

# Spectrométrie de masse au niveau nucléaire

L'AMS, c'est la spectrométrie de masse à grande échelle. Les applications varient de la datation archéologique aux études de médicaments. 'La sensibilité de l'AMS, vous ne l'obtiendrez jamais avec un spectromètre de masse classique.'

TIM SNOEK

"Grâce à l'AMS, nous n'avons plus besoin de sacrifier la jambe entière d'une dépouille archéologique : quelques cheveux suffisent pour en déterminer l'âge." Le professeur d'université néerlandais Hans van der Plicht explique brièvement la sensibilité de la technique de séparation nommée spectrométrie de masse par accélérateur (Accelerator Mass Spectrometry AMS). Il utilise l'AMS pour dater des découvertes

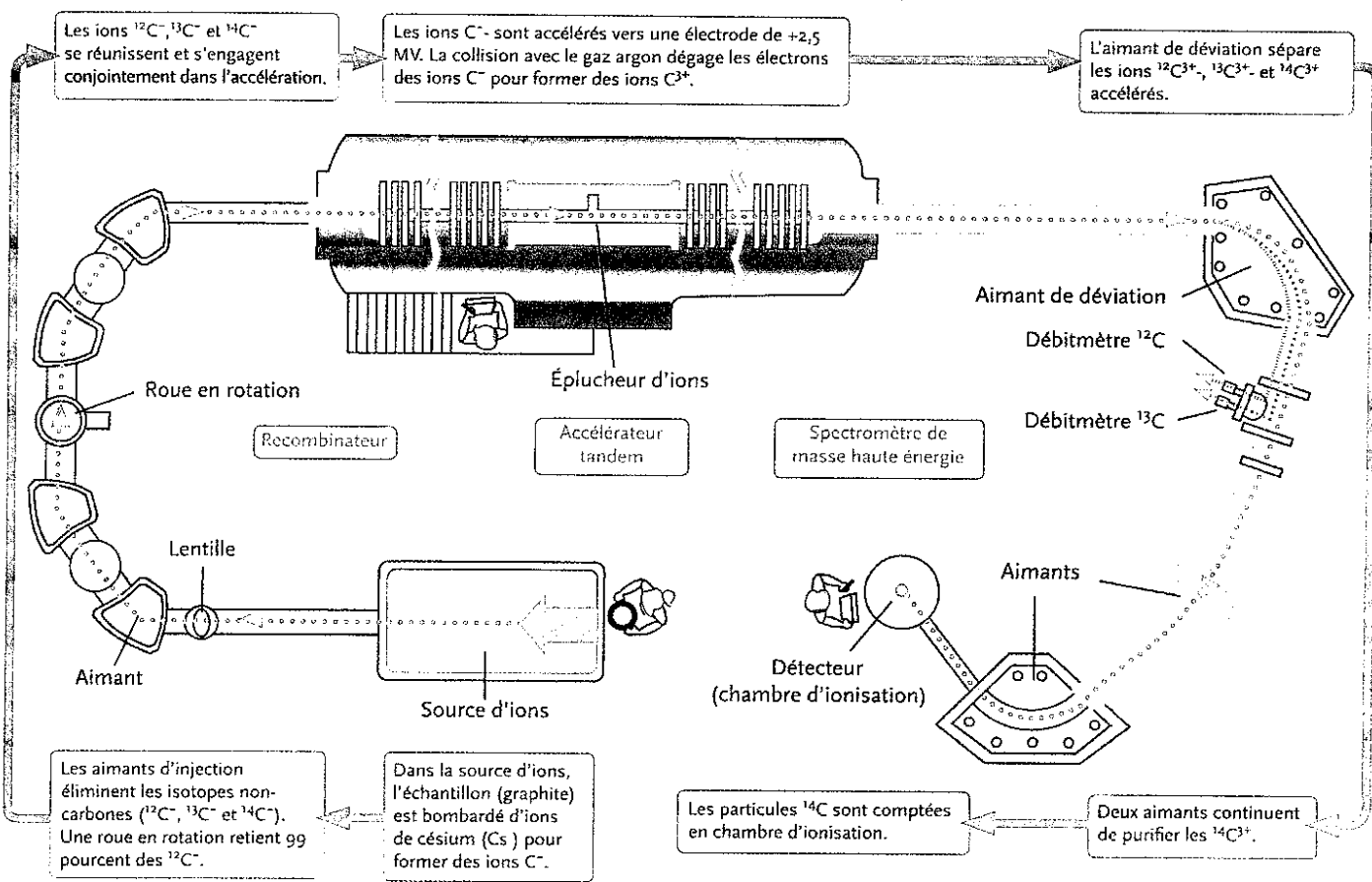
archéologiques, par exemple du bois, des cheveux, des graines brûlées, des petits morceaux d'os ou la molaire d'un homme de Néandertal.

**'La majeure partie du temps est consacrée au traitement de l'échantillon'**

Le principe de l'AMS ne diffère pas de la MS conventionnelle : vous ionisez les matières de votre échantillon, vous les

accélérez dans un champ électrique et vous les séparez avec des aimants. L'AMS est cependant tellement sensible qu'elle permet de séparer les isotopes (atomes ayant un nombre égal de protons mais un nombre différent de neutrons). Van der Plicht : "Avec l'AMS, vous ne regardez pas au niveau moléculaire mais bien au niveau nucléaire." Un appareil AMS se reconnaît au grand accélérateur soumis à une tension de millions de volts et aux aimants puissants. La longueur totale peut facilement faire 10 m.

## Spectromètre de masse par accélérateur



## DATATION

"Avec nos appareils AMS, nous déterminons la teneur en isotope rare  $^{14}\text{C}$  dans un échantillon", explique Van der Plicht. "Pour les découvertes archéologiques, vous pouvez le comparer à la détection d'un cheveu spécifique sur toute la population du monde. Cette sensibilité, vous ne l'obtenez jamais avec un spectromètre de masse classique." La datation au carbone part du principe que plus un échantillon est

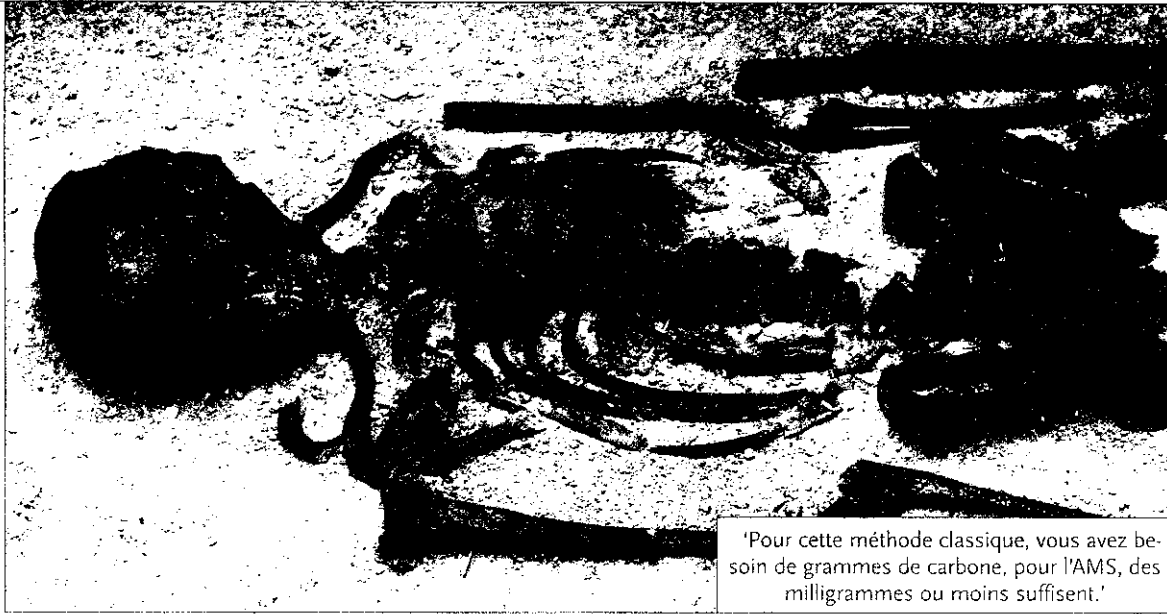
vieux, moins il contient de  $^{14}\text{C}$ . Cet isotope de carbone rare est radioactif et apparaît dans l'atmosphère sous forme de  $^{14}\text{CO}_2$ .

Par la photosynthèse, l'isotope aboutit dans les plantes pour ensuite s'intégrer par la chaîne alimentaire dans l'homme et dans l'animal. Dès que l'organisme meurt, la quantité de  $^{14}\text{C}$  commence à diminuer par la dégradation radioactive tandis que les deux autres isotopes de carbone ( $^{12}\text{C}$  et  $^{13}\text{C}$ ) restent stables. La détermination de l'âge se fait au moyen du rapport  $^{14}\text{C}/^{12}\text{C}$  de l'échantillon.

L'avènement de l'AMS dans les années quatre-vingt a entraîné une révolution dans la datation. Van der Plicht : "La datation selon la manière classique se fait par tubes compteurs proportionnels. Vous mesurez alors la dégradation du  $^{14}\text{C}$  dans un échantillon." L'inconvénient de cette méthode est que le rayonnement libéré est faible. Il faut donc beaucoup de matière et de temps pour obtenir un bon signal. "Pour cette méthode classique, vous avez besoin de grammes de carbone, pour l'AMS, des milligrammes ou moins suffisent." La limite de détection de l'AMS est de 50.000 ans.

## GRAPHITE

Van der Plicht : "La mesure réelle – donc le dénombrement des atomes  $^{14}\text{C}$  – dure trois quarts d'heure. La majeure partie du temps est consacrée au traitement de l'échantillon." Un fragment est d'abord débarrassé de tout le carbone qui n'appartient pas à l'objet. Le carbone restant est ensuite brûlé. Le  $\text{CO}_2$  libéré est alors épuré et converti en graphite avec un catalyseur au fer. Le graphite est mis dans l'AMS. La source d'ions de



'Pour cette méthode classique, vous avez besoin de grammes de carbone, pour l'AMS, des milligrammes ou moins suffisent.'

l'AMS est bombardée d'ions de césium, ce qui entraîne la formation d'ions  $\text{C}^-$  (voir illustration). Ces ions sont convertis dans l'accélérateur en ions  $\text{C}^{3+}$ , ce qui confère une valeur  $m/z$  unique à la particule de  $^{14}\text{C}^{3+}$ .

La très grande sensibilité est atteinte en veillant à ce que les particules qui ont également une masse 14 n'atteignent pas le détecteur. L'azote ( $^{14}\text{N}$ ) ne peut pas former des ions négatifs et n'entre donc

**'L'inconvénient est que  
l'AMS ne s'associe pas à  
l'HPLC'**

pas dans le système. Les molécules à masse 14, comme le  $^{12}\text{CH}_2$  et le  $^{13}\text{CH}$ , ne survivent pas à la haute tension.

## APPLICATIONS MÉDICALES

Geert Mannens, senior research fellow chez Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development de Beerse, a mené ces 10 dernières années cinq études avec l'AMS. "Nous voulons obtenir une image totale de la façon dont se comporte un médicament dans le corps humain. À un stade précoce du développement des médicaments, nous administrons à des volontaires sains une très petite quantité du médicament marquée d'un atome de carbone radioactif en plus d'une dose pharmacologique." L'absorption et l'élimination du médicament sont visualisées en mesurant des échantillons de sang et d'urine par radio-HPLC. En radio HPLC, l'HPLC est associée à la

spectrométrie à scintillation liquide; une méthode qui mesure la dégradation du  $^{14}\text{C}$ .

Mannens: "Il ressort d'études sur les animaux que le médicament reste dans des tissus sensibles aux rayons comme la moelle osseuse. Nous administrons alors dans l'étude du métabolisme clinique une dose radioactive 250 fois plus basse. Cette dose est si faible que l'HPLC n'est pas suffisamment sensible pour identifier les pointes radioactives." Et c'est là qu'intervient l'AMS. "L'HPLC sépare un échantillon d'urine en 40 à 80 fractions qui sont analysées séparément avec l'AMS. Les fractions qui contiennent de la radioactivité sont ensuite analysées par LC-MS/MS pour déterminer l'identité des métabolites. L'AMS ne donne en effet aucune information sur la structure", explique Mannens.

Malgré les avantages de l'AMS, la plupart des études sont effectuées de façon conventionnelle. Mannens: "L'inconvénient est que l'AMS ne peut pas être associée à l'HPLC. Vous devez donc toujours d'abord réaliser un fractionnement HPLC puis l'AMS et enfin un éclaircissement de structure par LC-MS/MS. Ceci représente un important investissement en temps et en argent."

Bien que la quantité de carbone radioactif soit limitée dans les échantillons biomédicaux, elle est encore très élevée comparée aux échantillons archéologiques. C'est pourquoi les échantillons biomédicaux ne sont pas traités par l'installation AMS de Van der Plicht. "C'est en contradiction avec ce seul cheveu que nous voulons mesurer. Je veux éviter les contamination de  $^{14}\text{C}$ ", conclut Van der Plicht.