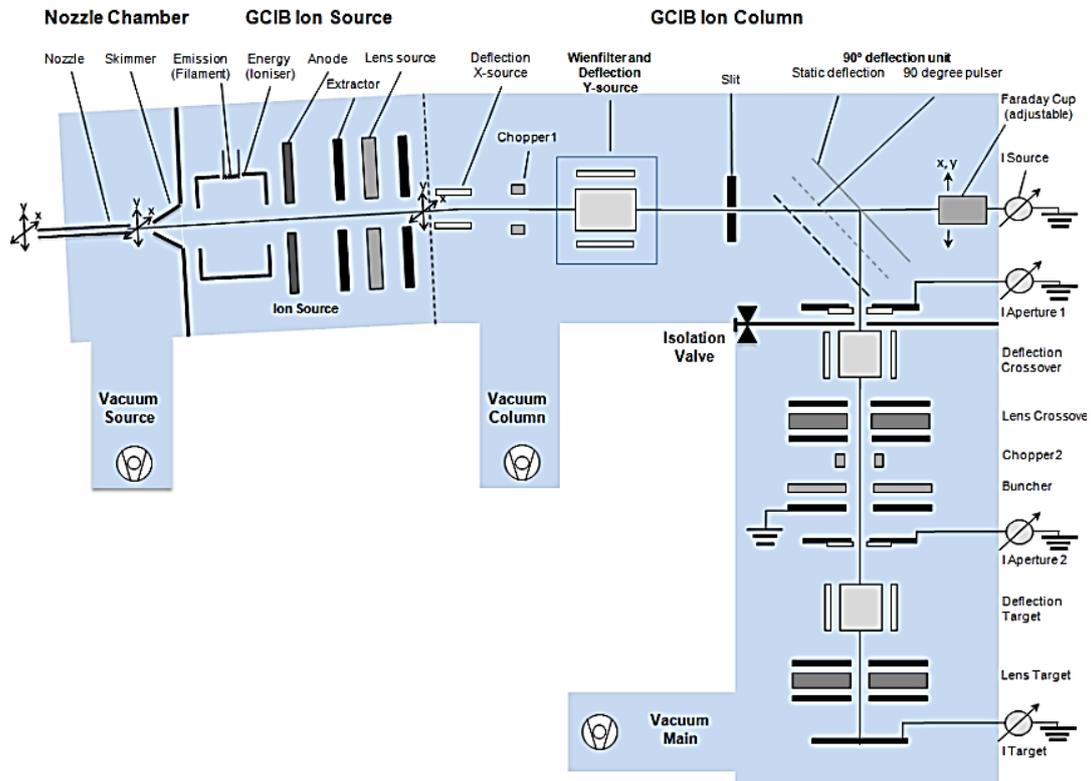


Figure II.24. Représentation schématique de la colonne ionique GCIB (schéma extrait de l'aide du programme IONTOF V surface lab 6.3).

Un spectre de masse illustrant la distribution des agrégats d'argon Ar_{1500}^+ à 10 keV obtenu avec le système ION TOF V est présenté dans la figure II.25 suivante :

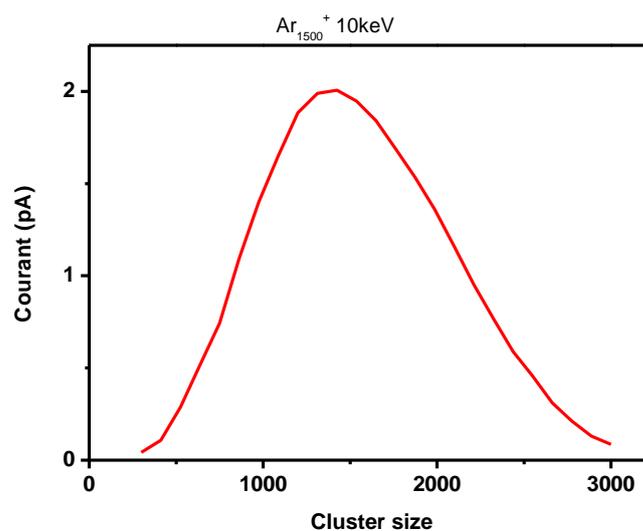


Figure II.25. Un spectre de masse représentant la distribution des agrégats d'argon Ar_{1500}^+ a 10 keV obtenu avec l'instrument ION TOFV.

Le faisceau d'ions, sélectionné par le filtre de Wien qui est aligné sur la cage de Faraday (Faraday Cup), est dévié de 90 degrés par la déflection électrostatique et le « pulser 90° ». Au cours de cette étape, le courant et la forme du faisceau sont contrôlés au niveau de « l'Aperture 1 ». Une lentille « lens Crossover » transporte le faisceau vers « l'aperture 2 ». Des plaques de déflection « Deflection Crossover » sont utilisées pour aligner le faisceau sur « l'aperture 2 » par le contrôle du courant et de la forme du faisceau au niveau de cette ouverture. Le faisceau qui sort de « l'aperture 2 » est focalisé sur la cible par les « lens target » et aligné par le système de déflection « Deflexion Target ».

La colonne GCIB pourra être utilisée comme un canon de pulvérisation (profilage ou nettoyage) ce qui est le plus fréquent mais aussi pour effectuer l'analyse de surface. Dans le premier cas (pulvérisation), un faisceau d'agrégats continu produit un cratère de pulvérisation tandis qu'un autre canon à ions est utilisé pour l'analyse dans notre cas les faisceaux délivrés par la colonne LMIG. Dans le second cas, le pulseur 90 degré en combinaison avec le regroupueur (Buncher) génère des impulsions d'ions courtes

Dans le mode de fonctionnement où le faisceau d'argon sert pour le profilage et l'analyse, la partie colonne des ions (GCIB Ion Column) est ajustée alternativement pour les deux fonctions (profilage et analyse). La commutation entre les deux modes se fait automatiquement lors de la mesure. En raison des problèmes d'optimisation et d'alignement des deux faisceaux d'argon, ce mode n'a pas été utilisé.

Le profilage est basé sur le principe de « Dual Beams»¹⁴¹ c'est à dire qu'un faisceau pulvérise la matière d'une surface d'une centaine de μm^2 et qu'ensuite l'analyse se fait avec un autre faisceau (figure II.26) au centre de la surface pulvérisée.

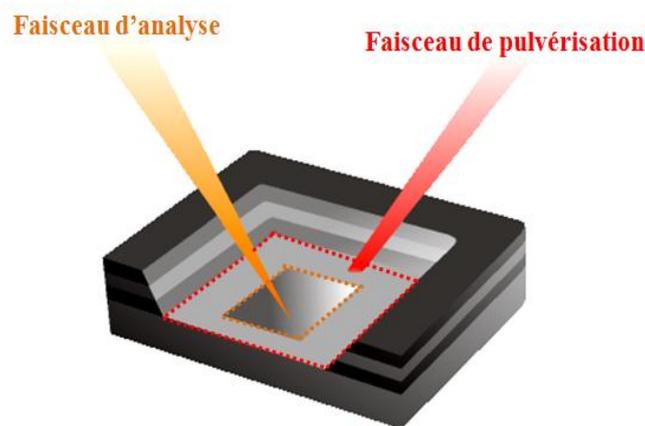


Figure II.26. Principe de pulvérisation « Dual Beams ».

Le rendement des particules désorbées par un ion incident est dépendant des conditions de bombardement comme l'énergie du faisceau¹⁴², l'ion utilisé¹⁴³, l'angle d'incidence¹⁴⁴ et des

¹⁴¹ H.-G. Cramer, U. Jürgens, E. Niehuis, M. Terhorst, Z. Zhang, A. Benninghoven, in Secondary Ion Mass Spectrometry, SIMS IX, Ed. by A. Benninghoven, Y. Nihei, R. Shimizu, H. W. Werner. Wiley, Chichester, New York, (1994), 449.

propriétés de l'échantillon comme la composition du matériau (effet de matrice) et la topographie de la surface. Une quantification de l'épaisseur pulvérisée est assez complexe et nécessite l'utilisation d'échantillons standards.

Dans nos expériences le faisceau de pulvérisation est constitué d'agrégats d'argon Ar₁₃₂₀-Ar₁₈₀₀ de 2.5 à 20 keV d'énergie et l'analyse est faite avec un faisceau de Bi₃⁺ de 20 kV d'énergie tel que le profilage est réalisé en mode alterné, pulvérisation puis analyse, dont le chronogramme est présenté dans la figure II.27 ci-dessous :

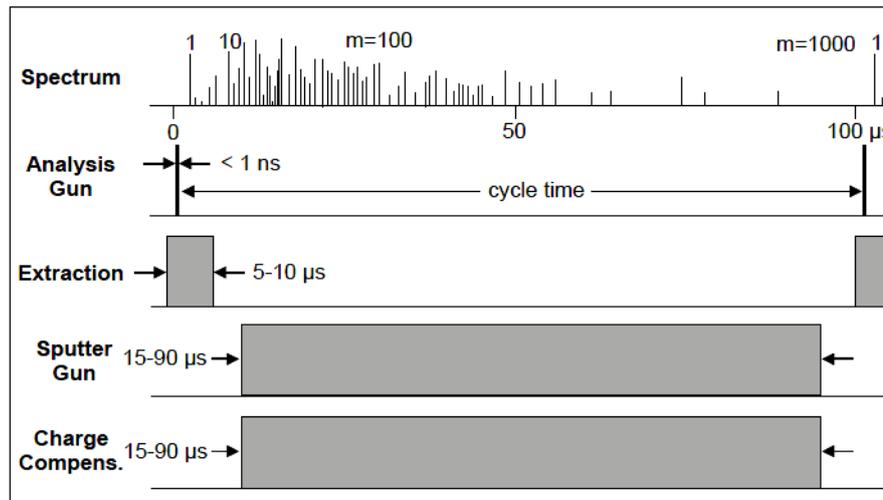


Figure II.27. Chronogramme du profilage « Dual Beams » en mode alterné¹⁴⁵.

Après la désorption de l'échantillon par des impulsions inférieures à la ns du faisceau d'analyse (bismuth), l'extraction des ions secondaires nécessite quelques millisecondes. Ensuite ces ions secondaires passent à travers l'analyseur TOF pendant une durée allant jusqu'à 100 ms, en fonction de la masse la plus élevée à enregistrer. Pendant ce temps, le champ d'extraction peut être éteint et le faisceau de pulvérisation est activé pour l'érosion et il est seulement désactivé pendant l'extraction. Dans le cas des échantillons isolants, le canon à électrons fonctionnant à faible énergie (21 eV) est activé pendant la pulvérisation pour compenser la charge de surface.

3.6. Gestion du vide et du porte-échantillons

3.6.1. Système de vide

¹⁴² N. Matsunami, Y. Yamamura, Y. Itikawa, N. Itoh, Y. Kazumata, S. Miyagawa, K. Morita, R. Shimizu, H. Tawara, Atomic Data and Nuclear Data Tables, 31 (1984), 1.

¹⁴³ M. Akizuki, J. Matsuo, M. Harada, S. Ogasawara, A. Doi, K. Yoneda, T. Yamaguchi, G.H. Takaoka, C.E. Ascheron, I. Yamada, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, 99 (1995), 229.

¹⁴⁴ H. Andersen, H.L. Bay in Sputtering by Particle Bombardment I, ed. by R. Behrisch, Springer Verlag (1984), 200.

¹⁴⁵ K. Iltgen, C. Bendel, A. Benninghoven, E. Niehuis, J. Vac. Sci. Technol. A, 15 (1997), 460.

Le système de vide est divisé en plusieurs sous-systèmes dont la chambre principale et le sas (Loadlock) (Figure II.28) :

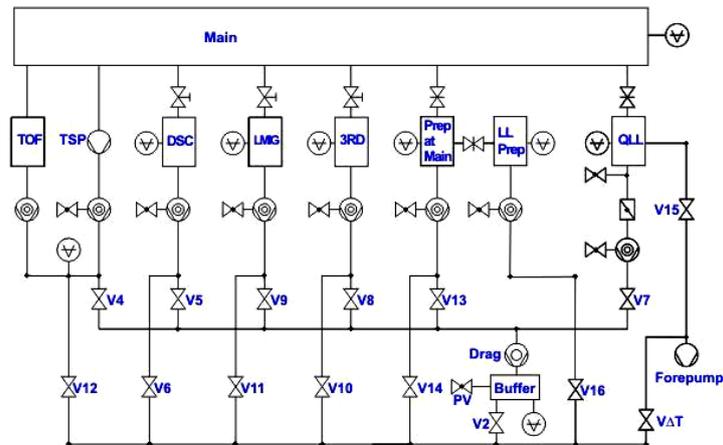


Figure II.28. Schéma représentant le système de vide. (Schéma extrait de l'aide du programme IONTOF V surface lab 6.3).

- **Système de pré-vidage (Forevacuum)**

Dans le spectromètre ION TOF V, l'interface pour les sous-systèmes est obtenu principalement par une pompe « Turbo Drag » qui sert de pompe primaire pour toutes les autres pompes turbo-moléculaires, à l'exclusion de celle du système du sas. La pompe « Turbo Drag » démarre à une pression de quelques mbar. C'est la pression qui est maintenue dans la mémoire tampon (buffer) en cas de dysfonctionnement de la pompe primaire.

- **Sous systèmes**

En général, tous les sous-systèmes sont similaires dans leur conception: Chaque sous-système comporte une pompe turbo qui s'appuie sur la « Turbo Drag ». Chaque fois que le risque d'augmentation de la pression se produit, la vanne de protection de la pompe respective (par exemple, V4 pour la chambre principale) est fermée pendant le temps nécessaire pour rétablir la pression. Pour vider un sous-système pendant que d'autres sous-systèmes sont en marche, la vanne de dérivation du système à évacuer est ouverte et la pompe de pré-vidage fait baisser la pression à quelques hPa. Puis les vannes de protection des autres sous systèmes sont fermées. Dès que la pompe turbo du sous-système atteint sa pleine vitesse et que la pression est stabilisée, toutes les autres vannes de protection sont successivement ouvertes, et finalement, tous les sous-systèmes en fonctionnement sont soutenus de nouveau par la « Turbo Drag ».

- **Sas**

Le vide dans le sas est assuré par la pompe de pré-vidage et par une pompe turbomoléculaire dédiée. Une porte isole le sas de la chambre principale et ne peut être ouverte que pour une pression dans le sas inférieure à 3.10^{-5} hPa dans notre système. La mise du sas à la pression atmosphérique se fait par une entrée d'azote.

Les différents paramètres du vide sont contrôlés par le logiciel d'exécution FP. Un vide de l'ordre 10^{-8} - 10^{-10} hPa peut être atteint. Nos expériences sont réalisées dans un vide de l'ordre de 10^{-7} - 10^{-9} hPa.

3.6.2. Porte-échantillons-Navigation

Actuellement, nous disposons de deux porte-échantillons qu'illustre la figure II.29 ci-dessous. Le premier à gauche est nommé « Top Amount » tel que les échantillons sont fixés au-dessus alors dans le second « Back Amount », les échantillons sont fixés à l'arrière et l'analyse se fait sur les trous de différentes formes et tailles disponibles. Le mouvement du porte-échantillons se fait par un système de navigation à 5 mouvements possibles (X, Y, Z, rotation « R » et inclinaison « T » qui sont contrôlés automatiquement à partir du software ESCOSY PLUS™.

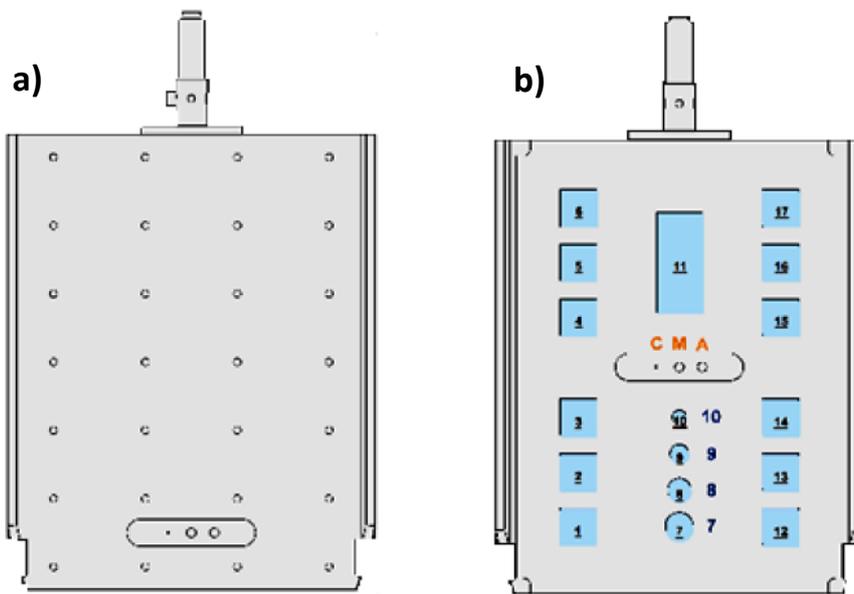


Figure II.29. Schéma des porte-échantillons : a) « Top Amount » et b) « Back Amount ».

3.7. Alignement-laser

L'instrument est équipé d'un système d'alignement par laser de type diode placé au-dessus de l'analyseur. Il est commandé par le programme d'interface Fpanel. La longueur d'onde de ce laser est de 635 nm avec un maximum de puissance rayonnante moyenne inférieur à 1 mW et $6 \times 3 \text{ mm}^2$ d'ouverture.

3.8. Images ioniques

Les images ioniques sont reconstruites par coïncidence (synchronisation) entre les signaux secondaires détectés et le déplacement du faisceau d'ions primaires. Plusieurs opérations sur les images ioniques sont possibles comme le filtrage, la normalisation, la superposition etc.

4. Echantillons

Deux formes d'échantillons ont été analysées les solides et les gouttes déposées sur un substrat et séchées. Dans le dernier cas plusieurs substrats ont été testés et les résultats sont détaillés dans le chapitre IV.

4.1. Cibles de caractérisation (Calixarène, météorite et billets de banque)

Les résultats d'analyse sont contrôlés par des cibles nommées cibles de caractérisation qui ont constitué des standards pour contrôler les problèmes de planéité, les différences d'épaisseur des surfaces analysées et les contaminations qui peuvent être rencontrées durant les analyses. Ces problèmes sont étudiés sur des échantillons de calixarène, de micrométéorite et de billets de banque.

4.1.1. Calixarène

La structure chimique de l'échantillon de molécule de calixarène étudié est présentée sur la figure II.30a ; il est formé de 8 monomères de calixarène lié chacun à un atome d'or, lui-même attaché à un triphényl phosphate. L'échantillon de calixarène se présente sous forme de poudre, son analyse est réalisée sur une petite quantité de poudre déposée, à l'aide d'une spatule, sur un « post-it » qui est fixé au préalable sur le porte-échantillon type « Back amount ». L'aspect de la cible étudiée est illustré par la figure II.30b.

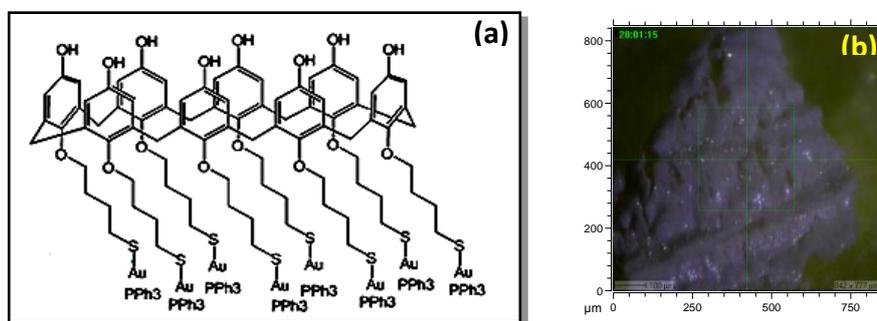


Figure II.30 a) Structure chimique des molécules de calixarènes étudiées et b) image optique de l'échantillon étudié.

4.1.2. Micrométéorite

L'échantillon de micrométéorite se présente sous forme d'un morceau de météorite carbonée micrométrique qui est comprimé dans une feuille d'or de 1*1 cm². La feuille d'or utilisée est nettoyée au préalable dans une cuve à ultrasons avec de l'acétone puis mise au four à 600°C. Cette feuille est ensuite ramollie à une température de 900°C pendant 5 minutes. A l'aide d'un saphir propre (nettoyé avec de l'acétone puis de l'alcool), la micrométéorite est comprimée dans la feuille d'or déjà ramollie. L'image optique de la cible étudiée est présentée dans la figure II.31.

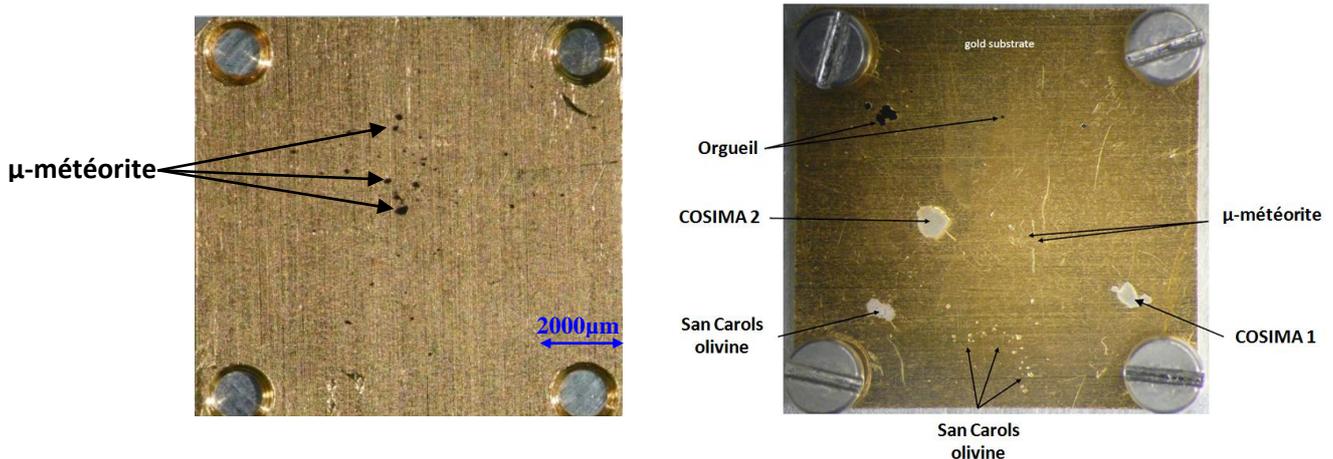


Figure II.31. Photos de deux supports d'or dans lesquels sont introduits des échantillons de micrométéorite ultra carbonée (UCAMM) collectés dans l'Antarctique, de micro morceaux de la météorite « Orgueil » et des standards comme « l'olivine San Carlos » et d'autres préparés au laboratoire « COSIMA 1 et 2 » qui sont un mélange de minéraux et de matière organique.

4.1.3. Billets de banque

Les échantillons de billets de banque sont analysés sans aucune préparation spéciale. Premièrement, différents morceaux d'un vieux billet de 1000 livres libanais de 1*1 cm² chacun environ ont été découpés puis fixés dans le porte-échantillons de type « Back amount ». Les différentes zones étudiées sont marquées dans la figure II.32 par des carrés rouges : les points, la fleur et le papier blanc sans encre.

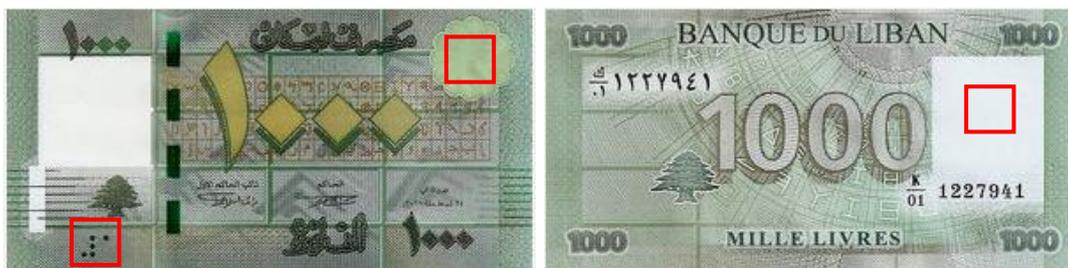


Figure II.32. Photo du billet de 1000 livres libanais avec les différentes zones analysées.

En plus un morceau de spécimen de billets G&D est analysé. La société G&D (Giesecke & Devrient) qui est une entreprise spécialisée dans l'impression de billets de banque sécurisés, nous a offert des spécimens de billets à différentes étapes de fabrication dont un est utilisé pour la caractérisation des reliefs par la spectrométrie de masse. Le billet utilisé et la surface analysée sont illustrés dans la figure II.33.



Figure II.33. Photo du billet G&D avec la zone analysée (carré rouge).

4.1.4. Post-it™

Dans le but de simuler une différence calibrée de hauteur, il a été utilisé deux feuilles de post-it™ dont l'épaisseur mesurée avec un pied à coulisse digital est de :

- Epaisseur du « post-it » sans adhésif : 103 μm .
- Epaisseur du « post-it » avec adhésif : 99 μm .
- Epaisseur de deux « post-it » collés : 192 μm .

L'échantillon de deux « post-it » collés est fixé sur le « Back amount ».

4.2. Préparation des échantillons de médicaments

Le médicament Fludinium™ se présente sous forme de gélules™ contenant chacune entre 176 et 186 mg de Fludinium™ avec une dispersion moyenne de trois autour de la masse 180 mg. Mentionnons que le contrôle de la pression de l'analyse est important parce que la tension de vapeur théorique du trifluopérazine dichloré est de $7.9 \cdot 10^{-9}$ mm Hg à 25°C mais la valeur expérimentale est beaucoup plus élevée (détails dans le chapitre III partie contamination). La pression de vapeur théorique du bromure de clidinium est inconnue. De même, il était intéressant de vérifier la stabilité des deux principes actifs à la pression atmosphérique et leurs constantes hydrophobes. Tous ces paramètres physiques sont présentés dans le tableau II.2 ci-dessous :

	Bromure de clidinium	Trifluopérazine dichloré	Source
Pression de vapeur (mm Hg) at 25°C	inconnu	$7.9 \cdot 10^{-9}$	Estimé
Constante OH atmosphérique (cm³/molécule.s) à 25 °C	$5.32 \cdot 10^{-11}$	$1.7 \cdot 10^{-10}$	Estimé
Hydrophobie Log P	-0.49	4.88	Estimé

Tableau II.2. Paramètres physiques des deux principes actifs de FludiniumTM.

L'information sur le Log P ajoutée dans le tableau renseigne sur le caractère hydrophobe ou hydrophile des deux principes actifs pour comprendre l'interaction des deux P.A. avec les différents substrats utilisés dans le cas des échantillons liquides. Plus Log P est positif plus le composé est hydrophobe.

4.2.1. Liquides (dépôts)

Ce type de préparation a été appliqué seulement au FludiniumTM où deux types de solvant ont été testés « l'éthanol pur » et un mélange « éthanol-eau » (1:1). Les principes actifs purs (Bromure de clidinium et le trifluopérazine dichloré) et le mélange d'excipients sont fournis par « Mediphars laboratories » du Liban sous forme de poudre, tandis que le médicament FludiniumTM est acheté dans le commerce.

- **Les principes actifs.**

Chaque principe actif pur est préparé en pesant 50 mg de poudre avec une balance de précision puis transféré dans une fiole jaugée de 50 ml contenant quelques ml de solvant. Une dissolution dans ce volume précède l'ajustement au volume final.

- **Les mélanges.**

Les principes actifs purs déjà préparés ci-dessus ont servi pour la préparation de différentes proportions des mélanges. Le protocole est de prélever le volume nécessaire de chaque principe actif et de les mélanger dans des tubes type Eppendorff pour les analyses faites à Orsay et Orsay Physics. Tandis que pour les analyses faites avec le bismuth de l'ION TOF V, au Liban, de nouvelles solutions mères (PA₁ et PA₂) sont préparées, ainsi que les mélanges mais cette fois dans des flacons en verre avec bouchon.

Chaque échantillon est préparé en déposant par micropipette 20 µl de solution. Plusieurs types de substrats de tendance hydrophile différente sont utilisés. Ces substrats sont l'aluminium, le mylar, l'inox et l'or (résultats détaillés dans le chapitre IV).

4.2.2. Solides

- **FludiniumTM**

Deux formes de préparations sont adoptées, l'une pour les différents mélanges de principes actifs purs et l'autre pour les échantillons des ajouts dosés.

Pour le premier protocole, les mélanges sont préparés par pesée des proportions convenables des deux principes actifs et l'homogénéisation est faite dans un mortier en agate nettoyé à l'eau distillée puis à l'éthanol plusieurs fois. Cette étape de broyage est nécessaire pour assurer l'homogénéité et réduire la granulométrie. Les échantillons sont comprimés en utilisant une pastilleuse en inox 1 tonne/cm² pendant 10 secondes.

Alors que pour la deuxième préparation des échantillons d'ajouts dosés (cas du FludiniumTM), un autre protocole expérimental a été suivi. La première idée était d'utiliser la poudre de médicament comme une base de préparation en ajoutant des quantités connues des deux principes actifs pour obtenir différents rapports entre les deux principes actifs (PA₁/PA₂) allant de 0.369 à 4.596.

Spécialement pour la préparation de ces derniers échantillons et vue la différence d'aspects et de densité des poudres de préparation (principes actifs et médicament), plusieurs étapes ont été suivies :

- Les poudres de plusieurs capsules (une dizaine) sont vidées de leurs capsules, homogénéisées et broyées dans un mortier en agate.
- Après homogénéisation, la poudre est mise dans un four à 45° C pendant 15 minutes.
- Due à la densité élevée du trifluopérazine dichloré observée pendant la pesée et l'agrégation de la poudre elle-même, cette poudre a subi les mêmes conditions de séchage que le médicament.
- Les différents échantillons sont préparés en pesant les masses convenables de FludiniumTM et de principes actifs pour obtenir les différents rapports des deux principes actifs.
- Chaque échantillon a été homogénéisé une deuxième fois dans le mortier d'agate bien propre.
- Les poudres de différents échantillons sont comprimées par pressage (1tonne/cm² pendant 20 secondes) dans une pastilleuse en inox de 10mm de diamètre.
- Un contrôle sous microscope de l'homogénéité a suivi.

Chaque échantillon a été divisé en deux parties, un témoin de référence et l'autre fixée sur un « post-it » puis sur le porte-échantillons « Back Amount ». A noter que la surface de l'échantillon n'est pas dans le même plan que celui du porte-échantillons c'est pourquoi nous

l'avons appelé le « Back Amount » utilisé comme « Top Amount », les détails de ce choix avec des exemples seront décrits dans le chapitre suivant.

A noter que notre analyse est effectuée toujours avec des échantillons frais préparés juste avant les expériences qui sont réalisées à la même pression et hygrométrie que celles de la chambre d'analyse afin d'éviter tout problème de changement de l'émission qui pourrait fausser la mesure.

- **PrednisoneTM**

Nos expériences sont effectuées sur des comprimés de différents dosages (10, 20 et 50 mg). Dans le but d'obtenir différentes concentrations du principe actif dans la matrice d'excipients, il a été utilisé comme base de préparation les différents dosages commerciaux pour obtenir différents pourcentages de principe actif allant de 3,89% à 39.68 %. Les échantillons analysés sont :

- PrednisoneTM 10mg, contenant 3.89% de P.A.
- PrednisoneTM 20mg, contenant 6.355% de P.A.
- PrednisoneTM 50mg, contenant 14.2% de P.A.
- Un mélange de PrednisoneTM 20 et 50mg. Deux comprimés de chaque dose ont été broyés et bien homogénéisés pour avoir un pourcentage de 10.54% de P.A.
- Un mélange de PrednisoneTM 50mg et de 150 mg de principe actif pur. La même procédure de préparation que ci-dessus a été utilisée pour obtenir un pourcentage de 39.68% de P.A.
- Principe actif pur « prednisone » 100% P.A.

Chaque échantillon est comprimé dans les mêmes conditions que le FludiniumTM. Pour cette analyse le porte-échantillons, « Back Amount » a été adopté.

4.3.Météorite Paris et standards

L'échantillon de la météorite Paris analysé par les différentes techniques IBA, par micro infrarouge et micro Raman, et par SIMS est illustré dans la figure II.34 où sont présentés le morceau de la météorite qui nous a été attribué, le fragment choisi ainsi que les deux zones de 500*500 μm^2 chacune (carré rouge et vert) analysées préférentiellement.

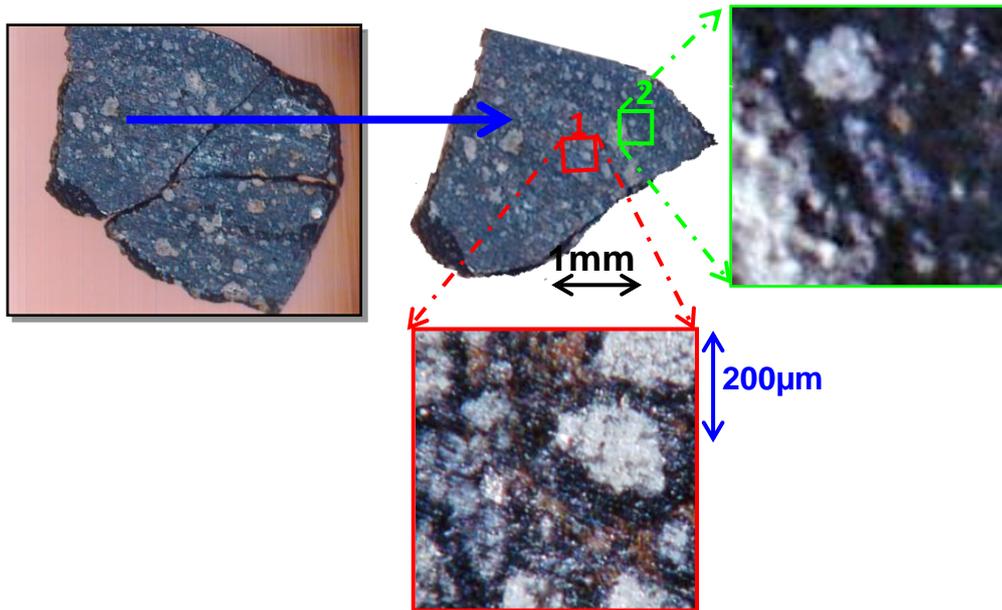


Figure II.34. Photo du morceau de la météorite Paris et les zones 1 et 2 d'analyse.

4.3.1. Paris

Les expériences sont réalisées sur un morceau de la météorite fourni par le Muséum National d'Histoire Naturelle à Paris (MNHN). Ce fragment est prélevé à l'intérieur de la météorite et découpé avec une scie diamantée en présence d'eau.

- **Analyse par faisceaux d'ions**

Les analyses spectroscopiques (infra rouge et Raman) et par faisceau d'ions primaires (PIXE, μ -PIXE et RBS) sont réalisées sur la même surface de 2 à 3 mm de diamètre d'un morceau de la météorite (figure II.34 ci- dessus) sans aucune préparation préalable. Les analyses par infra-rouge, μ -Raman et μ -PIXE sont concentrées sur une surface de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ de cet échantillon (zone 1 de la figure II.34).

Une étude supplémentaire par PIXE, μ -PIXE et RBS est réalisée sur la surface de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ après un profilage à l'argon. L'objectif de cette analyse est de quantifier les éléments en profondeur après l'élimination des couches superficielles de la météorite et de toute pollution possible par les agrégats d'argon afin de comparer la composition avec les premiers résultats d'analyse.

- **Analyse par spectrométrie de masse ToF-SIMS**

La première analyse de la zone en question de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ présentée en vert dans la figure II.35 a montré un fort taux d'émission de matière carbonée. Il a été supposé que ces ions

étaient dus à une pollution et à des contaminations possibles au moment de la coupe et de manipulations de l'échantillon.

Pour vérifier cette hypothèse une zone de 100*100 μm présentée en rouge sur la figure II.35 a été sélectionnée; c'est un chondre qui se forme à très haute température, constitué principalement de silicates et qui doit être exempt de matière organique, ce qui a été confirmé par la suite. Cette zone a été analysée en SIMS statique c.-à-d. sans altération de la surface puis nettoyée par un bombardement ionique continu de bismuth de 25 keV avec une intensité de 17nA. Deux durées de bombardement de 20 et de 60 secondes sont testées. Le temps est choisi pour éliminer les contaminations possibles sans détruire ou modifier la composition de l'échantillon, ce temps est ajusté en se basant sur l'évolution de la zone minérale de la météorite.

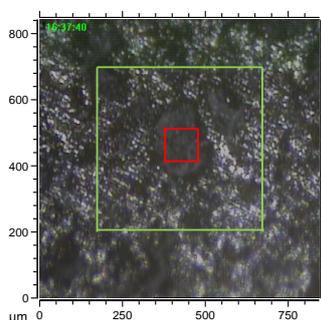


Figure II.35. Photo microscopique de la surface de la météorite Paris.

4.3.2. Standards

Différents standards de minéraux et d'organiques du type hydrocarbures aromatiques polycycliques HAP (ou PAH en anglais) sont analysés par les techniques d'analyse par faisceaux d'ions et par spectrométrie de masse. L'analyse de ces standards dans les mêmes conditions que pour la météorite est un outil de comparaison pour confirmer ou infirmer leur présence dans notre échantillon. Les résultats de l'analyse par spectrométrie de masse ainsi que plus de détails concernant ces standards sont donnés en annexe.

Chapitre III : Caractérisation du spectromètre ION TOF V

Ce chapitre permet avec des exemples de présenter les difficultés qui sont apparues au cours de mesures effectuées avec l'analyseur IONTOF V et les limitations et solutions qui en découlent et qui permettent d'obtenir toutes les informations pour une analyse quantitative. Ce travail a été effectué d'une part à la réception de l'instrument au LAEC en 2011 avant son utilisation et d'autre part récemment en juin 2013 après l'installation du canon à agrégats d'Argon qui avait été commandé à la suite des expériences réalisées en 2012. Pour ces caractérisations nous avons utilisé les cibles de ma thèse et aussi des échantillons caractérisés permettant de mesurer les effets attendus et qui sont des éléments d'études (analyses des billets de banque par exemple) menées auprès de l'instrument IONTOF équipé d'une source de bismuth et d'agrégats d'argon.

1. Mesure du rendement ionique

1.1. Normalisation et correction de Poisson

Un point important est apparu dès les premières mesures effectuées en 2011. En effet, les analyses que nous avons effectuées conduisaient à une forte dynamique dans les rendements d'émission secondaire, allant de moins de 10^{-3} à plusieurs ions de même masse par impact.

Le programme « surface-lab » permet plusieurs modes de normalisation de la surface de chaque pic du spectre de masse, c'est-à-dire du nombre de coups pour la surface « S » sélectionnée, qui sont :

- Normalisation par rapport au nombre de coups total du spectre d'ions secondaires : C'est la surface « S » d'un pic divisée par l'intégrale du spectre d'ions secondaires détectés ($S_{norm} = \frac{S_{Exp}}{N_{C\ total}}$).
- Normalisation par rapport à un pic de référence : c'est la surface « S » d'un pic divisée par la surface du pic de référence ($S_{norm} = \frac{S_{Exp}}{S_{Ref}}$).
- Normalisation par rapport à la dose d'ions primaires : c'est la surface « S » d'un pic divisée par le nombre d'ions primaires bombardant la cible durant l'acquisition du spectre en question ($S_{norm} = \frac{S_{Exp}}{N_{ions\ primaires}}$), dans ce cas il y a une correction de Poisson.
- Surface corrigée S_{Corr} : c'est la surface « S » corrigée par la fonction de Poisson (détails ci-dessous). Cette option est maintenant par défaut dans les versions postérieures à la version 6.3, auparavant la surface du pic non corrigée était fournie et la correction de Poisson était optionnelle d'où des causes d'erreur.

Le choix de la surface « S » sélectionnée donne tout simplement le nombre de coups de ce pic (ou de cette surface) sans prendre en considération aucune correction ou normalisation nécessaires pour une quantification. Nous détaillons un peu les différents types de normalisation ce qui permettra de choisir la meilleure pour une étude quantitative.

Il est à noter que la base des trois premières normalisations est une surface corrigée par la fonction de « Poisson ».

Le premier type de normalisation par rapport au nombre de coups de tous les ions secondaires est fonction de la composition de l'échantillon lui-même. Spécialement dans le cas des médicaments, la matrice change en fonction des pourcentages mélangés ce qui modifie l'émission. Cette somme n'est donc qu'une référence variable qui peut être utile dans un but de qualification et non pas de quantification comme dans notre cas.

Le second type de normalisation par rapport à un pic de référence peut donner des informations précises sur l'évolution des différents composants par rapport à un seul. Mais, comme le premier, son utilisation n'est pas aisée pour une quantification.

Par contre la normalisation par rapport à la dose d'ions primaires bombardant la cible durant l'analyse de l'échantillon en question est une bonne normalisation parce que l'émission des ions secondaires est proportionnelle à cette dose si tous les ions secondaires émis sont détectés. Dans le cas de l'IONTOF V la détection des ions secondaires s'effectue avec un détecteur équipé d'une seule anode, si deux ions ou plus délivrent des impulsions une seule sera prise en compte la première arrivant sur le discriminateur. Celui-ci étant occupé pendant un certain temps par le traitement du signal (temps mort) les autres ions ne sont pas pris en compte. Ce défaut de comptage peut-être compensé par un calcul statistique en supposant la distribution d'émission. Cette distribution suit une loi de Poisson¹⁴⁶ et la correction en découlant a été introduite très tôt¹⁴⁷. Pour ce calcul de rendement, c'est le nombre d'impulsions du faisceau primaire qui est pris en compte (shots).

La surface d'un pic corrigée par la loi de Poisson est donnée par :

$$S_{Corr} = - N \cdot \ln \left(1 - \frac{S_{Exp}}{N} \right)$$

Où :

S_{Corr} : Surface corrigée par Poisson

S_{Exp} : Surface mesurée

N : Nombre d'implusions (Shots).

Dans cette formule il n'est pas tenu compte de l'efficacité de détection qui si elle était connue donnerait la valeur absolue du nombre d'ions heurtant le détecteur.

¹⁴⁶ S. Della-Negra, D. Jacquet, I. Lorthiois, Y. Le Beyec, O. Becker, K. Wien, Int. J. of Mass Spectrometry and Ions Physics, 53 (1983), 215-226.

¹⁴⁷ P. Hakansson, B.U.R. Sundqvist, Rad. Effects, 61 (1982), 17.

Dans ce calcul de Poisson, la largeur du pic est supposée égale ou inférieure au temps mort du système.

Avec une erreur sur ce calcul donnée par la relation suivante:

$$\Delta S_{corr} = \sqrt{\frac{N \cdot S_{Exp}}{N - S_{Exp}}}$$

Cette formule quantifie la difficulté d'extraire une valeur correcte lorsque le rendement est proche de 1, ce qui est clairement visualisé sur la figure III.1 qui présente l'évolution du rendement S_{Exp}/N en fonction du nombre d'ions heurtant le détecteur qui tend asymptotiquement vers 1.

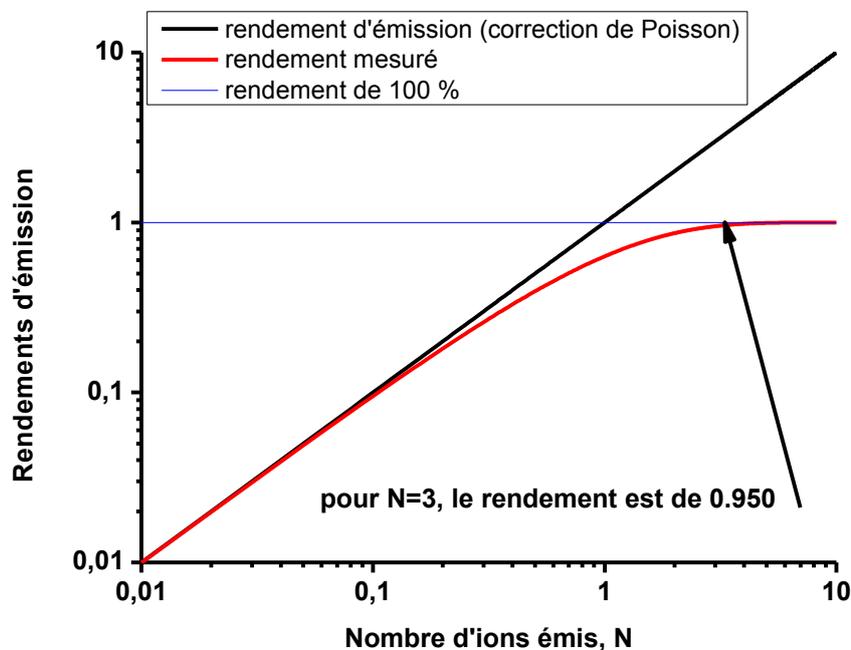


Figure III.1. Courbes représentant en rouge le rendement mesuré par un détecteur avec une seule anode, la droite bleue représente la limite asymptotique de cette mesure et la courbe noire la vraie valeur après correction de Poisson. Dans ce calcul l'efficacité de détection est supposée égale à 1.

Une correction donnant des nombres d'ions d'environ 2 à 3 est acceptable ; au-dessus de cette valeur il est préférable d'ajuster le nombre d'ions primaires par impulsion en diminuant la largeur de celle-ci.

Différents exemples de normalisations réalisées dans le but d'un dosage des principes actifs de deux médicaments : PrednisoneTM et FludiniumTM sont présentés ci-dessous. A rappeler

que le PrednisoneTM est un médicament à mono-principe actif (prednisone) et que le FludiniumTM est un médicament binaire (Bromure de clidinium et trifluopérazine dichloré).

1.1.1. Cas du PrednisoneTM

La figure III.2 illustre l'évolution de l'ion moléculaire (M+H)⁺ de masse 359 u en fonction des différents pourcentages de Prednisone (surface « S » et « S corrigée ») dans une matrice d'excipients. Les échantillons étudiés sont sous forme de poudre compactée sous un faisceau de Bi₃⁺ de 25 keV d'énergie et de 0.66 pA d'intensité avec flux d'électrons.

a. Correction de Poisson

Dans ce cas les rendements des ions étant inférieurs à 22 %, la correction de Poisson n'agit pas sur l'allure de l'émission de ce principe actif en fonction de son pourcentage dans les excipients. Pour des pourcentages de principe actifs inférieurs à 20% la correction de Poisson est presque négligeable ; pour les pourcentages de 35.5% et le principe actif (100%), des corrections de 11.8% et de 7.66% sont observées respectivement.

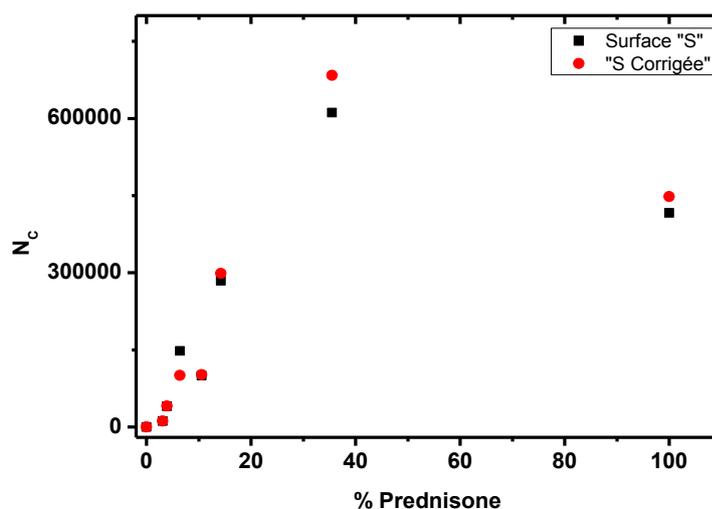


Figure III.2. Intensité de l'émission de l'ion moléculaire de masse 359 u du Prednisone brute et corrigée par Poisson pour différentes concentrations.

b. Normalisation « Dose totale d'ions primaires » et « Nombre total d'ions secondaires »

En comparant les résultats de normalisation par rapport à la dose totale des ions primaires et par rapport au nombre de coups total de tous les ions secondaires, nous observons une variation importante pour les pourcentages $\geq 10.5\%$ de Prednisone. Ceci est dû au fait qu'on utilise deux références de normalisation, la première est le nombre d'ions incidents qui conserve la même allure que celle obtenue avec la correction de Poisson alors que la seconde

repose sur l'émission de la totalité des ions secondaires qui sont différents pour chaque point et très dépendants de la matrice en ce point.

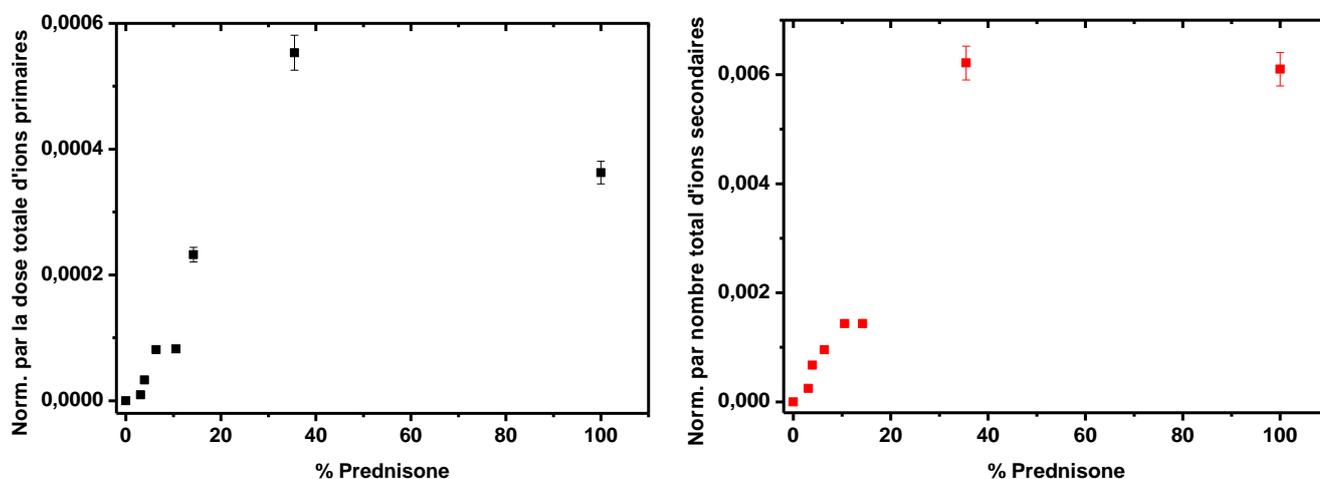


Figure III.3. Normalisation de l'émission positive du Prednisone par rapport à la « Dose totale d'ions primaires » et au « Nombre total d'ions secondaires » pour différentes concentrations.

Dans la figure III.3 en normalisant par rapport à la dose totale d'ions primaires, le rendement du fragment moléculaire du prednisone pur (100%) est de 34% inférieur à celui obtenu pour le mélange contenant 35.5% de principe actif tandis que le rendement du fragment moléculaire pour les mêmes mélanges (100% et 35.5% de principe actif) est quasi égal en normalisant par rapport au nombre total d'ions secondaires. Cette dernière normalisation est inadaptée parce qu'elle dépend de la composition de l'échantillon et de son émission.

La meilleure quantification doit se baser sur la bonne méthode de normalisation qui prend en considération la correction de Poisson et le faisceau d'ions incidents.

1.1.2. Cas du FludiniumTM

Dans cette partie nous explicitons le cas de l'émission des fragments caractéristiques des deux principes actifs du FludiniumTM mélangés selon différents pourcentages sans excipient:

- 408⁺ pour le trifluopérazine dichloré.
- 352⁺ pour le bromure de clidinium.

La figure III.4 ci-dessous montre l'effet du type de normalisation sur les différents rapports de mélange des deux PAs.

Les surfaces brutes des pics sélectionnés pour un temps d'analyse fixé, et celles obtenues après la correction de Poisson sont complètement différentes : les rapports des deux pics varient d'un facteur 2 à 4 en liaison avec les rendements d'émission obtenus après correction. Le plateau du pic 352 atteint à partir de 20 % de bromure de clidinium correspond à un rendement de quasi 100 %, le premier point correspondant au pic 408 est lui aussi quasi à 100

%, les rendements dans ces cas sont supérieurs à 3 d'où cette saturation. Après la correction de poisson le pic 352 montre une légère augmentation en fonction du pourcentage de bromure de clidinium dans le mélange. L'évolution des rendements obtenus par rapport à l'intensité primaire sont similaires à l'évolution des surfaces corrigées de la distribution de Poisson celle-ci étant incorporée dans cette option. L'utilisation des ions secondaires comme normalisation donne une évolution complètement différente avec un changement pour les pourcentages $\geq 50\%$ de ce principe actif, ceci est dû, comme déjà mentionné ci-dessus, au fait que l'émission ionique totale change en fonction de la matrice de l'échantillon analysé, De plus la correction de Poisson n'étant pas effectuée dans ce cas les rapports entre les deux pics sont erronés.

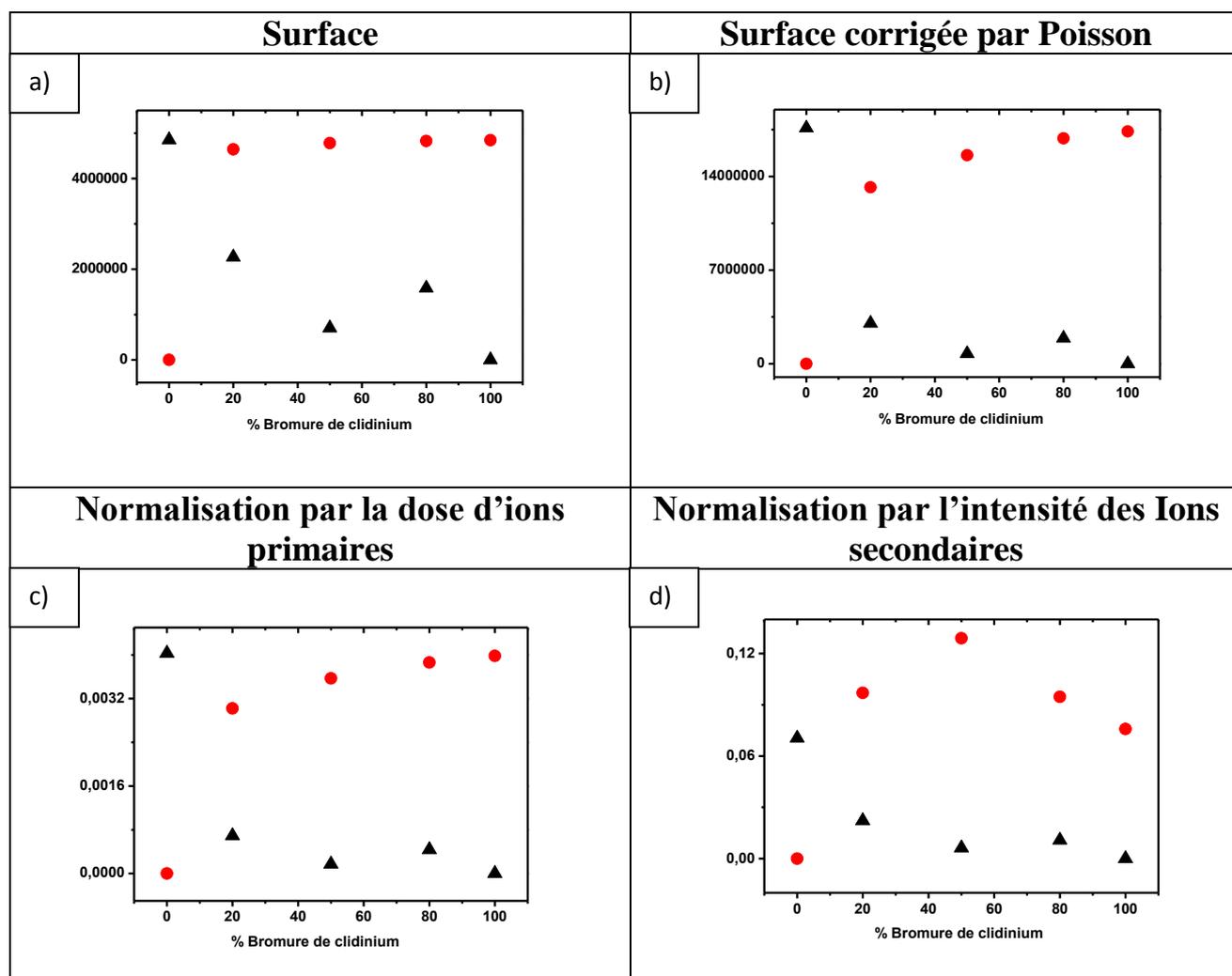


Figure III.4. Les différents modes de normalisation de l'émission des ions fragments des deux principes actifs du FludiniumTM : 408⁺ (points noirs) pour le trifluopérazine dichloré ; 352⁺ (points rouges) pour le bromure de clidinium.

a) Surface des pics non corrigée ; b) surface tenant compte de la correction de Poisson ; c) rendement d'émission ionique calculé par rapport à l'intensité mesurée et en corrigeant de Poisson la surface des pics ; d) surface des pics normalisés par rapport à l'intensité totale des ions secondaires détectés.

Ces résultats présentés pour le PrednisoneTM et le FludiniumTM montrent l'influence du choix de la normalisation sur les comparaisons entre différentes compositions. Il est nécessaire de tenir compte dans cette normalisation des forts rendements en introduisant la correction de Poisson ce qui est maintenant effectué par défaut dans les nouvelles versions de logiciels IONTOF V, mais il faut aussi vérifier que la correction de Poisson soit raisonnable sinon il faut ajuster le nombre d'ions par impulsion pour diminuer le rendement de détection. La normalisation utilisant le « Nombre total d'ions secondaires » ne sera pas utilisée pour nos analyses quantitatives.

Cet effet des forts rendements et de la nécessité de corriger ceux-ci se visualise parfaitement sur l'imagerie ionique. Un exemple est donné sur la figure III.5 suivante qui montre l'image ionique en émission positive du fragment moléculaire du bromure de clidinium $[PA_1-Br]^+$ suite à une analyse avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ en présence de flux d'électrons. La première image à gauche ne présente aucune différence topologique elle est saturée, malgré la prise en compte de la correction de Poisson qui est élevée dans ce cas car le rendement d'émission est de 4.15 ions par impact la figure de droite a été obtenue en diminuant le faisceau comme il a été indiqué à 0.36 ions par impact ce qui permet de voir des différences d'émission ionique de la même surface.

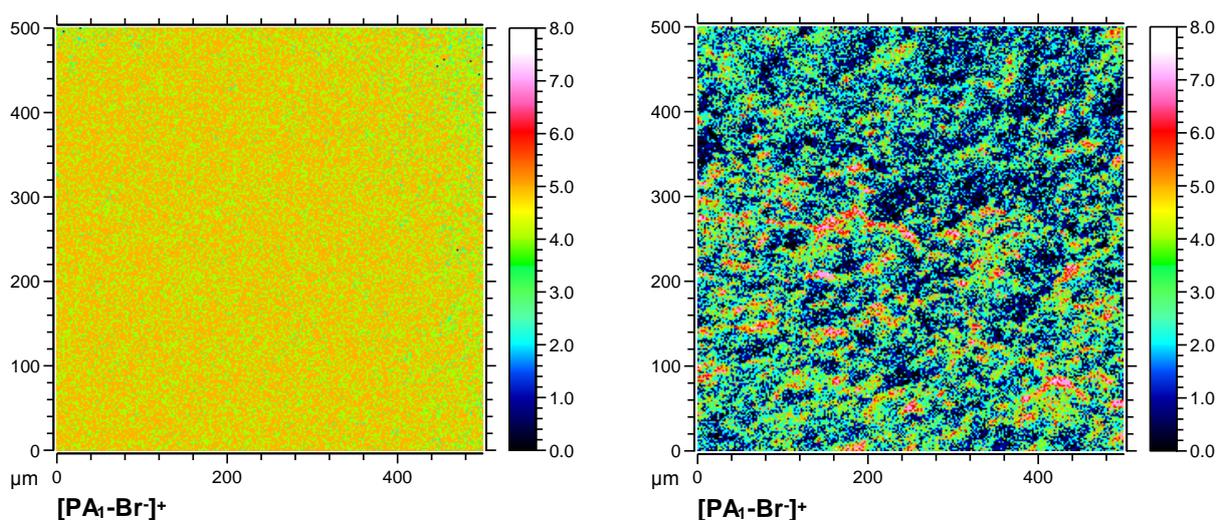


Figure III.5. Images d'émission ionique positive pour le fragment moléculaire du bromure de clidinium : avec un rendement de 4.15 ions par impact (à gauche) et avec un rendement de 0.36 ions par impact (à droite).

Cette figure montre l'importance du rendement ionique qui dans le cas où il est très élevé masque la structure réelle de la surface et fausse la quantification.

Dans la nouvelle version du programme « surface lab » de l'ION TOF V, le contrôle est facile et rapide parce qu'il existe une étiquette incluse dans le programme d'acquisition qui, en cliquant sur un pic, affiche une lecture directe du nombre de coups par impact ; ces valeurs

sont marquées en rouge en cas de « saturation » du pic en question. La solution est de diminuer le courant du faisceau d'analyse comme il a été indiqué précédemment.

2. Temps mort

Les mesures de forts rendements modifient le spectre de temps de vol; en effet quand un ion est détecté le discriminateur et le codeur de temps ne peuvent pas analyser d'autres signaux pendant un certain temps, ce temps lié aux caractéristiques et à l'ajustement des modules est baptisé temps mort. Ce temps mort se traduit par une diminution du nombre de coups derrière les pics saturés avec une troncature du pic de masse lui-même, cette modification du spectre de temps rend le temps mort mesurable. La figure III.6 illustre le temps mort pour le pic 408 correspondant à un fragment du trifluopérazine dichloré. Derrière le pic dont le rendement atteint les 5.4 ions par impact, aucun autre signal n'est pris en compte pendant 60 ns qui est donc le temps mort de l'électronique dans ce cas.

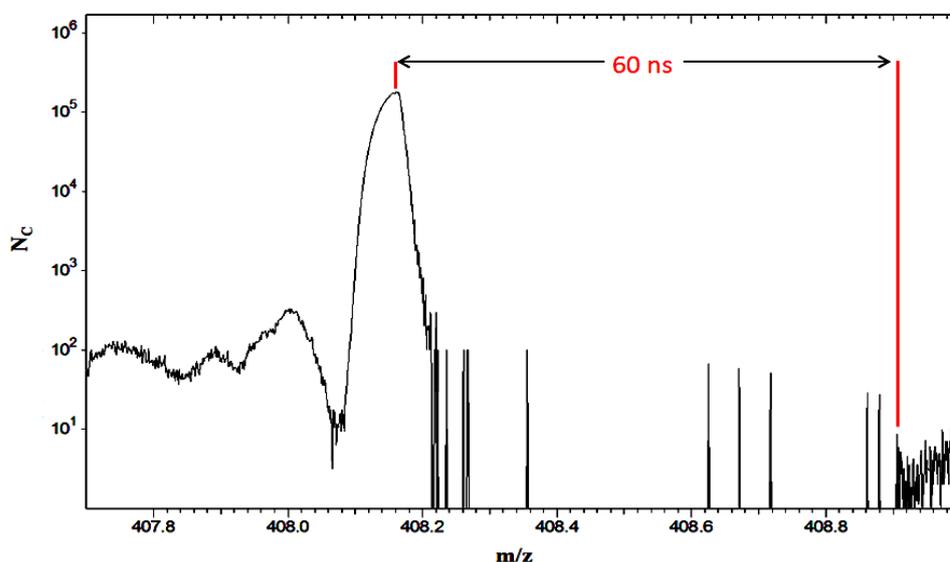


Figure III.6. Spectres d'émission positive, pic 408 correspondant au fragment du trifluopérazine dichloré qui est émis avec un rendement de 5,4 coups par impact et qui est suivi d'un temps mort de 60 ns.

La correction de Poisson permet de corriger la mesure dans le cas d'un pic mais s'il y a d'autres pics dans la plage de temps mort, cela entraîne une perte d'information et donc une incertitude dans les mesures quantitatives et, en particulier, celle des rapports isotopiques.

3. Effet de la compensation de charge par le faisceau d'électrons de basse énergie.

3.1. Cas du FludiniumTM

Le flux d'électrons est dédié à la compensation de charges dans le cas des échantillons isolants. En effet les surfaces isolantes accumulent les charges du faisceau d'ions primaires, ce qui a une influence sur l'émission des ions secondaires. Le rôle de ce flux d'électrons est de compenser ces charges et de neutraliser la surface. Bien que le flux d'électrons soit pulsé et ne soit pas actif pendant toute la durée de l'expérience, il l'est cependant pour 80% du temps (pour un cycle de 100µs, le flux d'électrons est actif pendant 80µs). Cette situation nous conduit à étudier son effet sur l'émission ionique secondaire.

Cette étude est réalisée sur l'émission ionique des fragments caractéristiques des molécules pharmaceutiques (les deux principes actifs du FludiniumTM) d'un mélange de poudre solide compactée « 50% PA₁-50% PA₂ ». Cette émission est suivie en fonction de la durée d'analyse qui, dans ce cas, était de 200 secondes. Dans le cas de cette pastille les mesures avec et sans flux d'électrons peuvent être effectuées en ajustant parfaitement les conditions d'alignement du réflecteur. Il n'y a pas d'effet visible sur l'image ionique des électrons, mais l'utilisation des électrons induit une légère amélioration de la résolution et du rendement d'émission ionique secondaire comme l'indique le tableau III.1 suivant qui présente cette comparaison pour deux des fragments des PAs et montre l'intérêt de ce flux même dans le cas favorable de cet échantillon.

	Résolution	
	Flux d'électrons ON	Flux d'électrons OFF
[Bromure de clidinium -Br]⁺	3937	3681
[Trifluopérazine dichloré -2HCl+H]⁺	4757	4290
	N_C/Shot	
	Flux d'électrons ON	Flux d'électrons OFF
[Bromure de clidinium -Br]⁺	1.417	1.0005
[Trifluopérazine dichloré -2HCl+H]⁺	0.926	0.569

Tableau III.1. Comparaison de la résolution en masse et des rendements d'émission ionique à partir d'un échantillon compressé de PAs : bromure de clidinium et trifluopérazine dichloré avec et sans le faisceau d'électrons.

L'influence du flux d'électrons sur l'émission ionique est illustrée par la figure III.7.

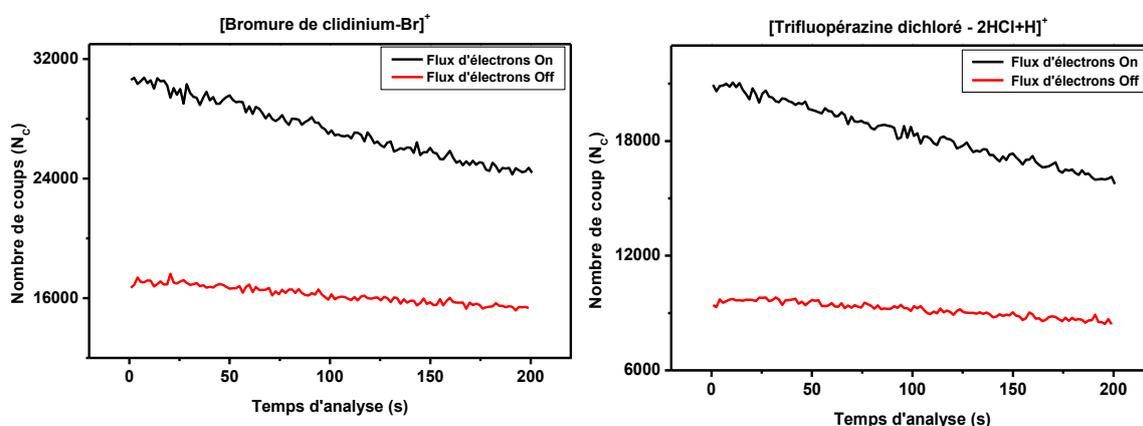


Figure III.7. Effet du flux d'électrons sur l'émission des fragments moléculaires du bromure de clidinium et du trifluopérazine dichloré.

Bien que l'émission des « fragments moléculaires » augmente en présence du flux d'électrons d'un facteur 1.7 pour le bromure de clidinium et 2 pour le trifluopérazine dichloré, l'émission ionique se dégrade avec le temps d'analyse. Il y a une diminution sous le flux d'électrons de 19% pour le fragment du PA₂ et de 23% pour celle du PA₁ contre 8% et 10.7% respectivement dans le cas d'absence du flux d'électrons. Ces chiffres montrent que la dégradation des deux fragments moléculaires n'est pas exactement la même. Il faut noter qu'il existe aussi une décroissance sans l'utilisation de ce faisceau d'électrons qui est plus faible. Cette dernière décroissance ne peut être attribuée au faisceau primaire la dose pour ces mesures étant de 1.1×10^{11} Ions/cm². Cette décroissance peut-être attribuée à la charge progressive de la surface qui inhibe l'émission ionique. Le suivi des ions fragments de ces deux principes actifs montre un comportement différent avec une très faible décroissance. Ce comportement est aussi associé à une plus faible influence sur le rendement d'émission ionique de ces ions comme l'illustrent les figures suivantes.

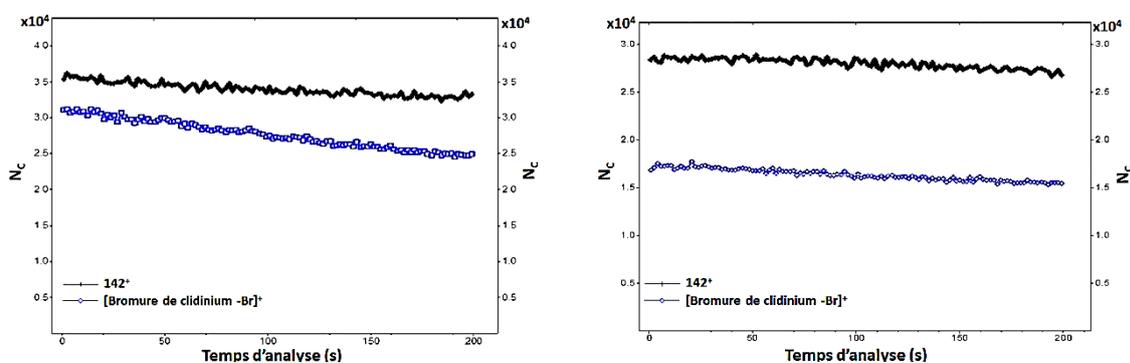


Figure III.8. Effet du flux d'électrons sur l'émission des fragments caractéristiques du bromure de clidinium (142^+ en noir et $[\text{bromure de clidinium-Br}]^+$ en bleu) : en présence de flux d'électrons à gauche et sans flux d'électrons à droite.

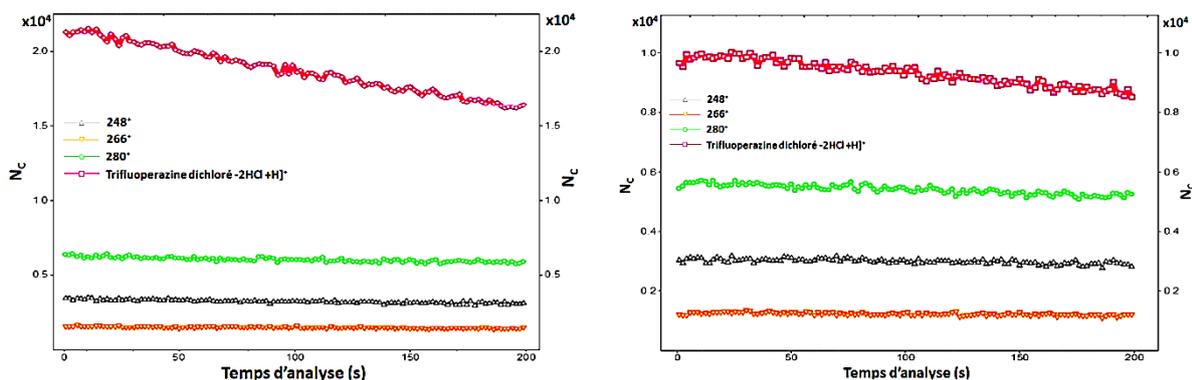


Figure III.9. Effet du flux d'électrons sur l'émission des fragments caractéristiques du trifluopérazine dichloré (248^+ , 266^+ , 280^+ et $[\text{Trifluoperazine-2HCl+H}]^+$) : en présence de flux d'électrons à gauche et sans flux d'électrons à droite.

Ces résultats nécessitent de contrôler l'évolution du rendement des molécules analysées sous le bombardement des électrons pour effectuer des mesures quantitatives. La raison de cette décroissance de l'émission ionique des fragments moléculaires n'est pas connue, Il y a deux hypothèses possibles : fragmentation de la molécule initiale ou ionisation qui décroît avec le flux d'électrons.

3.2. Cas des billets de banque

Dans cette partie, un autre exemple d'échantillon est présenté avec les billets de banque. Cette étude est effectuée avec un billet de 1000 Livres Libanaises (LL) sans encre qui est constituée de fibres de cellulose. Une région de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ est analysée avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ de 25 keV d'énergie et 0.32 pA d'intensité. De nouveau deux analyses sont accomplies sans et avec flux d'électrons, l'effet bénéfique de ce dernier est visible sur l'image d'ions secondaires totale en mode d'émission positive de la figure III.10. Quel que soit l'ion sélectionné (figure III.11) cet effet est clair, dans le cas de ces échantillons, il est impossible contrairement au cas précédent d'effectuer des analyses sans faisceau d'électrons. L'amélioration des résolutions et des rendements en masse est aussi constatée (tableaux III.2 et III.3).

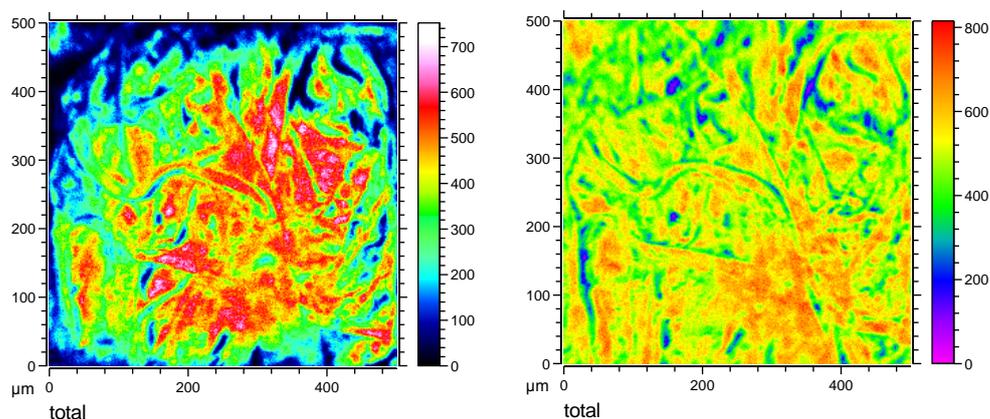


Figure III.10. Images d'émission ionique totale en mode positif sans (à gauche) et avec flux d'électrons (à droite).

	Résolution	
	Flux d'électrons ON	Flux d'électrons OFF
Na⁺	3271	2834
CaOH⁺	4347	3162
154.1⁺	1816	1838
304.29⁺	4651	3589
638.58⁺	3638	3514

Tableau III.2. Evolution de la résolution de quelques fragments caractéristiques d'un billet de banque (Na^+ , CaOH^+ , 154.1^+ , 304.29^+ et 638.58^+) avec et sans présence de flux d'électrons au cours de l'analyse.

	Nc/Shot	
	Flux d'électrons ON	Flux d'électrons OFF
Na ⁺	0,793	0,437
CaOH ⁺	0,292	0,178
154.1 ⁺	0,112	0,064
304.29 ⁺	0,014	0,022
638.58 ⁺	0,002	0,004

Tableau III.3. Evolution du nombre de coups par impact de quelques fragments caractéristiques d'un billet de banque (Na⁺, CaOH⁺, 154.1⁺, 304.29⁺ et 638.58⁺) avec et sans présence de flux d'électrons au cours de l'analyse.

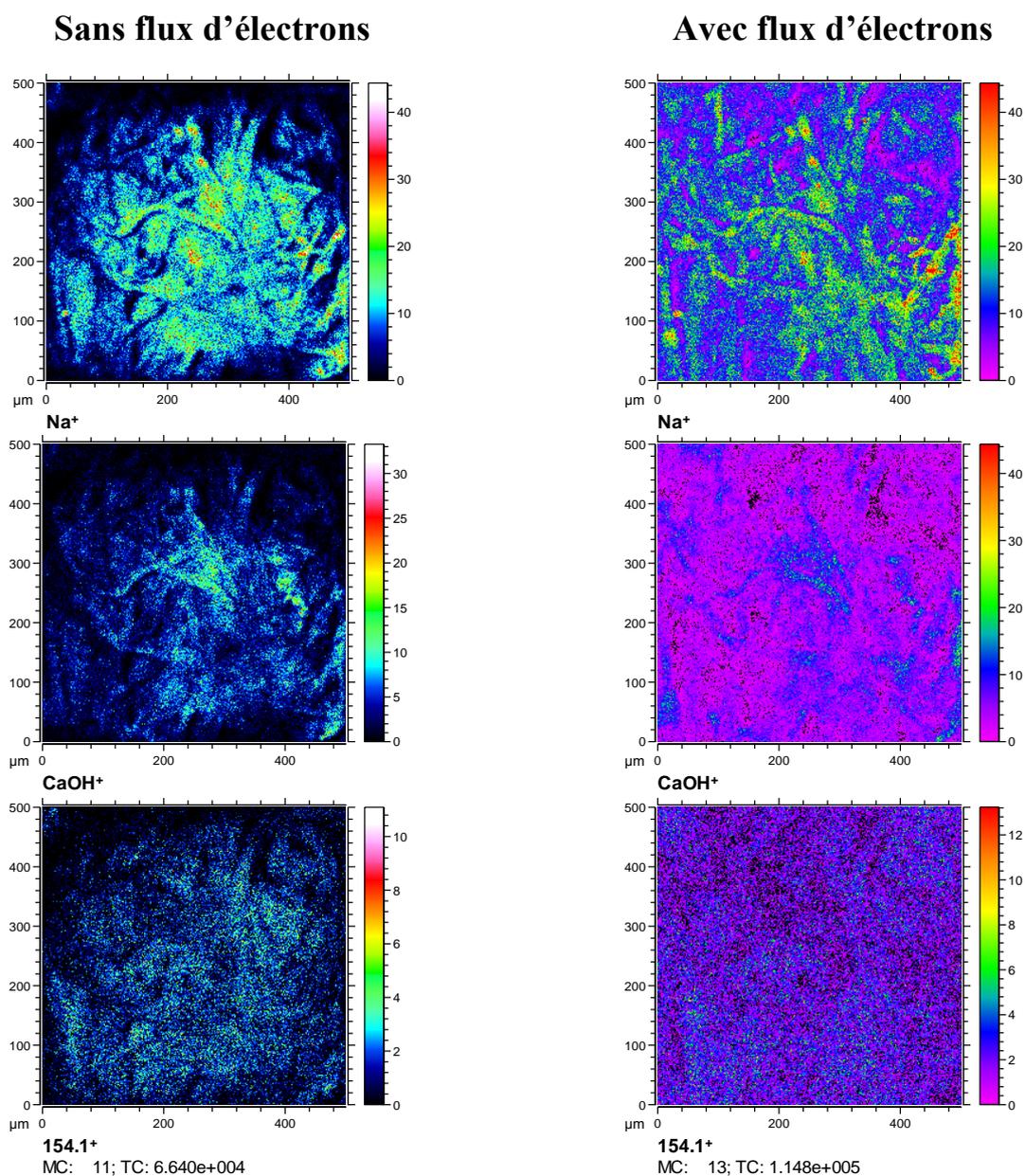


Figure III.11. Images d'émission ionique de quelques fragments caractéristiques d'un billet de banque avec et sans présence de flux d'électrons au cours de l'analyse.

Dans ce cas aucune variation des rendements ioniques avec le temps de mesures n'a été observée. Des détails supplémentaires sur l'optimisation du flux d'électrons sont mentionnés dans le chapitre II.

4. Pollution et contrôle de la contamination

Comme la technique ToF-SIMS est une technique d'analyse de surface (seuls les premiers nanomètres sont analysés en mode statique), le contrôle de la contamination est un point primordial. Les pollutions peuvent être déposées durant la préparation de l'échantillon (salle de préparation, matériels etc...), la conservation ou pendant l'analyse. Il faut aussi tenir compte des pressions de vapeur saturante des éléments organiques analysés qui dans le cas de pressions faibles (d'environ 10^{-9} hPa ou même plus) peuvent se sublimer à la température ambiante et donc couvrir toutes les surfaces et les échantillons à l'intérieur de la chambre d'analyse ce qui a été le cas d'un des PA du médicament étudié. Le suivi de la pression au cours des mesures est nécessaire. C'est pourquoi la première étape devrait être le bon nettoyage de tout le matériel utilisé pour la préparation et la seconde étape est la conservation dans une boîte propre n'ayant aucun contact direct avec la surface à analyser. Il est recommandé d'analyser toujours des échantillons frais préparés le jour même de l'expérience et cela permet d'éliminer des évolutions possibles de l'échantillon en fonction du temps (dans le cas de la conservation de l'échantillon plusieurs paramètres doivent être contrôlés tel que l'humidité, la température et pour certains échantillons la lumière solaire).

Le contrôle de la pollution au cours de la conservation et de l'analyse sera suivi en utilisant différents types de substrats, qui suivront le même parcours que les échantillons à analyser et en particulier seront dans la chambre d'analyse comme témoins de la pollution. Dans le but de connaître les différents types de pollution dans la chambre d'analyse, il a été utilisé différents substrats propres parce que la fixation des ions est fortement dépendante de la surface. Différents supports sont utilisés : le silicium (oxyde de silicium à la surface), de l'or déposé sur un substrat de silicium ou une feuille d'or, de l'inox et aussi la surface du porte-échantillons. Plusieurs cas de pollutions ont été rencontrés durant mes études :

- la pollution par l'échantillon lui-même, nous présentons dans ce cas les résultats du médicament binaire le FludiniumTM ;
- la pollution des échantillons avant l'introduction de ceux-ci dans la chambre d'analyse, un exemple sera donné avec une surface d'or sur laquelle étaient incorporées des micrométéorites et échantillons de référence et sur la météorite Paris ;
- et enfin la pollution de la chambre d'analyse elle-même par un échantillon fortement pollué qui a contaminé toute la chambre.

Toutes les mesures doivent être précédées de l'analyse de surfaces témoins laissées dans le sas et la chambre de l'analyse ainsi que la surface des porte-échantillons qui sont utilisés.

Le dernier point est illustré par la figure III.12 qui présente deux spectres blancs du spectromètre de masse qui sont fortement différents en intensité et en masse. Le spectre noir

est le spectre standard de nos expériences mais parfois des échantillons présentent des pollutions importantes qui se communiquent au système, d'autant plus quand un nettoyage par pulvérisation intervient.

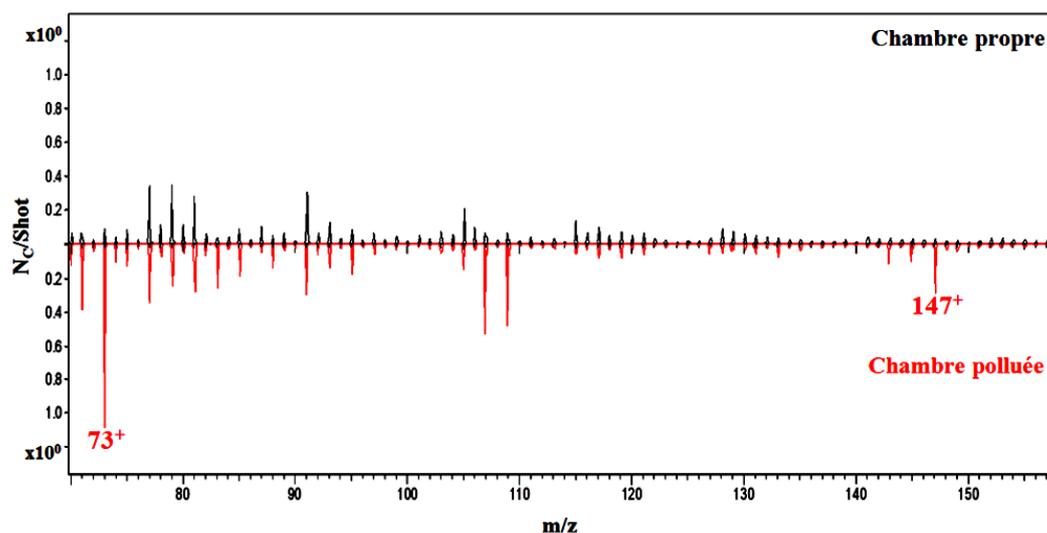


Figure III.12. Spectres de substrat d'or sur silicium en émission positive pour une chambre propre et une chambre polluée par de l'huile siliconée caractérisée par l'émission des fragments 73^+ et 147^+ .

Le spectre noir correspond à un blanc obtenu après un étuvage par la nouvelle méthode d' « internal baking » du spectromètre de masse qui a permis de réduire d'un facteur 10 les intensités des pics de polluants. Un deuxième étuvage ou comme cela a été le cas pour cette pollution un pompage de 3 jours sans introduction d'échantillons polluants a été nécessaire pour obtenir un spectre standard. Ce type de pollution résiduelle peut être obtenu aussi au niveau du sas d'introduction qui doit être aussi étuvé. Le suivi de la pollution doit être systématique pour éliminer les causes d'erreur. Les pics des huiles dites siliconées ont été fréquemment rencontrés dans nos expériences. Une liste des ions du PDMS trouvés est présentée dans le tableau III.4.

m/z	Fragments de l'huile siliconée
73	$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$
147	$73 + \text{SiO}(\text{CH}_3)_2$
175	$147 + \text{Si}$
191	$147 + \text{SiO}$
207	$147 + \text{SiO}(\text{CH}_3) + \text{H}$
265	$207 + \text{SiO}(\text{CH}_2)$
281	$207 + \text{SiO}(\text{CH}_3)_2$
295	$281 + \text{CH}_2$
309	$295 + \text{CH}_2$
325	$281 + \text{SiO}$

Tableau III.4. Liste des principaux ions correspondant aux pollutions PDMS observées au cours de nos mesures.

4.1. Cas du FludiniumTM

Nous rappelons que ce médicament contient deux principes actifs (bromure de clidinium et trifluopérazine dichloré). Bien que la tension de vapeur estimée (voir tableau II.2) de ces molécules soit inférieure à la pression de la chambre d'analyse au cours des mesures (entre quelques 10^{-8} et 10^{-9} hPa), cette dernière a été polluée par le trifluopérazine dichloré et pas par le bromure de clidinium. L'identification de ce P.A. est faite par ses fragments moléculaire ($m/z = 408^+$) et caractéristiques ($m/z = \text{F}^-, \text{S}^-, 248^+, 266^+$ et 280^+).

4.1.1. Déposition de pollution en fonction des substrats

La contamination du trifluopérazine est suivie en mesurant ses fragments émis à partir des différents supports mentionnés précédemment et en utilisant aussi un échantillon pur de bromure de clidinium sous forme de pastille comprimée. Les expériences sont effectuées sur une surface de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ en utilisant un faisceau de bismuth Bi_3^+ de 25 keV d'énergie. Après une heure dans le sas (« Load Lock »), l'analyse est déclenchée dans la chambre d'analyse. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure III.13 ci-dessous et quantitativement dans le tableau III.5.

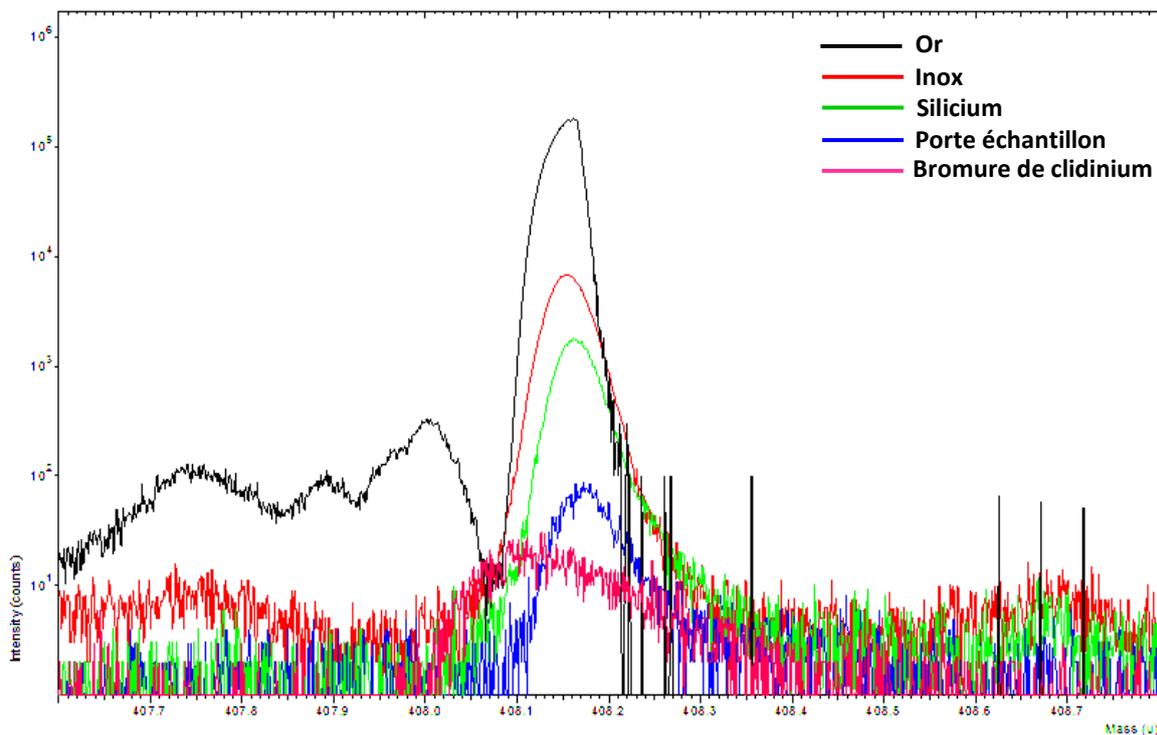


Figure III.13. Spectres d'émission pour différents types de substrat, l'intensité des ions est corrigée de Poisson

La figure III.13 montre clairement la différence d'attachement et/ou la différence de rendement d'émission de l'ion $m/z = 408^+$ pour les divers supports utilisés. Il est remarquable que cette molécule ait tendance à se déposer de préférence sur l'or, suivi par l'inox, le silicium, le porte-échantillons et, finalement, l'échantillon de bromure de clidinium.

Substrat	Rendement d'émission par impact
Or	5,38
inox	0,2252
Silicium	0.1329
Porte-échantillons	0.0055
Bromure de clidinium	0.0039

Tableau III.5. Les résultats quantitatifs de l'émission du trifluopérazine dichloré (fragment $m/z=408^+$).

La forme du pic des ions émis de la surface d'or reflète le fort rendement d'émission du pic 408 avec une troncature des temps de vol longs comme expliqué précédemment.

D'autre part, une grande surface de $2 \times 2 \text{ mm}^2$ d'un support d'or (déposé sur du silicium) a été étudiée après avoir été rayée de telle sorte qu'il y avait certaines régions sans or déposé. La

figure III.14 montre la différence d'adhésion et d'émission du fragment moléculaire du trifluopérazine dichloré ($m/z = 408^+$) qui se dépose préférentiellement sur l'or plus que sur le silicium.

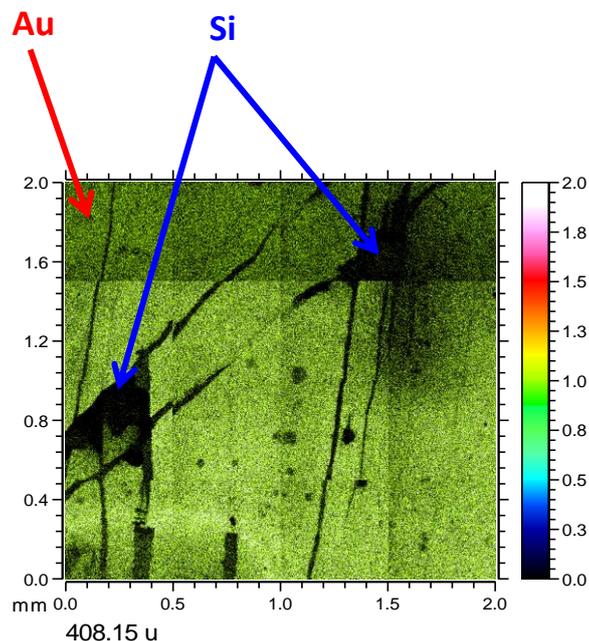


Figure III.14. Emission ionique secondaire du fragment $m/z = 408^+$ à partir d'une surface d'or et du substrat sous-jacent d'oxyde de Silicium.

Dans le cas des substrats propre d'inox l'émission ionique correspondant au fragment de masse 408^+ n'est pas homogène cela peut être dû au dépôt qui peut être sub-monocouche et donc très sensible à la surface en terme d'adhésion ou bien l'ionisation de la molécule est le paramètre important et aussi l'état de la surface d'inox qui est fortement inhomogène. L'inox permet de contrôler s'il y a des pollutions mais nous avons préféré dans notre cas utiliser des surfaces d'or et de silicium.

4.2. Cas de la micrométéorite

Un échantillon de micrométéorite carbonée est pressé dans une feuille d'or. Pour ce type d'échantillons qui ne couvrent pas la totalité du substrat, en plus de la procédure de contrôle de pollution décrite ci-dessus, le support même de l'échantillon est utilisé pour un contrôle temporel de la μ -météorite elle-même. La procédure d'analyse consiste à analyser une surface proche de l'échantillon au début et à la fin de l'expérience. La première analyse donne une idée sur la pollution recueillie pendant la préparation et la conservation de l'échantillon et en comparant à la deuxième analyse, à la fin de l'expérience, il est facile de connaître la pollution ajoutée durant le séjour de l'échantillon dans l'instrument. Après la première analyse du support (à côté de l'échantillon) et dans le but de connaître les contaminations provenant de l'instrument seulement, nous avons nettoyé une petite zone de $50 \times 50 \mu\text{m}^2$ à

proximité de l'échantillon (figure III.15) avec le faisceau de bismuth en mode de courant continu (17nA pendant 30 secondes) qui induit la création d'un cratère repérable dans l'or. Ceci fournit une surface sans contamination comme le montre l'analyse par un faisceau de Bi_3^+ , de la même zone en mode d'émission positive et négative et permet d'obtenir des spectres de référence. L'analyse de cette même zone après un certain temps permet de déduire la contamination de la chambre d'analyse par une simple comparaison avec les spectres acquis précédemment. La même procédure durant l'analyse de l'échantillon permet d'obtenir la contribution des contaminations dues au vide résiduel. Les spectres des ions positifs correspondant à ces trois étapes sont présentés sur les figures III.16 pour la région en masse de 10 u à 150 u et sur la figure III.17 pour la région s'étendant de la masse 150 u à 430 u.

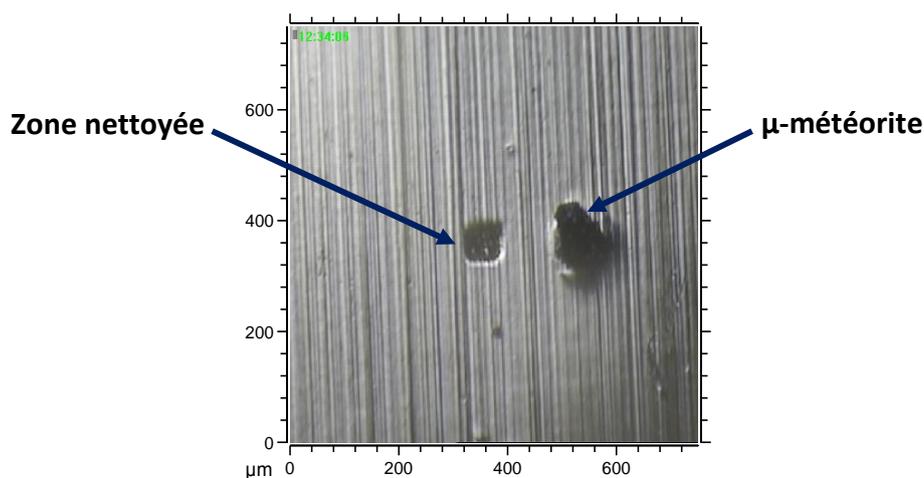


Figure III.15. Image optique de l'échantillon de la micrométéorite et de la zone nettoyée.

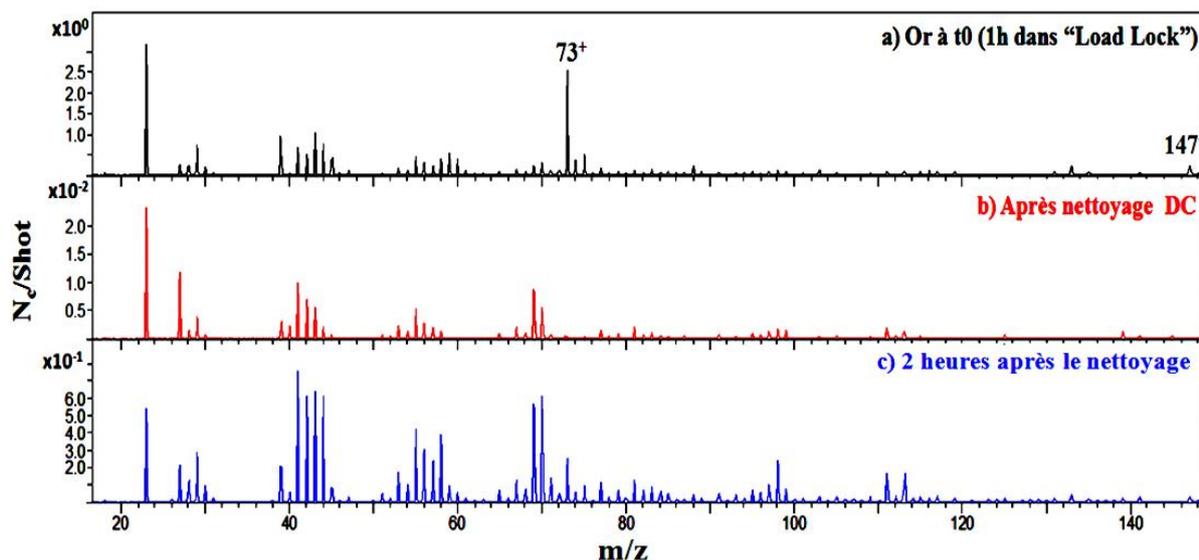


Figure III.16. Spectres de l'or en émission positive pour la région en masse de 10 u à 150 u : (a) avant, (b) après et (c) 2 heures après nettoyage.

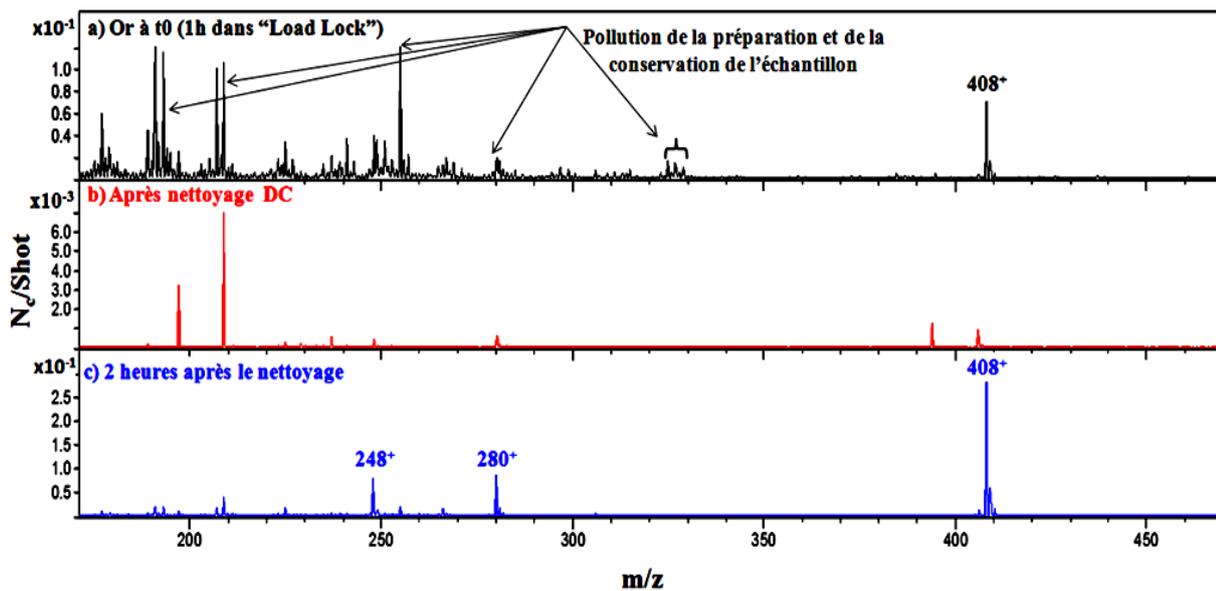


Figure III.17. Spectres de l'or en émission positive s'étendant de la masse 150 u à 430 u: (a) avant, (b) juste après et (c) 2 heures après nettoyage.

Il faut noter que les échelles des ordonnées sont différentes démontrant parfaitement le gain du nettoyage, mais aussi le dépôt d'éléments organiques avec une pression résiduelle de $10^{-8,9}$ hPa. Les figures III.16 et III.17 montrent clairement que l'échantillon est déjà contaminé lors de la préparation ou pendant la conservation par de l'huile de silicone ; c'est un spectre caractéristique de PDMS (PolyDiméthylSiloxane) identifié par ses fragments caractéristiques ($m/z = 73, 147, 175, 191, 207, 281$ etc.) et par d'autres molécules qui disparaissent après la procédure de nettoyage et qui ne sont pas retrouvées à la fin de l'analyse.

D'un autre côté, nous remarquons que, pendant le temps de résidence de l'échantillon dans le sas et la chambre, une autre contamination par le trifluopérazine dichloré est ajoutée. L'identification de cette molécule est faite par les fragments $m/z = 248^+, 280^+$ et 408^+ . Cette contamination, éliminée avec celle de l'huile de silicone par le nettoyage, réapparaît après un certain temps de résidence dans la chambre d'analyse comme l'illustre la figure III.17. Par cet exemple nous montrons l'interaction qu'il peut y avoir entre différentes analyses et le rôle des pressions partielles.

5. Différence de hauteurs des surfaces analysées.

Dans le cas des surfaces de poudres compactées, de poudres déposées ou insérées sur une surface et surtout les surfaces météoritiques, des micrométéorites elle-même, la planéité n'est jamais parfaite. Pour estimer les effets de ce défaut et tester les méthodes permettant d'extraire des informations liées à ce défaut nous avons examiné un échantillon réel et caractérisé : des billets de banque qui sont le sujet d'études systématiques au CLEA dans le

cadre du contrôle qualité le long de leur fabrication et dans la caractérisation des méthodes de contrefaçon. L'impression des billets de banque fait apparaître des différences de hauteur avec la technique intaglio, etc. Dans ce chapitre, l'étude est menée avec le pic de sodium car celui-ci se retrouve habituellement sur la surface des échantillons quand ils sont manipulés et de plus il permet d'avoir une image aisée.

Pour une différence de potentiel d'accélération fixée, la mesure de temps de vol est liée à la masse de l'ion, mais aussi à deux longueurs : le temps de vol après l'espace d'accélération et la distance d'accélération. Si cette dernière change du fait des inhomogénéités de la surface le temps change et la différence de temps suit en première approximation la relation suivante :

$$\Delta T/T = \Delta a/a \text{ ou } a \text{ est la distance d'accélération et } \Delta a \text{ la variation de distance.}$$

Pour obtenir un étalonnage de cet effet nous avons utilisé deux feuilles de « post-it » que nous avons collées et dont la différence de hauteur a été mesurée à 93 μm

Les expériences sont réalisées avec un flux d'électrons dans le but d'améliorer l'émission ionique et par suite la qualité des images (*cf* ci-dessus, paragraphe 3). Ces expériences sont effectuées dans les mêmes conditions d'analyse que pour les billets de banque (Bi_3^+ , 25 keV, 0.32 pA). Le faisceau analysait la zone où se trouvait le saut de hauteur.

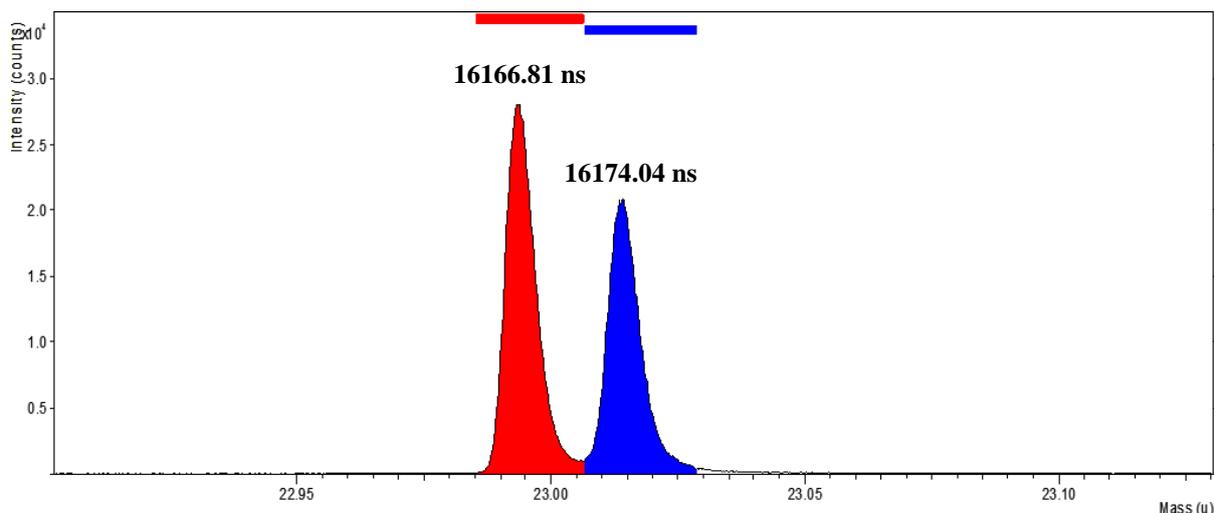


Figure III.18. Spectre de masse en émission positive présentant les pics de sodium Na^+ .

La figure III.18 présente le spectre de temps de vol obtenu dans la zone de l'ion Na^+ . Deux pics apparaissent clairement. Le spectre d'émission comporte systématiquement deux pics pour chaque masse. Ceci est lié à la différence de hauteur dans l'échantillon analysé. Dans le cas du sodium la différence de temps est de 7.23 ns et croît avec le temps de vol et suit la relation précédente. La reconstruction des images ioniques correspondant à chaque pic (rouge et bleu dans la figure III.18) est illustrée par la figure III.19. Cette figure montre clairement la

séparation entre les deux surfaces de la zone étudiée : la réponse la plus rapide correspondant au « post-it » supérieur (au-dessus) et la plus lente à la partie inférieure.

Cet exemple met en évidence la sensibilité de la spectrométrie de masse par temps de vol et prouve les possibilités de cette technique pour mesurer la différence de hauteurs. Dans ce cas, une différence de 7.23 ns correspond à 93 μm de hauteur, ce qui fait qu'une différence de hauteur de 10 μm ou moins peut être estimée.

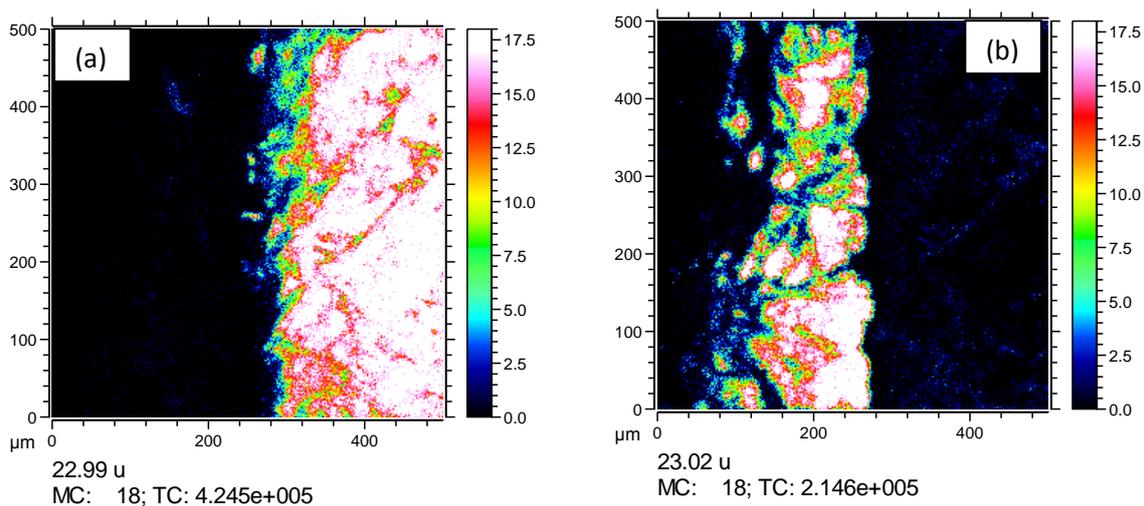


Figure III.19. Image ionique du pic rouge de sodium (a) et du pic bleu (b) de la figure 18.

5.1. Mesure de la différence de hauteur d'une impression intaglio sur un billet de 1000 Livres libanaises

Ces tests ont été commencés avec l'analyse d'une impression intaglio de fleur sur le billet de 1000 LL. La figure III.20 montre l'image de 500x500 μm^2 d'une partie de cette impression avec une succession de bandes de différentes couleurs et épaisseur. La différence de hauteur entre les différentes « bandes » peut être mesurée à partir de l'émission des ions sodium émis des différentes bandes inférieures. La figure III.21a présente le pic de sodium qui est large avec deux composantes. Deux fenêtres correspondant à celles-ci ont été sélectionnées (rouge et bleu sur le spectre de ToF) (figure III.21b, c).

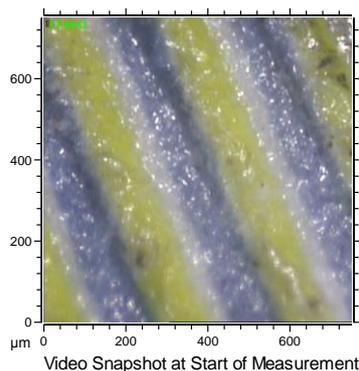


Figure III.20. Image optique de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ de l'impression intaglio de fleur du billet de 1000 LL.

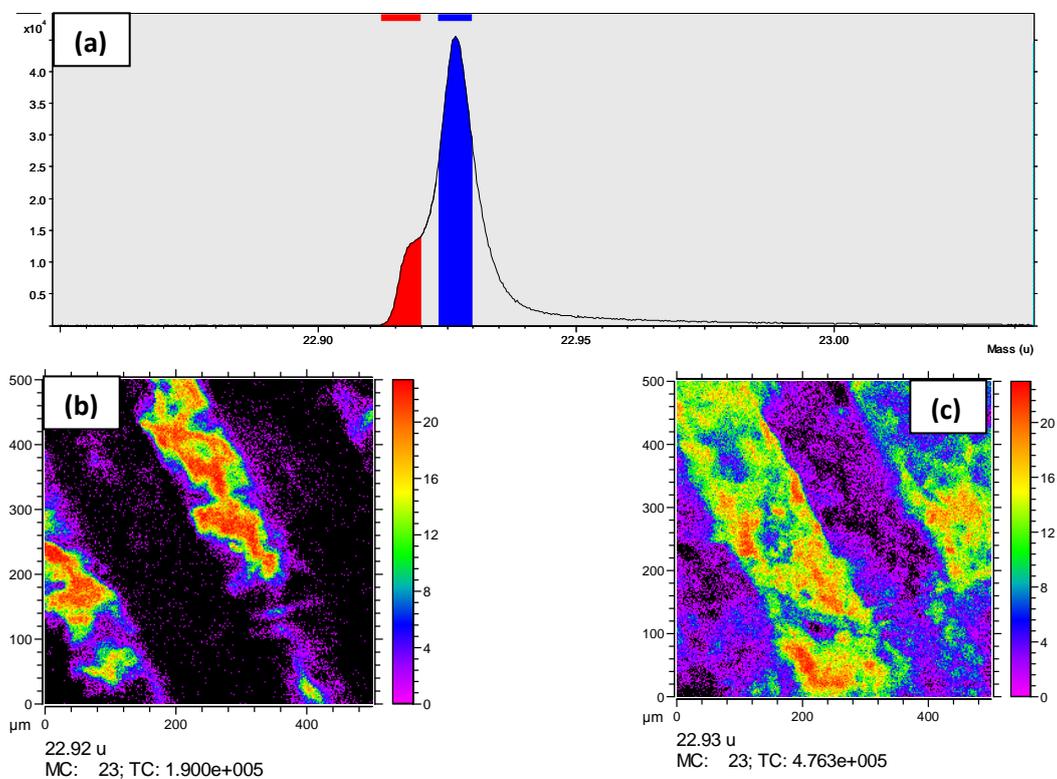


Figure III.21. a) Pic du sodium ToF ; b) and c) images ioniques en coïncidences avec les fenêtres de temps de vol correspondant aux bandes rouge et bleu de la figure III.21 a).

L'épaisseur de cette structure intaglio peut être déterminée précisément en choisissant la zone de l'émission ionique à partir des images ioniques (figure III.22). Dans ce cas les pics de sodium pour chaque région apparaissent clairement et il est facile d'extraire la différence de temps : 3,1ns.

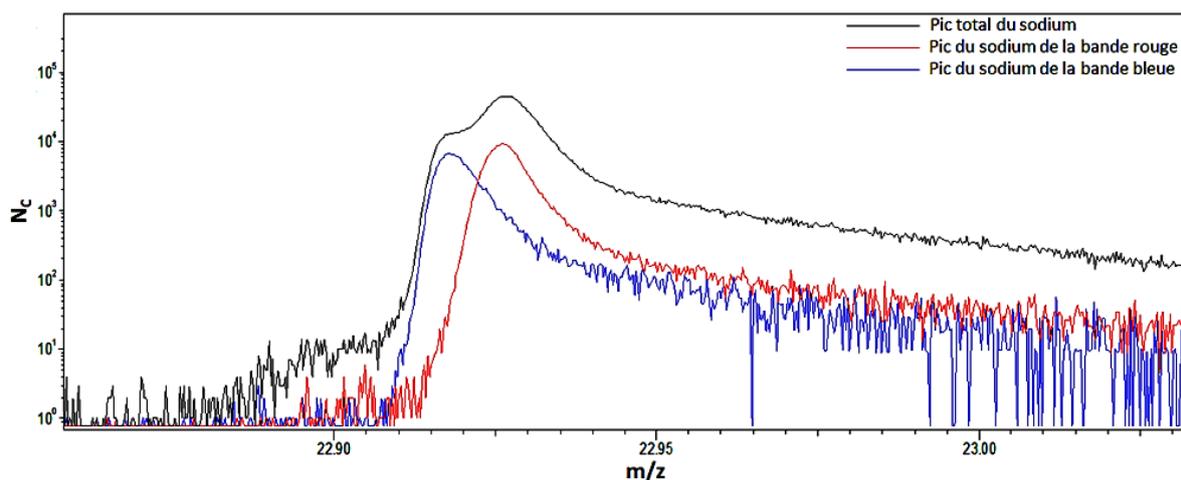


Figure III.22. Pics du sodium en corrélation avec les deux bandes de l'impression intaglio et en noir le pic de sodium total.

Une méthode simple pour déterminer la différence de la taille est d'employer l'ajustement en Z de la platine du porte-échantillons. Dans ce cas, un déplacement de 20 μm permet de décaler les pics de sodium de 3 ns. La mesure de profilométrie avec un instrument Sensofar Plu neox donne une valeur moyenne de 23 à 27 μm ce qui est en bon accord.

5.2. Vérification de la hauteur d'une impression d'un « Point » sur un billet de 1000 Livres Libanaises usagé

Parmi les structures et gravures caractéristiques du « 1000 » livres libanais, la région où des points représentent un relief par rapport à leur entourage est conçue spécialement pour des personnes aveugles. Son usure en fonction du temps est un point important. Une surface de 2*2 mm² contenant un de ces points (figure II.32), sur un billet usagé, est analysée et son image optique et celle de l'émission ionique totale en mode positif sont illustrées par la figure III.23.

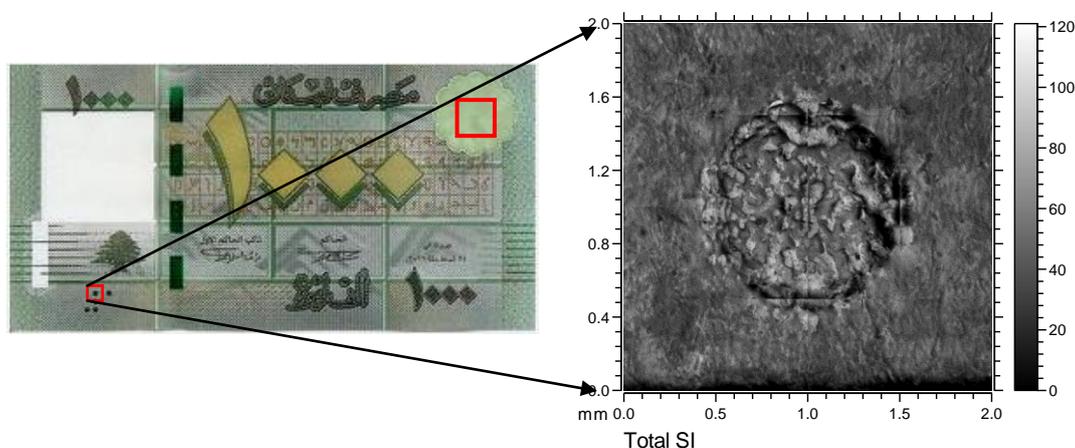


Figure III.23. Image optique et de l'émission ionique totale en mode positif d'un point du 1000LL.

Le pic de sodium illustré par la figure III.24 (a) présente une forme complexe qui est une indication d'une surface rugueuse et non plane. Trois fenêtres sur le pic de sodium ont été sélectionnées, les images correspondantes sont superposées et présentées sur la figure III.24 b.

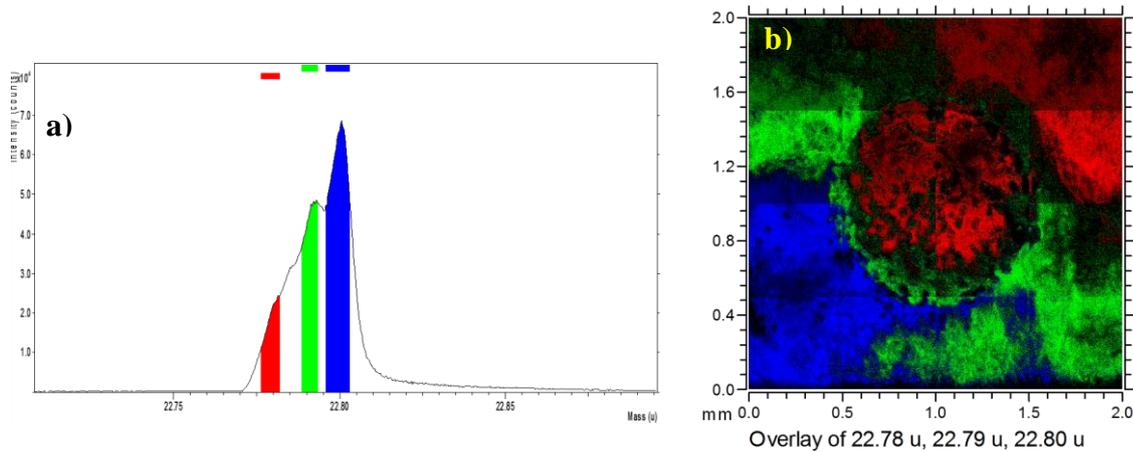


Figure III.24. (a) Spectre de masse du pic de sodium en émission positive et (b) une superposition des images ioniques en coïncidence avec les fenêtres colorées dans (a).

Le « point » est visible (en rouge) dans le centre de l'image de superposition, il est au-dessus de la surface analysée mais en présentant une surface rugueuse. De même, autour du « point », la surface n'est pas plane (différence de temps de vol visible dans la figure III.24 (a)). Cet effet n'est pas relié à l'utilisation du mode de balayage « stage scan » sur $2 \times 2 \text{ mm}^2$ parce que les zones de recouvrement qui sont très légèrement visibles sur la figure III.24b ne montrent aucune discontinuité, de plus le même effet est observé en analysant une surface de $500 \times 500 \text{ }\mu\text{m}^2$ se trouvant dans la région de la périphérie du « point ». En se basant sur les résultats précédents, quatre zones ont été sélectionnées (figure III.25 (a)) telles que les spectres obtenus, pour chaque zone, sont présentés dans la figure III.25 (b).

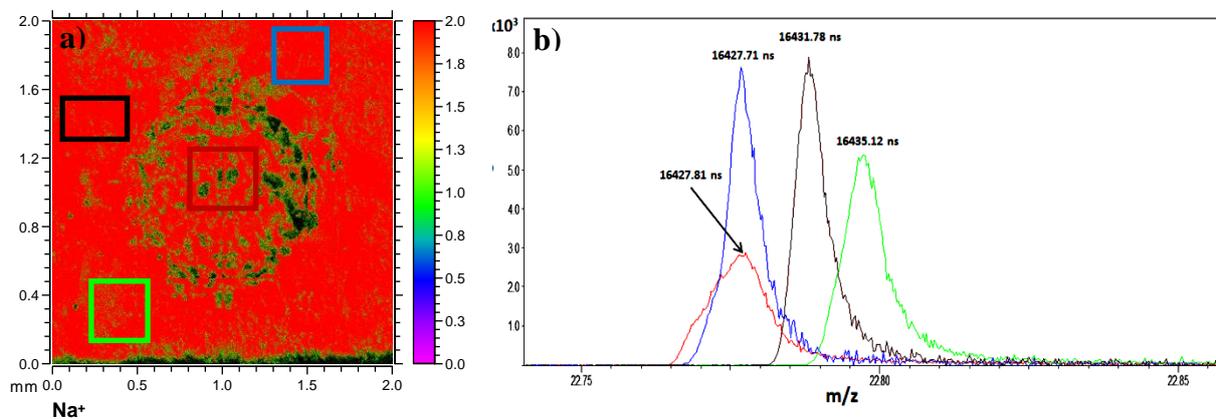


Figure III.25. (a) Image d'émission ionique positive de sodium avec les différentes régions sélectionnées et (b) les pics de sodium correspondants aux régions sélectionnées précédemment.

Le pic de sodium émis du sommet du « point » est plus large que les autres pics, cette observation confirme que le sommet du « point » n'est pas plan, la hauteur du « point » est proche de celle de la région en haut à droite de la surface de 2*2 mm² analysée. Ces derniers tests démontrent le potentiel de cette technique de spectrométrie de masse pour détecter et mesurer la différence de hauteur des gravures se trouvant sur les billets de banque revêtus de vernis quelque soit la surface analysée. Il faut aussi noter qu'une fois les régions d'émission cernées la sélection de celles-ci pour obtenir le spectre de masse par temps de vol permet de confirmer les hypothèses et d'effectuer une mesure précise des temps et donc des différences de hauteur. Dans ce cas les différences de temps de vol sont d'environ 3-4 ns entre chaque pics soit des différences de ~40 µm si nous prenons l'étalonnage du post-it. Ces valeurs sont en accord avec les 44 µm moyens mesurés avec un profilomètre Sensofar Plu neox.

Cette mesure permet également de distinguer la différence de composition des surfaces en comparant les spectres d'émission totale en coïncidence avec les différentes régions sélectionnées. Un exemple de ce dernier avantage est présenté dans la figure III.26 ci-dessous qui montre les spectres de masse des ions secondaires émis respectivement à partir du centre du « point » (carré rouge) et de la zone gauche inférieure (carré vert) de la figure III.25 a. Les deux spectres sont complètement différents. Le spectre rouge correspondant à une zone autour du « point » est similaire à d'autres régions couvertes de vernis. Par contre, le spectre bleu correspondant à la gravure de la fleur (grand carré rouge de la figure III.23) est semblable à celui du centre du « point », la différence entre ces deux spectres n'étant que le rapport des intensités.

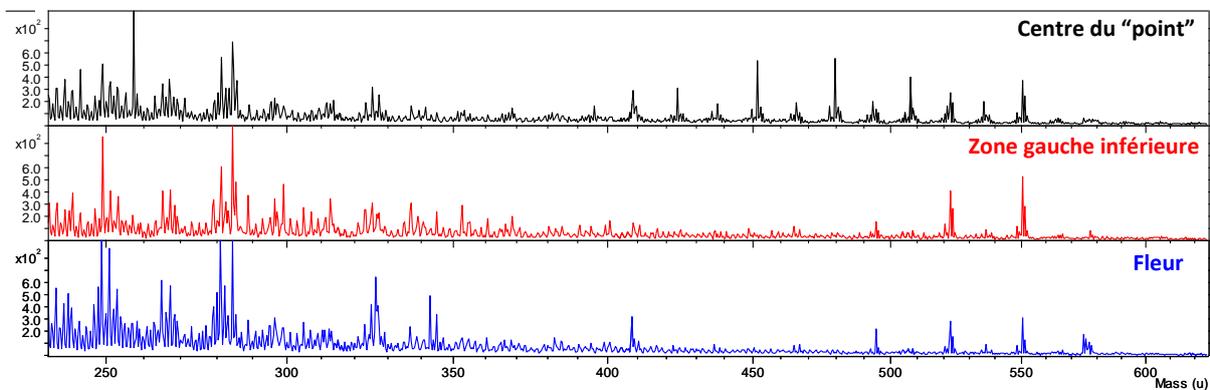


Figure III.26. Spectres de masse en émission positive en coïncidence avec les deux régions sélectionnées (figure III.25) le spectre noir correspondant au centre du « point » et le rouge à la zone gauche inférieure. Le spectre bleu est obtenu par l'analyse de la gravure de la fleur.

Le spectre de masse correspondant au sommet du « point » présente une série de pics à partir de la masse 400 qui est caractéristique de cette surface, actuellement ces pics ne sont pas attribués car il manque les références des vernis et encres utilisés. Pour les deux autres spectres il y a un groupe de pics correspondant à des pics de pollutions entre 500 et 550 u. Ces pics présentent une différence en masse de 28 u, correspondant au silicium, qui sont spécifiques d'un silane et sont également présents dans tout le billet de banque analysé. Cette contamination n'est pas présente dans le spectromètre de masse ce qui nécessite de trouver

l'origine de cette pollution générale sur les billets utilisés et confirme qu'il est nécessaire pour poursuivre ce type d'études dans le cadre d'un contrôle qualité d'utiliser une technique de nettoyage ne détruisant pas les molécules sous-jacentes. L'analyse va se poursuivre au CLEA par la constitution d'une base de données avec les références des vernis, des encres, du coton, des contaminants humains et des pollutions des outils de préparation.

5.3.Effet de l'orientation de structure par rapport au faisceau de bismuth sur un billet neuf avec une surface géométrique.

La figure III.27 montre les régions analysées dont les structures sont un mur, un coin de ce mur entourant une zone où il y a des lettres gravées en relief (intaglio print).

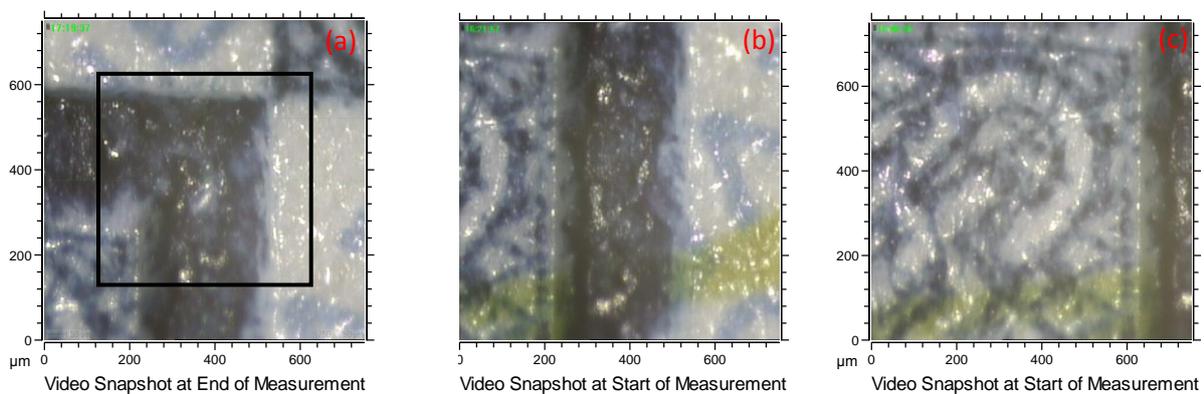


Figure III.27. Les trois zones de G&D étudiées : (a) : le coin, la région analysée est entouré par un carré noir, (b) : le mur et (c) : le centre présentant des lettres.

Le pic de sodium provenant de ces trois régions est présenté dans la figure III.28. Pour les régions du « coin » et du « mur », le déplacement du porte-échantillons n'a pas modifié les valeurs de temps de vol, on voit seulement une légère différence du rapport entre les différentes contributions.

La différence de hauteur dans la région des lettres est moins prononcée et il y a essentiellement un pic de sodium correspondant à la surface du billet. Le temps absolu pour les trois régions est proche et la différence de temps entre les pics principaux est très similaire pour les régions (a) et (b) comme explicité dans le tableau III.6. La reconstruction des images correspondant aux différents pics sélectionnés permet de discerner les différentes hauteurs (images de la figure III.28 (a) et (b)). Le mur est clairement déterminé (couleur rouge) mais à droite de l'image de la figure III.28b, la couleur noire indique l'absence d'émission ionique, de plus le haut du mur est décalé vers la gauche dans ces conditions d'analyse. Une partie de l'image correspondant aux lettres G&D intaglio est masquée sur l'image ionique par le mur. La même absence d'émission est observée dans l'image du « coin », par contre dans la direction horizontale le haut du mur est approximativement dans le centre (intaglio track). Les parties moins émissives correspondent à des temps de vol associés à la traîne du pic de sodium zone grise de la figure III.28.

Temps de vol (ns)		Différence de temps (ns)	
Région (a)	Région (b)	Région (a)	Région (b)
16635.58	16636.57	0	0
16642.66	16642.84	7.1	6.3
16644.30	16644.20	8.7	7.6

Tableau III.6. Différence de temps en ns entre les différents pics de sodium de la figure III.25.

Le décalage de la position du « mur » vers la gauche et l'absence d'émission ionique sur la droite de ce mur sont reliés au faisceau de bismuth qui arrive du côté droit de l'image ionique avec un angle d'incidence de 45°. Un schéma de cette disposition est présenté sur la figure III.29.

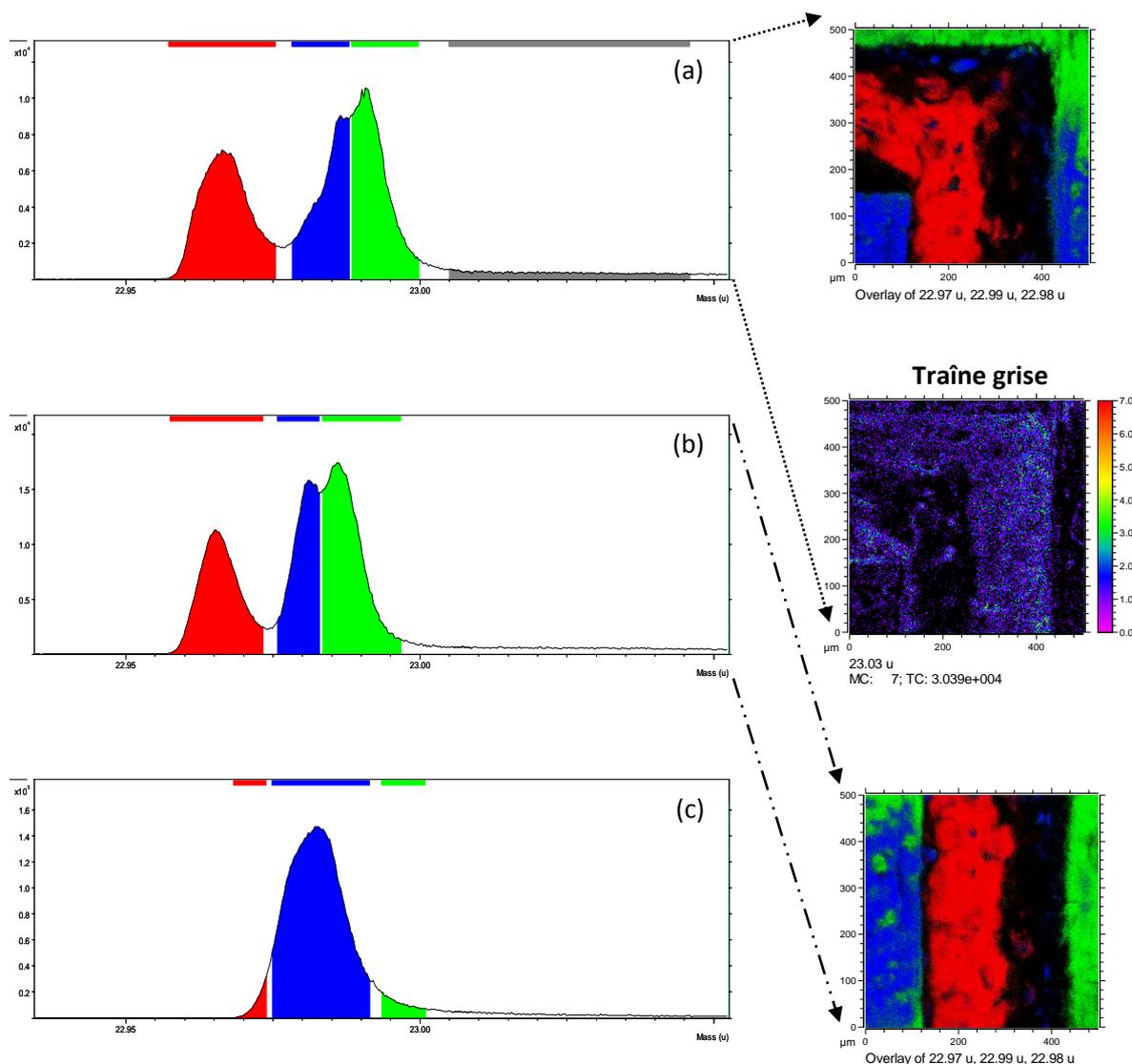


Figure III.28. Pics de sodium correspondant aux trois régions (a), (b) et (c) de la figure III.27 et les superpositions de leurs images ioniques pour chaque région.

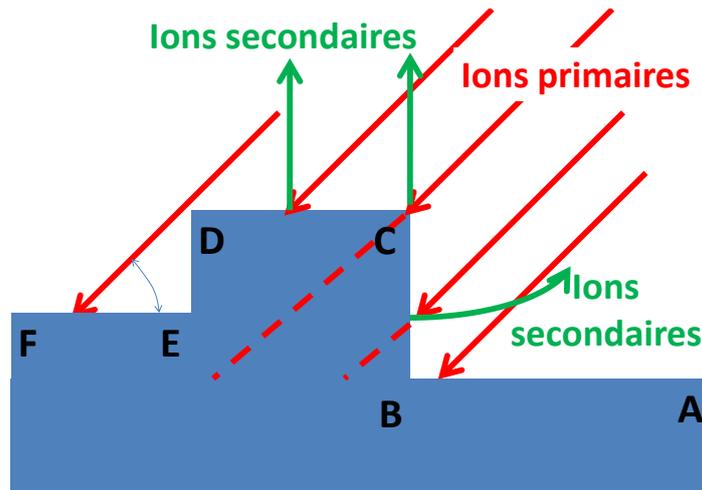


Figure III.29. Schéma de la structure du mur (en coupe) le faisceau étant parallèle au plan de la coupe. Les ions primaires sont présentés en rouge et les ions secondaires en vert. Les lignes pointillées interceptent la ligne AB sur la position correspondant à l'image ionique.

L'émission ionique des surface AB CD et EF est normal seul le temps de vol sera différent en relation avec la différence de hauteur par rapport à la surface AB. Le bombardement de la face latérale BC du mur quasi perpendiculaire à la surface ne permet pas la collection des ions émis du fait du champ électrostatique et de la vitesse radiale induite par cette position. Le dernier point concerne la position, la référence étant la surface AB les ions émis de la face CD sont décalés en position vers la gauche d'une valeur égale à $BC \cotg \alpha$, α étant l'angle d'incidence du faisceau. Des effets similaires sont probablement liés à la direction du flux d'électrons qui bombarde l'échantillon du côté droit inférieur de l'image. La même zone a été étudiée mais en effectuant une rotation de 180° du billet et nous obtenons exactement la même image et les effets « d'ombres similaires », mais dans ce cas l'impression intaglio G&D est bien visible (figure III.30).

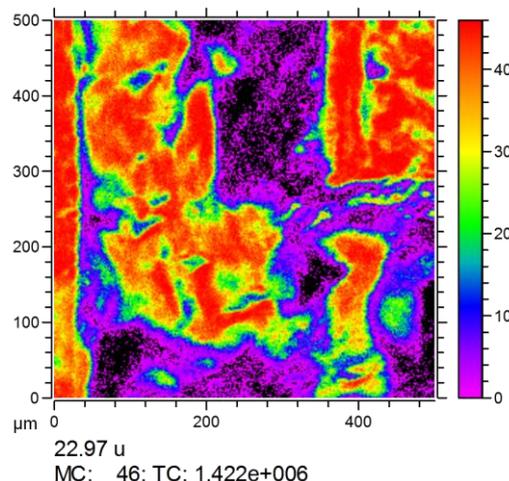


Figure III.30. Image de l'émission ionique du pic de sodium au niveau du « mur » tourné de 180 degré par rapport à la première position de la figure III.27a.

Comme décrit ci-dessus, il est possible de sélectionner une région spécifique de l'image et de mesurer précisément le temps de vol associé comme le montre la figure III.31 où les pics des régions sélectionnées sont bien définis et indiquent que la surface présente de petites différences de hauteur avec des régions intermédiaires. Cette analyse explique la complexité de la forme du second pic de sodium.

Cette méthodologie d'analyse permet d'améliorer la mesure de différentes hauteurs parce que dans ce cas les différentes contributions ont été bien séparées, les valeurs sont explicitées dans le tableau III.7.

Temps (ns)	
Avant sélection de régions	Après sélections de régions
16635.4	16635.4
16642.66	16641.68
16644.25	16643.29
	16645.8

Tableau III.7. Comparaison des valeurs de temps de vol déterminées avant et après la sélection de différentes régions.

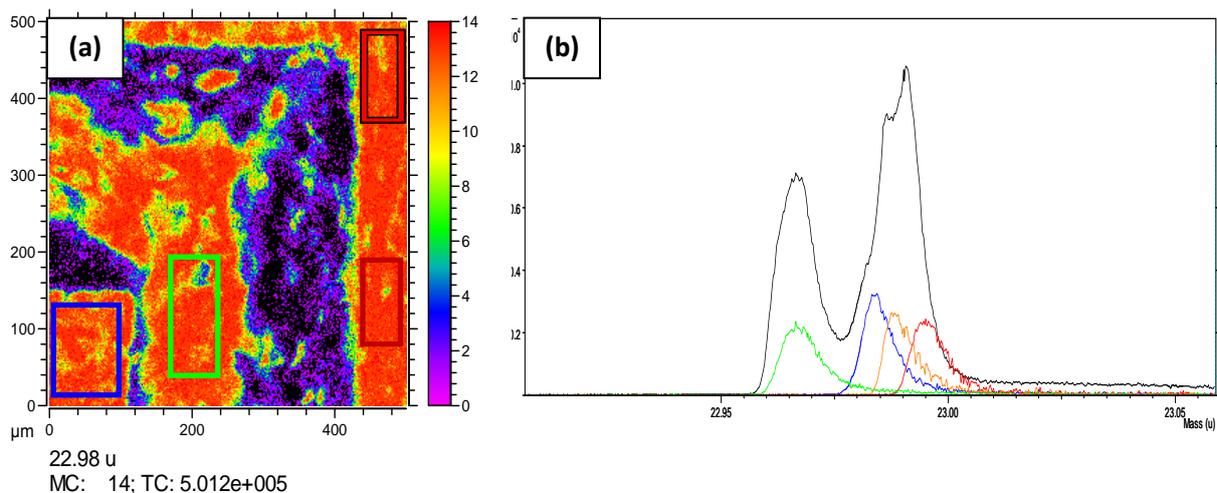


Figure III.31. (a) Image des régions sélectionnées et (b) le pic total du sodium en noir et les pics colorés correspondent aux régions sélectionnées.

Le dernier point concerne les lettres gravées en relief ; en effet la méthode est suffisamment sensible et précise pour extraire des informations à partir de cette petite différence de hauteur. Les différentes fenêtres de temps de vol sélectionnées dans le spectre de la figure III.28c permettent d'obtenir les images de la figure III.32 qui présente clairement l'influence du temps. En effet la lettre « G » apparaît avec un temps de vol plus court bien que la zone de cette gravure soit petite par rapport à la surface de la région étudiée.

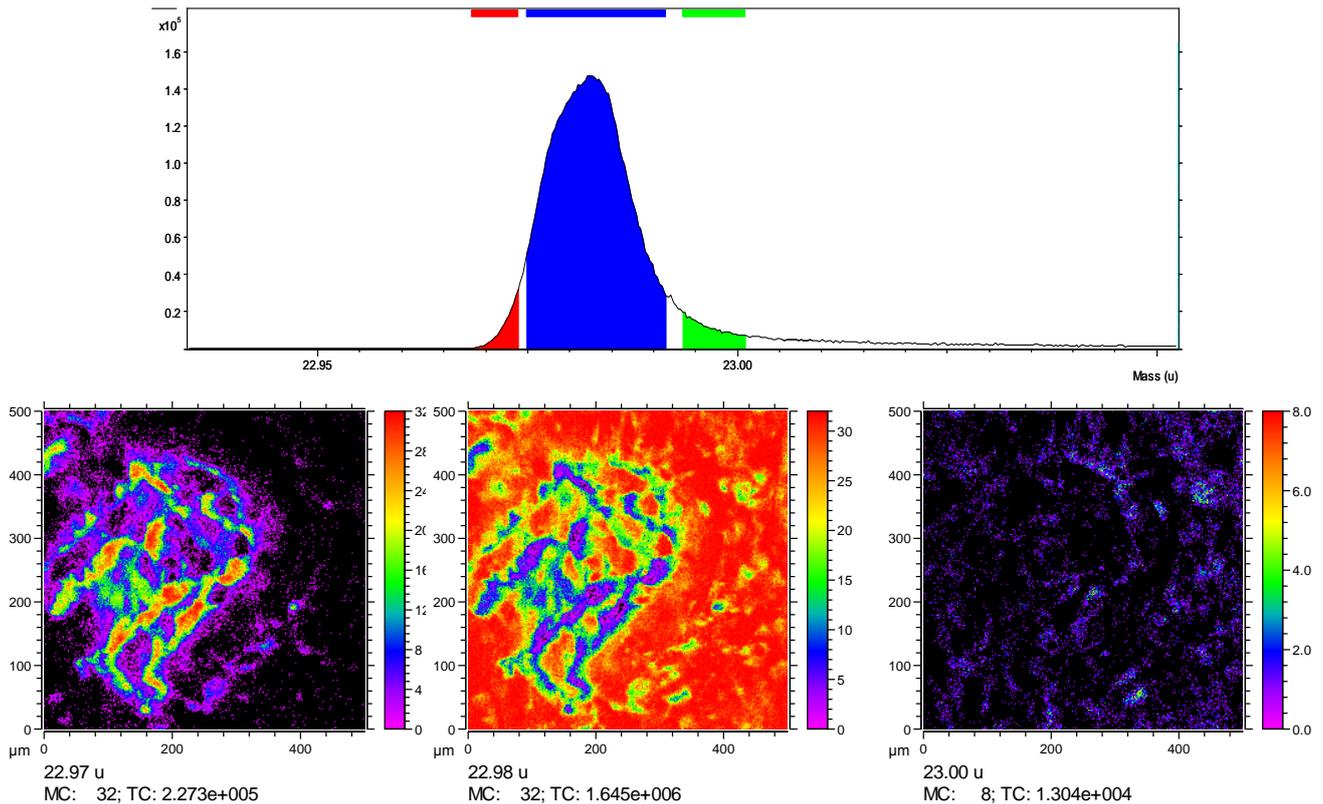


Figure III.32. Pics de sodium de la figure III.28c et les images ioniques pour les régions sélectionnées.

Ces expériences démontrent qu'il est possible d'employer le cluster SIMS pour le contrôle de qualité de billet de banque si les informations sont fournies par la banque du Liban au sujet des questions principales de contrôle ou de « hallmarks ». Les expériences de spectrométrie de masse par temps de vol permettent de

- déterminer les différentes tailles d'impression ;
- de mesurer la hauteur des impressions « intaglio » avec une expérience d'étalonnage ; préalable ou à l'aide de l'ajustement de Z de l'instrument IonTOFV ;
- de suivre le processus de vieillissement du billet de banque ;
- de déterminer la composition des encres et des vernis utilisés, résultats qui n'ont pas été présentés dans ce chapitre et qui font l'objet d'un travail en collaboration avec la banque du Liban au CLEA avec les docteurs Bilal Nsouli et Alice Bejjani.

Ce genre de mesures peut être étendu à beaucoup de contrôles légaux concernant les timbres, les devises, les billets de banque, des certificats d'actions, des journaux, etc.

5.4. Analyse d'une poudre de calixarène

Dans cette seconde partie nous analysons les effets induits par les différences de hauteurs et la structure de l'échantillon dans le cas d'une poudre constituée d'un seul type de molécules. Cette molécule et son analyse s'intègre dans des recherches de production de nanoparticules effectuée en collaboration avec V. Huc de l'ICMMO, cette molécule est une des briques de base de cette production. V. Huc et K. Peltzer ont employé une nouvelle molécule organique, un ligand de calixarène fonctionnalisé par un thio-ester pour la synthèse de nanoparticules de Palladium, de Platine, de Ruthénium¹⁴⁸ (figure III.33). Dans ces trois cas ils observent de petits nano-cristaux avec une taille autour du nanomètre. La distribution en diamètre de ces particules métalliques est étroite ce qui indique qu'un processus de sélection en taille se produit pendant la synthèse. Ce processus est lié à la structure des calix[8]arènes et au nombre de ligands de thiolate par molécule.

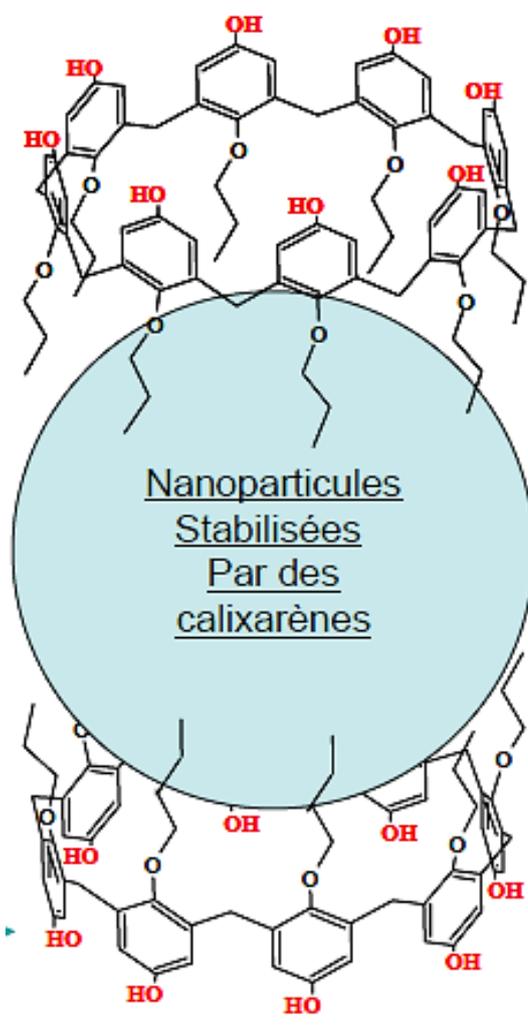


Figure III.33. Nanoparticules stabilisées par des molécules de calixarènes

¹⁴⁸ V. Huc, K. Pelzer, Journal of Colloid and Interface Science, 318 (2008),1-4

La dernière caractéristique intéressante de cette production est la stabilité de ces particules. Cette production de nanoparticules s'effectue dans le cadre du projet Andromède [**Equipex ANR-10-EQPX-23-01**] pour produire une nouvelle source d'ions de types LICIS¹⁴⁹ basée sur des liquides ioniques les incorporant.

Dans ce paragraphe, nous présentons les résultats de l'analyse d'un échantillon de molécules de calixarène formées de 8 monomères de calixarène liés chacun à un atome d'or qui est lui même attaché à un triphényl phosphate.

L'expérience est faite dans une chambre d'analyse, sous une pression de $3.9.10^{-8}$ mbar, avec un faisceau de Bi_3^{++} de 25 KeV d'énergie qui balaye d'une façon aléatoire une surface de $300*300 \mu\text{m}$; le temps du cycle est de 400 μs et la durée d'analyse de 800 secondes.

Trois dépôts de cette même poudre ont été analysés. La figure III.34 présente les images optiques et d'émission ionique totale qui ont toutes été réalisées en utilisant le faisceau d'électrons pour obtenir une image correcte. Les différences des surfaces des trois échantillons sont bien visibles sur les images optiques. Les images ioniques sont elles aussi très différentes avec une émission ionique quasi homogène dans le cas du « cristal » alors que la poudre et l'agglomérat présentent de larges inhomogénéités d'émission bien que la surface étudiée soit complètement couverte par l'échantillon. L'inhomogénéité la plus importante est observée avec l'agglomérat qui permet de voir que l'échantillon est sous forme d'agglomérat de poudre qui n'est pas parfaitement plane.

¹⁴⁹ C. Larriba, et al, J. Appl. Phys., 101(2007), 084303.

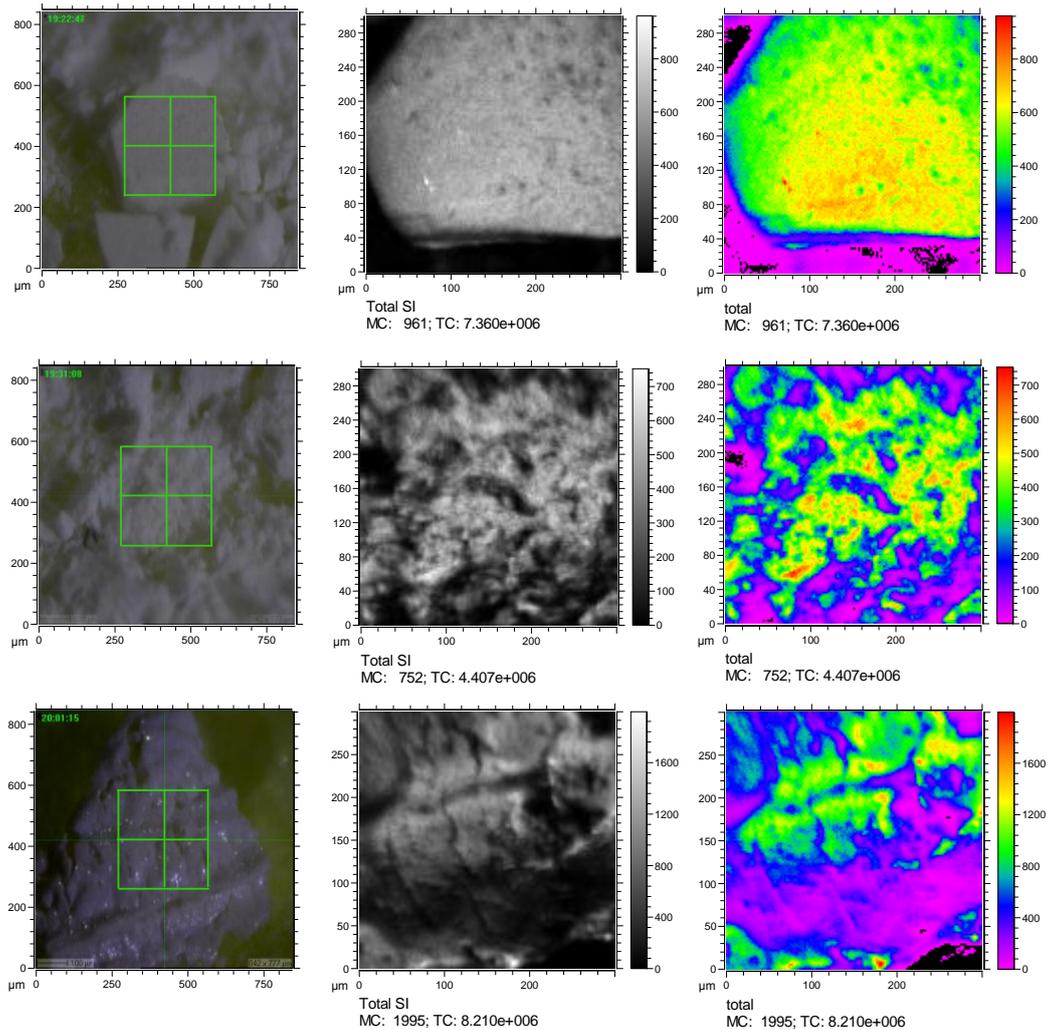


Figure III.34. Image optique et images d'émission ionique totale en teinte de gris et fausse couleur. La première ligne correspond à un cristal, la seconde ligne montre de la poudre étalée et enfin la troisième ligne est de la poudre agglomérée.

La figure III.35 montre une partie des trois spectres de masse obtenus avec ces trois échantillons. La résolution en masse est très différente avec une dégradation de celle-ci du cristal à l'agglomérat. Le spectre de masse des ions émis du « cristal » ne présente qu'une composante en accord avec une surface quasiment plane. Par contre la rugosité des deux autres surfaces conduit à des pics constitués de plusieurs composantes, la forme étant identique quelle que soit la masse de l'ion. Les spectres sont semblables et s'il est fait abstraction de la différence des pics ils se déduisent par une simple affinité confirmant l'identité de leur composition.

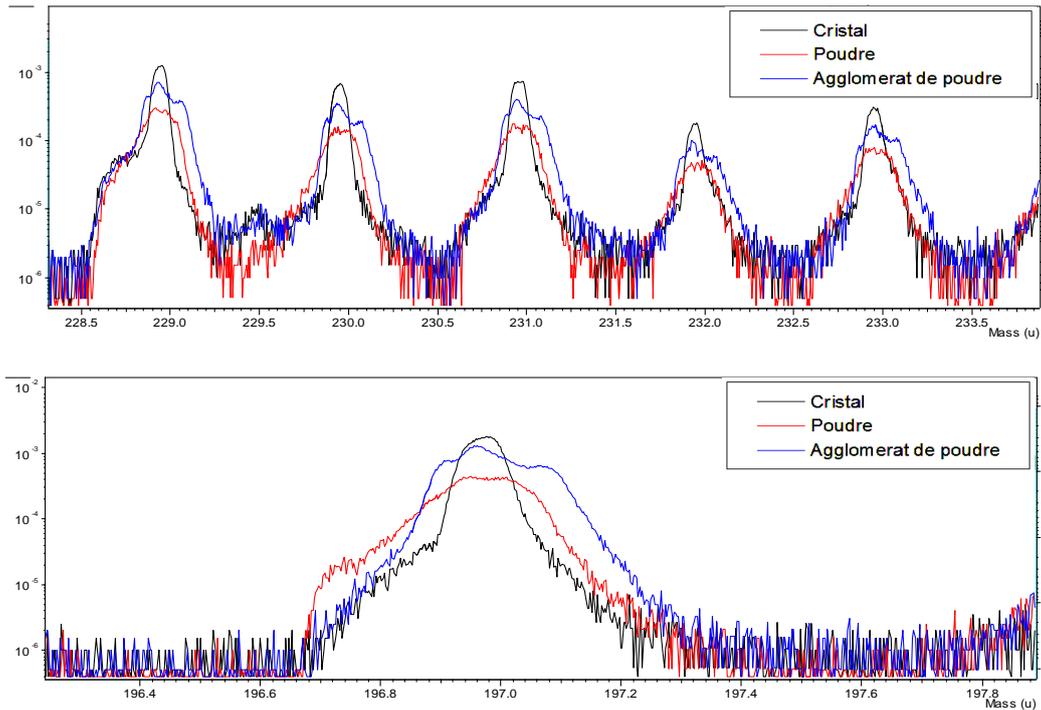


Figure III.35. La figure du haut montre une superposition des trois spectres de masse correspondant aux trois échantillons précédents : en noir le cristal, en rouge la poudre et en bleu l'agglomérat. La figure du bas présente un zoom sur le pic des ions d'or émis des trois surfaces.

Pour relier la forme des pics à la rugosité de l'échantillon, nous avons appliqué la même méthode que dans le cas des billets de banque mais dans ce cas nous avons choisi d'étudier le pic de l'or de masse 197 qui servira de référence (Les atomes d'or sont inclus dans la structure du calixarène). L'analyse dans le cas de l'agglomérat est présentée sur les figures suivantes. Le pic choisi est divisé en quatre zones (figures III.36) telles que la 1^{ère} et la 4^{ème} zone sont dans la montée et la descente du pic respectivement, alors que la 2^{ème} et la 3^{ème} sont jointives au centre. Ces fenêtres en temps permettent de visualiser les zones d'émission présentées sur la figure III.37.

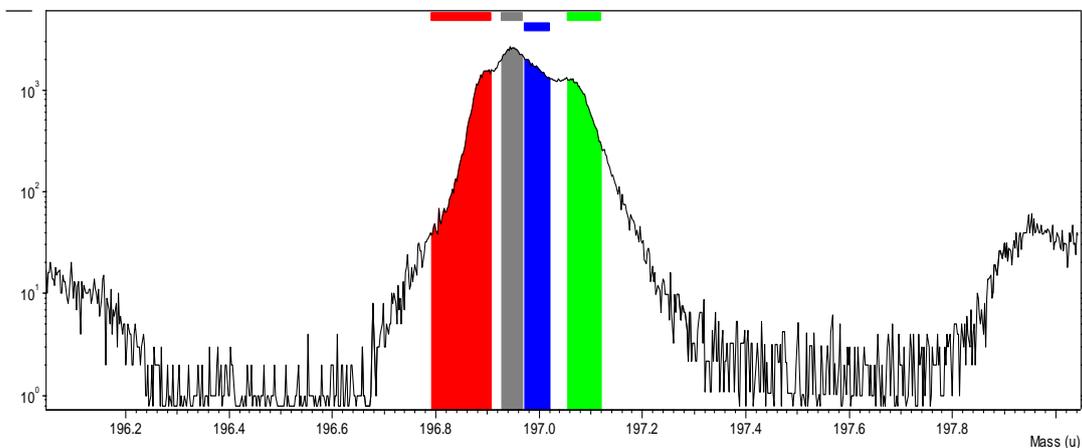


Figure III.36. Spectre de masse de la poudre agglomérée : zoom au niveau du pic d'or

La superposition des zones 1, 2 et 4 montre la localisation des émissions et les différences de temps liées aux différences de hauteur de la poudre ce qui explique l'élargissement des pics observée au niveau du spectre de masse. En sélectionnant les zones d'émission présentées sur la figure III.37 en ajoutant une 5^{ème} zone de référence où l'émission ionique est très faible nous obtenons des pics d'or mieux résolus bien qu'ils aient une base assez large. Les intervalles de temps sont de 6.6, 6.8 et 9.1 ns. Indépendamment de la confirmation de la possibilité d'analyser une surface très irrégulière avec une mesure de la hauteur des différentes zones d'émission, la comparaison avec le spectre total montre un effet secondaire de l'analyse de surfaces rugueuses. Les intensités des pics d'or correspondant à chaque zone et au spectre total sont normalisées par rapport aux ions primaires, la comparaison montre clairement que les rendements d'émission secondaire sont quasi similaires pour les 4 premières zones qui ont un rendement 10 fois plus grand que le spectre total. Cet accroissement est expliqué par le faible rendement de la zone 5 (jaune sur la figure III.37) qui est présenté sur la figure III.38(b). Sur ce spectre apparaît aussi que cette zone ne présente pas un temps de vol différent des autres zones par contre il est plus large et peut être constitué de plusieurs composantes difficiles à expliquer par des différences de hauteur. Le point important concerne le rendement global qui est fortement sous-estimé. Dans le cas présent les rendements sont de l'ordre de 1.7 % il n'y a pas de corrections mais au cas où des corrections de Poisson seraient nécessaires ce facteur 10 rend ces mesures inexploitablement globalement pour une analyse quantitative.

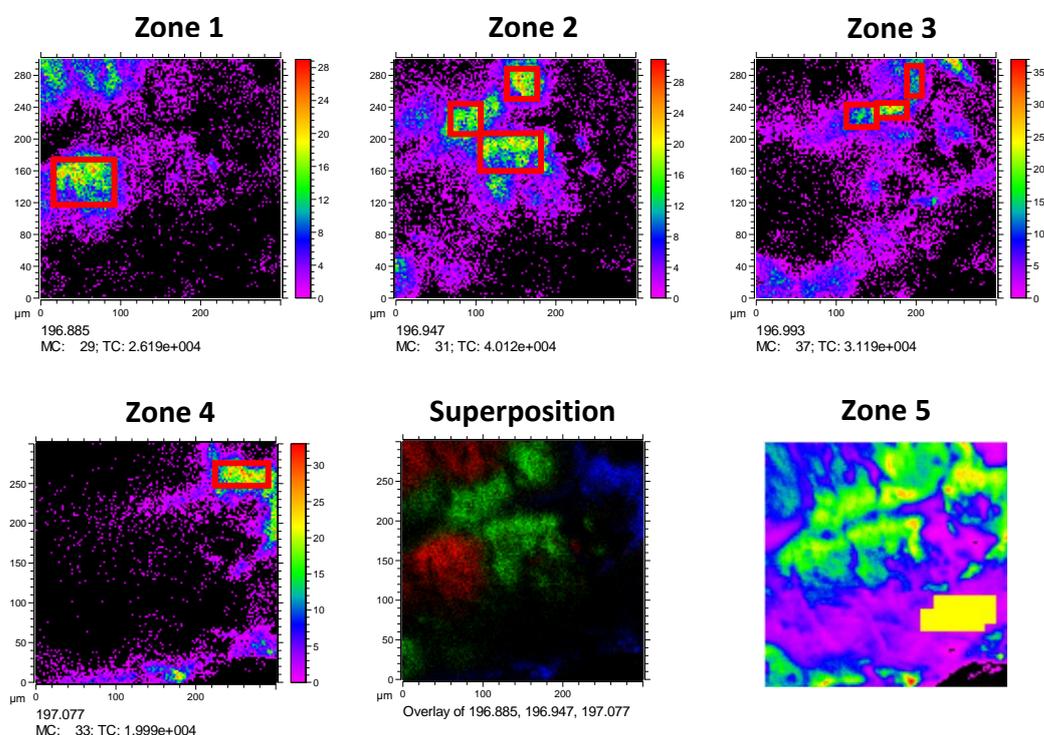


Figure III.37. Images des différentes fenêtres en temps du pic de l'or et la superposition des émissions correspondant à la première fenêtre (en rouge), la deuxième (en vert) et la quatrième (en bleu). Il est aussi indiqué les zones sélectionnées pour obtenir des spectres de temps de vol qui sont présentés sur la figure III.36.

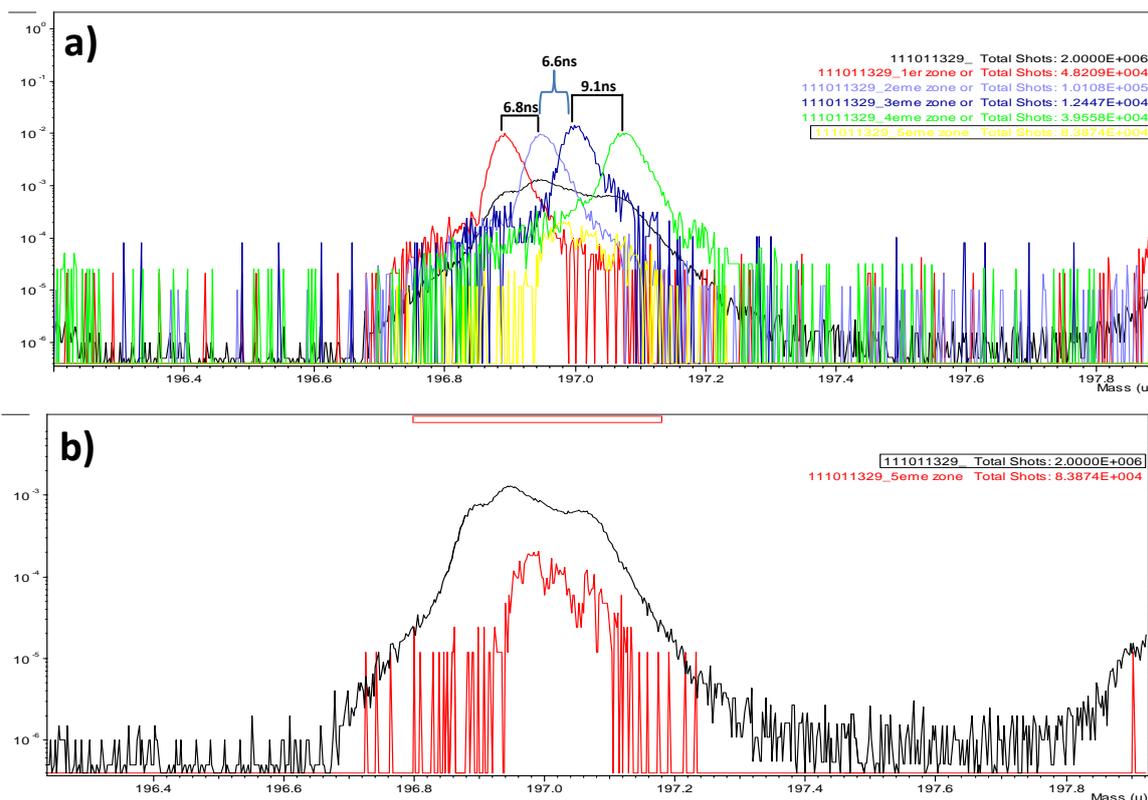


Figure III.38. Superposition du spectre de masse total et de ceux des différentes zones. En rouge la zone 1 en bleu la zone 2 en violet la zone 3 en vert la zone 4 et en jaune la zone 5 ou l'émission est la plus faible qui a été reprise séparément sur la figure du bas.

Pour finir ce chapitre je vais montrer que même dans le cas d'une surface aussi complexe il est possible en sélectionnant chaque région (comme ci-dessus) d'obtenir les spectres de masse résolus et d'effectuer ainsi une analyse de cette surface. La figure III.39a et III.40a présentent respectivement les pics dans la région des masses 37 et 43 avec une mauvaise résolution qui sont caractéristiques du calixarène avec le chlore pour la masse 37 et CP pour la masse 43 ; la séparation en zones permet de lever les ambiguïtés et de comparer les rendements d'émission (figure III.36). Au niveau de la masse 37 apparaissent clairement deux pics ($^{37}\text{Cl}^-$ et C_3H^-), de même pour la masse 43 qui se sépare en trois pics correspondants aux CP^- , C_2F^- et $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^-$.

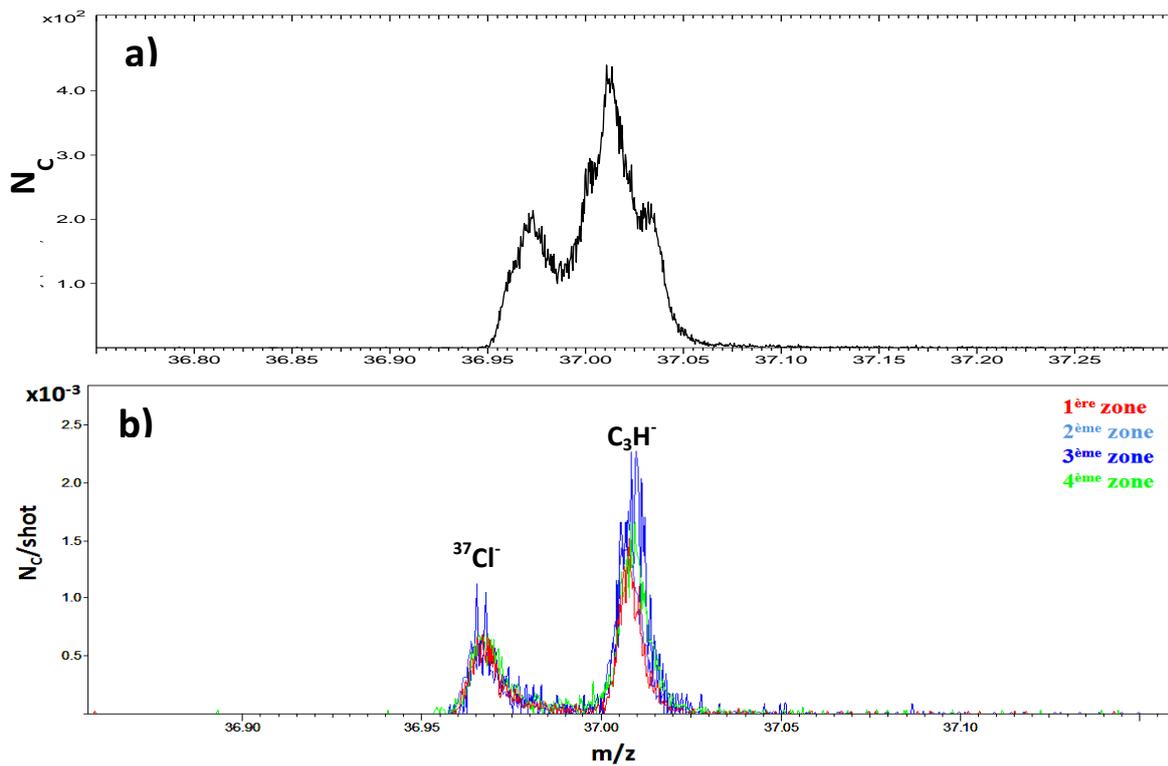


Figure III.39. a) spectre total de la masse 37 et b). Superposition des spectres étalonnés des quatre régions sélectionnées.

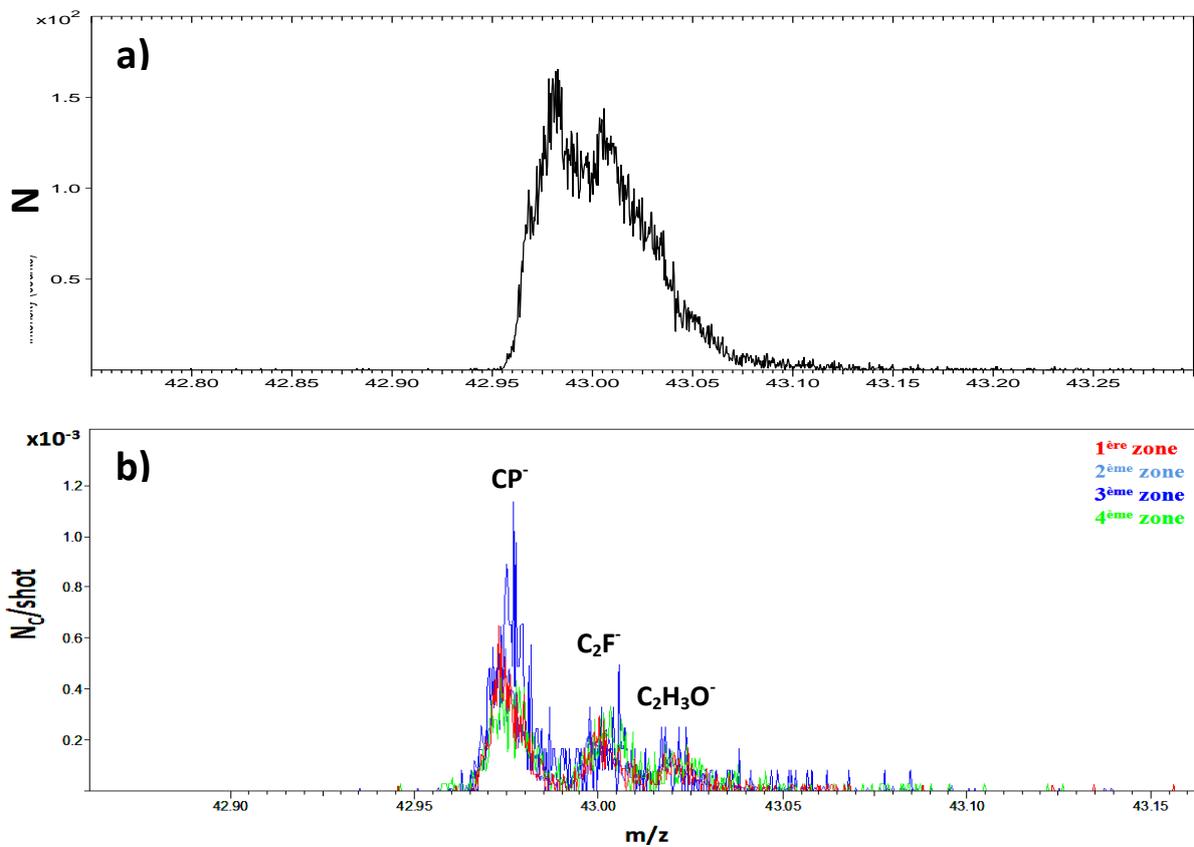


Figure III.40. (a) Spectre total de la masse 43 (b). Superposition des spectres étalonnés des quatre régions sélectionnées.

Dans ce chapitre nous avons illustré les différents points importants sur lesquels une attention particulière a été portée c'est-à-dire les mesures de rendements avec un contrôle de la dynamique de nos mesures en particulier pour les forts rendements qui nécessitent des corrections de Poisson importantes. Les questions de temps mort, de saturation et les écarts sur les rapports isotopiques (qui n'ont pas été présentés), qui peuvent introduire des artefacts expérimentaux, ont été pris en compte dans mes études en plus des corrections systématiques de Poisson et de l'ajustement de l'intensité des ions primaires pour obtenir des mesures quantitatives.

L'effet du flux d'électrons durant les expériences de mesure et profil a été contrôlé ; une diminution des rendements moléculaires a été observée sur les PAs du médicament (FludiniumTM) et dont il a fallu tenir compte pour les dosages et qui nous a amené à contrôler parfois avec raison l'effet du faisceau d'électrons qui est souvent indispensable. De même, le problème de pollution des échantillons et la procédure de contrôle des contaminations sont détaillés sur deux exemples : les médicaments et les micrométéorites.

D'autre part, analysant des poudres et des surfaces rugueuses et sachant la sensibilité de la spectrométrie de masse à la différence de hauteur des surfaces analysées, ce point a été étudié pour essayer de minimiser ou contrôler ses effets, mais aussi pour servir comme méthode in situ d'analyse de relief.

Le dernier paragraphe de ce chapitre concerne l'utilisation du canon à agrégats d'argon qui est essentielle dans nos analyses présentes et futures où les molécules organiques sont toujours présentes et pour lesquelles la localisation en profondeur ou l'homogénéité de leur répartition dans le volume est une donnée importante, et enfin malheureusement les pollutions « réelles » des échantillons qui nécessitent un nettoyage sans détruire les couches couvertes par celles-ci.

6. Caractéristiques de la source d'argon

Comme il a été indiqué dans le paragraphe 1, l'analyse en 3D de matériaux biologiques et de films organiques multicouches est un domaine de recherches en plein développement depuis une dizaine d'années, l'utilisation des agrégats d'argon dans ce contexte a été une amélioration notable elle a permis un fort développement de l'analyse de surface biologique en 3D. Ces ions sont d'excellents projectiles pour l'analyse de profil moléculaire, car leur utilisation permet d'obtenir un signal constant durant la mesure ce qui s'explique par un dommage à l'échantillon négligeable. Cette dernière caractéristique est la principale pour les mesures concernées et pour nos applications. Nous avons vérifié au cours de la réception ces caractéristiques et nous avons essayé de déterminer les taux de pulvérisation pour des films ioniques pour contrôler nos nettoyages et mesures de profils.

6.1. Taux de Pulvérisation.

Cette caractérisation de la source d'agrégats d'argon a été réalisée sur des échantillons d'épaisseurs contrôlées de phénylalanine ($C_9H_{11}NO_2$) déposés sur un substrat de silicium. Ces échantillons sont similaires à ceux utilisés par le groupe de L. Houssiau (Université de Namur, Belgique) dans le cadre d'une comparaison des profils obtenus avec des faisceaux d'agrégats d'argon, de fullerène et de césium¹⁵⁰. Ces échantillons ont été fournis par N. Wehbe (centre de recherche G. Lippmann, Luxembourg), et sont le support d'études sur l'implantation de nanoparticules d'or énergétiques.

La principale caractérisation a concerné le taux de pulvérisation. Les expériences ont été réalisées en utilisant différentes énergies allant de 2.5 à 20 keV et un faisceau de Ar_{1500}^+ qui est un faisceau standard. Le temps en secondes nécessaire pour enlever cette couche de phénylalanine avant d'atteindre le substrat de silicium a été mesuré en contrôlant la fluence et la dose déposée par le faisceau d'argon. Pour chaque expérience, la surface réelle de pulvérisation est mesurée, elle varie entre $240 \times 285 \mu m^2$ (théoriquement $300 \times 300 \mu m^2$) et $610 \times 645 \mu m^2$ (théoriquement $700 \times 700 \mu m^2$). La différence entre les différentes surfaces de pulvérisation théoriques et expérimentales dans nos expériences varie de 16 à 25 %. La figure III.41 montre un exemple de l'aspect de l'échantillon avant (a) et après (b) pulvérisation sur une surface de $300 \times 300 \mu m^2$ à 2.5 keV d'énergie. La zone pulvérisée est nettement marquée après que la surface de silicium soit atteinte.

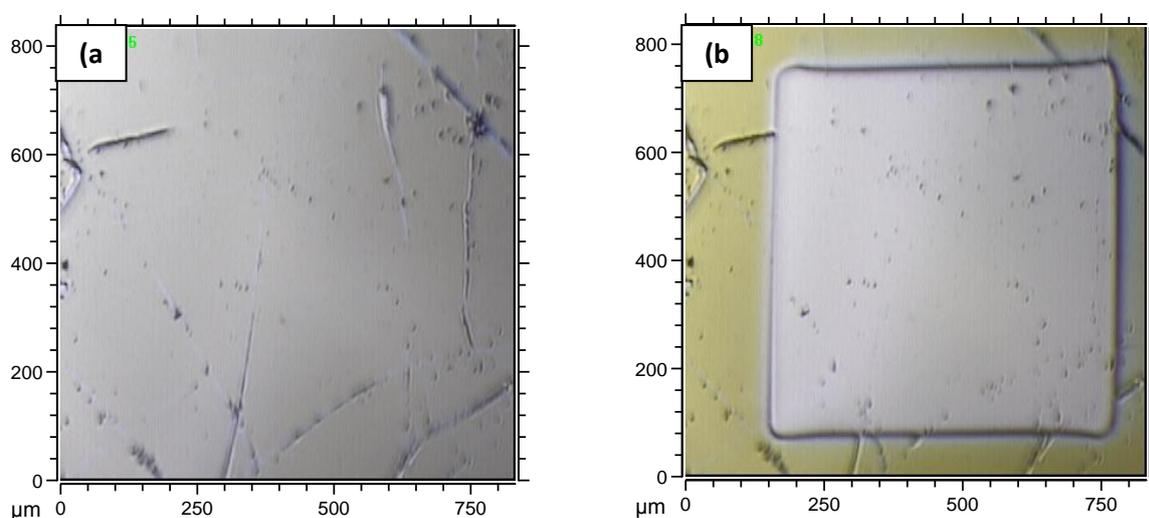


Figure III.41. Images optiques de l'échantillon d'un échantillon multicouche de phénylalanine-tyrosine avant (a) et après (b) pulvérisation complète des couches déposées.

Sur la figure III.42 ci-dessous sont présentés, les profils des fragments caractéristiques de phénylalanine (121^+ , $[M+H]^+$, $[2M+H]^+$, $[3M+H]^+$, $[4M+H]^+$) et du substrat de silicium (Si^+ et $SiOH^+$) qui ont été obtenus pour les énergies de 2.5 et de 20 keV.

¹⁵⁰ N. Wehbe, T. Tabarrant, J. Brison, T. Mouhib, A. Delcorte, P. Bertrand, R. Moellers, E. Niehuis and L. Houssiau, Surf. Interface Anal., 45 (2013), 178–180.

Dans les profils aux deux énergies, une augmentation de l'émission des fragments caractéristiques de phénylalanine est observée après 0.25 seconde de pulvérisation ; celle-ci a joué le rôle de nettoyage de toutes impuretés ou contaminations possibles de surface. Parallèlement, les émissions de Si^+ et de SiOH^+ diminuent pendant ces 0.25 seconde.

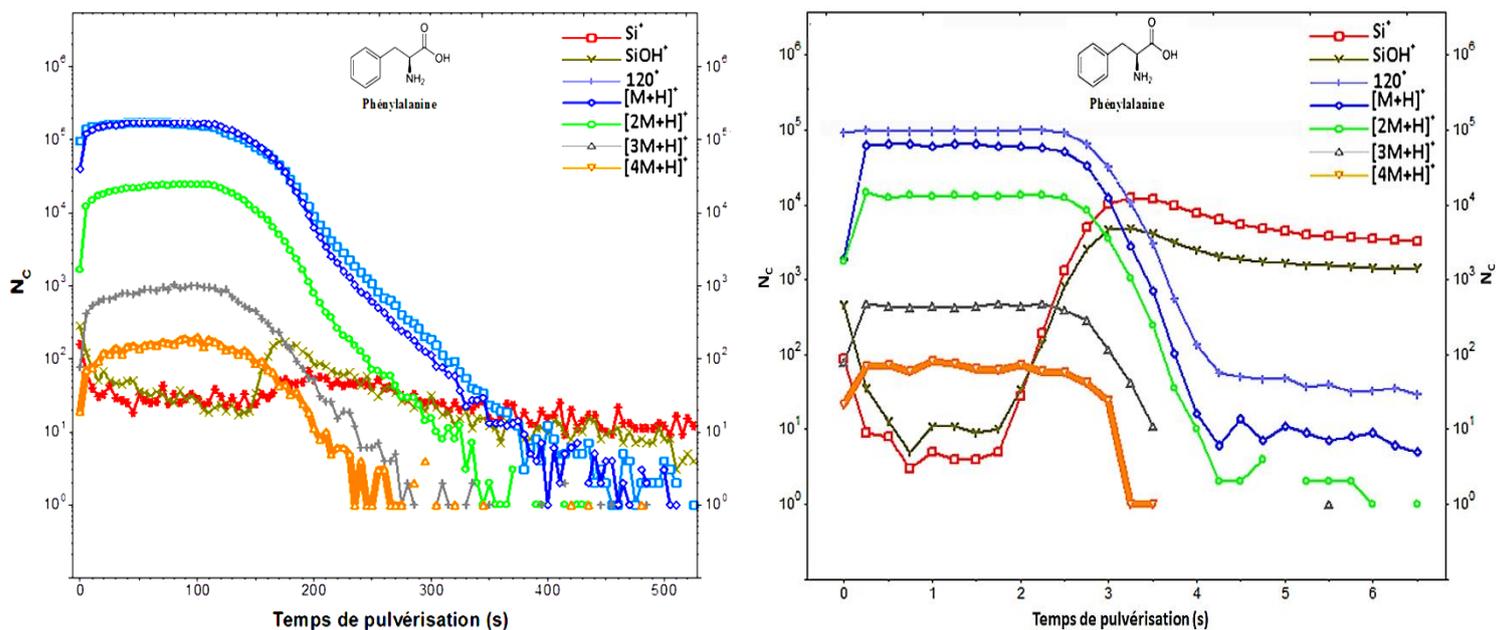


Figure III.42. Profils des fragments caractéristiques de phénylalanine (120^+ , $[M+H]^+$, $[2M+H]^+$, $[3M+H]^+$ et $[4M+H]^+$) et du substrat de silicium (Si^+ et SiOH^+) à 2.5 (gauche) et à 20 keV (droite). La surface a été analysée par un faisceau de Bi_3^+ de 25keV, elle était respectivement de $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ et de $300 \times 300 \mu\text{m}^2$.

Tous les ions caractéristiques de la phénylalanine suivent la même évolution en fonction du temps de pulvérisation des agrégats d'argon quel que soit l'énergie, la différence concerne l'émission du silicium et de l'oxyde de silicium qui est très faible seulement dans le cas du faisceau d'argon de 2.5 keV pour les autres énergies les courbes et rendements de Si^+ et SiOH^+ sont équivalents à ceux présentés pour l'énergie de 20 keV des agrégats d'argon. L'émission des ions de phénylalanine est quasi constante avant leur décroissance correspondant à l'élimination de la couche. Pour effectuer une comparaison des taux de pulvérisation, il a été pris le temps correspondant au dixième du plateau, pour cette valeur la dose a été calculée. Les valeurs de ces expériences ont été rassemblées dans le tableau III.8. Il y a une bonne reproductibilité des mesures dont un exemple est donné sur les agrégats de 10 keV correspondant à deux surfaces différentes en taille et position. La pulvérisation de 100 nm de phénylalanine est quasi proportionnelle à l'énergie des agrégats d'argon ce qui est conforme aux résultats déjà obtenus.

Pour éliminer 100 nm de Phénylalanine à 2.5, 5, 10 et 20 keV il faut donc les doses suivantes : $0.8 \cdot 10^{15}$, $3.3 \cdot 10^{14}$, $1.3 \cdot 10^{14}$ et $6.2 \cdot 10^{13}$ ions / cm^2 .

Energie (keV)	Intensité (nA)	Surface (μm^2)	$T_{\text{Phénylalanine}}$ (s) A 10% du max de phénylalanine	Dose Ions/cm ²	Taux de pulvérisation normalisé à 20 keV
2.5	0.5	240*285	183.4	8,1E+14	0.08
5	4	414*450	25.55	3,3E+14	0.19
10	9.35	450*465	4.72	1,3E+14	0.49
10	9.35	610*640	8.8	1,3E+14	0.49
20	13	610*645	3.12	6,2E+13	1.00

Tableau III.8. Temps de pulvérisation et doses nécessaires pour éliminer la couche de phénylalanine de 105 nm et atteindre le substrat de silicium, « $T_{\text{Phénylalanine}}$ » est défini par la décroissance des taux d'émission ionique à 10% de la valeur du plateau de ces ions à différentes énergies et surfaces pulvérisées.

Des expériences complémentaires ont été réalisées en utilisant des multicouches Phénylalanine-Tyrosine sur un substrat de silicium, dans le but de vérifier que l'utilisation d'agrégats d'argon n'induisait pas de dommage ni de modification des couches lors de la pulvérisation de celles-ci. Cette multicouche constituée de quatre couches de phénylalanine de 67 nm et de trois couches de tyrosine de 10 nm a été pulvérisée par des faisceaux d'agrégats d'argon ayant les énergies précédentes. Les figures III.43 et III.44 présentent les résultats obtenus pour les énergies de 5 et 20 keV avec un faisceau d'agrégats d'argon Ar_{1383}^+ et un faisceau d'analyse de Bi_3^+ de 25keV d'énergie. Dans la figure ci-dessous sont présentés les ions caractéristiques suivants de la Phénylalanine : $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[2\text{M}+\text{H}]^+$ avec pour M la formule $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$, pour la tyrosine l'ion moléculaire $[\text{M}'+\text{H}]^+$, avec $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$ pour M' et enfin le dimère des deux molécules $[\text{M}+\text{M}'+\text{H}]^+$. Sur l'épaisseur de 300 nm de cet échantillon les rendements des ions sélectionnés présentent une excellente reproductibilité en fonction du temps. Ce résultat confirme que le faisceau d'agrégats d'argon de 5 keV endommage peu le film organique et ne détruit donc pas les molécules sous-jacentes à la zone pulvérisée de plus il n'y a pas perte ou dégradation de la qualité du film sur les 300 nm analysés. Dans le cas d'un faisceau de pulvérisation de 20 keV et de 13 nA ces conclusions sont aussi vraies malgré une légère décroissance des rendements de 10 à 20 % et une perte de résolution sensible sur le dimère des deux molécules.

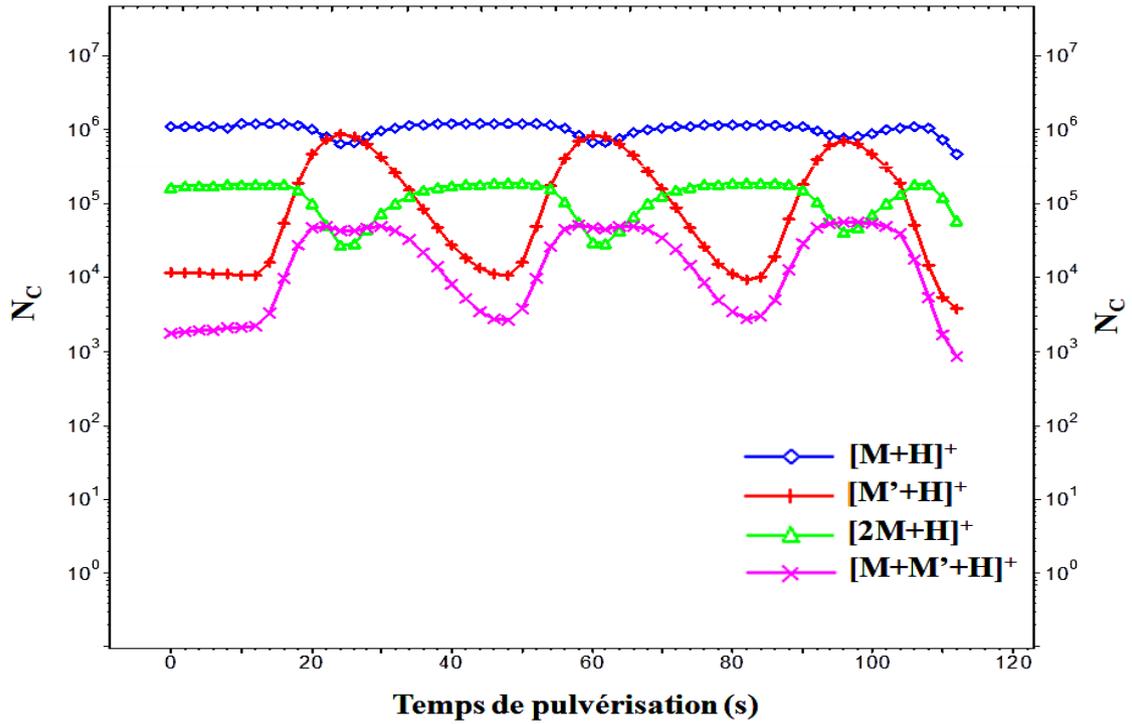


Figure III.43. Profils des fragments caractéristiques d'un échantillon de multicouches alternées de phénylalanine (M) et de tyrosine (M') avec un faisceau de pulvérisation d'argon Ar_{1383}^+ à 5keV sur une surface de $500*500\mu m^2$ et un faisceau de Bi_3^+ à 25keV analysant une surface de $300*300\mu m^2$.

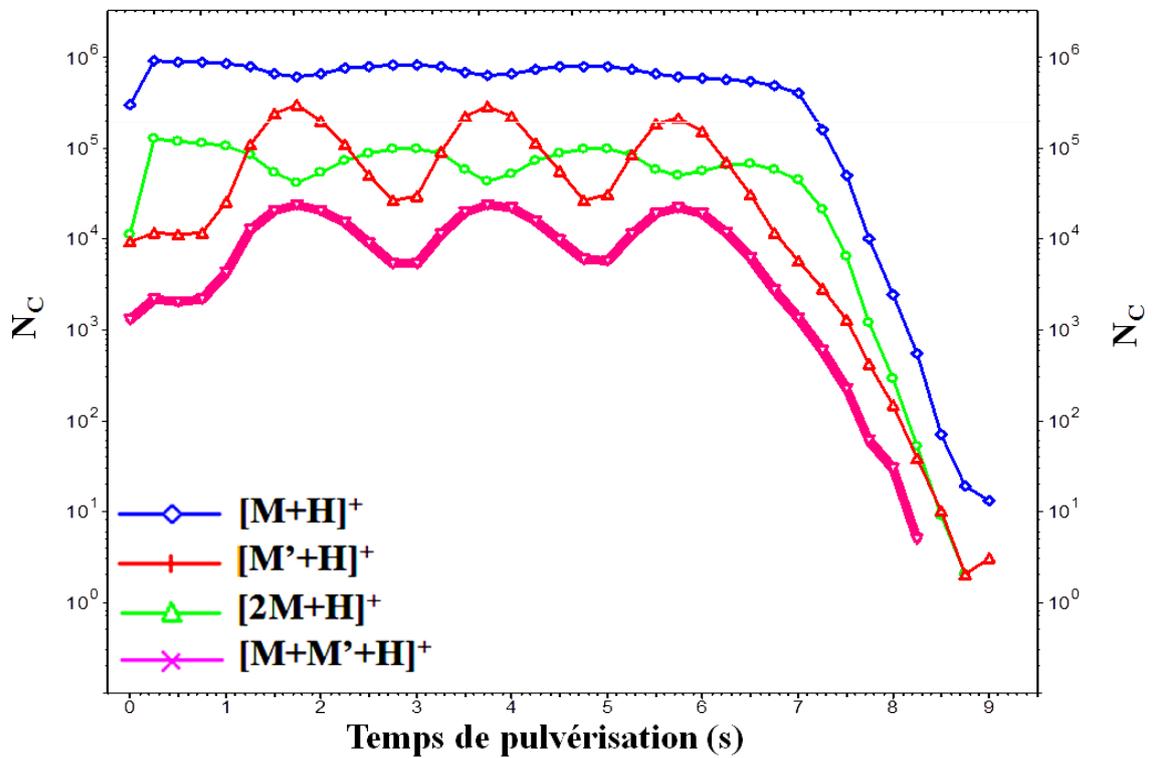


Figure III.44. Profils des fragments caractéristiques d'un échantillon de multicouches alternées de phénylalanine (M) et de tyrosine (M') avec un faisceau de pulvérisation d'argon Ar_{1500}^+ à 20 keV sur une surface de $700*700\mu m^2$ et un faisceau de Bi_3^+ à 25keV analysant une surface de $300*300\mu m^2$.

Ces expériences confirment l'intérêt de ce faisceau pour les études de la répartition en profondeur (supérieure à quelques dizaines de nanomètres) de molécules dans des médicaments aussi bien que dans les météorites carbonées ; mais aussi pour le nettoyage des surfaces sans altération des composés organiques de ces échantillons.

Durant nos expériences, deux méthodes de nettoyage ont été adoptées, toutes les deux basées sur la pulvérisation par un faisceau continu. La première a utilisé un faisceau de bismuth et la seconde des agrégats d'argon dès que ceux-ci ont été installés sur notre instrument. Dans le premier cas, des analyses avec le Bi_3^+ en alternance permettent un suivi des pics de pollution comme par exemple celui de l'huile siliconée (principalement $m/z = 73^+$ et 147^+). Nous limitons le temps de nettoyage au minimum mais ce bombardement a induit l'endommagement des films organiques, comme l'indique la figure III.45 qui présente le suivi de la pulvérisation des échantillons précédents de phénylalanine et phénylalanine-tyrosine déposés sur le substrat de silicium.

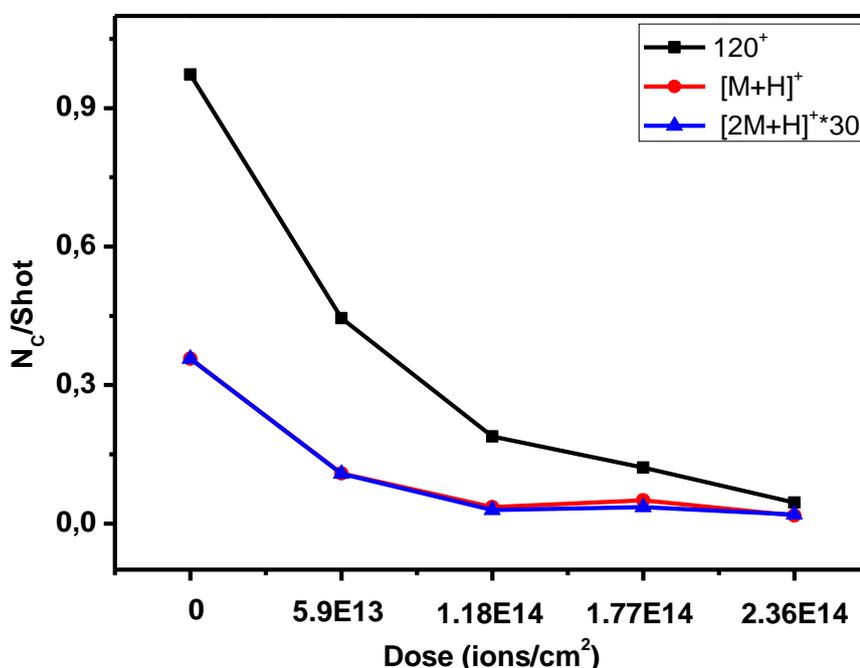


Figure III.45. Rendement des ions caractéristiques de la phénylalanine ($m/z = 120^+$, $[M+H]^+$ et $[2M+H]^+$) en émission positive en fonction de la dose du faisceau de bismuth.

Sur cette figure apparaît clairement la décroissance du signal des ions caractéristiques de la phénylalanine en fonction de la dose du faisceau de bismuth. Il n'y a pas de plateau correspondant à la couche déposée sur le substrat, cette décroissance est liée à l'endommagement des couches sous-jacentes à la région érodée, les parcours de ces ions de 25 keV étant de 27 nm. Les rendements d'ions des couches de tyrosine décroissent avec la même pente et simultanément l'épaisseur apparente de ces couches décroît avec la profondeur ce qui correspond aussi à la destruction du film. Ces effets sont beaucoup plus importants que ceux observés avec un faisceau de fullerènes⁶⁶, la vitesse par atome étant plus faible l'énergie

par atome est très faible et par la suite les endommagements résultants sont beaucoup moins importants¹⁵¹ que dans le cas du bismuth.

6.2. Analyse de la surface par les faisceaux d'argon.

En plus de la pulvérisation, notre source GCIB peut être utilisée pour l'analyse. L'utilisation de ces ions présente quelques limitations la première concerne la résolution en masse. L'analyse de l'échantillon de phénylalanine avec l' Ar_{1500}^+ à 10 keV d'énergie présente une résolution à mi-hauteur $M/\Delta M = 1000$ pour 120^+ , 1181 pour $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1677 pour $[2\text{M}+\text{H}]^+$ alors que dans les mêmes conditions une résolution supérieure ou égale à 8000 est obtenue avec les faisceaux de bismuth. Le deuxième point concerne le taux de comptage qui est plus faible sur le pic moléculaire que celui obtenu avec les agrégats de bismuth bien que l'intensité du faisceau d'argon soit 10 fois plus importante (1.6 pA pour 0.17 pA). Le tableau III.9 présente les rendements de quelques ions caractéristiques de la phénylalanine et leurs rapports.

Ions et rapports	N_c/Shot	
	Bi_3^+	Ar_{1500}^+
120^+	1,97E+00	8,29E-02
$[\text{M}+\text{H}]^+$	7,50E-01	2,14E-01
$[2\text{M}+\text{H}]^+$	2,39E-02	2,55E-02
$120^+ / [\text{M}+\text{H}]^+$	2,624	0,387
$[2\text{M}+\text{H}]^+ / [\text{M}+\text{H}]^+$	0,032	0,119

Tableau III.9. Rendement des fragments caractéristiques de phénylalanine ($m/z=120^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ et $[2\text{M}+\text{H}]^+$) et de leurs rapports en fonction du faisceau d'analyse Bi_3^+ et Ar_{1500}^+ .

Sur ce tableau nous observons un des avantages des agrégats d'argon : la fragmentation est plus faible ainsi le rapport $120/166$ diminue d'un facteur 7 entre le Bi_3^+ de 25 keV et les agrégats d'argon ; de même il y a une forte augmentation des agrégats moléculaires. Si la résolution est suffisante pour analyser sans ambiguïté une cible ces deux avantages, diminution de la fragmentation et augmentation des agrégats moléculaires, peuvent être utilisés pour discerner dans des mélanges les contributions des fragments et des ions moléculaires et/ou simplifier les spectres de masse.

¹⁵¹ A. Delcorte, Phys. Chem. Chem. Phys. 7 (2005), 3395. DOI: [10.1039/b509238h](https://doi.org/10.1039/b509238h)

Chapitre IV : Résultats sur les médicaments

Le but de cette étude est de doser des principes actifs dans des médicaments commerciaux par spectrométrie de masse par temps de vol à partir d'échantillons solides, les mesures qui ont été réalisées ont montré qu'il était nécessaire d'établir une stratégie d'analyse. Cette étude complète a été effectuée sur le médicament binaire « FludiniumTM » en testant l'influence de nombreux paramètres sur les résultats d'analyse et par la suite sur la quantification qui est notre premier point d'intérêt. Parmi ces paramètres le support, le solvant, la métastabilité, le projectile d'analyse, le vieillissement des échantillons, l'humidité et l'homogénéité des échantillons. Comme tout changement dans les conditions de préparation des échantillons aura une incidence qui pourra fausser les résultats, tous ces paramètres influençant les résultats ont été pris en compte. Pour les échantillons déposés et solides, nous avons analysé des échantillons frais éliminant ainsi le problème de vieillissement et d'humidité. Après les premiers essais réalisés à l'IPN d'Orsay pour explorer les paramètres influençant l'émission ionique des principes actifs, les échantillons sont analysés dans les mêmes conditions expérimentales avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ de telle sorte que pour chaque échantillon nous avons analysé plusieurs régions pour obtenir une émission moyenne minimisant les problèmes d'homogénéité. Dans le cas des mélanges solides, de grandes surfaces de 1 à 4 mm^2 ont été analysées.

Cette stratégie d'analyse testée pour le FludiniumTM est appliquée aussi sur le PrednisoneTM contenant un seul principe actif (PrednisoneTM de 10, 20 ou 50 mg) en analysant des échantillons sous forme solide en présence d'excipients. De plus des tests exploratoires, sur des médicaments à quatre ReliefTM et à cinq principes actifs 123TM sont effectués qui seront suivis dans le futur par une étude complète de quantification.

1. FludiniumTM

Ce médicament sera analysé avec deux approches, la première consistant à le solubiliser, en particulier les principes actifs, pour ensuite les redéposer sur une surface métallique. Cette approche de la solubilisation est utilisée dans le cas des analyses par chromatographie¹⁵² et a été suivie dans les précédentes études effectuées avec les ions énergétiques à l'IPN Lyon¹⁵³. Cette méthode de dépôt d'une solution sur une surface métallique est très dépendante des solutions et des substrats utilisés ce qui a conduit à étudier ceux-ci avec une analyse par des ions moléculaires ou agrégats dans le domaine du keV, l'attention étant portée sur la reproductibilité et l'homogénéité de la répartition des PA sur la surface dans le but de mesures quantitatives. Une partie de cette étude a été réalisée comme décrit dans le chapitre II avec le système Tancrede en utilisant des faisceaux de SF_5^+ dans le domaine du keV en attendant la livraison du système IONTOF V au CLEA. Ces études initiales ont porté sur les paramètres influençant les mesures quantitatives c'est-à-dire le substrat, la possible métastabilité des principes actifs car le spectromètre de masse utilisé par l'IONTOF V possède un réflecteur électrostatique et seul les ions intacts sont analysés (Chapitre II) et enfin la métastabilité, donc la fragilité des molécules étant avérée, le rôle des ions primaires sur le rendement de

¹⁵² A. Pathak, P. Rai, S. J. Rajput, J Chromatogr Sci 48(2010), 235-239. doi: 10.1093/chromsci/48.3.235.

¹⁵³ B. Nsouli, A. Bejjani, S. Della-Negra, A. Gardon, JP. Thomas, Analytical Chemistry, 82 (2010) , 7309–7318.

détection des ions intacts qui a été vérifié avec le spectromètre d'OrsayPhysics (Chapitre II). Les premiers résultats et les analyses effectuées à l'IPNO et sur l'IONTOF V présentaient une forte dispersion aussi bien pour les courbes d'étalonnage que pour les rendements et les rapports entre ions moléculaires et fragments des principes actifs. Ces difficultés ont entraîné une seconde analyse de ces résultats qui ont conduit à un contrôle de l'influence du temps de conservation des échantillons et des cibles préparées. Celui-ci a aussi été abordé pour la préparation des contrôles quantitatifs et le suivi d'échantillons étalons et a abouti à une procédure permettant d'effectuer un contrôle de futurs médicaments en suivant les prescriptions des organismes de santé.

1.1. Paramètres influençant les résultats d'analyse

1.1.1. Influence du support

L'influence des supports sur l'émission ionique des fragments caractéristiques des deux principes actifs du FludiniumTM est étudiée en utilisant quatre types de substrats couramment utilisés. Cette étude est réalisée sur un mélange des deux principes actifs purs « 20% PA₁, 80% PA₂ » dissous dans l'éthanol pur. Chaque échantillon est préparé en déposant 20µl de la solution sur les différents substrats.

La comparaison de la réponse des différents substrats est faite à partir des ions caractéristiques de chaque principe actif :

- $[M-Br]^+$, 142^+ ($[C_8H_{16}ON]^+$) et Br^- pour le bromure de clidinium.
- $[M-2HCl+H]^+$, 280^+ ($[C_{14}H_9NSF_3]^+$), F^- , S^- et Cl^- pour le trifluopérazine dichloré.

Les structures chimiques des deux principes actifs et de leurs fragments caractéristiques sont illustrées par la figure IV.1 ci-dessous :

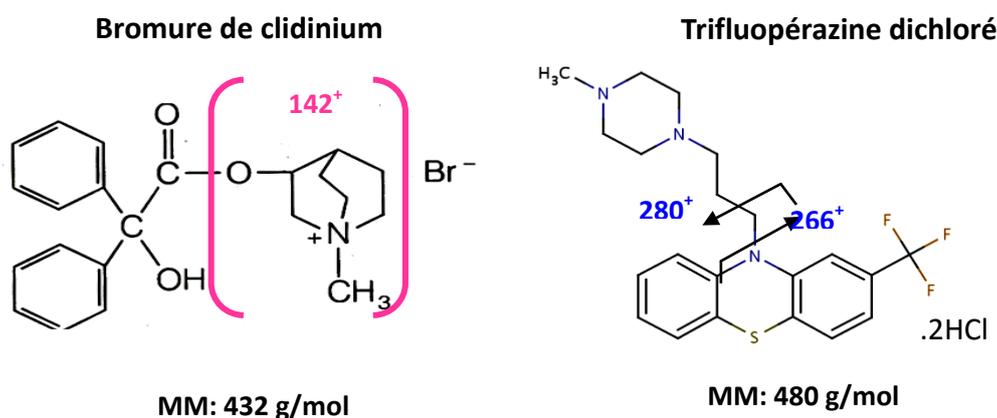


Figure IV.1. Formules chimiques des deux principes actifs du FludiniumTM.

L'étude est faite en émission positive et négative et les résultats sont présentés sur la figure IV.2 ci-dessous.

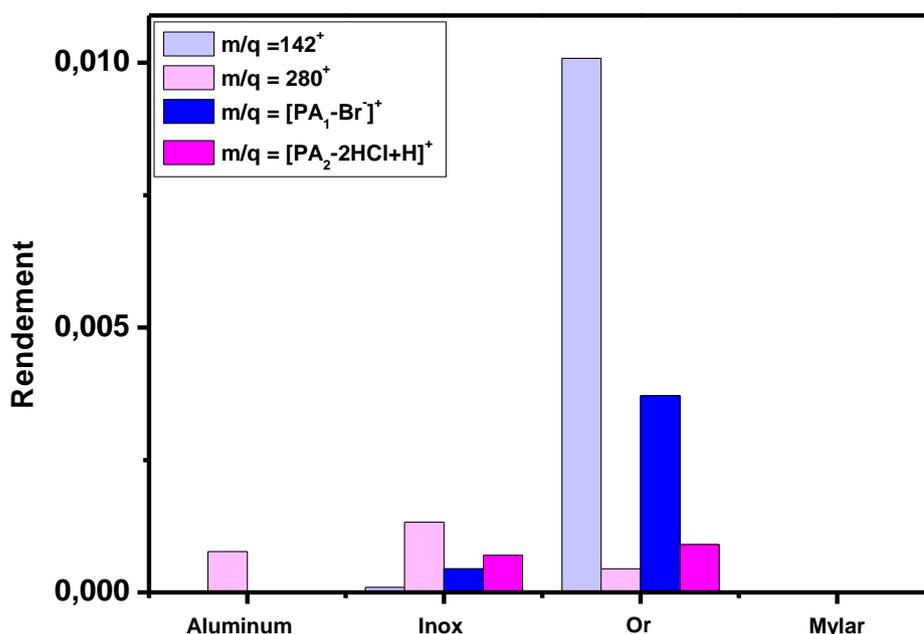


Figure IV.2. Comparaison des fragments caractéristiques des deux principes actifs en émission positive pour les différents substrats : aluminium, inox, or et mylar.

Les résultats présentés sur la figure IV.2 montrent que les fragments moléculaires des deux principes actifs ($[PA_1-Br]^+$ et $[PA_2-2HCl+H]^+$) sont émis seulement dans le cas de substrat d'inox ou d'or avec une émission plus intense pour le second substrat. En revanche, les fragments caractéristiques de ces deux principes actifs (142^+ et 280^+), présents dans le cas de substrat d'inox ou d'or, sont absents pour le mylar et seul le fragment caractéristique du trifluopérazine dichloré (280^+) est détecté dans le cas du substrat d'aluminium.

D'autre part, en comparant l'émission des hétéroatomes (F^- , S^- , Cl^- et Br^-), nous remarquons que les émissions du brome et du chlore sont peu sensibles au changement de substrat, tandis que l'émission du fluor est favorisée par le support en inox et que l'émission du soufre dans le cas du mylar diminue d'un facteur quatre par rapport à l'aluminium et de seize par rapport à l'or et l'inox (figure IV.3).

Ces résultats confirment l'influence du support sur l'émission des deux principes actifs telle que l'ionisation est défavorisée dans le cas du mylar ce qui exclut ce substrat de notre choix. D'autre part et bien qu'une émission élevée des hétéroatomes (Cl et F) ait été observée dans le cas de substrats d'inox et d'aluminium, l'émission globale des fragments moléculaires ($[PA_1-Br]^+$ et $[PA_2-2HCl+H]^+$) est plus importante pour le substrat d'or. Ce dernier avantage a été vérifié sur toutes les solutions étudiées, pour ces raisons nous avons choisi l'or comme substrat pour nos analyses utilisant des dépôts.

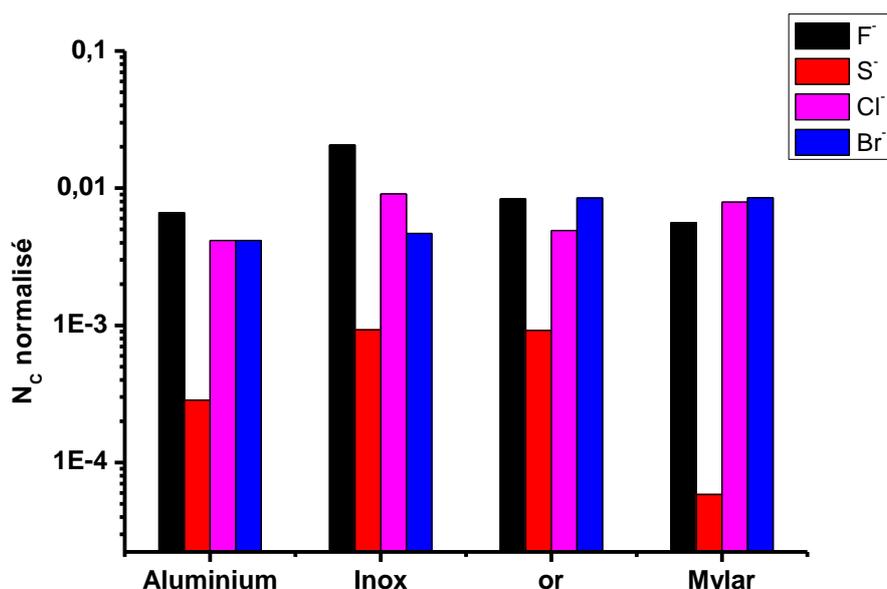


Figure IV.3. Comparaison de l'émission négative des hétéroatomes (F⁻, S⁻, Cl⁻ et Br⁻) du mélange « 20 % bromure de clidinium et 80% Trifluopérazine dichloré » pour différents substrats.

En plus des fragments moléculaires et des hétéroatomes, nous avons mis en évidence l'apparition de fragments en émission négative liés au brome dans le cas du substrat d'or. Cette liaison est appuyée sur les rapports isotopiques du brome (⁷⁹Br 50.69% et ⁸¹Br 49.31%). Ainsi les groupes de pics suivants apparaissent : « 205-207 », « 268-270 », « 303-305 », « 355-357-359 » et « 403-405 ».

Le triplet « 355-357-359 » correspondant à AuBr₂. En examinant les différents doublets bromés, des filiations peuvent être suggérées entre les doublets figure IV.4. Ces doublets bromés existent dans le dépôt du bromure de clidinium pur, ces fragments sont donc reliés directement à la structure de ce principe actif et nous pouvons déterminer celle de la molécule de base, m/z = 205. Le doublet « 205-207 » (figure IV.5) serait composé d'une molécule de m/z = 126 ajoutée au brome, la masse m/q = 126 correspondant au fragment [142 - CH₃-H]. Ces différents doublets seraient ensuite composés de trois éléments principaux 63 et 237 dont la somme donne 300.

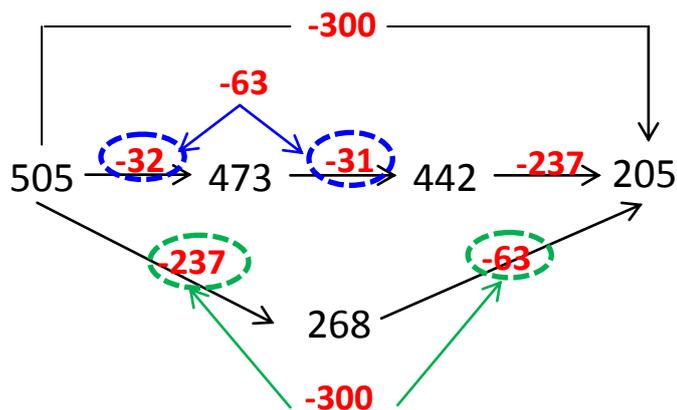


Figure IV.4. Les différentes voies de fragmentation des doublets bromés.

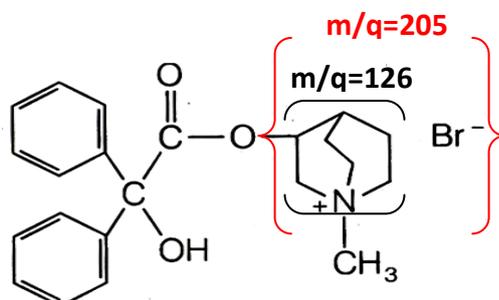


Figure IV.5. Fragments de masse $m/q = 126$ et $m/q = 205$ du bromure de clidinium.

Pour le substrat d'or choisi, deux solvants ont été testés l'éthanol pur et un mélange usuel éthanol-eau. La présence d'eau modifie drastiquement le comportement de l'émission des deux fragments moléculaires avec une décroissance très rapide du $[PA_2-2HCl+H]^+$ en fonction de la concentration du bromure de clidinium le rendement décroît d'un facteur 10 pour une concentration de 80 %. De plus le rendement du fragment moléculaire de bromure de clidinium présente une courbe avec des points d'inflexion en fonction de la concentration ce qui ne permet pas un étalonnage aisé des concentrations relatives. Le rôle de l'eau n'ayant pas été compris toutes les expériences présentées ont été effectuées avec une solution d'éthanol pur.

1.1.2. Métastabilité.

Les pics de temps de vol des ions des PAs du Fludinium™ présentent tous une base très importante, signature d'une métastabilité qu'il nécessaire de connaître pour les futures expériences avec les spectromètres de masse équipés d'un réflecteur électrostatique. Une étude de métastabilité a été faite sur un échantillon préparé par déposition de 20 μ l d'un mélange "20% PA₁, 80% PA₂" sur un substrat d'or. Les expériences sont réalisées avec un faisceau de SF_5^+ en utilisant un système de temps de vol linéaire qui est illustré sur la figure IV.6 ci-dessous.

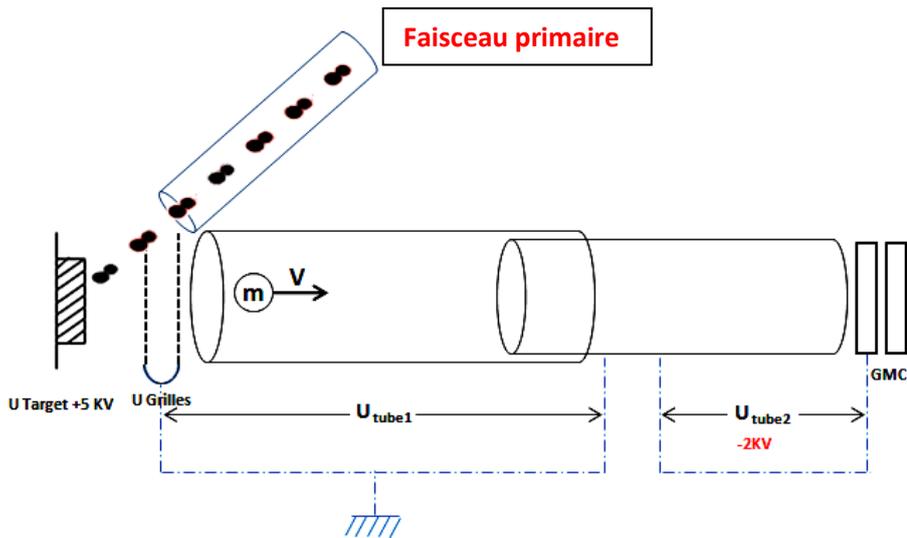


Figure IV.6. Illustration schématique du temps de vol linéaire d'Orsay.

Ce système de temps de vol est constitué de deux tubes de temps de vol placés devant le détecteur (GMC) sur lesquels peuvent être appliquées séparément des tensions différentes U_{tube1} et U_{tube2} . Le même échantillon a été analysé en émission positive dans deux conditions expérimentales différentes :

- La première mesure est réalisée sans aucune tension sur les tubes de temps de vol ($U_{\text{tube1}} = U_{\text{tube2}} = 0$) les deux tubes sont au même potentiel que la grille accélératrice. Dans ce cas il reste la tension de -2kV appliquée sur la face avant du détecteur qui est donc accélératrice pour les ions positifs au moment de l'impact sur le détecteur.
- La seconde mesure est réalisée en appliquant une tension de -2kV entre le détecteur et le tube 2 ($U_{\text{tube2}} = -2\text{kV}$ avec $U_{\text{tube1}} = 0$). Ce potentiel appliqué sur le tube placé devant le détecteur joue le rôle d'une électrode accélératrice des ions. Il permet une fragmentation des ions intacts en neutres et en fragments ionisés comme le montrent les figures IV.7 et IV.8 ci-dessous pour le bromure de clidium et pour le trifluopérazine dichloré respectivement.

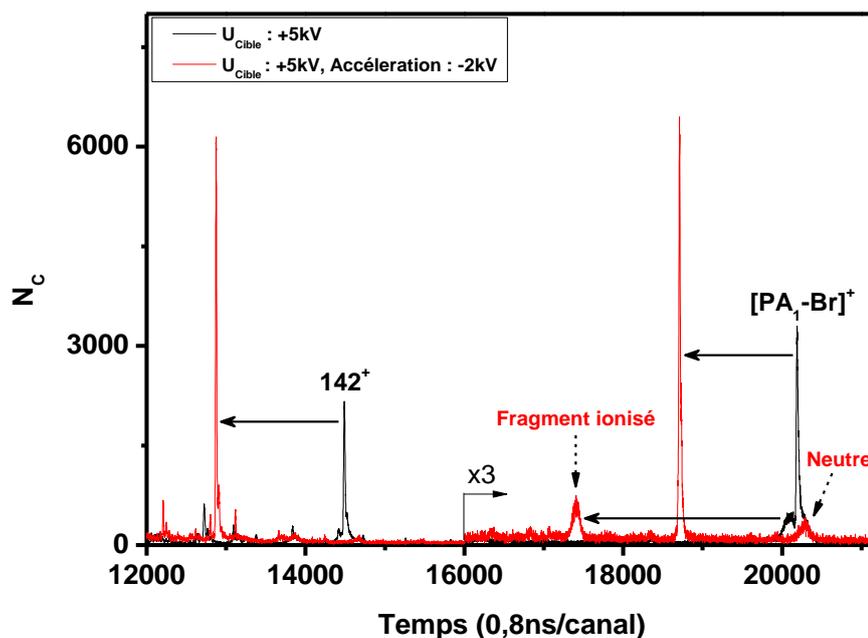


Figure IV.7. Superposition des spectres d'émission positive de l'échantillon de bromure de clidinium: **Noir** sans potentiel et **rouge** avec -2kV de potentiel d'accélération devant le détecteur.

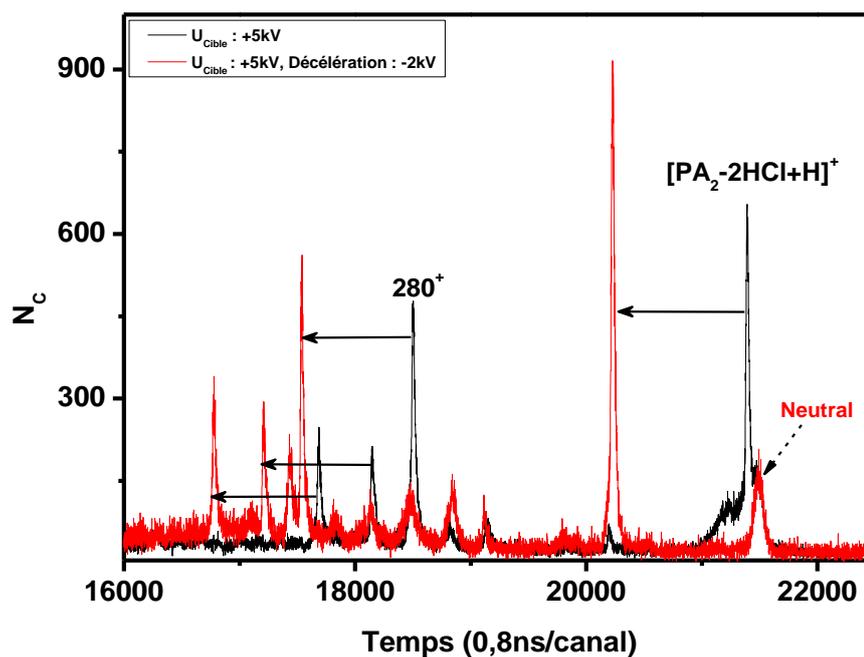


Figure IV.8. Superposition des spectres d'émission positive de l'échantillon de trifluopérazine dichloré: **Noir** sans potentiel et **rouge** avec -2kV de potentiel d'accélération sur le tube du détecteur.

Ces figures (IV.7 et IV.8) présentent une superposition du spectre (en noir) obtenu sans aucun potentiel sur le tube devant le détecteur et de celui obtenu en appliquant une tension accélératrice de -2kV en face du détecteur sur le tube 2. Sur les spectres noirs plusieurs pics et

en particulier les fragments moléculaires du bromure de clidinium et du trifluopérazine dichloré présentent une base élargie et même dédoublée avec un pic plus fin. Cette base est une indication d'une métastabilité et le dédoublement est dû à la faible distance d'accélération devant le détecteur. L'augmentation de cette distance en appliquant cette tension de -2 kV nous permet ainsi d'avoir un second temps de vol avec des ions intacts ayant une énergie de 6 keV et de séparer les différentes composantes. Sur la figure IV.7 la superposition montre, que le fragment moléculaire du bromure de clidinium ($[\text{PA}_1\text{-Br}]^+$) est divisé en deux composantes après l'application de cette tension accélératrice de -2kV (spectre rouge). Une partie de la base du pic ne change pas de position, elle correspond au fragment neutre qui n'a pas été affecté par l'accélération alors que la seconde qui est déplacée vers un temps de vol plus court correspond au fragment ionisé ; le même effet de déplacement du temps de vol est observé aussi pour les autres pics et pour la même raison. Le même phénomène est observé aussi pour le fragment moléculaire du trifluopérazine dichloré comme illustré par la figure IV.8, mais dans ce cas il y a plusieurs voies de dissociation comme l'attestent les 4 pics qui apparaissent entre les canaux 18000 et 19000. Ces mesures ne permettent pas d'extraire précisément les rapports de fragmentation mais ceux-ci sont proches des fragmentations promptes observées sur le spectre de masse. Les résultats de ces expériences montrent l'effet de métastabilité des molécules étudiées qui influencera par la suite les résultats d'analyse.

Cette métastabilité est due à la dissociation de la molécule ionisée pendant le temps de vol ce qui est dû à son énergie interne élevée. En partant de cette conclusion, nous avons effectué une étude complémentaire de l'effet de la masse du projectile.

1.1.3. Influence des ions primaires (énergie interne)

Ces expériences ont été effectuées à « Orsay Physics » avec un faisceau de bismuth de 20 keV où nous avons utilisé différents projectiles : Bi^+ , Bi_2^+ , Bi_3^+ , Bi_3^{2+} , Bi_5^{2+} et des agrégats Bi_{100q}^{9+} . L'échantillon étudié est un dépôt de 40 μl d'un mélange « 80% PA_1 , 20% PA_2 » sur un support d'or. L'analyse est effectuée avec un spectromètre de masse orthogonal équipé d'un réflecteur électrostatique. Un spectre de masse obtenu avec cet instrument avec un faisceau de bismuth de 20 keV est présenté sur la figure IV.9.

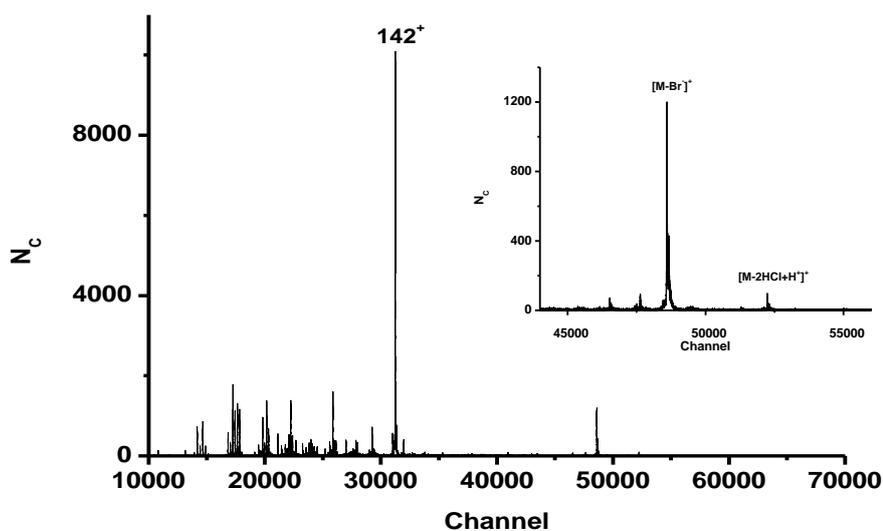


Figure IV.9. Spectre d'émission positive du mélange « 80% bromure de clidinium, 20% Trifluopérazine dichloré » sous l'impact d'un faisceau de Bi^+ .

Nous nous concentrons dans cette partie sur l'effet de la masse du projectile sur l'émission des fragments moléculaires intacts des deux principes actifs ($[\text{PA}_1\text{-Br}]^+$ et $[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$).

Les rendements d'émission ionique augmentent avec la masse du projectile et avec l'énergie dans le cas des ions doublement chargés pour une masse, Bi_3^+ et Bi_3^{2+} par exemple. Les résultats expérimentaux sont présentés dans le tableau IV.1, le rendement d'émission du fragment moléculaire du trifluopérazine dichloré $[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$ par rapport à celui du bromure de clidinium $[\text{PA}_1\text{-Br}]^+$ augmente avec la masse du projectile. Le rapport des rendements $\frac{[\text{PA}_1\text{-Br}]^+}{[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+}$ décroît, comme le taux de fragmentation, quand la masse du projectile croît.

	Bi^+	Bi_2^+	Bi_3^+	Bi_3^{2+}	Bi_5^{2+}	Bi_{100q}^{9+}
Rapport $[\text{PA}_1\text{-Br}]^+ / [\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$	9.98	5.31	3.54	3.52	2.76	1.77

Tableau IV.1. Effet de la masse du projectile sur le rapport des rendements des fragments moléculaires des deux principes actifs : $[\text{PA}_1\text{-Br}]^+$ et $[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$.

Cette augmentation du fragment moléculaire du PA_2 est accompagnée d'une diminution de son fragment caractéristique 280^+ . Ce résultat peut être expliqué par la métastabilité plus importante du fragment moléculaire du trifluopérazine dichloré $[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$ par rapport à celle du bromure de clidinium $[\text{PA}_1\text{-Br}]^+$. Ce résultat confirme qu'un projectile très

lourd^{154,155} induit une fragmentation, donc une métastabilité, bien moindre d'où l'avantage des agrégats massifs, il confirme aussi l'intérêt d'utiliser les agrégats pour les mesures.

1.1.4. Vieillessement des solutions préparées et des poudres de préparation.

Ce paragraphe concerne l'étude faite sur l'effet de l'âge des solutions et des poudres de principes actifs utilisées pour préparer les échantillons à analyser. Ceux-ci sont toujours frais car pour cette étude ils sont préparés le jour même de l'expérience et le temps (l'âge) dans notre cas est une indication du vieillissement des principes actifs séparés (en solution ou en poudre).

1.1.4.1. Vieillessement des solutions préparées de principes actifs purs

Les tests sur le vieillissement des solutions des deux principes actifs dissous dans l'éthanol sont faits sur deux mélanges différents « 50% PA₁-50% PA₂ » et « 90% PA₁- 10% PA₂ ». L'analyse du premier mélange est faite à un âge de solution de 6 et de 33 jours alors que pour le second elle a eu lieu le jour même de la mise en solution des principes actifs et au 43^{ème} jour.

Chacune des cibles est préparée en déposant 20µl de la solution en question sur un substrat d'or et analysée avec un faisceau de SF₅⁺ de 20 keV en mode négatif et de 6 keV en mode positif. Le contrôle de l'évolution de ces mélanges avec le temps est fait à travers l'évolution des rendements des fragments caractéristiques principaux des deux principes actifs, [PA₁-Br⁻]⁺, 142⁺, Br⁻ pour le bromure de clidinium et [PA₂-2HCl+H]⁺, 280⁺, 266⁺, 248⁺, Cl⁻, S⁻, F⁻ pour le trifluopérazine dichloré. Les résultats sont présentés dans le tableau IV.2 ci-dessous. Les résultats de ce tableau sont normalisés en prenant comme référence les premières analyses.

Les mélanges étudiés avec les deux pourcentages égaux à 50% présentent, en émission positive, une augmentation d'un facteur 2.35 du rendement du fragment moléculaire du trifluopérazine dichloré en fonction du temps accompagnée d'une diminution d'un facteur 6 de celle du bromure de clidinium. Le premier mélange présente aussi une augmentation des fragments caractéristiques du trifluopérazine, autour d'un facteur quatre pour m/q = 248⁺ et 280⁺ et d'un facteur trois pour le fragment m/q = 266⁺. De même, nous observons que le fluor et le soufre présentent une augmentation alors que le chlore est quasi stable au cours du temps, ceci pourrait être expliqué par l'existence du chlore sous forme dihydrochlorée qui n'est pas fortement liée à la molécule. En ce qui concerne le bromure de clidinium un changement des rendements n'est pas observé pour le fragment de masse 142⁺ ni pour le brome en fonction du temps.

¹⁵⁴ A. Tempez, J.A. Schultz, S. Della-Negra, J. Depauw, D. Jacquet, A. Novikov, Y. Lebeyec, M. Pautrat, M. Caroff, M. Ugarov, H. Bensaoula, M. Gonin, K. Fuhrer, and A. Woods, *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 18 (2004), 371-376.

¹⁵⁵ A. Novikov, Martine Caroff, Serge Della-Negra, J. Depauw, Yvon Le Beyec, M. Pautrat, J. A. Schultz, A. Tempez and A. Woods, *Rapid Comm. Mass Spectrom.*, 19 (2005), 1851-1857.

Echantillons		142 ⁺	248 ⁺	266 ⁺	280 ⁺	[PA ₁ -Br ⁻] ⁺	[PA ₂ -2HCl+H] ⁺
« 50% PA ₁ -50% PA ₂ »	6 ^{ème} jour	1	1	1	1	1	1
	33 ^{ème} jour	0.93	4.37	2.76	4.41	0.16	2.35
« 90% PA ₁ - 10% PA ₂ »	1 ^{er} jour	1	1	1	1	1	1
	43 ^{ème} jour	0.63	0.06	0.24	10.42	0.11	12.88

Tableau IV.2. Evolution des rendements d'émission des fragments moléculaires et caractéristiques en émission positive en fonction de l'âge des solutions mères.

Le second mélange « 90% PA₁- 10% PA₂» analysé au premier et au 43^{ème} jour présente une augmentation d'un facteur 13 pour [PA₂-2HCl+H]⁺ accompagnée par une croissance à peu près du même ordre pour son fragment 280⁺, alors qu'une diminution est observée pour les fragments 248⁺ et 266⁺, le rendement des hétéroatomes (Soufre, chlore et fluor) quant à lui augmente. Parallèlement, le fragment moléculaire du bromure de clidinium [PA₁-Br⁻]⁺ diminue d'un facteur 9 mais son fragment m/q=142⁺ d'un facteur 1.6 seulement.

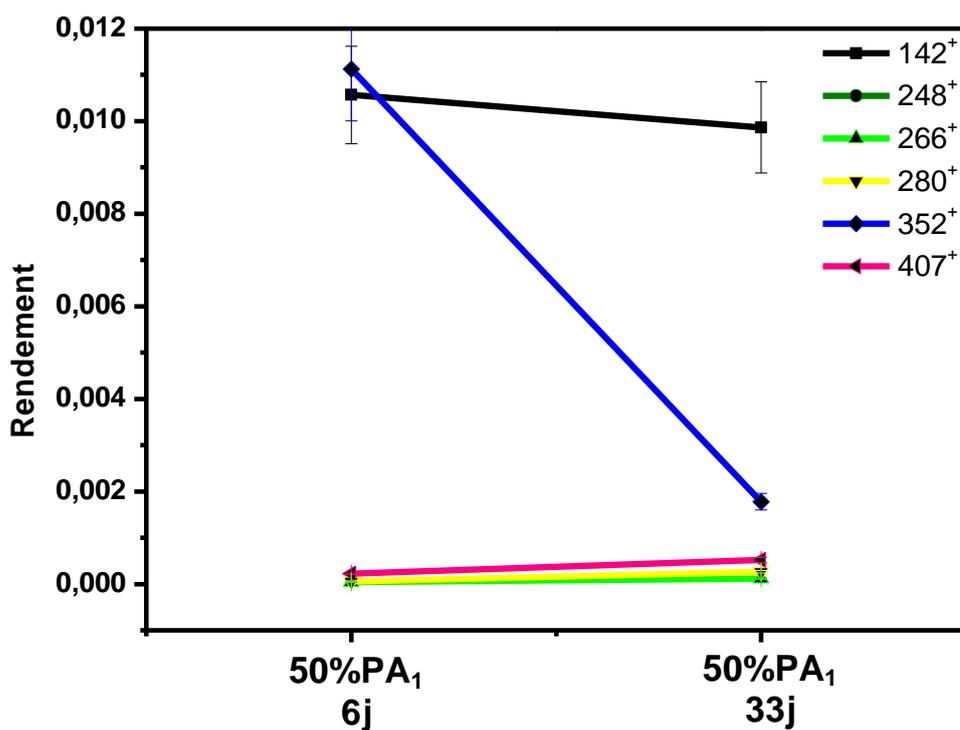


Figure IV.10. Evolution de l'émission positive des fragments caractéristiques des deux principes actifs en fonction de l'âge des solutions mères : 6 et 33 jours.

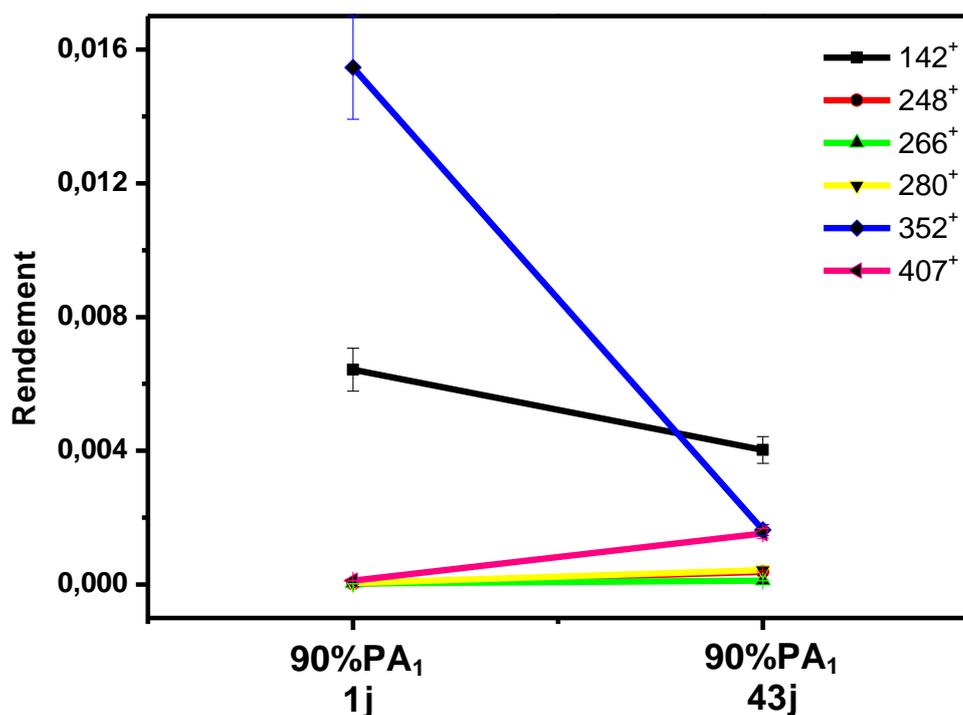


Figure IV.11. Evolution de l'émission positive des fragments caractéristiques des deux principes actifs en fonction de l'âge des solutions mères : 1 et 43 jours.

En conclusion, comme montrent les figures IV.10 et IV.11, la forte décroissance de $[PA_1-Br^-]^{+}$ avec le temps accompagné de la légère augmentation de $[PA_2-2HCl+H^{+}]^{+}$ a conduit à un changement des rapports entre ces deux fragments moléculaires comme le montre le tableau IV.3 ci-dessous. On passe d'une quasi absence (blocage de l'émission) du fragment caractéristique du trifluopérazine dichloré (408^{+}) à un rendement égal à celui du second principe actif (352^{+}) dans le cas du mélange contenant 90% de bromure de clidinium après 43 jours de vieillissement.

De même pour les analyses faites aux âges de 6 et de 33 jours, nous observons aussi une augmentation de la masse 408^{+} alors que la masse 352^{+} décroît fortement ce qui donne une diminution du rapport des deux fragments de 50.2 à 3.4.

Echantillons	m/q=352 ⁺	m/q=408 ⁺	R(352 ⁺ /408 ⁺)	Rth(352 ⁺ /408 ⁺)
90%ClBr (1 jour)	0.0155	1.19E-04	130.2	9
90%ClBr (43 jours)	0.0016	0.0015	1.1	9
50%ClBr (6 jours)	0.011	2.21E-04	50.2	1
50%ClBr (33 jours)	0.00178	5.21E-04	3.4	1

Tableau IV.3. Evolution de l'émission des fragments moléculaires des deux principes actifs en fonction de l'âge des solutions mères.

En mode négatif le vieillissement des solutions a un effet aussi sur les doublets bromés (contenant les isotopes ^{79}Br pour 51% et ^{81}Br pour 49%) qui augmentent et pour certains apparaissent avec le temps. Il est à noter que tous les doublets bromés, pour un même mélange, se comportent différemment comme le montre le tableau IV.4.

Echantillons	205-207	268-270	303-305	355-357- 359	403-405	442-444	473-475	505-507
90%ClBr (1 jour)	1	1	1	1	1	0	0	0
90%ClBr (43 jours)	4	2.09	13.9	2.56	2.28	1	1	1
50%ClBr (6 jours)	1	1	1	1	1	1	1	1
50%ClBr (33 jours)	0.3	1.15	2.13	0.99	1.15	1.09	1.38	0.84

Tableau IV.4. Evolution des rendements des doublets et triplets bromés en fonction de l'âge des solutions mères.

Le mélange contenant 90% de bromure de clidinium, les doublets « 268-270 » et « 303-305 » augmentent avec le temps d'un facteur 2 pour le premier et 14 pour le second. Cet effet de vieillissement n'est pas accentué pour le mélange « 50% PA₁-50% PA₂ » où les rendements évoluent moins, exceptés le doublet « 303-305 » qui augmente d'un facteur 2 et le « 205-207 » qui diminue d'un facteur 3. Associée à ces évolutions il faut noter que l'émission d'AuBr₂⁻ augmente avec le temps. Ceci indique que d'une part il y a une réaction de la solution liquide avec le substrat d'or au moment du dépôt et qu'en solution solide une modification chimique continue que nous observerons dans les préparations « solides » par compression de poudre.

1.1.4.2. Vieillessement des poudres pour la préparation des solutions

Dans cette partie, nous présentons l'influence de l'âge des poudres de principes actifs utilisées pour la préparation des solutions sur l'émission des fragments caractéristiques. Les expériences sont réalisées en utilisant un faisceau de bismuth Bi₃⁺ de 25keV d'énergie. En effet, nous avons analysé des échantillons préparés à partir des poudres fraîches de principes actifs et de poudres ayant un âge de deux ans, conservées au réfrigérateur.

Dans le cas des poudres au contraire des solutions les fragments moléculaires des deux principes actifs en émission positive ne présentent pas une grosse différence de rendement d'émission avec l'âge comme le montre le tableau IV.5.

	Poudre fraîche	Poudre ancienne
[PA ₁ -Br] ⁺	5.165	5.266
[PA ₂ -2HCl+H] ⁺	0.397	0.468

Tableau IV.5. Comparaison des rendements (N_c/shot) des fragments moléculaires des deux principes actifs [PA₁-Br]⁺ et [PA₂-2HCl+H]⁺ pour les poudres de préparations fraîches et ancienne.

La figure IV.12 ci-dessous présente l'émission négative d'un dépôt sur de l'or d'un mélange « 50% PA₁- 50% PA₂». Nous remarquons qu'avec l'âge, la masse $m/q = 510^-$ correspondant au fragment moléculaire $[PA_1+Br]^-$ disparaît, mais d'autres masses apparaissent dans la même région de masse. Nous voyons aussi qu'un triplet entre les masses 550 et 560 correspondant à $[Au_2Br_2H]^+$ apparaît pour les solutions préparées à partir des anciennes poudres et qui n'existent pas dans le cas des poudres fraîches. Simultanément, il est observé que le rendement du brome diminue de 31.5% pour les échantillons préparés à partir de poudres anciennes, ce qui suggère une relation entre cette diminution et l'apparition de doublets bromés.

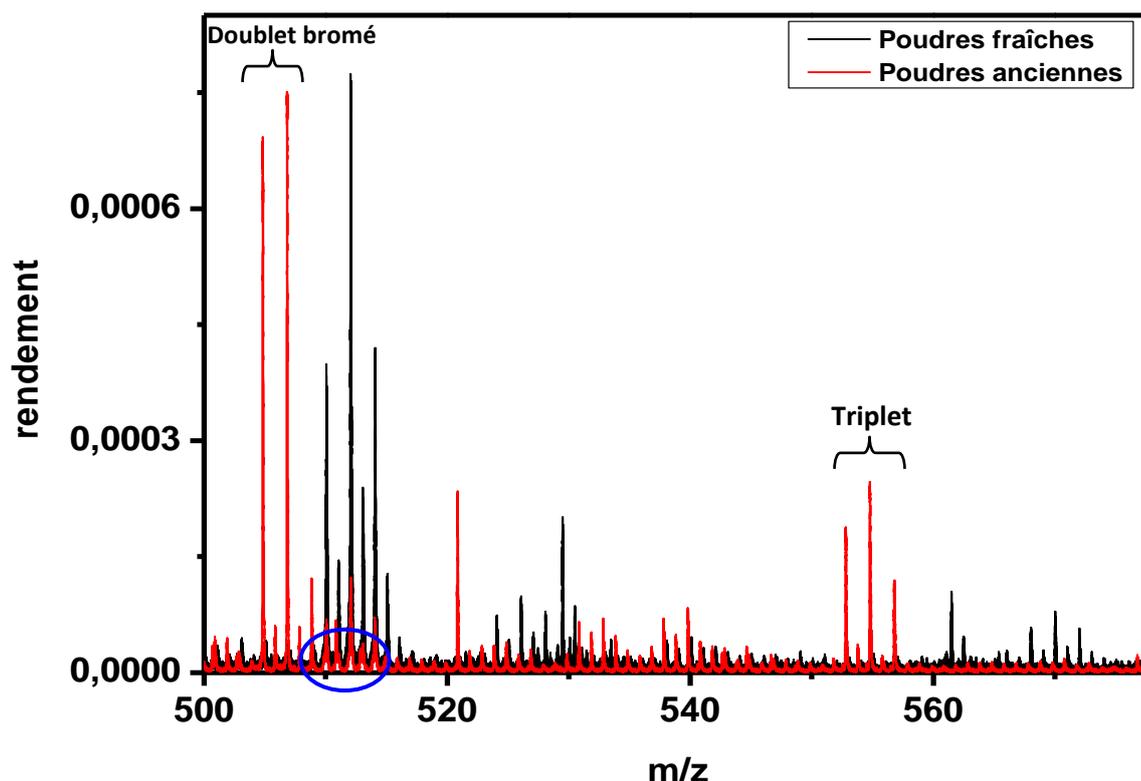


Figure IV.12. Spectres d'émission négative d'un dépôt du mélange « 50% PA₁- 50% PA₂» sur l'or : poudre de préparation fraîche (en noir) et poudre de préparation ancienne (en rouge).

D'autre part, en négatif, le fragment moléculaire du trifluopérazine dichloré $[PA_2-2HCl+H]^-$ est visible à partir de poudres fraîches des deux principes actifs. Ces ions n'apparaissent pas dans les premières expériences réalisées avec les faisceaux de l'ensemble Tancrede et comme le montre cette expérience avec d'anciennes poudres. En effet, cet ion disparaît dans le cas de poudre conservée ; d'autres pics correspondant à des doublets de brome sont privilégiés comme le montre la figure IV.13.

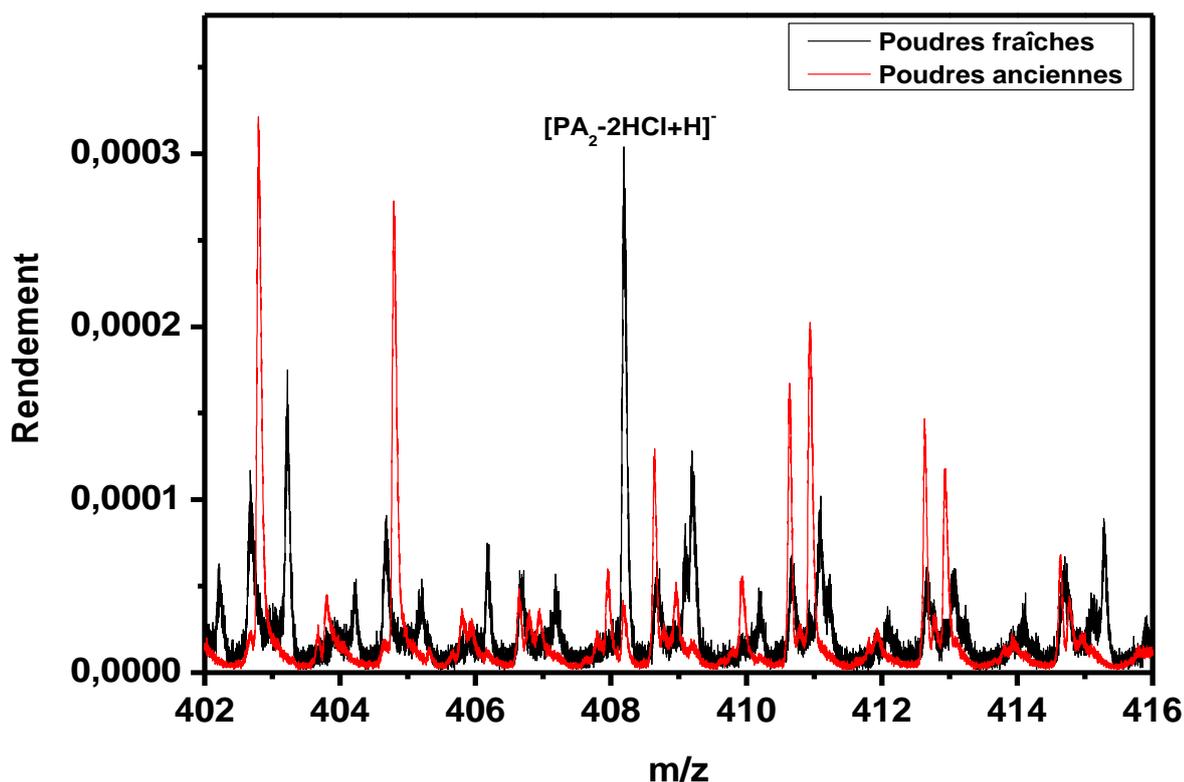


Figure IV.13. Spectres d'émission négative d'un dépôt du mélange « 50% PA₁- 50% PA₂» sur l'or : poudre de préparation fraîche (en noir) et poudre de préparation ancienne (en rouge).

1.1.4.3. Vieillessement des poudres pour la préparation des pastilles

Comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre des études vont être réalisées à partir directement des poudres, dans ce cas le vieillissement des poudres a aussi été étudié avec les mêmes échantillons. La préparation dans ce cas des échantillons par compression a abouti à une diminution du rendement d'émission des fragments moléculaires en émission positive $[PA_1-Br]^+$ et de $[PA_2-2HCl+H]^+$ respectivement d'un facteur 19.8 et 24.8 ce qui conduit à une modification des rapports d'émission des deux fragments moléculaires de 2.9 dans le cas de poudre fraîche à 3.7 dans le cas de poudres conservées. Dans le cas des ions négatifs, les ions caractéristiques $[PA_1+Br-H]^-$ (triplet « 512-514-516 » u) et $[PA_2-2HCl+H]^-$ diminuent respectivement d'un facteur 6.1 et 5.5 ce qui change le rapport de 10 %. D'autre part les fragments moléculaires en émission positive présentent le même effet tel que le rapport entre ces deux fragments passe de 2.93 à 3.68.

1.1.5. Effet de l'humidité

Ces expériences sont réalisées dans le but de comprendre l'influence de l'humidité sur les émissions des deux principes actifs. Ce test est effectué sur une pastille du médicament FludiniumTM. L'échantillon de 1.5 mm de diamètre est divisé en deux, une partie est mise dans une étuve à 45°C durant quatre heures (humidité très faible) alors que la seconde est placée dans un incubateur d'eau (100% d'humidité) pour la même durée. Après l'exposition

des deux moitiés d'échantillon à ces conditions extrêmes d'humidité, nous les avons analysées avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ de 25 keV d'énergie.

Dans ce paragraphe, nous comparons l'émission des fragments caractéristiques (rendement et imageries) pour les deux cas concernés.

Le tableau IV.6 établi ci-dessous montre que l'échantillon déshydraté présente une émission augmentée de 17 % pour le fragment moléculaire du bromure de clidinium et de 41.33 % pour celui du trifluopérazine dichloré par rapport à l'échantillon hydraté. L'effet de l'humidité est donc prouvé et cet effet a plus d'influence sur l'émission du PA_2 que sur le PA_1 . Ce qui change par conséquent le rapport entre les deux fragments moléculaires qui passe d'une valeur de 4.62 à 3.83.

	N_e/shots	
	Hydraté	Déshydraté
$[\text{PA}_1\text{-Br}^-]^+$	$0,485 \pm 0.04$	$0,568 \pm 0.045$
$[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$	$0,105 \pm 0.008$	$0,1484 \pm 0.012$
Ratio $\frac{[\text{PA}_1\text{-Br}^-]^+}{[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+}$	4.62	3.83

Tableau IV.6. Comparaison du rendement d'émission des fragments moléculaires pour les échantillons fortement hydratés et déshydratés.

L'humidité de l'environnement affecte l'émission des fragments moléculaires ainsi que des autres fragments caractéristiques et des hétéroatomes. Il est à noter que tous les fragments ne suivent pas la même évolution que leurs fragments principaux (tableau IV.7).

Fragments	Hydraté	déshydraté	% de l'évolution (hydraté/ déshydraté)
142⁺	$2,9510^{-1}$	$3,24.10^{-1}$	9,8
248⁺	$4,67.10^{-2}$	$8,82.10^{-2}$	88,9
266⁺	$1,26.10^{-2}$	$7,37.10^{-3}$	-41,5
280⁺	$3,61.10^{-2}$	$4,20.10^{-2}$	16,3
F⁻	$1,86.10^{-1}$	$1,62.10^{-1}$	-12,9
S⁻	$1,38.10^{-2}$	$1,29.10^{-2}$	-6,5
Cl⁻	$7,68.10^{-3}$	$1,79.10^{-2}$	133,1
Br⁻	$3,18.10^{-2}$	$5,87.10^{-2}$	84,6

Tableau IV.7. Comparaison du rendement d'émission des fragments caractéristiques des deux principes actifs pour les deux échantillons hydraté et déshydraté.

D'autre part, du point de vue macroscopique, nous avons observé une différence de tenue mécanique des pastilles avec l'humidité, telle que l'excès de molécules d'eau a fragilisé la

cohésion des particules (figure IV.14). Du point de vue imagerie, l'image optique ne présente pas de différence notable ce qui n'est pas le cas de l'émission ionique comme le montrent les images et photographies de l'échantillon fortement hydraté ou déshydraté présentées ci-dessous. Une surface de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ a été analysée avec un faisceau de Bi_3^+ de 25keV d'énergie.

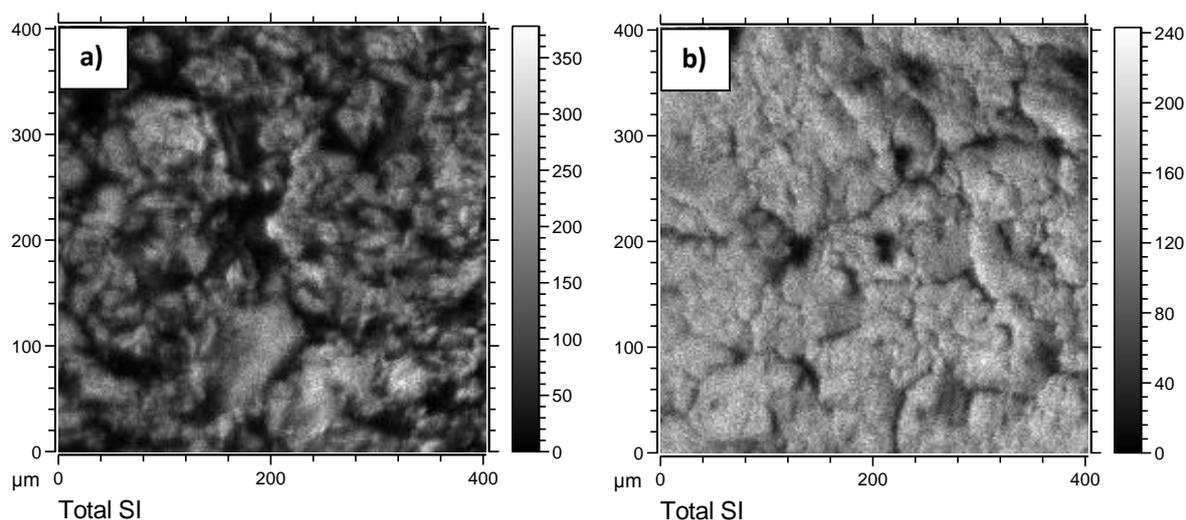


Figure IV.14. Emission ionique totale : a) Echantillon hydraté et b) Echantillon déshydraté.

De même, nous présentons les résultats d'émission pour les deux fragments moléculaires des deux principes actifs.

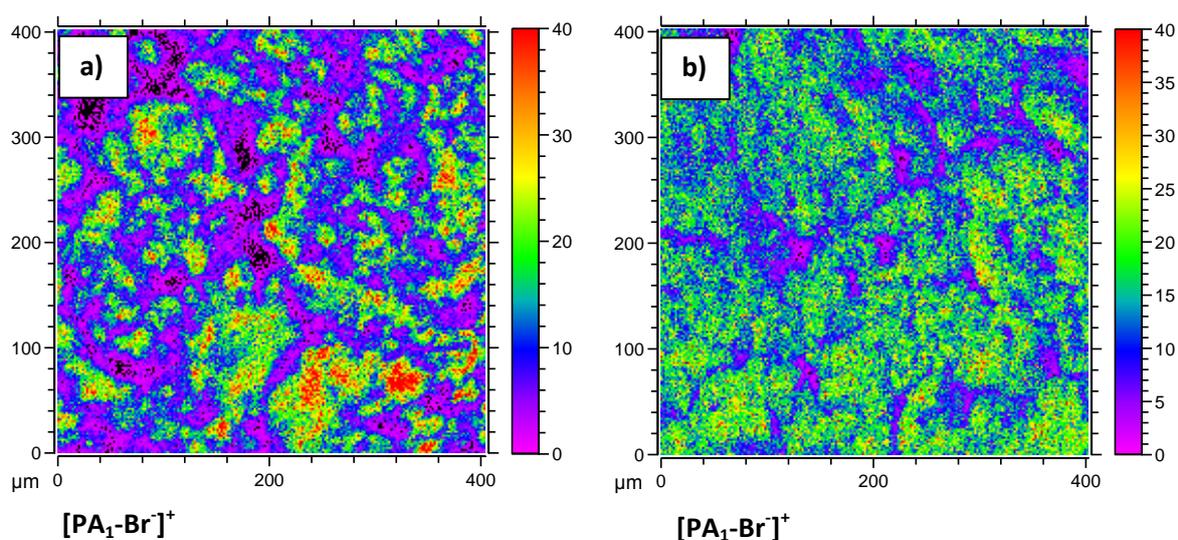


Figure IV.15. Emission ionique du fragment moléculaire du bromure de clidinium: a) Echantillon hydraté et b) Echantillon déshydraté.

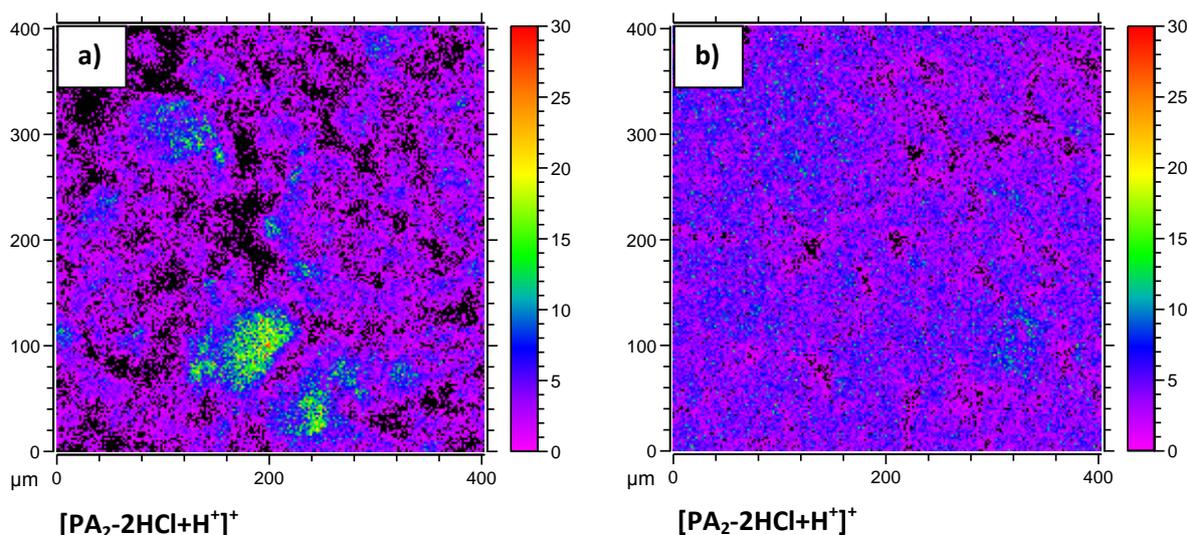


Figure IV.16. Emission ionique du fragment moléculaire du trifluopérazine dichloré » :
 a) Echantillon hydraté et b) Echantillon déshydraté.

Les figures IV.15 et IV.16 ci-dessus montrent que l'humidité change la distribution des molécules des deux principes actifs et principalement pour le trifluopérazine dichloré ; en effet, son fragment moléculaire $[PA_2-2HCl+H]^+$ distribué de façon homogène pour l'échantillon soumis à une très faible humidité sera plus localisé dans des régions de forte émission après mise sous forte humidité. Une explication réside dans le fait que le trifluopérazine dichloré PA_2 a une tendance hydrophobe donc en présence d'environnement très humide, les molécules de trifluopérazine dichloré ont tendance à s'agglomérer ensemble.

1.1.6. Homogénéité en 2D

1.1.6.1. Homogénéité du dépôt

L'homogénéité du dépôt est un point important pour la quantification. Elle est indispensable pour les liquides déposés sur un support aussi bien que pour les échantillons sous forme solide. Dans le dernier cas, l'homogénéité est liée à la granulométrie des poudres qui doit être aussi contrôlée^{156,157} afin d'obtenir une distribution des différents constituants équivalente en tout point du mélange pour que n'importe quelle surface analysée soit représentative de tout l'échantillon et du mélange.

Dans le cas des solutions déposées il est possible d'obtenir une bonne à parfaite homogénéité comme le montrent les images de fragments caractéristiques des PAs analysés (figure IV.17).

¹⁵⁶ The importance of particle size to the pharmaceutical industry is widely recognized and this is reflected in that particle size analysis is a commonplace activity. N.A. Orr, Anal. Proc. 19 (1982), 368-370.

¹⁵⁷ The degree of fineness of a powder is of utmost importance since the presence of very small particles can modify the cohesive properties of the powder. M.M. Traisnel, Pharm. Acta Helv. 53 (1978), 236-240.

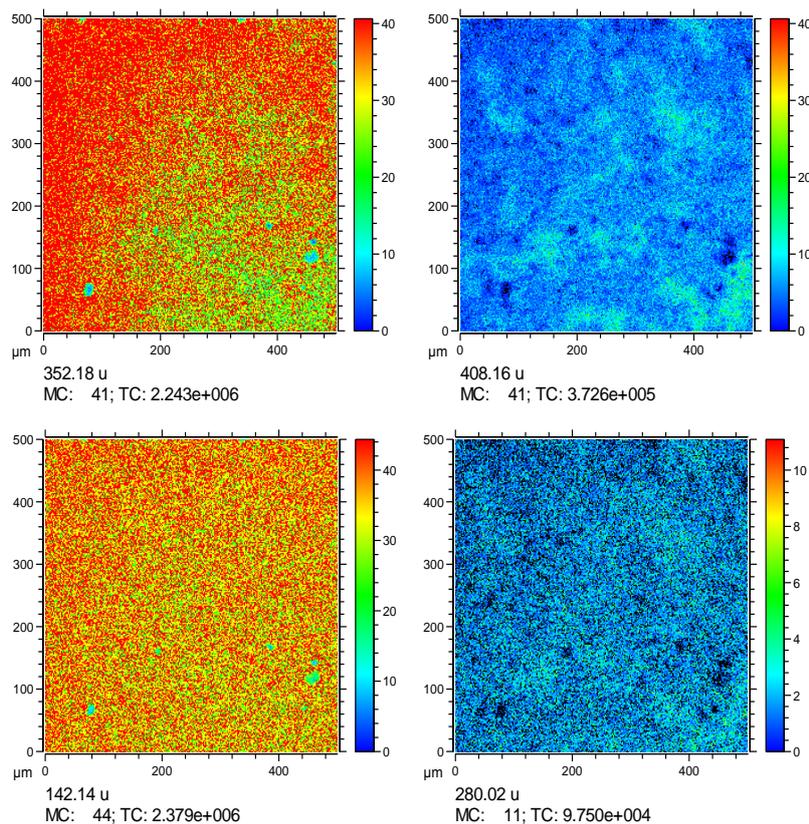


Figure IV.17. Emission ionique de quelques fragments caractéristiques des deux principes actifs : $[PA_1-Br]^{+}$, $[PA_2-2HCl+H]^{+}$, 142^{+} et 280^{+} pour un mélange « 50%PA₁, 50% PA₂ » dans l'éthanol pur, déposé sur un substrat d'or et analysé par un faisceau de bismuth Bi_3^{+} de 25 keV (dose d'analyse est de 3.5×10^8).

1.1.6.2. Homogénéité de la poudre compressée

Dans les figures suivantes nous présentons les images d'émission positive et négative de quelques fragments caractéristiques des deux principes actifs et d'excipients pour un échantillon de médicament FludiniumTM commercial sous forme de poudre compressée sans homogénéisation (figure IV.18 et IV.19) et avec une bonne homogénéisation (figure IV.20) établie en suivant le protocole de préparation décrit dans le chapitre II.

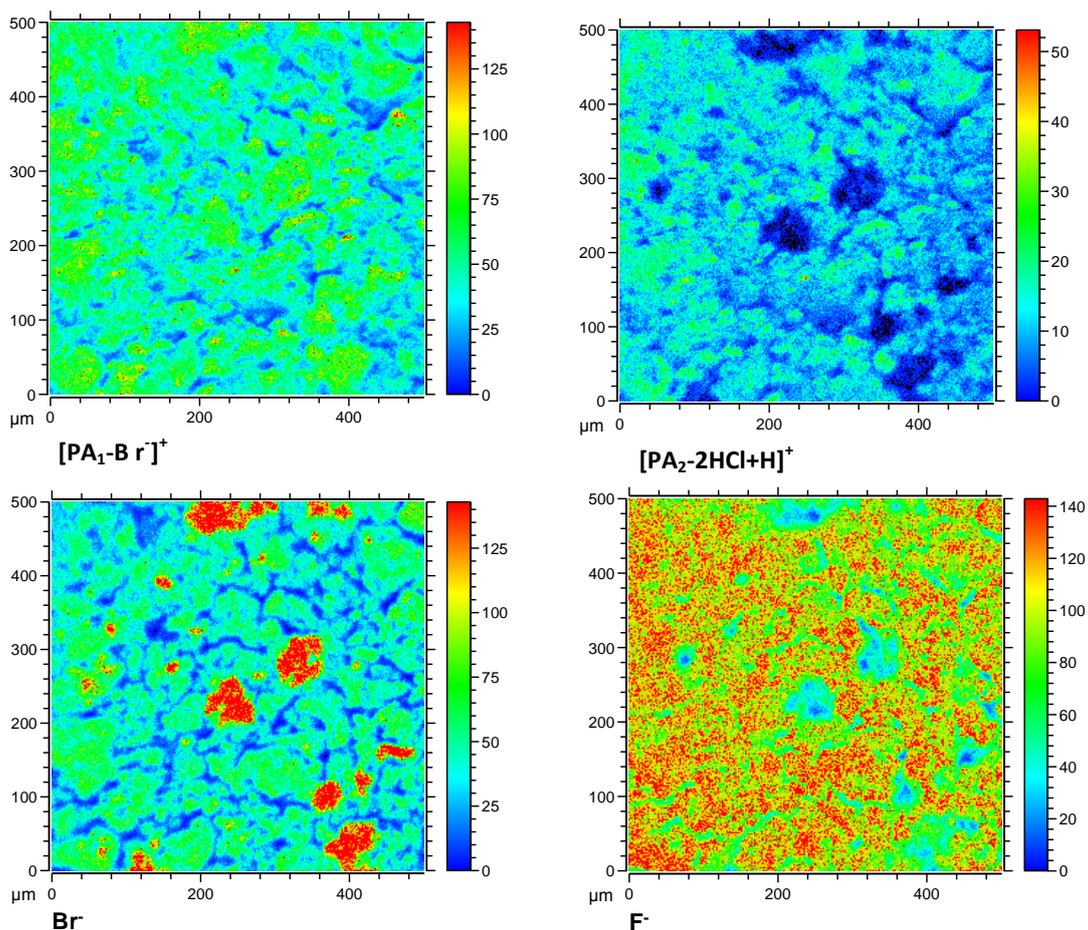


Figure IV.18. Emission ionique de quelques fragments caractéristiques des deux principes actifs sans homogénéisation : $[PA_1-Br]^+$, $[PA_2-2HCl+H]^+$, Br^- et F^- .

Dans les figures IV.18 et IV.19 correspondant à l'analyse de la poudre de FludiniumTM sans homogénéisation, nous remarquons une hétérogénéité d'émission des fragments caractéristiques avec des points de forte émission du fragment moléculaire de bromure de clidinium $[PA_1-Br]^+$ et de son hétéroatome Br^- qui sont simultanément des points de faible émission des fragments caractéristiques de l'autre principe actif ($[PA_2-2HCl+H]^+$ et F^-). Un autre facteur complique l'analyse d'un médicament parce que le mélange contient, outre les principes actifs, plusieurs types d'excipients. Sur la figure IV.19 ci-dessous sont présentés quelques fragments caractéristiques d'excipients identifiés (HSO_4^- et le fragment de lauryl sulfate de sodium $[SLS-Na^+]$) ou non (165^+ et 306^+). Parmi ces fragments d'excipients certains ont la même distribution d'émission que l'un des deux principes actifs et d'autres en différent totalement. Cette diversité de constituants met l'accent sur l'homogénéisation qui est une étape indispensable pour l'analyse et surtout pour la quantification.

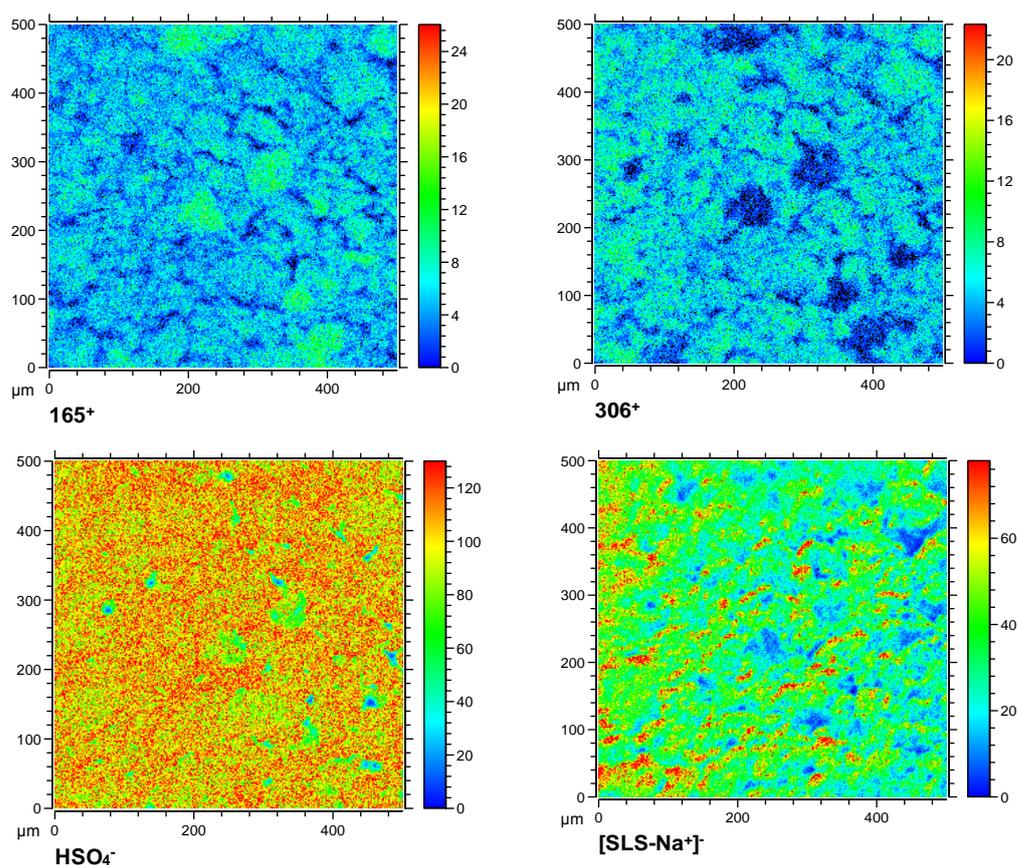


Figure IV.19. Emission ionique de quelques fragments des excipients du FludiniumTM sans homogénéisation.

Sur la figure IV.20 sont présentés les résultats d'analyse d'un échantillon bien homogénéisé (protocole chapitre II) en émission positive pour les fragments moléculaires des deux principes actifs sur une surface de 1.5*1.5 mm² tel que l'effet d'hétérogénéité de l'émission visible précédemment (surface 500*500μm) a disparu en suivant la bonne procédure d'homogénéisation.

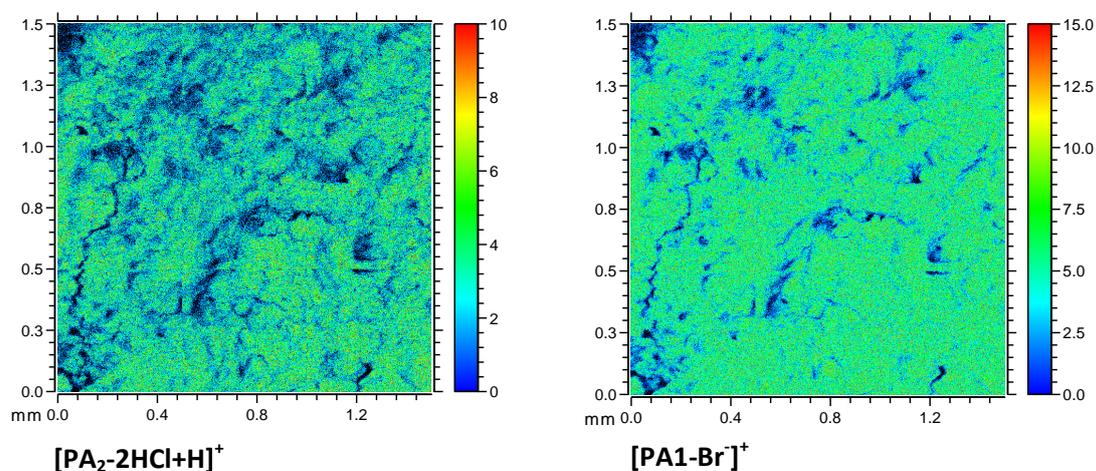


Figure IV.20. Emission ionique des fragments moléculaires des deux principes actifs après homogénéisation : $[PA_1 - Br^-]^+$ et $[PA_2 - 2HCl + H]^+$.

1.1.7. Homogénéité des poudres en profondeur

L'analyse de l'émission ionique des poudres et de tous les échantillons présente une difficulté car elle ne concerne que les premiers nanomètres de matière. L'analyse de la surface présente des différences importantes pour des échantillons semblables, la question est qu'en est-il dans le volume ? Cette réponse va être apportée par la possibilité d'analyser en 3D des échantillons grâce aux agrégats d'argon (voir chapitre III). En premier lieu les expériences de profil d'émission ont été réalisées sur des échantillons de poudres compactées des deux principes actifs purs (bromure de clidinium « PA₁ » et trifluoperazine dichloré « PA₂ ») et ensuite sur le médicament commercial FludiniumTM sans préparation. Les expériences sont effectuées en utilisant des agrégats d'argon Ar₁₈₀₀⁺, de 9.5 nA d'intensité et de 10 keV d'énergie comme faisceau de pulvérisation sur une surface de 700*700 μm² tandis que l'analyse est réalisée sur une surface de 400*400 μm² avec un faisceau de Bi₃⁺ de 0.18 pA d'intensité et de 25 keV d'énergie. Le flux d'électrons est nécessaire afin d'éliminer l'effet de charge de surface. Comme il est indiqué dans le chapitre III celui-ci a un effet sur les rendements d'émission ionique, donc l'effet du flux d'électrons est étudié en suivant l'évolution en émission positive des fragments caractéristiques des échantillons en fonction du temps d'analyse en présence de flux d'électrons, le réglage de la valeur du réflecteur étant réalisé automatiquement.

1.1.7.1. Bromure de clidinium

- *Effet du flux d'électrons*

L'effet du flux d'électrons sur le bromure de clidinium est suivi sur l'émission de ses fragments moléculaire [PA₁-Br]⁺ (m/z = 352⁺) et caractéristique m/z = 142⁺. Le réflecteur est réglé à -223 V sur une surface de 500*500 μm². La figure IV.21 représente l'évolution des fragments de masses 142⁺ et 352⁺ au bout de 500 secondes d'analyse.

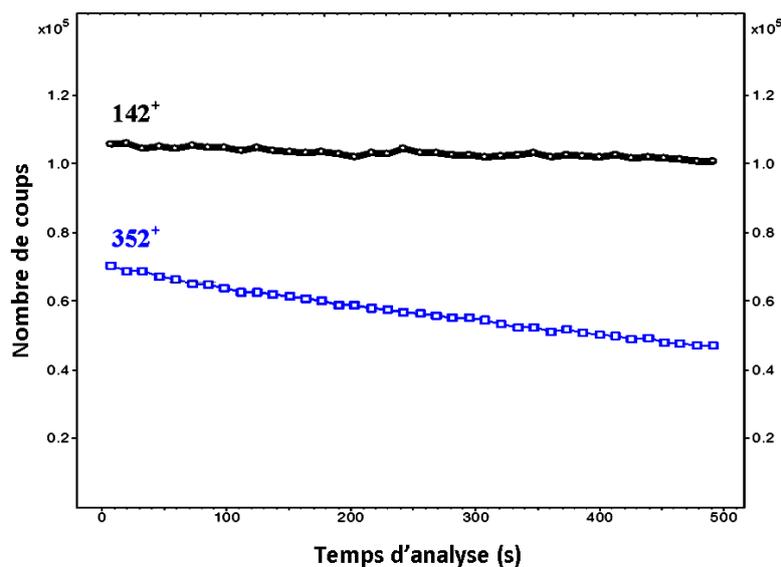


Figure IV.21. Effet du flux d'électrons sur l'émission des fragments caractéristiques du bromure de clidinium 142⁺ et 352⁺ pendant 500 secondes d'analyse.

Le fragment moléculaire $[PA_1-Br]^+$ illustré par la courbe bleue présente une diminution d'émission de 33% alors que son fragment caractéristique 142^+ (courbe noire) n'est pas trop affecté par le flux d'électrons et diminue seulement de 5 %.

- *Pulvérisation par les agrégats d'argon*

L'évolution des rendements d'émission des fragments 142^+ et $[PA_1-Br]^+$ du bromure de clidium en fonction du temps de pulvérisation est illustrée sur la figure IV.22. Ces deux fragments suivent la même évolution durant les 225 secondes de pulvérisation. Leurs émissions présentent une augmentation jusqu'à 50 s de pulvérisation avant d'atteindre un plateau jusqu'à 175 secondes ou une légère augmentation apparaît qui peut être due à une variation du faisceau d'argon. Cette augmentation, pour un échantillon pur, pourra s'expliquer par l'effet de la granulométrie de la surface. A noter que dans la procédure d'analyse en profondeur, le flux d'électrons n'a aucun rôle de dégradation comme c'est le cas de la figure IV.21 ci-dessus ce qui peut s'expliquer par le fait que le flux d'électrons est activé seulement pendant la pulvérisation et n'intervient pas dans l'analyse (cf. chapitre II).

L'augmentation de l'émission du $[PA_1-Br]^+$ (courbe bleue) dès la première seconde de pulvérisation montre la nécessité de quelques secondes de nettoyage de contaminations possibles afin d'améliorer l'émission.

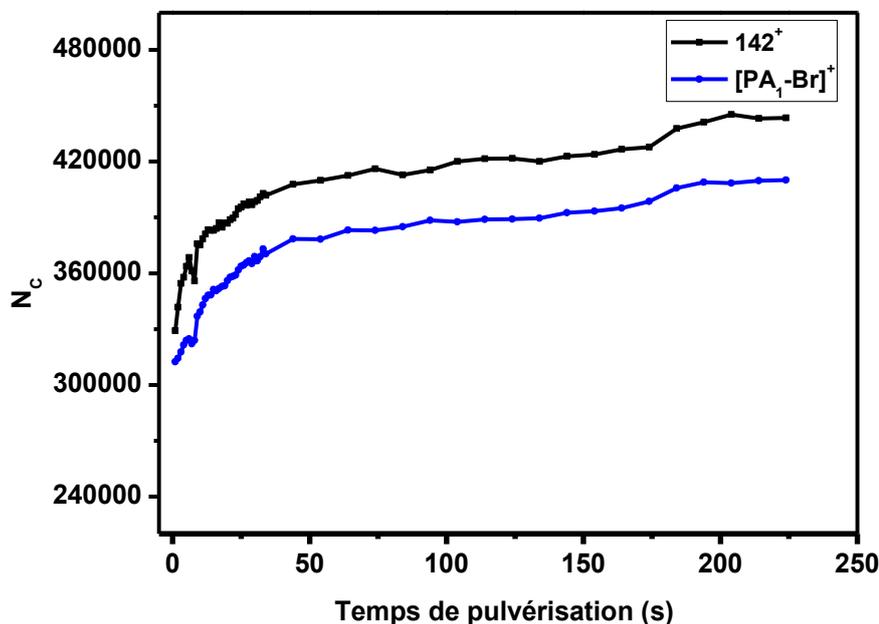


Figure IV.22. Profil en profondeur des fragments caractéristiques du bromure de clidium pur 142^+ et $[PA_1-Br]^+$.

1.1.7.2. Trifluopérazine dichloré

- *Effet du flux d'électrons*

Le suivi de l'effet du flux d'électrons sur l'échantillon de trifluopérazine dichloré pur est effectué sur ses fragments moléculaire $[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$ de masse $m/z = 408^+$ et caractéristiques $m/z = 248^+$, 266^+ et 280^+ . Le réflecteur est réglé à -160 V sur une surface de $500 \times 500\ \mu\text{m}^2$.

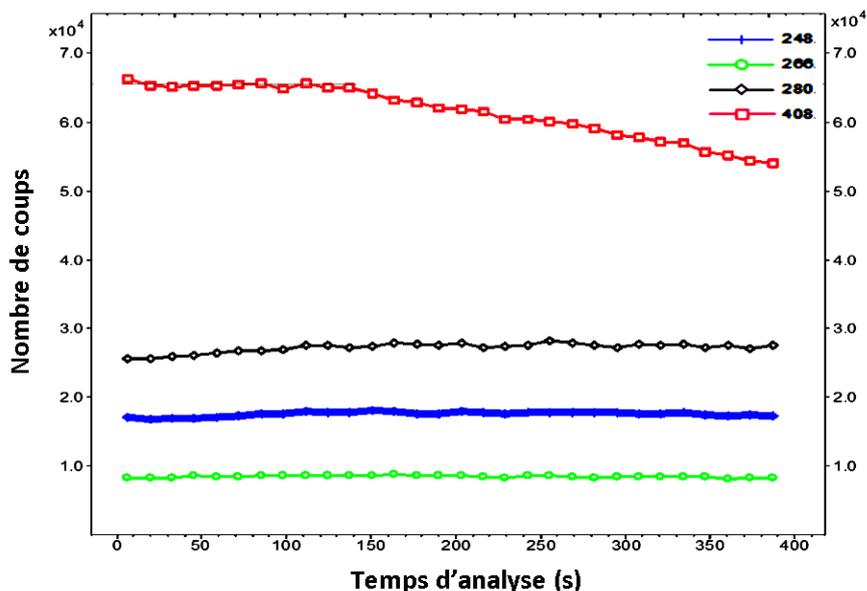


Figure IV.23. Effet du flux d'électrons sur l'émission des fragments caractéristiques du trifluopérazine dichloré ($m/z = 248^+$, 266^+ , 280^+ et 408^+) pendant 400 secondes d'analyse.

La figure IV.23 montre une diminution dans ce cas de l'émission du fragment moléculaire ($[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$) de 18.5 % mais une augmentation de l'ordre de 8 % (7.83%) pour son fragment principal de masse $m/z = 280^+$. Il est remarquable que les deux autres fragments soient quasi constants durant les 400 secondes d'analyse (+0.68% pour 248 et -2.77% pour le 266).

- *Pulvérisation par les agrégats d'argon*

Les profils en profondeur des fragments moléculaire et caractéristiques du trifluopérazine dichloré sont présentés sur la figure IV.24. Le rendement d'émission des différents fragments augmente dès les premières secondes de pulvérisation comme pour le bromure de clidinium. Le fragment moléculaire $[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$ diminue de 16 % après 170 secondes de pulvérisation. Les autres fragments présentent une décroissance identique (entre 15 et 16%).

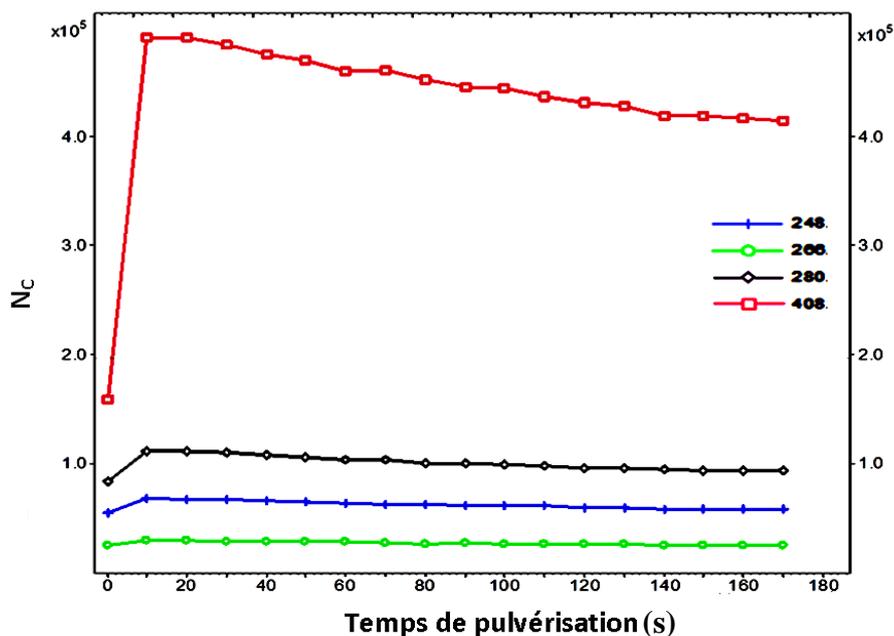


Figure IV.24. Profil en profondeur des fragments caractéristiques du trifluopérazine dichloré : 248⁺, 266⁺, 280⁺ et 408⁺.

Le trifluopérazine ne présente pas la même évolution sous le faisceau d'argon, que le bromure de clidinium actuellement il est difficile de trouver des explications concernant ces comportements.

1.1.7.3. FludiniumTM

- *Effet du flux d'électrons*

L'échantillon du médicament commercial est suivi pendant 300 secondes d'analyse en présence du flux d'électrons avec une tension de -269 V sur le réflecteur. Les fragments moléculaires des deux principes actifs présentent la même pente d'évolution (-30% pour 352⁺ et -26% pour 408⁺). La plupart des fragments caractéristiques d'excipients, tel que Si⁺, Mg⁺, CH₃O⁺, C₄H₅O⁺, C₄H₅O₂⁺, 336⁺ et 366⁺, n'évoluent pas durant l'analyse. Il est à noter qu'un fragment attribué au C₉H₁₈⁺ augmente de 19 % sous le flux d'électrons alors qu'un autre fragment de masse 105⁺ diminue de 9.4%.

- *Pulvérisation par les agrégats d'argon*

La figure IV.25 présente le profil en profondeur réalisé sur l'échantillon de FludiniumTM en mode d'émission positive où une augmentation de l'émission de tous les ions après les deux premières secondes de pulvérisation est observée. Cette augmentation est très différente pour les ions des principes actifs et les ions provenant des excipients. Pour les PAs il est brusque et suivi d'une décroissance rapide et différente suivant le principe actif, alors que l'émission des

ions caractéristiques des excipients augmente « lentement » pendant les 10 premières secondes de pulvérisation pour atteindre un plateau.

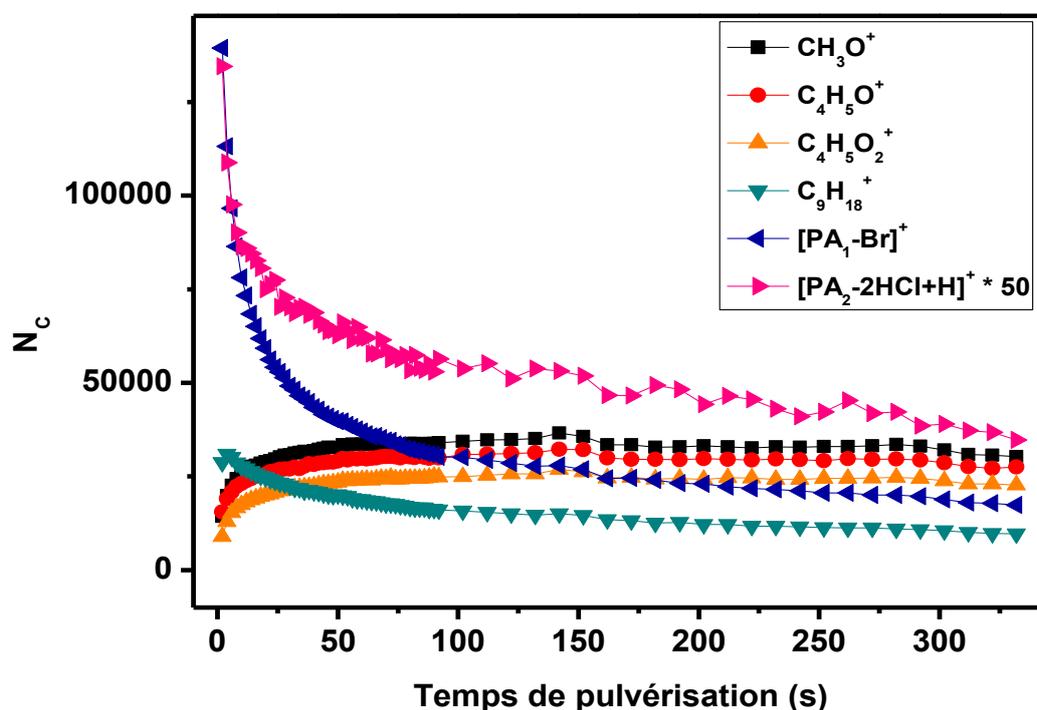


Figure IV.25. Profil en profondeur de quelques fragments caractéristiques des principes actifs ($[\text{PA}_1\text{-Br}]^+$ et $[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$) et des excipients (CH_3O^+ , $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$ et $\text{C}_9\text{H}_{18}^+$) du Fludinium™.

Ces fragments décroissent de la même manière jusqu'à 10 secondes puis les pentes de décroissance des deux fragments moléculaires changent ; le second $[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$ diminue moins rapidement que le premier principe actif ($[\text{PA}_1\text{-Br}]^+$) qui conserve la même pente plus rapide avant que celle-ci diminue à son tour pour que l'évolution des deux PAs soit similaire au bout de 100 secondes et conserve un rapport constant en profondeur. Durant la première partie de décroissance, le rapport des fragments moléculaires des deux principes actifs ($R = \frac{[\text{PA}_1\text{-Br}]^+}{[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+}$) diminue d'un facteur 4 et cette décroissance reproduit l'évolution différente des deux PAs. La figure suivante présente ce rapport et aussi les rapports de chaque ion moléculaire et d'un fragment caractéristique (figure IV.26). Ces deux derniers rapports montrent une différence notable entre les deux PAs, le bromure de clidinium est moins fragmenté à la surface que dans le volume et l'évolution de la pente observée sur la figure IV.25 précédente est corrélée à l'évolution de ce rapport fragment/ion moléculaire. Par contre pour le second principe actif ce rapport fragment/ion moléculaire est quasi constant il décroît légèrement continûment.

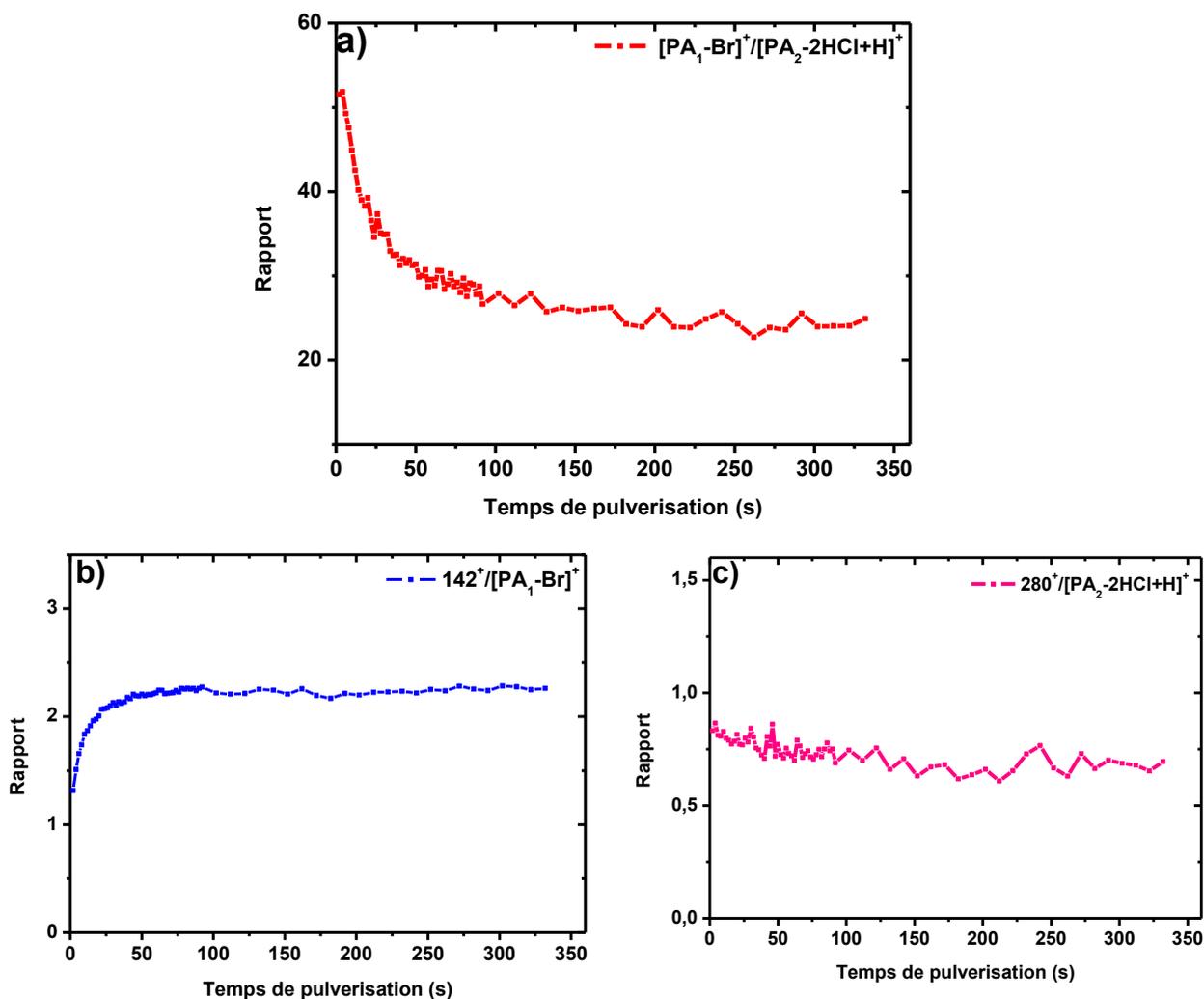


Figure IV.26. Evolution en fonction du temps de pulvérisation : a) présente l'évolution du rapport des fragments moléculaires des deux principes actifs ($[PA_1-Br]^+ / [PA_2-2HCl+H]^+$), b) et c) présentent les rapport de chaque ion moléculaire et d'un fragment caractéristique ($142^+ / [PA_1-Br]^+$ et $280^+ / [PA_2-2HCl+H]^+$).

Une information importante est fournie par le profil des ions présenté sur la figure IV.27 suivante qui montre les distributions ioniques des fragments moléculaires des deux principes actifs. En surface il y avait une couche de bromure de clidinium avec des grains. L'émission du trifluopérazine dichloré possède la même répartition mais avec une faible émission. Sous cette surface il ne reste que les zones considérées comme des grains qui sont fortement émissifs et qui s'apparentent à des mélanges de PAs quasi purs ; dans le volume, ce rapport est proche du rapport des rendements de ces mélanges purs correspondant à un mélange de 71 et 29%.

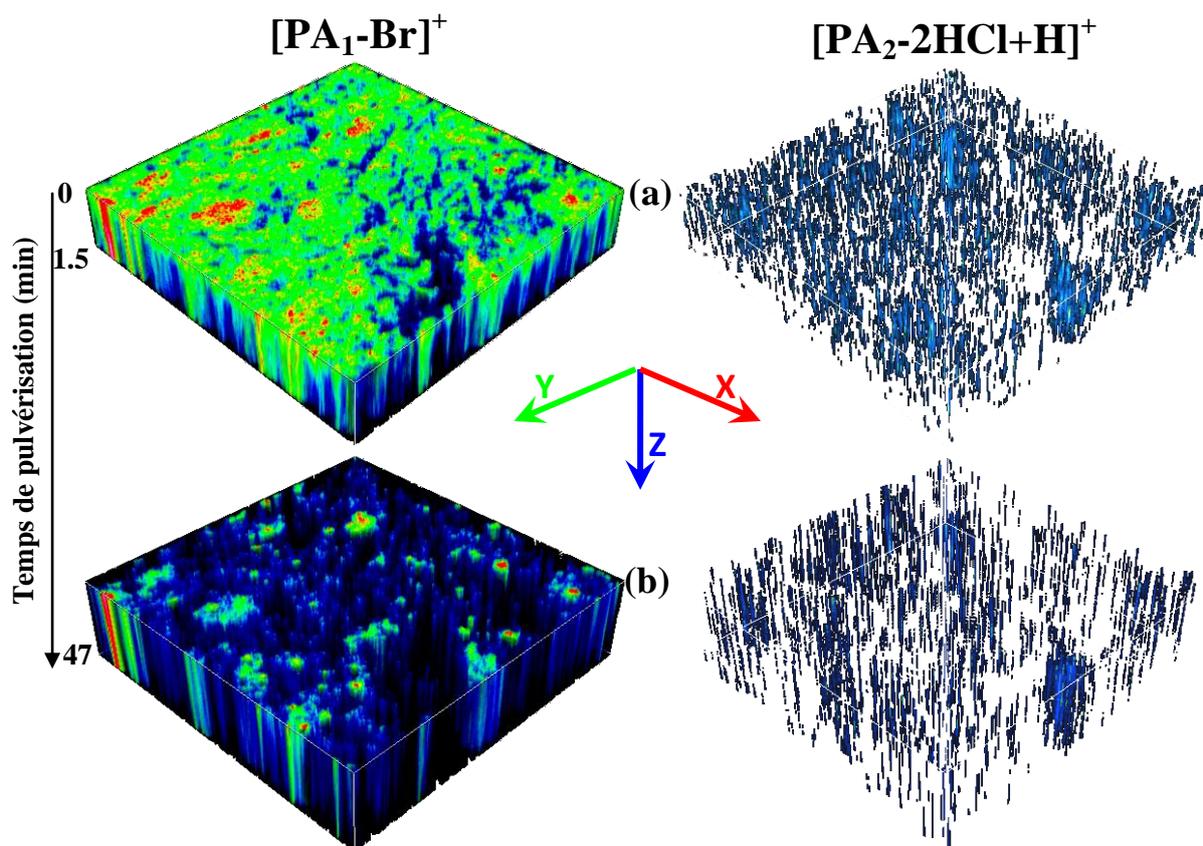


Figure IV.27. Emission ionique des fragments moléculaires des deux principes actifs ($[PA_1-Br]^+$ et $[PA_2-2HCl+H]^+$) : a) pendant 92 s de pulvérisation, b) entre 92 s et 45 minutes de pulvérisation.

En ce qui concerne les quelques fragments d'excipients qui sont identifiés en mode d'émission positive, comme le magnésium (hétéroatome qui a pour origine le talc ($Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$) ou le stéarate de magnésium utilisés tous deux comme lubrifiants) et le silicium (qui peut provenir du talc, de la silice (SiO_2) ou des silicates) possèdent des distributions d'émission analogues en surface (figure IV.28) et en profondeur. Les autres petits fragments d'excipient déjà cités ci-dessus possèdent une même distribution d'émission, comme celle du $C_4H_5O_2^+$ présentée comme exemple sur la figure IV.28.

Afin de vérifier la distribution des principes actifs dans les excipients, ce dernier fragment a été choisi pour faire la comparaison de sa distribution d'émission ionique avec celle du fragment moléculaire du bromure de clidinium, le résultat est montré sur la figure IV.29 ci-dessous.

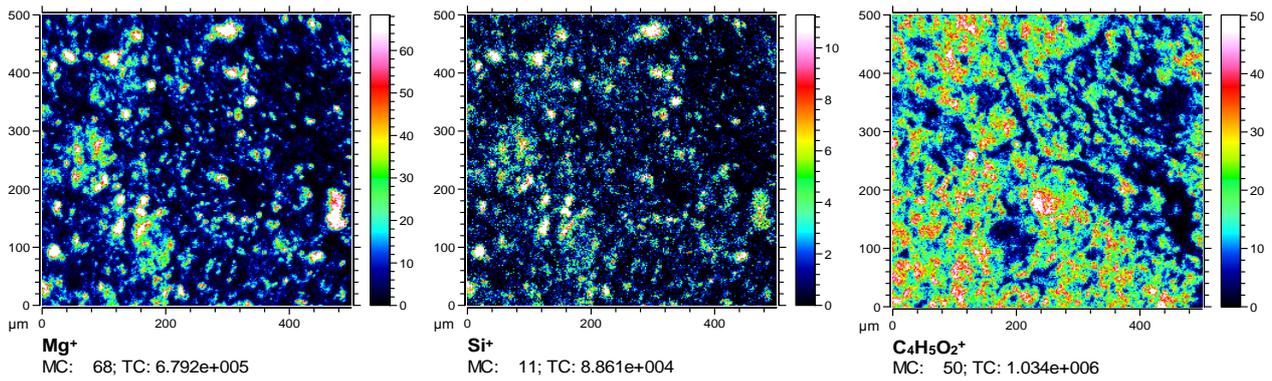


Figure IV.28. Emission ionique de quelques fragments d'excipients en émission positive : Mg^+ , Si^+ et $C_4H_5O_2^+$.

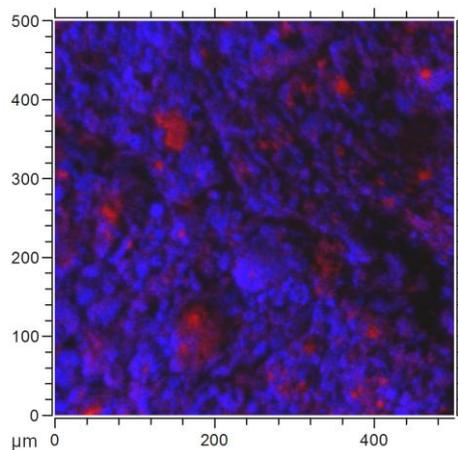


Figure IV.29. Superposition des émissions ioniques du fragment moléculaire du bromure de clidinium ($[PA_1-Br]^+$) en rouge et d'un fragment d'excipient ($C_4H_5O_2^+$) en bleu.

Sur cette figure, l'émission du $[PA_1-Br]^+$ est représentée par la couleur rouge alors que celle du $C_4H_5O_2^+$ est bleue. Cette superposition montre des zones de micro agglomération du bromure de clidinium (et évidemment de trifluoperazine dichloré qui a les mêmes points d'émission que PA_1) d'où il est préférentiellement émis (zones rouges) avec absence d'émission de l'excipient. D'autres zones présentent une co-émission de PA_1 et d'excipient (Violet) et d'autres seulement d'excipient.

Ces résultats sont à comparer avec une poudre de Fludinium™ qui a été séchée et rebroyée et mélangée par deux fois avant d'être analysée. Malgré cette procédure il faudra pour chaque mesure s'assurer de la qualité de la pastille par une pulvérisation au canon à argon. Il faut noter qu'une analyse en plusieurs points de la surface est aussi un test important car dans le cas de cette analyse les écarts entre différentes régions atteignaient pour le rapport $R =$

$$\frac{[PA_1-Br]^+}{[PA_2-2HCl+H]^+} \text{ un facteur 3.}$$

1.2. Résultats pour les solutions déposées

Nous avons débuté nos analyses en suivant la méthode des solutions liquides issue des analyses de chromatographie. Mais bien que les techniques chromatographiques soient des techniques d'analyse de routine dans le contrôle de produits pharmaceutiques, il faut maîtriser beaucoup de paramètres tels que la stabilité des solutions, le temps d'extraction, le pH de la phase mobile et sa composition, le débit, la composition et la longueur de la colonne, le choix de la phase stationnaire et de l'éluant, la température, etc.... Une autre complication s'ajoute, pour ces types de techniques, c'est la purification du médicament qu'il est difficile d'accomplir en une seule étape d'où la grande probabilité de sa décomposition durant les différentes étapes. En se basant sur ces limitations et complications, dans une première approche, il a été proposé d'analyser le médicament en passant par une phase liquide mais avec le minimum de préparation. Ceci a permis de réduire les différentes étapes de préparation à une simple dissolution dans de l'éthanol. Pour ces analyses, comme mentionné plus haut, nous avons utilisé l'or comme support pour les dépôts et l'éthanol pur comme solvant pour dissoudre les poudres.

1.2.1. Spectres d'émission positive et négative des deux principes actifs purs.

Les figures IV.30 et IV.31 présentent une superposition des spectres de masse en émission positive et négative respectivement pour les deux principes actifs purs : bromure de clidinium et trifluopérazine dichloré, les structures de leurs fragments caractéristiques étant incluses dans la figure IV.30.

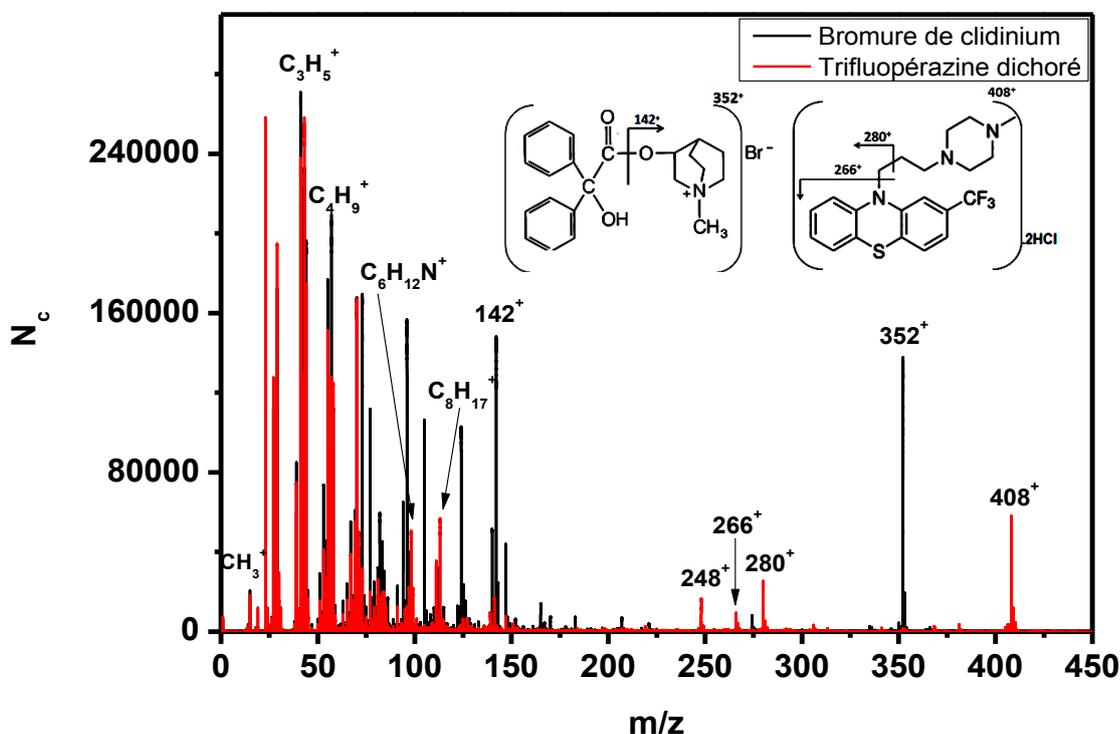


Figure IV.30. Superposition des spectres d'émission positive du bromure de clidinium (en noir) et du trifluopérazine dichloré (en rouge).

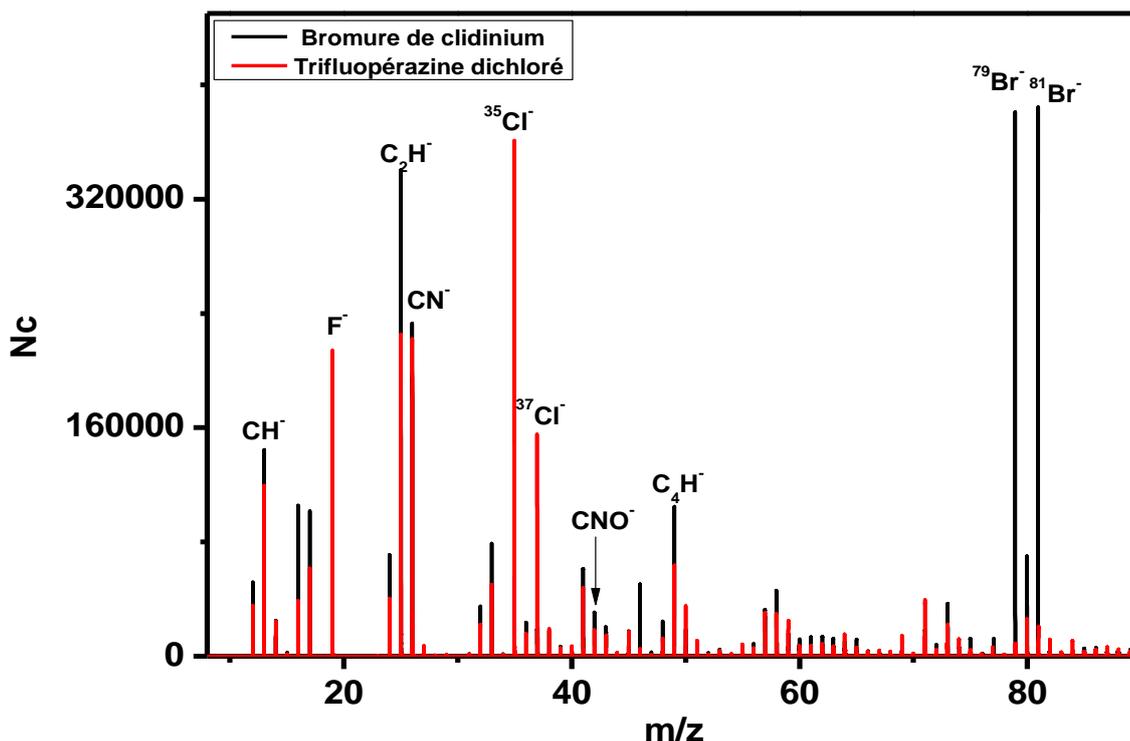


Figure IV.31. Superposition des spectres d'émission négative du bromure de clidinium (en noir) et du trifluopérazine dichloré (en rouge).

Les fragments caractéristiques du bromure de clidinium sont 352^+ , 142^+ et Br^- alors que ceux du trifluopérazine dichloré sont 408^+ , 280^+ , 266^+ , 248^+ , Cl^- , S^- et F^- . D'autres fragments sont détectés tel que C_3H_5^+ , C_4H_9^+ , $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}^+$, $\text{C}_8\text{H}_{17}^+$ en émission positive et CH^- , C_2H^- , CN^- , CNO^- , C_4H^- en émission négative.

1.2.2. Courbes d'étalonnage des rapports des principes actifs purs pour les mélanges.

Dans cette partie, nous présentons les courbes d'étalonnages des mélanges de bromure de clidinium et de trifluopérazine dichloré purs sans excipients. Le protocole de préparation des échantillons a été décrit dans le chapitre II. Les résultats d'analyse des couches de $40\mu\text{l}$ déposées sur 1mm^2 de substrat d'or pour chaque mélange sont présentés dans les courbes ci-dessous. Pour chaque échantillon, nous avons analysé plusieurs régions (5 en moyenne) chacune de surface de $500*500\mu\text{m}^2$ avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ de 25 keV d'énergie et d'intensité autour de 0.55 pA.

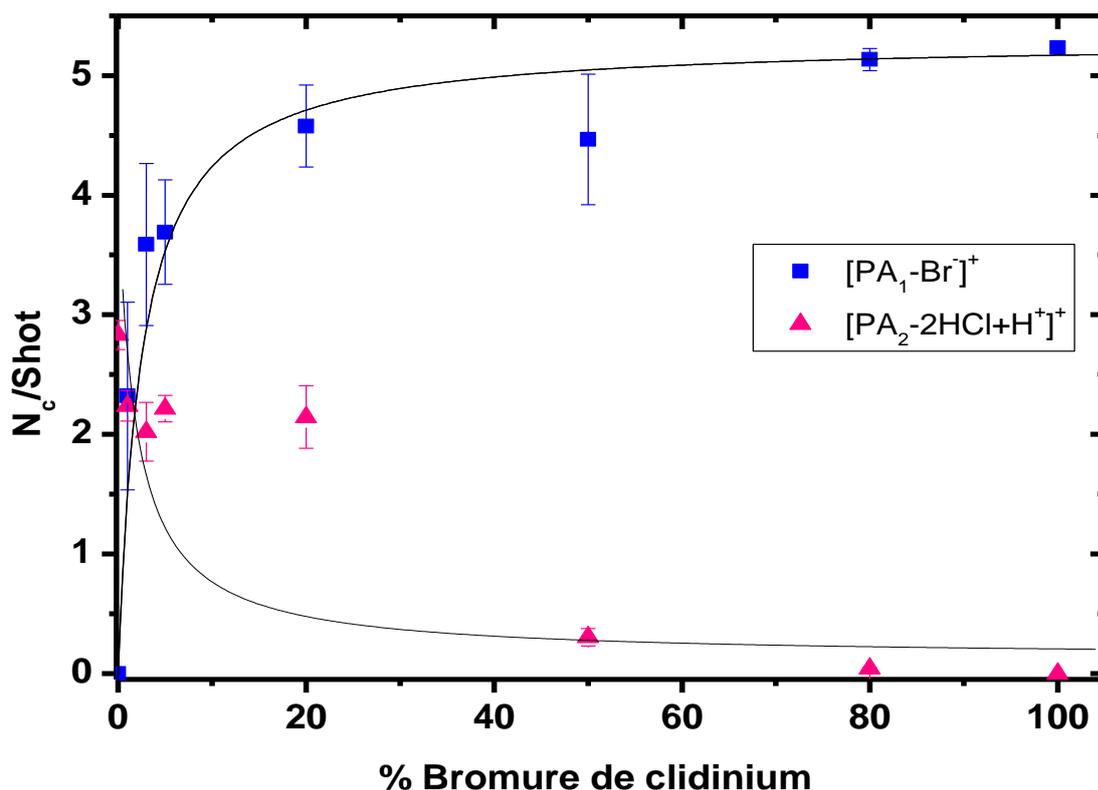


Figure IV.32. Variation des rendements d'émission des fragments moléculaires des deux principes actifs en fonction du pourcentage du bromure de clidinium dans le mélange.

La figure IV.32 illustre la variation des rendements des fragments moléculaires des deux principes actifs $[PA_1-Br]^+$ et $[PA_2-2HCl+H]^+$ en fonction du pourcentage du bromure de clidinium dans le mélange. Les résultats obtenus montrent que le rendement du fragment $[PA_1-Br]^+$ augmente brutalement dès quelques pourcents du bromure de clidinium. La valeur de rendement atteint dans les conditions standards 2 ions par impulsion avant d'atteindre la saturation pour un pourcentage de 10% de PA_1 car les corrections de Poisson sont difficilement applicables pour près de 5 ions par impulsion ; le problème dans cette zone qui est une zone d'intérêt pour le médicament est l'homogénéité du dépôt qui avec cette variation et ces rendements élevés conduit à des erreurs systématiques de 20 à 30 %. Les grandes barres d'erreur reportées sur la figure sont dues à l'inhomogénéité des dépôts liée à l'interaction entre les molécules des deux principes actifs entre eux et avec le substrat qui est une limitation importante pour cette approche.

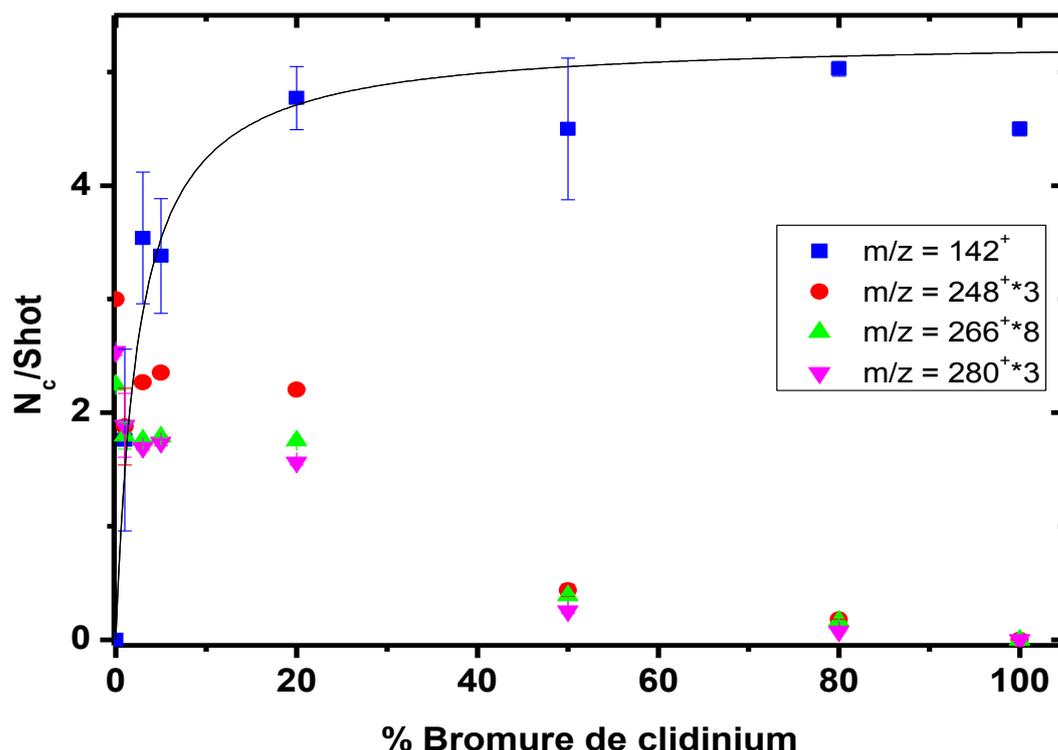


Figure IV.33. Variation des rendements d'émission des fragments caractéristiques des deux principes actifs en fonction du pourcentage du bromure de clidinium dans le mélange.

La figure IV.33 montre que le fragment $m/z = 142^+$ caractéristique du bromure de clidinium suit la même évolution que son fragment moléculaire $([PA_1-Br]^+)$. De même, les fragments caractéristiques du trifluopérazine dichloré $m/z = 248^+$, 266^+ et 280^+ se comportent de la même manière que leur fragment moléculaire $[PA_2-2HCl+H]^+$ avec les mêmes limitations dues à la forte dépendance des rendements du rapport entre les deux principes actifs

La figure IV.34 ci-dessous illustre les variations de rendement des hétéroatomes des deux principes actifs toujours en fonction du pourcentage du bromure de clidinium dans le mélange. Nous remarquons que le brome conserve la même variation que son principe actif (PA_1) avec une saturation d'émission observée à partir de 10%. Alors que le fluor et le soufre appartenant au trifluopérazine dichloré varient quasi linéairement entre 20 et 80% du PA_1 dans la solution. Le rendement du chlore dépassant probablement la dizaine d'ions est complètement saturé jusqu'à un rapport de 20 % de bromure de clidinium dans les conditions de mesure. Ce résultat montre bien la limitation des corrections de Poisson indiquée dans le chapitre III, la correction est inopérante et nous avons une nouvelle saturation vers 5.5 ions par impulsion. Ensuite au-dessus de 30% le rendement du chlore décroît linéairement. L'utilisation des rendements des hétéroatomes avec un ajustement de l'intensité des ions primaires permettrait de déterminer le rapport relatif des deux principes actifs ; cette approche est intéressante mais les mesures par les techniques IBA sont plus rapides et ne nécessitent pas cette mesure, bien entendu quand les principes actifs possèdent tous des hétéroatomes et qu'il n'y a pas d'hétéroatomes équivalents dans les excipients.

D'autre part, nous observons que la variation de rendement du fragment moléculaire du trifluopérazine dichloré en émission négative est linéaire dans cet intervalle de concentration (20 et 80% du PA₁).

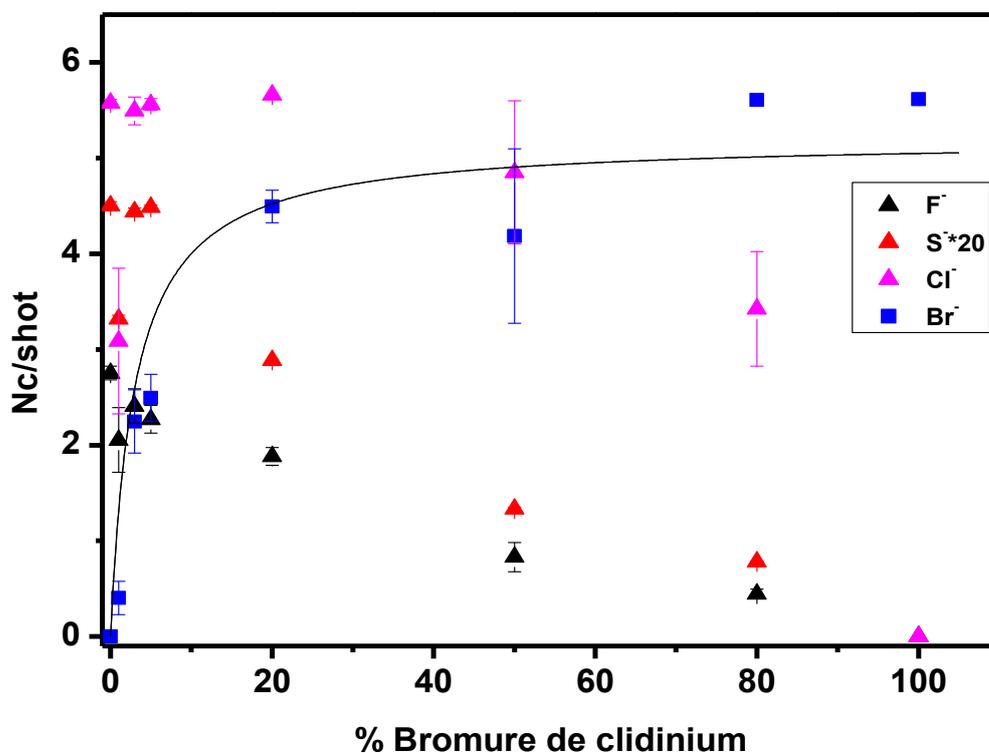


Figure IV.34. Variation du rendement d'émission des hétéroatomes caractéristiques des deux principes actifs en fonction du pourcentage du bromure de clidinium dans le mélange.

Ces résultats démontrent la difficulté d'obtenir une courbe d'étalonnage, celle-ci nécessiterait de coupler les ions négatifs pour le trifluopérazine dichloré et les fragments positifs pour les deux principes actifs avec une limitation à de faibles pourcentages qui est en accord avec les dosages du médicament. Mais, l'approche simple qui a été proposée pour analyser ce médicament en passant par une phase liquide avec le minimum de préparation, se heurte à un rendement d'émission trop important des principes actifs qui pour être évité nécessite une forte diminution de l'intensité des ions primaires de plus d'un facteur 10 pour obtenir une courbe d'étalonnage correcte, en particulier dans la zone de 0 à 10 % pour le bromure de clidinium, mais cette forte émission pour de faibles quantités de matière limite la précision sur la mesure par les erreurs systématiques introduites par l'inhomogénéité du dépôt. De plus la mesure des mêmes pourcentages du trifluopérazine dichloré est difficile car il est affecté par le mélange et est très faible. Ces difficultés plus le fait que la contribution des excipients ne soit pas évidente à prendre en compte car ceux-ci ne sont pas tous dissous dans l'éthanol ont conduit à effectuer des analyses en prenant les poudres comme échantillons ce qui est devenu notre but principal, afin de simplifier encore le plus possible le protocole expérimental et de diminuer les erreurs de préparation et le temps d'analyse.

1.3. Résultats pour les mélanges solides

1.3.1. Résultats pour les mélanges de principes actifs purs

L'étude est faite avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ de 25 keV d'énergie et de 0.55 pA d'intensité, le faisceau balayant en mode «aléatoire» plusieurs surfaces de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ dans le but d'avoir une analyse moyenne évitant les problèmes d'inhomogénéité. Ces analyses ont été faites sans flux d'électrons mais avec un réglage du potentiel du réflecteur qui évite toute influence sur les rendements des fragments caractéristiques comme il a été montré dans le chapitre III. La figure IV.35 présente les spectres d'émission positive et négative d'un mélange « 50%PA₁, 50%PA₂ » visualisant les fragments moléculaires ($[\text{PA}_1\text{-Br}]^+$, $[\text{PA}_2\text{-2HCl+H}]^+$, $[\text{PA}_1+\text{Br}]^-$, $[\text{PA}_2+\text{Br}]^-$) et caractéristiques des deux principes actifs (142^+ , 248^+ , 266^+ , 280^+ , S^- , Cl^- et F^-).

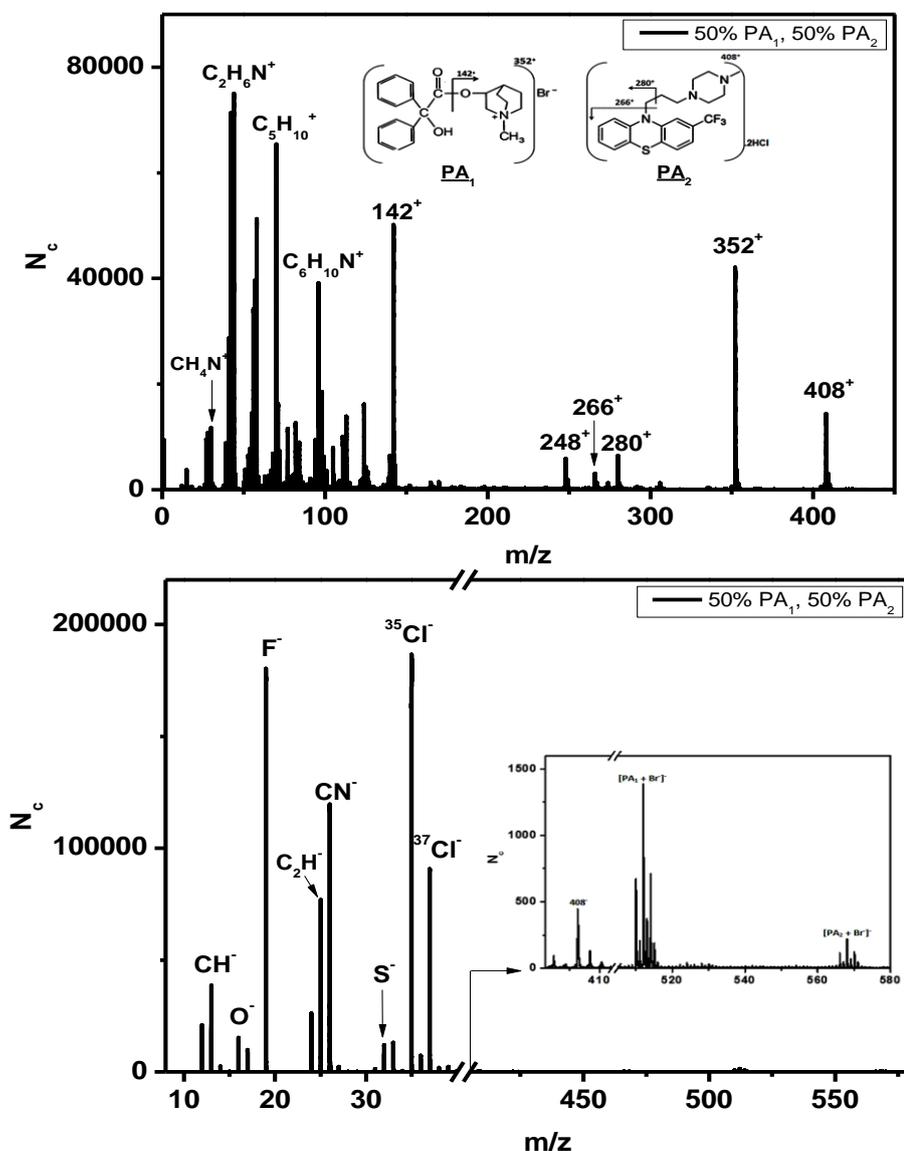


Figure IV.35. Spectres d'émission positive et négative d'un mélange « 50% PA₁, 50%PA₂ ».

Dans cette partie sont présentés les résultats d'études de différents mélanges de principes actifs purs sous forme solide sans excipients. Les rendements d'émission positive et négative obtenus pour les différents échantillons sont présentés ci-dessous.

1.3.1.1. Emission positive

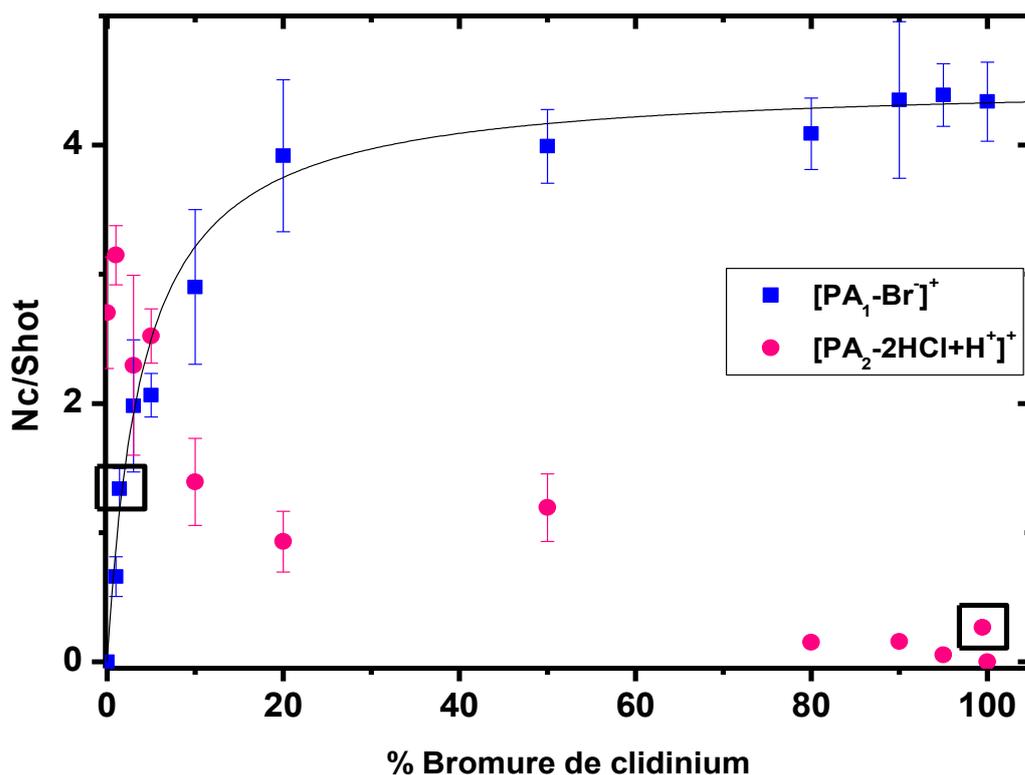


Figure IV.36. Variation du rendement d'émission des fragments moléculaires des deux principes actifs en fonction du pourcentage du bromure de clidinium dans le mélange.

La figure IV.36 présente les résultats d'émission des fragments moléculaires $[PA_1-Br]^+$ et $[PA_2-2HCl+H]^+$ en fonction du pourcentage du bromure de clidinium dans les échantillons étudiés. Nous observons la même dépendance en fonction du pourcentage de bromure de clidinium que dans le cas des dépôts précédents avec des rendements similaires mais les pentes sont plus faibles et la variation des fragments moléculaires $[PA_1-Br]^+$ et $([PA_2-2HCl+H]^+)$ entre 0 et 20% peut être utilisée pour une courbe d'étalonnage. Le domaine de pourcentage pour le contrôle des médicaments étant entre 0 et 10 %, l'ajustement des intensités du faisceau primaire dans cette zone permet d'obtenir une quasi linéarité des rendements avec le pourcentage du clidinium ou du trifluopérazine dichloré.

Comme notre but d'analyse est la quantification des principes actifs dans le médicament commercial « FludiniumTM », les rendements d'émission obtenus pour celui-ci ont été ajoutés sur les courbes de calibration des deux principes actifs purs et entourés par des carrés noirs.

Cet accord est surprenant, comme nous le verrons par la suite lors de l'incorporation des excipients. La limitation est actuellement la reproductibilité des mesures qui est toujours limitée par l'homogénéité des échantillons.

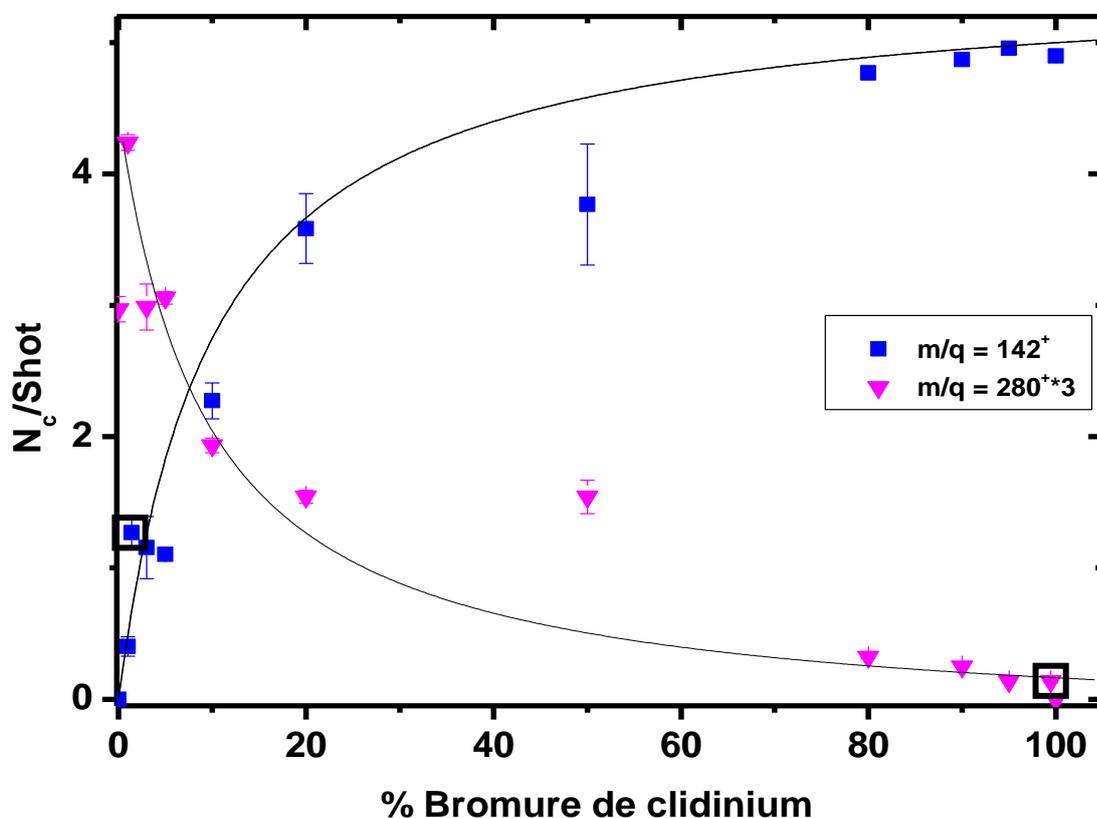


Figure IV.37. Variation du rendement d'émission des fragments caractéristiques 142^+ et 280^+ des deux principes actifs en fonction du pourcentage du bromure de clidinium dans le mélange.

Comme le montre la figure IV.37 ci-dessus, les fragments caractéristiques des deux principes actifs $m/z = 142^+$ et 280^+ se comportent de la même manière que leur fragment moléculaire. Ces deux courbes peuvent aussi de la même manière que précédemment être utilisées comme courbe étalon.

1.3.1.2. Emission négative

Dans le cas de l'émission négative, nous présentons les résultats du rendement d'émission du fragment $[\text{PA}_2\text{-2HCl}+\text{H}]^-$ du trifluopérazine dichloré (figure IV.38). L'évolution de ce fragment est quasi linéaire entre 0 et 90 % de trifluopérazine dichloré et croit non linéairement entre 90 et 100%, il est remarquable que le rendement d'émission pour un échantillon pur de ce principe actif soit inférieure à celle du mélange à 95% ce point étant reproductible. Aucune explication n'a été trouvée pour cet effet.

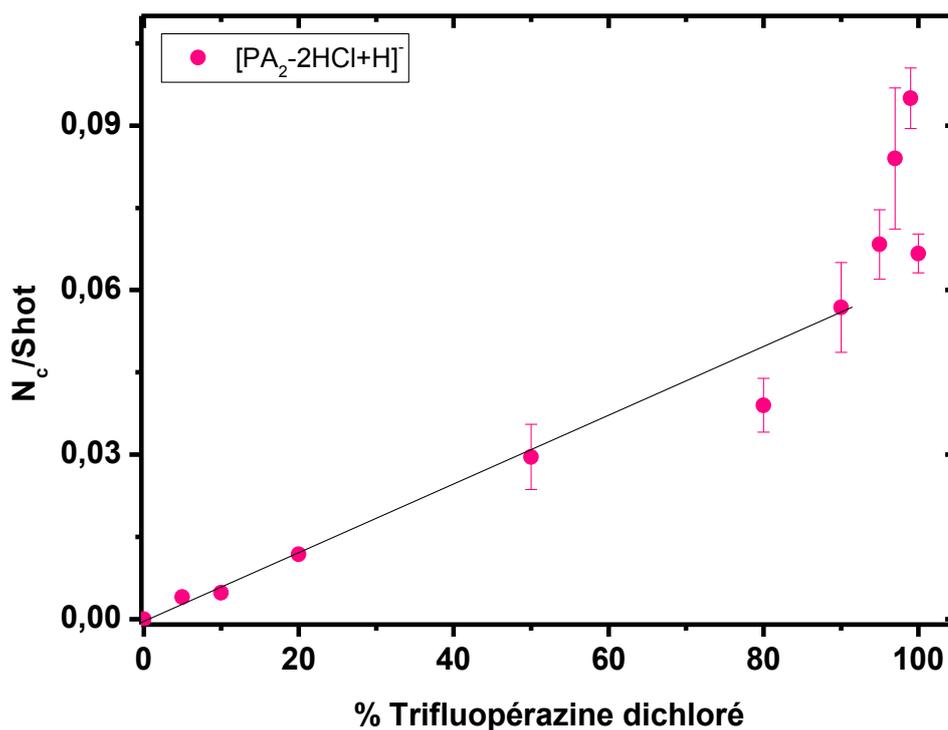


Figure IV.38. Variation du rendement d'émission du fragment moléculaire du trifluopérazine dichloré en fonction du pourcentage de celui-ci dans le mélange.

La variation des rendements d'émission des hétéroatomes en fonction du pourcentage de bromure de clidinium a été étudiée comme précédemment. Les résultats sont similaires à ceux des solutions déposées avec une augmentation des rendements pour tous ces ions et donc une saturation plus importante pour des conditions standards.

Comme dans le cas des solutions déposées avec ces échantillons solides la présence de doublets bromés a été observée il y a la molécule du bromure de clidinium avec un brome supplémentaire $[PA_1+Br]^-$ qui a déjà été observée précédemment mais ici apparaît un nouvel ion qui peut être attribué au second principe actif associé à deux bromes $[PA_2-2HCl+H+Br_2]^-$. Les pics correspondant à ces fragments sont illustrés dans les spectres de masse d'un mélange « 50% PA_1 , 50% PA_2 » de la figure IV.39.

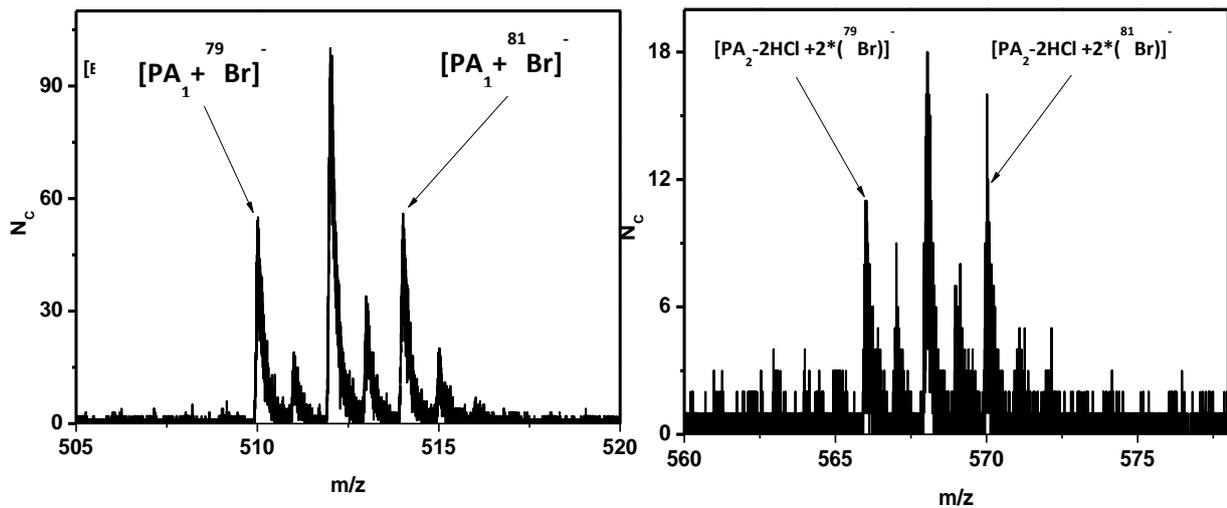


Figure IV.39. Spectres d'émission négative d'un mélange « 50%PA₁, 50%PA₂ » correspondant aux doublets bromés.

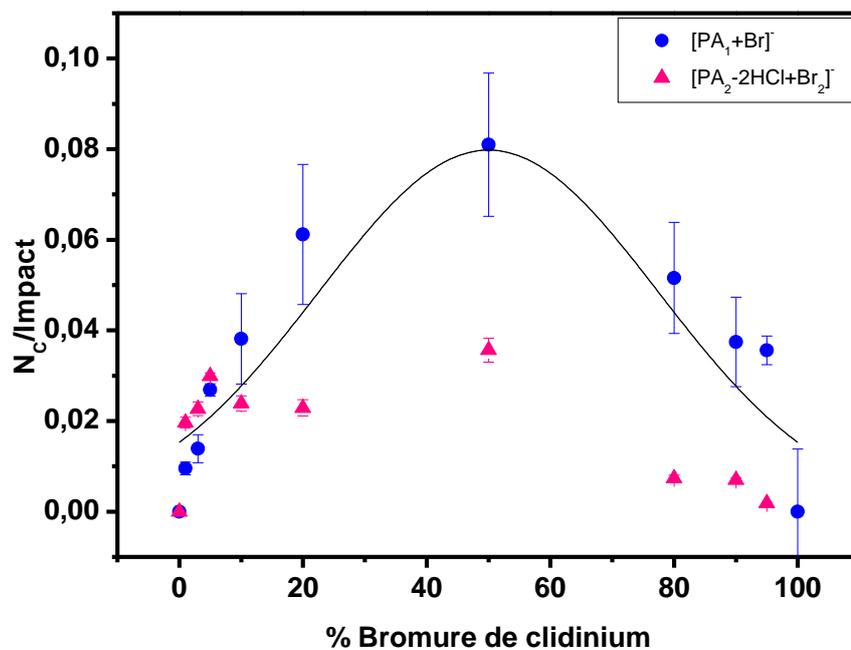


Figure IV.40. Courbe de variation de rendement des fragments moléculaires di-bromés en fonction du pourcentage de bromure de clidinium dans le mélange.

La figure IV.40 illustre la variation des rendements des fragments moléculaires di-bromés en fonction du pourcentage du bromure de clidinium dans l'échantillon. Le rendement d'émission du fragment $[PA_1+Br]^-$ augmente avec le pourcentage du principe actif correspondant pour atteindre un maximum pour le mélange à 50% de chaque principe actif et décroître ensuite, bien que le pourcentage du bromure de clidinium continue à augmenter, pour atteindre un minimum pour l'échantillon de 100% de bromure de clidinium (une courbe

en cloche). Ces résultats nous conduisent à penser que la présence du trifluopérazine dichloré dans le mélange renforce l'émission du $[PA_1+Br]^+$. D'autre part, le fragment $[PA_2-2HCl+H+Br_2]^+$ ne présente pas une évolution régulière en fonction du pourcentage du bromure de clidinium. Il peut être considéré comme constant jusqu'à 50% de bromure de clidinium avant de décroître de nouveau avec la diminution du principe correspondant dans le mélange. Ces courbes montrent que des réactions se produisent dans les échantillons sous forme solide ce qui est prouvé par la réaction (échange) entre les deux principes actifs où des phénomènes de compétition et de transfert de brome sont mis en évidence ce qui confirme ce qui avait été observé au cours du vieillissement des poudres.

D'autre part, la comparaison des spectres d'émission en positif pour un mélange « 50%PA₁, 50%PA₂ » sous forme déposée sur un substrat d'or (spectre en noir, figure IV.41) ou sous forme compressé, montre que l'émission des fragments moléculaire ($m/z= 352^+$) et caractéristique ($m/z= 142^+$) du bromure de clidinium est légèrement plus importante dans le cas d'une solution déposée (~facteur 1.2) alors que l'émission du fragment moléculaire du trifluopérazine dichloré $m/z= 408^+$ est fortement favorisée dans le cas du mélange solide (facteur 3.66).

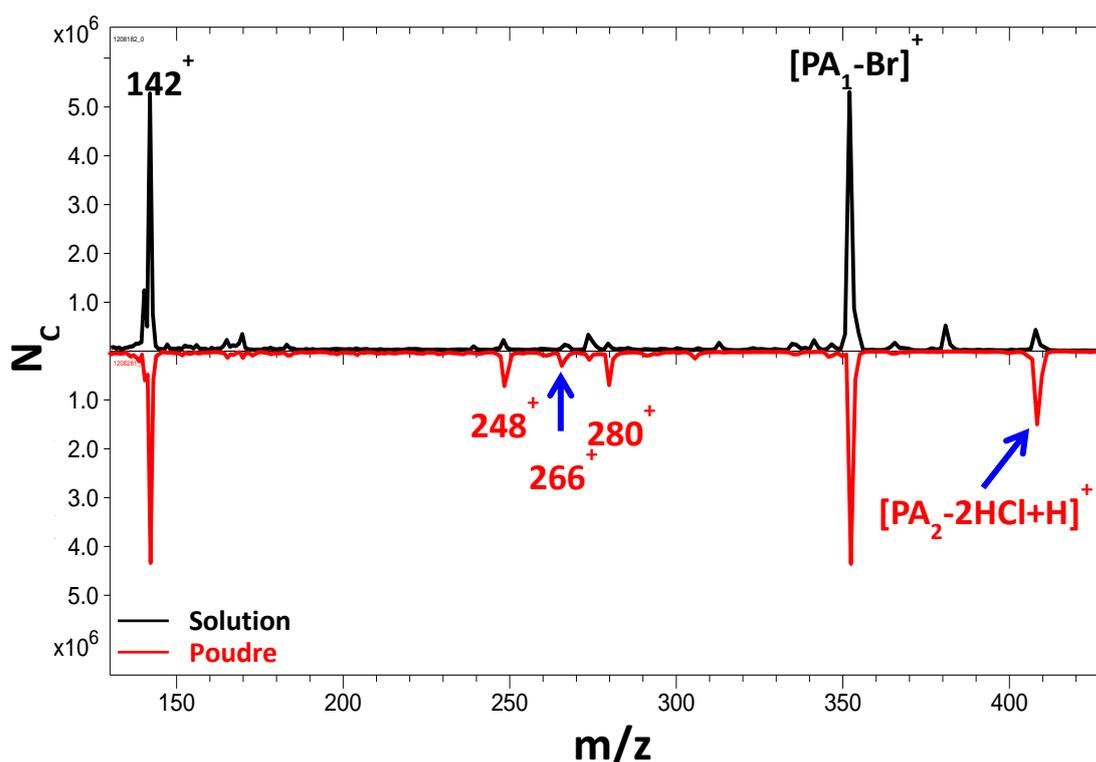


Figure IV.41. Spectres d'émission positive d'un mélange « 50%PA₁, 50%PA₂ » pour un échantillon (préparé dans l'éthanol pur) déposé sur un substrat d'or en noir et compressé en rouge. Les deux échantillons sont préparés à partir de poudres fraîches et analysés avec le même faisceau de bismuth Bi₃⁺ de 25 keV d'énergie.

Pour l'émission des hétéroatomes, il n'y a pas de modification de rendement d'émission pour le chlore et le brome alors qu'une augmentation d'émission d'un facteur 5 pour le fluor et le

soufre est observée. D'autre part, les fragments moléculaires des deux principes actifs en émission négative ($[\text{PA}_1+\text{Br}]^-$ et $[\text{PA}_2-2\text{HCl}+2\text{Br}]^-$) sont privilégiés pour le mélange solide (figure IV.42).

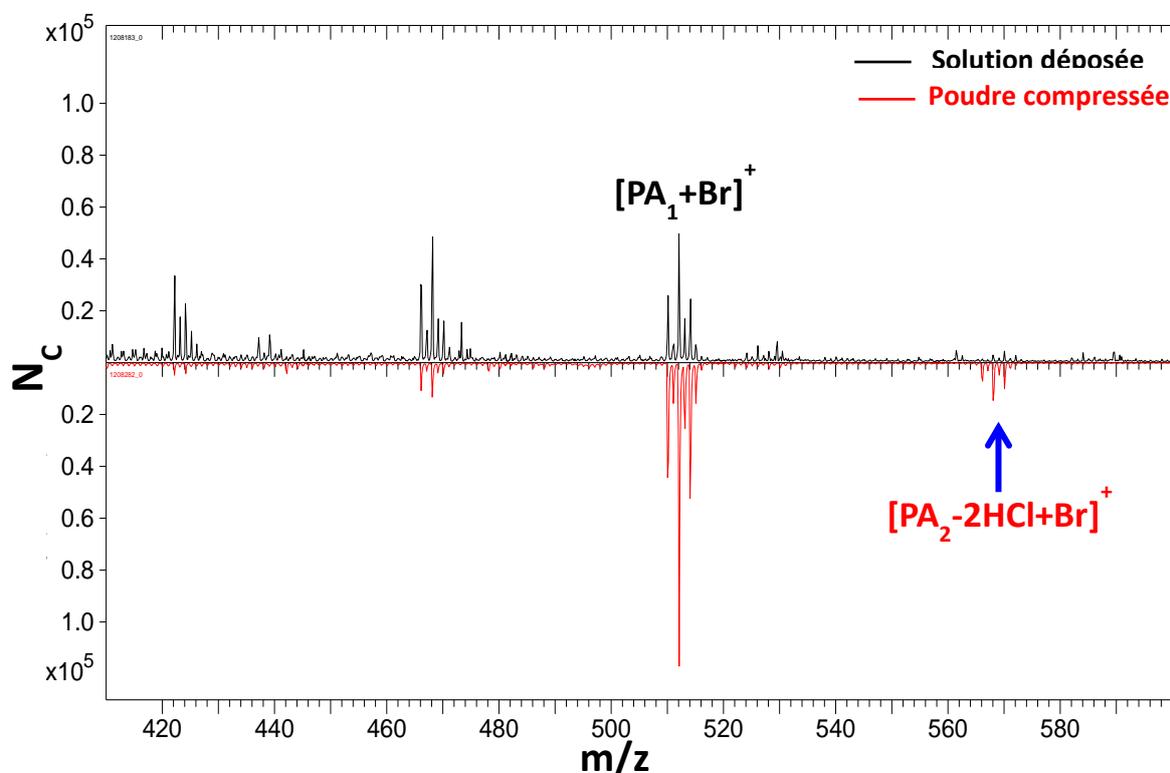


Figure IV.42. Spectres d'émission négative entre 410 et 600 u d'un mélange « 50%PA₁, 50%PA₂ » pour un échantillon (préparé dans l'éthanol pur) déposé sur un substrat d'or en noir et compressé en rouge. Les deux échantillons sont préparés à partir de poudres fraîches et analysés avec le même faisceau de bismuth Bi₃⁺ de 25 keV d'énergie.

1.3.2. Spectres et courbes d'étalonnages par ajouts dosés de principes actifs dans un médicament dosé.

Suite aux résultats précédents obtenus avec le mélange des principes actifs la seconde étape est de prendre en compte les excipients dans le but de représenter le cas réaliste du médicament. La méthode des ajouts dosés a été choisie car elle permet de prendre l'excipient réel.

Nous présentons ici les résultats des ajouts dosés c'est-à-dire que des quantités connues des deux principes actifs ont été ajoutées à la poudre de FludiniumTM commerciale. La méthode de préparation est décrite dans le chapitre III. Les figures IV.43 et IV.44 présentent les spectres d'émission positive et négative du médicament FludiniumTM qui a servi de base pour cet étalonnage il y a 2,5 mg de bromure de clidinium et 1 mg de trifluopérazine dichloré.

Le spectre d'émission positive montre que les pics majoritaires sont ceux des deux principes actifs purs (142⁺, 248⁺, 266⁺, 280⁺, 352⁺, 408⁺) ainsi que d'autres de faibles masses

appartenant aux excipients. Alors qu'en émission négative nous remarquons la dominance de l'émission des fragments caractéristiques (SO_3^- , HSO_4^- , $[\text{SLS-Na}]^-$) d'un des excipients qui est le lauryl sulfate de sodium (SLS) avec d'autres excipients de plus hautes masses (entre $m/q=400$ et 600) malheureusement non identifiés.

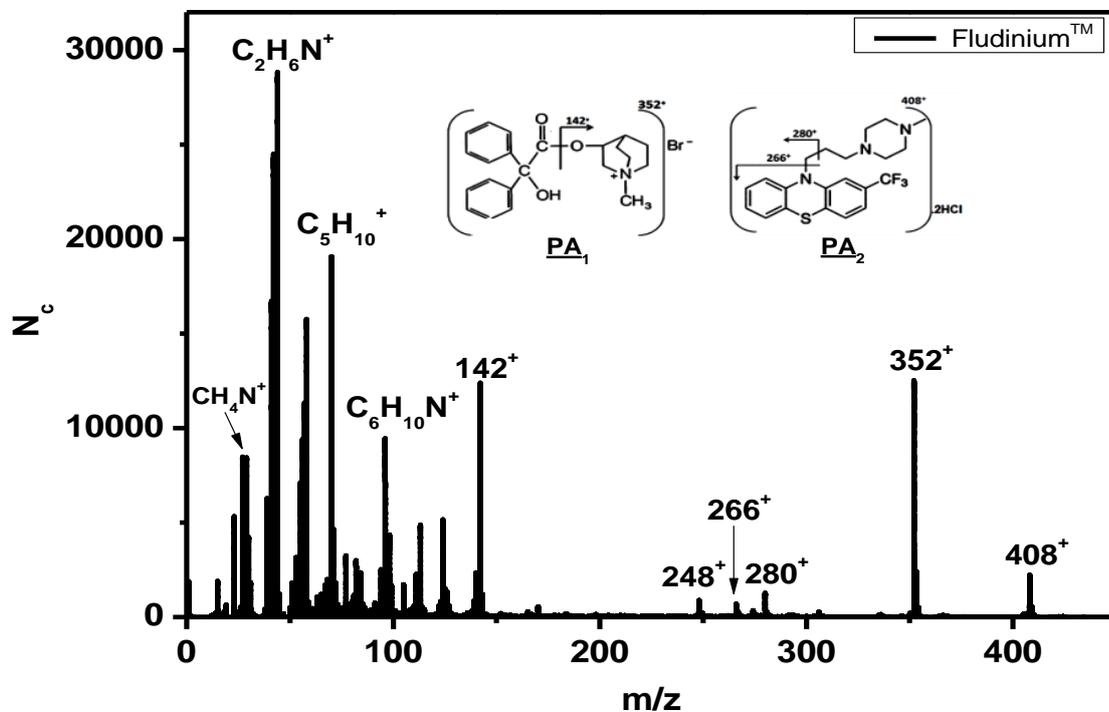


Figure IV.43. Spectre d'émission positive du médicament Fludinium™.

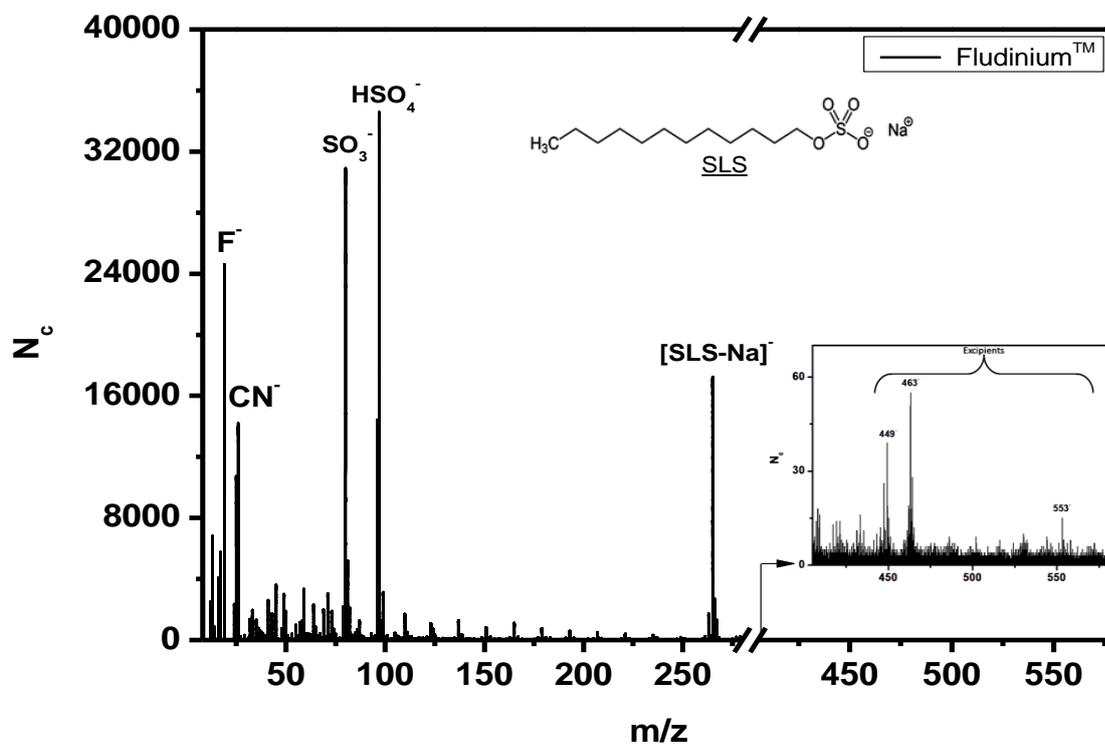


Figure IV.44. Spectre d'émission négative du médicament Fludinium™.

Les résultats quantitatifs de notre étude en utilisant la méthode des ajouts dosés sont présentés sur la figure IV.45 sous forme du rapport des rendements d'émission du $[PA_1-Br]^+$ au $[PA_2-2HCl+H]^+$ en fonction du rapport théorique des concentrations de ces deux principes actifs dont les proportions sont rassemblées dans le tableau IV.8.

Rapport Bromure de clidinium/trifluopérazine dichloré	Masse Fludinium TM (mg)	Masse bromure de clidinium ajoutée (mg)	Masse trifluopérazine dichloré ajouté (mg)
0.369	180.85	0	5.77
1.07	172.31	0	1.34
1.2	339.24	0	2.15
1.286	180.75	2.7	3.05
1.44	171.34	3.24	2.96
1.64	180.19	3.8	2.83
4.6	180	2.13	0

Tableau IV.8. Valeurs des masses ajoutées en mg de bromure de clidinium et de trifluopérazine dichloré au FludiniumTM (2.5 mg bromure de clidinium, 1 mg trifluopérazine dichloré) pour préparer des mélanges ayant différents rapports entre les deux principes actifs du médicament.

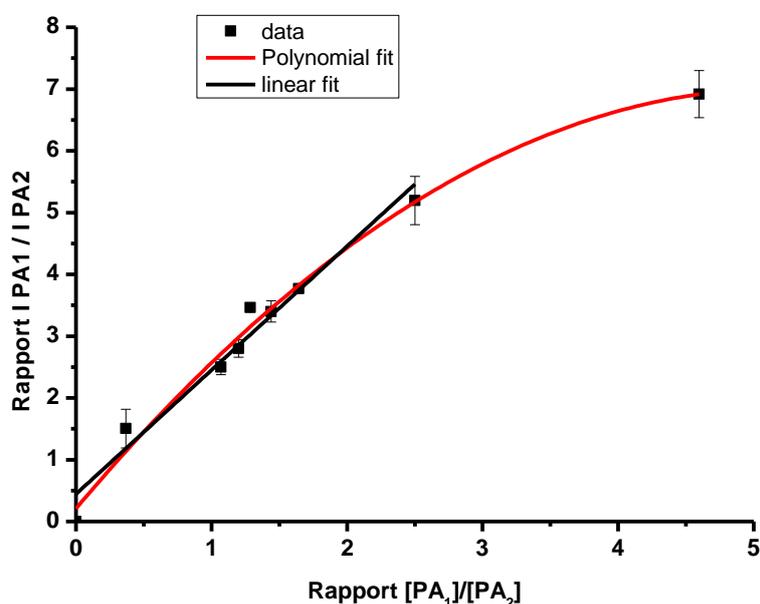


Figure IV.45. Courbe d'étalonnage des ajouts dosés.

Cette figure montre l'existence d'une bonne linéarité entre les rapports 1 et 2.5. Cette linéarité est légèrement affectée par le résultat du rapport théorique correspondant à 0.369 par contre la valeur la plus élevée au rapport de 4.6 est éloignée de cette droite, ce point a été reproduit plusieurs fois avec des rapports expérimentaux équivalents. Afin de comprendre si ce déficit

est dû à une fragmentation des molécules pour une raison ou une autre, nous avons suivi l'évolution de chacun des fragments caractéristiques par rapport au fragment moléculaire de son principe actif et constaté que les fragments caractéristiques (142^+ , 248^+ , 266^+ , 280^+) des deux principes actifs présentent une évolution quasi-linéaire en fonction de leurs fragments moléculaires. Deux exemples sont présentés sur les figures IV.46 et IV.47 pour le bromure de clidinium et son fragment 142^+ et le trifluopérazine dichloré et l'un des fragments de masse 280. Ces courbes bien que proches de l'horizontale mettent en évidence qu'il y a toujours des erreurs systématiques supérieures aux incertitudes statistiques qui tiennent compte du comptage et de la localisation sur l'échantillon. Nous pouvons donc en déduire que chaque fragment caractéristique suit la même évolution que son fragment moléculaire. Ce qui nous permet d'utiliser aussi ces fragments comme base pour la courbe d'étalonnage.

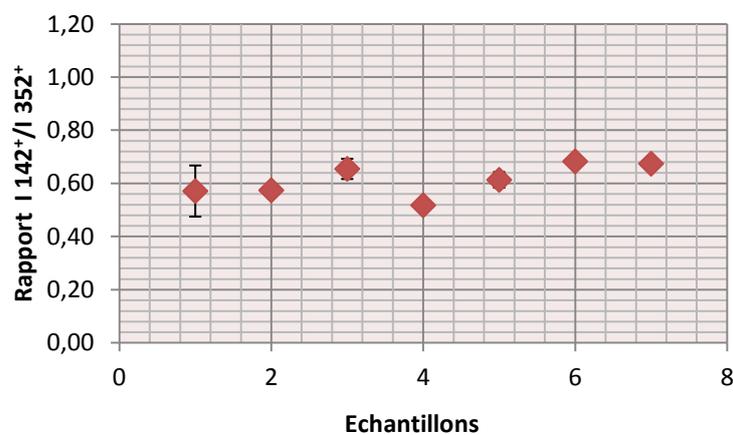


Figure IV.46. Rapport du fragment 142^+ sur son fragment moléculaire $[PA_1-Br]^+$ de masse 352^+ pour les mélanges préparés ayant différents rapports entre les deux principes actifs (l'échantillon 1 correspond au rapport le plus petit = 0.369 et le 7 au rapport le plus grand = 4.6).

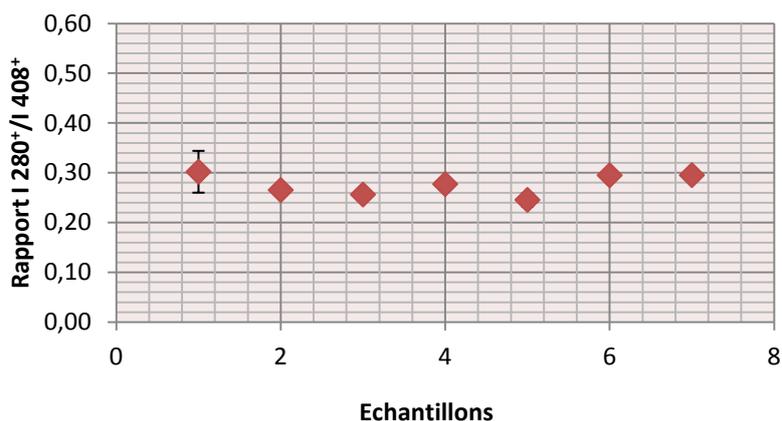


Figure IV.47. Rapport du fragment 280^+ sur son fragment moléculaire $[PA_2-2HCl+H]^+$ de masse 408^+ pour les mélanges préparés ayant différents rapports entre les deux principes actifs (l'échantillon 1 correspond au rapport le plus petit = 0.369 et le 7 au rapport le plus grand = 4.6).

1.3.3. Différence d'émission positive et négative entre le médicament du commerce et celui préparé au laboratoire

Le faible rendement de l'émission du brome en émission négative dans l'échantillon solide du médicament commercial, bien que le fragment moléculaire correspondant $[\text{PA}_1\text{-Br}]^+$ présente une émission respectant la courbe d'étalonnage de la figure IV.45, pose un problème. Ces résultats ont été confirmés pour des dizaines d'échantillons appartenant à plusieurs lots de production.

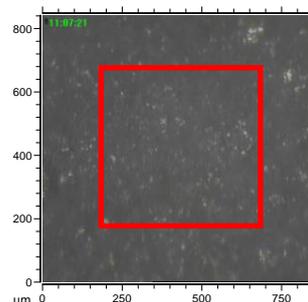
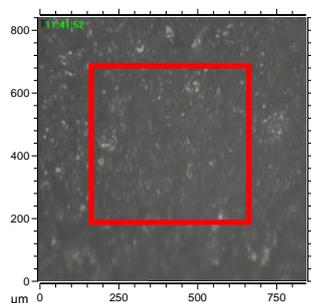
Afin de comprendre, il a été décidé de fabriquer le médicament au laboratoire en respectant les mêmes rapports entre les principes actifs et les excipients ; ces différents produits ont été fournis par le fabricant. La même procédure adoptée pour la préparation des mélanges des deux principes actifs purs (voir préparation des cibles dans le chapitre III) a été suivie pour le Fludinium du laboratoire qui n'est pas forcément la procédure du fabricant qui n'a pas été fournie.

L'analyse dans les mêmes conditions a permis d'établir une comparaison en termes de spectres et d'imageries entre le FludiniumTM commercial et le Fludinium^{Laboratoire}, en émission positive et négative.

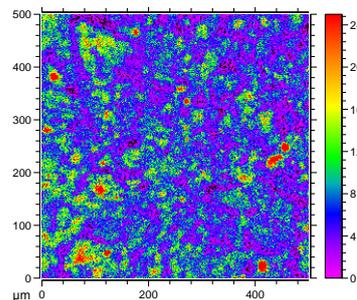
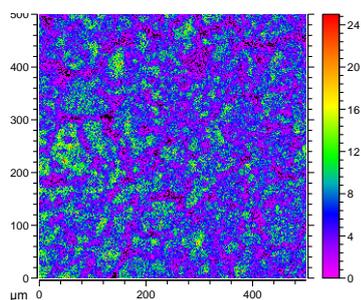
Sur les figures IV.48 et IV.49, sont présentées les images optiques et quelques images ioniques montrant les différences d'homogénéisation des deux poudres. Le médicament commercial à gauche présente peu de grains lorsqu'il est analysé par ses hétéroatomes et l'excipient vu par l'ion SO_4^- est aussi équi-réparti ce qui n'est pas le cas du produit réalisé au CLEA. Sur ces images il est clair que l'émission de brome est faible à partir du FludiniumTM commercial excepté sur une très faible surface comme une sorte de grain. Pour les principes actifs l'émission ionique est très importante pour la préparation du laboratoire et il y a des zones clairement définies avec des rendements différents pour les principes actifs. Par contre le produit commercial semble mieux réparti et l'émission ionique plus homogène bien qu'il y ait des zones sans émission.

FludiniumTM

Fludinium^{Laboratoire}



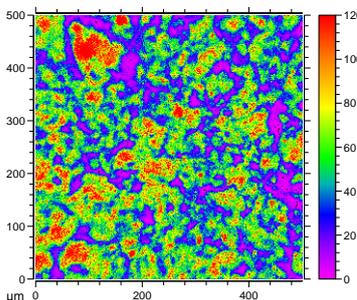
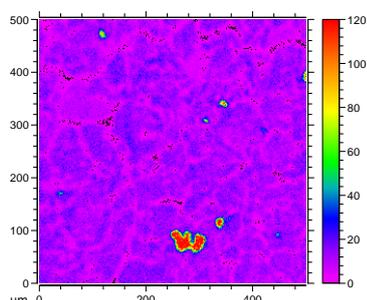
Cl⁻



34.97 u
MC: 25; TC: 3.812e+005

34.97 u
MC: 25; TC: 4.604e+005

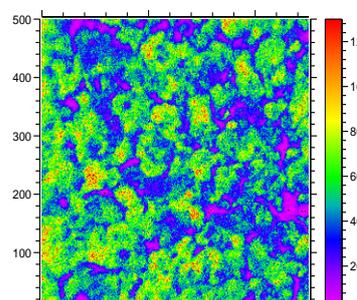
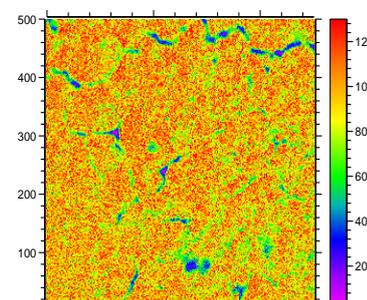
Br⁻



78.93 u
MC: 120; TC: 7.012e+005

78.91 u
MC: 120; TC: 3.424e+006

SO₄⁻



95.97 u
MC: 130; TC: 6.312e+006

95.97 u
MC: 130; TC: 3.259e+006

Figure IV.48. Images optiques et ioniques négatives (Cl^- , Br^- et SO_4^-) du FludiniumTM commercial à gauche et de sa préparation à partir des ingrédients au laboratoire à droite.

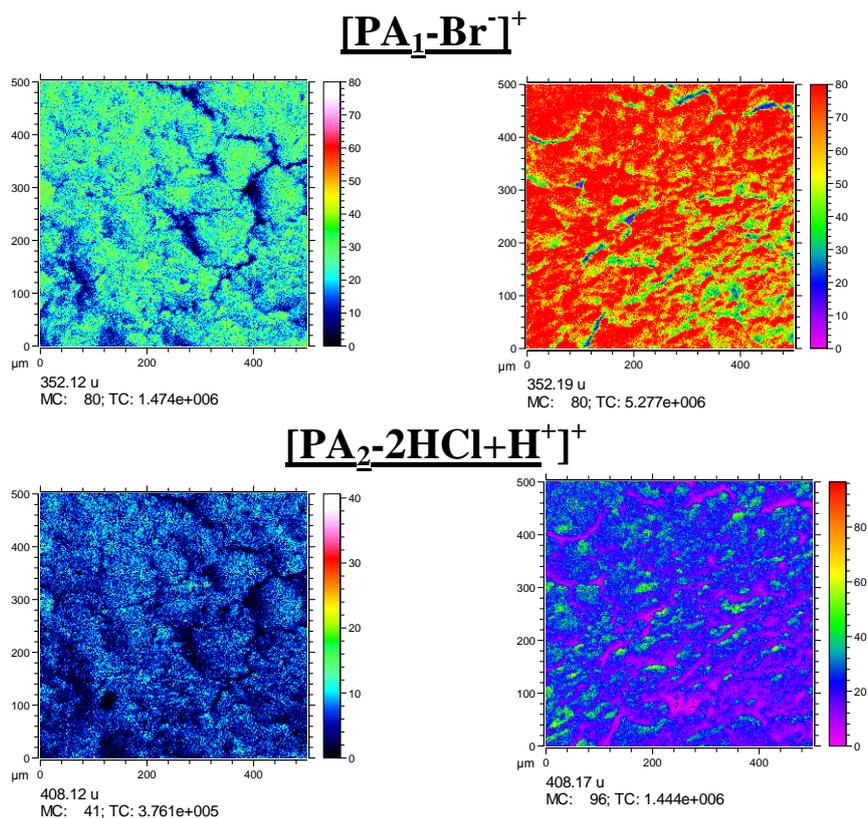


Figure IV.49. Images ioniques positives du FludiniumTM commercial à gauche et de sa préparation à partir des ingrédients au laboratoire à droite. Les ions sélectionnés sont les fragments moléculaires des deux principes actifs.

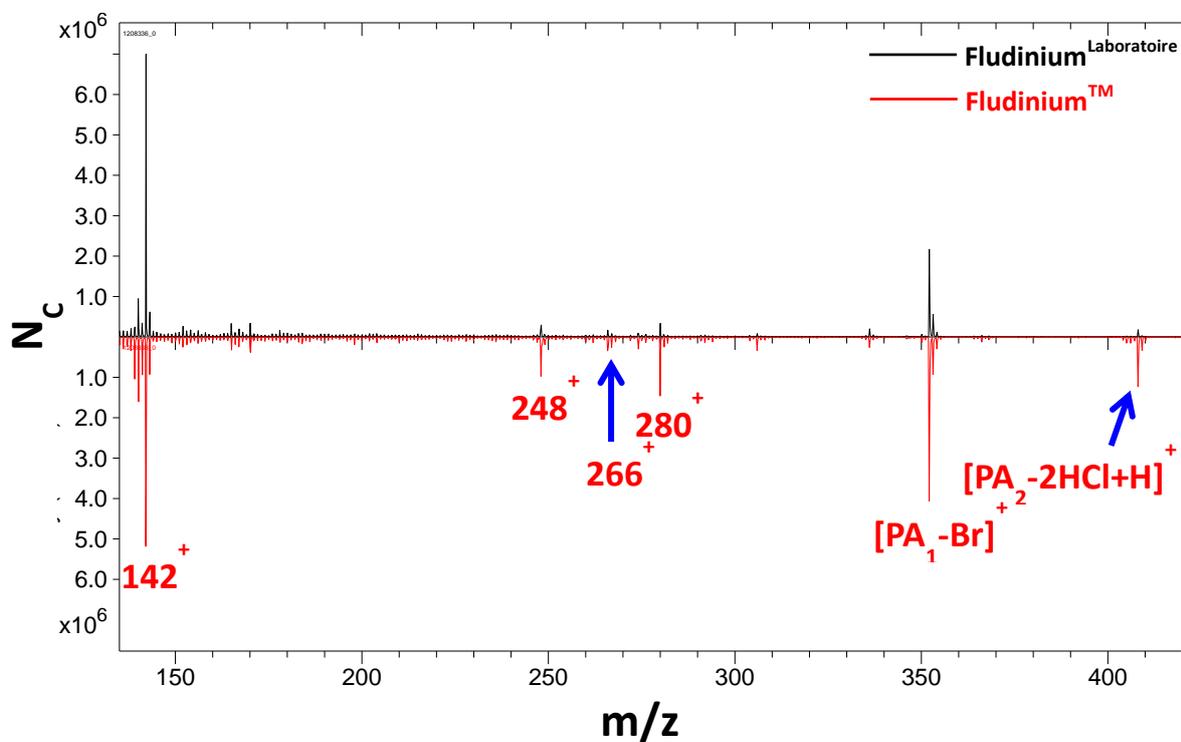


Figure IV.50. Superposition des spectres d'émission positive du Fludinium^{Laboratoire} (en noir) et FludiniumTM (en rouge).

La figure IV.50 qui superpose les spectres d'émission du médicament préparé au laboratoire et de celui du commerce montre que l'émission des deux principes actifs est plus importante dans le second cas et que le rapport des deux ions moléculaires est différent. De plus il est clair sur la figure que la fragmentation est aussi modifiée par les protocoles de mélange, la fragmentation est moins importante. Le tableau IV.9 rassemble ces résultats sous la forme du rapport entre les deux échantillons. Les rapports des ions négatifs sont aussi présentés et nous observons pour le fragment moléculaire 408 le même comportement et il y a la confirmation que le faible rendement du brome est bien dû à la préparation et non à un effet en relation avec les excipients.

Ions positifs	Rapport des intensités Commercial/Laboratoire	Ions négatifs	Rapport des intensités Commercial/Laboratoire
142	1,15	19	1,56
248	2,27	32	1,42
266	3,25	35	0,85
280	4,23	79	0,25
352	2,00	408	3,07
408	7,47		

Tableau IV.9. Rapport des intensités des ions positifs et négatifs caractéristiques des principes actifs du Fludinium™ dans le cas d'une préparation industrielle et d'une préparation en laboratoire avec les composés fournis par l'industriel pour le même rapport des deux principe actifs 2.5.

Ces résultats renforcent le protocole précédent qui consiste à utiliser un médicament étalon préparé par l'industriel que nous modifions par ajouts calibrés mais même cette méthode doit être confirmée par une fourniture d'étalons par l'industriel car la procédure de préparation du médicament joue un rôle et il faut vérifier que les ajouts de principes actifs au laboratoire sont une bonne représentation des médicaments.

Dans le cadre d'une exploration systématique de la méthode, pour repérer le limitation de la méthode Cluster SIMS pour le dosage des principes actifs, différents médicaments pour lesquels un contrôle qualité est demandé ont été analysés d'une part avec un seul PA, le Prednisone sans hétéroatome et d'autre part des médicaments avec plus de deux principes actifs, le Relief™ et le 123™.

2. Prednisone™

2.1.Spectres et courbes d'étalonnage

2.1.1. Spectres d'émission

L'étude de ce médicament unaire est effectuée en analysant le principe actif pur « Prednisone » et diverses formulations commerciales à différents dosages du principe actif qui sont 10, 20 et 50 mg tels que les concentrations de principe actif sont 3.89%, 6.355% et 14.2% respectivement. Dans le but d'établir une courbe d'étalonnage sur les différents domaines de pourcentage, nous avons préparé deux autres échantillons au laboratoire en mélangeant plusieurs dosages de comprimés. Le premier est préparé en mélangeant deux comprimés de 20 mg avec deux autres de 50 mg pour avoir une concentration de principe actif de 10.54% dans le mélange. Le second de concentration de 39.68% a été obtenu en ajoutant 150 mg de principe actif pur à un comprimé de 50 mg. Les échantillons sont analysés avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ de 25keV d'énergie en balayant la surface aléatoirement. La dose est de $\sim 5.10^{11}$ ions / cm^2 . Afin d'éviter les effets de charge, un flux d'électrons est utilisé. Les spectres d'émission en mode positif pour un échantillon de principe actif pur et pour deux dosages du médicament PrednisoneTM sont montrés dans les figures IV.51 et IV.52 respectivement.

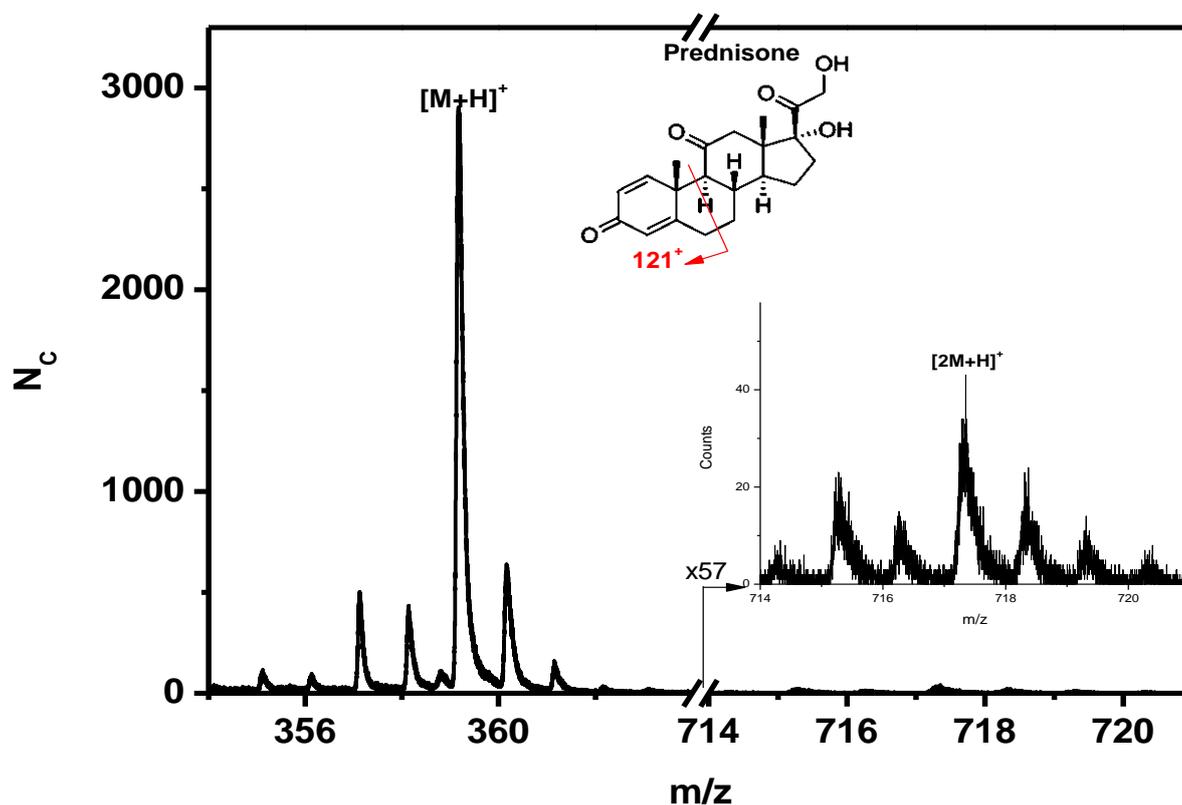


Figure IV.51. Spectre d'émission positive du Prednisone pur avec un zoom pour le dimère de la molécule.

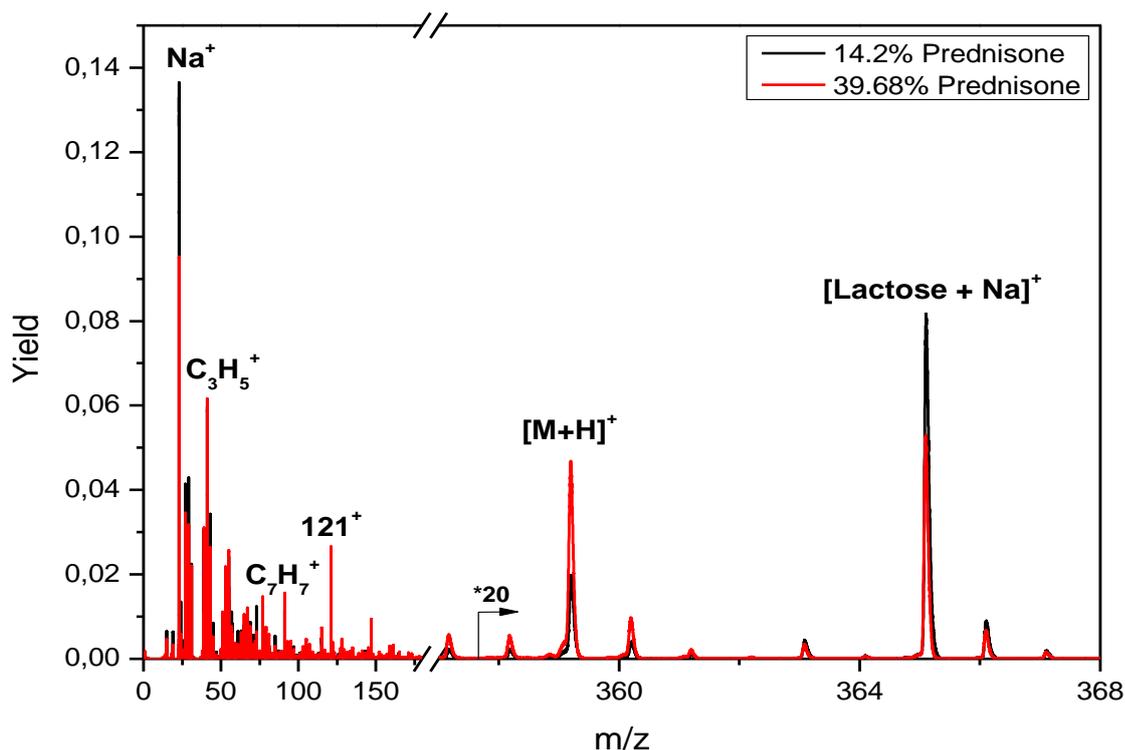


Figure IV.52. Spectre d'émission positive de deux dosages du PrednisoneTM: 14.2% en noir et 39.68% en rouge.

En comparant les spectres d'émission du Prednisone pur (figure IV.51) à ceux des médicaments (figure IV.52) il est plus facile de distinguer les pics caractéristiques du principe actif pur de ceux des excipients. En effet, le Prednisone pur est caractérisé par l'émission de la molécule intacte majoritairement sous forme de $[M+H]^+$, du dimère $[2M+H]^+$ existant mais à faible intensité, et d'un fragment caractéristique de ce principe actif de masse $m/z = 121^+$. Alors que parmi les excipients le sodium Na^+ , $C_3H_5^+$, $C_7H_7^+$ et principalement le lactose par son pic caractéristique $[Lactose + Na]^+$ ont été identifiés.

Parallèlement, dans les spectres d'émission négative des figures IV.53 et IV.54, le principe actif pur, en plus des fragments déjà cités, est caractérisé par $[M-CH_3O]^-$ et par $[M-2H]^-$. Alors que pour les excipients il a été détecté notamment le lauryl sulfate de sodium (SLS) caractérisé par l'émission de $[SLS-Na]^-$, SO^- , SO_2^- , SO_3^- , C_2HO^- et $C_2H_3O_2^-$. Il à noter que les petits fragments de formules $C_xH_yO_z$ pourraient avoir aussi pour origine d'autres excipients existant dans le mélange.

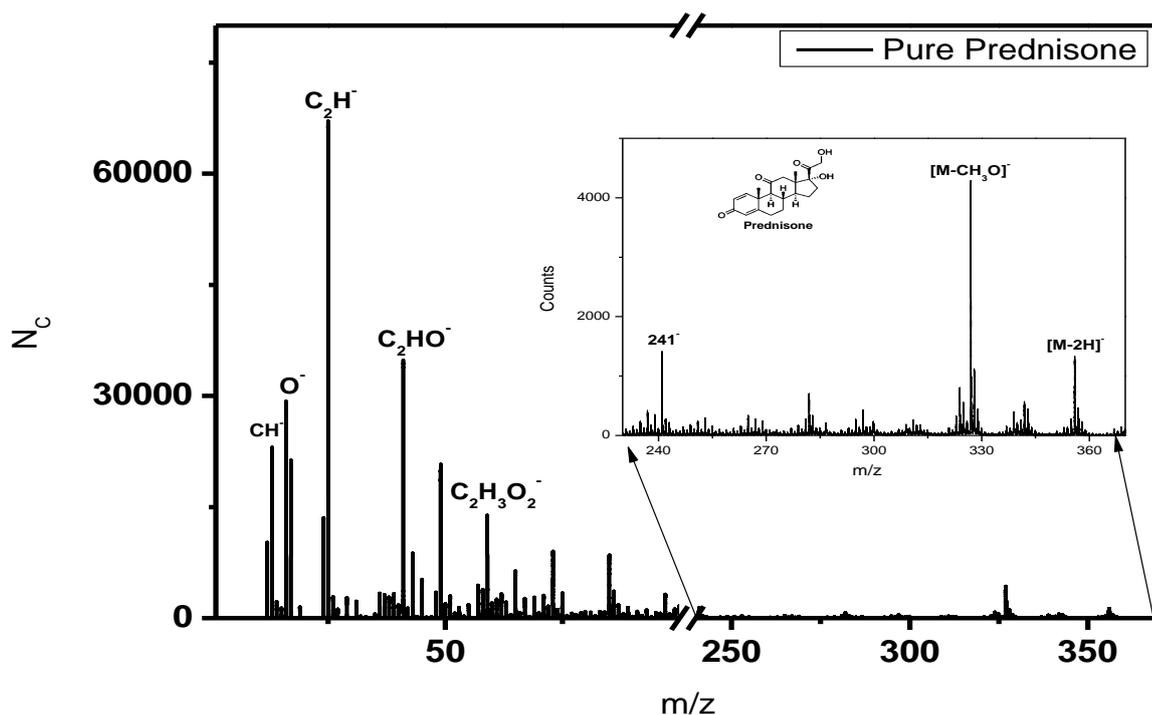


Figure IV.53. Spectre d'émission négative du Prednisone pur.

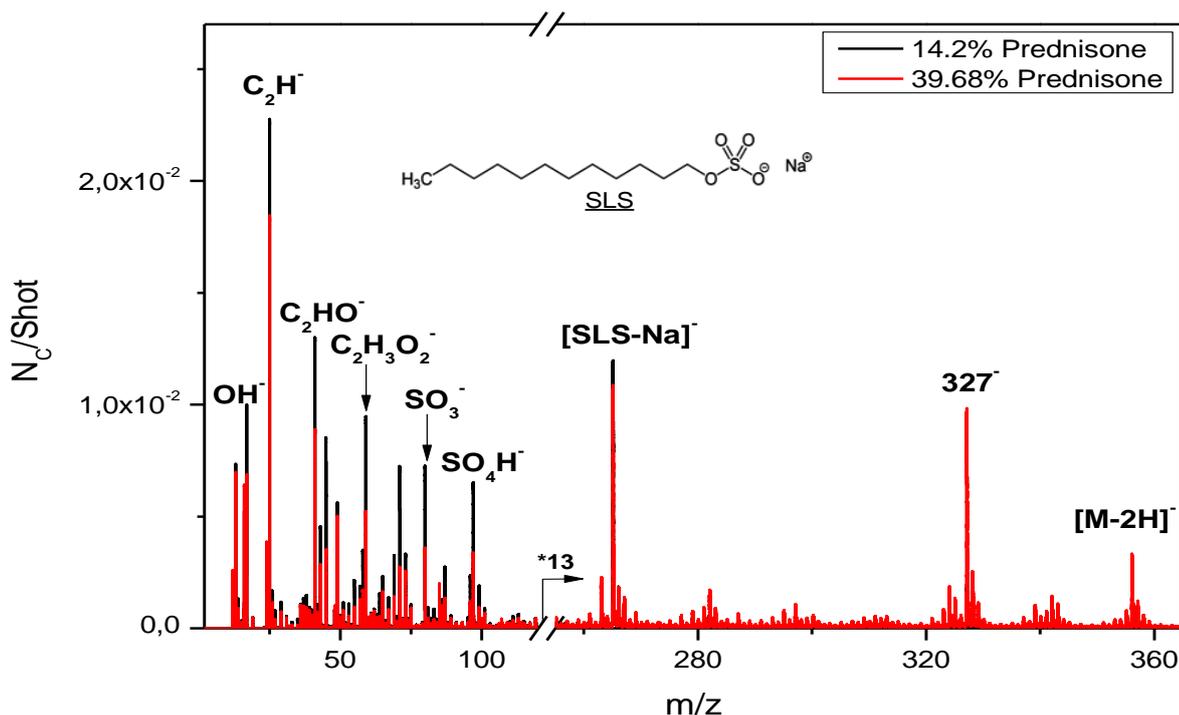


Figure IV.54. Spectres d'émission négative de deux dosages du PrednisoneTM: 14.2% en noir et 39.68% en rouge.

2.1.2. Courbes d'étalonnage

La figure IV.55 illustre la variation de rendement d'émission des fragments caractéristiques du principe actif pur ($[M+H]^+$, $[2M+H]^+$ et $m/z = 121^+$) et d'un d'excipient ($[Lactose+Na]^+$)

en fonction du pourcentage du principe actif dans l'échantillon analysé. Ces étalons de différents pourcentages du principe actif étudiés ont été obtenus en analysant différents dosages du médicament commercial « PrednisoneTM » (10 mg, 20 mg et 50 mg) et trois échantillons sont préparés au laboratoire en mélangeant du médicament avec du principe actif pur (cf Chapitre II) comme il a été réalisé avec le FludiniumTM.

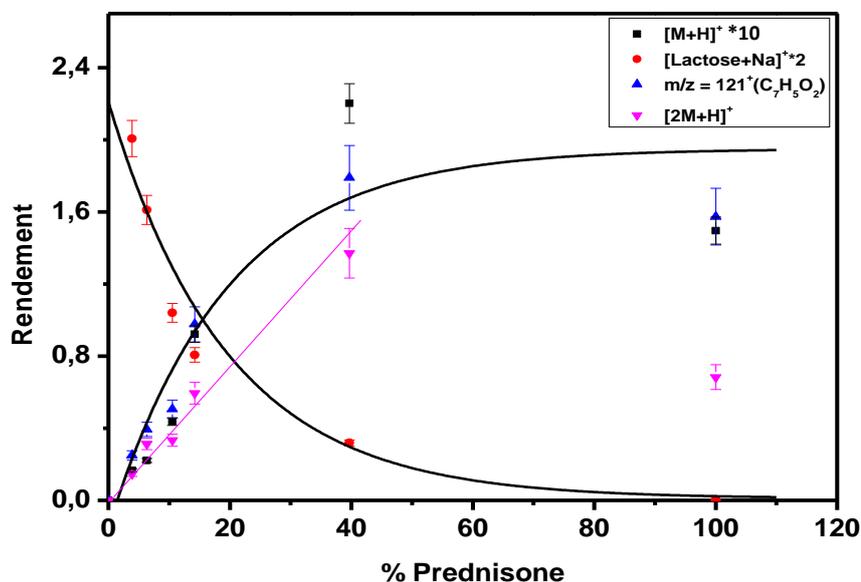


Figure IV.55. Variation du rendement d'émission des fragments caractéristiques du principe actif et d'un excipient en fonction du pourcentage du Prednisone dans le mélange.

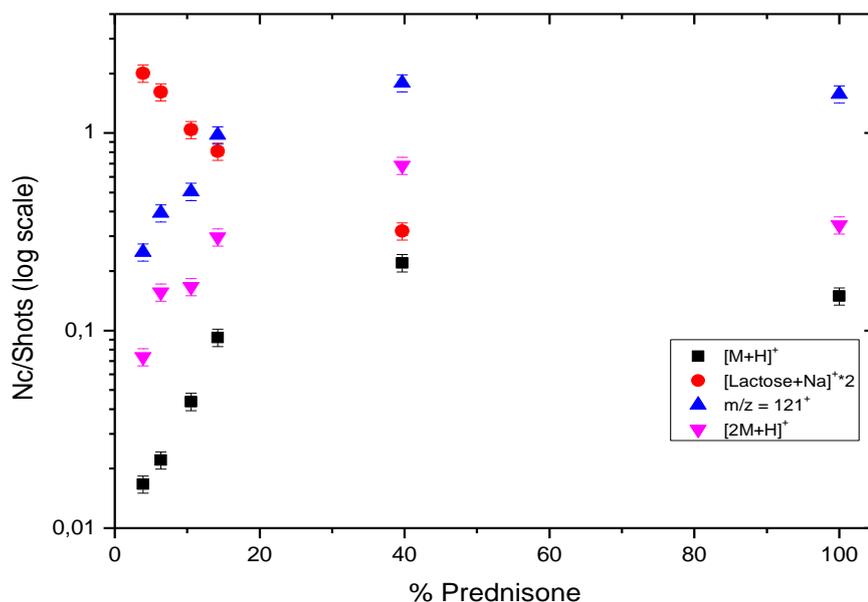


Figure IV.56. Variation en échelle logarithmique du rendement d'émission des fragments caractéristiques du principe actif et d'un excipient en fonction du pourcentage du prednisone dans le mélange.

Les figures IV.55 et IV.56 montrent que l'ion caractéristique du lactose, qui est émissif en mode positif en se liant à un atome de sodium sous forme $[\text{lactose}+\text{Na}]^+$, décroît exponentiellement et non linéairement en fonction de la quantité de Prednisone. Dans le même temps les ions caractéristiques du principe actif croissent avec la concentration du principe actif quasi linéairement dans le domaine de dosage jusqu'à même 40 %. Il faut remarquer que les rendements du produit pur sont plus faibles qu'un mélange avec le lactose, de nouveau le mélange induit des effets sur l'ionisation des ions comme le montre cette observation et la décroissance non linéaire des ions du lactose. Il semble y avoir des erreurs systématiques, si nous détaillons la « linéarité » de l'émission entre 0 et 15% pour les ions caractéristiques du principe actif et en particulier les rapports entre ces pics, qui pourraient être liées à l'échantillon lui-même (homogénéisation, comprimé du médicament...).

Ces résultats montrent que la quantification du principe actif du PrednisoneTM est faisable dans l'intervalle de concentration allant de 0 à 15% et même 40 % avec une précision inférieure à 10%.

2.2.Imageries

L'appareil SIMS (ION ToF V) employé pour l'analyse du PrednisoneTM, est utilisé en mode spectroscopie avec un balayage du faisceau de type « aléatoire » d'une surface de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$, avec un impact par pixel, sur 128×128 pixels ce qui a permis un contrôle de l'homogénéité et de la distribution des principes actifs par rapport aux excipients. Ci-dessous sont présentées les images des fragments caractéristiques en émission positive du principe actif (figure IV.57) et en émission positive et négative (figure IV.58) des excipients d'un comprimé de 20 mg (6.3% de principe actif) sans homogénéisation.

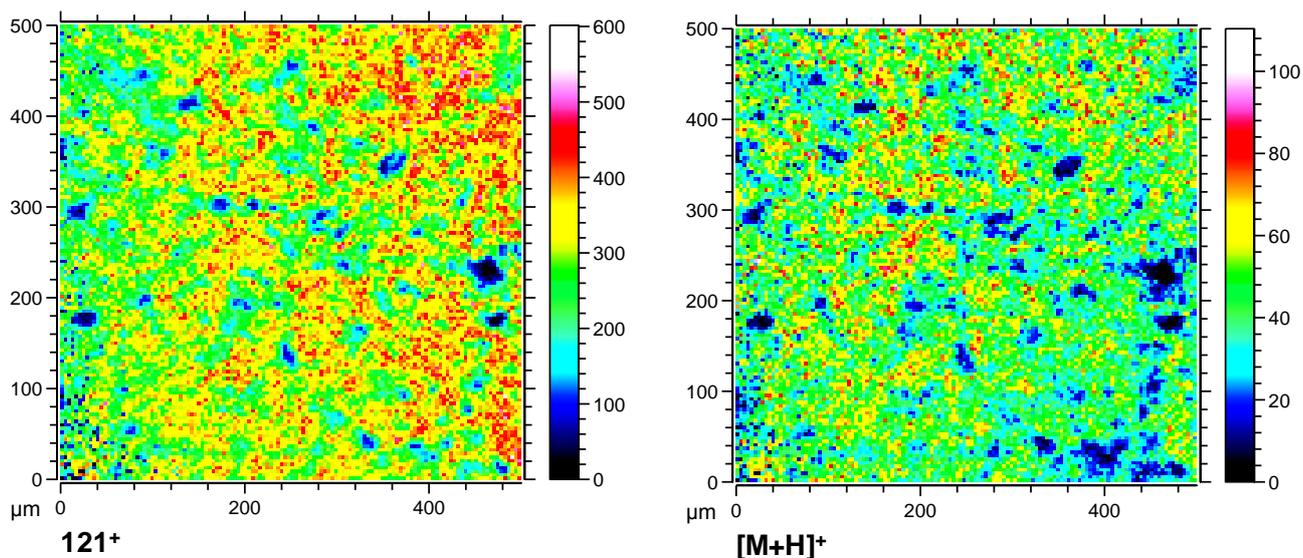


Figure IV.57. Fragments caractéristiques ($m/z = 121^+$ et $[M+H]^+$) en émission positive pour un échantillon de médicament contenant 6.3% du principe actif « prednisone »

L'émission ionique du fragment moléculaire du prednisone $[M+H]^+$ et celle de son fragment caractéristique $m/z = 121^+$ sont quasi homogènes ce qui caractérise une répartition homogène du principe actif sans aucune étape de préparation au préalable. Contrairement à la figure IV.58 où une hétérogénéité d'émission est observée (en positif et en négatif) pour les fragments caractéristiques des excipients. La figure ci-dessous présente une similitude d'émission du potassium et du lactose d'une part et du fragment $C_2H_5O^+$ d'autre part. Ce dernier n'a pas la même distribution d'émission ce qui peut s'expliquer par le fait que ce petit fragment pourrait avoir une autre origine que la molécule de lactose. Le magnésium montre une distribution différente mais qui présente des régions communes d'émission avec le lactose et le $C_2H_5O^+$.

Cette observation est aussi vraie pour un autre excipient, le lauryl sulfate de sodium « SLS », émis sous forme de $[SLS-Na]^-$ bien que l'émission couvre toute la surface. Les excipients semblent se présenter sous forme de grains distincts. Cet effet est encore plus marqué avec l'émission de l'ion cyanate (CNO^-), un fragment des excipients, qui n'est présent que dans deux régions sous forme d'agglomérat (40-50 μ m).

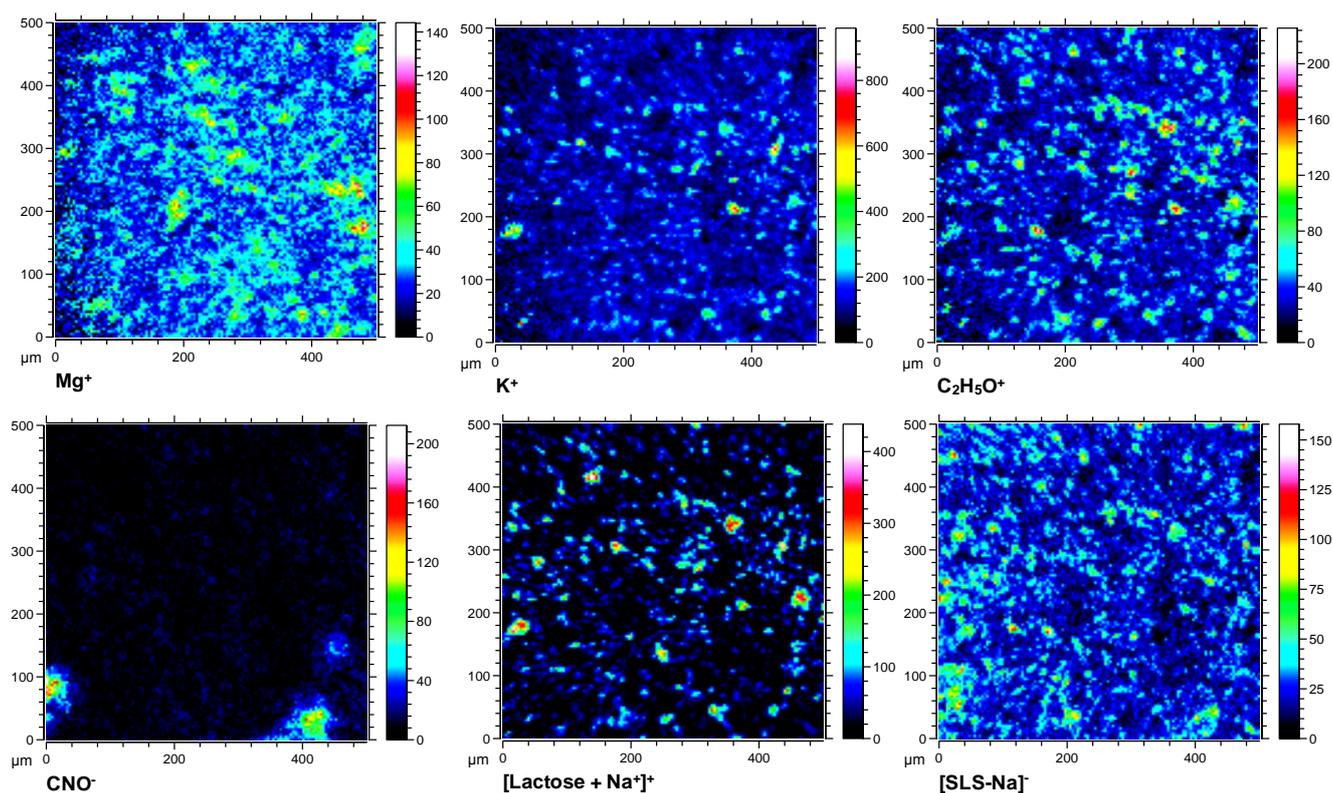


Figure IV.58. Fragments caractéristiques des excipients en émission positive et négative: Mg^+ , K^+ , $C_2H_5O^+$, $[Lactose+Na]^+$, CNO^- et $[SLS-Na]^-$.

3. Exploration des médicaments à quatre et cinq principes actifs

Dans le but de tester la faisabilité de nos projets de quantification des médicaments contenant plus de deux principes actifs, quelques expériences ont été réalisées pour vérifier le potentiel et la capacité de la technique de spectrométrie de masse à atteindre cet objectif. Ces tests sont faits sur deux médicaments contenant quatre principes actifs le ReliefTM et cinq principes actifs le 123TM.

3.1. ReliefTM

Ce médicament appartient à la classe des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les divers principes actifs existent à des dosages de 4 mg pour le Chlorphéniramine maléate, 100 mg pour le magnésium trisilicate et 500 mg pour le paracétamol et pour le diclofénac de sodium. Les structures chimiques de ces principes actifs sont présentées dans le tableau IV.10 ci-dessous.

Ce médicament a plusieurs actions simultanées. Le paracétamol agit sur la fièvre et des douleurs d'intensité faible. Le **diclofénac** a un effet anti-inflammatoire et antirhumatismal. Le magnésium trisilicate agit comme un anti-acide dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux en augmentant le pH du suc gastrique par l'intermédiaire d'une réaction de neutralisation. Et enfin le chlorpheniramine maleate est utilisé dans la prévention des symptômes d'allergie telles que la rhinite et l'urticaire.

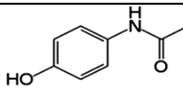
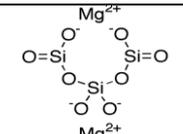
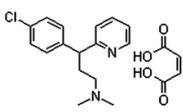
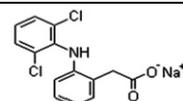
	Nom du principe actif	Structure chimique
PA ₁	Paracétamol 500 mg MM: 151.17 g.mol ⁻¹	
PA ₂	Trisilicate de magnésium 100mg MM: 260.86 g.mol ⁻¹	
PA ₃	Chlorphéniramine maléate 4 mg MM: 390.86 g.mol ⁻¹	
PA ₄	Diclofénac sodium 500 mg MM: 318.13 g.mol ⁻¹	

Tableau IV.10. Noms, masse moléculaire « MM » et structures chimiques des différents principes actifs du ReliefTM

Un comprimé de ce médicament est analysé par un faisceau de bismuth Bi₃⁺ de 25 keV d'énergie et de 0.55pA d'intensité en balayant aléatoirement une surface de 500*500 μm².

Cette analyse est réalisée sans utilisation de flux d'électrons. L'échantillon est analysé, en mode d'émission positive et négative, sous sa forme pharmaceutique du marché (en comprimé) sans aucune préparation préalable.

Les spectres d'émission des figures IV.59 et IV.60 présentent les fragments moléculaires du paracétamol (PA_1) sous forme $[PA_1+H]^+$ et sous forme $[PA_1-H]^-$. Le chlorhéniramine maléate est émis sous la forme $[PA_3-C_4H_4O_4+H]^+$ alors que le 4^{ème} principe actif le diclofénac de sodium est émis en mode négatif sous forme $[PA_4-NaH]^-$ et sous forme $[PA_4-OH]^-$. Un petit pic en émission positive qui pourrait correspondre à la masse du magnésium trisilicate (PA_2) est détecté. Un standard du principe actif pur est nécessaire pour lever cette ambiguïté. Il est à noter que des fragments caractéristiques de ce principe actif sont également détectés (Mg^+ etc...).

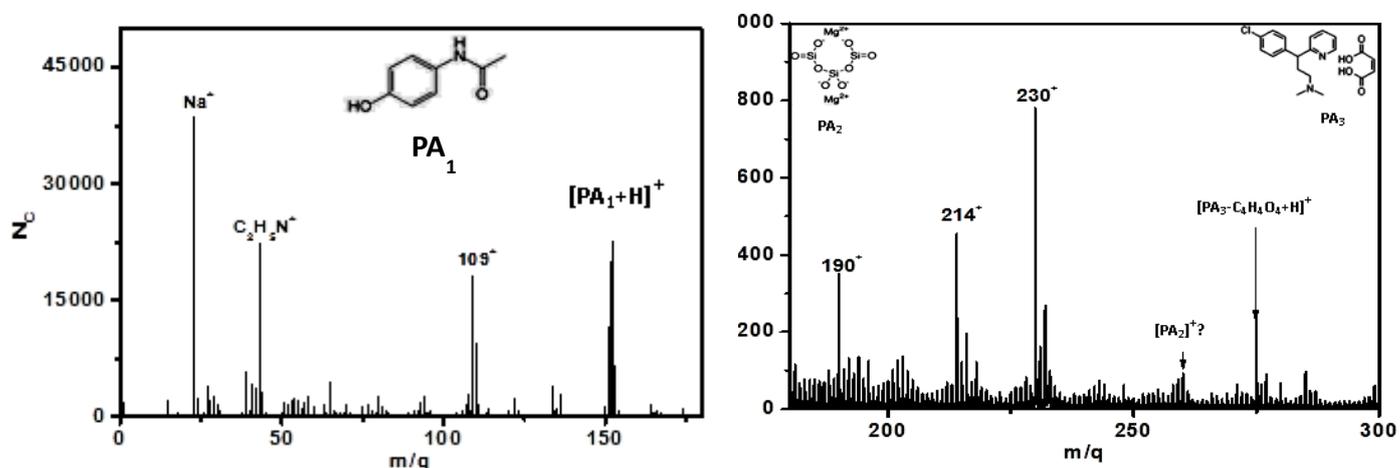


Figure IV.59. Spectres d'émission positive du ReliefTM présentant le domaine de 0 à 300u.

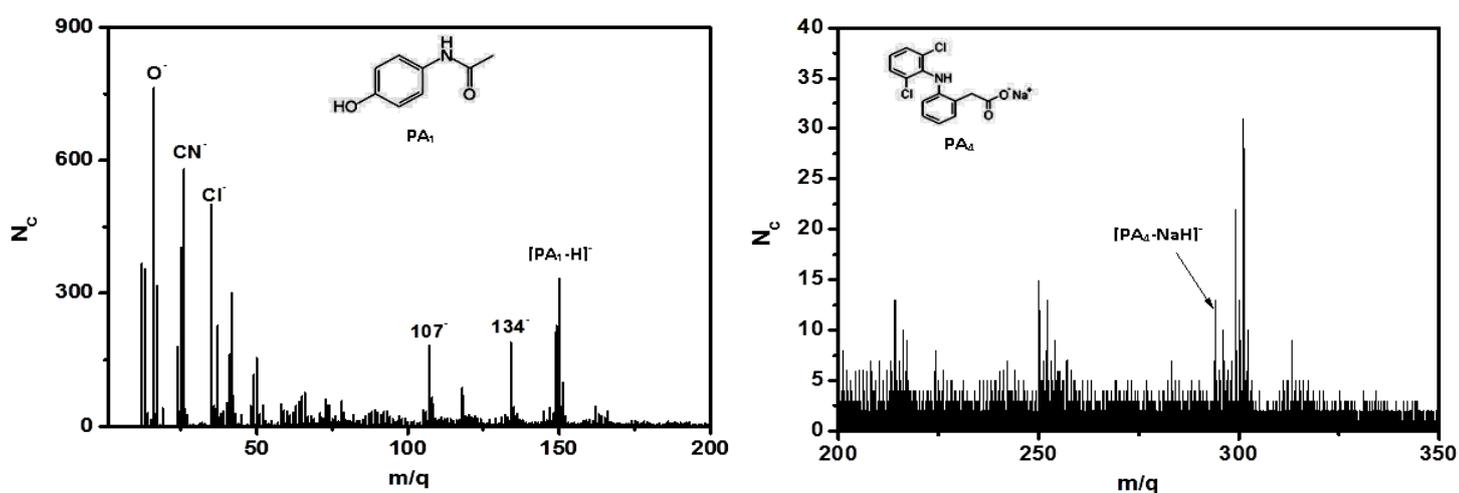


Figure IV.60. Spectres d'émission négative du ReliefTM pour m/q entre 0 et 300 u.

De même d'autres fragments de principes actifs et d'excipients ont été détectés. Une étude plus approfondie sera entreprise dans le futur pour un objectif de quantification en utilisant les différents principes actifs purs comme standards et en établissant des courbes d'étalonnage.

3.2.1 23TM

Ce médicament est analysé dans les mêmes conditions expérimentales que le ReliefTM mais cette fois en utilisant un flux d'électrons. 123TM est indiqué pour le soulagement des symptômes de rhume en combinant différents principes actifs antihistaminique, analgésique, antipyrétique et décongestionnant oral. Il soulage le rhume, la sinusite, la fièvre et les maux de tête etc.... les détails relatifs aux différents principes actifs sont explicités dans le tableau IV.11.

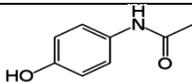
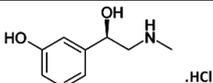
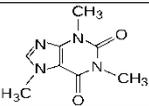
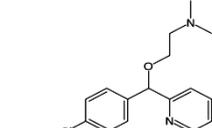
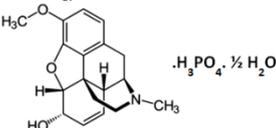
	Nom du principe actif	Structure chimique
PA₁	Acétaminophen 325 mg MM: 151.17 g.mol ⁻¹	
PA₂	Phényléphrine HCl 5 mg MM: 203.67 g.mol ⁻¹	
PA₃	Cafeine anhydre 30 mg MM: 194.19 g.mol ⁻¹	
PA₄	Carbinoxamine 3 mg MM: 290.788 g.mol ⁻¹	
PA₅	Phosphate de codéine 8 mg MM: 406.4 g.mol ⁻¹	

Tableau IV.11. Noms, masse moléculaire MM et structures chimiques des différents principes actifs du 123TM.

3.2.1. Spectres en émission positive

Les spectres de la figure IV.61 montrent les fragments moléculaires des cinq principes actifs en émission positive. Le premier, le troisième et le 4^{ème} principe actif sont émis en captant un hydrogène sous forme [PA₁+H]⁺, [PA₃+H]⁺, [PA₄+H]⁺ respectivement alors que le second principe actif est émis en perdant une molécule HCl sous la forme [PA₂-HCl]⁺. Finalement le cinquième est émis sous forme [PA₅-H₃PO₄.1/2H₂O+H]⁺.

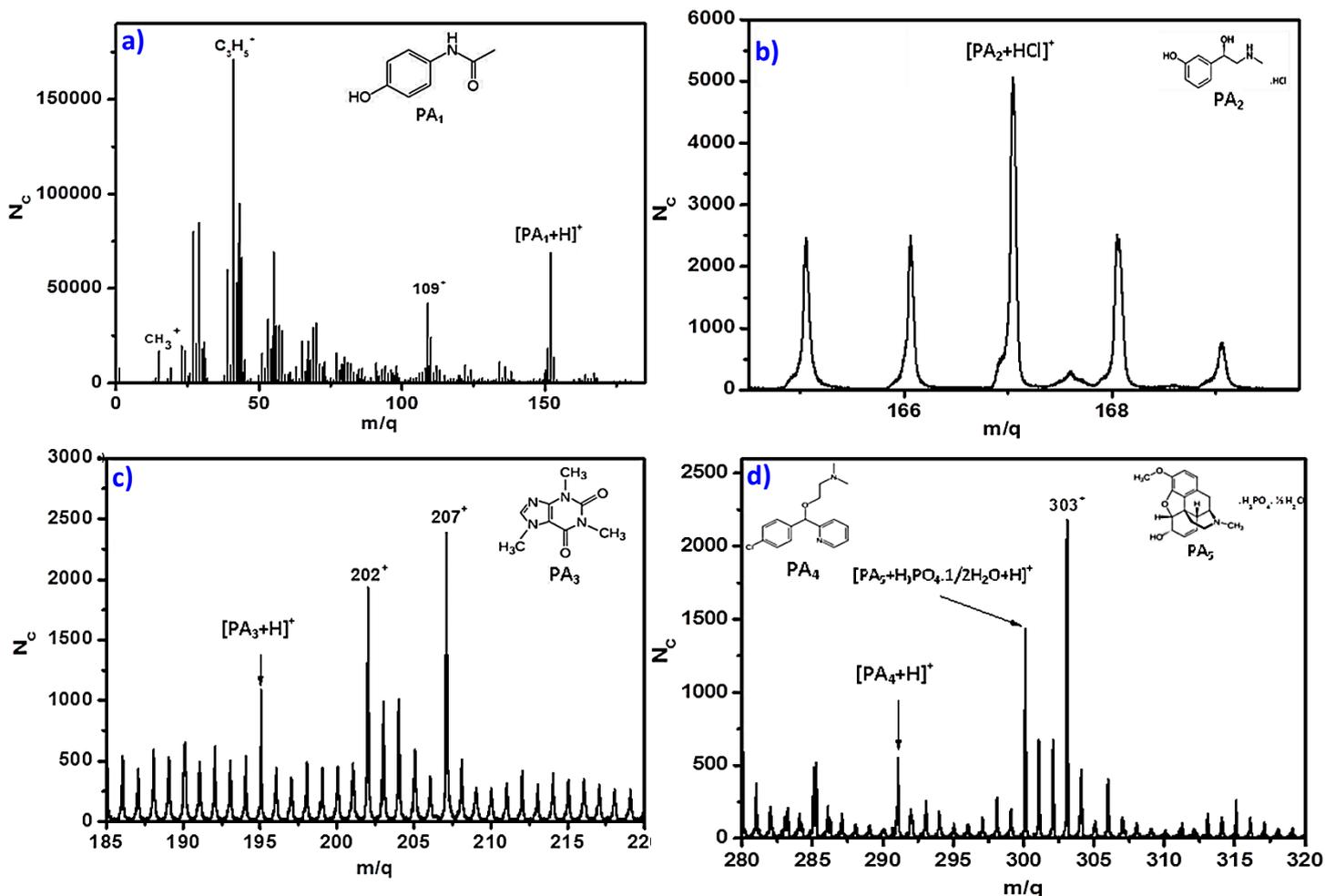


Figure IV.61. Spectres d'émission positive du 123^{TM} : a) présente le domaine de 0 à 180 u, b) un agrandissement de la zone du pic moléculaire du PA_2 et c) et d) respectivement les domaines de masse de 185 à 220u et 280 à 320 u.

3.2.2. Spectres d'émission négative

L'émission en mode négatif, comme le montrent les spectres de la figure IV.62, est moins intéressante qu'en mode positif parce que seulement trois des principes actifs du médicament en question sont émis, sous la forme $[PA_1-H]^-$, $[PA_2-HCl-H]^-$ et $[PA_5-H_3PO_4.1/2H_2O]^-$.

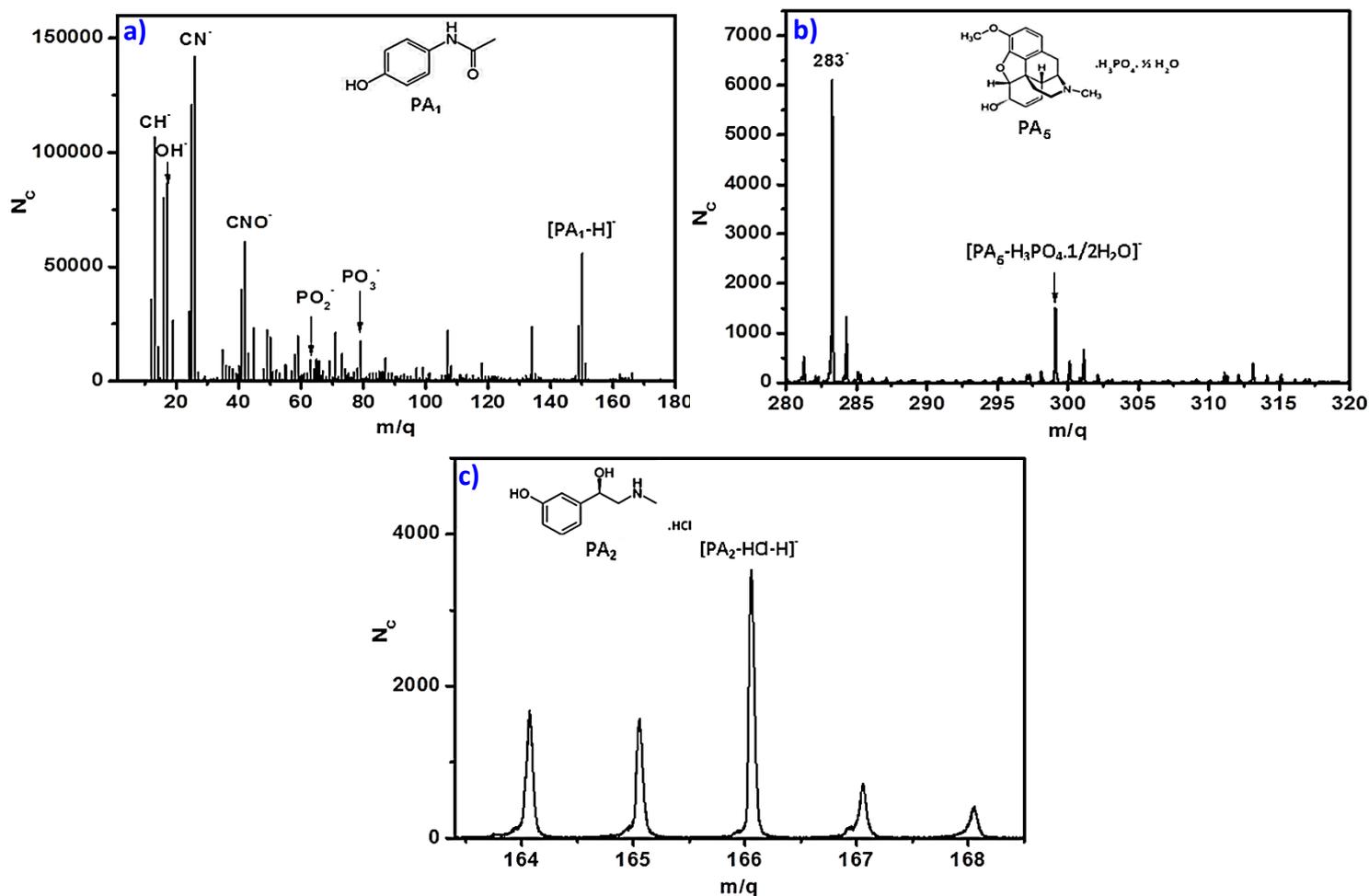


Figure IV.62. Spectres d'émission négative du ^{123}TM : a) présente le domaine de 0 à 180 u, b) le domaine de masse compris entre 280 et 320 u et c) un agrandissement de la zone du pic moléculaire du PA_2 .

3.2.3. Imagerie

Dans les mêmes conditions d'analyse nous avons construit, dans un but exploratoire, les images d'émission des différents fragments caractéristiques des principes actifs et de certains excipients de ce médicament qui est analysé sous forme commerciale en comprimés.

Sur une petite surface de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$, nous remarquons l'existence des différents principes actifs mais qui sont distribués de façon inhomogène (figures IV.63 et IV.64). Ces images aident à bien contrôler l'homogénéité de la surface qui est nécessaire pour une étude quantitative dans le futur.

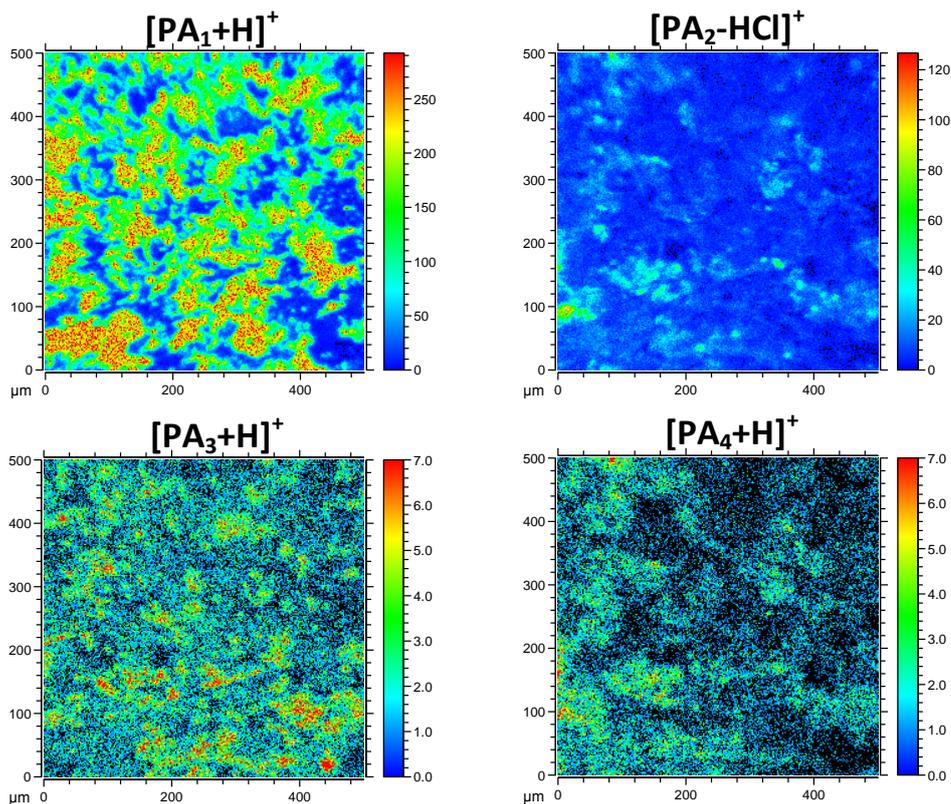


Figure IV.63. Emission ionique des fragments moléculaires des principes actifs PA_1 , PA_2 , PA_3 et PA_4 en émission positive.

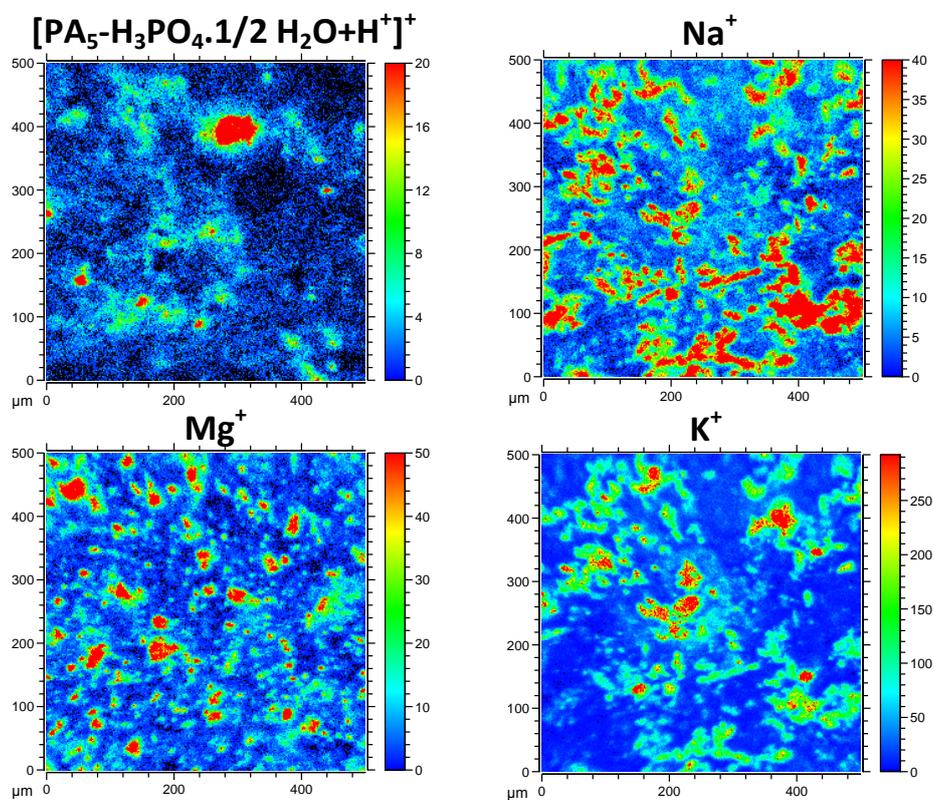


Figure IV.64. Emission ionique du fragment moléculaire du cinquième principe actif et de quelques hétéroatomes d'excipients.

4. Conclusion

Le but de notre étude est le dosage des principes actifs dans des médicaments commerciaux, sous forme solide sans aucune action chimique, par spectrométrie de masse par temps de vol. Par analogie avec les techniques d'analyse des médicaments (comme la chromatographie en phase liquide ou gazeuse par exemple) qui nécessitent le passage du médicament à l'état liquide et pour suivre l'étude effectuée avec les faisceaux énergétiques d'agrégats d'argon à l'IPN Lyon, nous avons d'abord adopté l'approche de solubilisation des principes actifs, pour l'analyse du médicament binaire FludiniumTM. Les premières analyses des dépôts sur des feuilles de mylar par des faisceaux d'argon dans le domaine du MeV montrent un masquage de l'émission d'un des deux principes actifs quand les deux sont mélangés quels que soient les pourcentages.

Les expériences de ma thèse ont utilisé des faisceaux d'agrégats dans le domaine du keV avec les nouveaux appareils commerciaux qui permettent d'étudier des cibles de différentes épaisseurs et de contrôler la répartition en surface et en profondeur des différents constituants des échantillons grâce à l'imagerie ionique. Dans ces conditions nous avons, par une suite de tests expérimentaux, optimisé :

- la sonde d'analyse utilisée ; il a été mis en évidence que les agrégats sont un bon choix pour augmenter le rendement d'émission tout en diminuant la métastabilité observée pour l'une des molécules des deux principes actifs. Les agrégats de nanoparticules seraient les mieux adaptés mais ne sont pas disponibles sur les appareils commerciaux, c'est pourquoi une utilisation systématique des agrégats de bismuth Bi_3^+ a été adoptée.
- le solvant (l'éthanol) et le substrat, l'or étant le meilleur pour mesurer les deux principes actifs simultanément par l'intermédiaire de leurs fragments moléculaires.
- l'âge des poudres et des solutions, dont les propriétés évoluent au cours du temps ; ceci nécessite de faire une analyse rapide après la préparation des échantillons et de ne comparer que les lots de principes actifs dont on connaît l'âge.

Parmi les causes de la non reproductibilité des mesures, il y a les réactions chimiques que nous avons observées en particulier avec les composés bromés (phase liquide et solide).

Malgré ces mises au point expérimentales, il est impossible d'obtenir une courbe d'étalonnage, les erreurs systématiques sont trop importantes (entre 5 et 30%). De plus, une non linéarité est observée, elle est due à la forte différence de l'émission ionique des deux principes actifs. Ces difficultés en plus de celles qui peuvent provenir de la contribution des excipients, qui contiennent au moins un ingrédient soluble dans l'éthanol choisi comme solvant (Lauryl sulfate de sodium par exemple), ont abouti à effectuer le dosage des principes actifs sur des échantillons sous forme solide dans le but de simplifier le protocole expérimental.

Un premier avantage de cette approche est l'augmentation du rendement d'émission d'un des principes actifs (le trifluopérazine dichloré), qui est faiblement émis dans le cas d'une solution. Des courbes d'étalonnage en positif et en négatif ont été obtenues pour des faibles

pourcentages mais toujours avec des erreurs systématiques assez élevées, l'homogénéisation et la forte émission ionique expliquent probablement ces écarts. Au vu de ces résultats, j'ai abordé le cas réel du médicament en présence des excipients. Dans ce cadre, la courbe d'étalonnage a utilisé la méthode des ajouts dosés. Le principe est de prendre la poudre du médicament commercial comme base de préparation et d'ajouter des quantités connues de principes actifs pour obtenir différents rapports entre les deux principes actifs ($0.37 < PA_1/PA_2 < 4.6$). Une bonne linéarité entre les rapports 1 et 2.5 est obtenue. Des écarts à la linéarité apparaissent lorsque l'addition de principes actifs est importante (trois fois la quantité initiale). Le processus de fabrication du médicament par l'ajout simple de principes actifs et d'excipients ne permet pas d'obtenir un médicament équivalent. Cette hypothèse est corroborée par l'observation que l'émission du brome dans le médicament est quasi masquée malgré l'émission normale du fragment moléculaire du principe actif associé. Une expérience supplémentaire de préparation du médicament au laboratoire est effectuée pour comprendre le comportement du brome. Le médicament est préparé par un simple mélange des mêmes principes actifs et des excipients, fournis par l'industriel, respectant les quantités du médicament commercial. Les résultats confirment l'influence du protocole de préparation sur les résultats, les rendements d'émission ioniques des principes actifs sont différents ainsi que la présence des ions de brome Br^- . Ces résultats imposent que la courbe d'étalonnage soit réalisée avec différents étalons du médicament fabriqués par l'industriel ; ceci est dans nos perspectives futures ainsi que l'analyse de profil par des agrégats d'argon dans le but d'avoir une information sur l'homogénéité volumique et surfacique simultanément. Le dernier protocole de préparation adopté pour ce médicament est appliqué sur un médicament unaire le PrednisoneTM où une linéarité d'émission dans l'intervalle 0-15% du principe actif dans le mélange d'excipients est validée. Parallèlement, des expériences exploratrices sur des médicaments contenant plus de deux principes actifs ont été effectuées, il est possible d'identifier les différents principes actifs mais la quantification des différents ingrédients nécessite un travail identique en collaborant avec l'industriel.

Les perspectives sont de valider cette technique pour la quantification d'autres médicaments et d'aborder l'analyse des excipients qui ont un rôle important et qui constituent la partie différente entre un médicament « princeps » et un « générique ». Tout ce travail nécessite une analyse en amont de tous les paramètres pouvant influencer sur l'émission ionique pour déterminer les bonnes stratégies d'analyse. Nous espérons avoir l'opportunité, dans le futur, d'étudier les effets des médicaments sur des tissus biologiques en bénéficiant du potentiel de l'imagerie ionique du ToF SIMS couplée à d'autres techniques de caractérisation.

Chapitre V : Résultats sur la météorite « Paris »

Deux régions de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ d'un fragment millimétrique de la météorite Paris ont été principalement étudiées (figure V.1). La première est caractérisée par la présence de plusieurs chondres dans une matrice et la deuxième est plutôt dominée par la matrice. La première zone est étudiée par différentes techniques spectroscopiques et spectrométriques : micro-Raman, micro-IR par réflexion, analyse par faisceaux d'ions (PIXE, μ -PIXE et RBS) et spectrométrie de masse par temps de vol (ToF-SIMS) en mode statique et dynamique couplée à l'imagerie. La deuxième zone est étudiée uniquement par spectrométrie de masse et μ -PIXE.

L'objectif de cette approche d'analyse d'un fragment de la météorite Paris est la détermination, sans aucune extraction chimique de ses composants élémentaires et structuraux, minéraux et organiques et leur localisation sur le fragment d'origine en minimisant toute altération de l'échantillon de départ.

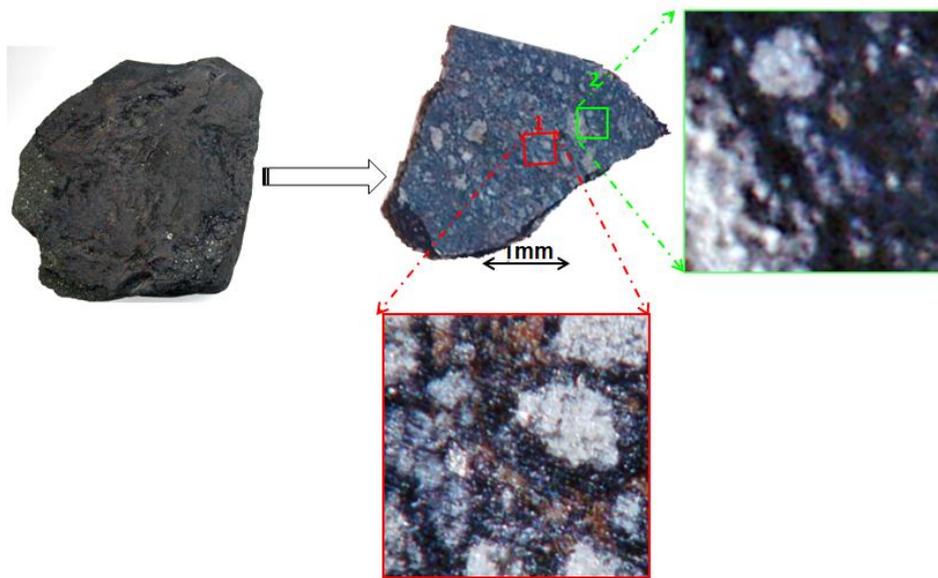


Figure V.1. Images de la météorite Paris à différentes échelles et les deux régions étudiées : Zone 1 cadrée en rouge et zone 2 en vert.

La rugosité de la surface étant un point important pour la résolution en masse de spectromètre, celle-ci a été mesurée autour des deux zones choisies plus haut, avec un microscope digital « Hirox KH 8700 ». Il s'agit d'un microscope numérique dont le principe est de s'auto focaliser sur un point quelconque de l'objet. Le déplacement de 30 mm de l'axe Z est motorisé avec un pas de 50nm. Le système optique permet de réaliser des images 3 D par un empilement d'images, plan par plan. Par un enregistrement et une synthèse instantanés de deux ou de plusieurs images ayant différentes valeurs d'exposition, le KH-8700 élimine les sur et sous expositions qui sont susceptibles d'apparaître lors de l'imagerie de l'objet ayant des surfaces claires et sombres. La résolution est de 24 images par seconde à 1600×1200 Pixels.

Les figures V.2 et V.3 montrent la surface de la météorite Paris en 3D avec un profil sur la matrice et sur différents chondres. Les résultats montrent que la différence de hauteur au

niveau de la matrice ne dépassera pas les quatre microns ($3.8\mu\text{m}$) alors que pour les chondres différentes hauteurs ont été trouvées allant de 10 à $14\mu\text{m}$ dans les deux zones 1 et 2.

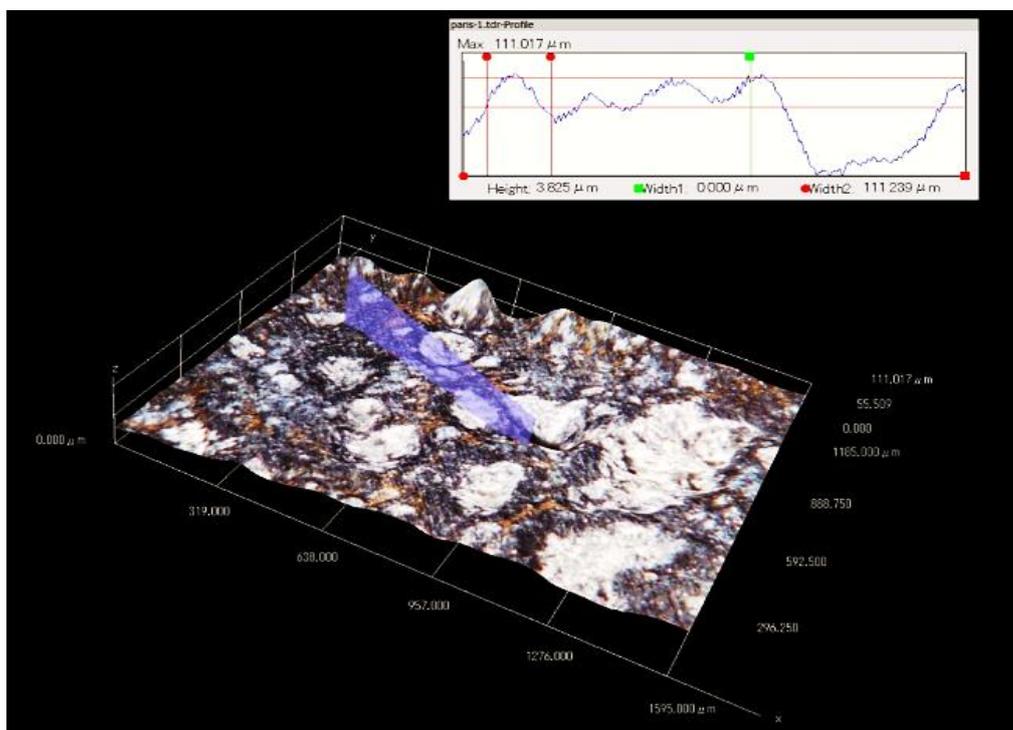


Figure V.2. Image de la surface de la météorite Paris en 3D et un profil de la surface correspondant à la matrice de la zone 1.

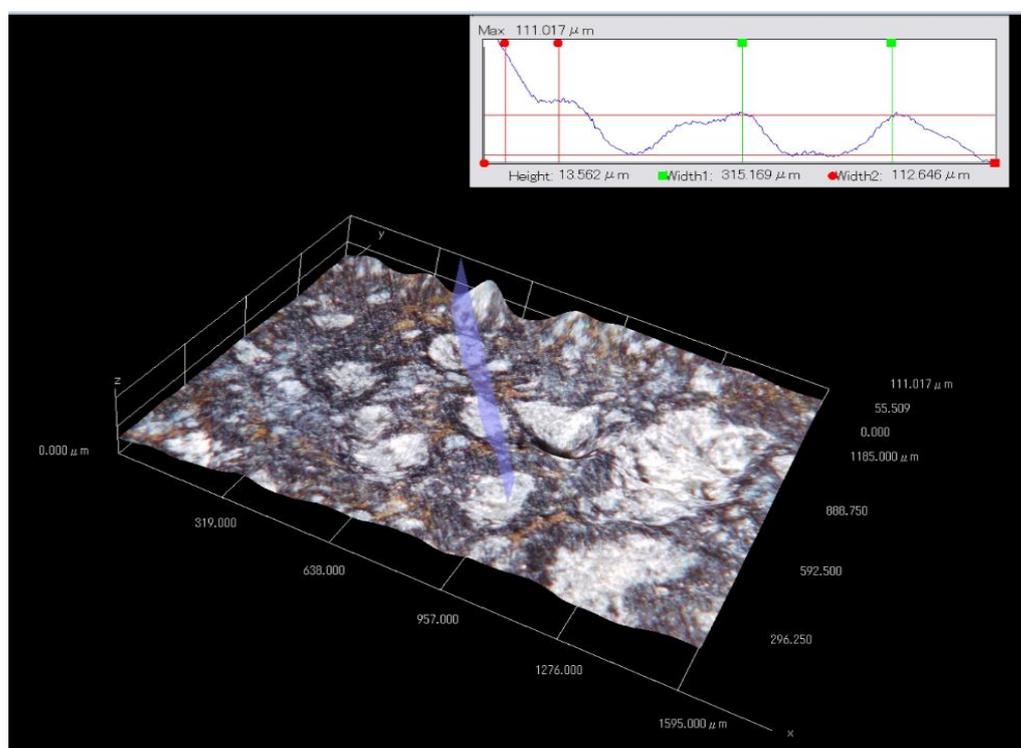


Figure V.3. Image de la surface de la météorite Paris en 3D et un profil de différents chondres.

Ces différences de hauteur ne seront donc pas limitatives comme l'ont montré les expériences présentées au chapitre III.

1. Analyse en spectroscopie Raman

1.1.Principe de la technique

La spectroscopie Raman a commencé en 1928 avec la découverte de l'effet Raman par le physicien indien C.V. Raman¹⁵⁸ qui a obtenu deux ans plus tard le prix Nobel de Physique pour cette découverte. Le principe de l'analyse moderne par spectroscopie Raman^{159,160} est celui de l'excitation, par une source lumineuse monochromatique « laser », du matériau qui réémet un rayonnement enregistré par un détecteur adéquat (caméra CCD). Les spectres Raman représentent les déplacements c.-à-d. la différence de nombre d'onde entre la raie du laser (diffusion élastique de la lumière sans changement de la longueur d'onde) et les raies Raman (diffusion inélastique de la lumière). Chaque spectre Raman enregistré constitue une signature de la vibration des liaisons chimiques de constituants du matériau où la position des raies sert à l'identification de la composition de l'échantillon et où à partir de leurs intensités relatives une relation avec la concentration de certains composants (quantification) dans le matériau peut être établie. Il est à signaler qu'un décalage des raies, par rapport à des valeurs de référence connues au préalable, est une indication de l'existence d'un état de contrainte (orientation des cristaux, hétérogénéité etc...) dans le matériau. De même, la position des bandes dépend du mélange analysé, de la température, de la longueur d'onde excitante etc...

Signalons aussi que le Raman est une technique de surface et que les règles de sélection des transitions Raman sont différentes de celles de la spectroscopie infrarouge, qui elle est une méthode plus « volumique ». Ces deux techniques sont donc très complémentaires, la spectroscopie IR par absorption apporte une certaine quantification.

Cette technique donne accès à plusieurs informations, l'identification de compositions organiques et minérales et également la cristallinité des systèmes étudiés. L'avantage de cette technique vient du fait qu'elle est non destructive, rapide et ne nécessite pas de préparation spéciale des échantillons. Le domaine d'application de cette technique est assez vaste et comprend la médecine, la pharmacie, la biologie, l'environnement, l'analyse des polymères^{161,162,163,164} et a beaucoup été utilisée, tout comme l'infrarouge pour l'analyse de météorites et de grains interplanétaires, astéroïdaux ou cométaires^{165,166}.

¹⁵⁸ C.V. Raman, K.S. Krishnan, Nature, 121 (1928), 501-502.

¹⁵⁹ Loader, Basic Laser Raman Spectroscopy, Heyden & Sons (1970).

¹⁶⁰ N. B. Colthup, L. H. Daly y S. E. Wiberly, Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, 3a ed. Academic Press (1990)

¹⁶¹ M. Schmitt, J. Popp, Journal of Raman Spectroscopy, 37 (2006), 20-28.

¹⁶² K. De Wael, L. Lepot, F. Gason, B. Gilbert, Forensic Science International, 180 (2008), 37-42.

¹⁶³ K. Virkler, I.K. Lednev, Analytical Chemistry, 81 (2009), 7773.

¹⁶⁴ S. K. Freeman, Applications of Laser Raman Spectroscopy, Wiley (1974)

¹⁶⁵ R. Brunetto, J.Borg, E. Dartois, F.J.M. Rietmeijer, F. Grossemy, C. Sandt, L. Le Sergeant d'Hendecourt, A. Rotundi, P. Dumas, Z. Djouadi, F. Jamme, Icarus, 212 (2011), 896-910.

¹⁶⁶ Rotundi, A. et al., Meteorit. Planet. Sci. 43 (2008), 367-397.

1.2. Dispositif expérimental

L'analyse par micro spectroscopie Raman de Paris est réalisée au Synchrotron Soleil en utilisant un spectromètre Raman DXR de Thermo Fisher avec un rayonnement laser d'excitation de 532 nm, une puissance (sur l'échantillon) inférieure à 0.3 mW et une taille de faisceau d'environ $2 \mu\text{m}^{165,166}$ de diamètre. La faible puissance est choisie dans le but d'éviter toute altération des composés, en particulier organiques.

1.3. Résultats de l'analyse

La surface étudiée ainsi que les différents points analysés de la « zone 1 » sont présentés dans la figure V.4 ci-dessous. Les 25 points analysés ont été choisis pour obtenir l'information caractéristique « moyennée » sur toute la région analysée.

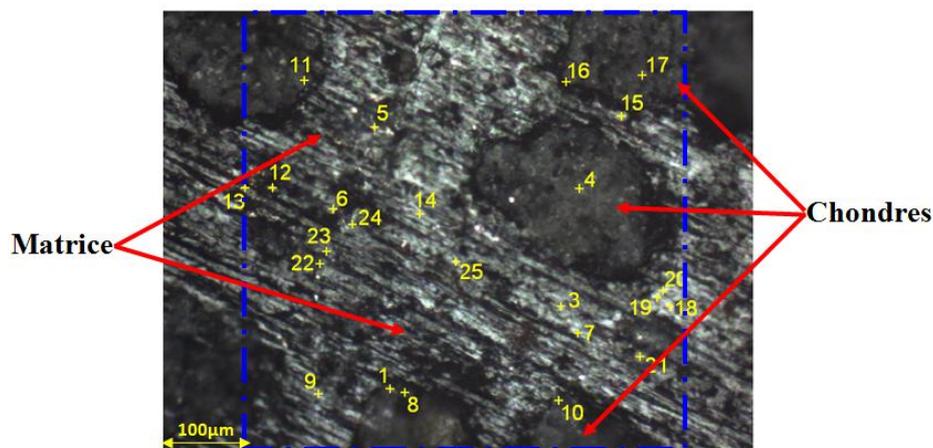


Figure V.4. Image optique de la surface de la zone 1 de la météorite Paris vue avec un agrandissement $\times 10$ sur le microscope de la ligne SMIS à Soleil.

1.3.1. Organiques

La matière organique est dominante dans la matrice de cette météorite et la spectroscopie Raman est particulièrement sensible à la présence de liaisons $\text{C}=\text{C}$ aromatiques, à la différence de la spectroscopie infrarouge où ces bandes sont faibles et très difficiles à détecter. La figure V.5 présente un spectre typique signalant la présence de lots aromatiques de ce carbone. On retrouve cette signature plus ou moins intense sur la majorité des spectres mesurés au niveau de la matrice. Les mesures Raman indiquent ainsi la présence de carbone aromatique sur l'un des spectres mesurés en Raman. On y voit les deux bandes D (1360 cm^{-1}) et G (1595 cm^{-1}) caractérisant la structure plus ou moins bien ordonnée quasiment partout dans la matrice de la météorite. Ce carbone aromatique est une caractéristique essentielle de la matière organique dans des météorites primitives telle que l'est Paris.

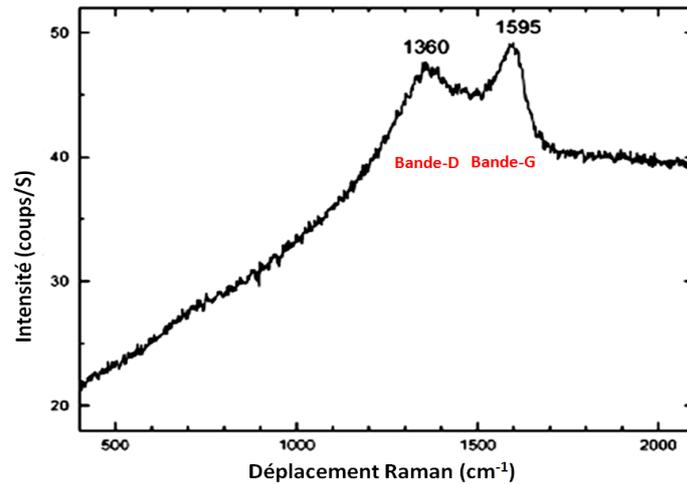


Figure V.5. Spectre Raman du point 15 de la matrice montrant les bandes D et G caractéristiques du carbone aromatique.

La position précise de la bande G des spectres mesurés sur Paris rapportée à la largeur à mi-hauteur de cette bande, permet de comparer la structure du carbone aromatique observé dans le fragment de Paris et son hétérogénéité à ce qui est obtenu habituellement sur d'autres cosmo matériaux. Les spectres Raman du carbone aromatique de Paris correspondent tous au point rouge indiqué dans la figure V.6. Comparé aux spectres mesurés dans des conditions similaires sur l'« IDP L2021C5 » (= grain d'une cinquantaine de μm , supposé d'origine cométaire)¹⁶⁵, le carbone aromatique de Paris présente une grande homogénéité de structure.

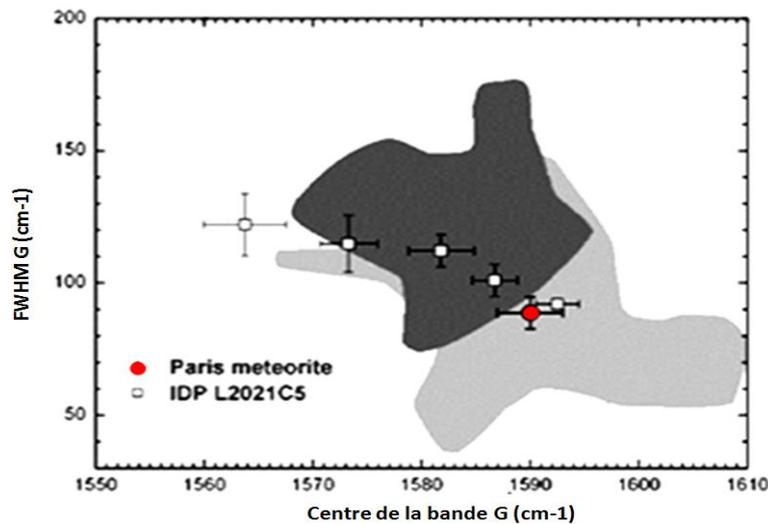


Figure V.6. Schéma représentant la largeur à mi-hauteur en fonction du centre de la bande G des spectres de carbone aromatique de la météorite Paris (point rouge) et de l'IDP L2021C5 (carrés)¹⁶⁵. Les régions en gris foncé et en gris clair correspondent aux carbonés aromatiques trouvés habituellement dans la littérature pour les IDPs (gris foncé) et les chondrites (gris clair).

1.3.2. Minéraux

Les spectres Raman de la matrice sont dépendants de la zone analysée, nous avons obtenu la signature de quelques minéraux spécifiques : la calcite, CaCO_3 , un carbonate de calcium anhydre et du gypse, CaSO_4 , un sulfate de calcium anhydre. L'enstatite MgSiO_3 et la forstérite Mg_2SiO_4 sont plus typiquement détectés sur les chondres.

La calcite (CaCO_3) est caractérisée par des bandes Raman à 153, 281, 712 et 1087 cm^{-1} comme le montre la figure V.7, à gauche. Le gypse (CaSO_4) est quant à lui caractérisé par des bandes Raman à 415, 490 et 1015 cm^{-1} (figure V.7, à droite). Certains spectres montrent la présence de calcite seule, d'autres montrent à la fois de la calcite et du gypse. La calcite est identifiée seule au « point 22 » de la figure V.4 et en coexistence avec le gypse pour les points 5, 6, 22, 23, 24 et 25 de la matrice. A titre d'exemple, sur la figure V.7, à droite, le spectre Raman du point 6 est présenté : les étoiles bleues correspondent aux bandes de la calcite indiquant sa présence en ce point où le gypse est majoritaire. En ce point, les bandes D et G du carbone aromatique, faiblement présent, apparaissent aussi.

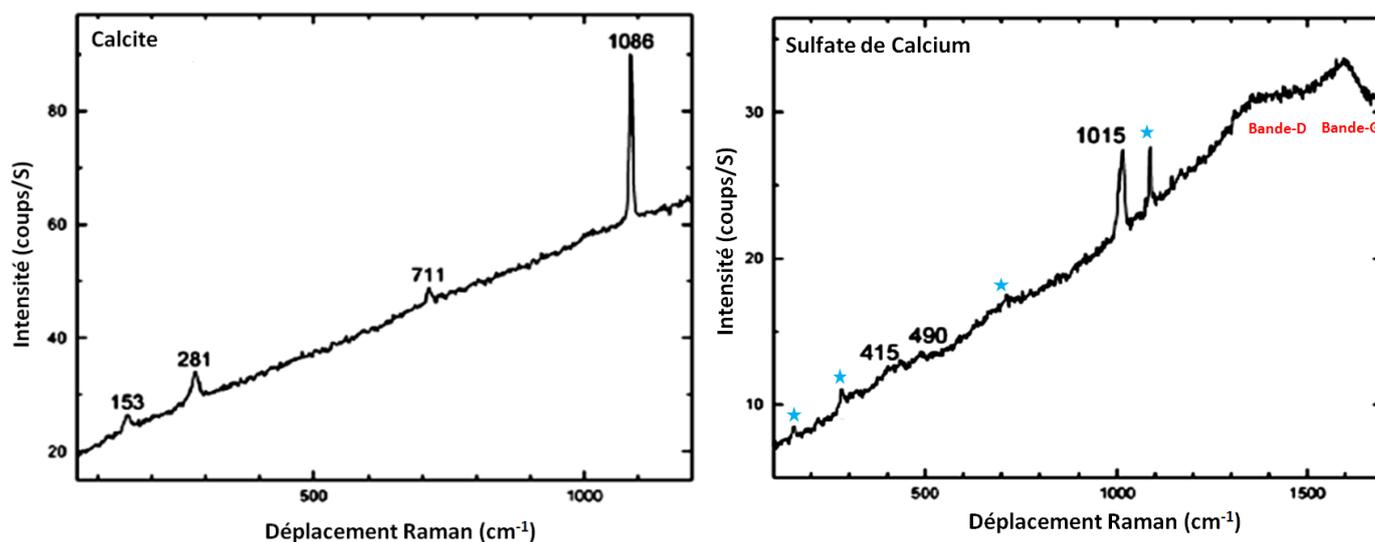


Figure V.7. Spectres Raman du point 22, montrant de la calcite CaCO_3 et du point 6, montrant du sulfate de calcium CaSO_4 ainsi que de la calcite (bandes signalées par une étoile bleue) et du carbone aromatique (bandes D et G signalées en rouge).

L'enstatite est identifiée par des bandes Raman à 245, 340, 665, 685 et 1035 cm^{-1} , la forstérite quant à elle est caractérisée par trois bandes Raman à 824, 857 et 967 cm^{-1} comme illustré sur la figure V.8. L'enstatite est trouvée seule sur certains spectres de chondres : points 8, 11, 16, 17 de la figure V.4. Tandis qu'elle coexiste avec la forstérite au point 4. La forstérite est trouvée seule sur le spectre du point 10.

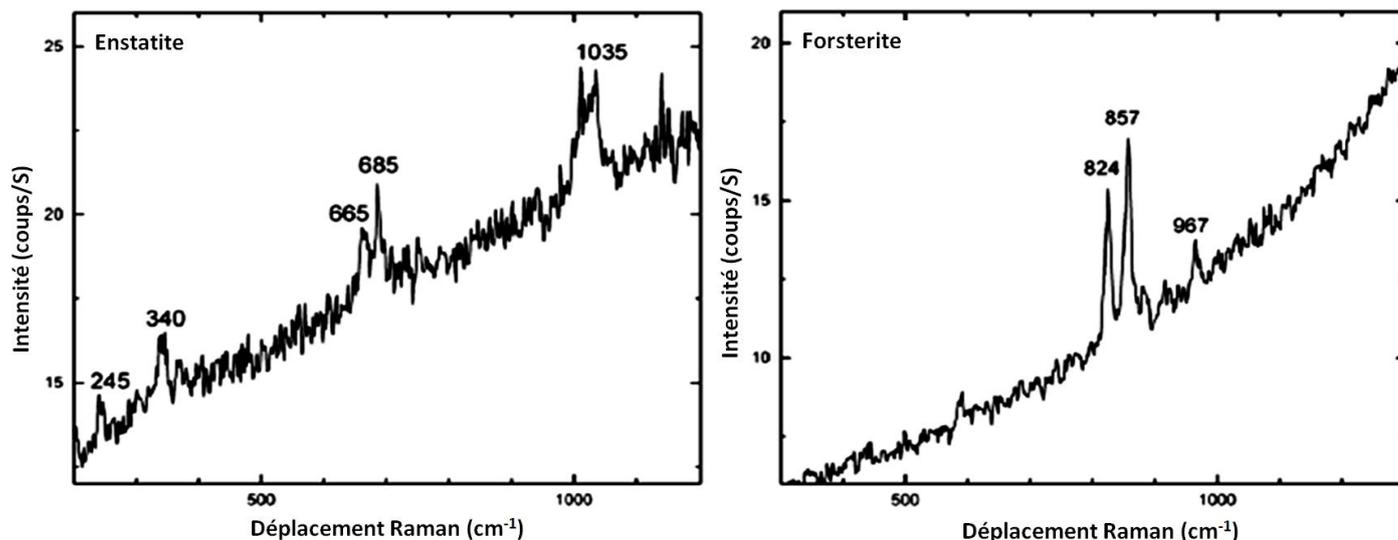


Figure V.8. Spectres Raman du point 17, montrant la présence de l'enstatite $MgSiO_3$ et du point 10, montrant la présence de la forstérite Mg_2SiO_4 .

2. Analyse par spectroscopie infrarouge

2.1. Principe de la technique

Le rayonnement infrarouge a été découvert par Frédéric Wilhelm Hershel en 1800. Il a été impliqué dans le domaine militaire, ceux de la photographie, de la thérapie pour l'activation des processus cellulaires, du chauffage, de la pharmacie, de l'environnement, de la déshydratation de fruits et légumes etc...

Que le rayonnement IR induise des mouvements vibrationnels de molécules a été perçu dès 1924. Cette technique est devenue un moyen de caractérisation et d'identification de la nature des liaisons chimiques des molécules dans un matériau^{167,168,169,170,171}.

La spectroscopie infrarouge est une technique d'identification et de caractérisation rapide, simple et sensible pour toute molécule gaz, liquide ou solide présentant un moment dipolaire permanent et les règles de sélection n'autorisent une transition infrarouge que s'il y a changement de moment dipolaire dans la vibration. En règle générale, les vibrations antisymétriques (as) sont plus intenses que les symétriques (s) et beaucoup de vibrations symétriques sont inactifs en IR. Par ailleurs toute molécule homopolaire (O_2 , N_2 ...) ne présente aucune activité dipolaire et donc aucune transition dipolaire dans l'infrarouge.

¹⁶⁷ W. BRÜGEL. An Introduction to Infrared Spectroscopy. Methuen & Co. Ltd., 1962.

¹⁶⁸ N. B. COLTHUP, L. H. DALY, and S. E. WIBERLEY. Introduction to Infrared & Raman Spectroscopy. Academic Press, 1975.

¹⁶⁹ M. DIEM. Introduction to Modern Vibrational Spectroscopy. Wiley, 1994.

¹⁷⁰ C. N. BANWELL and E. M. MCCASH. Fundamentals of Molecular Spectroscopy. McGraw Hill, 1994.

¹⁷¹ N. P. G. ROEGES. A Guide to the Complete Interpretation of Infrared Spectra of Organic Structures. J.Wiley & Sons, 1993.

Le principe de cette technique est que l'onde électromagnétique induit un champ électrique qui interagit avec les moments dipolaires des molécules du matériau. La coïncidence de la fréquence du champ avec la fréquence de vibration de la molécule induit une vibration de certaines liaisons et l'absorption de l'énergie de l'onde excitatrice (absorption résonnante). La fréquence d'absorption du rayonnement dépend des groupes fonctionnels (nature des liaisons et environnement). Le domaine de l'infrarouge s'étend de 0.8 μm à 1000 μm . Il se divise en trois domaines: IR proche (0,8 à 2,5 μm) où sont observées les raies de combinaison et les harmoniques des raies fondamentales, ces raies sont de faibles intensités, l'IR moyen (2,5 à 25 μm) où sont observées les raies fondamentales des molécules ou des chromophores attachés à un matériau, c'est l'infrarouge vibrationnel, considéré comme l'empreinte spécifique de la molécule ou du matériau observé et IR lointain (25 à 1000 μm) qui comporte une partie intéressante pour la spectroscopie des minéraux (éléments lourds) puis au-dessus de 50 μm , on tombe dans le domaine spectral rotationnel des molécules (très utilisé en radioastronomie), mais aussi dans la partie « continuum » due à la présence de très nombreuses possibilités d'interaction photons/phonons dans un solide cristallin ou amorphe. Le spectre IR est exprimé en transmission c.-à-d. l'intensité de rayonnement transmise à travers le matériau, ou en réflexion si c'est le rayonnement réfléchi par la surface du matériau qui est détecté. Suivant les cas, l'intensité de la lumière transmise ou réfléchie (axe-y) est mesurée en fonction du nombre d'onde en cm^{-1} (axe-x), lui-même proportionnel à l'inverse de la longueur d'onde. Dans ce dernier cas, la surface sous le continuum donne directement accès à la mesure de l'énergie absorbée. Sans saturation, cette mesure, si elle est attribuée à un chromophore connu, est quantitativement « absolue ».

2.2. Dispositif expérimental

Les mesures sur la météorite Paris sont réalisées sur la ligne SMIS (Spectroscopy and Microscopy in the Infrared using Synchrotron) du synchrotron Soleil, à Saint-Aubin, sur le plateau de Saclay, en France. Les analyses sont faites en réflexion confocale (le fragment de la météorite étant trop épais pour une mesure en transmission) en utilisant un microscope NicPlan couplé à un spectromètre FTIR (Nicolet). Chaque spectre d'une résolution de 4 cm^{-1} , correspond à une surface analysée de 15 à 20 μm de côté. La surface de la météorite étant relativement sombre, une taille d'ouverture du diaphragme plus faible ne permet pas de collecter suffisamment de lumière pour obtenir des spectres exploitables en réflexion. Les spectres de référence ont été mesurés sur un substrat d'or. Notons aussi que des études de spectroscopie infrarouge par transmission ont été obtenues avec succès tant sur la météorite Paris¹²² par écrasement d'un fragment de météorite que sur un IDP cométaire¹⁶⁵. Dans ce cas précis, des comparaisons spectrales avec la matière interstellaire ont été tentées avec succès¹²²

L'image de la figure V.9 présente les régions du fragment de Paris mesurées en infrarouge.

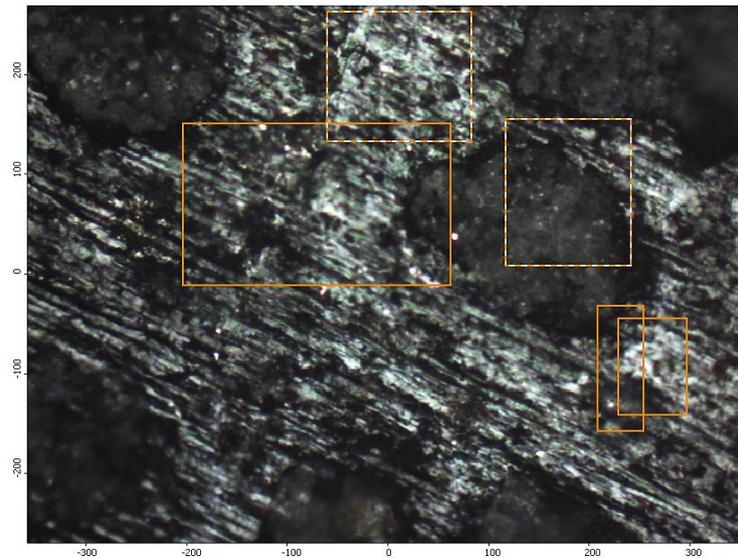


Figure V.9. Image de la zone 1 du fragment de Paris, montrant en orange les zones cartographiées tous les 20 μm en infrarouge et en tirets oranges les zones où plusieurs spectres IR ont été mesurés.

2.3. Résultats de l'analyse

2.3.1. Minéraux

Les résultats d'analyse par micro-spectroscopie infra rouge de la zone 1 ($500 \times 500 \mu\text{m}^2$) de la météorite Paris sont regroupés dans la figure V.10 qui présente quelques spectres représentatifs des différents minéraux identifiés. Il s'agit de silicates anhydres sur la figure (olivine, spectre noir et de phyllosilicates, spectre vert) que l'on retrouve partout dans la matrice, de carbonates et de sulfates (spectres rouge et bleu) qui dominent dans quelques régions particulières de la matrice.

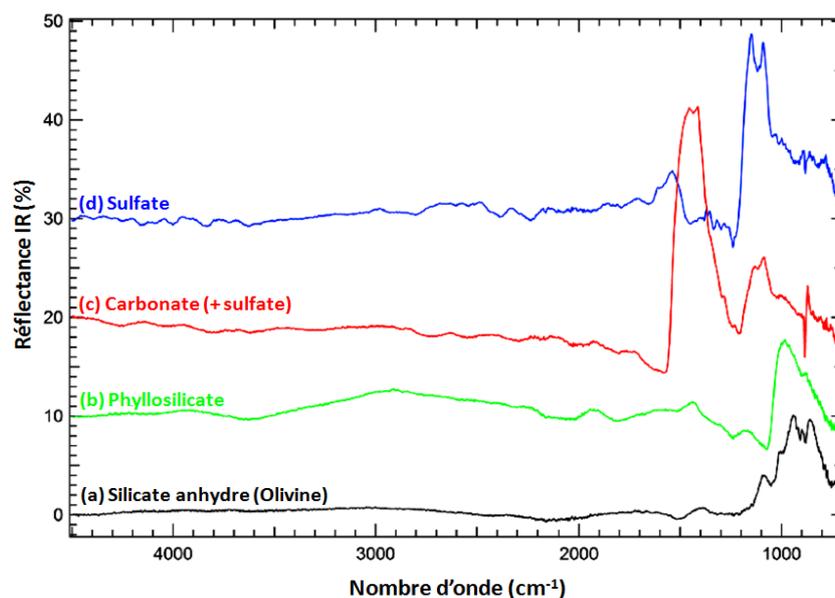


Figure V.10. Spectres IR en réflexion de différentes régions de la zone 1 de la météorite Paris.

Ces identifications et localisation confirment et complètent les mesures faites en Raman. L'ensemble des résultats obtenus en IR et en Raman, sur les minéraux, est résumé sur la figure V.11 ci-dessous.

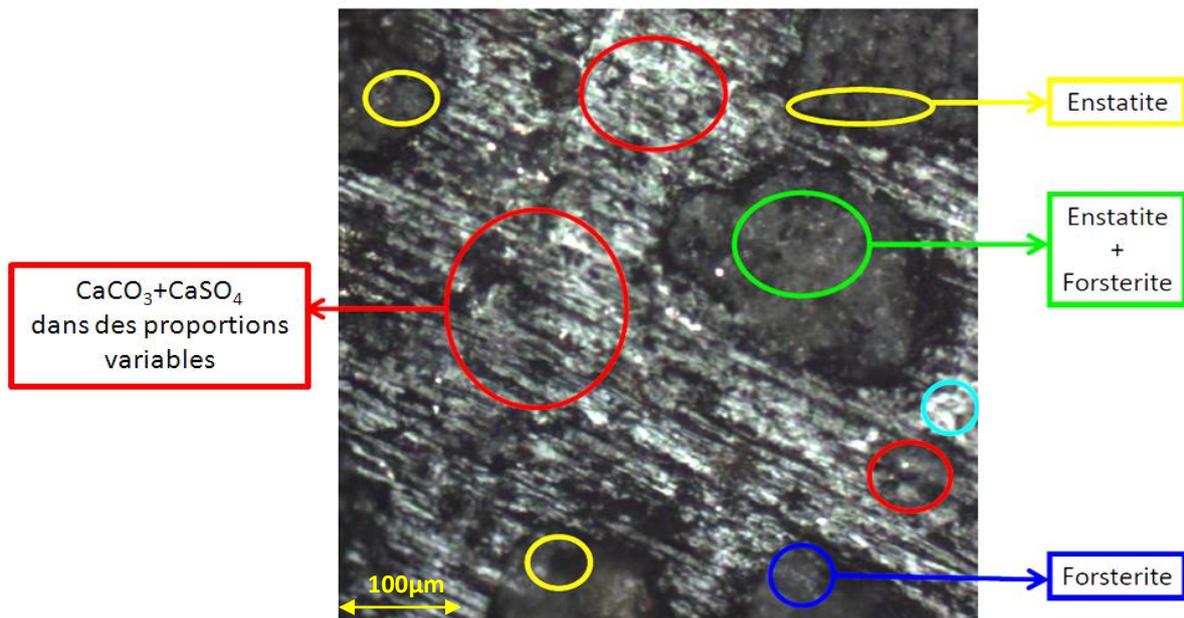
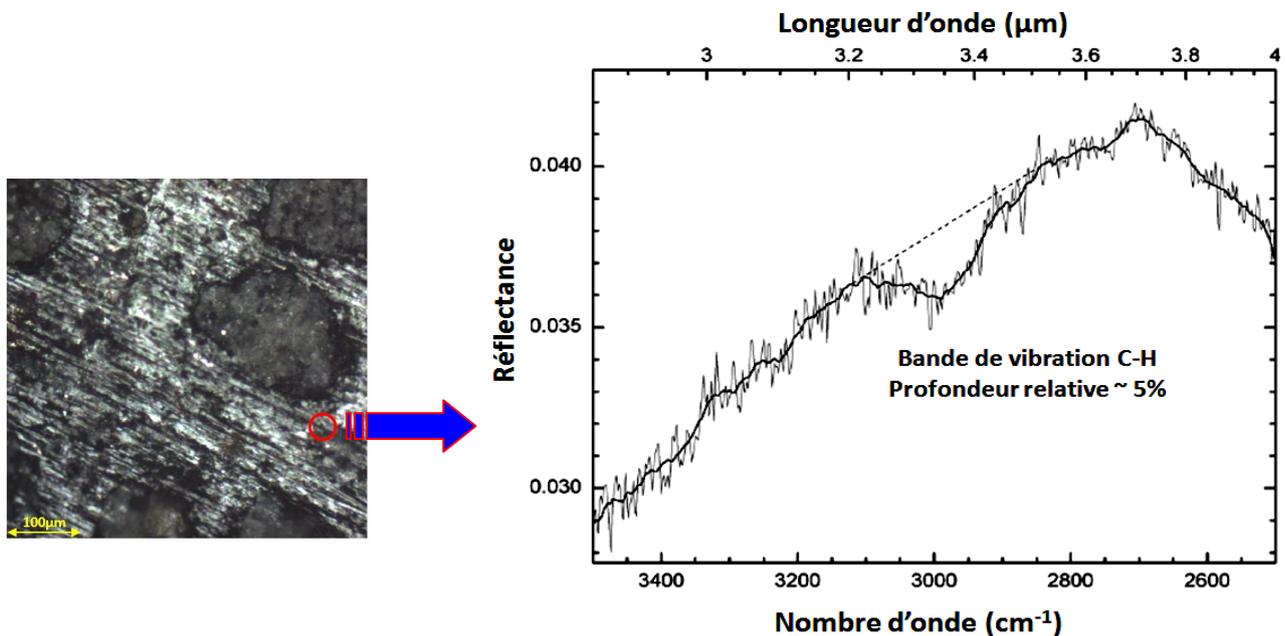


Figure V.11. Image optique de la zone 1 analysée présentant les principaux composants minéraux (calcite, sulfate de calcium, enstatite et forstérite) identifiés en IR et en Raman et leur localisation.

2.3.2. Organiques

En infrarouge, les bandes d'absorption des liaisons C-H sont en général les plus intenses observables et attribuables à la présence de matière organique hydrocarbonée dans un échantillon. En transmission, elles sont relativement faciles à identifier, même en présence de très faibles quantités de C-H (aliphatique -CH ou aromatique =CH). Dans le cadre de cette étude, les mesures ont été faites en réflexion et sur un matériau (la météorite) très pauvre en carbone (5 % en masse tout au plus). Cela complique grandement l'identification d'organiques dans l'échantillon par réflexion infrarouge. Toutefois, en se concentrant sur certaines régions spécifiques où les analyses par ToF-SIMS indiquent la présence de composés organiques (voir paragraphes suivants), nous avons réussi à identifier les bandes de vibration C-H caractéristiques dans deux régions particulières. L'une de ces régions est présentée sur la figure V.12 à gauche par un cercle rouge. Le spectre micro-IR correspondant est présenté à droite de la figure V.12. La bande d'absorption caractéristique de la vibration de la liaison C-H est clairement observée. Elle est située vers 3.3 μm avec une profondeur relative d'environ 5% et une largeur de 0.2 μm . Cette bande faible se trouve dans l'aile d'une bande d'absorption plus intense située vers 2.8 μm et correspondant à la liaison O-H des phyllosilicates présents au même endroit. Une bande d'absorption similaire mais entre 3.4 et

3.6 μm a été aussi observée par S. Merouane et al¹²² dans la météorite Paris (fragment 2 de cet article), cette bande a été comparée à différentes sources IR.



L'intérêt de la spectroscopie en réflexion est d'être directement comparable aux observations spatiales, elles aussi obtenues en réflexion (détection du rayonnement solaire réfléchi par la surface de l'objet observé) dans le cas d'objets de notre Système Solaire, par exemple pour la surface d'astéroïdes sans atmosphère. Ainsi, à titre d'exemple, le spectre IR de la surface de l'astéroïde 24 Thémis¹⁷² est présenté à la figure V.13. L'astéroïde 24 Thémis est un astéroïde de type C, autrement dit, un astéroïde carboné, découvert le 5 Avril 1853 par l'astronome A. De Gasparis. A 3.4 μm , le spectre de Thémis présente une absorption caractéristique de liaisons C-H comparable en intensité (~5%) à celle que nous avons mesurée sur Paris. Cela ouvre des perspectives intéressantes quant à l'interprétation des spectres d'astéroïde et la composition de ces derniers en matière organique. En effet, cette même zone de la météorite analysée en IR, a été analysée en ToF-SIMS. Cette dernière technique va permettre de mieux en élucider la composition en organiques.

¹⁷² A.Rivikin, J. P. Emery, Nature, 464 (2010), 1322-1323.

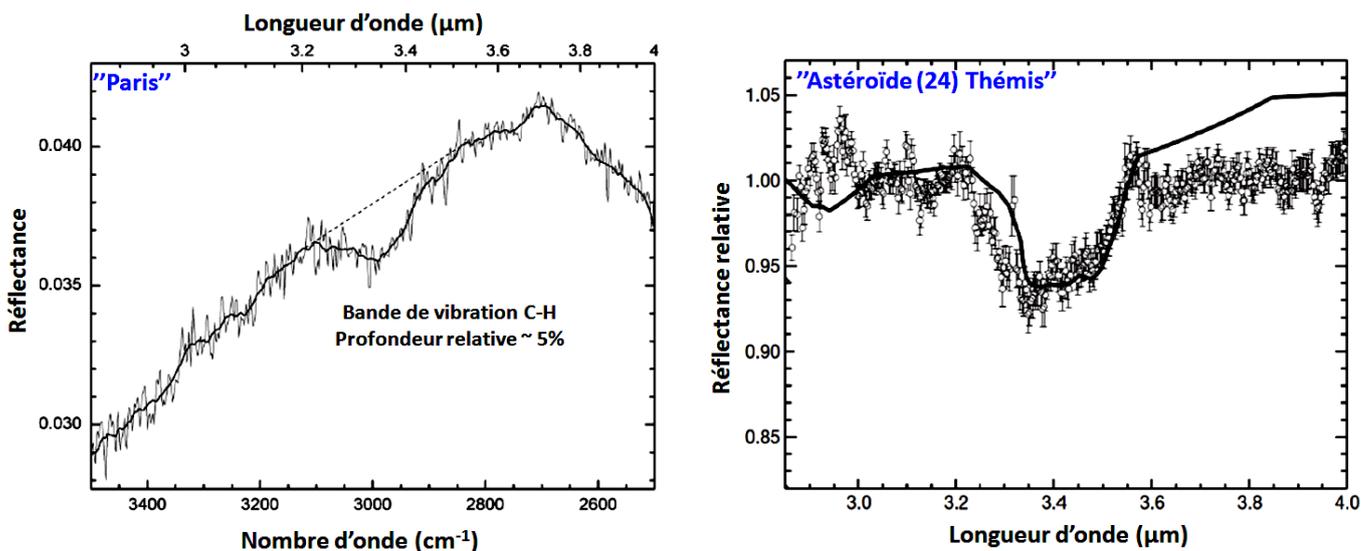


Figure V.13. Spectres micro-IR en réflexion de la météorite Paris à gauche (en gris clair, le spectre mesuré, très bruité et en noir, le spectre lissé) l'échelle des abscisses en haut est en μm ce qui permet la comparaison avec le spectre de la surface de l'astéroïde (24) Thémis à droite extrait de la référence ¹⁷². Les mesures expérimentales sont représentées par l'absorption et la ligne continue correspond à la bande d'absorption de matière organique complexe.

3. Résultats d'analyse élémentaire IBA

3.1.Principe de la technique et set up

La composition élémentaire de la météorite Paris est mesurée par PIXE¹⁷³ (Particle Induced X-ray Emission) et RBS¹⁷⁴ (Rutherford Backscattering Spectroscopy) utilisant l'accélérateur tandem 1.7 MV de la Commission Libanaise de l'Energie Atomique « CLEA »¹⁷⁵ qui délivre un faisceau de protons de 3 MeV perpendiculaire à l'échantillon avec une fluence de 13 μC . Cette fluence est suffisante pour avoir une erreur statistique de moins de 2-3 % sur la surface du pic de l'élément mesuré. L'intensité du faisceau est inférieure à 1 nA sur un diamètre entre 1 et 3 mm. La chambre d'analyse, qui est sous vide, contient un détecteur Si(Li) situé à 45° par rapport au faisceau d'ions. Ce détecteur possède une surface active de 30 mm² et une résolution en énergie de 175 eV mesuré à 5.9 keV. L'épaisseur de la fenêtre de béryllium du détecteur est de 13 μm , ce qui permet une détection des éléments dont le numéro atomique z est supérieur à 10. L'échantillon analysé est fixé sur une roue dont la rotation, entraînée par un moteur, est contrôlée par le PC. Pour obtenir dans un seul spectre tous les éléments présents dans l'échantillon, un filtre d'aluminium troué nommé « Funny Filter » de 250 μm d'épaisseur avec un trou représentant 0.27% de la surface de détection, est placé devant le détecteur de rayons X. Ce filtre a un faible effet sur les rayons X de haute énergie, mais il

¹⁷³ S.A.E Johansson and J.L. Campbell, PIXE a Novel Technique for Elemental Analysis (1988), Wiley edition, chapter 1-4.

¹⁷⁴ M.Carvahlo, A.Karydas, C.Zarkadas, T.Paradellis, B.Nsouli, M.Kokkoris and A.Cunha, Nuclear Instr. And Meth. In Phys. Res B. 179(2001) 561.

¹⁷⁵ M. Roumić, B. Nsouli, K. Zahraman, A. Reslan, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 219–220 (2004) 389.

attenué voire arrête les rayons-X de faible énergie qui ne passent pas à travers le trou ce qui permet d'atténuer ceux-ci en cas d'émission X intense. Ce filtre permet une analyse des éléments légers ($10 < z < 27$) et des éléments lourds ($z > 26$) en même temps^{176, 177}.

Simultanément, des mesures des ions rétrodiffusés (RBS) ont été réalisées sous le même faisceau d'ions incidents. Un détecteur Canberra PIPS (Passivated Implanted Planar Silicon) avec une résolution en énergie de 14 keV et 25 mm² de surface active est utilisé. Il détecte les particules rétrodiffusées à un angle θ de 165° tel que l'angle solide du détecteur est de $5.45 \cdot 10^{-3}$ Sr.

Les expériences de μ -PIXE sont réalisées à AGLAE (Accélérateur Grand Louvre d'Analyse Élémentaire)¹⁷⁸ en utilisant un micro faisceau de protons de 3 MeV (environ 20 μ m de diamètre) mis à l'air à travers une feuille de nitrure de silicium, avec un flux d'hélium entre l'échantillon, la fenêtre de sortie du faisceau et les détecteurs. Dans ces expériences, deux détecteurs Si(Li) à 45° par rapport à la direction du faisceau sont utilisés. L'un est dédié à la détection des ions légers (Na-Ca), il a une surface active de 10 mm², une fenêtre de nitrure de bore (0.25 μ m) et un déflecteur magnétique pour éliminer les protons rétrodiffusés. Le deuxième Si(Li) détecte les rayons-X des éléments lourds (Ca-Sr). Devant ce dernier détecteur, est placé un filtre en Aluminium de 50 μ m d'épaisseur pour atténuer le signal des éléments légers et arrêter les particules rétrodiffusées du faisceau.

Les spectres de PIXE et μ -PIXE ont été traités avec le programme Gupixwin (version Windows du logiciel Guelph PIXE)¹⁷⁹, tandis que ceux de RBS ont été analysés et simulés en utilisant le code SIMNRA¹⁸⁰.

3.2. Résultats PIXE

Les spectres expérimental et simulé obtenus en analysant une surface de 2 à 3 mm de diamètre contenant les deux zones 1 et 2 sont présentés dans la figure V.14.

¹⁷⁶ J.F. Harrison, R.A. Eldred, Adv. X-ray Anal. 17 (1973), 560.

¹⁷⁷ Z. Nejedly, J.L. Campbell, S. Gama, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B, 219–220 (2004), 136.

¹⁷⁸ T. Calligaro, Y. Coquinot, L. Pichon, B. Moignard, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B, 269 (2011), 2364.

¹⁷⁹ J.L. Campbell, N.I. Boyd, N. Grassi, P. Bonnick, J.A. Maxwell, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B, 268 (2010), 3356-3363.

¹⁸⁰ M. Mayer, SIMNRA User's Guide, Report IPP 9/113, Max-Planck-Institut für Plasmaphysik, Garching, Germany, 1997.

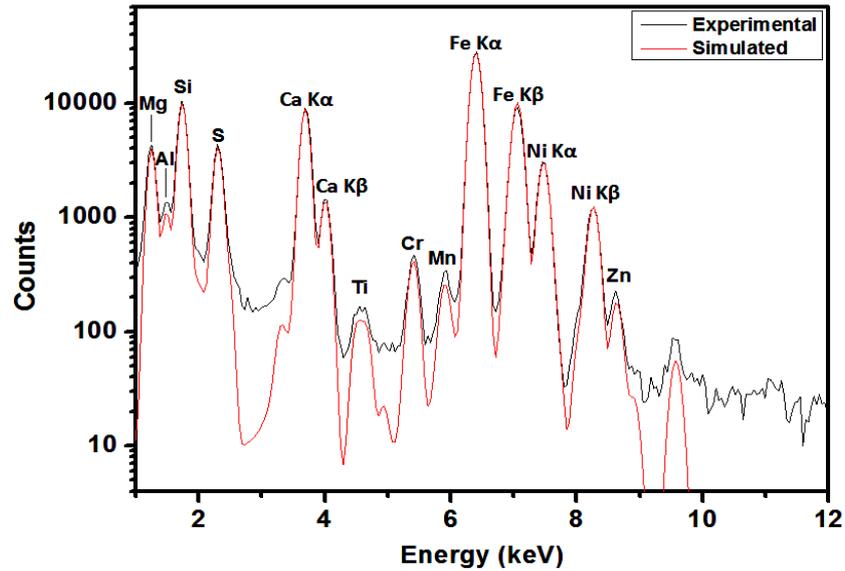


Figure V.14. Spectres PIXE : expérimental en noir et simulé en rouge, d'une surface de 2 à 3 mm de diamètre de la météorite Paris.

Les concentrations des différents éléments détectés sont listées dans le tableau suivant :

Type	Conc(ppm)	%Fit err	LOD(ppm)	Décision
Mg	96443	1.78	941	Y
Al	18652	5.08	772	Y
Si	115962	1.14	375	Y
P	1114	34.62	560	?
S	38490	1.56	279	Y
K	537	27.42	239	?
Ca	64209	1.03	163	Y
Ti	906	10.74	150	Y
Cr	3683	4.03	154	Y
Mn	1854	8.36	258	Y
Fe	236457	0.72	241	Y
Co	1843	14.11	1333	?
Ni	12983	1.28	86.3	Y
Cu	181	17.73	72.6	?
Zn	297	5.95	14.2	Y

Tableau V.1. Tableau des concentrations des différents éléments de la météorite Paris.

Ce tableau montre la concentration des éléments existant dans la météorite où sont trouvées une concentration majeure de fer (23.64 %) et de silicium (11.60 %) puis une concentration non négligeable de magnésium (9.64 %), de calcium (6.42 %), de soufre (3.85 %),

d'aluminium (1.86 %), de nickel (1.3 %) et des traces de titane, de chrome, de manganèse et de zinc. La présence d'autres éléments comme le phosphore, le potassium, le cobalt et le cuivre n'est pas confirmée parce que les concentrations trouvées sont légèrement plus élevées que la limite de détection (LOD) du détecteur.

La composition élémentaire des chondrites carbonées de type CI est généralement utilisée par les planétologues et cosmochimistes comme une référence à laquelle sont comparées celles des autres chondrites carbonées. En effet, la composition élémentaire des CIs est très proche de la composition de la photosphère solaire (à l'exception des composants les plus volatils comme H, C et N), et donc de celle de la nébuleuse primitive. Dans cet esprit, la composition élémentaire de la météorite Paris est normalisée à celle des CIs après avoir été rapportée au silicium (élément lourd majoritaire des chondrites). Le résultat est présenté à la figure V.15.

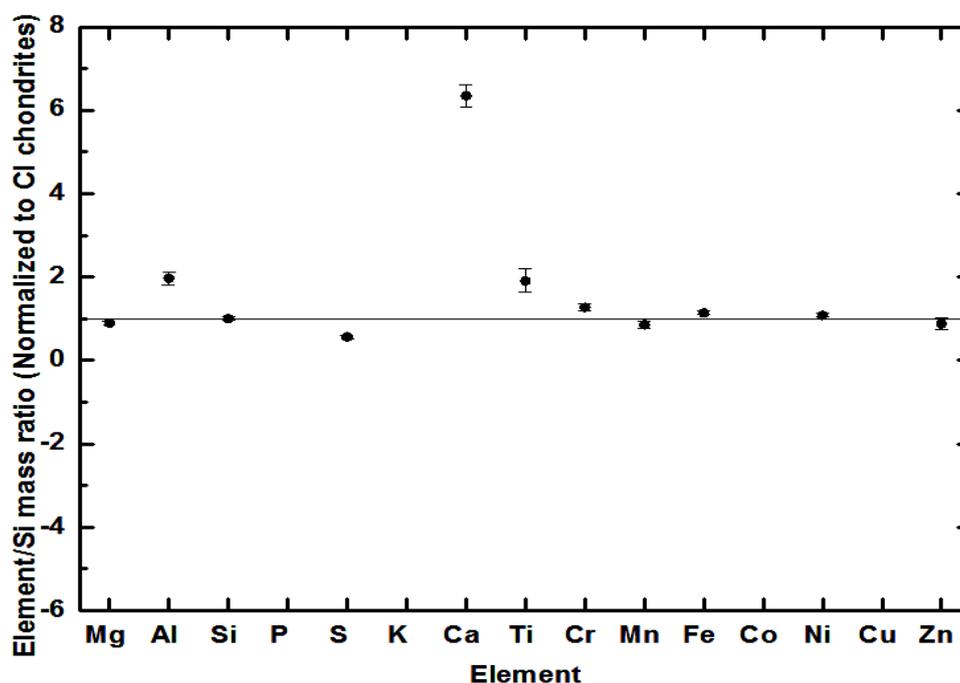


Figure V.15. Rapport élément/Si des éléments majeurs de la météorite Paris normalisé à l'abondance dans les chondrites CIs (type Ivuna)¹⁸¹ qui reproduit bien la composition de la photosphère solaire (voir chapitre I).

Cette comparaison de la composition élémentaire à celle des chondrites CIs indique une composition proche avec un enrichissement relatif en calcium¹⁸². Paris est classée comme une météorite de type CM 2. En fait les chondrites CM ressemblent aux chondrites de type CI, mais il y a des chondres dans la matrice au contraire des CI ce qui est lié au fait qu'elles sont moins aqueuses que les CIs. Ces chondres sont principalement des olivines. Dans la matrice, mélange des phyllosilicates et de la magnétite, semblable à la matrice des chondrites CI, il est

¹⁸¹ Données extraites de E. Andres, N. Grevesse, Geochim. Cosmochim. Acta, 53 (1989), 197.

¹⁸² E. Andres, N. Grevesse, Geochim. Cosmochim. Acta, 53 (1989), 197.

trouvé des inclusions de couleur claire, baptisées CAIs (Calcium Aluminium Rich Inclusions) d'où la teneur plus élevée en calcium. Ces CAIs ne sont pas présents dans le groupe des CIs et sont tout à fait typiques pour des chondrites CM. De plus, les chondrites CM sont connues pour contenir une quantité de composés organiques complexes.

La présence d'une forte quantité d'oxygène est détectée et déterminée par RBS (voir plus loin section 3.4.). L'injection de l'oxygène dans le programme de traitement des données « Gupix » en choisissant les formes d'oxydes les plus stables, permet le calcul des pourcentages d'oxydes pour les différents éléments. Les formes oxydes les plus importantes sont présentées dans le tableau 2 où l'oxyde de fer est le plus abondant (33.8%) suivi par celui de silicium (24.8%), celui de magnésium (15.99%), celui de soufre (9.6%) et finalement celui de calcium (8.98%).

Vue l'hétérogénéité de l'échantillon, les données déterminées sur les oxydes sont globales et ne permettent pas de différencier les cristaux de la météorite. La détermination de ces formes d'oxydes pour des régions de l'ordre du micromètre de diamètre sera plus significative. Ceci est réalisé par l'analyse micro PIXE présentée plus loin et aussi par des cartographies des éléments et des oxydes. Les cartographies ne seront pas présentées dans ma thèse parce que les expériences sont en cours d'analyse.

Compound	C (%)
[MgO]	15,99
[SiO₂]	24,81
[SO₃]	9,61
[CaO]	8,98
[Fe₂O₃]	33,81

Tableau V.2. Concentration moyenne des différents oxydes de la météorite Paris.

3.3.Résultats μ -PIXE

Vue l'hétérogénéité chimique et minérale à l'échelle micrométrique d'une chondrite, les résultats de PIXE présentés ci-dessus reflètent une valeur moyenne de la composition élémentaire du fragment de Paris, l'analyse par micro PIXE révèle des informations plus détaillées sur la composition des différentes inclusions microscopiques.

La figure V.16 présente les différentes régions micrométriques analysées (a) ainsi qu'un chondre (point 1) et une inclusion sphérique (point 2) (b).

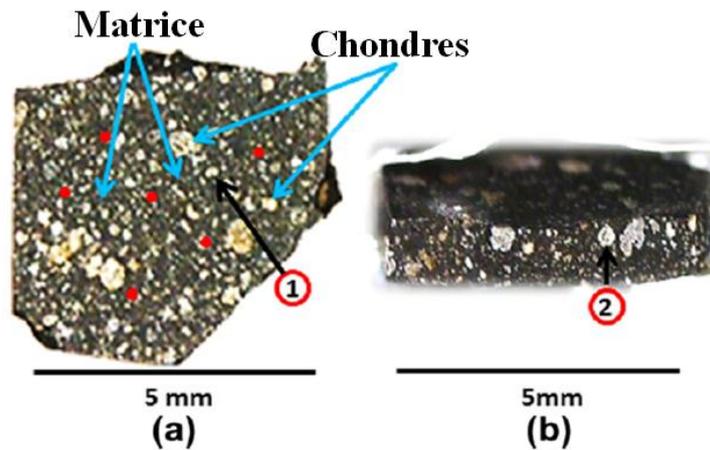


Figure V.16. Photos de la météorite Paris : (a) le fragment montrant les différents points analysés par μ -PIXE, la forstérite est trouvée dans le point marqué 1, (b) le fragment cassé avec l'inclusion sphérique marquée 2.

Au cours des expériences, une fluorescence de différentes couleurs (du rouge au violet) est observée pour les différents points analysés. Ceci est le résultat de l'interaction entre les cristaux de la météorite et le faisceau de protons. La figure V.17 montre cet effet de fluorescence pour différentes régions.

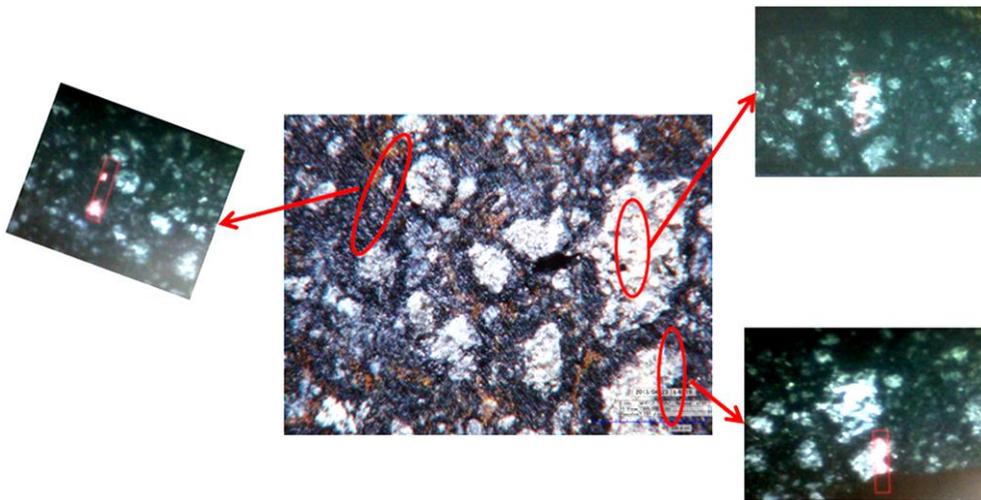


Figure V.17. Exemples de fluorescence sur la météorite Paris pour différentes régions analysées.

Les résultats quantitatifs obtenus par μ -PIXE pour les différents points analysés sont donnés dans le tableau V.3 qui montre que les éléments les plus abondants sont le magnésium (10.7-32.33%), le fer (0.87-32.15%) et le silicium (11.5-24.94%). Ces éléments sont caractéristiques de la famille des silicates particulièrement les cristaux de pyroxène ($XY(\text{Si}, \text{Al})_2\text{O}_6$) et d'olivine ($(\text{Mg}, \text{Fe})_2(\text{SiO}_4)$ ou $XY\text{SiO}_4$) qui sont connus comme des éléments dominants dans les météorites carbonées. Le sous-groupe d'olivine comprend divers cristaux allant de la fayalite (Fe_2SiO_4), silicate de fer, à la forstérite (Mg_2SiO_4), silicate de magnésium. Ce dernier

est identifié dans nos mesures (figure V.16a, point 1), où un bon accord a été trouvé entre la concentration théorique et expérimentale (tableau V.4) de la forstérite avec un écart relatif de 6.4% pour MgO (57.3% vs 53.6%) et 1.33% pour SiO₂ (42.7% vs 43.2%).

Les résultats de différents points analysés présentés dans le tableau V.4 montrent que plusieurs cristaux ne sont pas précisément identifiés, mais globalement on peut prédire que le point E respecte le rapport du pyroxène ((X+Y)/Si) = 1) tandis que les autres points (A, B, C, D et F) ont des valeurs de rapports proches de celui de l'olivine (X+Y)/Si) = 2).

Composant	Concentration théorique (%)	Concentration expérimentale (%)	Différence (%)
Mg	34,55	32,33	6,4
MgO	57,29	53,61	6,4
Si	19,96	20,23	1,33
SiO₂	42,71	43,28	1,32

Tableau V.3. Comparaison des pourcentages théoriques et expérimentaux de la forstérite du point 1 (figure V.16b) de la météorite Paris.

Eléments	Concentrations (ppm)					
	Point A	Point B	Point C	Point D	Point E	Point F
Na	4560 ± 590	3289 ± 490	-----	6151 ± 550	-----	3041 ± 390
Mg	123146 ± 1560	106893 ± 1230	262515 ± 1470	73719 ± 1080	198009 ± 1150	124166 ± 940
Al	12105 ± 640	9655 ± 490	17560 ± 550	5375 ± 410	11591 ± 430	11331 ± 390
Si	140295 ± 1330	133118 ± 1050	169129 ± 1180	114888 ± 1060	223291 ± 1120	148736 ± 820
S	36530 ± 810	39799 ± 680	10888 ± 380	43981 ± 750	3722 ± 240	36559 ± 490
K	-----	-----	-----	935 ± 150	-----	676 ± 110
Ca	11182 ± 370	13894 ± 330	16267 ± 320	7874 ± 265	25587 ± 370	13171 ± 240
Ti	-----	609 ± 99	750 ± 100	427 ± 100	957 ± 100	616 ± 80
Cr	3600 ± 70	2940 ± 55	1862 ± 30	2952 ± 200	3281 ± 44	3215 ± 45
Mn	1931 ± 63	1945 ± 50	908 ± 30	2611 ± 290	953 ± 30	2035 ± 40
Fe	229707 ± 760	259075 ± 1090	77027 ± 260	321455 ± 1670	76862 ± 370	219092 ± 810
Ni	12696 ± 125	12327 ± 110	3637 ± 40	16410 ± 810	8827 ± 70	12276 ± 88
Cu	202 ± 25	149 ± 20	-----	-----	132 ± 11	186 ± 15
Zn	213 ± 17	207 ± 15	70 ± 6	-----	125 ± 7	235 ± 11

Tableau V.4. Concentrations des éléments (mg/Kg) pour les différents cristaux trouvés dans la météorite Paris.

L'analyse de l'inclusion sphérique blanche (point 2 de la figure V.16b) a montré une composition particulière contenant un élément réfractaire lourd le molybdène. Le spectre de μ -PIXE résultant de l'analyse de cette zone est présenté dans la figure V.18 ci-dessous.

Ce métal, absent ailleurs, existe sous forme de trace ($860 \text{ ppm} \pm 76$) dans une matrice riche en métaux comme le silicium ($24,9\% \pm 0,12$) et le magnésium ($17,7\% \pm 0,11$). Le molybdène est également associé au calcium ($3,78\% \pm 0,05$) et à d'autres métaux sous forme de traces (comme Al, Cr, Fe, Ni) (tableau V.5). Cet élément est important car il est l'un des éléments lourds synthétisés dans les étoiles^{183, 184}.

Comme tout élément au-delà du fer, le molybdène ne peut être synthétisé que dans les supernovæ et pourrait signaler la présence d'un grain extrasolaire une caractéristique bien connue dans de nombreuses météorites primitives. Il faudrait avoir plusieurs sites avec cet élément pour obtenir des rapports d'abondance statistiquement corrects qui permettent de déterminer son origine solaire ou non. La proportion de molybdène dans cette inclusion est 1000 fois supérieure aux proportions extraites des abondances dans le système solaire. L'autre possibilité serait une analyse fine des rapports isotopiques du molybdène dans Paris qui permettrait de distinguer son origine plus précisément (solaire, où due à l'injection de cet élément lors d'une supernova au moment de l'effondrement du nuage moléculaire).

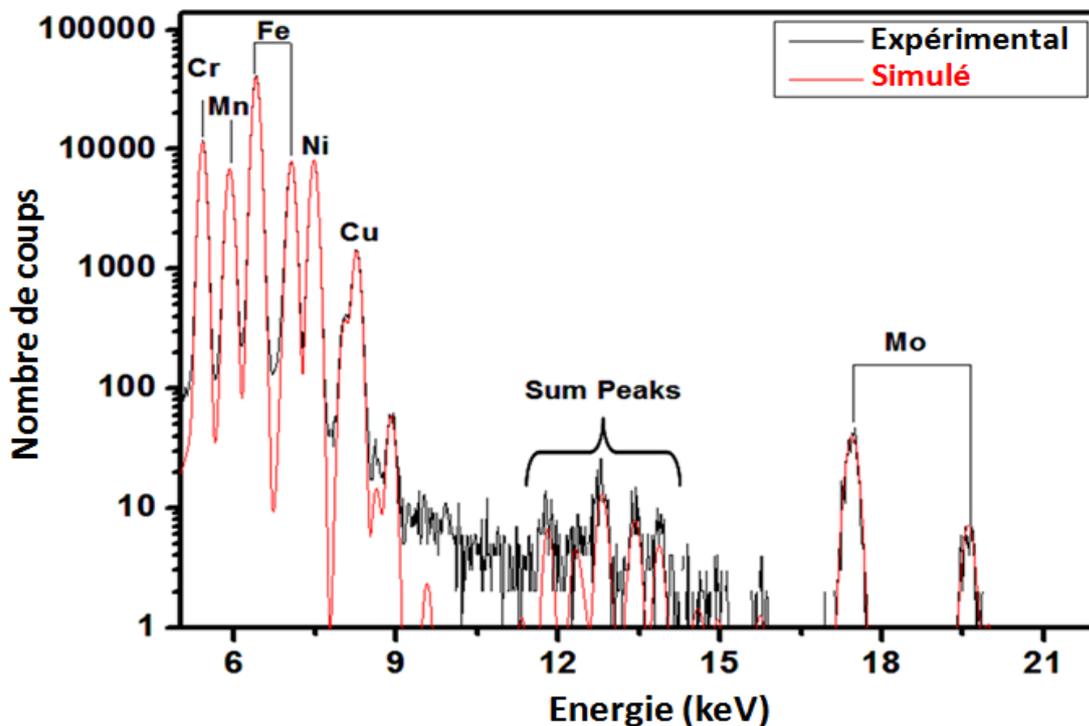


Figure V.18. Spectre PIXE : expérimental (en noir) et simulé (en rouge) de l'inclusion sphérique blanche (point 2 de la figure V.16b).

¹⁸³ E. Margaret Burbidge, G.R. Burbidge, W.A. Fowler, F. Hoyle, Rev. Mod. Phys. 29 (1957) 547.

¹⁸⁴ N. Dauphas, B. Marty, L. Reisberg, Astrophys. J. Lett. 569 (2002) 139.

	Concentration (%)	LOD(%)	Erreur (%)
Mg	17,7	0,0308	0,6
Al	1,7	0,0382	2,9
Si	24,94	0,0187	0,5
S	0,35	0,0321	7,7
Ca	3,78	0,0139	1,2
Ti	0,16	0,0085	7,7
Cr	1,31	0,0020	2,2
Mn	0,44	0,0121	2,6
Fe	2,90	0,0289	1,7
Ni	0,52	0,0004	2,2
Fe	2,89	0,0043	2,1
Cu	0,025	0,0012	4,7
Mo	0,086	0,0050	8,9

Tableau V.5. Concentrations des différents éléments de l'inclusion sphérique blanche point 2 de la figure V.16b).

3.4.Résultats RBS

Sur la figure V.19, le spectre RBS expérimental est simulé à l'aide du code « SIMNRA » en utilisant la section efficace de diffusion élastique de proton de « Gurbich » pour le pic de résonance d'oxygène¹⁸⁵ (canal 460).

Due à la nature complexe du fragment analysé de la météorite (non homogénéité, structure...), des couches multiples sont prises en compte afin d'obtenir une bonne simulation. Les résultats correspondants à la concentration atomique moyenne donnent 7.7% pour le carbone et 55% pour l'oxygène avec une erreur systématique entre 1 et 2%.

¹⁸⁵ A.F. Gurbich, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B, 129 (1997), 311.

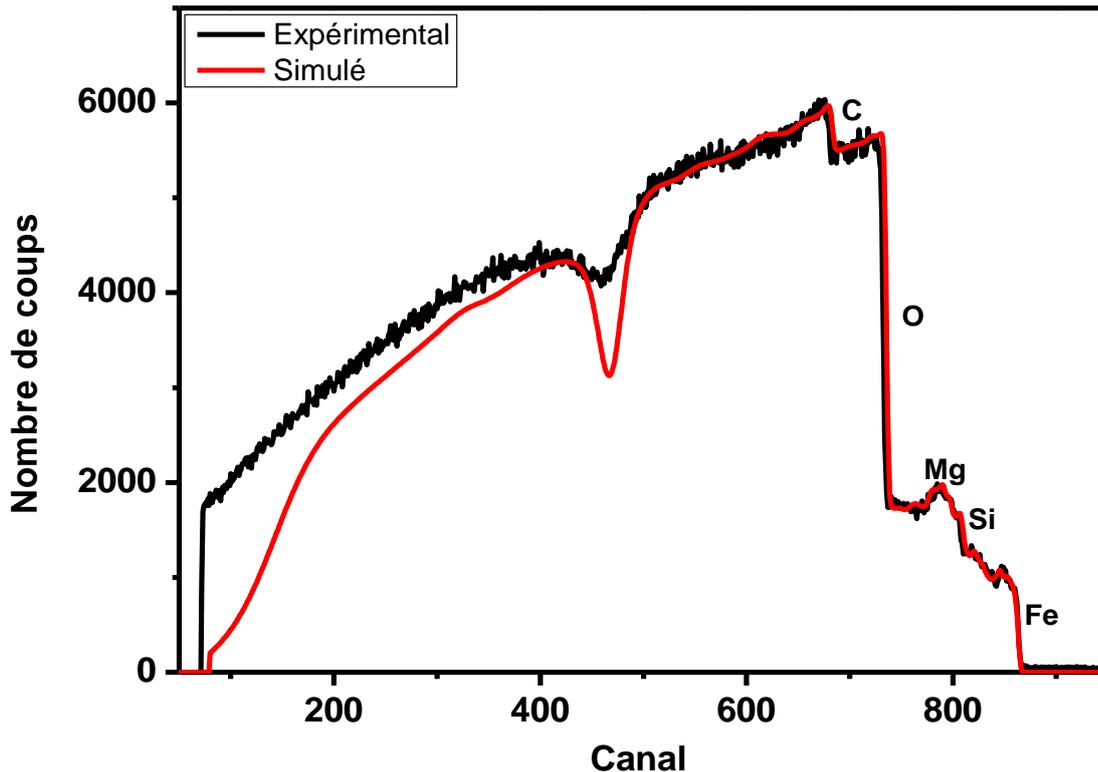


Figure V.19. Spectres RBS expérimental et simulé d'une surface de deux à trois mm de diamètre de la météorite Paris.

4. Résultats d'analyse par ToF-SIMS

4.1. Nettoyage

L'analyse par SIMS en mode statique ne concerne que les premiers nanomètres de surface, ce qui rend cette technique très sensible à la pollution de surface. Pour cette raison, deux procédures de nettoyage ont été adoptées :

- Le nettoyage par un courant continu du faisceau de bismuth
- Le nettoyage par un courant continu du faisceau d'agrégats d'argon

Les dégâts du premier nettoyage et les avantages du deuxième ont été déjà explicités dans le chapitre III. A signaler que le nettoyage par le faisceau de bismuth était une procédure temporaire pour éliminer les contaminations et parce que nous n'avions pas d'autres moyens à notre disposition au moment des premières expériences, mais une fois la source d'argon installée sur l'instrument d'ION TOF V, le nettoyage par le faisceau d'argon a été possible et utilisé pour améliorer la sensibilité de détection de la matière organique.

Dans ce paragraphe, sont présentées quelques images d'émission ionique avant et après nettoyage par le bismuth pour mettre en évidence l'intérêt de l'élimination de la

contamination de surface. Le nettoyage est réalisé sur une surface de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ avec le faisceau de bismuth de 25 keV et une intensité de 17 nA pendant 60 secondes. Nous avons utilisé le chondre, qui ne contient pas de matière organique, pour optimiser le temps de pulvérisation permettant d'éliminer la pollution organique.

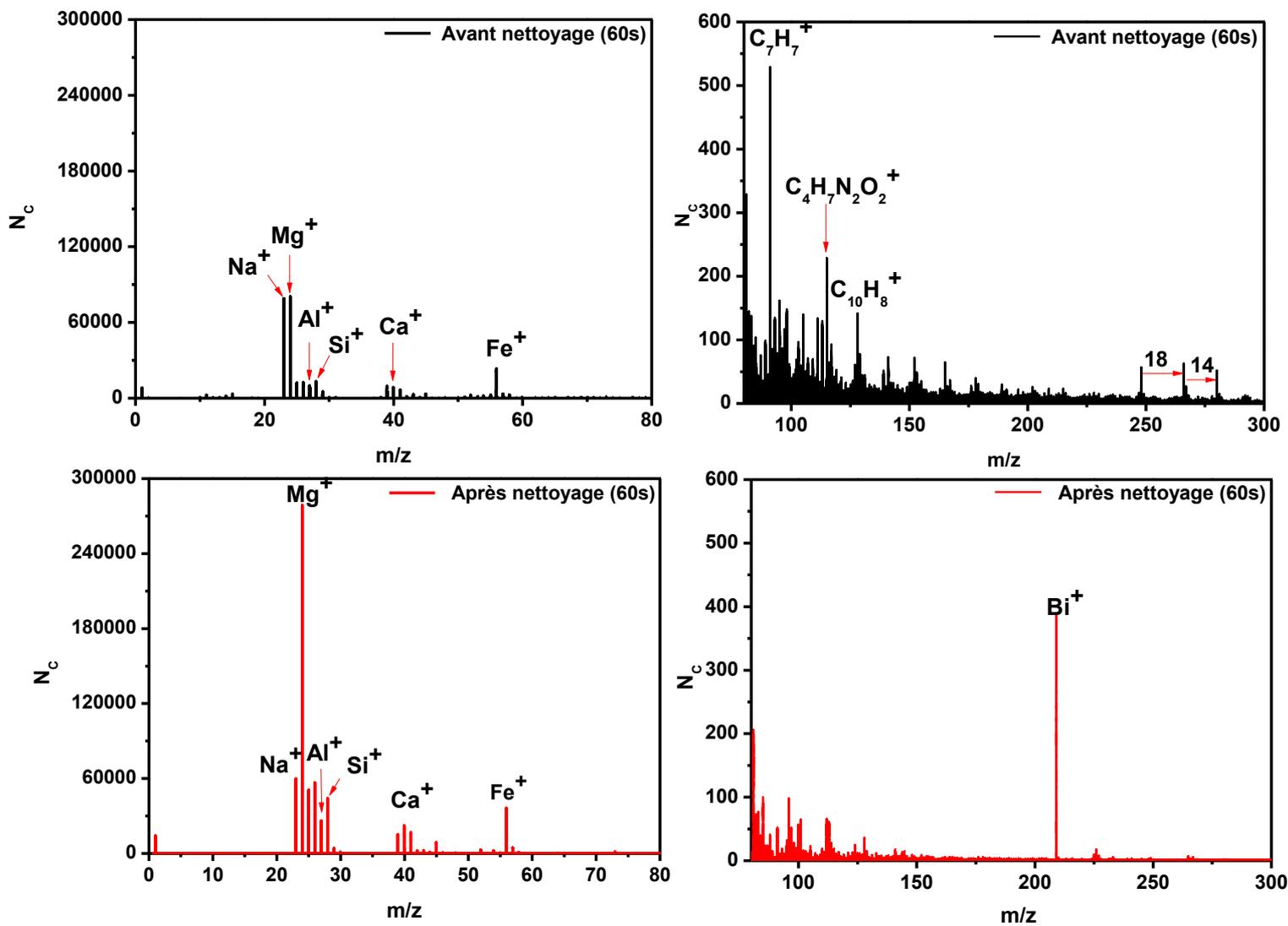


Figure V.20. Spectres de masse en émission positive avant et après nettoyage (60s).

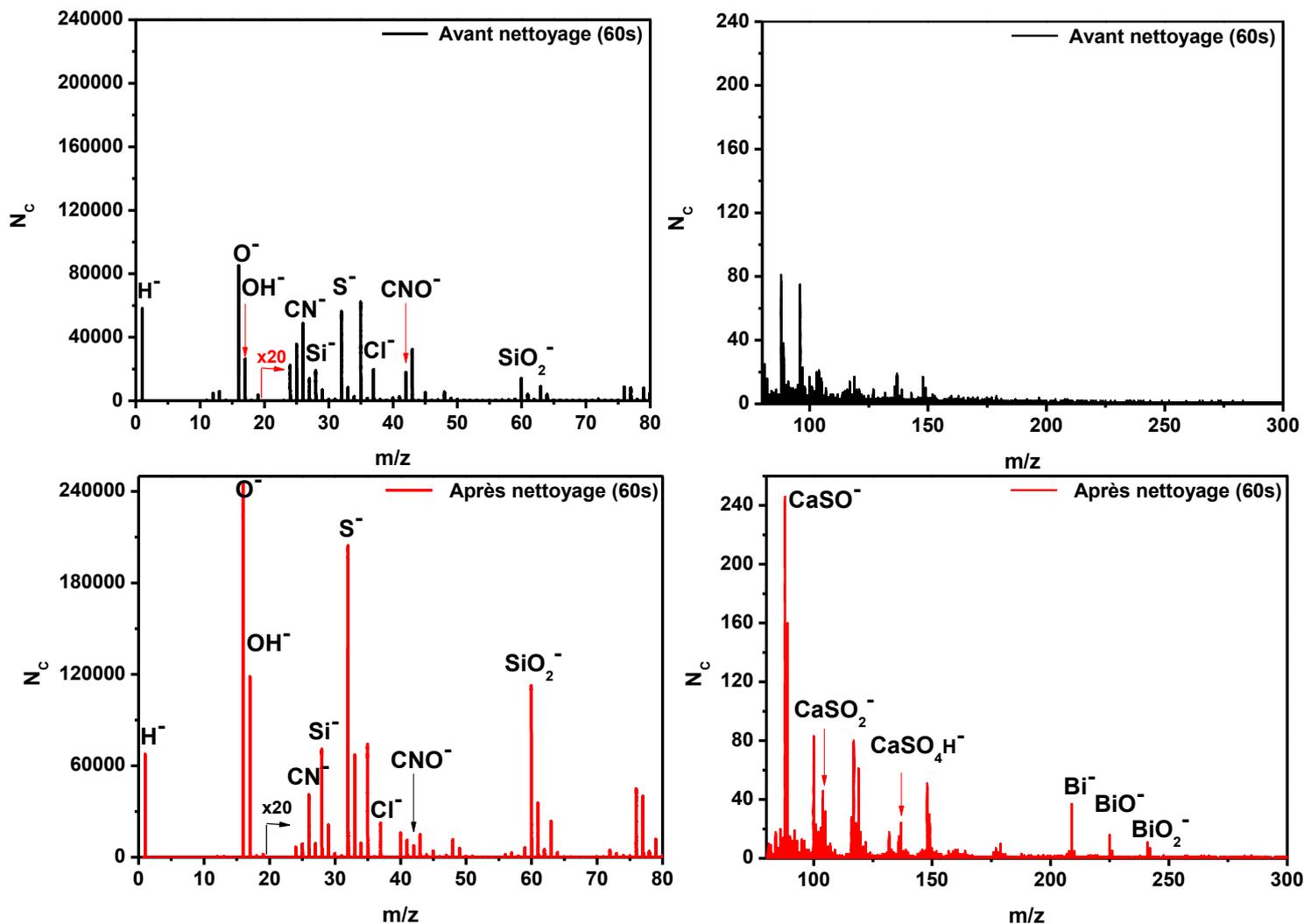


Figure V.21. Spectres de masse en émission négative avant (en noir) et après (en rouge) nettoyage de 60s pour la plage de masse m/z entre 1 et 300.

Les deux figures V.20 et V.21 présentent la comparaison des spectres de masse des ions émis de la surface avant et après nettoyage de 60 secondes. Le bombardement conduit à la disparition d'une grande partie des ions organiques, par exemple $C_5H_8Na^+$, $C_9H_7^+$, $C_6H_{10}SN^+$ et aussi de composés ayant des masses entre 250 et 300 u qui n'ont pas pu être attribués. Le dépôt superficiel de matière organique a été éliminé ce qui conduit à l'augmentation des taux d'émission des ions élémentaires comme Mg^+ , Si^+ , Fe^+ , O^- , S^- et de composés peu complexes comme le SiO_2^- , PO_2^- etc....

Il faut noter que l'apparition des ions de bismuth (Bi^+ , BiO^- et BiO_2^-) est due au fait que le bismuth est implanté de façon quasi-homogène pendant le nettoyage et réémis en cours d'analyse comme le montrent les figures ci-dessus.

Les tableaux (V.6, V.7 et V.8) ci-dessous résument pour quelques composants majoritaires l'effet du nettoyage pour le taux d'émission et l'image ionique. Ainsi, nous confirmons la

forte augmentation du taux d'émission pour le soufre, l'oxyde de phosphore, le silicium, l'oxygène le magnésium et l'hydroxyde de calcium qui croissent de 67% à 467%. Nous observons aussi la diminution importante du rendement des composés organiques (CN^- , CNO^- , C_2H_5^+ , C_5H_5^+) et d'autres éléments comme le Cl^- , F^- , Cr^+ , Mn^+ et Ni^+ . La présence des métaux comme le chrome, le manganèse et le nickel qui disparaissent avec le nettoyage peut être attribuée à la méthode de coupe utilisant de l'eau contenant différents ions.

L'image ionique est modifiée par le nettoyage quels que soient les ions analysés, plusieurs configurations sont observées :

- Le cas des organiques est le plus simple, ils couvrent la surface et disparaissent.
- L'émission de l'aluminium est quasi homogène, le nettoyage conduit à l'apparition de points d'émission.
- Le potassium a une couverture homogène avec des points d'émission qui disparaissent après nettoyage tandis que d'autres deviennent actifs. Il y avait une pollution probable avec des sels de potassium. C'est aussi le cas du fer ce qui conduit à une faible augmentation du rendement de celui-ci.
- Il y a dans d'autres cas un renforcement ionique comme pour le calcium, et apparition d'autres points d'émission comme pour le magnésium et ses composés, l'oxygène, le silicium.
- Il y a un cas particulier qui concerne C^- , O^- , OH^- et F^- qui sont émis du même endroit avant nettoyage. Cette zone disparaît après nettoyage pour tous les éléments et laisse apparaître pour O^- et OH^- d'autres lieux d'émission.

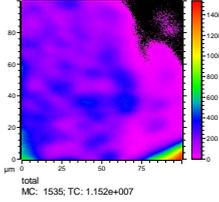
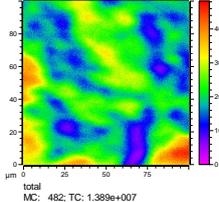
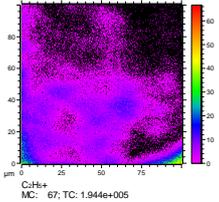
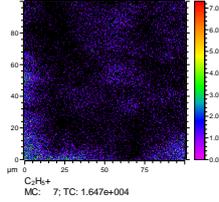
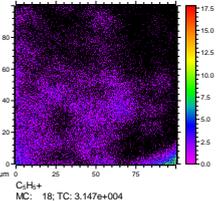
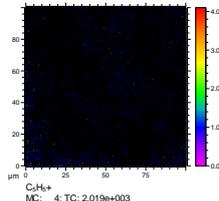
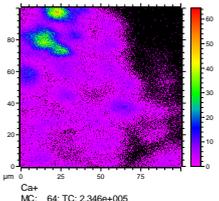
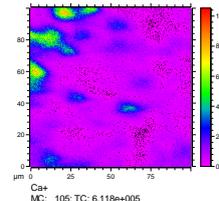
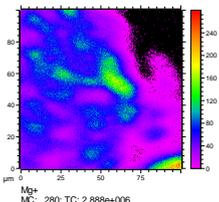
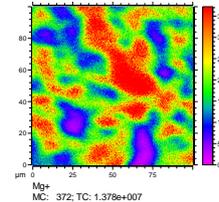
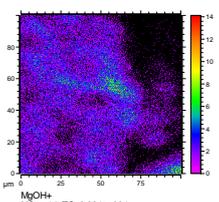
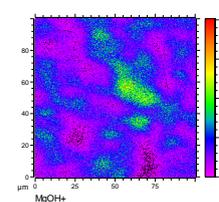
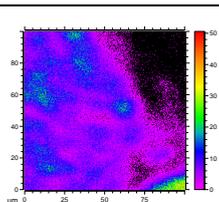
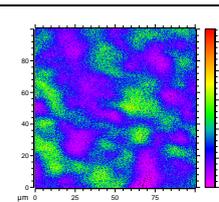
Elément	N _c Avant nettoyage	N _c Après nettoyage	%Evolution	Image Avant nettoyage	Image Après nettoyage
Total	1,152.10 ⁷	1.389.10 ⁷	+20,57		
C₂H₅⁺	1,944.10 ⁵	1,647.10 ⁴	-91,53		
C₅H₅⁺	3,147.10 ⁴	2,019.10 ³	-93,58		
Ca⁺	2,346.10 ⁵	6,118.10 ⁵	+160.78		
Mg⁺	2,888.10 ⁶	1,378.10 ⁷	+377		
MgOH⁺	8,384.10 ⁴	4,896.10 ⁵	+484		
Si⁺	3,736.10 ⁵	9,405.10 ⁵	+151,73		

Tableau V.6. Effet du nettoyage pour le taux d'émission et l'image ionique en mode d'émission positive.

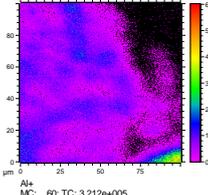
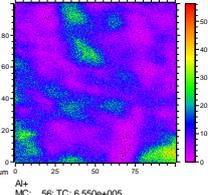
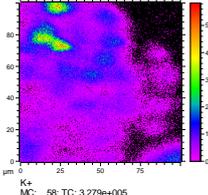
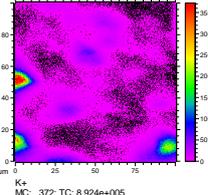
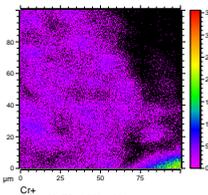
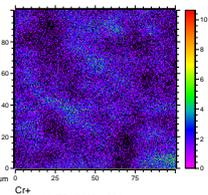
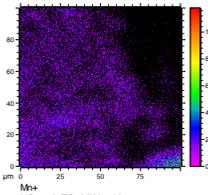
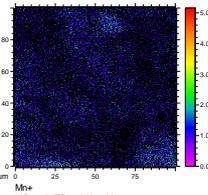
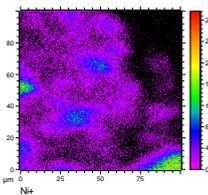
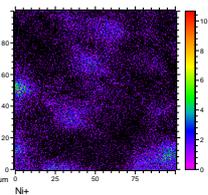
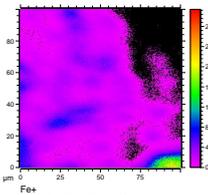
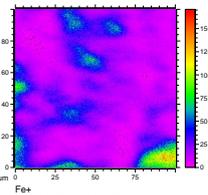
Composant	NC Avant nettoyage	NC Apres nettoyage	% Evolution	Image Avant nettoyage	Image Apres nettoyage
Al⁺	$3,212 \cdot 10^5$	$6,55 \cdot 10^5$	+103,9	 Al+ MC: 60; TC: 3.212e+005	 Al+ MC: 56; TC: 6.550e+005
K⁺	$3,279 \cdot 10^5$	$8,924 \cdot 10^5$	+172,15	 K+ MC: 58; TC: 3.279e+005	 K+ MC: 372; TC: 8.924e+005
Cr⁺	$9,383 \cdot 10^4$	$7,933 \cdot 10^4$	-15,45	 Cr+ MC: 36; TC: 9.383e+004	 Cr+ MC: 11; TC: 7.933e+004
Mn⁺	$2,722 \cdot 10^4$	$1,859 \cdot 10^4$	-31,7	 Mn+ MC: 12; TC: 2.722e+004	 Mn+ MC: 5; TC: 1.859e+004
Ni⁺	$1,025 \cdot 10^5$	$2,818 \cdot 10^4$	-72,5	 Ni+ MC: 30; TC: 1.025e+005	 Ni+ MC: 11; TC: 2.818e+004
Fe⁺	$1,087 \cdot 10^6$	$1,343 \cdot 10^6$	+23,55	 Fe+ MC: 314; TC: 1.087e+006	 Fe+ MC: 171; TC: 1.343e+006

Tableau V.7. Effet du nettoyage pour le taux d'émission et l'image ionique en mode d'émission positive.

Composant	N _C Avant nettoyage	N _C Après nettoyage	% Evolution	Image Avant nettoyage	Image Après nettoyage
Total	6,221.10 ⁶	9,914.10 ⁶	+59.36		
C⁻	1,72.10 ⁵	1,206.10 ⁴	-92,98		
O⁻	5,178.10 ⁶	1,288.10 ⁷	+148,7		
OH⁻	1,355.10 ⁶	4,817.10 ⁶	+255,5		
F⁻	1,672.10 ⁵	6.185.10 ⁴	-63		
CN⁻	1,038.10 ⁵	6,622.10 ⁴	-36,2		
CNO⁻	4,481.10 ⁴	1,631.10 ⁴	-63,6		

Tableau V.8. Effet du nettoyage pour le taux d'émission et l'image ionique en mode d'émission négative.

Cette analyse montre que nous avons plusieurs types de pollution organique, ainsi que des contaminations métalliques, dont des sels de potassium et de sodium. Si la surface météoritique étudiée n'est pas débarrassée de ces pollutions, l'analyse est faussée.

Après l'optimisation de la procédure de nettoyage et dans le but d'éliminer la pollution et d'augmenter l'émission avec un minimum de destruction de la matière organique de la météorite, nous avons choisi une période de nettoyage utilisant le faisceau de bismuth de 17 nA pendant 20 secondes. Cette procédure de nettoyage préalable avec le faisceau de bismuth a été appliquée sur la zone 1.

4.2. Démarche d'analyse

Après nettoyage, la démarche d'analyse présentée dans ce paragraphe sur la zone 1 (figure V.4) est aussi appliquée sur la zone 2, le nettoyage étant procédé avec un faisceau d'agrégats d'argon. Cette analyse est effectuée avec un faisceau de bismuth de 25 keV et de 1,3 pA d'intensité pendant 700 secondes avec des impacts de faisceau aléatoires (256 par 256 pixels, 1 shot/pixel).

Une étude des images montre une présence quasi homogène de l'oxygène et du sodium partout dans la matrice (figure V.22).

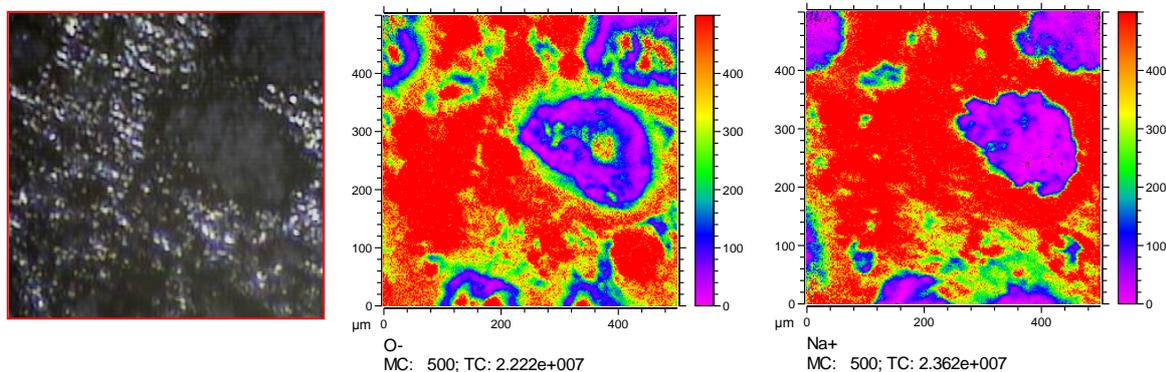


Figure V.22. Image optique de la surface de la zone 1 de 500*500 μm vue par la caméra d'IONTOF V (à gauche) et images d'émission ionique de l'oxygène O^- et du sodium Na^+ de cette zone.

D'autres éléments sont localisés de manière préférentielle dans certaines zones de la surface. C'est le cas par exemple, du calcium, du silicium, du magnésium et des ions organiques. D'où le choix de ces zones comme base d'étude et de comparaison. En effet, la démarche est de construire le spectre de masse provenant d'une zone sélectionnée et de le comparer au spectre total. Les intensités des pics peuvent diminuer ou disparaître (c'est une anti corrélation), garder les mêmes valeurs (il n'y a pas de spécificités de la région choisie) ou augmenter (dans ce cas c'est une corrélation). Cette comparaison nous a permis d'extraire les pics spécifiques à

cette zone, d'où une nouvelle liste de pics et d'images. Cette méthodologie est illustrée par la figure V.23 pour un exemple où la partie contenant la forte intensité de calcium a été choisie.

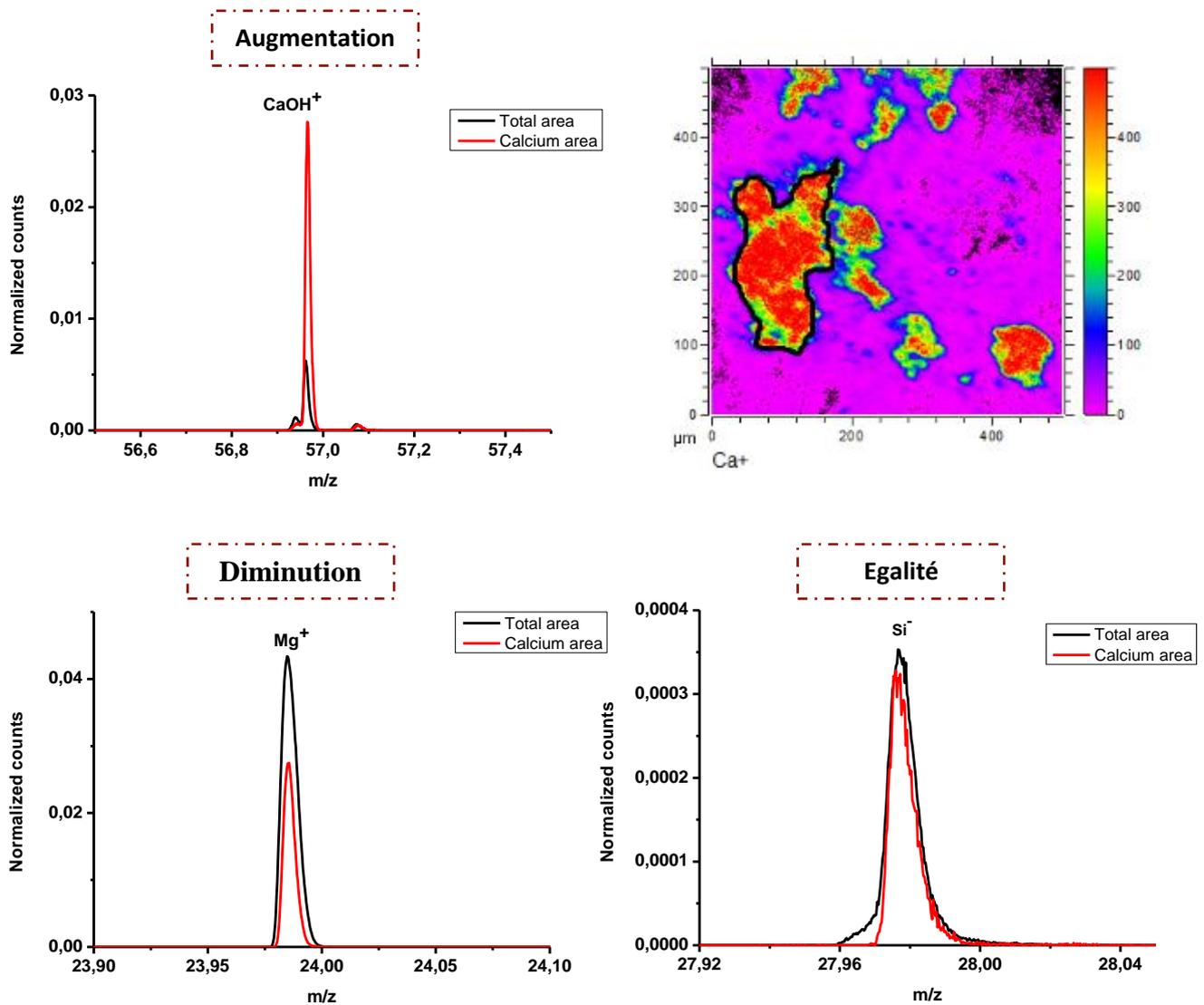


Figure V.23. Comparaison des spectres de masse de la région du calcium de la zone 1 par rapport au total où trois types de comportement ont été mis en évidence : augmentation, diminution et égalité.

L'étalonnage est optimisé pour avoir une précision de l'ordre du dixième de ppm, ce qui permet d'extraire la composition des espèces émises. Cette attribution est vérifiée par la distribution isotopique de celles-ci.

4.3. Résultats d'analyse de la zone 1

4.3.1. Analyse en surface

L'analyse de la zone 1 est effectuée avec un faisceau de bismuth de 25 keV et d'intensité de 1,3 pA pendant 700 secondes avec des impacts de faisceau aléatoires (256 par 256 pixels, 1 shot/pixel).

Avec la démarche proposée précédemment, des familles de composés ont été sélectionnées.

4.3.1.1. Emission du calcium et du soufre

Les images du calcium, de la somme de ses oxydes et hydroxydes, Ca_xO_y^+ et $\text{Ca}_x\text{O}_y\text{H}^+$ et celles du soufre ainsi que des ions O^- et OH^- sont illustrées dans la figure V.24.

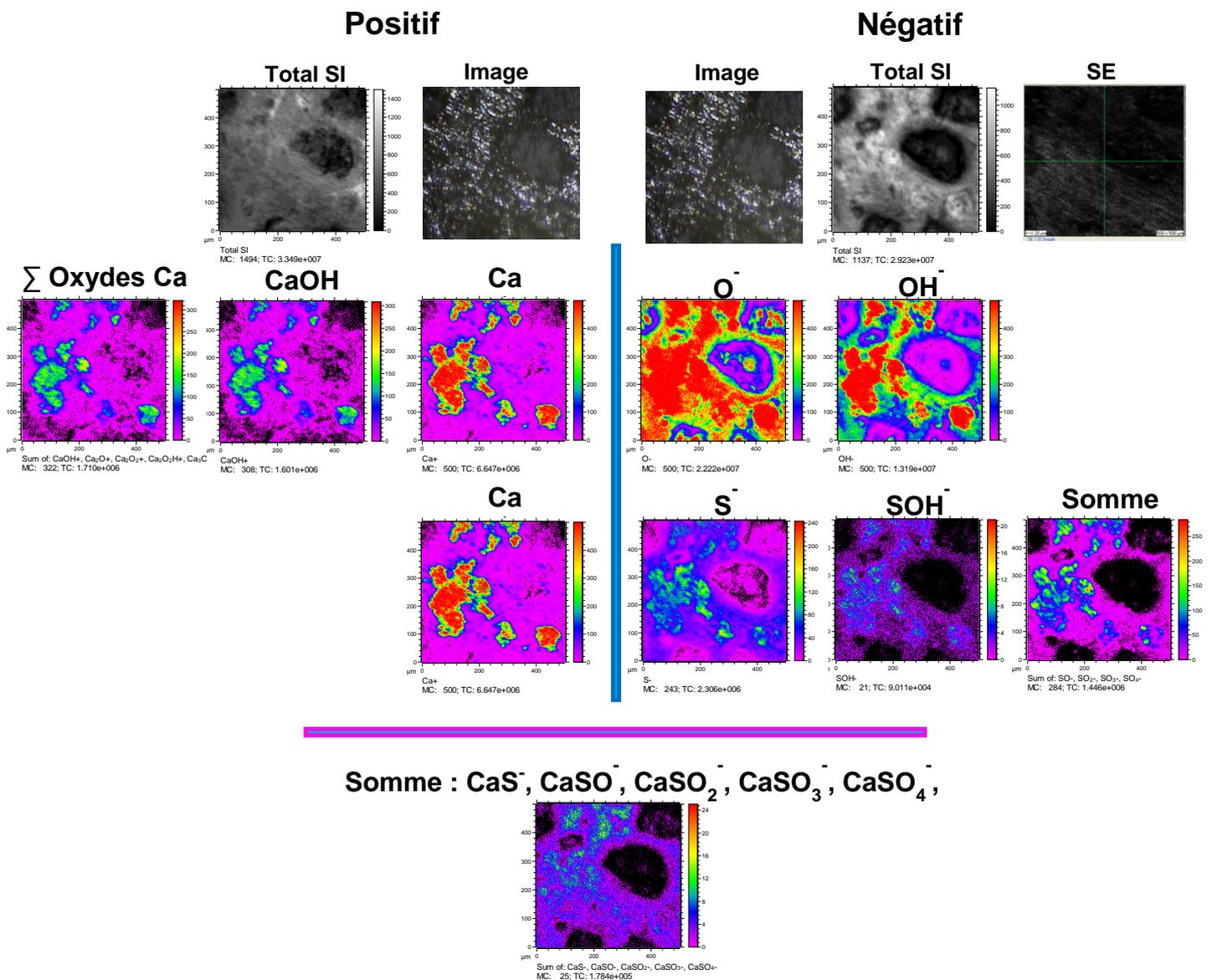


Figure V.24. Cartographie des éléments Ca, S, O et de leurs composés : une région spécifique calcium-soufre apparaît.

La comparaison montre une parfaite similitude entre la localisation des ions comprenant du calcium (Ca^+ , CaOH^+ , Ca_2O^+ , Ca_2O_2^+ , $\text{Ca}_2\text{O}_2\text{H}^+$, $\text{Ca}_3\text{O}_3\text{H}^+$, $\text{Ca}_4\text{O}_4\text{H}^+$) et celle des ions OH^- , ce qui est confirmé par l'image somme.

Dans le cas du soufre et de ses oxydes (S^- , SO^- , SOH^- , SO_2^- , SO_3^- et SO_4^-), nous remarquons une localisation presque identique à celle du calcium confirmée par l'image correspondant à la somme des contributions des oxydes de soufre. Cependant les composés du soufre ne couvrent pas totalement la zone du calcium. Par exemple il y a, à droite en bas de l'image un îlot où le centre est pauvre en soufre, alors qu'il est riche en calcium qui a une plus large répartition. L'image de la somme des contributions des composés soufrés de calcium montre une similitude avec les oxydes de soufre, mais l'intensité de l'émission est plus grande sur la partie supérieure de l'image dans le cas des ions sulfites et sulfates de calcium. Tout cela s'explique par la présence de sulfate de calcium et de carbonate de calcium comme l'ont montré les mesures en μ -Raman et μ -IR détaillées aux paragraphes précédents. De plus, pour confirmer les mesures en ToF-SIMS, la signature de ces deux minéraux a été obtenue en analysant des standards par ToF-SIMS dans les mêmes conditions que celles appliquées à la météorite Paris. Leurs résultats seront explicités en annexe.

Dans cette zone du calcium et du soufre il faut ajouter une contribution des ions potassium (figure V.35).

Il est important de noter que les pics des composés de calcium, de soufre et d'oxydes de soufre présents dans le spectre de masse peuvent être mélangés avec d'autres ions isobares dont l'écart en masse est trop faible pour que la résolution en masse les sépare ; c'est le cas de l'oxyde de fer et des oxydes de silicium. En effet, CaS^- , CaSO^- , CaSO_2^- sont respectivement indiscernables de FeO^- , de Si_2O^- et FeO_2^- et de Si_2O_2^- et FeSO^- ; par contre la différence en masse est suffisante pour séparer CaSO_3^- et Cr_2O^- , et CaSO_4^- est pur.

Dans certain cas nous avons sélectionné des fenêtres autour des masses exactes dans le cas où les différences en masse le permettaient. Cette méthode est identique à celle utilisée au chapitre III pour distinguer les contributions des différentes hauteurs. Un exemple de cette méthode est donné ci-dessous (figure V.25). Par cette approche il est possible d'identifier et de localiser les différents composants plus précisément.

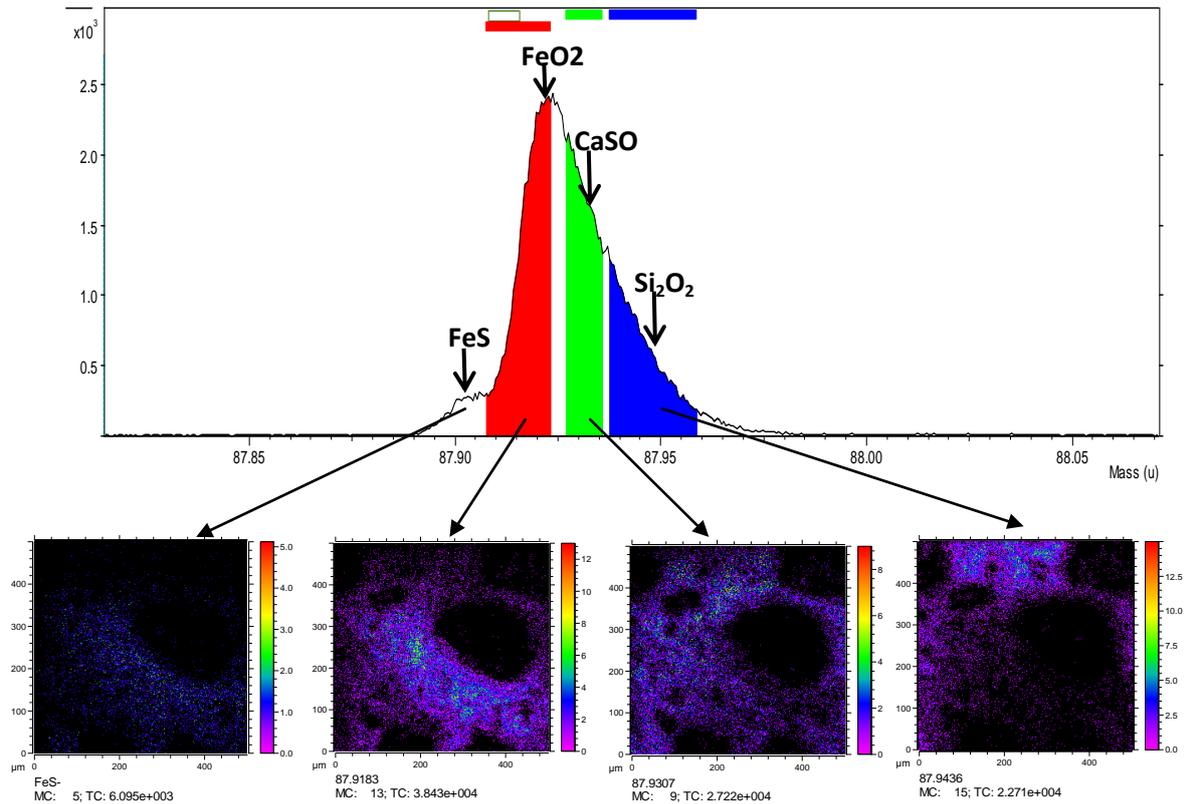


Figure V.25. Méthodologie de l'attribution : images ioniques reconstruites à partir de différentes régions sélectionnées au niveau du pic de la masse 87.9 u.

4.3.1.2. Emission du silicium et du magnésium

La météorite est constituée de chondres c'est-à-dire de silicates anhydres de Mg (enstatite et forstérite) et d'une matrice constituée de silicates, de phyllosilicates, de nésosilicates riches en Fe et/ou en Mg et aussi de matière carbonée. Ces composés ont été observés par les différentes méthodes présentées ci-dessus et nous allons détailler l'émission de ces principaux éléments Si, Mg Fe et analyser leur localisation.

L'émission des ions silicium élémentaire ou complexes est différente suivant les surfaces émissives. Par exemple dans cette zone 1, la localisation des ions Si^+ et Si^- est différente (figure V.26). Le premier est préférentiellement autour du chondre peu émissif et le second au centre de cette zone. En plus de ces deux régions des concentrations de silicium plus élevées existent dans des zones exemptes de calcium.

Cette différence d'émission positive et négative du silicium est due à son existence dans des compositions et environnements différents. En effet, les résultats des spectroscopies $\mu\text{-IR}$ et μRaman , ont déjà montré l'existence du silicium sous forme de silicates anhydres riches en magnésium (surtout forstérite et enstatite) et de phyllosilicates.

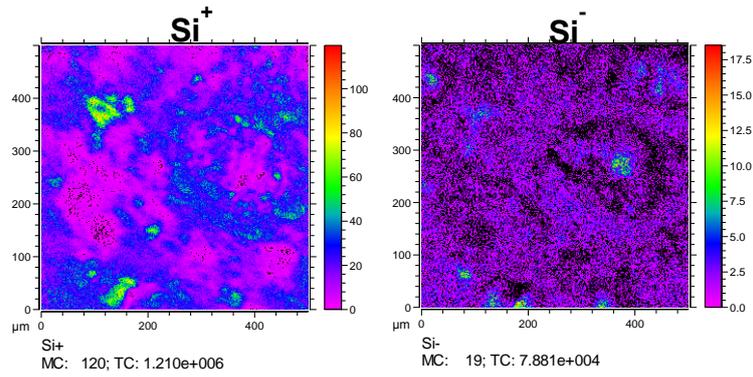


Figure V.26. Cartographie d'émission du silicium en positif et en négatif de la zone 1.

La comparaison des images, basée sur le silicium positif, nous montre l'existence d'une famille de composés illustrée par la figure V.27.

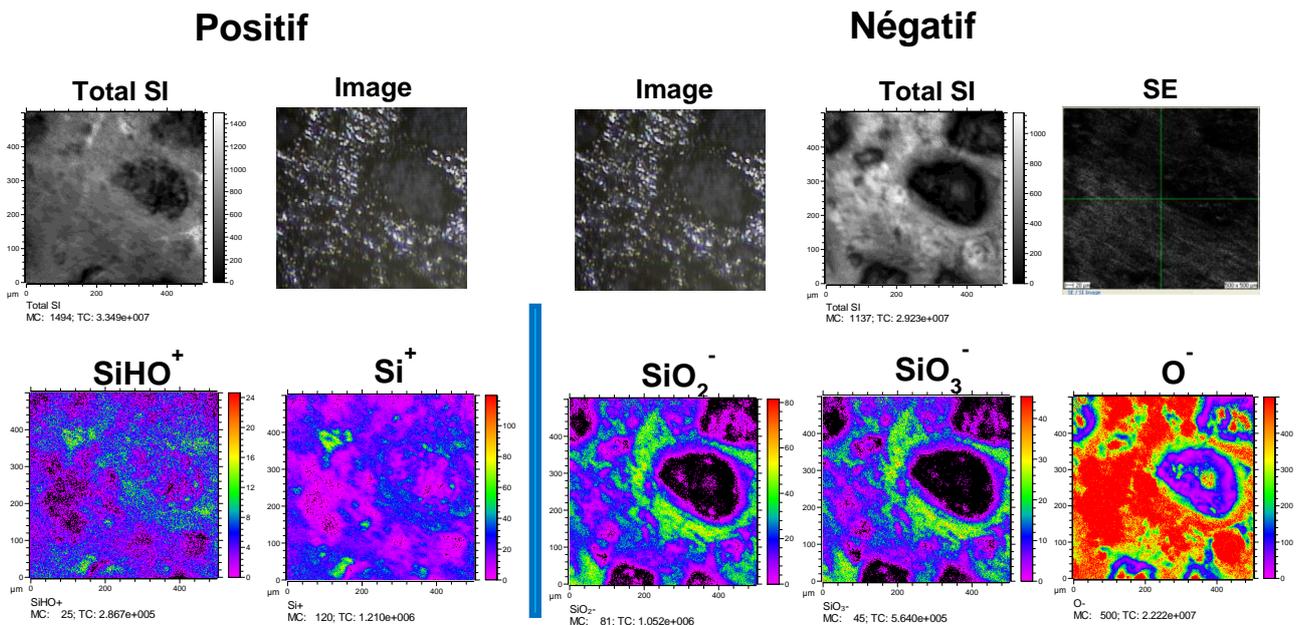


Figure V.27. Cartographie des éléments et composés spécifiques de la zone silicium.

Cette figure montre la présence des oxydes de silicium dans les régions de coexistence du silicium et de l'oxygène. La signature des oxydes de silicium coïncide bien avec les phyllosilicates identifiés par les analyses μ -IR faites sur la même zone.

D'autre part, il est important de noter que les ions de Si^+ , Si^- et leurs composés sont représentatifs d'une région car il y a des relations de corrélation et d'anti-corrélation claires.

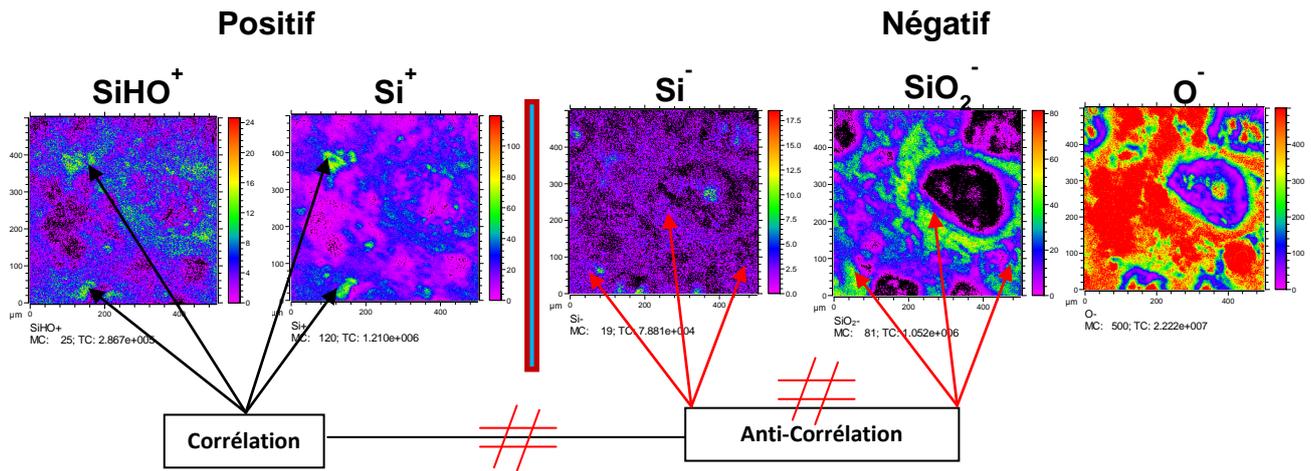


Figure V.28. Comparaison de l'émission des différentes formes du silicium au niveau de la zone 1.

Les points les plus émissifs représentés par les flèches noires dans la figure V.28 montrent une corrélation entre l'image ionique de Si^+ et SiHO^+ mais une anti-corrélation avec Si^- et SiO_2^- (flèches rouges). De même nous observons une anti-corrélation entre Si^- et SiO_2^- .

Il y a également la distribution du fluor qui correspond à celle de SiO_2^- , comme le montre la figure V.29 :

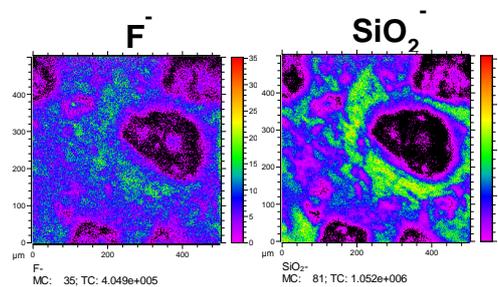


Figure V.29. Images d'émission de l'ion F^- par comparaison avec celle de l'ion SiO_2^- dans la zone 1.

Les zones d'émission du magnésium sont présentées sur la figure V.30 :

- La première se trouve sur le chondre à l'exception de la surface émettrice de Si^- .
- La seconde est autour du chondre, en continuité avec la précédente, cette émission est liée à la matrice, elle est associée à l'émission de SiO_2^- et aussi à SiOH^+
- Et enfin il y a d'autres points de forte concentration de magnésium qui sont associés spécifiquement à l'émission de Si^+ , SiOH^+ .

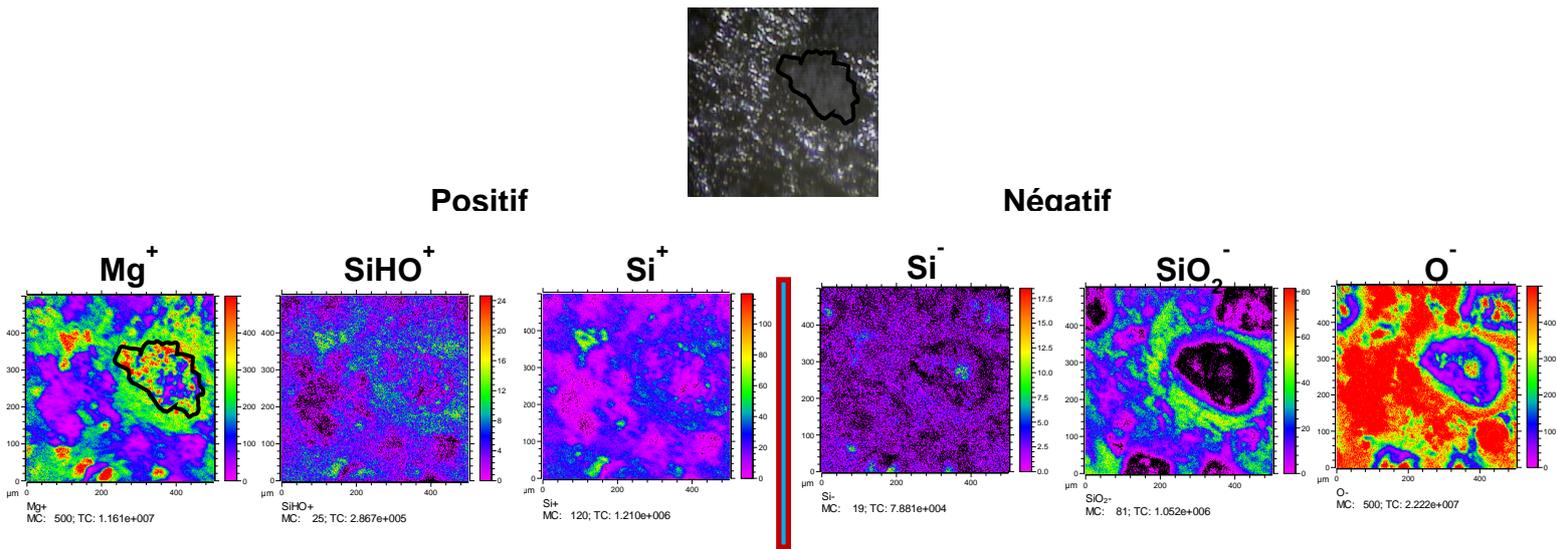


Figure V.30. Comparaison de l'émission du magnésium (Mg^+), des différentes formes de silicium ($SiHO^+$, Si^+ , Si^- et SiO_2^-) et de l'oxygène (O^-) de la zone 1.

Les résultats de la spectroscopie Raman et IR permettent d'associer l'émission simultanée de magnésium avec le SiO_2^- qui caractérise les phyllosilicates dans la matrice. De même la corrélation spécifique entre Si^+ et $SiOH^+$ indique la présence d'autres types de silicates (nésosilicates avec une présence de fer)

Ces résultats montrent la sensibilité du cluster SIMS et son potentiel pour différencier les silicates anhydre dans les chondres (enstatite et forstérite) des silicates et des phyllosilicates dans la matrice, en association avec les autres techniques (μ -Raman, μ -IR et μ -PIXE)

La figure suivante montre les distributions de Mg^+ , Mg_2^+ , $MgOH^+$, Mg_2O^+ et de $MgSiO^+$. La formation de $MgSiO^+$ est possible car le magnésium et le silicium sont deux éléments lithophiles qui se forment dans le même intervalle de température « 1250 - 1350 K » et qui sont les constituants de minéraux comme les olivines (par exemple la forstérite Mg_2SiO_4) et les pyroxènes (tel que l'enstatite $Mg_2Si_2O_6$) très répandus dans les météorites. Il faut noter que le fer est émis aussi autour du chondre (figure V.31) dans la même région que le magnésium et le silicium ce qui permet d'envisager la présence de Fe_2SiO_4 (fayalite). Il y a aussi de l'aluminium (figure V.35) et du manganèse (figure V.36) qui peuvent être associés aux aluminosilicate et aux phyllosilicates ; ces derniers sont majoritairement des forstérites mais la formule générale est $XYSiO_4$ et des cations différents (Al, Mg, Fe, Ti, Mn, Li, etc.) peuvent occuper les sites XY en particulier l'aluminium et le manganèse. Ces ions sont présents sur la météorite (figure 36), leurs émissions existent mais elles sont faibles.

Concernant l'olivine et le pyroxène, il sera important pour les prochaines études de quantifier les proportions entre les composés de Mg et de Fe car nous avons l'échelle suivante :

Olivine (Mg) → Olivine (Fe,Mg) → Pyroxène (Mg) → Pyroxène (Fe,Mg) (des hautes températures vers les basses températures) qui renseigne sur la température de formation.

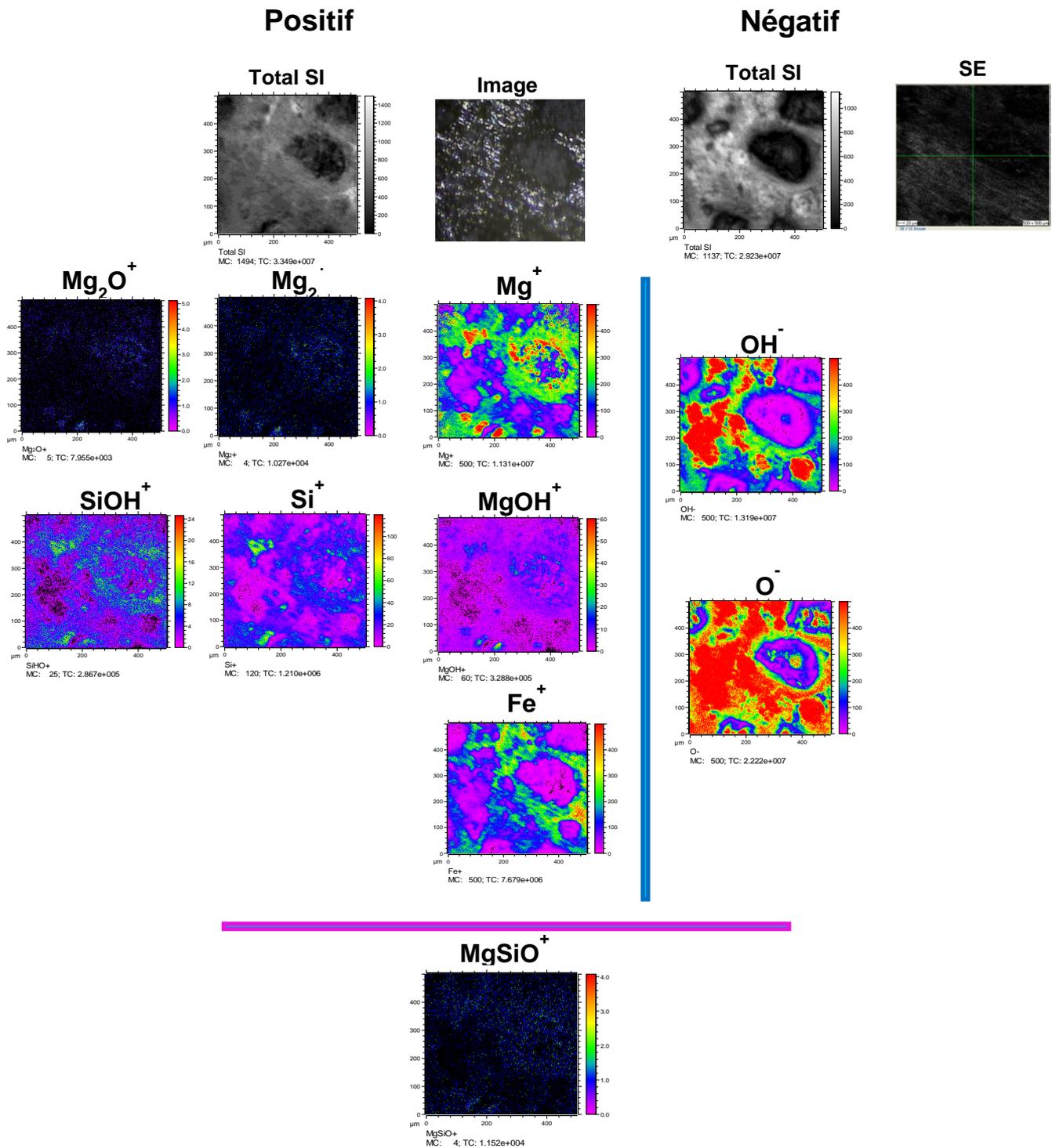


Figure V.31. Cartographie des éléments et composés spécifiques de la région magnésium – silicium de la zone 1.

4.3.1.3. Emission liée au chlore et hypochlorite

En plus des composés particuliers à ces régions et qui sont mentionnés ci-dessus, il y a aussi des ions chlore Cl^- et hypochlorite ClO^- qui ont une distribution concentrée à la périphérie gauche et supérieure du chondre comme le montre la figure V.32. Ces ions possèdent également des zones d'émission communes avec le potassium, le sodium et l'oxygène.

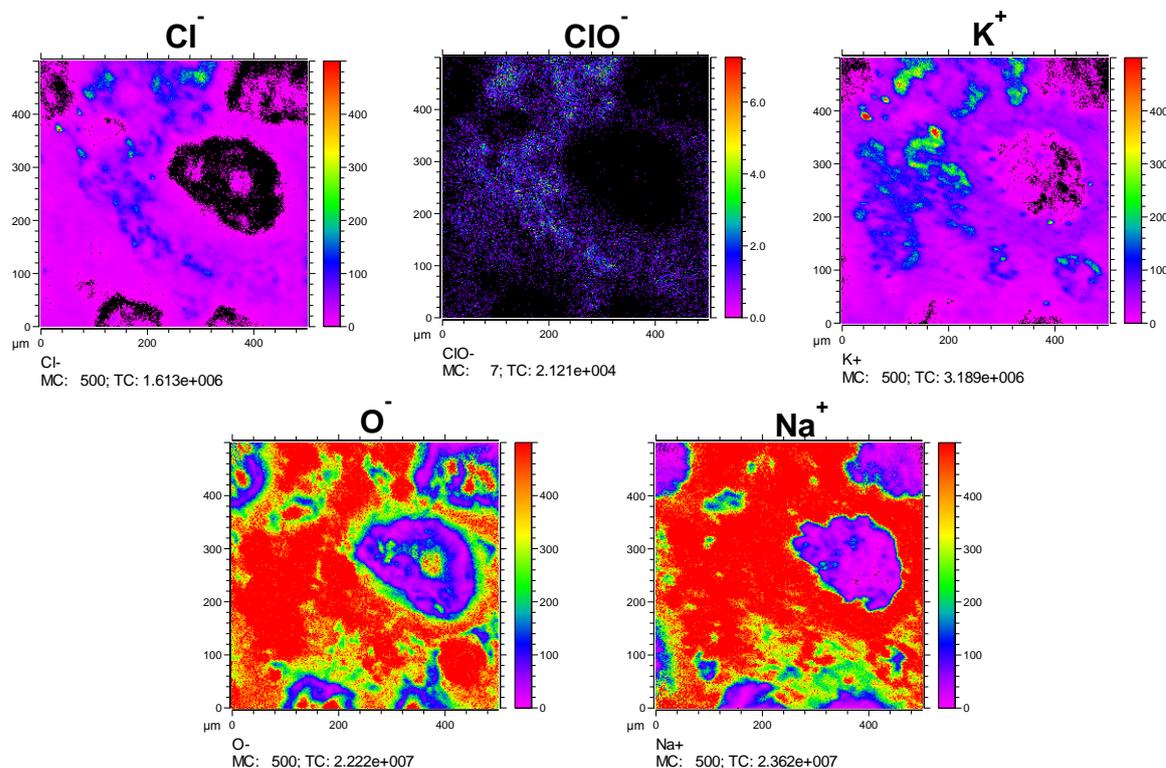


Figure V.32. Images d'émission de chlore, d'hypochlorite, de potassium, d'oxygène et de sodium de la zone 1.

4.3.1.4. Emission des ions CN^- , CNO^- et ions organiques

Deux catégories de composés carbonés sont distinguées : les ions azotés CN^- et CNO^- et les ions hydrogénés surtout de type C_xH_y^+ ($x=1$ à 19 et $H=1$ à 15) ou de type $\text{C}_x\text{H}_y\text{O}_z^+$. Ces catégories de composés présentent des localisations différentes.

Les images suivantes (figure V.33) montrent que les ions CN^- et CNO^- sont très localisés dans la matrice et préférentiellement à la périphérie du chondre principal de la zone 1.

Négatif

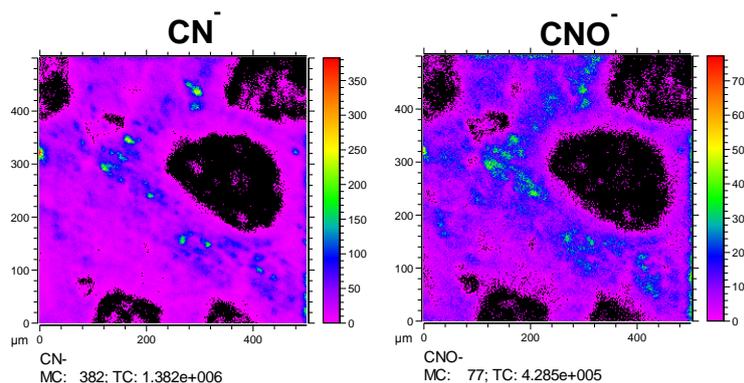


Figure V.33. Images d'émission des ions CN^- et CNO^- .

Dans la figure V.34 ci-dessous, nous observons une distribution spécifique et différente de celle des ions CN^- et CNO^- où les ions hydrogénés sont localisés à l'extérieur du chondre et préférentiellement dans la partie supérieure et à droite de la surface analysée.

Dans cette zone on a pu attribuer outre les composés de type C_xH_y , différents composés de type $C_nH_mNO_2$ ($n=2$ à 6 et $m=7$ à 13).

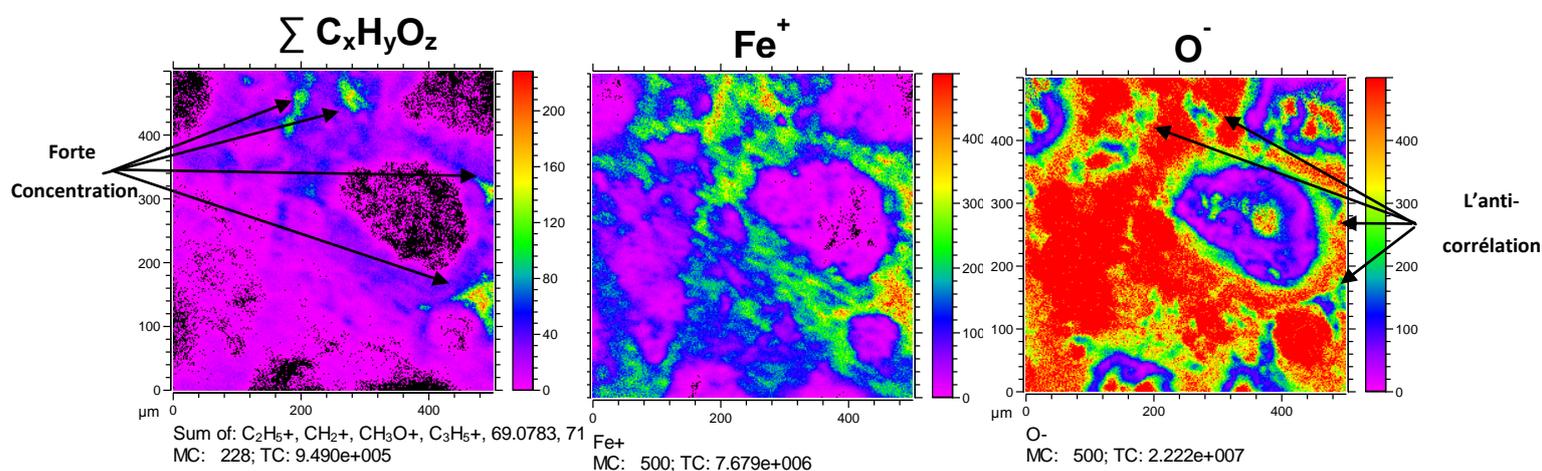


Figure V.34. Cartographie des éléments : corrélation et anti-corrélation.

La comparaison des zones concentrées des composés organiques illustrées par les quatre flèches à gauche de la figure, avec l'image du fer montre une existence simultanée de la forte concentration (corrélation) contrairement à une anti-corrélation vue dans le cas de l'oxygène. Cette absence d'émissivité peut être due à la composition de ces régions mais aussi à un

déficit en oxygène, et dans ce cas ceci pourrait aider à comprendre les conditions de formation de ces composés.

4.3.1.5. Autres éléments et composés

En complément à ces résultats, il existe deux autres types de distributions différentes illustrées sur les figures V.35 et V.36.

- Avec **quelques points de forte concentration** comme pour le phosphore et ses oxydes (P^- , PO^- , PO_2^- , PO_3^- et PO_4^-), l'aluminium (Al^+), le potassium (K^+), le nickel (Ni^+) et le chrome (Cr^+).
- **Uniforme** c'est le cas du bore (B^+), du lithium (Li^+), du titane et de son oxyde (Ti^+ et TiO^+), du cobalt (Co^+), du manganèse (Mn^+) et du cuivre (Cu^+) dont les émissions sont faibles.

Les images correspondant à ces distributions sont présentées dans les figures suivantes :

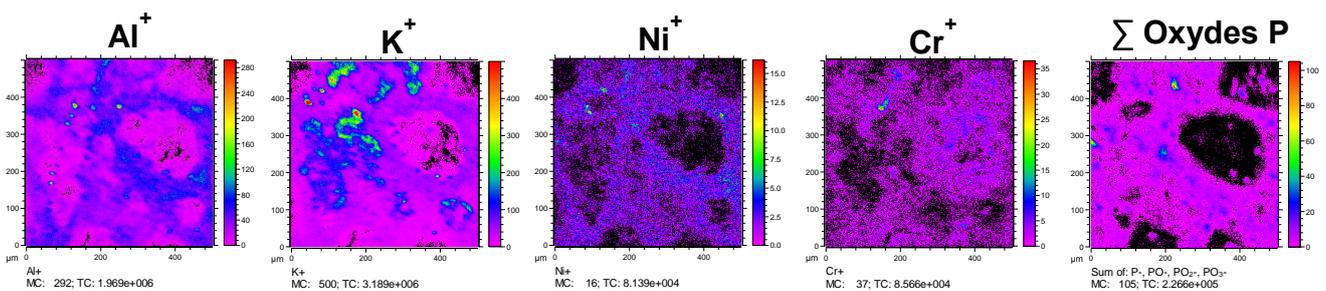


Figure V.35. Cartographie des éléments d'émission localisée en quelques points : Al^+ , K^+ , Ni^+ , Cr^+ et la somme du phosphore et de ses oxydes (PO^- , PO_2^- et PO_3^-).

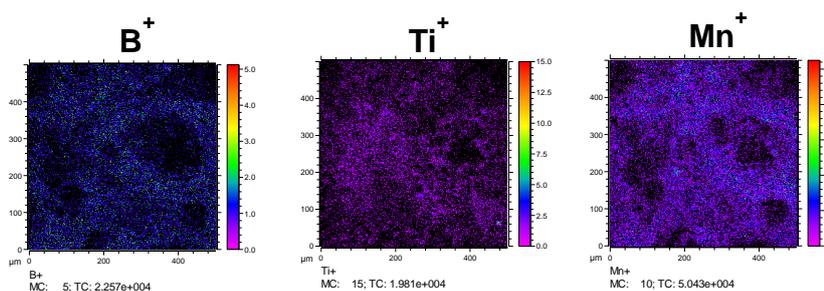


Figure V.36. Cartographie de quelques éléments (B^+ , Ti^+ et Mn^+) de la zone 1 ayant une émission uniforme.

4.3.2. Pulvérisation avec le canon d'agrégats d'argon

L'objectif de l'utilisation du canon à argon est :

- d'une part de supprimer la contamination superficielle sans détruire la matière organique endogène se trouvant en surface et dans la matrice de la météorite. Ce point a permis de confirmer les premiers résultats obtenus en utilisant le faisceau de bismuth (paragraphe précédents) dont la dose avait été limitée pour ne pas détruire complètement cette matière organique;
- d'autre part, de déterminer la composition minérale de la matrice dans la profondeur et surtout de localiser la matière organique.

Quatre zones de la météorite ont été analysées en SIMS et SIMS dynamique, la zone 1 nettoyée précédemment avec le faisceau de bismuth est re-analysée de nouveau avec deux faisceaux d'agrégats d'argon (Ar_{1000}^+ et Ar_{1720}^+) puis par μ -PIXE qui a conduit à la destruction complète de la matière organique. Les trois autres zones ont été analysées seulement avec le canon à argon. Dans ce chapitre, nous nous limitons à la présentation des résultats de l'analyse des zones 1 et 2.

Pour ces zones, la pulvérisation est effectuée sur une surface de $800 \times 800 \mu\text{m}^2$ en présence de flux d'électrons, et l'analyse est réalisée avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ de 25 keV d'énergie sur une surface de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$. Le balayage du faisceau d'analyse est de type aléatoire sur 256×256 pixels.

A mentionner qu'il existe au niveau de la zone 1 un décalage des images ioniques de quelques dizaines de micromètres entre la première analyse en SIMS statique et la deuxième en SIMS dynamique.

4.3.2.1. Profil ionique obtenu par pulvérisation par des agrégats Ar_{1000}^+ et analyse par un faisceau de Bi_3^+ .

Deux profils en émission positive et négative sont réalisés avec un faisceau d'agrégats d'argon Ar_{1000}^+ de 10 keV d'énergie. Chaque trois secondes de pulvérisation sont suivies par une analyse avec un faisceau de Bi_3^+ de 0.5 pA d'intensité et de 25 keV d'énergie. Le temps total de pulvérisation est de 867 et 894 secondes respectivement pour les deux profils.

Une comparaison entre les spectres d'émission positive obtenus avant l'expérience de pulvérisation par les agrégats d'argon et après cette expérience de mesure de profil ionique montre une augmentation d'un facteur 10 du rendement d'émission entre les masses $m/z = 300$ et 500 et une amélioration du rapport signal sur bruit. En plus, de nouveaux ions apparaissent qui n'existaient pas dans la première analyse de la surface. A noter que le bismuth implanté durant la procédure de nettoyage avec le faisceau de bismuth est réémis durant l'analyse par SIMS dynamique et qu'il peut ainsi servir à contrôler les différences d'épaisseur pulvérisée.

➤ Chondre

Les éléments principaux des silicates des chondres, le magnésium et le silicium conservent majoritairement leur localisation en surface et en profondeur (figure V.37). L'émission de

magnésium Mg^+ et de silicium Si^+ à l'intérieure du gros chondre de la zone 1 (en haut et à droite de la zone) est plus homogène qu'en surface. Les autres régions les plus émissives de ces deux ions sont les mêmes en profondeur. Il y a une émission un peu plus importante du chrome au niveau du chondre qui contient quelques pourcents de cet élément¹⁸⁶

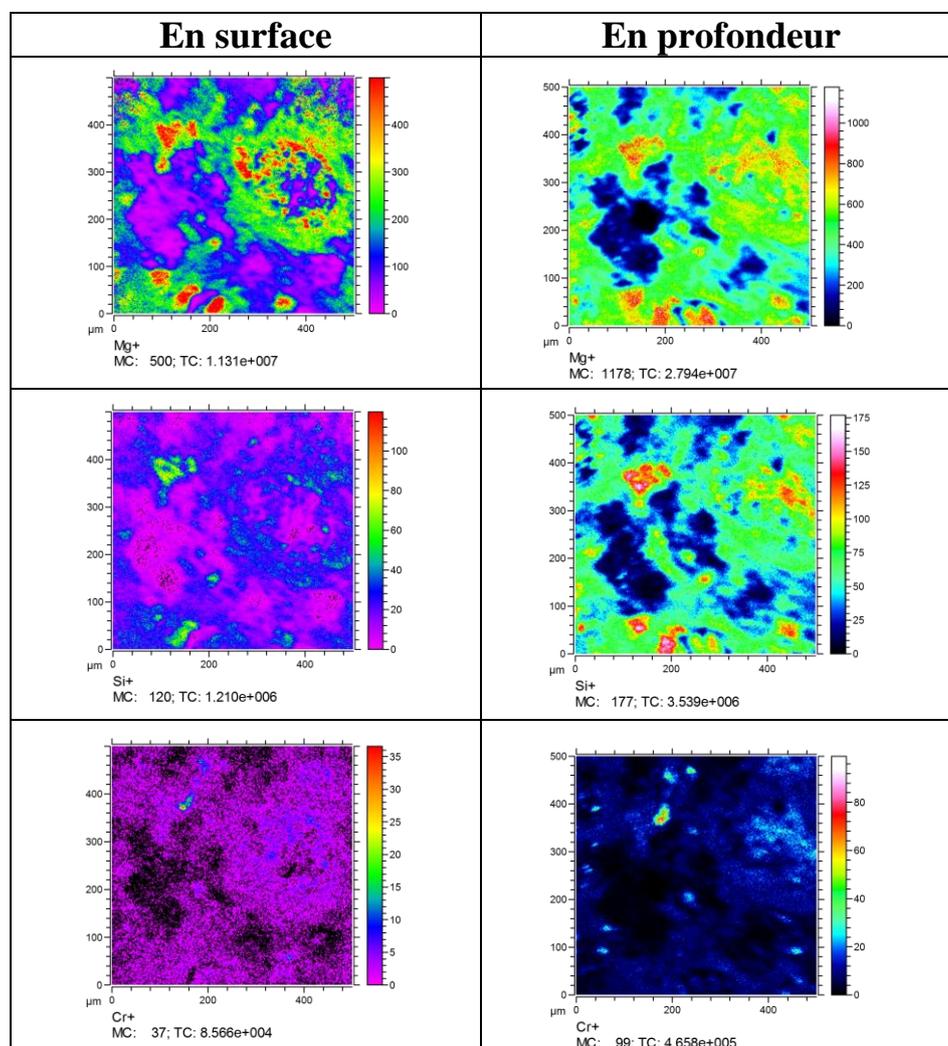


Figure V.37. Comparaison des images d'émission de magnésium, de silicium et de chrome de la zone 1 de la météorite Paris en surface et en profondeur.

La reconstruction du spectre, obtenu après pulvérisation, au niveau du chondre montre une distribution caractéristique formée des adduits de bismuth de formule $Bi_m(MgO_2H_2)_n$, m allant de 2 à 8 et n de 1 à 2. La figure V.38 présente la zone du chondre reconstruite et le spectre correspondant dans la gamme de masse entre 800 et 1700 u

¹⁸⁶ M. Bourot-Denise, B. Zanda, Y. Marrocchi, R. C. Greenwood, S. Pont, R. H. Hewins, I. A. Franchi and G. Cornen, 41st Lunar and Planetary Science Conference (2010).

Chaque ion de bismuth émis est suivi de la masse $m/z= 58$ (MgO_2H_2) et 32 (O_2) ou bien il est suivi de deux fois 58 u.

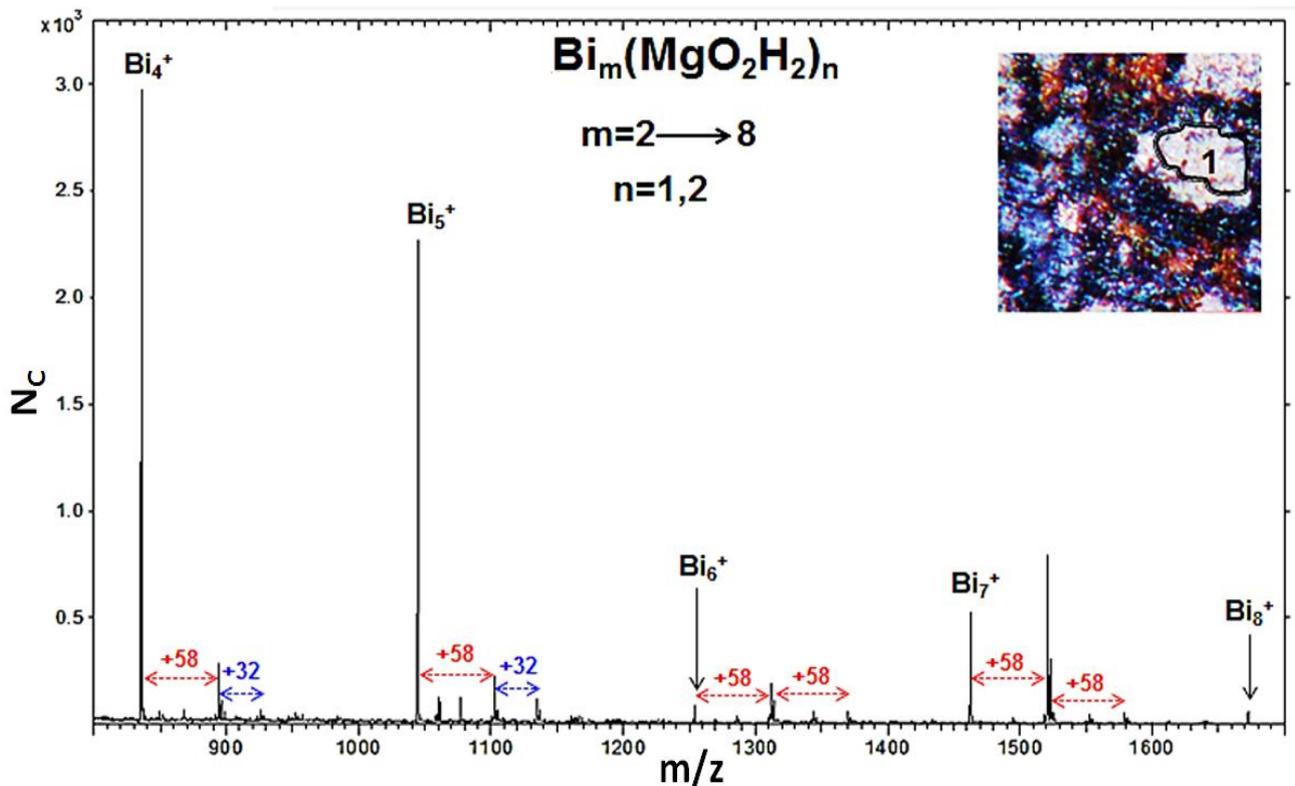


Figure V.38. Spectre de masse en émission positive de la région 1 à l'intérieur du chondre entre 800 et 1700 u.

➤ Matrice : Métaux et minéraux

L'analyse en profondeur montre que la distribution des différents éléments de la matrice, métaux et minéraux, ont grossièrement la même localisation qu'en surface. La figure V.39 ci-dessous présente sous forme de tableau une comparaison des images d'émission de plusieurs composants en surface et après pulvérisation:

- L'aluminium Al^+ est émis de la matrice, il a les mêmes points de forte émission en profondeur qu'en surface avec d'autres nouvelles régions autour du chondre de droite qui sont devenues plus émissives.
- Le fer Fe^+ existant autour des chondres avec de forts points d'émission en haut et en bas du gros chondre possède après pulvérisation une forte émission qui est plus homogène. A noter que les oxydes de fer sont apparus davantage en profondeur.
- Le chlore Cl^- en profondeur a la même distribution d'émission qu'en surface mais plus étendue et plus intense. Une émission de chlore, qui n'existait pas en surface, est

observée dans la matrice se corrélant bien avec l'émission du calcium et pour une certaine partie du potassium.

- La somme du phosphore et de ses oxydes qui se présentent en surface sous forme de forts points d'émission garde cette localisation en profondeur mais avec d'autres points d'émission couvrant toute la matrice en plus de quelques points qui sont détectés dans les chondres.

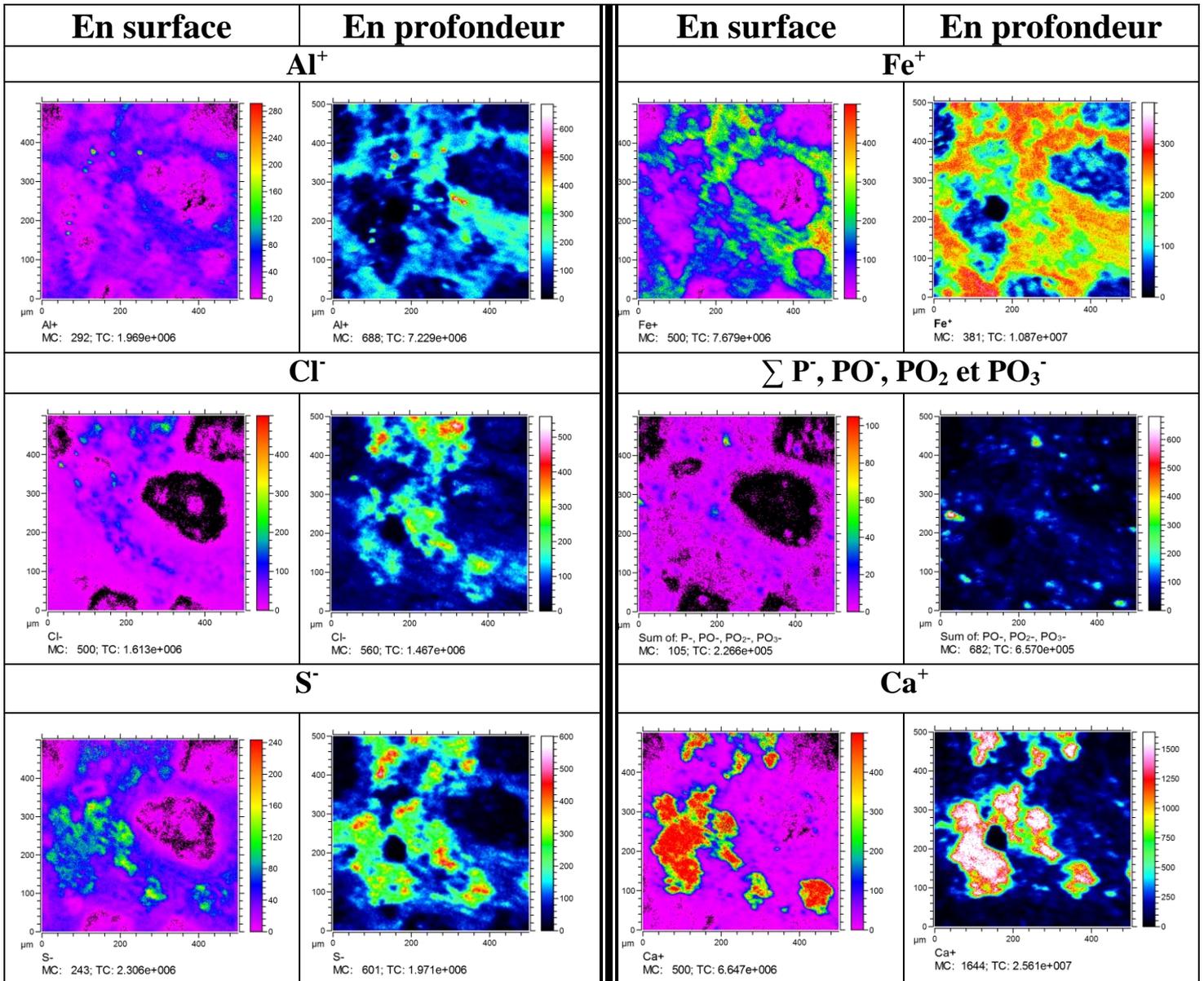


Figure V.39. Comparaison des images de différents composants de la matrice de la zone 1 de la météorite Paris en surface et en profondeur.

- Le soufre et le calcium qui ont des distributions d'émission qui se recouvrent conservent la même localisation en surface et en profondeur.

Après pulvérisation, une absence d'émission de la région « $x \sim 160$, $y \sim 230 \mu\text{m}$ » est remarquée au niveau de l'émission d'aluminium, de fer, de chlore, d'oxydes de phosphore, de soufre et de calcium. Cette région est caractérisée par l'émission de silicium Si^+ (figure V.37). La matrice a disparu et laisse apparaître probablement un microcristal de silicate.

D'autre part, la reconstruction du spectre à partir de la région correspondant à l'émission de calcium (région 2 délimitée dans figure V.40), met en évidence deux distributions de cristaux d'oxyde et d'hydroxydes de calcium, la première ayant pour base Ca_2O alors que pour la deuxième c'est $\text{Ca}_2\text{O}_2\text{H}$. Les spectres des figures V.40 et V.41 mettent en évidence les séries correspondantes avec des intervalles entre les pics correspondants au monoxyde de calcium CaO . La première distribution Ca_xO_y s'étend jusqu'à dix-huit atomes de calcium et 17 atomes d'oxygène ($x = 1$ à 18 et $y = 1$ à 17). Alors que la deuxième $(\text{CaO})_z \text{H}$ ($z = 12$) atteint douze CaO . L'analyse en profil a fait apparaître nettement la signature des carbonates et des sulfates qui est identiques au standard que nous avons analysé. Cette séquence de pics est visible après la pulvérisation des agrégats d'argon parce que cette région n'est plus couverte par d'autres éléments ; ce sont des cristaux purs de sulfates et de carbonates de calcium (voir annexe).

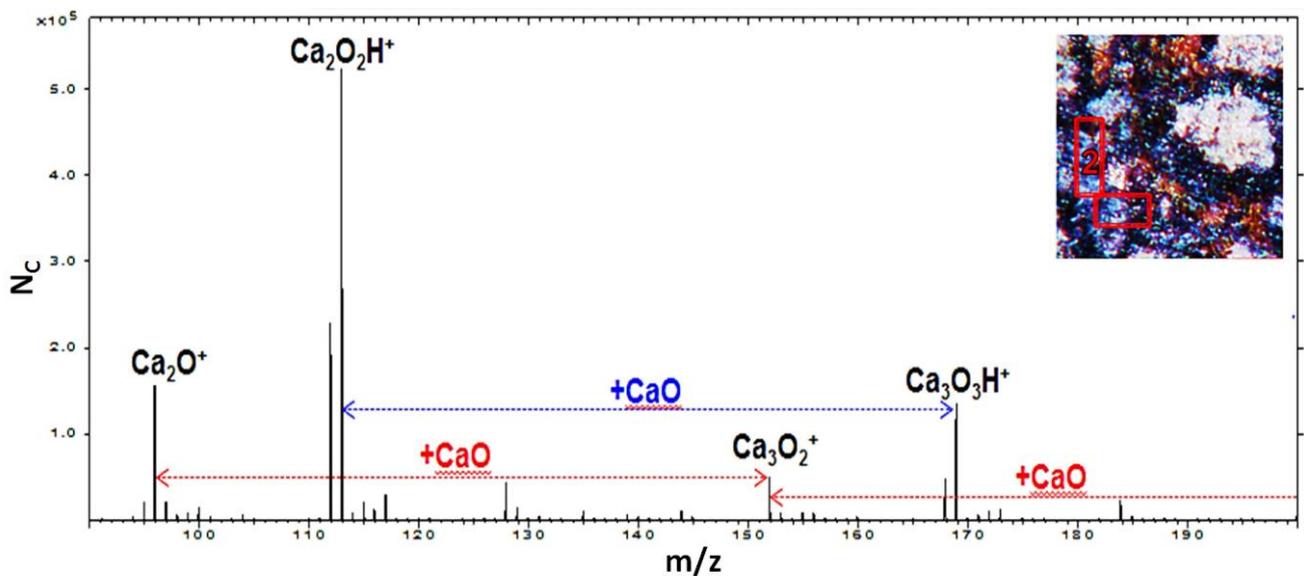


Figure V.40. Spectre de masse en émission positive de la région 2 de la matrice montrant la distribution d'oxyde et d'hydroxydes de calcium entre 90 et 200 u.

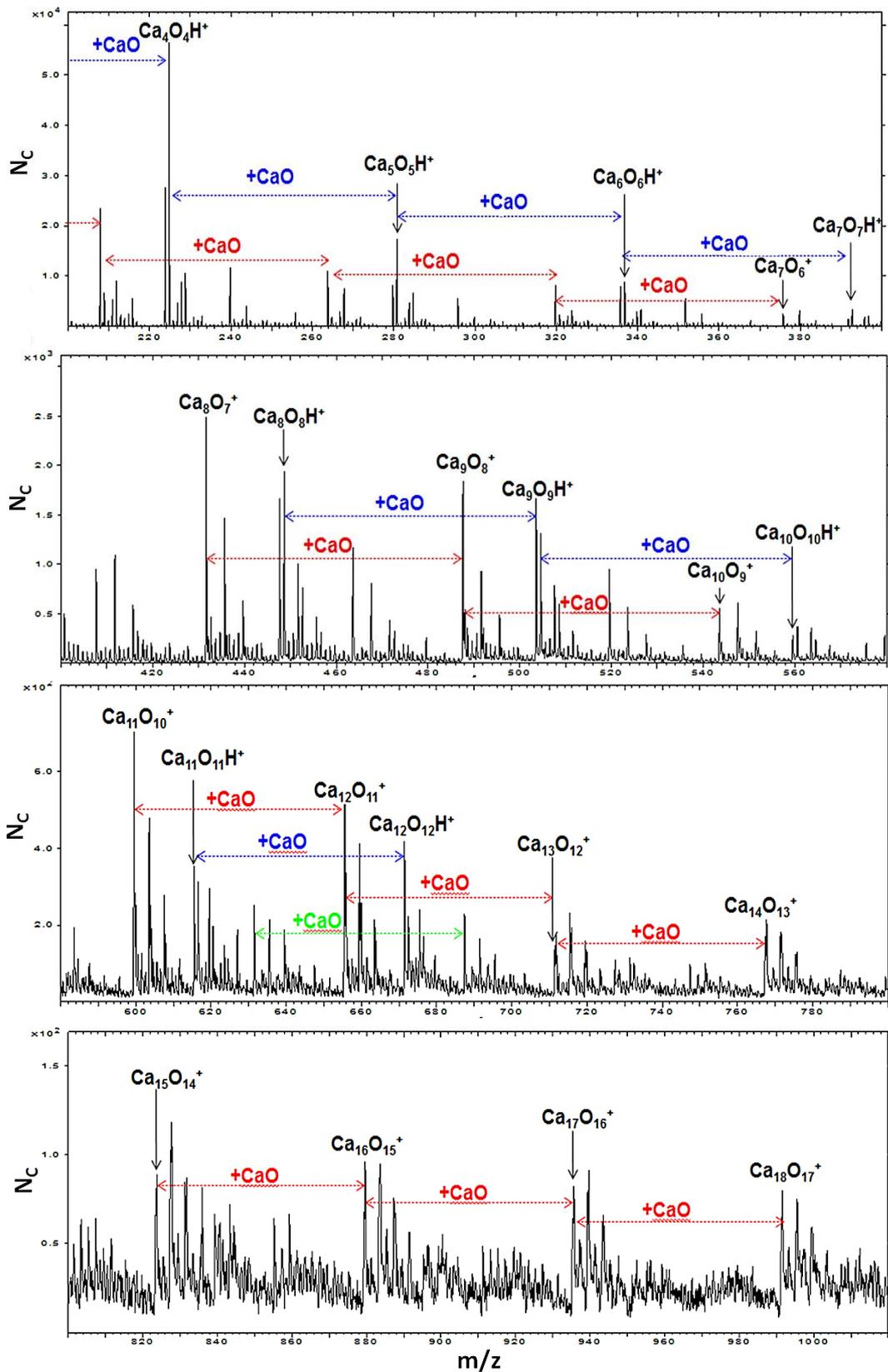


Figure V.41. Spectres de masse en émission positive de la région 2 de la matrice montrant la distribution d'oxydes et d'hydroxydes de calcium entre 200 et 1000 u.

➤ *Matrice : Matière organique*

L'un des objectifs de la pulvérisation par le canon à argon est d'éliminer la possibilité de contamination de surface sans détruire la matière organique endogène. Nous présentons tout d'abord l'évolution de quelques ions comme CHO, C₂H₅⁺, C₃H₅⁺, C₅H₁₀⁺, C₃H₇NO₂⁺, C₄H₁₁NO₂⁺, C₉H₁₂O₂⁺ et C₁₀H₁₄O₂⁺ en fonction du temps de pulvérisation dans la figure V.42.

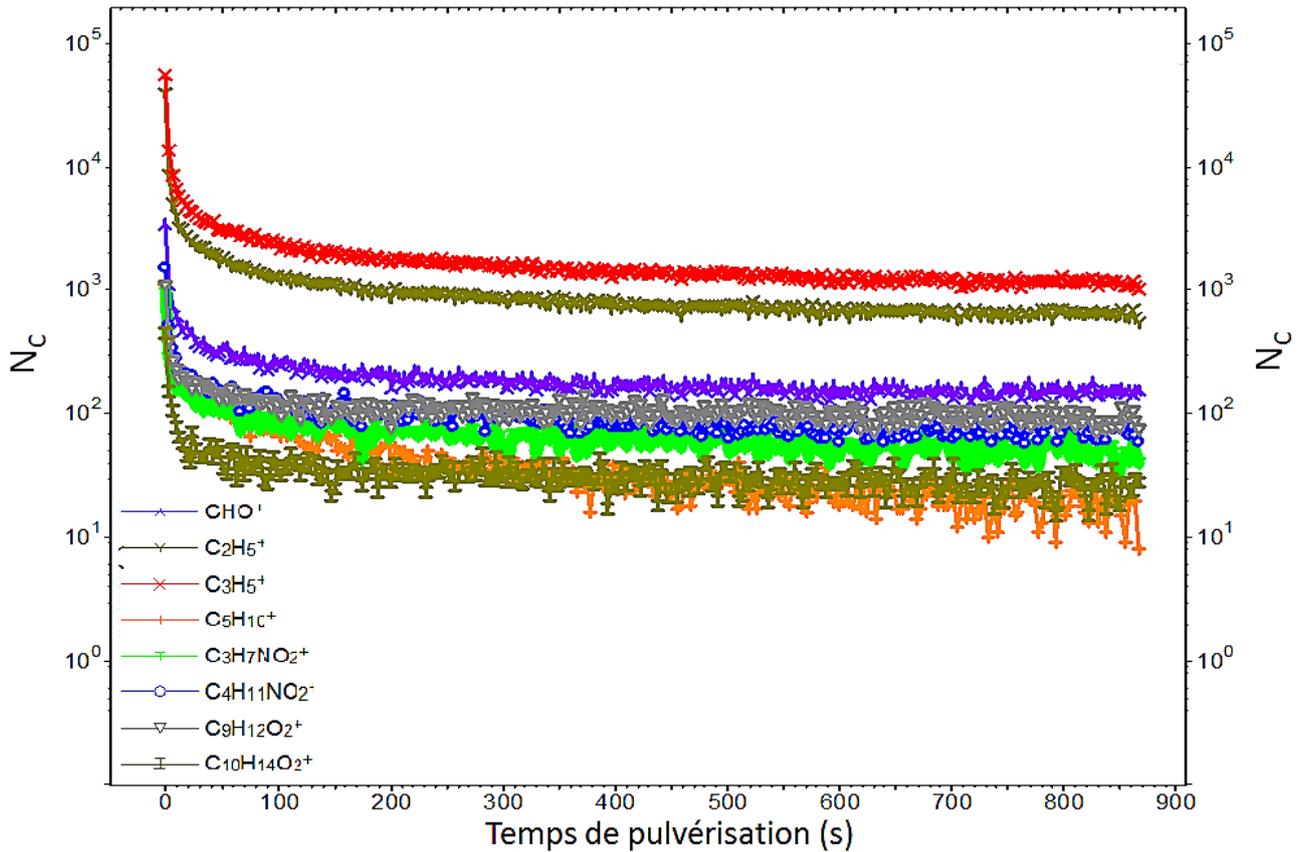


Figure V.42. Evolution de l'émission (N_C) des ions CHO, C₂H₅⁺, C₃H₅⁺, C₃H₅⁺, C₅H₁₀⁺, C₃H₇NO₂⁺, C₄H₁₁NO₂⁺, C₉H₁₂O₂⁺ et C₁₀H₁₄O₂⁺ en fonction du temps de pulvérisation avec des agrégats d'argon Ar₁₀₀₀⁺ à 10 keV.

Ces ions présentent une forte diminution d'émission (~facteur 10) dès les premières secondes de pulvérisation pour se stabiliser dans la suite de l'analyse. Ce résultat confirme la présence de la matière organique dans la météorite et les premiers résultats obtenus. D'autre part, un suivi de l'évolution de l'émission des ions CN⁻ et CNO⁻ en fonction de la profondeur est établie. La cartographie en deux et trois dimensions de ces ions à la surface et après une pulvérisation de 894 secondes est explicitée dans les figures V.43 et V.44 où est confirmée l'existence des ions CN⁻ et CNO⁻ en « profondeur » avec quasiment la même intensité que celle trouvée en surface.

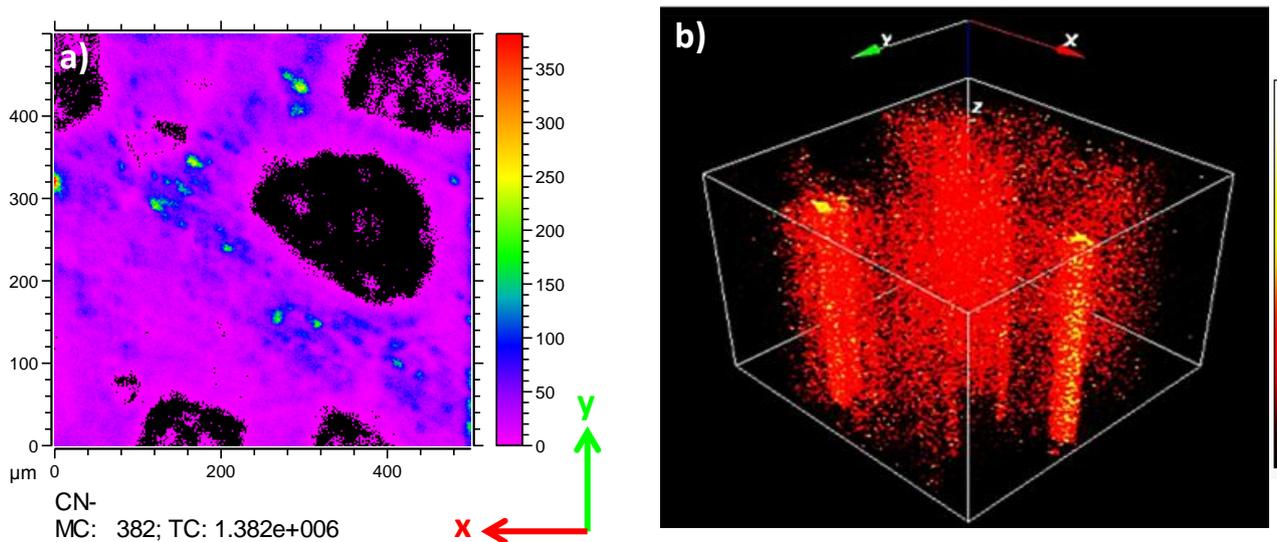


Figure V.43. Images d'émission ionique de CN de la zone 1 : a) Image en 2D obtenue après la première analyse en surface et b) Image en 3D obtenue en SIMS dynamique (pulvérisation de 894s).

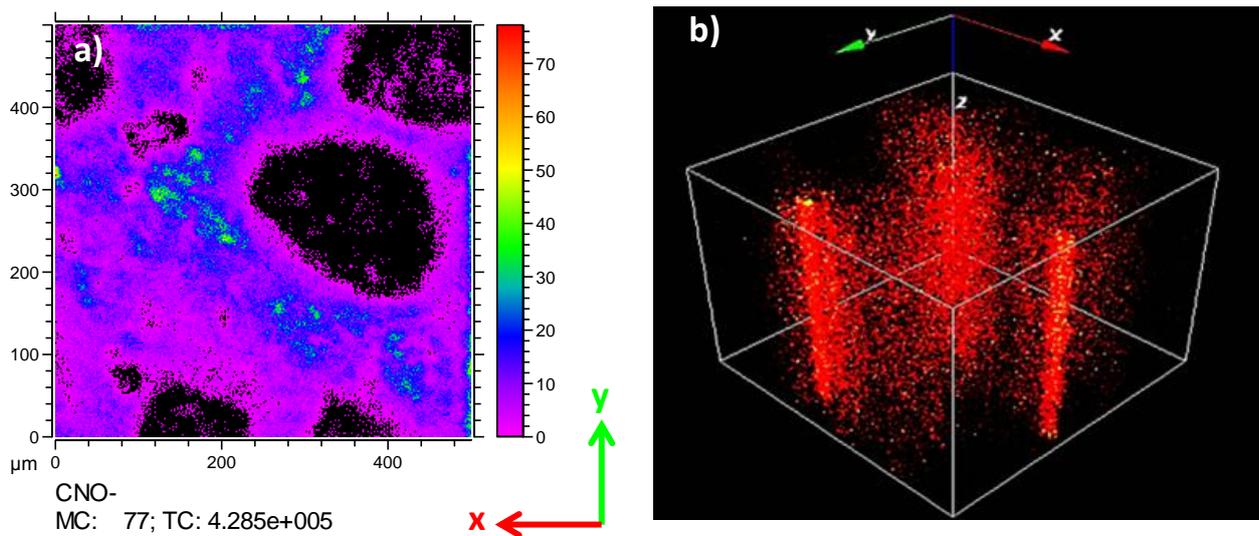


Figure V.44. Images d'émission ionique de CNO de la zone 1 : a) Image en 2D obtenue après la première analyse en surface et b) Image en 3D obtenue en SIMS dynamique (pulvérisation de 894s).

De même, des ions organiques de type $C_xH_y^+$ sont identifiés, x allant de 1 à 19 et y de 1 à 15. En outre, d'autres composants organiques de formule C_xH_yO , C_xH_yN , C_xH_yNO et $C_xH_yNO_2$ ont été attribués.

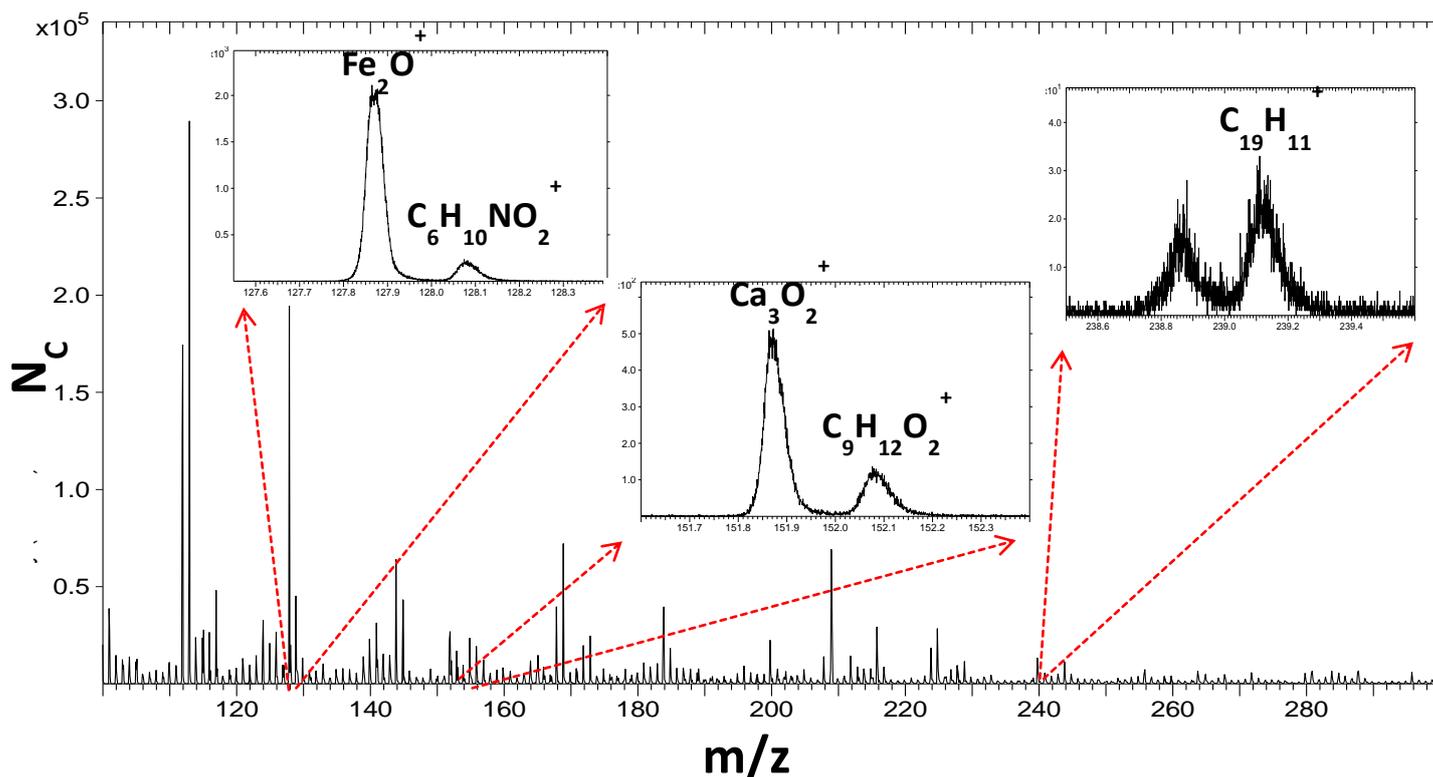


Figure V.45. Spectre de masse de la zone 1 en émission positive après pulvérisation par le canon à argon Ar_{1000}^+ entre 100 et 300 u. Trois agrandissements sont également présentés au niveau des masses $m/z=128$, 152 et 239 pour quelques exemples d'ions de la matière organique.

Dans la figure V.45 ci-dessus, trois exemples d'ions organiques identifiées sont présentés : un premier composé de carbone et d'hydrogène $\text{C}_{19}\text{H}_{11}^+$, un autre contenant en plus de l'oxygène $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2^+$ et un troisième est formé de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2^+$.

Dans la gamme de masse de 300 à 1600 u, le spectre est dominé par les minéraux en particulier l'oxyde de calcium. Il existe aussi en faible intensité quelques fragments correspondant à des ions organiques, qui nécessitent une plus grande statistique pour les identifier correctement. Cette possibilité ayant disparu à la suite d'une analyse μPIXE qui a détruit toute la matière organique, une autre surface de la météorite Paris composée principalement de matrice a été étudiée.

4.4. Résultats de l'analyse de la zone 2

Une surface de $700 \times 700 \mu\text{m}^2$ autour de la zone 2 est pulvérisée en émission positive par des agrégats d'argon Ar_{1420}^+ de 10 keV d'énergie et de 8,3 nA d'intensité. L'analyse est effectuée sur $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ par un faisceau de bismuth Bi_3^+ de 25 keV d'énergie et une intensité de 0.17 pA. L'ensemble est maintenu sous un vide de 6.6×10^{-8} hPa. Dans cette étude le but de la pulvérisation était un nettoyage de la surface et non pas une analyse en profondeur. Dans cet

objectif, le temps de pulvérisation dépend de l'évolution avec le temps des différents composants de la météorite et spécialement des ions organiques. Pour cette zone, huit secondes ont été suffisantes. Ensuite, une analyse en émission positive et négative avec un long temps de comptage (70 minutes en mode positif et 17 minutes en mode négatif) est réalisée avec le faisceau de bismuth (256 par 256 pixels, 1shot/pixel).

Les images optique et ionique de la zone 2 sont montrées dans la figure V.46.

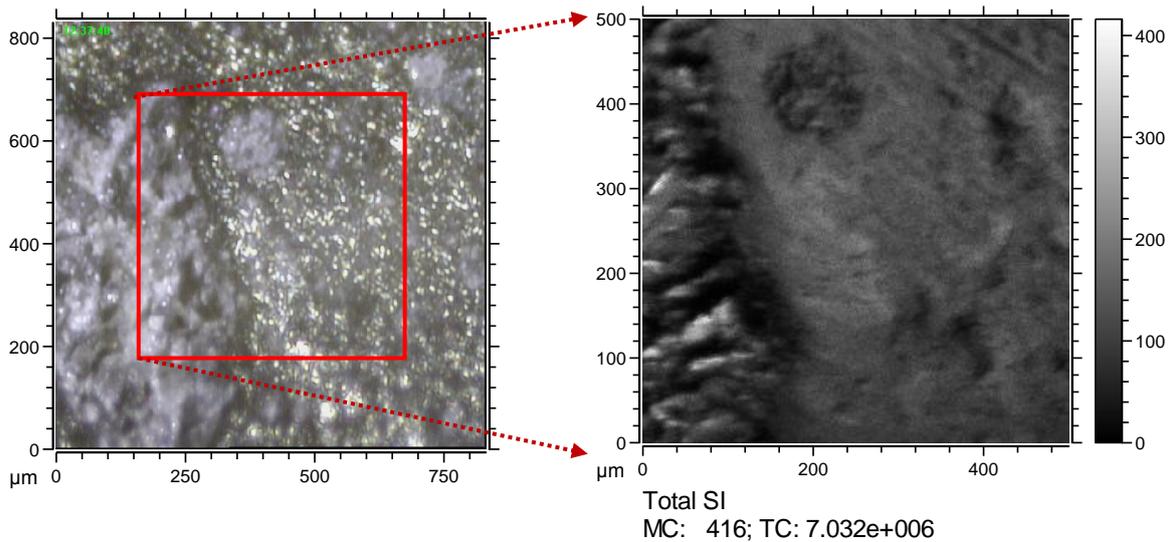


Figure V.46. Image optique de la surface de la zone 2 de la météorite Paris dans le carré rouge (à gauche) et l'image d'émission ionique positive de cette zone de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ (à droite).

La même démarche d'analyse utilisée pour la zone 1 (paragraphe 4.2) est appliquée à la zone 2. Les images ioniques de sodium et d'oxygène (figure V.47) montrent que ces deux éléments dominent la zone analysée et préférentiellement la matrice, comme c'est le cas pour la zone 1. Il est remarquable que l'émission de sodium soit plus homogène que celle de l'oxygène qui est plus concentrée à certains endroits de la matrice.

Cependant, d'autres éléments comme le calcium, le silicium, le magnésium et les ions organiques sont localisés dans des régions spécifiques

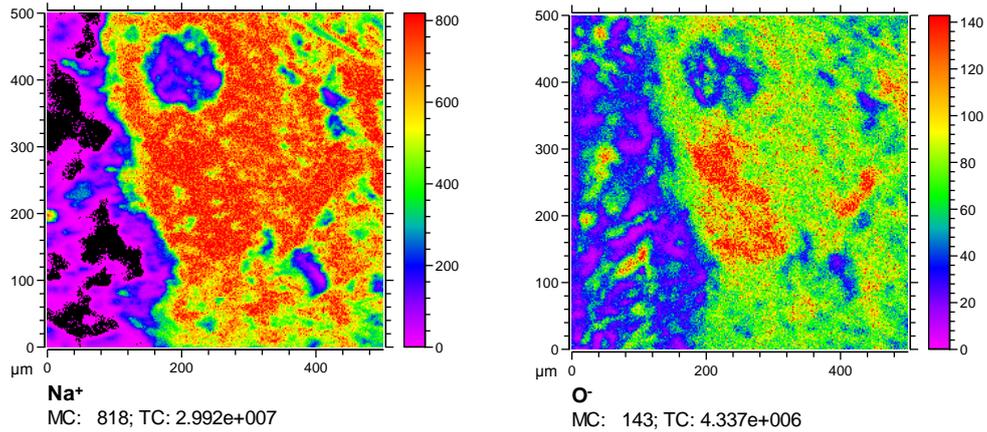


Figure V.47. Images d'émission ionique du sodium Na^+ et d'oxygène O^- de la zone 2.

4.4.1. Matière minérale

Dans ce paragraphe, sera présentée, pour la zone 2, la distribution ionique des différents éléments constituant les minéraux déjà cités pour la « zone 1 ».

4.4.1.1. Silicium

La localisation du silicium est différente selon que l'ion est émis en positif ou en négatif (figure V.48). L'ion Si^+ est émis sous forme de nodule de forte intensité autour du chondre du haut et à l'intérieur de celui de gauche. L'ion négatif du silicium Si^- a une faible émission mais qui est quasi homogène sur toute la zone analysée ce qui le différencie de sa distribution dans la zone 1 où il présentait quelques zones de concentrations, entre autre au niveau de certains chondres. L'image somme des oxydes de silicium (SiO^- , SiO_2^- et SiO_3^-) montre une distribution proche de celle de l'ion positif du silicium Si^+ mais ces oxydes se trouvent plus dans la matrice à l'extérieur des chondres.

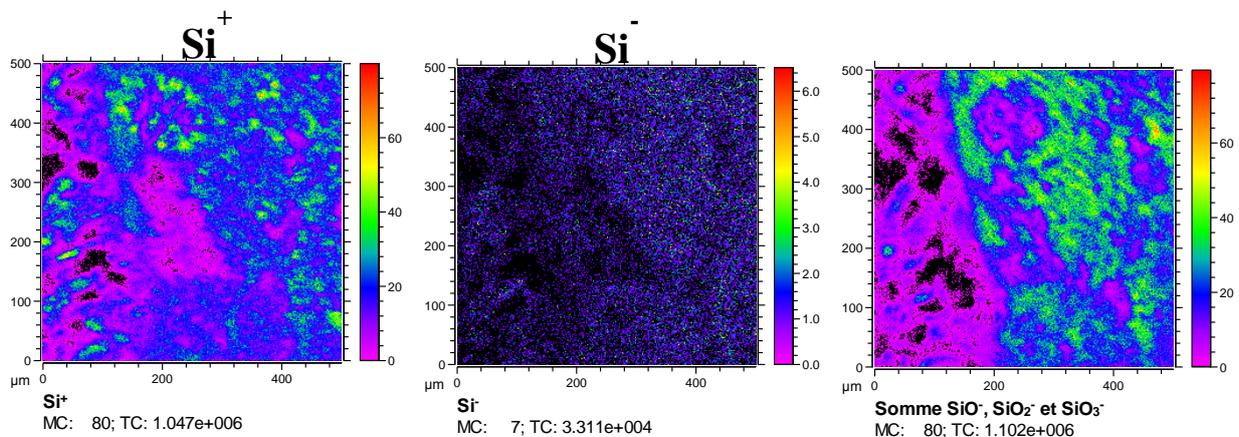


Figure V.48. Images des différentes formes d'émission ionique de silicium (Si^+ , Si^- et la somme des oxydes de silicium) au niveau de la zone 2 de la météorite.

La comparaison de ces trois répartitions entre elles avec la distribution de l'ion O^- permet de supposer que les ions SiO_x^- signent les phyllosilicates, qui sont dans la matrice, et que Si^+ caractérise les silicates anhydres dans les chondres et qui se mélangent aux phyllosilicates dans la matrice comme inclusions de silice

4.4.1.2. Magnésium

L'image ionique de la figure V.49 montre que l'ion Mg^+ a une abondance importante dans la matrice avec comme pour la zone 1 les mêmes corrélations avec l'émission des ions Si^+ , Si^- , $SiOH^+$ et les oxydes de silicium.

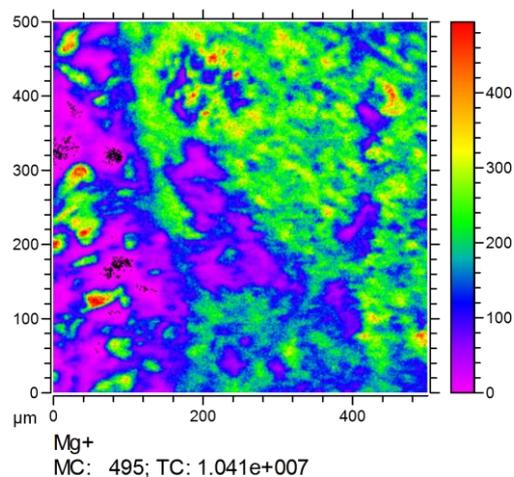


Figure V.49. Images d'émission ionique du magnésium Mg^+ au niveau de la zone 2 de la météorite.

Les résultats μ -PIXE en cours d'analyse pour cette zone 2 montrent une image complètement différente de la figure précédente. Les chondres apparaissent nettement car il y a une concentration absolue très élevée en magnésium et en silicium, la concentration dans la matrice étant beaucoup plus faible. Un exemple de ces résultats préliminaires est présenté sur la figure V.50 qui confirme qu'en SIMS l'émission ionique à partir du chondre est très faible. Mais le fait d'analyser cette météorite par plusieurs techniques complémentaires en imagerie permet d'avoir une vue complète de la composition de la météorite. La localisation par μ -PIXE des différentes structures (olivine et pyroxène) fait l'objet de l'étude en cours.

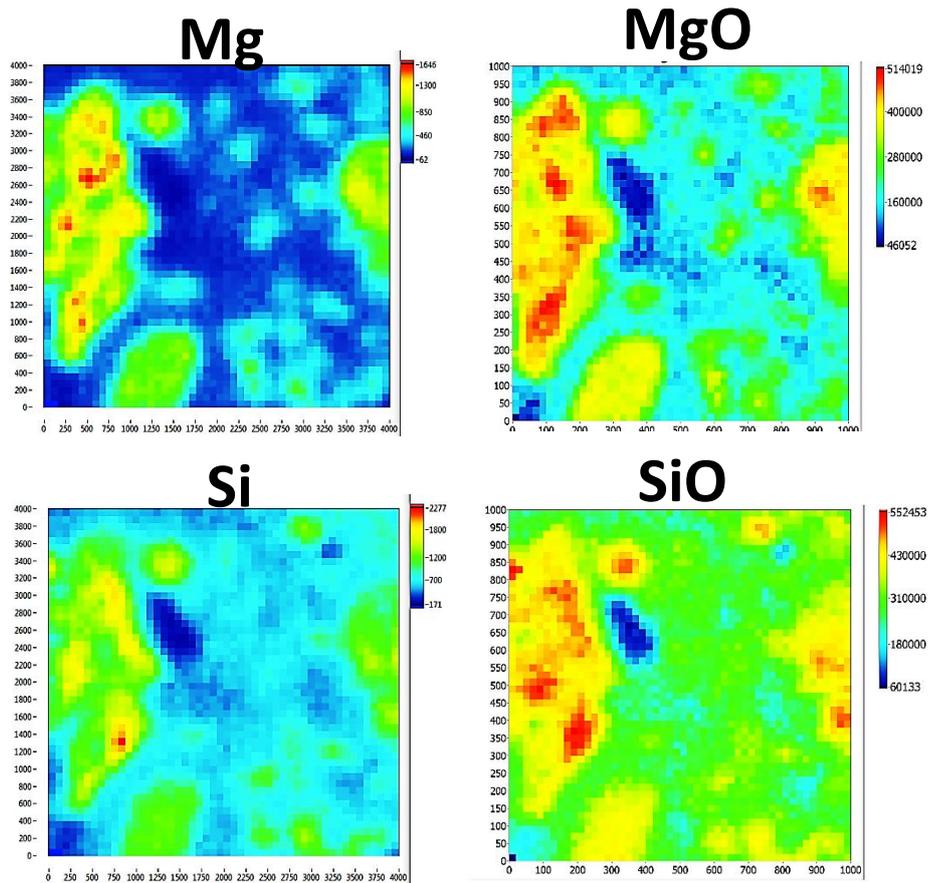


Figure V.50. Images de la localisation du magnésium, du silicium et de leurs oxydes au niveau de la zone 2 de la météorite. Ces images sont les résultats d'une analyse par μ -PIXE avec un faisceau de protons de 3 MeV, les couleurs représentent la concentration des éléments.

4.4.1.3. Calcium

Le calcium est caractérisé par son émission d'une région définie de la matrice qui est totalement à l'extérieur des chondres ce qui a été aussi observé pour la première zone analysée. L'endroit caractérisé par la forte concentration du calcium est aussi émetteur de ses oxydes. Cette région émet simultanément du soufre et ses oxydes ce qui explique par la suite l'émission de sulfates de calcium à partir de la région de coexistence du calcium et du soufre. Cette émission est similaire à celle de la zone 1.

La figure V.51 montre l'émission de ces ions Ca^+ , CaOH^+ , S^- , $\sum(\text{SO}^- \text{SO}_2^- \text{SO}_3^- \text{et } \text{SO}_4^-)$, et CaSO_4^- .

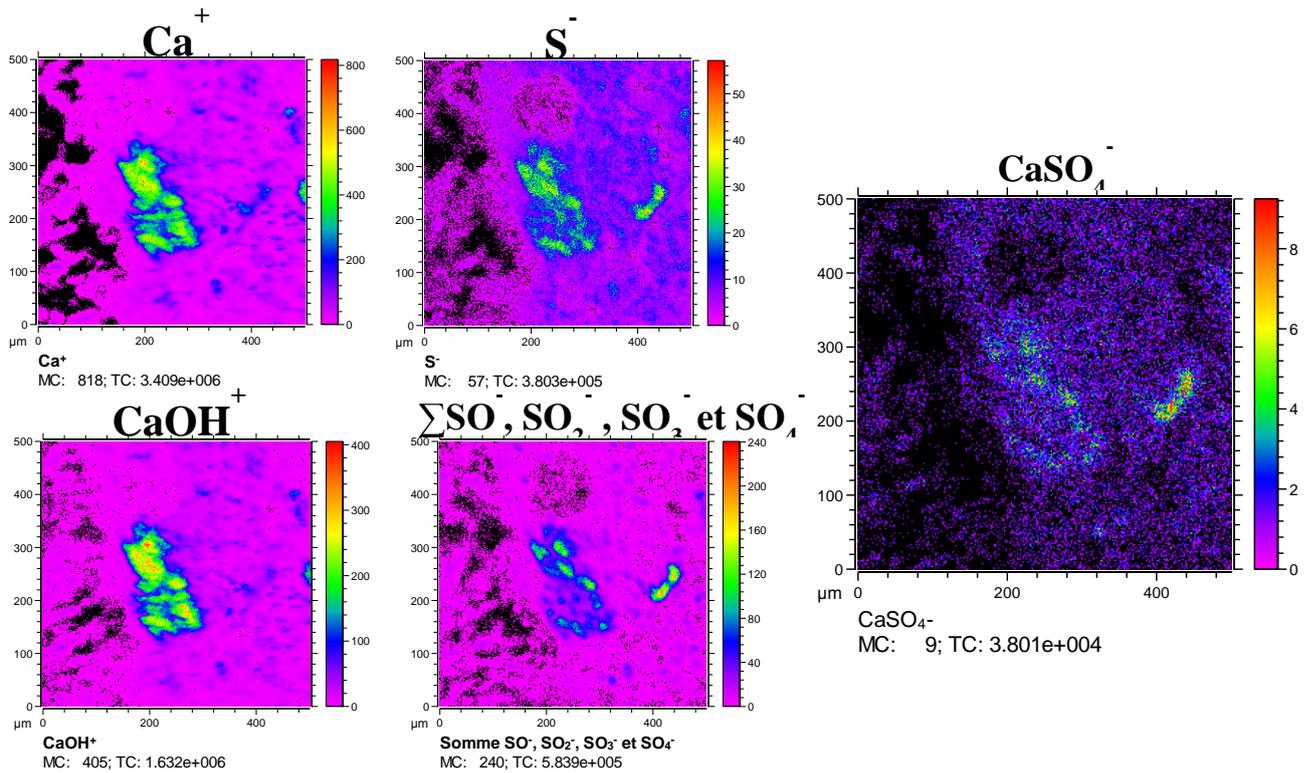


Figure V.51. Images d'émission ionique des ions caractéristiques du calcium (Ca^+ et CaOH^+), du soufre (S^- , $\sum \text{SO}^-$, SO_2^- , SO_3^- et SO_4^-) et de sulfate de calcium CaSO_4^- émis de la zone 2 de la météorite.

4.4.1.4. Potassium

La distribution du potassium est la même que celle du calcium présentée ci-dessus avec une émission supplémentaire au pourtour du chondre (en haut de la zone 2) contrairement au calcium qui est absent, mais ici il y a un complet recouvrement entre les deux principales régions d'émission. Il faut noter que, le potassium présente quelques points émissifs dans le chondre de la gauche de la zone et dans la matrice (figure V.52).

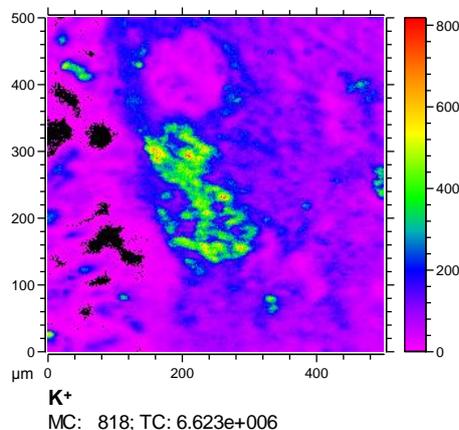


Figure V.52. Image d'émission ionique du potassium K^+ de la zone 2 de la météorite.

4.4.1.5. Fer

Le fer et ses oxydes sont émissifs seulement depuis la matrice, totalement à l'extérieur des chondres et de la zone émissive de calcium comme c'était le cas pour la zone 1 de la météorite. Il y a superposition des émissions de fer et de ses oxydes avec celles des oxydes de silicium (SiO^- , SiO_2^- et SiO_3^-) comme le montre la figure V.53. Donc, comme pour la zone 1, nous pourrions envisager la présence de silicates de fer (fayalite Fe_2SiO_4).

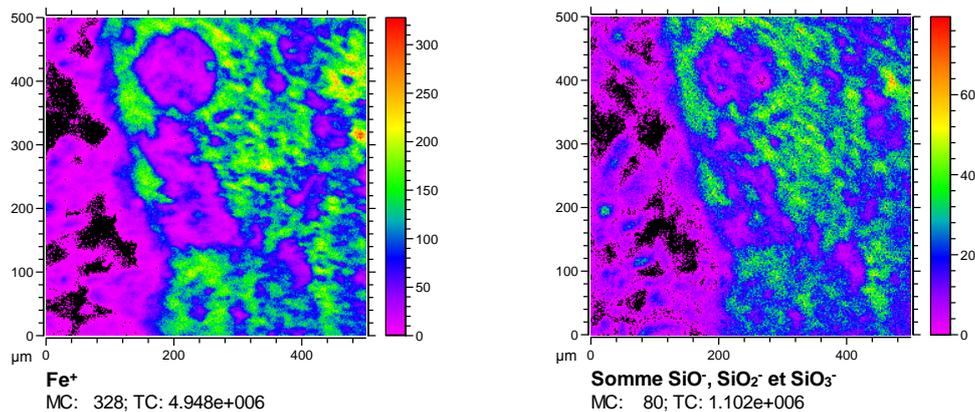


Figure V.53. Image d'émission ionique de fer Fe^+ et de la somme des oxydes de silicium de la zone 2 de la météorite.

4.4.2. Matière organique : C_xH_y^\pm , CN^- et CNO^-

La procédure de nettoyage par le canon à argon qui est adoptée pour cette zone a limité la destruction de la matière organique ce qui n'était pas le cas pour la zone 1 avec le nettoyage par le bismuth.

Les ions organiques de type C_xH_y présentent deux distributions différentes selon le mode d'émission positif ou négatif (Figure V.54). Ils existent, à l'extérieur des chondres. Les ions positifs C_xH_y^+ (x de 1 à 18 et y de 1 à 11) sont émis autour du chondre en haut de la zone étudiée et dans d'autres endroits de la matrice sauf dans la région caractérisée par l'émission de calcium et de potassium. Dans celle-ci c'est l'émission d'ions négatifs de C_xH_y^- (x de 1 à 9 et y de 1 à 4) qui est visible comme dans les autres régions de la matrice. Cette différence n'est pas comprise actuellement.

Parallèlement, on peut remarquer que la distribution d'émission des ions CN^- et CNO^- présente une similitude avec celle des ions C_xH_y^- comme le montre la figure suivante. Cette corrélation d'émission entre ces derniers ions nous suggère d'émettre l'hypothèse que les ions CN^- et CNO^- proviennent d'une molécule organique plus complexe.

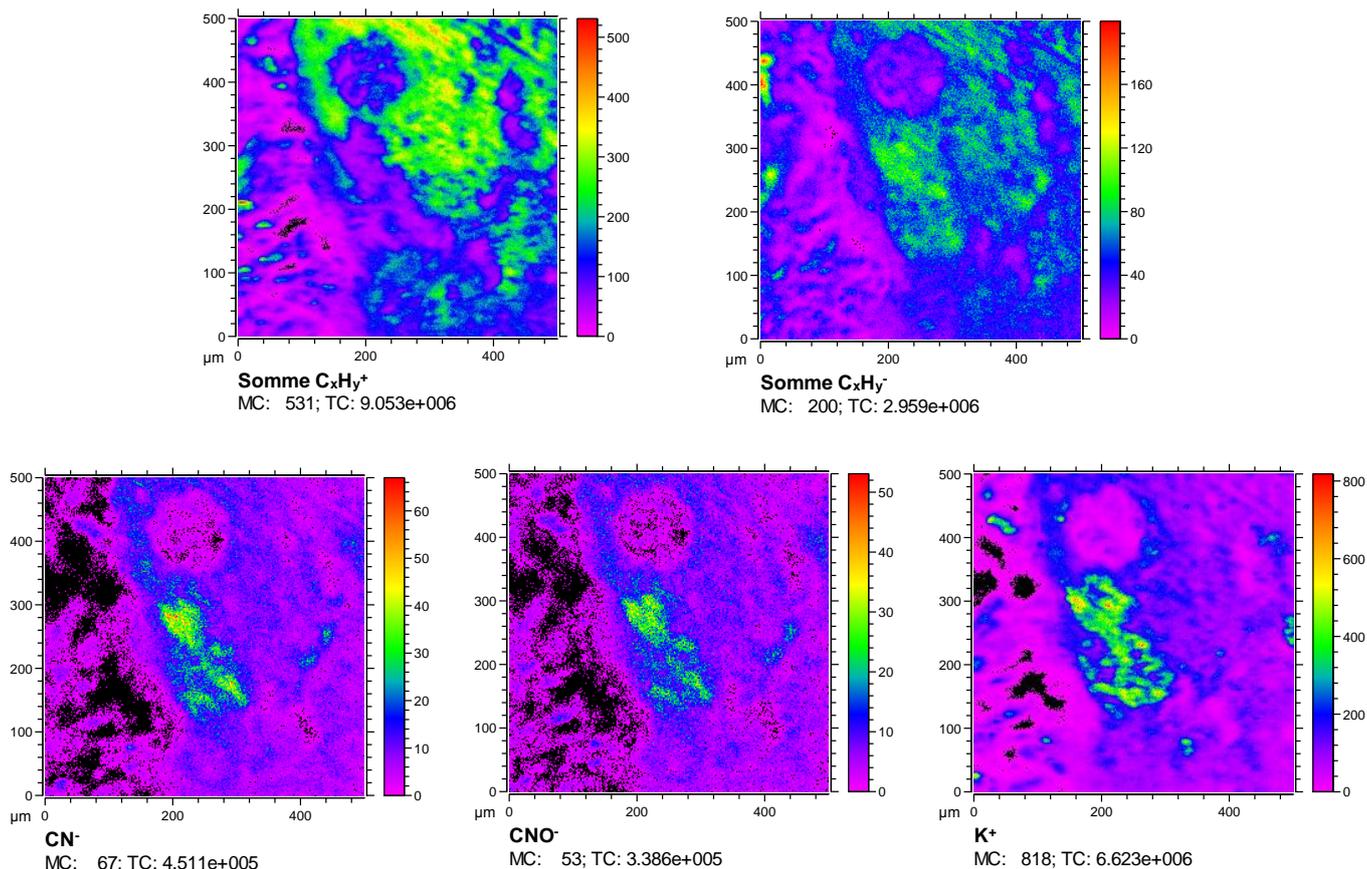


Figure V.54. Images d'émission ionique des ions organiques $C_xH_y^+$ et $C_xH_y^-$, des ions CN^- , CNO^- et K^+ en mode positif et négatif au niveau de la zone 2 de la météorite.

La figure V.55 suivante montre des parties du spectre de masse en émission positive pour les masses élevées autour de $m/z = 200$, 365 et 545 . Dans cette gamme de masse quelques fragments organiques sont attribués comme « $C_{16}H_{10}^+$ » (déviations de 21 ppm) et « $C_{12}H_{15}NO_2^+$ » (déviations de 3 ppm) mais d'autres ions autour des masses 365 u et 540 u ne sont pas identifiés pour le moment.

Une analyse par un faisceau d'agrégats d'argon est fortement recommandée dans une étape suivante ce qui permettra d'avoir moins de fragmentation et par la suite un complément d'information en modifiant les rapports entre les ions fragments et les ions moléculaires et en favorisant leur émission. De plus une comparaison systématique avec une banque de spectres de molécules organiques et d'analogues doit permettre d'attribuer des groupes de pics. Cette analyse commence.

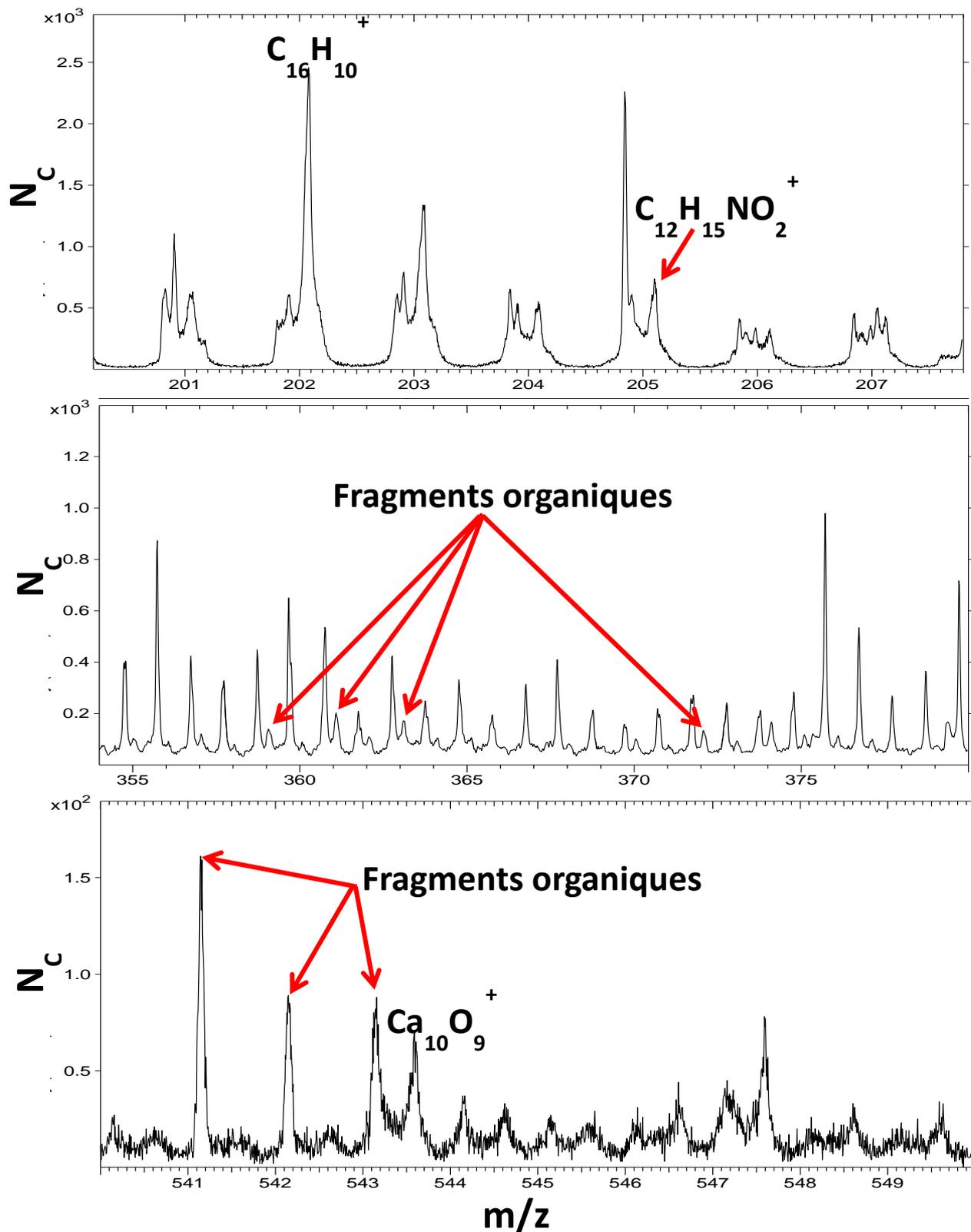


Figure V.55. Spectres de masse de la zone 2 en émission positive au niveau des masses $m/z = 200, 365$ et $545u$ pour quelques exemples d'ions organiques identifiés ($C_{16}H_{10}^+$, $C_{12}H_{15}NO_2^+$) ou non.

En plus des minéraux et des ions organiques déjà présentés, quelques métaux à l'état de traces comme l'aluminium, le chrome, le cobalt, le nickel et le cuivre sont identifiés.

L'objectif de notre approche analytique de la météorite Paris est la détermination, sans aucune extraction chimique, de sa composition élémentaire, minérale et organique et de la localisation de ses différents composants. Plusieurs zones d'un fragment de la météorite ont été étudiées par différentes techniques d'analyse spectroscopiques et spectrométriques, mais l'attention est portée spécifiquement sur deux zones, la première contient davantage de chondres que la deuxième qui est dominée par la matrice.

La spectroscopie Raman confirme la présence de carbone aromatique (bande G et D) également répartie dans la matrice de la météorite. L'infrarouge met aussi en évidence l'existence des bandes d'absorption C-H attribuables à la présence de matière organique hydrocarbonée dans l'échantillon. En ce qui concerne les minéraux, Raman et IR par réflexion montrent l'existence de la calcite (CaCO_3) et du gypse (CaSO_4) qui sont repérés dans la matrice. L'enstatite « MgSiO_3 » et la forstérite « Mg_2SiO_4 » sont plus typiquement détectés sur les chondres. La technique IR signale la présence de silicates anhydres (plus précisément d'olivine et de phyllosilicates) partout dans la matrice.

La composition élémentaire de la météorite est déterminée par les techniques d'analyse par faisceaux d'ions IBA. Cette analyse a abouti à quantifier les concentrations moyennes de différents éléments ($Z > 11$) en plus de la quantité d'oxygène (55%) et de carbone (7.7%). Ces résultats ont servi à comparer la composition de la météorite Paris à celle des chondrites CI ce qui a indiqué que leur composition est proche avec un enrichissement relatif en calcium. Le problème de l'hétérogénéité chimique et minérale à l'échelle micrométrique de notre échantillon est révélé par l'analyse micro PIXE qui a donné des informations plus détaillées principalement pour les minéraux des familles de pyroxène et d'olivine avec une identification spécifique de la forstérite et du molybdène dans une inclusion de la surface. Une information supplémentaire est donnée par cette technique par la cartographie des éléments et de leurs formes oxydes ce qui complète les différents résultats obtenus. Ces derniers résultats ne sont pas présentés dans ma thèse parce que l'analyse se poursuit.

L'analyse de la météorite par cluster SIMS a été effectuée en mode statique et dynamique avec une imagerie ionique en deux et trois dimensions sur les deux zones en question. Vu la sensibilité de la spectrométrie de masse à toute pollution de surface, une procédure de nettoyage avec le bismuth et les agrégats d'argon ont été adoptées. Les résultats de SIMS des zones 1 et 2 montrent que certains éléments sont abondants et uniformément repartis comme l'oxygène et le sodium, d'autres abondants et localisés tels que le calcium, le magnésium, le soufre, le silicium, le fer, le potassium et l'aluminium. On trouve aussi des composants minoritaires comme le fluor, le chlore et d'autres à l'état de traces comme les oxydes de phosphore, le chrome, le nickel, le manganèse, le bore, le cuivre et le cobalt. Outre ces composés et spécifiquement dans la matrice sont détectés des ions « CN^- - CNO^- » et des ions organiques de type C_xH_y . Grâce aux analyses complémentaires μ -Raman, μ -IR et μ -PIXE, les différences observées dans la corrélation des émissions des ions de magnésium, de

silicium et de ses oxydes en émission positive et négative ont été attribuées aux silicates anhydres (enstatite et forstérite) dans les chondres, et aux phyllosilicates dans la matrice.

Dans la météorite Paris les distributions des ions carbone sont dominées par les fragments $C_{2n}H_{2n-1}$ et $C_{2n+1}H_{2n+1}$ en positif et en négatif par $C_{2n}H$. ce qui peut correspondre à des formes de carbones amorphes hydrogénés. Dans les spectres de masse nous trouvons aussi des molécules plus complexes incorporant de l'oxygène et de l'azote sous forme NO et NO₂ qui peuvent correspondre à des acides aminés. La complexité du spectre de matière organique, probablement due à un grand nombre de composés, ne permet pas actuellement de définir quels types de molécules ou de polymères sont présents dans la matrice. L'utilisation de références va probablement nous permettre de lever cette difficulté comme le montrent les premières comparaisons effectuées avec des molécules de type PAHs, des analogues synthétisés en laboratoire et même une micrométéorite « pierreuse ».

L'émission ionique obtenue en surface (SIMS statique), pour les minéraux ainsi que les organiques, a été complétée par le profil (SIMS dynamique) réalisé par pulvérisation par le canon à argon qui a servi pour éliminer la possibilité de contamination de surface sans destruction de la matière organique endogène.

L'analyse en profil a fait apparaître la signature des minéraux comme les carbonates et les sulfates de calcium dans les deux zones. Le profil et l'imagerie en 3D ont permis d'avoir une information supplémentaire et de confirmer la localisation des différents composants. Les ions CN⁻ et CNO⁻ sont aussi trouvés en profondeur avec quasiment la même intensité qu'en surface. La zone 2 dominée par la matrice possède, à l'intérieur de celle-ci, la même distribution générale de minéraux, que dans la première zone dont elle se différencie par une émission plus importante de molécules organiques.

Les résultats obtenus autour de Paris montrent la complémentarité de différentes techniques d'analyse (Raman, IR, IBA et ToF-SIMS, statique et dynamique, couplé à l'imagerie) pour la détermination de la composition et de la localisation des éléments, minéraux et organiques à différentes profondeurs d'analyse. Cette approche multi techniques utilisant des détections astrophysiques classiques, l'analyse d'échantillons par faisceaux d'ions et la spectrométrie de masse couplée à l'imagerie pourra aider à interpréter les résultats de COSIMA (**C**ometary **S**econdary **I**on **M**ass **A**nalyser) qui est un instrument ToF-SIMS sur la sonde ROSETTA pour l'analyse des poussières interstellaires in situ. Elle servira aussi à préparer la sélection des meilleurs sites d'analyse ou de collection de matériaux extraterrestres pour de nouvelles missions spatiales ayant pour but la recherche de molécules prébiotiques qui permettront d'apporter des réponses concernant l'apparition de la vie.

5. Conclusion

L'objectif de l'analyse de la météorite Paris est la détermination de sa composition et localisation en éléments, minéraux et matière organique en analysant l'échantillon sous sa forme solide sans préparation préalable (Polissage). Ceci est réalisé en adoptant une approche

d'analyse multi-techniques : micro-Raman, micro-Infrarouge, PIXE, micro-PIXE ; RBS et spectrométrie de masse par temps de vol en mode statique et dynamique. Plusieurs zones d'un fragment millimétrique de la météorite Paris ont été explorées mais deux zones de $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ ont été principalement étudiées. La rugosité de la surface mesurée par un microscope interférométrique est inférieure à $15 \mu\text{m}$. L'analyse par spectroscopie μ -Raman a permis l'identification des liaisons C=C aromatiques et des minéraux comme l'enstatite, la forstérite, la calcite, le gypse. Parallèlement, la spectroscopie μ -Infrarouge en mode de réflexion a servi pour l'identification de silicates anhydres, de phyllosilicates, de carbonates et de sulfates. Des liaisons -CH (aliphatique ou aromatique) sont aussi observées par cette technique ce qui nous a permis de comparer nos résultats à ceux d'observations spatiales obtenues aussi en mode réflexion. Il est important de signaler que la cartographie avec μ -IR et μ -Raman est très limitée par la rugosité et la granulométrie de la surface, ce qui nécessite une optimisation pour chaque point analysé. La composition élémentaire moyenne de la météorite Paris est déterminée par PIXE et RBS, la première technique a montré une concentration majeure de fer, de silicium, une concentration non négligeable de magnésium, de calcium, de soufre, d'aluminium, de nickel et des traces de titane, de chrome, de manganèse et de zinc. La technique RBS a permis de déterminer la concentration de carbone (7.7%) et d'oxygène (55%) dans l'échantillon. Ces techniques d'analyse par faisceaux d'ions (PIXE et RBS) ont confirmé la classification de la météorite Paris dans la famille CM. Grâce à la technique micro-PIXE couplée à l'imagerie, nous avons réalisé une analyse micrométrique conduisant à cartographier quantitativement et rapidement les éléments et les différents minéraux de la météorite. Ces résultats complètent les analyses spectroscopiques et permettent de surmonter les difficultés de cartographie rencontrées avec les autres techniques liés à la rugosité de l'échantillon.

Une information supplémentaire et complémentaire sur la composition organique est apportée par l'analyse par la spectrométrie de masse par temps de vol. Cette technique a servi pour identifier et localiser les éléments, les minéraux et différents types de composés organiques (CN, CNO, C_xH_y , $\text{C}_x\text{H}_y\text{NO}_2$ etc...) en surface et en profondeur. La constitution d'une librairie des empreintes spectrales de différents types de standards minéraux et organiques comme la calcite, le gypse, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs), des analogues et d'autres météorites etc...était indispensable pour confirmer la présence de ces éléments et résoudre les ambiguïtés d'attribution des différents pics. En s'appuyant sur ces bases de données, nous pouvons confirmer la présence des HAPs bien que l'accord avec l'émission des standards purs ne soit pas complet. Une similitude est également observée entre les spectres des analogues et ceux de la météorite Paris.

La combinaison de ces différentes techniques d'analyse constitue une approche complète permettant d'identifier et de localiser tous les composants de la météorite Paris (éléments, minéraux et matière organique) à différentes épaisseurs en allant du nm jusqu'à la dizaine de micromètres. Chaque technique a apporté une information supplémentaire. Nous avons démontré l'efficacité de cette approche qui sera une base et une référence pour les futures expériences. Cette étude sera poursuivie en complétant la constitution des bases de données des différents standards. L'accent sera porté sur la matière organique spécialement ; vue sa

faible concentration une durée d'acquisition plus longue est proposée associée à l'optimisation du type de faisceau d'ions (utilisation d'agrégats d'argon pour diminuer la signature relative de la matière minérale). Une seconde étape va être entreprise en solubilisant la matière organique par des solvants appropriés (eau, éthanol ou acétonitrile par exemple) après la sélection par cartographie. De nouveau, la spectrométrie de masse sera utilisée pour déterminer la composition de ces solutions.

Conclusion générale

Les travaux de recherche effectués pendant cette thèse ont permis de mettre en évidence l'importance de l'imagerie ionique associée au « Cluster-TOF-SIMS ». La possibilité d'identifier et de cartographier simultanément un grand nombre de composés élémentaires et moléculaires dans des mélanges complexes, est la principale force de cette technique développée autour de l'instrument IONTOF V. L'utilisation d'agrégats d'argon permet d'une part d'éliminer la contamination organique sans modifier l'échantillon et d'autre part d'avoir accès à la troisième dimension sans induire de destruction des molécules présentes dans l'échantillon. L'imagerie et le profilage arrivent ainsi à un degré de maturité suffisante pour permettre l'analyse de matériaux complexes où les molécules intéressantes sont en faible quantité. Les efforts de la communauté scientifique se portent actuellement vers l'analyse du « vivant » avec l'analyse des coupes de tissus, des cellules et bactéries. Nos recherches sur l'analyse de médicaments montrent que cette technique est efficace pour le contrôle qualité des médicaments et la technique d'imagerie TOF-SIMS est extrêmement prometteuse pour les études dans le domaine de la « forensic science ». La quantification demeure un problème en imagerie par spectrométrie de masse. La comparaison des rendements d'émission de composés moléculaires similaires du point de vue chimique dans une matrice permet d'accéder à une composition relative mais des mesures quantitatives de concentration de molécules différentes nécessitent une connaissance des interactions entre elles et avec la matrice en fonction des concentrations relatives et de leur localisation dans cette matrice. La réalisation d'étalons n'est possible qu'à ces conditions. Dans le cas du contrôle qualité de produits manufacturés comme les médicaments cela impose que ces étalons suivent le même processus de fabrication que les échantillons qui doivent être contrôlés.

Dans ma thèse, j'ai démontré que l'utilisation de techniques complémentaires permet de confirmer et/ou préciser les résultats obtenus ainsi que d'effectuer des mesures quantitatives. Dans le cas des météorites nous avons pu remonter jusqu'à la composition et la structure minérale d'éléments de la matrice complexe. La possibilité d'utiliser des microfaisceaux et d'effectuer des cartographies avec les spectroscopies Infra-Rouge, Raman, PIXE PIGE et RBS renforce cette complémentarité à l'échelle du μm .

L'ensemble du CLEA constitué par l'accélérateur adapté aux mesures μPIXE , μPIGE et le spectromètre de masse IONTOF V équipé des sources de bismuth et d'agrégats d'argon vont être utilisés pour appliquer les protocoles envisagés dans ma thèse : le contrôle qualité des médicaments, l'analyse des billets de banque en collaboration avec la Banque du Liban qui est en cours, et les expériences sur des matériaux biologiques qui démarrent. La collaboration au sein du projet Andromède avec l'IAS, l'IPNO et le CSNSM va se poursuivre autour de la météorite Paris mais aussi autour des μ -météorites ultra-carbonées collectées en Antarctique sur la base Concordia. Dans ce cadre, l'exobiologie est un domaine stimulant car il nécessite de rencontrer des collègues de disciplines très différentes (physiciens, biologistes, géologues, chimistes, astrophysiciens), et de « comprendre » leurs langages scientifiques ce que ma thèse m'a permis.

L'imagerie ionique moléculaire par spectrométrie de masse est une technique de choix pour l'analyse de surfaces solides et les champs d'application sont infinis : physique du solide, biologie, médecine, archéologie, astrophysique, contrôle qualité de procédés industriels et aussi pour les expertises médico-légales.

Annexe 1: Standards

Dans le cadre de l'étude de la météorite Paris et de la détermination de sa composition minérale et organique, plusieurs échantillons standards ont été analysés par spectrométrie de masse par temps de vol ToF-SIMS pour constituer une base de données contenant les références. Cette étape est nécessaire pour confirmer nos attributions et avoir la réponse ionique de chaque matériau pur dans les mêmes conditions d'analyse. La constitution de cette librairie de standards a débuté par l'analyse de quelques échantillons de minéraux, de molécules organiques de types HAP, de deux analogues fabriqués au laboratoire et enfin d'autres météorites. Les premiers minéraux sont la calcite (CaCO_3), le gypse (CaSO_4), le sulfate de fer III ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$), le carbonate et l'hydroxyde de magnésium pentahydraté ($(\text{MgCO}_3)_4\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) et l'olivine San Carlos. Les standards organiques analysés appartiennent à la famille des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques « HAP » qui sont une sous famille des hydrocarbures aromatiques, ce sont le benzo[a]pyrène ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}$), le benzo(ghi)peryène ($\text{C}_{22}\text{H}_{12}$) et le coronène ($\text{C}_{24}\text{H}_{12}$). Les analogues sont deux échantillons organiques fabriqués au laboratoire par l'équipe de l'IAS¹⁸⁷. Alors que les échantillons réels sont des fragments de micrométéorite pierreuse collectés dans les glaces de l'Antarctique.

Les expériences sont réalisées sur de la poudre déposée sur un post-it avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ de 25 keV d'énergie sous un vide de l'ordre de 10^{-8} hPa avec ou sans flux d'électrons. L'émission des ions positifs et négatifs est analysée sur des surfaces allant de 200×200 à $500 \times 500 \mu\text{m}^2$. Dans le cas des échantillons organiques (analogues et météorites) un nettoyage par le canon à argon a précédé l'analyse.

1. Minéraux

1.1. Calcite

Le spectre en émission positive de la calcite (CaCO_3) est caractérisé, en plus de l'émission de calcium Ca^+ et de son hydroxyde CaOH^+ , par l'émission de deux formes d'oxyde $(\text{CaO})_x^+$ et $(\text{Ca}_y\text{O}_{y-1})^+$. Sur les figures 1 a et b est présenté l'émission sur le domaine de masse de 0 à 500 u où sont attribuées les deux séries d'oxydes ayant $x=8$ et $y=9$.

De même, une émission d'autres fragments de la calcite contenant le carbone ont été mis en évidence tels que le CaC^+ , Ca_2C^+ et CaCO^+ . Un agrandissement au niveau du CaC^+ est illustré par la figure 1 c.

¹⁸⁷ E. Dartois, G.M. Munoz Caro, D. Deboffe, G. Montagnac and L. d'Hendecourt, A&A 432,(2005), 895-908.

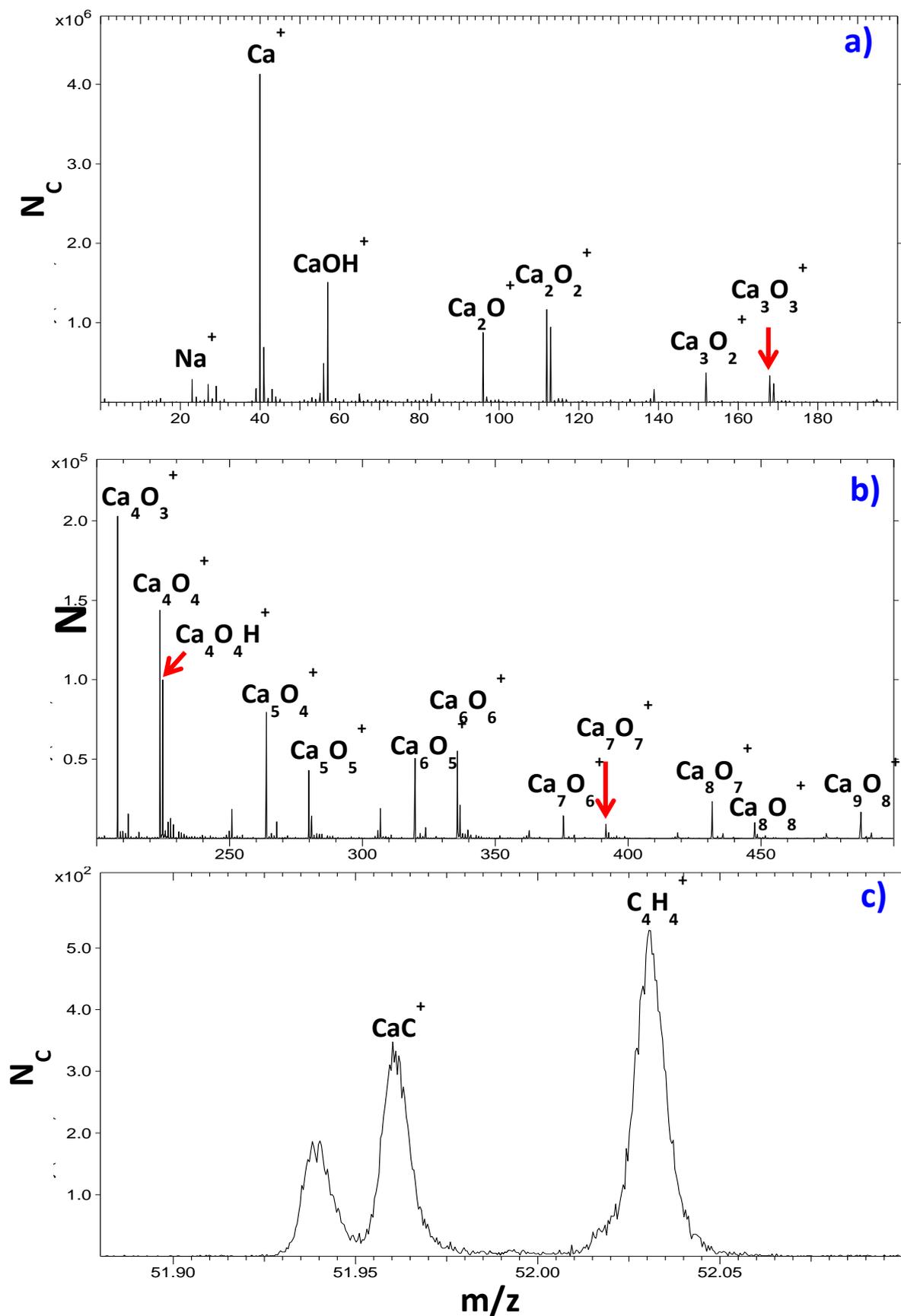


Figure 1. Spectres de masse en émission positive de la calcite analysée par un faisceau de bismuth Bi_3^+ : a) présente le domaine de masse de 0 à 200 u, b) le domaine de 200 à 500 u et c) un agrandissement de la zone de l'émission de CaC^+ .

Le spectre des ions négatifs donne un autre fragment caractéristique de ce minéral avec l'émission de carbonate CO_3^- et de carbonate de calcium CaCO_3^- (figure 2).

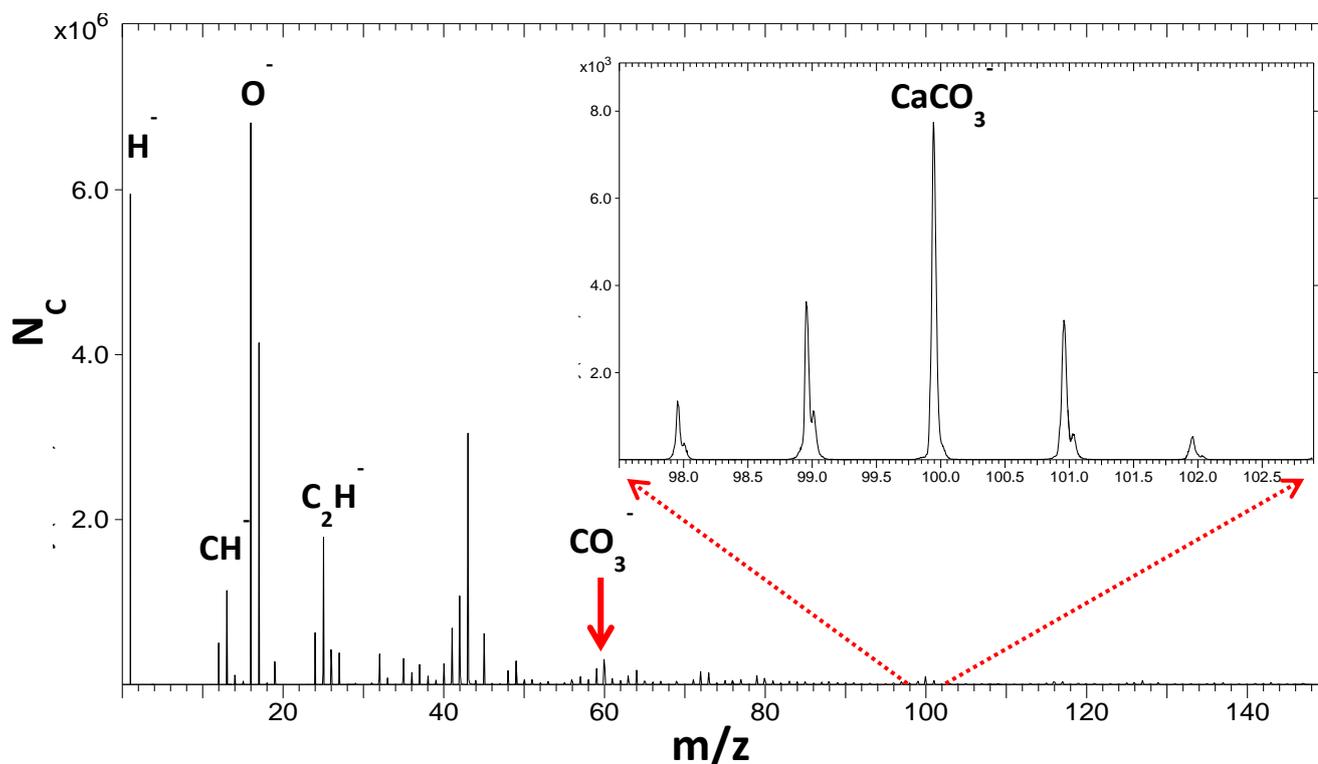


Figure 2. Spectre de masse en émission négative de la calcite (CaCO_3) dans le domaine de masse entre 0 et 150u présentant principalement l'émission des ions CO_3^- et CaCO_3^- .

La comparaison des fragments caractéristiques de cet étalon avec l'émission observée au sein de la météorite Paris montre l'existence des mêmes séries d'oxydes de calcium $(\text{CaO})_x^+$ et $(\text{Ca}_y\text{O}_{y-1})^+$. Par contre l'émission des composés de calcium et de carbone comme CaC^+ , Ca_2C^+ , CaCO^+ , CO_3^- et CaCO_3^- n'est pas détectée dans le cas de la météorite. Ceci pourra être dû à la complexité de la composition minérale et organique de notre échantillon. D'ailleurs ces composés (CaC^+ , CaCO_3^- etc...) ont de faibles émissions même pour un échantillon pur de calcite, à titre d'exemple les émissions de CaC^+ et de CaCO_3^- sont respectivement 10^4 et 5×10^2 fois plus petites que l'émission de Ca^+ .

1.2. Gypse

Les émissions positive et négative du gypse (CaSO_4) sont très riches en fragments caractéristiques ; il y a des hydroxydes de calcium $(\text{CaO})_x\text{H}^+$ ($1 < x < 16$ avec la statistique acquise) et les sulfates de calcium CaSO^+ , CaSO_2^+ , CaSO_3^+ et CaSO_4^+ . En négatif, nous observons l'émission des ions O^- , OH^- , des oxydes de soufre (SO_2^- , SO_3^- et SO_4^-), de l'ion sulfate de calcium CaSO_4^- en plus de CaOSO_4H^- et CaS_2O_6^- comme le montre la figure 3 présentant le domaine de masse entre 0 et 220 u.

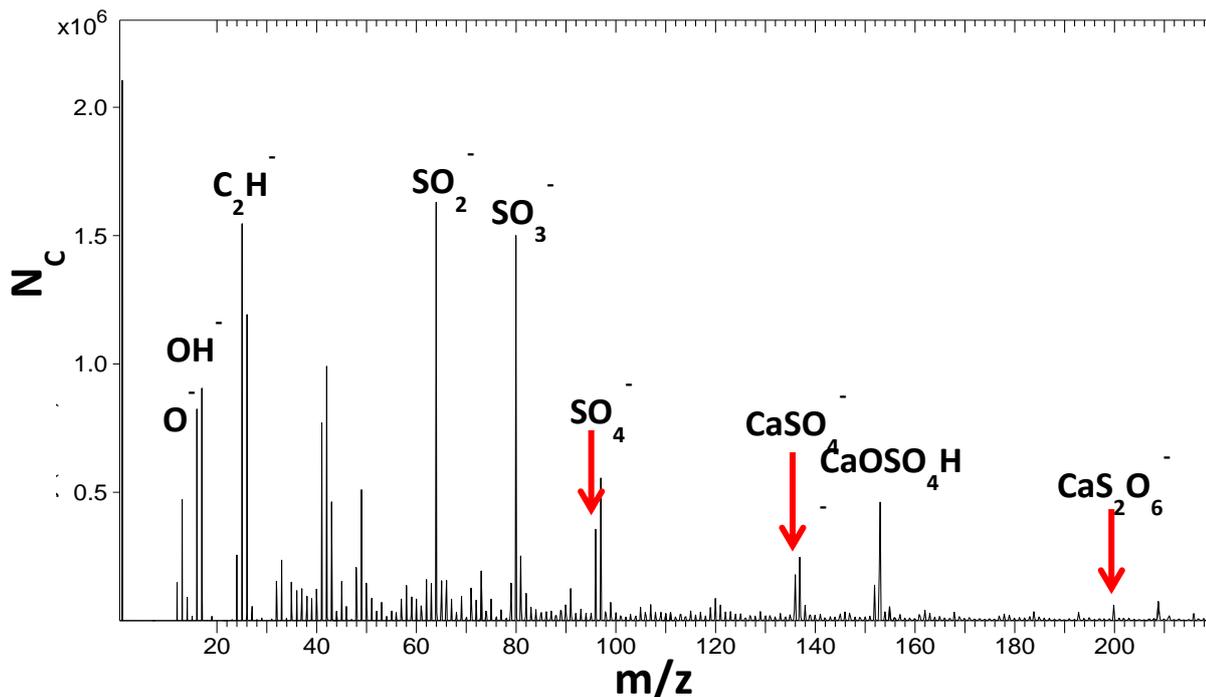


Figure 3. Spectre de masse en émission négative du gypse (CaSO_4) dans le domaine de masse entre 0 et 220u présentant quelques ions caractéristiques de ce cristal (O^- , OH^- , SO_2^- , SO_3^- , SO_4^- , CaSO_4^- , CaOSO_4H^- et CaS_2O_6^-).

Nous retrouvons ces ions dans les spectres de masse positif et négatif de la météorite Paris ce qui confirme la présence de sulfate de calcium.

1.3.Sulfate de fer III

La figure 4 montre le spectre d'émission négative du sulfate de fer III ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$) entre 1 et 500 u mettant en évidence quelques ions caractéristiques de l'émission négative de ce cristal sont le soufre et ses oxydes (S^- , SO^- , SO_2^- , SO_3^- et SO_4^-) et des oxydes (FeO), des sulfures (FeS^- , FeSH^-) et de sulfites et sulfates de fer. Il y a de plus des agrégats constitués de différents composés avec l'addition d'un oxyde de fer FeO (FeSO_4^- ou FeOSO_3^- , FeOSO_4^- , FeOS^- , $(\text{FeO})_2\text{S}^-$...) qui conduit à des groupements distants de 72 u constitué de petits groupes distants de 8 unités de masse correspondant aux différentes possibilités d'associer O_4 , S_2 et Fe .

Bien que le soufre et ses oxydes d'une part et le fer et ses oxydes d'autre part aient été détectés dans la météorite Paris ceci n'est pas suffisant pour confirmer la présence de sulfate de fer III dans notre échantillon parce que la séquence des sulfates de fer identifiée dans le cristal n'est pas présente ou très faible et/ou elle est masquée par d'autres composants.

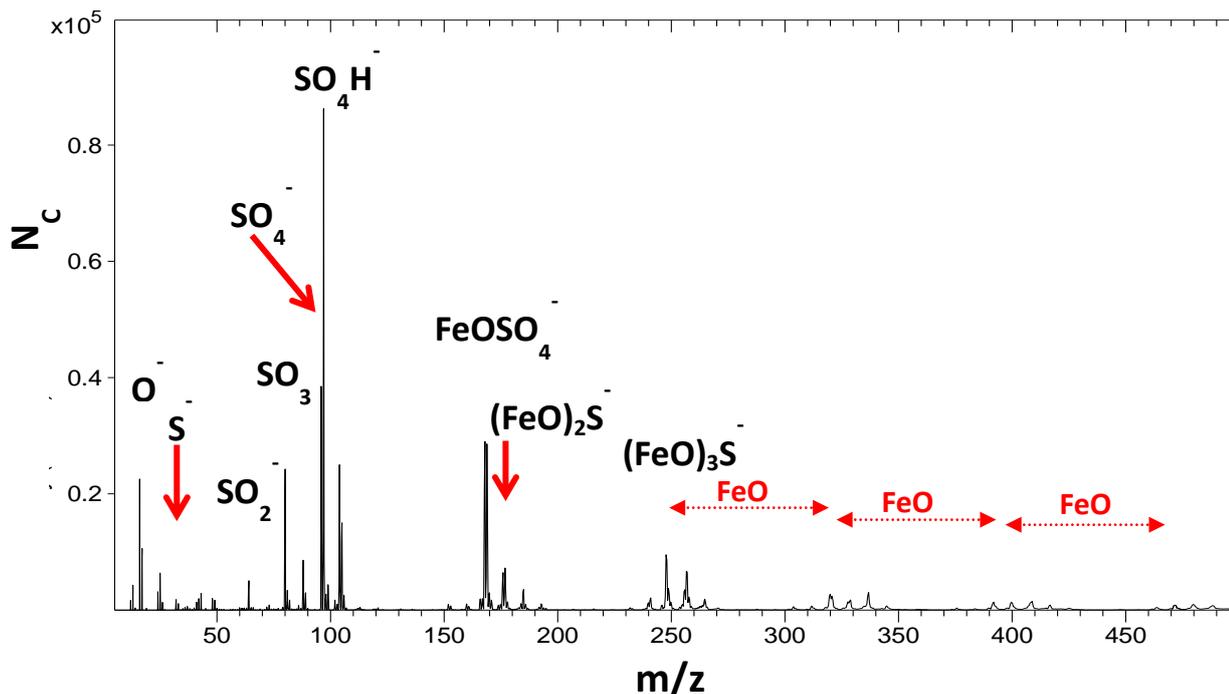


Figure 4. Spectre de masse en émission négative du sulfate de fer III ($Fe_2(SO_4)_3$) dans le domaine de masse entre 0 et 500u présentant quelques ions caractéristiques de ce cristal (O^- , S^- , SO_2^- , SO_3^- , SO_4^- , SO_4H^- , $FeOSO_4^-$, $(FeO)_2S^-$ et $(FeO)_nS^-$).

1.4. Carbonate et hydroxyde de magnésium pentahydraté

Les spectres d'émission positive et négative du carbonate et hydroxyde de magnésium pentahydraté ($(MgCO_3)_4Mg(OH)_2 \cdot 5H_2O$) sont très riches et fournissent des distributions précises. Les figures 5 a et b présentent les spectres en mode positif pour le domaine de masse entre 0 et 700 u avec des distributions ioniques qui ont pour formules génériques $(MgO)_xH^+$, x allant de 1 à 9 et $(MgO)_yH_4^+$, y variant entre 10 et 16 (figure 5 b). Une différence de MgO entre pics est observée pour les deux distributions.

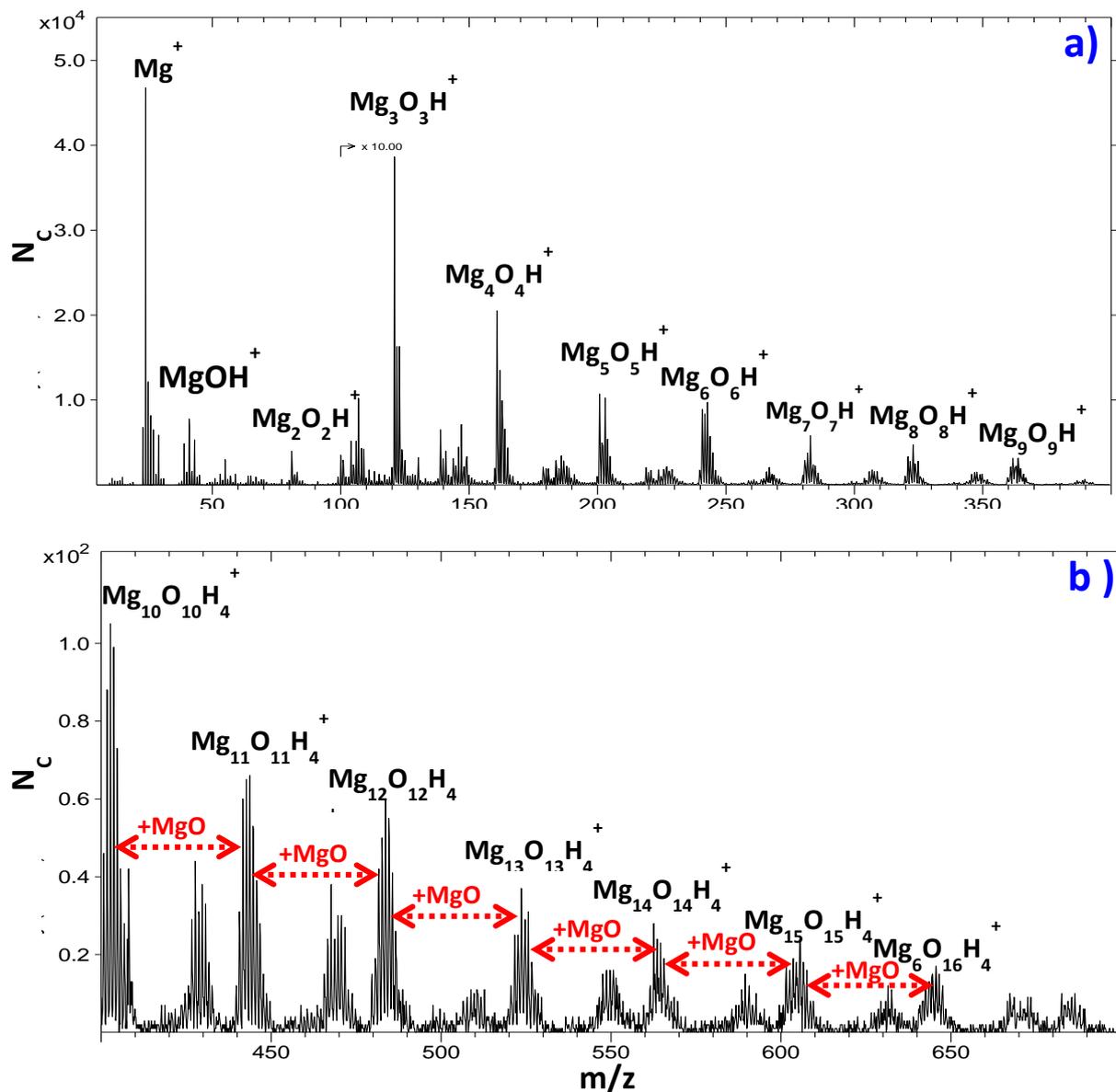


Figure 5. Spectres de masse en émission positive du carbonate et hydroxyde de magnésium pentahydraté $(\text{MgCO}_3)_4\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ présentant les fragments caractéristiques de ce minéral (intervalle de MgO) : a) dans le domaine de masse entre 0 à 400 u et b) dans le domaine de 400 à 700u.

Pour le spectre d'émission négative trois distributions de fragments ont été également identifiées (figure 6 a et b) :

- la première a pour base le fragment « Mg_4OH_3^- » auquel est ajouté 8 fois l'oxyde de magnésium « MgO » pour atteindre $\text{Mg}_{12}\text{O}_9\text{H}_3^-$
- la deuxième correspond au fragment Mg_5OH^- qui par ajouts de « MgO » aussi atteint la molécule $\text{Mg}_{13}\text{O}_9\text{H}_3^-$
- la troisième prolonge la distribution précédente ($\text{Mg}_{13}\text{O}_9\text{H}_3^-$) en ajoutant des unités (éléments) « MgOH ».

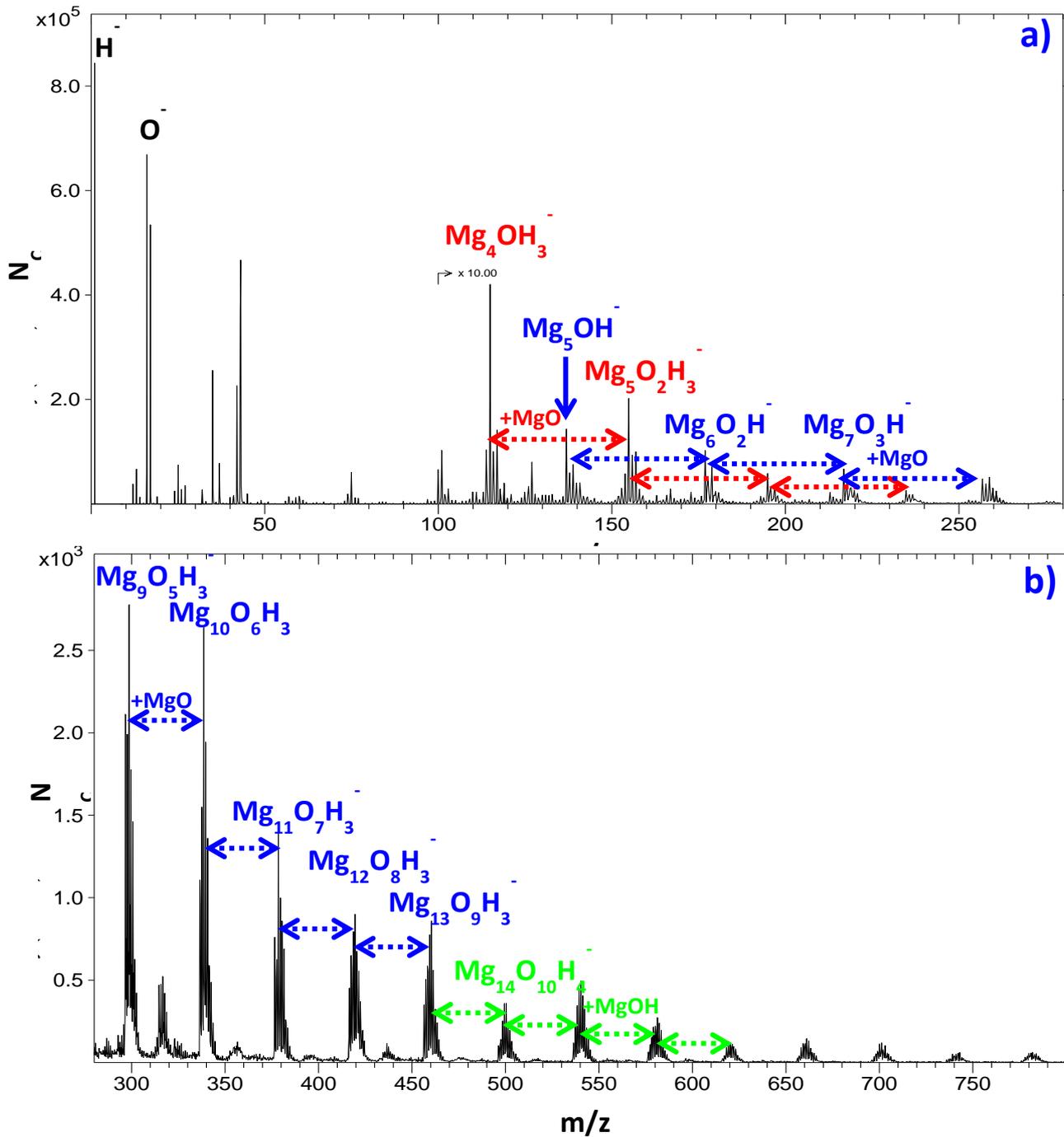


Figure 6. Spectres de masse en émission négative du carbonate et hydroxyde de magnésium pentahydraté ($MgCO_3)_4Mg(OH)_2 \cdot 5H_2O$ présentant les fragments caractéristiques de ce minéral (intervalles de MgO et de MgOH): a) dans le domaine de masse entre 0 à 280 u et b) dans le domaine de 280 à 800u.

Les émissions de ce cristal ne sont pas observées dans la météorite Paris ni en émission positive ni en négative ce qui exclut ce cristal de notre composition minérale.

1.5.Olivine San Carlos

L'échantillon de l'olivine San Carlos ($(\text{Mg,Fe})_2\text{SiO}_4$) est préparé en compressant un fragment micrométrique (environ $400 \times 700 \mu\text{m}^2$) dans une feuille d'or ramolli au préalable (900°C pendant 5 minutes) avec une presse manuelle utilisant une fenêtre de saphir. Pour éliminer toutes les contaminations de surface possibles, un nettoyage par le canon à argon Ar_{1700}^+ sur une surface de $300 \times 300 \mu\text{m}$ pendant 100 secondes a précédé l'analyse qui est effectuée sur $200 \times 200 \mu\text{m}^2$ pendant 700 secondes.

En émission positive plusieurs ions sont émis tels que le silicium Si^+ , le magnésium Mg^+ , les oxydes de magnésium ($(\text{MgO})_{x=1 \text{ à } 9}$) et les composés de silicium et de magnésium tels que $\text{Mg}_2\text{SiO}_3^+$, $\text{Mg}_3\text{SiO}_4^+$, $\text{Mg}_3\text{SiO}_5\text{H}^+$. D'autres séries de pics d'émissions caractéristiques de ce cristal ont été détectés en négatif comme le montrent les figures 7 a et b tel que le silicium et ses oxydes (SiO^- , SiO_2^- , SiO_3^- et SiO_4^-), le fer et ses oxydes (FeO^- , FeO_2^- et FeO_3^-), des oxydes de magnésium (MgO^- , MgO_2^- , MgO_3^- et Mg_6O_2^- , $\text{Mg}_7\text{O}_3\text{H}^-$ et d'autres fragments avec des intervalles de MgO) et des silicates de magnésium comme MgSiO_3^- et MgSiO_4H^- .

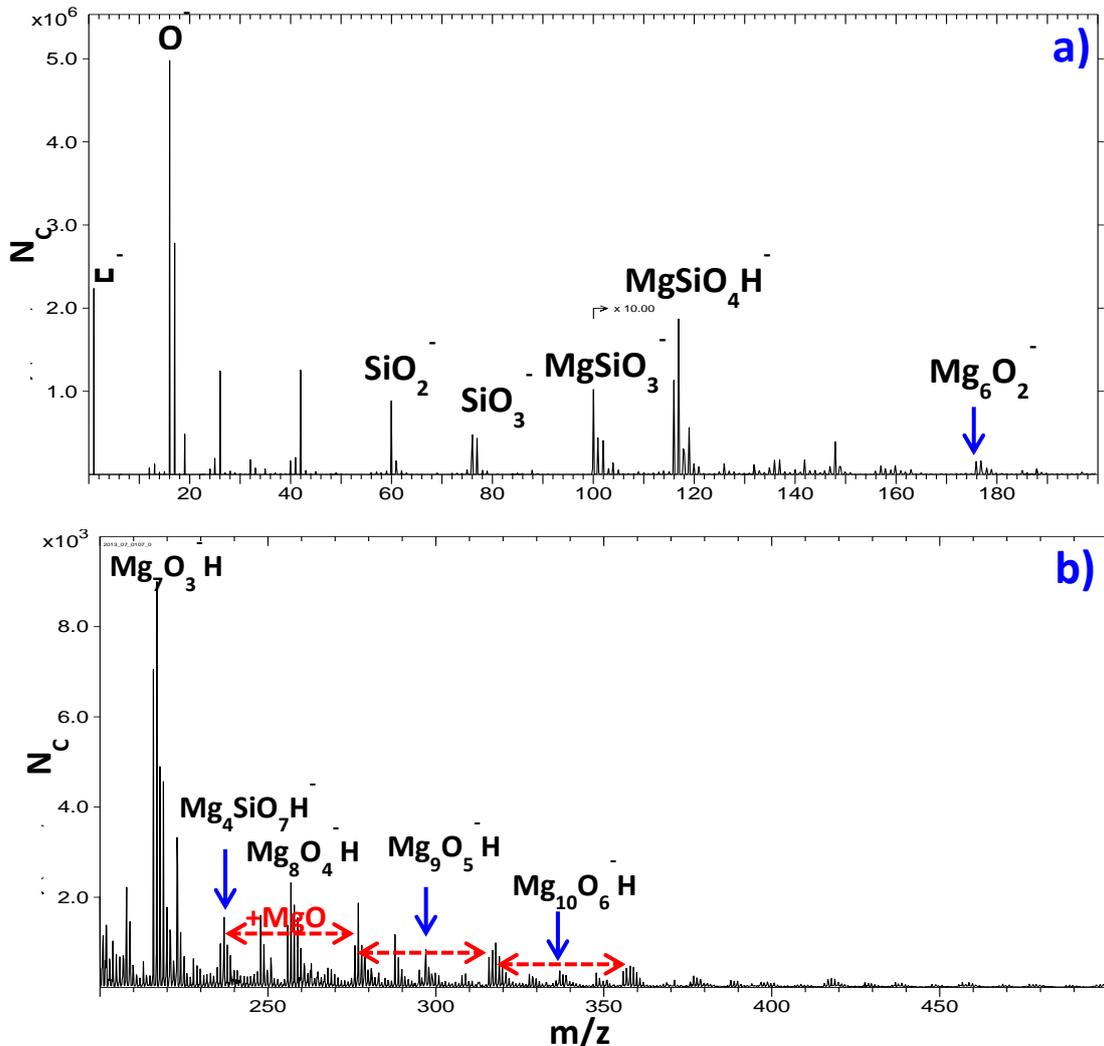


Figure 7. Spectres de masse en émission négative de l'olivine San Carlos $(\text{Mg, Fe})_2\text{SiO}_4$ présentant les fragments caractéristiques de ce minéral dans le domaine de masse de 0 à 200 u et b) dans le domaine de 200 à 500u.

Une comparaison entre les spectres de la météorite Paris avec ceux de cette olivine montre l'existence de la plupart de ses fragments comme le silicium et ses oxydes, le fer et ses oxydes et de quelques composés de silicium et de magnésium (comme MgSiO). A noter que des petits fragments d'oxydes de magnésium ont été détectés dans la météorite mais pas toute la série. Ce qui est une indication de la présence de ce cristal qui est normalement trouvé dans ce type de météorite et déjà confirmé par les techniques spectroscopiques et par l'analyse PIXE.

2. PAHs

2.1. Benzo[a]pyrène $C_{20}H_{12}$

Ce composé est formé de cinq cycles, il se présente sous forme solide cristalline jaune. L'analyse est effectuée sur une surface de $500 \times 500 \mu m^2$ pendant 300 secondes sans flux d'électrons. Sur la figure 8 est présenté le spectre en émission positive où la formule de ce composé est incluse.

En plus de la molécule intacte faiblement émise sous forme de M^+ et $[M+H]^+$, plusieurs fragments ont été identifiés, les formules caractéristiques $C_{2n}H_{2(n+p)-1}$ et $C_{2n+1}H_{2(n+p)+1}$ ($2 < p < 8$), et les intensités maximales sont obtenues pour les fragments $C_2H_5^+$, $C_3H_7^+$, $C_4H_9^+$, $C_6H_{13}^+$, $C_7H_{13}^+$, $C_9H_{15}^+$ etc... et d'autres qui ne sont pas attribués comme $m/z = 309$, 341 et 371 . L'émission négative est faible.

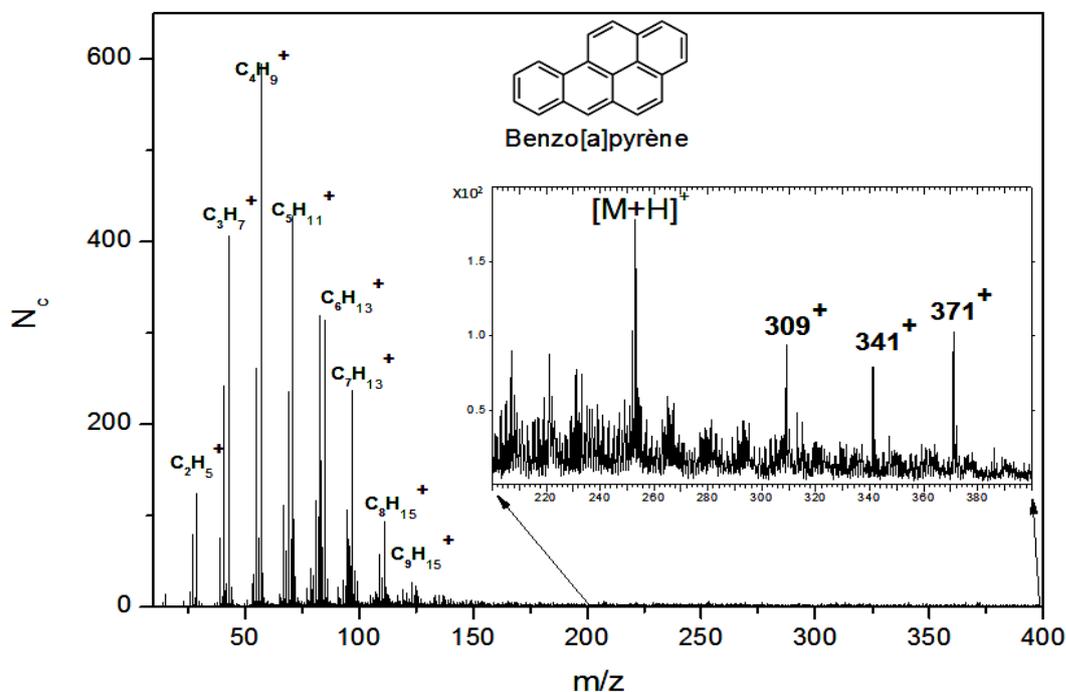


Figure 8. Spectre de masse en émission positive du benzo[a]pyrène de formule $C_{20}H_{12}$ dans le domaine de masse entre 0 et 400u présentant la formule de ce composé et les fragments caractéristiques $C_xH_y^+$, le fragment moléculaire $C_{20}H_{13}^+$ et d'autres pics non identifiés ($m/z = 309$, 341 et 371). L'analyse est réalisée avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ (25keV et 0.3 pA).

2.2. Benzo(ghi)pérylène $C_{22}H_{12}^+$

Ce standard est analysé dans les mêmes conditions que le PAH présenté ci-dessus. Le benzo(ghi)pérylène possède une formule ($C_{22}H_{12}$) et une structure assez semblable à celle du benzo[a]pyrène. Dans le spectre de masse d'ions positifs (figure 9) on trouve la même distribution caractéristique de fragments de formules $C_{2n}H_{2(n+p)-1}$ et $C_{2n+1}H_{2(n+p)+1}$.

La molécule est aussi émise faiblement sous la forme intacte $[M]^+$ et $[M+H]^+$ comme précédemment et comme le montre la figure 9.

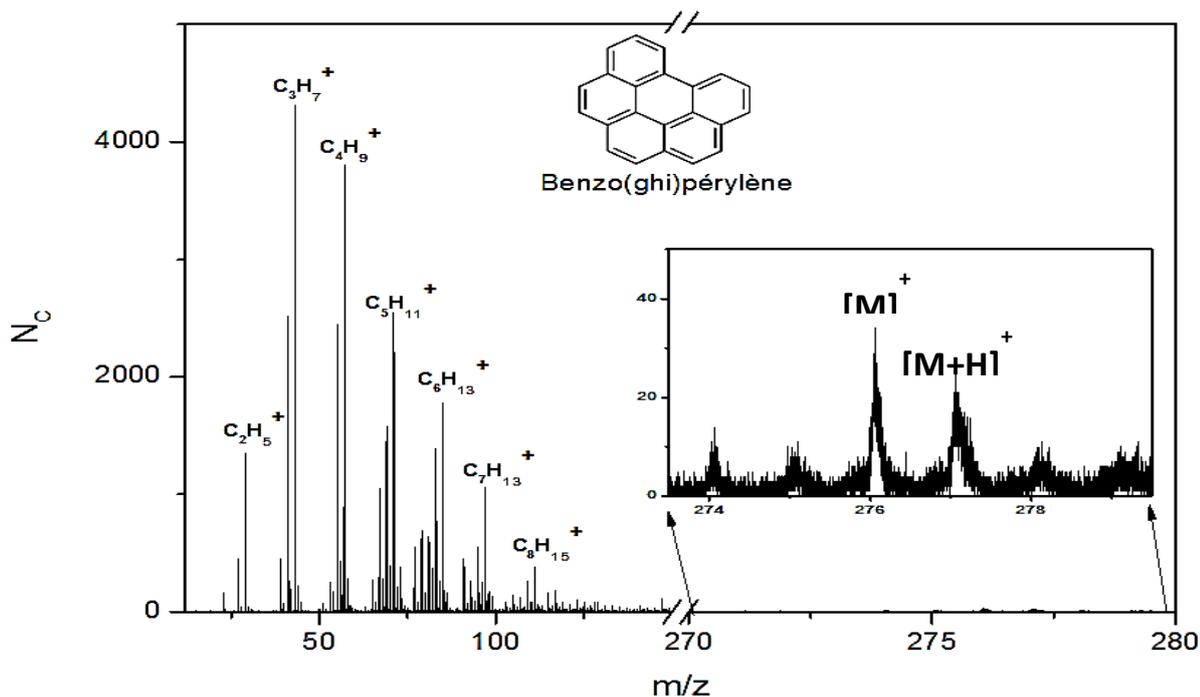


Figure 9. Spectre de masse en émission positive du benzo(ghi)perylène de formule $C_{22}H_{12}$ dans le domaine de masse entre 0 et 280u présentant la formule de ce composé et les fragments caractéristiques $C_xH_y^+$ et le fragment moléculaire $C_{22}H_{12}^+$. L'analyse est réalisée avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ (25keV et 0.3 pA).

2.3. Coronène

Le coronène ($C_{24}H_{12}$) est formé de sept noyaux de benzène fusionnés, il est connu aussi sous le nom de superbenzène. L'émission ionique est très différente de celle des précédentes molécules, nous avons une forte émission du pic moléculaire sous la forme $[M]^+$, $[M+CH]^+$ (figure 10). Il y a aussi une émission d'agrégats moléculaires importante, ces agrégats contenant jusqu'à cinq molécules. L'émission de fragments est faible, par contre il existe une émission d'ions correspondant à l'association des agrégats intacts et de fragments qui couvrent tout le spectre. Le spectre de fragmentation est similaire aux précédents. Cette étude devrait être complétée par l'analyse d'une cible avec une plus faible concentration ou une meilleure répartition du coronène pour éviter les interactions multiples qui ont conduit à la

forte émission d'agrégats observée avec cette préparation. La deuxième différence avec les molécules précédentes porte sur les ions négatifs qui sont émis avec un rendement élevé.

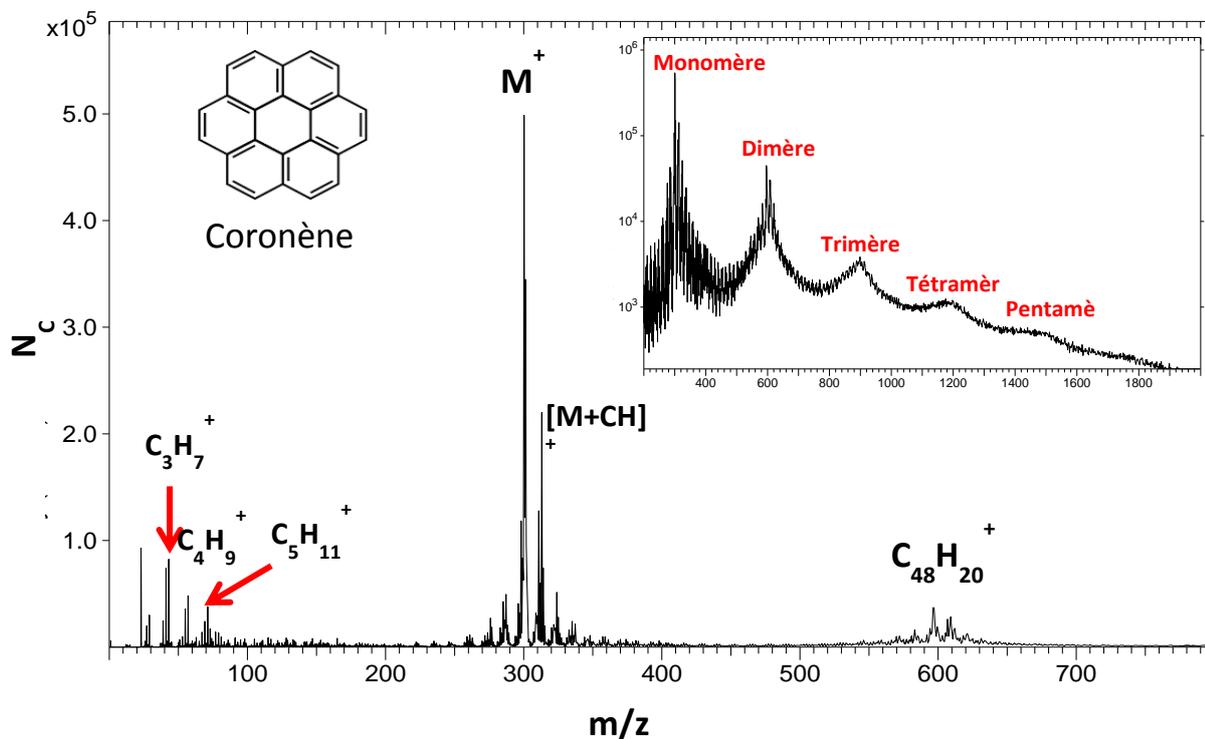


Figure 10. Spectre de masse en émission positive du coronène de formule $C_{24}H_{12}$ dans le domaine de masse de 0 à 800u présentant la formule de ce composé et les fragments caractéristiques $C_xH_y^+$, les fragments moléculaires ($[M]^+$, $[M+CH]^+$, $[2M-2H]^+$). L'encart montre les distributions d'agrégats du coronène. L'analyse est réalisée avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ (25keV et 0.18 pA).

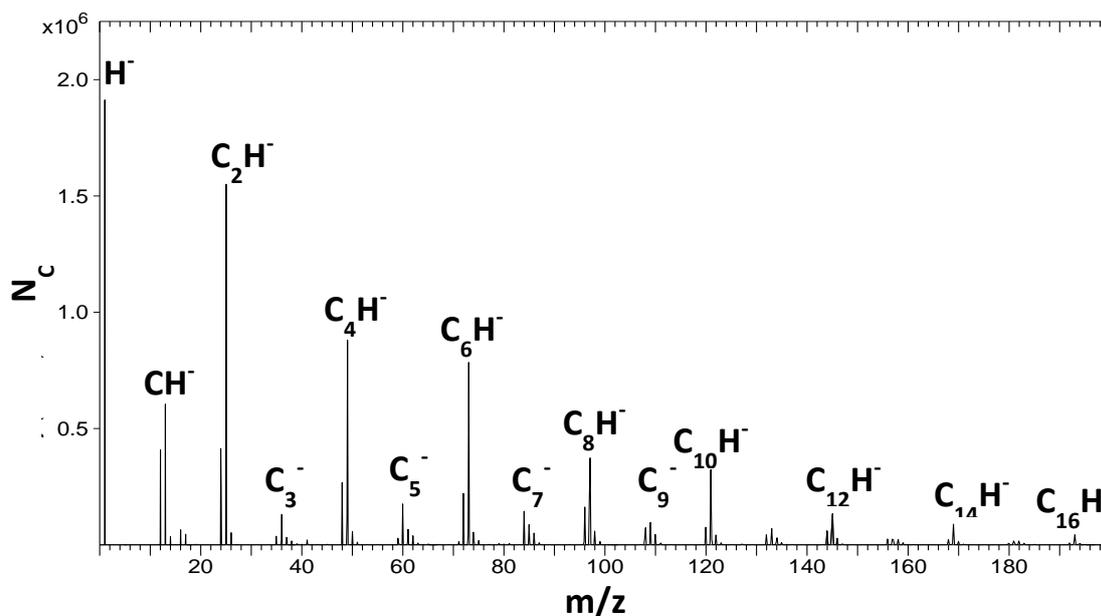


Figure 11. Spectre de masse en émission négative du coronène de formule $C_{24}H_{12}$ dans le domaine de masse de 0 à 200u présentant les fragments caractéristiques $C_xH_y^-$. L'analyse est réalisée avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ (25keV et 0.18 pA).

Les fragments émis sont majoritairement de type C_xH^- (x de 1 à 16) (figure 11). Il est observé comme précédemment sur le spectre d'ions positifs, les ions et les agrégats moléculaires (jusqu'à $n=3$) associés à des fragments de cette molécule.

Les trois PAHs purs analysés, le benzo[a]pyrène, le benzo(ghi)pérylène et le coronène sont caractérisés par l'émission, en positif et en négatif, de leurs monomères et agrégats qui n'est pas importante, sauf pour le coronène et par une forte émission ionique de fragments caractéristiques de types $C_{2n}H_{2(n+p)-1}$ et $C_{2n+1}H_{2(n+p)+1}$ en positif et C_xH^- en négatif. Dans la météorite Paris, les distributions des ions carbonés sont dominées par les fragments de type $C_{2n}H_{2n-1}$ et $C_{2n+1}H_{2n+1}$ et en négatif par $C_{2n}H$. Il n'y a pas un accord parfait avec l'émission de PAHs puisque nous n'observons pas les fragments fortement hydrogénés en positif avec leurs structures pair-impair. Les molécules organiques présentes dans la météorite correspondent peut être à des formes amorphes de carbone qui pourraient ressembler aux molécules analogues fabriquées au laboratoire d'où l'analyse de ce type de composés présentée ci-dessous.

3. Analogues

Les premiers analogues que nous avons analysés sont produits au laboratoire par irradiation UV d'une série de molécules organiques à basse température comme décrit dans la référence¹⁸⁸. Des polymères de carbone amorphe hydrogéné sont obtenus. Une unité de structure typique prévue pour ces molécules d'analogues est présentée dans la figure 12.

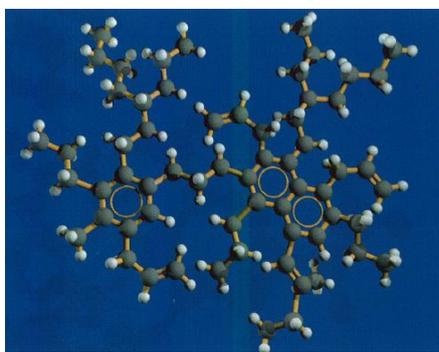


Figure 12. Unité de structure typique prévue pour les molécules d'analogues produites par irradiation UV de la référence¹⁸⁸

Deux échantillons d'analogues, sans ou avec des atomes d'azote, ont été analysés par faisceau de bismuth Bi_3^+ à 25 keV et une intensité de 0.085 pA dans les deux modes d'émission positif et négatif. Les échantillons se présentent sous forme d'un film préparé directement sur une fenêtre KBr. La figure 13 montre ces échantillons fixés sur le porte-échantillon « Top

¹⁸⁸ E. Dartois, G.M. Munoz Caro, D. Deboffle, G. Montagnac and L. d'Hendecourt, A&A 432,(2005), 895-908.

amount » d'ION TOF V à gauche et une photo optique micrométrique de l'analogue contenant de l'azote.

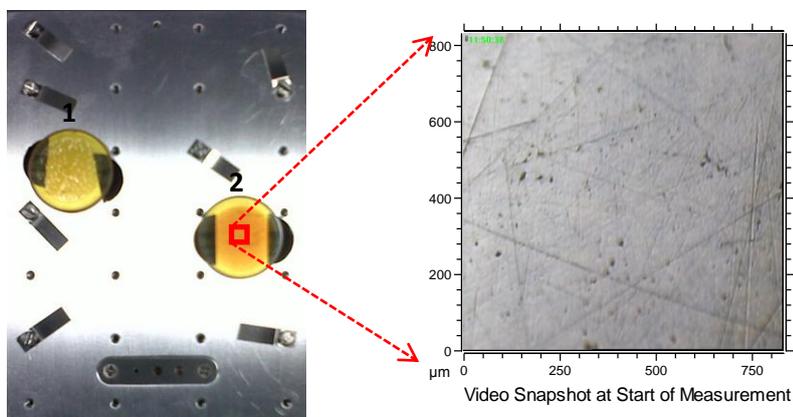


Figure 13. Photo des deux échantillons d'analogues (1 et 2) préparés sur des fenêtres KBr et fixés sur le porte-échantillons « Top amount » d'ION TOF à gauche et une photo optique de la surface de l'analogue contenant de l'azote à droite.

Ces films d'analogues sont très sensibles à l'oxygène de l'air et ils peuvent facilement être oxydés d'où leur conservation dans une atmosphère d'azote. Dans le but d'éliminer les composés oxydés en surface, un nettoyage avec les agrégats d'argon (Ar_{2037}^+ , 10 keV et 9.5nA) a été réalisé au début des expériences pendant 15 et 30 secondes respectivement pour les échantillons 1 et 2 sur une surface de $700 \times 700 \mu\text{m}^2$.

Les deux analogues sans et avec azote (1 et 2 respectivement) présentent des séquences de polymères différentes entre elles et dans les deux modes d'émission positive et négative comme le montrent les figures 14 et 15 (entre 0 et 500 u). Le spectre des ions positifs correspondant à l'analogue 1 (spectre en rouge) est le moins complexe, il est principalement composé des distributions de type $\text{C}_{2n}\text{H}_{2(n-p)}$ avec p compris entre 1 et 4. Et $\text{C}_{2n+1}\text{H}_p$ avec la relation suivante pour p $n-3 < p < n+3$. Alors que le spectre de l'analogue comprenant de l'azote est constitué de plusieurs distributions incorporant des atomes d'azote, les formules génériques incorporant un seul azote sont : $\text{C}_{2n}\text{H}_{2(n\pm p)}\text{N}$ qui est mélangé à $\text{C}_{2n}\text{H}_{2(n+1\pm p)}$, à $\text{C}_{2n+1}\text{H}_{2n+2\pm p}\text{N}$ et à $\text{C}_{2n+2}\text{H}_{2n+3\pm p}$. Il y a les mêmes formules incorporant deux atomes d'azote à partir de cinq atomes de carbone et trois à partir de 6 carbones, etc., d'où la complexité du spectre.

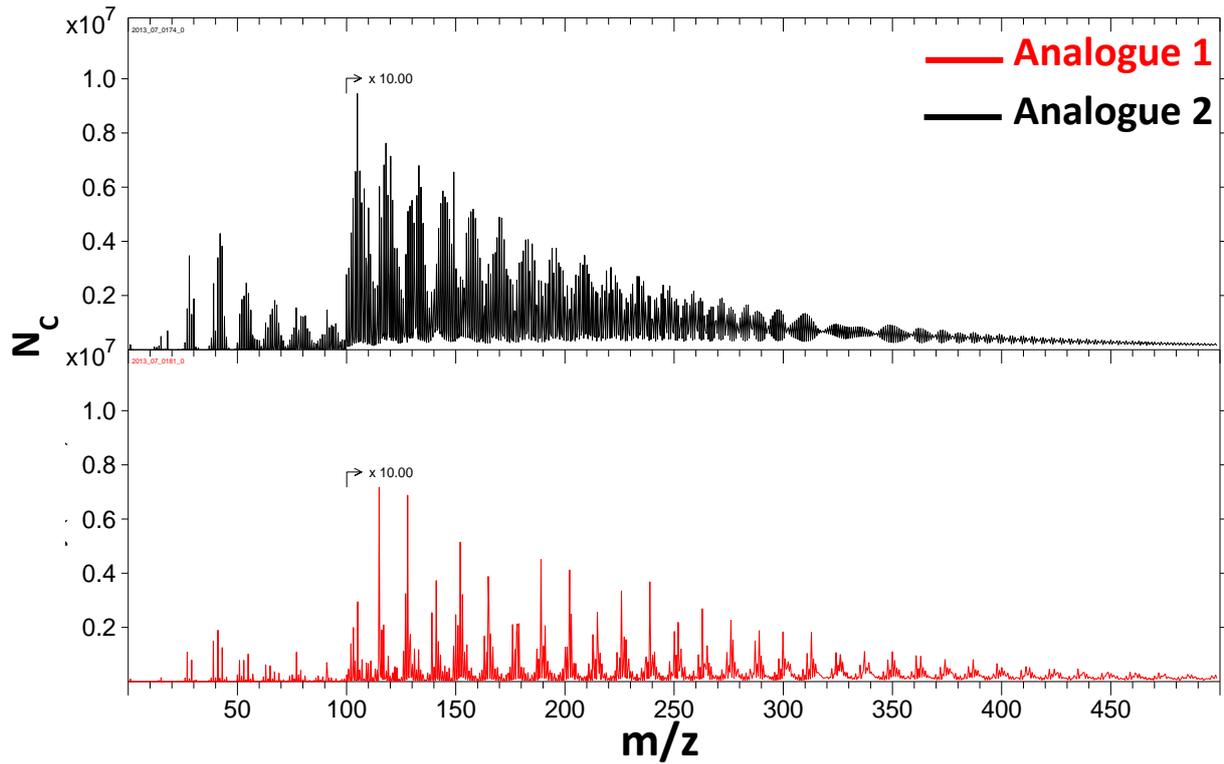


Figure 14. Spectres de masse en émission positive des analogues sans et avec azote (1 et 2) dans le domaine de masse de 0 à 500u présentant les distributions ioniques obtenues. L'analyse est réalisée avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ (25keV et 0.085 pA).

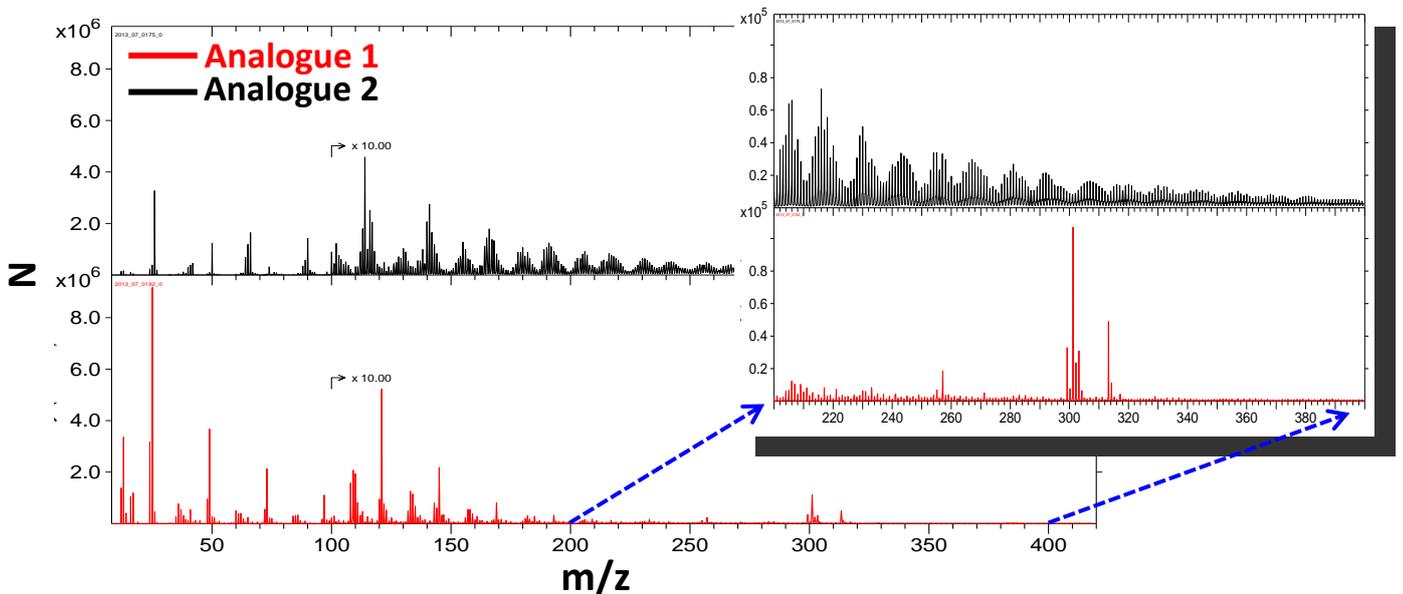


Figure 15. Spectres de masse en émission négative des analogues sans (1) et avec azote (2) dans le domaine de masse de 0 à 420 u présentant les distributions obtenues. Un agrandissement entre 200 et 400 u se trouve à droite de la figure. L'analyse est réalisée avec un faisceau de bismuth Bi_3^+ (25keV et 0.085 pA).

Les spectres d'ions négatifs de l'analogue 1 montrent des distributions avec une périodicité de 24 u correspondant à C_2 , les principaux pics sont $C_{2n}H$ et $C_{2n+1}/C_{2n+1}H/C_{2n+1}H_2$. Cet analogue présente un groupement moléculaire vers les masses 300 u composé de quatre masses 299, 301 313 avec un maximum pour l'ion 301^+ qui pourrait être attribué à la formule suivante $C_{21}H_{29}O_2^-$ pour la masse 313, les autres masses se déduisant par une perte d'hydrogène et d'un carbone.

Pour l'analogue 2, la distribution des ions est complexe et de forme $C_nH_pN_q$ avec un nombre d'hydrogènes augmentant avec le nombre de carbones, mais il est possible de trouver une périodicité correspondant à des différences de masse de 14 et 15 qui peuvent être attribuées respectivement à N, CH_2 et NH.

La comparaison avec la météorite Paris permet d'éliminer immédiatement l'analogue 2 car la météorite n'émet pas plusieurs atomes d'azote en positif ni en négatif.

Par contre l'analogue 1, excepté pour les masses négatives autour de 300, peut contribuer à expliquer une partie du spectre comme matière amorphe ce qui avait été suggéré pour la description des spectres de la météorite Paris, il reste à expliquer les molécules ayant des composés NO et NO_2 .

Une seconde étape qui devra s'appliquer à tous les échantillons est d'effectuer un mélange complexe incorporant les molécules organiques aux minéraux de la météorite pour observer les modifications de l'émission ionique dues à l'interaction avec la matrice minérale, comme cela a été observé dans le chapitre IV, dans le cas du FludiniumTM, (changement d'émission et apparition de nouveaux composants en analysant un échantillon complexe (PAs + excipients)).

4. Météorite « pierreuse »

Une dernière étape est de comparer les résultats de la météorite Paris avec d'autres météorites ou composés organiques extraits de ces météorites. La première expérience est décrite ci-dessous, elle concerne une micrométéorite pauvre en matière organique.

Cette micrométéorite se présente sous forme de fragments micrométriques qui sont collectés dans la glace de l'Antarctique. Ils sont préparés de la même manière que l'olivine San Carlos » décrite précédemment. Le fragment étudié porte le nom « **DC 06-07-16** ». La même procédure de nettoyage avec le canon à argon a été utilisée (Ar_{1700}^+ , 10keV pendant 10s).

Les pics caractéristiques et les distributions correspondant aux minéraux de la météorite Paris sont retrouvés dans cette micrométéorite pierreuse (figure 16). Pour la matière organique, les composés de quelques atomes de carbone jusqu'à 5 ont des intensités équivalentes (figure 17), l'émission décroît ensuite jusqu'à une disparition pour des molécules comportant 10 atomes de carbone ou plus (étoiles bleues sur la figure 18). Les ions de masses élevées ne sont attribuables qu'aux minéraux émis sous forme d'agrégats complexes comme il a été présenté ci-dessus.

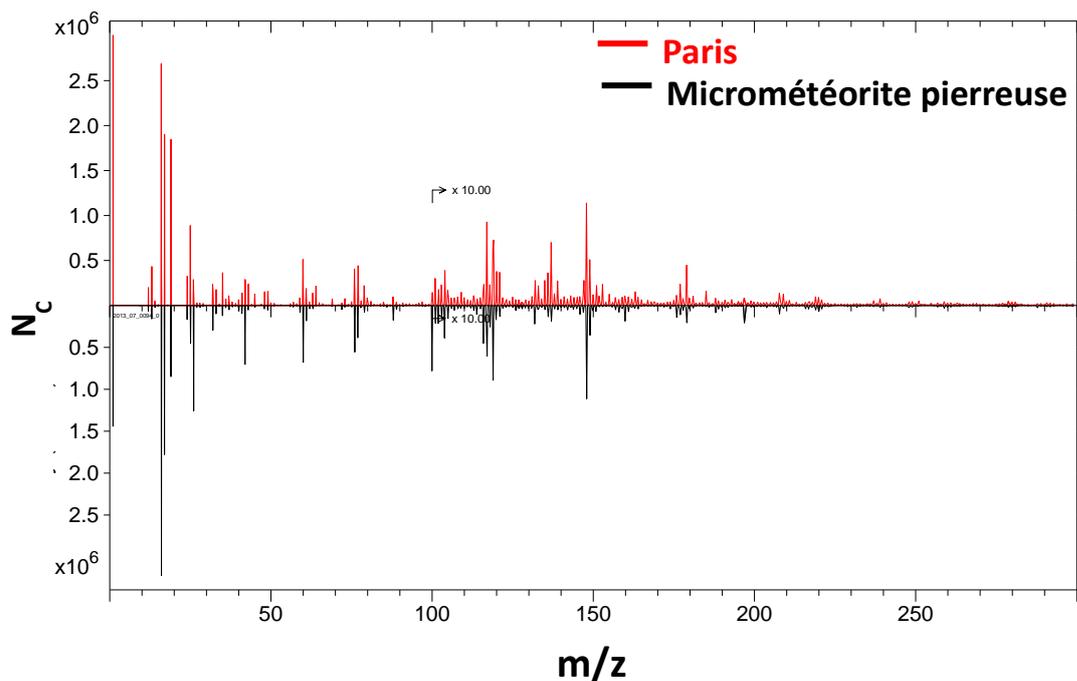


Figure 16. Spectres de masse en émission négative de la météorite Paris en rouge et de la micrométéorite pierreuse en noir dans la gamme de masse de 0 à 300u.

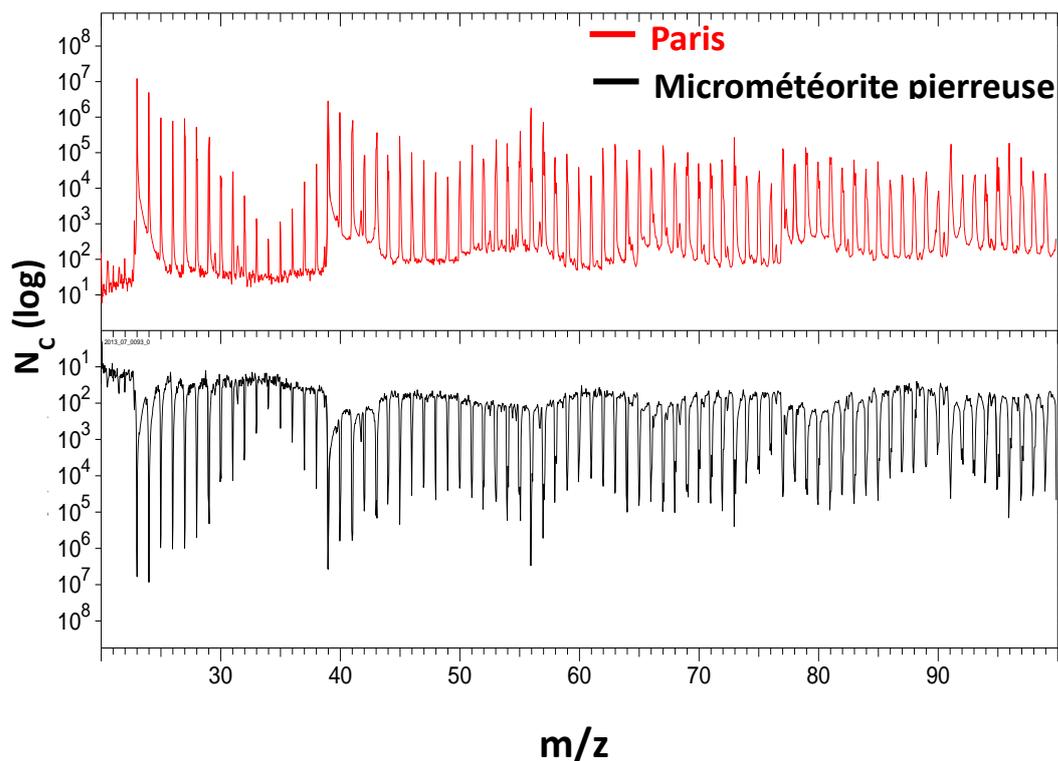


Figure 17. Spectres de masse en émission positive de la météorite Paris en rouge et de la micrométéorite pierreuse en noir dans la gamme de masse de 0 à 100u.

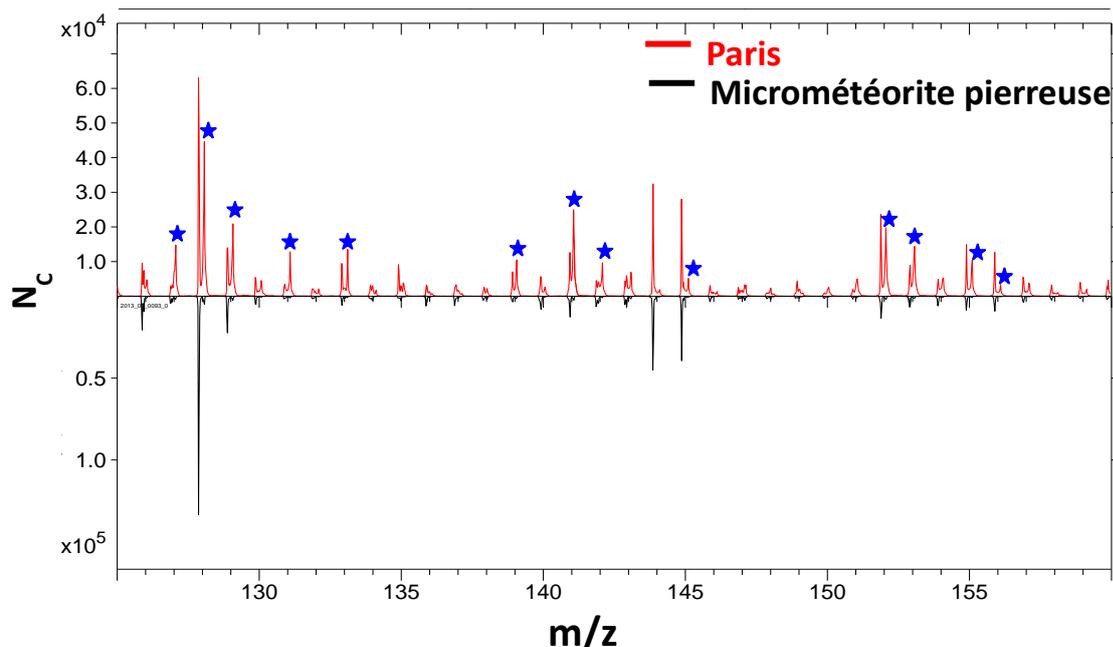


Figure 18. Spectres de masse en émission positive de la météorite Paris en rouge et de la micrométéorite pierreuse en noir dans la gamme de masse de 125 à 160u. Les étoiles bleues indiquent les composés comportant 10 atomes de carbone ou plus, propres à la météorite Paris.

L'émission négative présente les mêmes caractéristiques, seuls CN et CNO sont émis préférentiellement dans le cas de la micrométéorite pierreuse ce qui confirme une contribution possible de cyanate (cyanate de potassium par exemple) dans la météorite Paris. La seconde différence pour les ions de masse supérieure à 200 u est l'apparition d'or Au⁻ et des agrégats construits sur l'or dus à une interaction avec le substrat.

Cette comparaison confirme la possibilité de distinguer des météorites plus ou moins carbonées et/ou des différences dans les distributions des composés organiques ce qui a été déjà montré dans la comparaison avec des molécules pures et des analogues synthétisés en laboratoire.

Cette étude sera poursuivie par l'analyse :

- D'Orgueil (une météorite tombée dans les Pyrénées françaises en 1864) ;
- De micrométéorites ultra carbonées ce qui complètera l'étude présentée dans cette thèse par une analyse cluster SIMS fournissant les données sur les molécules ;
- Des parties insoluble et soluble extraites de météorites comme Orgueil et autres dans un premier temps.

Pour effectuer une attribution des composés organiques présents nous devons compléter la librairie des spectres de minéraux, de matière organique et d'analogues purs et aussi réaliser certains mélanges incorporant des standards dans des matrices minérales pour déterminer les effets induits par la matrice sur l'émission ionique.

Annexe 2: Comparaison des différentes techniques utilisées

Le tableau suivant présente une comparaison, dans le cas de la météorite Paris, des informations obtenues par les différentes techniques d'analyse utilisées.

	μ-IR	μ-Raman	μ-PIXE	SIMS statique	SIMS dynamique
Résolution	20 μm	2μm	20μm	0.2-2μm	0.2-2μm
Elémentaire	Non	Non	Z> 11 (Na)	Oui	Oui
Molécules	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Composition minérale observée dans la météorite	Silicates anhydre, phyllosilicates, carbonates et sulfates	Forstérite, enstatite, calcite et sulfates de calcium	Forstérite, enstatite, Fayalite, Wollstonite, kamacite, taenite et corundum	Oxydes, carbonates et sulfates de calcium	Même que SIMS statique
Composition organique observée dans la météorite	Liaison C-H	Carbone aromatique	Non	C _x H _y , C _x H _y O _z , C _x H _y O _z N _w , Molécules avec heteroatomes	Même que SIMS statique
Profondeur analysée	≤ μm	≤ μm	3-40μm, dépendant de l'élément etc...	0-10nm	qqn nm à qqn μm
Imagerie	Difficile	Difficile	Oui	Oui	Oui

Tableau 1. Comparaison des différentes techniques utilisées et des informations obtenues dans l'analyse de la météorite Paris. Dans ce cas seule la technique PIXE a permis une analyse quantitative.