

XXIèmes Rencontres Club Jeune de Spectrométrie de Masse
Ecole de Printemps de la Société Française de Spectrométrie de Masse
21-25 Mars 2016, Moustiers-Ste-Marie

La détection des ions en spectrométrie de masse

Gérard Bolbach

Laboratoire des BioMolécules UMR 7203, UPMC et Plate-Forme Spectrométrie de Masse et
Protéomique, IBPS
7-9 Quai Saint-Bernard, 75252 Paris Cedex 05

Plan du cours

- I) Introduction
- II) Détecter des ions
 - a) Le détecteur idéal, fonctions et propriétés
 - b) Détecter des ions en phase gazeuse
 - c) Détecteur de particules et détecteurs d'ions en spectrométrie de masse
- III) Les différents types de détecteurs utilisés actuellement
 - III-1 Détection et intégrité de l'ion
 - III-2 Détection et électronique associée
 - III-3) Les différents types de détecteur
 - III-3a) Le cylindre de Faraday: détecter l'ion par sa charge
 - III-3b) Détection d'ions par effets inductifs: FTICR
 - III-3c) Détection par émission électronique secondaire
 - III-3c-1 Multiplicateurs à dynodes discrètes
 - III-3c-2 Multiplicateurs à dynodes continues: channeltron et galettes MCP
 - III-3d) Effets de saturation
- IV) Spécificités de l'émission électronique secondaire
 - IV-A) Mécanismes de l'émission électronique secondaire (impact par ion et électron)
 - IV-b) Statistique de la conversion ion-électron
 - IV-c) Efficacité de la détection, rendement de conversion
 - IV-d) Influence sur les données semi-quantitatives
- V) Modes de fonctionnement et Paramètres liés aux détecteurs
 - V-a) Modes analogique et digital
 - V-b) Paramètres liés aux détecteurs
 - V-c) Les détecteurs hybrides et spéciaux
 - a) détecteurs hybrides
 - b) Conversion ion-ion+ ion électron+électron-électrons
 - c) détecteur et imagerie.
- VI) Les détecteurs de demain?
 - VI-a) Cryo-détecteur
 - VI-b) Effet inductif et détecteurs de charge
 - VI-c) Détection d'ions et nano-matériaux
- VII) Conclusion

« Mesure ce qui est mesurable et rend mesurable ce qui ne peut être mesuré », Galilée(1564-1642)

La détection : les détecteurs constituent une vaste classe de dispositifs permettant de palier aux limites de nos moyens de détection naturels (nos sens de la perception: vision, touché, odorat, ouïe, chimioception, thermoception...) afin de nous renseigner sur des phénomènes physiques, chimiques et biologiques. Ces dispositifs sont très variés et présentent de multiples facettes. La détection de fumée par absorption optique, la détection de particules radioactives par ionisation d'un gaz, la mesure du taux d'oxygénation dans le sang par comparaison d'intensité lumineuse à deux longueurs d'onde, la mise en évidence de particules très énergétiques (trajectoire, masse, charge...) en physique des hautes énergies sont autant d'exemples nécessitant l'usage d'un détecteur approprié.

La détection des ondes gravitationnelles en septembre 2015 par la concomitance de signaux d'interféromètres laser (interférométrie de Michelson) enregistrés en Europe (Virgo, Pise en Italie) et aux USA (Ligo, Livingstone et Hanford) a confirmé que des variations extrêmement faibles d'espace temps induites par la collision de deux trous noirs pouvaient être mises en évidence (Abbott et al ; Phys Rev Letters 2016, 061102(16)). Les deux bras des interféromètres distants de 3 à 4 km et sur lesquels transite un faisceau laser permettent de réaliser des interférences et de détecter des déplacements infimes δL des bras induits par des ondes gravitationnelles (10^{-19} mètre) pour une distance de quelques kilomètres !. L'ensemble des équipements est très sensible et des précautions limitant les vibrations sismiques, les bruits thermiques ...sont primordiaux pour assurer cette détection (à voir <https://lejournal.cnrs.fr/articles/a-detecte-des-ondes-gravitationnelles>).



Interféromètre européen VIRGO avec ses deux bras perpendiculaires de 3km

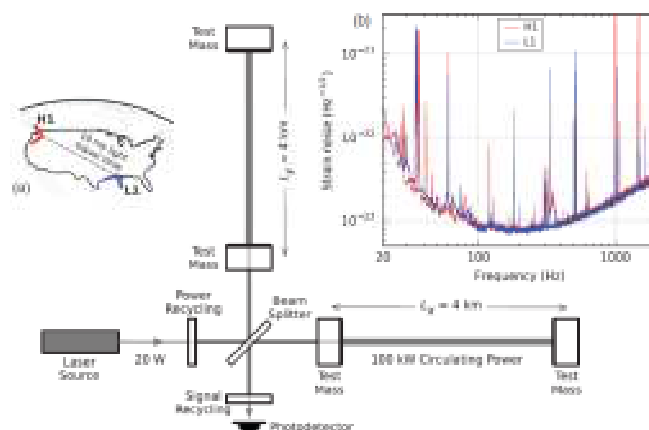


Diagramme simplifié non à l'échelle des interféromètres LIGO à Hanford (H1) et à Livingston (L1). Voir l'article cité plus haut.

Plus près de la détection d'ions en spectrométrie de masse, les mesures d'abondances isotopiques qui nécessitent de déterminer l'abondance d'ions dans des rapports extrêmement

variables avec une très bonne précision (^1H , ^2H , ^{16}O , $^{18}\text{O}\dots$) ont permis de mettre en évidence le « thermomètre isotopique » et de remonter aux variations de climat au cours des 800 siècles précédents ; L'analyse des bulles d'air emprisonnées dans les glaces de l'antarctique à travers l'analyse isotopique du CO_2 et CH_4 ont permis de mettre en évidence certains effets du réchauffement climatique et des conséquences à venir sur le climat (voir III-3a).

En protéomique, l'identification du plus grand nombre de protéines dans un mélange complexe se fait à travers la détection et la quantification de plusieurs milliers à dizaines de milliers de peptides en une seule analyse. Ceux-ci d'abondances très variables et qui sont tous plus ou moins informatifs a priori va nécessiter en particulier une détection basée sur un mode de comptage en MS et MSMS pour lequel un ion unique peut être détecté.

L'imagerie par spectrométrie de masse en mode microscope et microsonde dont les applications en médecine et en biologie ne cessent de prendre de l'importance a déjà bénéficié de systèmes de conversion électron-photon et de détection en position performants.

Déjà des détecteurs nouveaux commencent à être développés dans les laboratoires de physique et d'instrumentation. Il est très difficile d'imaginer aujourd'hui quels spectromètres de masse seront en usage dans vingt ans et de quels types de détecteur ils seront équipés !

Ce cours reprend dans ses grandes lignes celui déjà préparé en 2012 pour les RCJSM. Certaines parties ont été remises à jour.

I) INTRODUCTION : sources, analyseurs et détecteurs

Un spectromètre de masse est classiquement formé de trois composantes (figure I-1):

- la source d'ions qui permet la production d'ions intacts de molécules en phase gazeuse à partir d'une phase initiale (gazeuse, liquide ou solide). Les ions produits sont caractérisés par une masse moléculaire m et par un nombre de charges élémentaires z ;
- l'analyseur de masse via l'application d'un champ électrique ou magnétique sépare les différents ions produits en termes de trajectoires. Ce tri dans les trajectoires est lié au rapport m/z des ions ;
- la détection de l'ion est l'étape par laquelle un signal électronique sera généré par l'arrivée de l'ion dans la région du détecteur. Ce signal électronique mesurable, simple impulsion ou signal périodique, sera enregistré et après traitement et digitalisation il fournira la hauteur du signal des ions de rapport m/z . On peut considérer que la détection globale comporte la partie physique du détecteur (génération du signal) et le traitement de ce signal le rendant perceptible.

Si l'on était parfaitement rigoureux, il faudrait aussi associer à ces trois composantes une quatrième qui correspond au vide élevé ou modéré via le système de pompage du spectromètre de masse, tout aussi nécessaire au transport des ions et à la conservation de leur intégrité.

Le bon fonctionnement de ce spectromètre nécessite bien évidemment celui des trois composantes principales de façon simultanée. Il n'est que d'ouvrir les livres consacrés à la spectrométrie de masse pour constater que ces trois composantes sont décrites de façon très inégale. Le système de détection y est souvent à peine mentionné en se contentant de donner quelques grandes généralités sur les différents types de détecteur. L'excellent livre de M Gross (1) sur la spectrométrie de masse dans sa dernière version n'échappe pas à la règle avec 5 pages consacrées à la détection sur un total de 735 pages.

Du point de vue de l'histoire des sciences, il sera intéressant dans les prochaines décennies de s'interroger sur les raisons qui amènent les scientifiques à négliger et délaisser certains aspects. On peut faire quelques hypothèses liées à la spécialisation toujours plus grande des scientifiques et à leur fonctionnement en groupes de pensées qui transmettent dans leurs enseignements et leurs pratiques certains aspects et très peu d'autres, la séparation sciences et technologies....Les méthodes d'ionisation ESI et MALDI se seraient-elles développées si les applications en biologie n'avaient pas été si nombreuses et pleines de promesses ?

La spectrométrie de masse est née avec les débuts de la physique atomique. Thomson en 1913 et Aston en 1919 avaient mis au point une combinaison de champs électrique et magnétique pour caractériser les particules chargées produits dans des gaz lors de décharges électriques. Le seul moyen à l'époque de détecter des particules était d'utiliser une plaque photographique, rappelons nous les découvertes de Becquerel sur la radioactivité à partir de minerais radioactifs déposés par hasard sur une plaque photographique dans un tiroir. Les particules ionisantes noircissaient la plaque photographique (grains très fins) comme la lumière (Figure I- 2). La trace laissée par les ions permettait la détection de différents ions et de remonter à leur rapport m/z .

Le tableau 1 reprend la chronologie des découvertes depuis cette époque héroïque jusqu'à maintenant sur les sources d'ions, les analyseurs, le vide, les détecteurs et les systèmes d'acquisition.

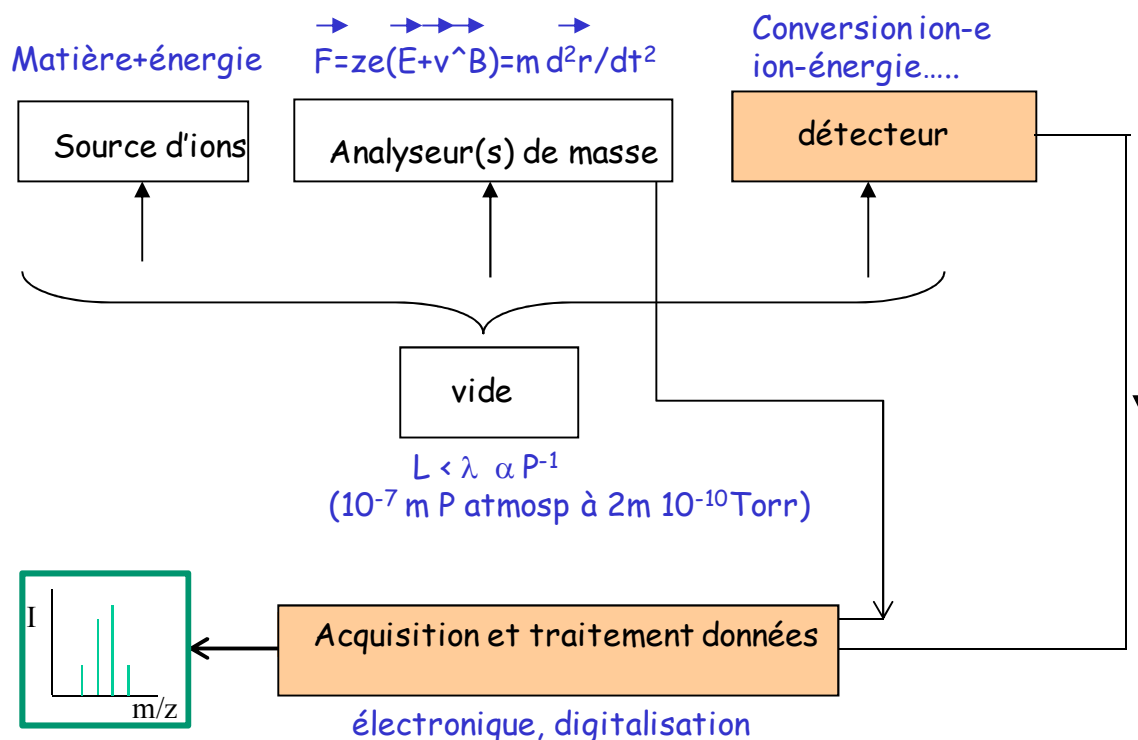


Figure I-1. Le système de détection avec celui d'acquisition et de traitement des données constituent l'élément final qui permet la construction du spectre de masse.

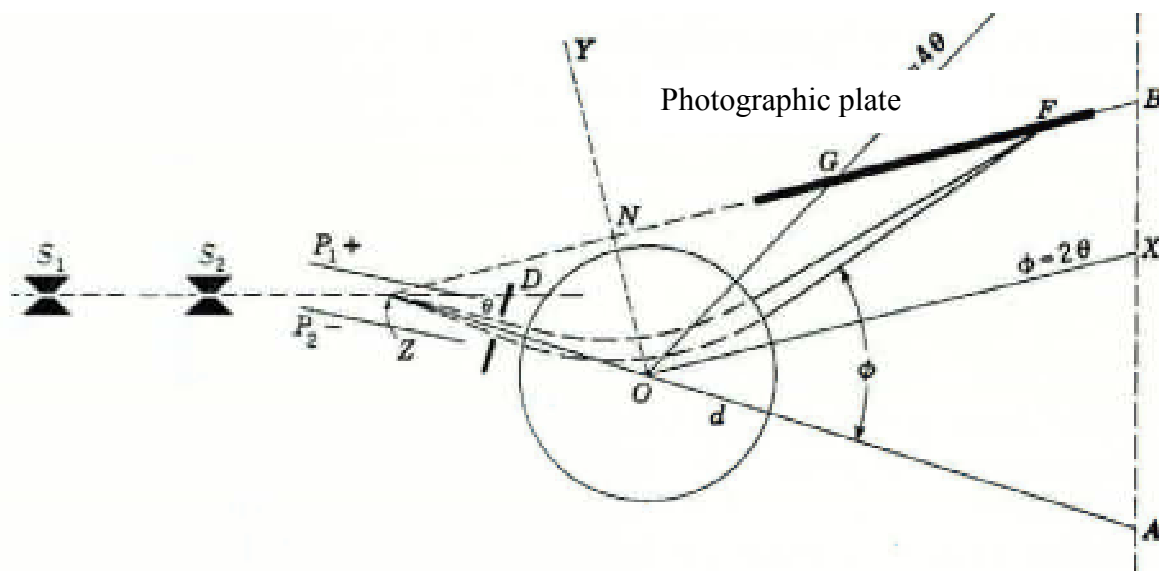


Figure I-2 : Spectromètre de masse de type Aston vers 1920. Les ions positifs extraits d'une lampe à décharge sont collimatés par deux fentes S_1 et S_2 puis défléchis par un champ électrique (plaques P_1 et P_2) puis par un champ magnétique. Pour un rapport m/z donné ces ions sont refocalisés sur une plaque photographique (F) formant un trait noir. Extrait du livre « Mass Spectrometry » édité par C.A. McDowell, McGraw-Hill Book Company, Inc.(1963).

Ce tableau montre les années marquantes allant de l'ionisation d'atomes à celle de molécules volatiles jusqu'à l'ionisation de gros édifices polymériques et protéiques non volatiles que nous pratiquons tous de nos jours. Si la chronologie d'apparition des différents analyseurs est bien connue, du simple analyseur magnétique des débuts à l'analyseur Orbitrap, celles concernant les technologies du vide, des détecteurs et des systèmes d'acquisition sont aussi spectaculaires. Les pompes turbo-moléculaires utilisées sur tous les spectromètres de masse aujourd'hui permettent simplement d'obtenir des vides très poussées ($\sim 10^{-10}$ Torr soit $\sim 10^{-10}$ mbar) ne nécessitant pas des dégazages très poussés à très haute température ($\sim 200^\circ\text{C}$) pendant plusieurs jours. Le recours à l'ordinateur pour stocker les informations de sélection des ions (grandeurs physiques reliées à m/z : fréquence, temps, amplitude de tension) après digitalisation et corrélées aux grandeurs caractérisant les signaux en sortie du détecteur, amplitude d'une tension digitalisée permet également la reconstruction simple d'un spectre de masse, via une opération d'étalonnage. Le faible coût de la mémoire informatique aujourd'hui permet de stocker sans aucun problème les GBytes de données générées par le couplage nanoLC-ESI-MS/MS. Rappelons qu'un simple spectre temps-de vol (TOF) dans les années 1980 générait uniquement des KBytes de mémoire.

L'évolution des détecteurs montre également un développement scientifique et technologique remarquable : de l'impression d'une plaque photographique sous l'impact d'ion*, de la « simple mesure » de charges à l'aide d'un cylindre de Faraday, de la détection de courant image en FTICR jusqu'à l'utilisation future de détecteurs basés sur des matériaux supraconducteurs et de nanomatériaux, en passant par celle des multiplicateurs d'électrons basés sur l'émission ionique secondaire d'ions et d'électrons et qui restent les plus utilisés actuellement.

Le but de ce cours est de donner quelques éléments permettant de mieux comprendre les détecteurs, leurs fonctionnements et leurs limites. Savoir ce que l'on mesure et comment on le mesure sont le devoir et lot quotidien de tout chercheur-expérimentateur. Il y a encore quelques années, les spectromètres de masse pouvaient être imaginés et réalisés dans nos laboratoires ce qui faisait que chaque partie était connue dans son principe et dans sa réalité. Actuellement les appareils commerciaux sont difficilement ouvrables, démontables et analysables dans leur fonctionnement. Aussi il faut souvent quémander les informations. Ce cours n'est pas exhaustif et la bibliographie ne rassemble que les articles les plus importants. Les bases développées ici seront je l'espère suffisantes pour permettre à la personne curieuse ou ayant un problème à résoudre d'y trouver des éléments de réponse.

* Les nouveaux rayonnements découverts à la fin du 19^{ème} siècle et au début du 20^{ème} siècle comme ceux provenant des matériaux radioactifs et les particules issues de décharges électriques dans les gaz ont montré leur propriété d'impressionner des plaques photographiques. Ces plaques ont donc formé un premier type de détecteur. Bien entendu, l'exemple le plus connu est celui de Becquerel qui en 1896 découvrit que des sels d'uranium déposés sur une plaque photographique à l'abri de la lumière impressionnait celle-ci et jetant les bases de ce qui deviendra la radio-activité puis la physique nucléaire.

Tableau I-1 montrant une chronologie simplifiée des découvertes et inventions en spectrométrie de masse.

	Source d'ions	analyseur	vide	détecteur	données
1865			10^{-1} Torr		
1886	Décharges dans gaz				
1907	« « Aston	Analyseur B	Pompe à diffusion	Plaque photo	papier
1913	Ions, isotopes, ionisat surface				
1922	Impact électronique (EI)				
1931	Emission Ionique Second		Pompe turbomoléculaire	Faraday cup	
1935	S Etincelles, SIMS			Photomultiplicateur (PM)	
1937	Electrisation gouttelettes			Multiplicateur d'électrons	
1948	Commercialisation S de M	TOF (linéaire, Stephens)		Multiples Faraday cup	Découverte Transistor
1954	Ionisation effet de champ Photo-ionisation		10^{-6} Torr	channeltron	
1960	Ionisation Chimique	Quadrupôle, Piège (Paul)	Pompe ionique (ultra-vide)		Digitalisation signaux
1962	Microscopie Ionique			Galette MCP	Ordinateur PDP8
1968	Electrospray (Dole)				
1973		Réflecteur électrost TOF			
1974	PDMS, SIMS	FTICR (Comisarov, Marshall)	10^{-10} Torr		Contrôle S de M par PC
1981	FAB, ICP, ESI, impact ions lourds				Apple Memory 200€/Mb
1984-1985	ESI, MALDI(UV)				
1987	APCI				
1990	MALDI(IR)				Memory 9€/Mb
1994	Nano ESI				
2000		Orbitrap (Makarov)		Nouveaux types : cryodétection, charge.....	Memory 0.02€/Mb

II) DETECTER DES IONS

a) Le détecteur idéal en spectrométrie de masse

En reprenant le schéma de la Figure I-1 et en s'intéressant à l'aspect plus quantitatif de l'information on peut remarquer que le signal électronique S délivré par le détecteur est le produit de convolution de plusieurs facteurs (Figure II-1) :

- le rendement d'ionisation de la source d'ions R_N , traduisant le nombre d'ions I_{ion} produits par unité de temps dans la source pour la molécule de masse m et de concentration ou quantité N avec $I_{ion} = R_N \times N$;

Il doit être noté que ce rendement est une fonction également de la présence et de l'ionisation d'autres molécules (m_i, N_i) dans la source et qui entrent en compétition avec celle considérée (m, N) ;

- le coefficient de transmission T des ions de la source au détecteur. Ce coefficient peut-être fonction de la géométrie mais également des ions ($m/z, z$, vitesse, énergie cinétique...).

- au niveau du détecteur, le courant électronique S délivré par celui-ci est lié directement au courant d'ion atteignant ce détecteur.

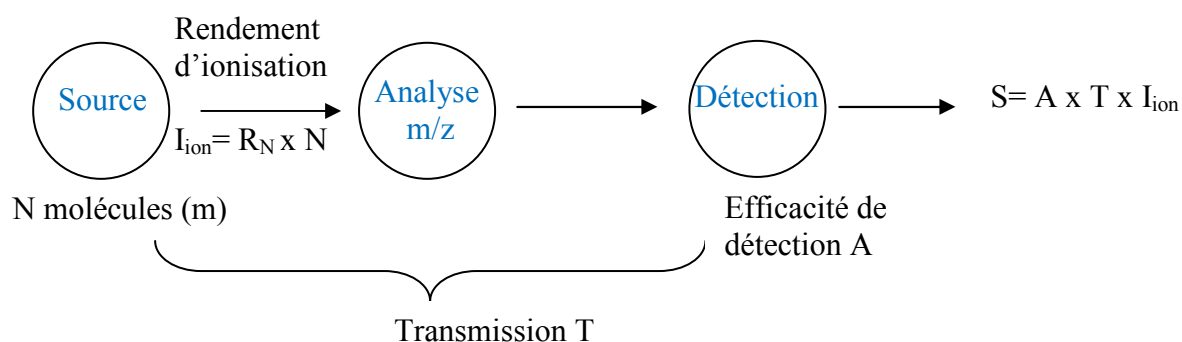


Figure II-1. Signal électronique délivré par le détecteur. L'efficacité du détecteur A , c'est dire le courant S en sortie par ion incident est un paramètre qui devrait être indépendant de l'ion détecté (m, z, v) et du nombre d'ions N détectés dans le cas d'un détecteur idéal. Dans la réalité, le paramètre A est fonction de l'ion via sa masse, son état de charge, sa vitesse ou son énergie cinétique ainsi que du flux d'ions arrivant sur le détecteur.

Dans l'hypothèse d'un détecteur idéal (2, 3), le coefficient A devrait être une constante indépendante de la nature de l'ion (m, z , vitesse...) et de la quantité d'ions ($R_N \times N \times T$) qui atteignent le détecteur. Le signal S devrait être très sensible avec un bruit négligeable, permettre la détection d'un ion unique et d'offrir une linéarité lorsque le nombre d'ions varie de plusieurs ordres de grandeurs (dynamique élevée) impliquant un temps de réponse et de récupération très courts afin d'éviter des effets de saturation. Ce détecteur idéal devrait être fiable de très grande durée de vie, de faible coût... Ce type de détecteur comme nous le verrons dans la suite n'existe pas. Les détecteurs comme tout dispositif physique reposent sur des phénomènes/mécanismes qui peuvent soit reposer sur une loi de seuil soit faire l'objet d'effet de saturation et de non-linéarité. D'autres considérations globales sur les détecteurs sont également à prendre en compte comme la simplicité, la robustesse, la fiabilité... (2, 3).

Le détecteur et l'analyseur : le type d'analyseur en amont impose certaines contraintes sur la réponse en temps de la détection. Ces contraintes comme le résume la figure II-3 sont différentes entre les analyseurs à balayages et ceux analysant l'ensemble des ions produits.

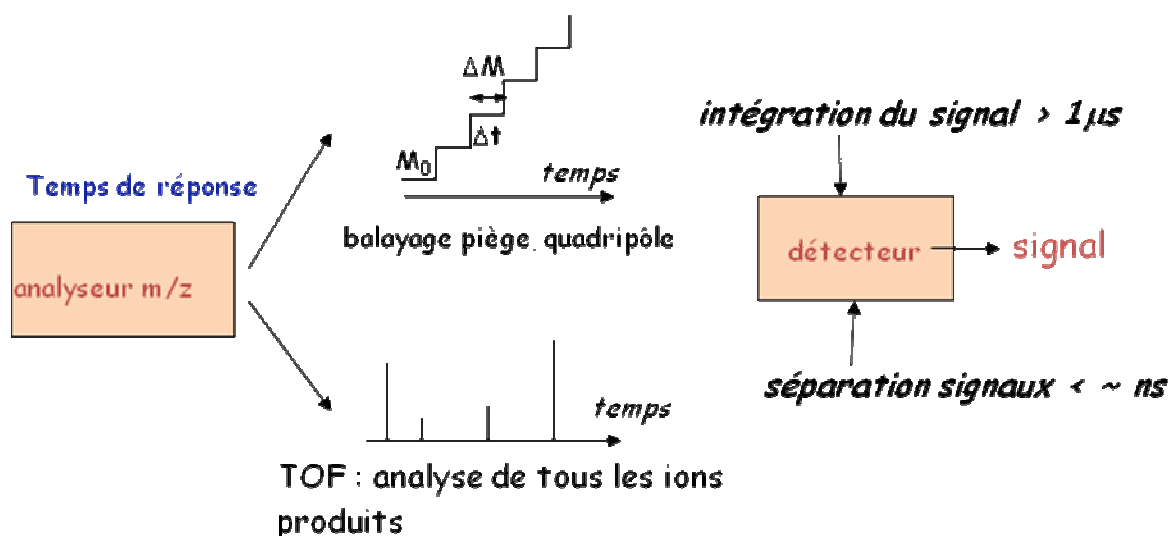


Figure II-3. Temps de réponse du détecteur et contrainte temporelle de l'analyseur.

b) détecter des ions en phase gazeuse :

Un ion produit en phase gazeuse se diffère d'un ion en phase condensée (liquide et solide) par un environnement très pauvre avec une absence de partenaires en interactions proches (molécules de solvants, contre-ion, ...).

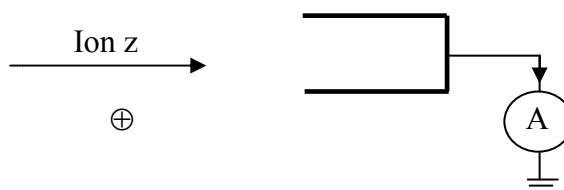
En spectrométrie de masse, un ion sera caractérisé par le nombre de charges élémentaires z qu'il porte, par sa masse moléculaire m , sa vitesse v ou son énergie cinétique $E_c = 1/2 mv^2$, par son énergie interne et par sa conformation (impliquant des interactions intra-moléculaires via des liaisons hydrogène, Van der Waals...).

A priori chacun de ces paramètres peut être utilisé pour mettre en évidence la présence d'un ion. Toutefois, dans la pratique, certains d'entre eux sont illusoires. Par exemple, compte tenu des ordres de grandeurs comment peut-on mesurer facilement le passage d'une masse m par un effet gravitationnel aussi faible sur terre ?

Certaines pistes seront indiquées plus loin comme celles utilisant les nanomatériaux.

La figure III-1 ci-dessous résume les différents effets physiques que des ions sont susceptibles de provoquer et de nature à permettre leur détection.

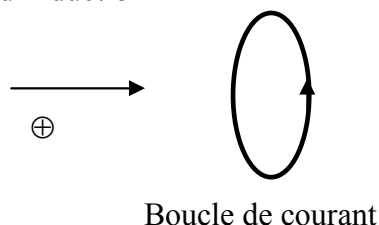
Charge : mesure du courant en fonction du temps



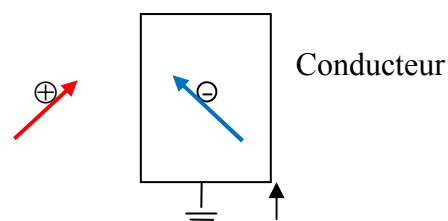
Les ions étant des particules chargées électriquement, la mesure la plus simple est de détecter le courant que ceux-ci produisent après l'analyseur. Les ions pénètrent dans un cylindre de Faraday agissant comme simple électrode (voir plus loin) captant les charges.

Charge+ vitesse : induction

Effet d'induction

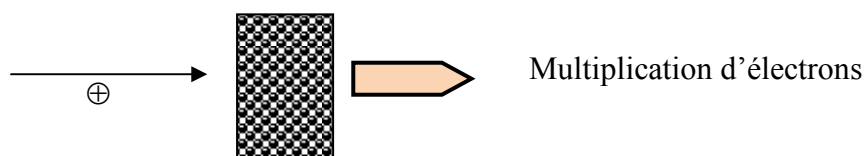


Effet de courant-image (FTICR)



Toute particule chargée en mouvement (ion) en traversant une boucle conductrice ou s'approchant de la surface d'un conducteur va générer un courant électrique d'induction qui peut être utilisé pour mettre en évidence le passage de cet ion. Jusqu'à présent aucun détecteur basé sur des phénomènes d'induction magnétique n'a été développé en spectrométrie de masse. Par contre l'effet de courant-image produit dans un conducteur qui a conduit à un détecteur à induction (inductive detector) est largement utilisé en FTICR (depuis 1973) lorsque les ions repassent périodiquement au voisinage des plaques de détection (voir plus loin).

Masse + vitesse + (charge) : création de particules secondaires et amplification



La détection se fait suite à l'interaction des ions avec de la matière sous forme gazeuse, liquide ou solide. Ces interactions génèrent des particules secondaires (électrons, ions, photons, quasi-particules...) qui après amplification conduiront à un signal électrique mesurable. Les détecteurs basés sur l'émission d'électrons secondaires (multiplicateurs d'électrons) sont parmi les plus utilisés actuellement en spectrométrie de masse.

c) détecteurs de particules et détecteurs en spectrométrie de masse

Les ions produits en spectrométrie de masse forment en termes de masse, de charge et d'énergie une classe particulière par rapport à l'ensemble des particules qui sont détectables (Fig.II-4). La fenêtre de masse moléculaire couvre celle des ions atomiques jusqu'aux ions de protéines ou de matériaux polymériques ($>10^6$ Da). La fenêtre en énergie est en générale restreinte à la gamme $1-10^5$ eV en spectrométrie de masse, la formation d'ions multi-chargés en ESI (z peut atteindre plusieurs centaines pour des protéines de forte masse de quelques centaines de kDa) accélérés avec quelques centaines à milliers de volts conduit à des ions les plus énergétiques. En MALDI, le nombre de charges est beaucoup plus modeste ($z < 10$) mais la tension d'accélération est plus élevée ($\sim 10-30$ kV). Les conditions de détection seront donc

très différentes suivant le type de molécules, la source d'ions utilisée, l'analyseur et la vitesse des ions avant détection.

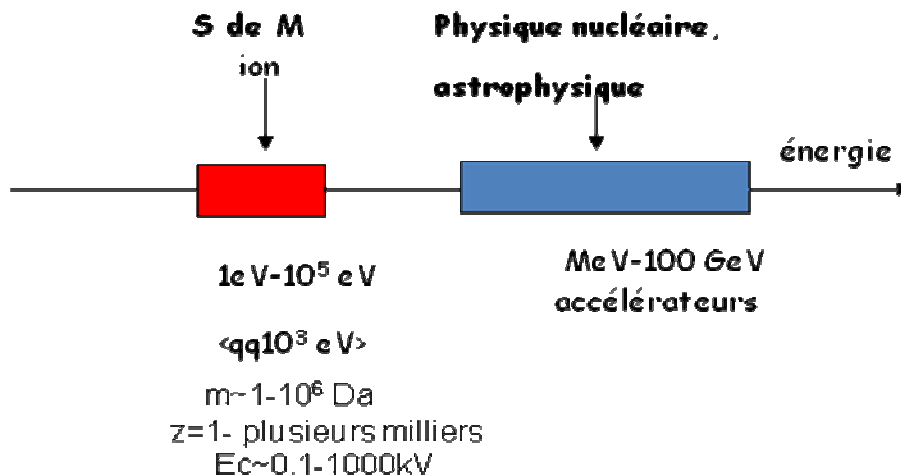
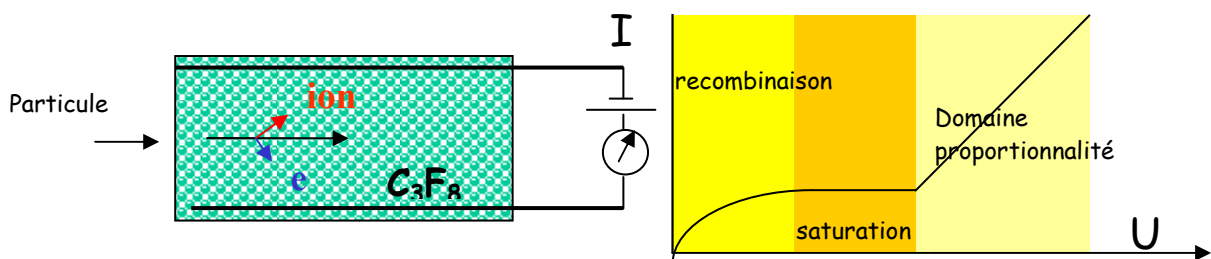


Figure II-4. Caractéristiques des ions produits en spectrométrie de masse classique par rapport aux autres particules étudiées en physiques nucléaire.

Cette gamme d'énergie est très faible en comparaison de celle des différentes particules (protons, rayons cosmiques, particules radioactives, RX...) produites, étudiées et détectées en physique nucléaire et astrophysique (~MeV à 100 GeV). Quelques-uns des détecteurs utilisés pour l'étude de particules très énergétiques sont décrits ci-dessous.

Il est à noter que le détecteur à gaz (FigII-5) est également utilisé en spectrométrie de masse dans le cas de la datation par ¹⁴C. Le principe de cette datation, masse spectrométrie par accélérateur, est rappelé plus bas. C'est un exemple très intéressant qui permet de voir les enjeux de la quantification via la détection lorsque des mesures quantitatives sont à réaliser sur des ordres de grandeur très différents (quantité en ¹⁴C et ¹²C par exemple).

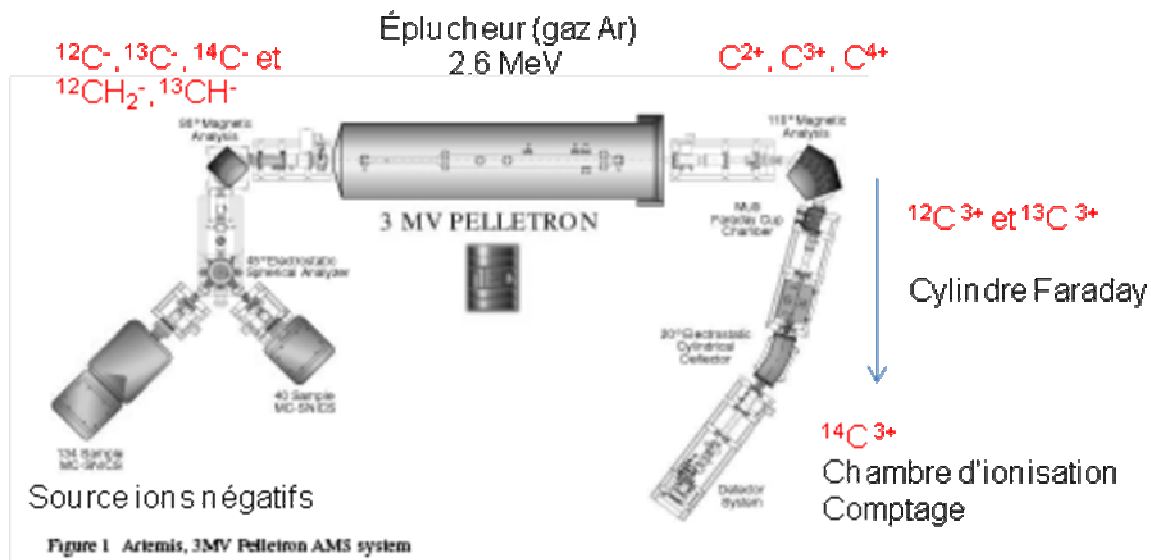
Fig II-5. Détecteur à gaz pour particule énergétique-chambre d'ionisation



La chambre d'ionisation (tube Geiger-Muller) utilise la production de paires ion-électron lorsqu'une particule très énergétique traverse un gaz à grand pouvoir d'arrêt énergétique (perfluoropropane, fréon). Le nombre de paires créées (processus élémentaire ~20 eV) est proportionnel à l'énergie perdue par la particule incidente. Les électrons et les ions attirés chacun par une électrode en mylar permettent le passage d'un courant électrique I (temps d'intégration ~ 0.1 s) pour une tension U. Dans la région de saturation, tous les ions et électrons créés ont atteint les électrodes.

Spectrométrie de Masse par accélérateur: la datation par carbone-14. Compter des atomes d'abondances très différentes (4).

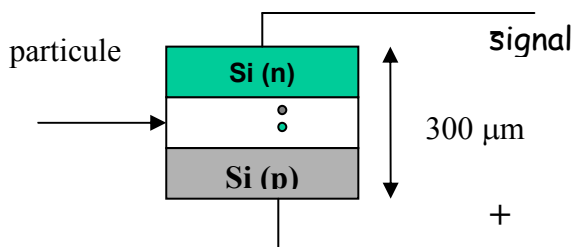
Mise au point vers les années 1940, la datation par carbone-14 (^{14}C) s'applique à des organismes ayant vécu dans le passé mais pas antérieurs à $\sim 45\,000$ ans (4A). Le ^{14}C est un produit de l'irradiation de molécules d'azote par des neutrons dans la haute atmosphère ($^{14}_0\text{n} + ^{14}_7\text{N} \rightarrow ^{14}_6\text{C} + ^1_1\text{p}$). Le ^{14}C réagit avec l'oxygène de l'air pour former du gaz carbonique $^{14}\text{CO}_2$ et il sera dans la suite incorporé dans les organismes vivants par photosynthèse. L'atome de ^{14}C se décompose par radioactivité β^- en produisant de l'azote $^{14}_7\text{N}$ avec une période de 5730 ans.



Les échantillons à traiter sont transformés en graphite (combustion puis réaction avec de l'hydrogène). Après irradiation par des ions primaires Cs^+ , induisant une pulvérisation de l'échantillon graphite, les ions négatifs secondaires ($^{12}\text{C}^-$, $^{13}\text{C}^-$, $^{14}\text{C}^-$ et $^{12}\text{CH}_2^-$, $^{13}\text{CH}^-$) produits sont triés (via les étages du spectromètre) pour permettre l'entrée dans l'accélérateur (plusieurs millions de volts) ou les ions $m/z\ 14$ vont interagir à haute énergie ($2.6 \times 10^6\text{V}$) avec le gaz argon sous forte pression. Les ions contenant de l'hydrogène seront cassés et « épluchés » en électrons. Seuls les ions C^{2+} , C^{3+} , C^{4+} sortiront de l'accélérateur. Pour les états de charge $3+$, l'intensité des ions ^{12}C , ^{13}C et ^{14}C sont mesurées. On imagine bien que le rapport entre les abondances du ^{14}C et ^{12}C très différents va nécessiter l'utilisation de détecteurs différents. Les isotopes les plus abondants ^{12}C et ^{13}C seront mesurés via les courants à l'aide d'un cylindre de Faraday, alors que le moins abondant ^{14}C sera mesuré par une méthode de comptage à l'aide d'un détecteur de type chambre d'ionisation (voir plus haut). Le faible flux d'ions $^{14}\text{C}^{3+}$ permet de compter le nombre d'ion générant un signal pendant un temps donné. De grosses mises au point sont donc nécessaires pour un étalonnage de l'ensemble des isotopes. La datation est obtenue en utilisant des échantillons standards d'âges connus pour lesquels les quantités des 3 atomes de carbone sont connues et analysés avec les différents détecteurs. Des rapports isotopiques $^{14}\text{C}/^{12}\text{C}$ aussi bas que 10^{-15} peuvent être mesurés actuellement. La précision est $\sim \pm 30$ ans jusqu' 3000 ans et $\sim \pm 200$ à 300 ans jusqu' $50\,000$ ans, limite de la méthode.

Cette technique du carbone-14 permet actuellement de dater des échantillons de quelques mg à quelques dizaines de μg en quelques heures. En France, le spectromètre de masse à accélérateur ARTEMIS (CEA) a été mis en place en 2004 et peut traiter 4500 échantillons par an (4B).

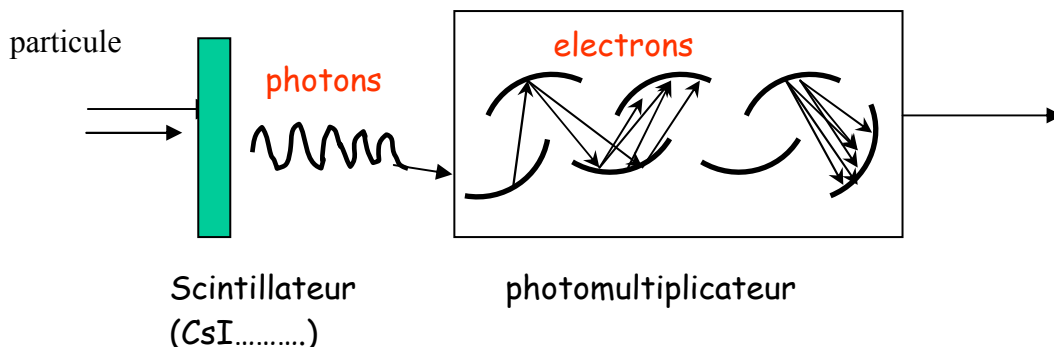
Fig II-6. Détecteur à jonction silicium de particules chargées très énergétiques



Une jonction semi-conductrice relie les régions dopées n (électrons) et dopées p (trous). L'interface est appelée zone de déplétion, sans électrons ni trous libres.

Les particules très énergétiques chargées peuvent être ralenties en traversant une région dense comme un solide. Dans le cas d'une jonction au silicium, la particule traversant la région de déplétion va créer des paires électrons-trous (énergie 3.6 eV) qui seront attirés et collectés respectivement par les régions Si(n) et Si(p) polarisées. Les temps de collection des charges sont très rapides $\sim 1\text{ns}$ et le signal recueilli permet de mesurer après étalonnage l'énergie de la particule incidente.

Fig.II-7. Détecteurs basés sur des matériaux scintillateurs pour particules énergétiques: compteur à scintillation



Certains matériaux organiques (anthracène..) ou inorganique (NaI, CsI...) émettent de la lumière suite à l'interaction avec des particules chargées (e, particule α , ions) ou photons de haute énergie (rayons γ) sont appelés scintillateurs. Les molécules du scintillateur excitées par la particule primaire se dés excitent par scintillation en émettant un photon dans le visible (processus élémentaires 10eV). Ces photons sont alors détectés par un photo-multiplicateur dont nous verrons plus loin le mode de fonctionnement et les caractéristiques. La scintillation peut être utilisée dans la détection des ions de haute masse et faiblement chargé en spectrométrie de masse via une conversion ion-électron/ électron-photon/ photon-électron (voir plus loin, paragraphe V-c).

III) LES DIFFERENTS TYPES DE DETECTEURS

III-1) Détection et intégrité de l'ion

On peut globalement classer les détecteurs en deux catégories suivant le temps de vie de l'ion dans le détecteur.

- Pour les détecteurs basés sur un effet inductif par courant image, l'ion doit conserver son intégrité pendant la période de temps (ms-s) correspondant à sa détection. Si l'intégrité de l'ion change (fragmentation, collision sur parois....) pendant cette opération les caractéristiques de la détection (m/z) changeront.

- Pour les détecteurs basés sur la mesure de la quantité de charges ou sur la conversion ion-électron, l'ion doit impacter une surface et dès lors perdra immédiatement son intégrité (fragmentation, excitation, implantation....).

III-2) Détection et électronique associée.

En sortie du détecteur, les signaux délivrés par celui-ci devront être convertis, mis en forme, traités, de façon à être enfin mis en mémoire après digitalisation. Le schéma de la figure III-1 résume l'ensemble de ces opérations

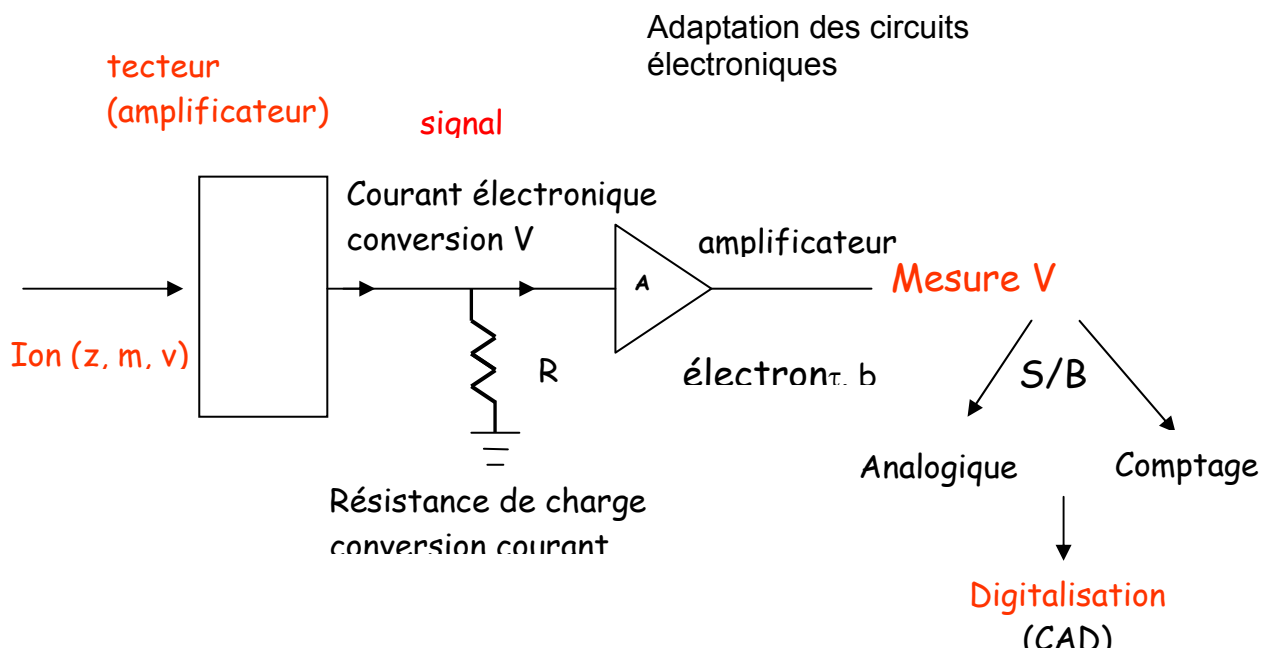


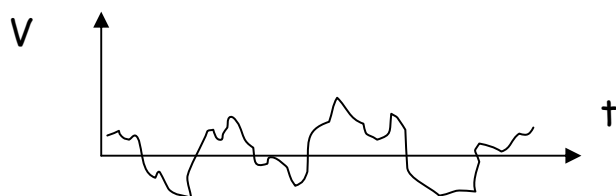
Figure III-1. Schéma de la chaîne de mesure associée à un détecteur

En sortie du détecteur, le signal sous forme de courant électronique transitoire (impulsion) traverse une résistance de charge créant une tension qui sera dans la suite amplifiée (étages de pré-amplification, amplification). Il est évident que les couplages via les impédances d'entrée et sortie devront être adaptés de façon à ne pas atténuer le signal ni à le déformer temporellement. Le signal de tension suivant les conditions d'obtention flux d'ions élevé ou très faibles sera traité en mode analogique (flux d'ions élevé) ou en mode comptage (flux d'ions faible). Si plusieurs ions arrivent simultanément sur le détecteur, les signaux générés par chacun d'eux vont interférer dans le temps et le mode analogique est alors utilisé. En temps-de-vol, ce mode analogique se traduit par une analyse temporelle du signal avec une résolution Δt . Par contre, lorsque le flux d'ions frappant le détecteur est faible, le signal en

sortie du détecteur ne peut être associé tout au plus qu'à un ion et un mode comptage peut être utilisé après différents traitements comme nous le verrons plus loin.

Dans les deux modes les données sur le signal (amplitude ou nombre) sont digitalisées et associées aux valeurs de sélection de l'analyseur (temps en TOF, amplitude tension RF en piège -quadripôle) qui seront elles-mêmes digitalisées (sur 8, 10, 12, 16, ... bits) afin de les stocker dans la mémoire d'un ordinateur. Bien évidemment, une opération d'étalonnage permettant d'associer à une valeur de sélection de l'analyseur un rapport m/z est nécessaire avant de reconstruire le spectre de masse que nos yeux, nos détecteurs naturels, pourront observer sur le monitor vidéo de l'ordinateur ou sur le feuille de papier après son impression.

Bruit : tout système électronique génère du bruit qui forme un signal parasite dont l'amplitude et la fréquence varient de façon aléatoire. Ces bruits de différente nature sont liés à des phénomènes d'agitation thermique (ci-dessous) des porteurs de charge, à la nature discontinue des porteurs de charges-bruit de grenaille (électrons, par exemple). D'autres bruits sont liés aux composants électroniques à base de semi-conducteur : piégeage électrons-trous et piégeages sur des défauts.



Bruit thermique : fluctuation de tension aux bornes d'une résistance R dans la gamme de fréquence Δf :
 $\langle V^2 \rangle = 4kTR\Delta f$ (Théorème de Nyquist)

Rappelons que l'échelle de digitalisation par exemple sur 16 bits permet de définir 65536 valeurs de tension différentes pour l'amplitude du signal. Sur 32 bits, 4.29496×10^9 valeurs différentes forment une échelle dynamique très élevée.

III-3) les différents types de détecteur

III-3a) Le cylindre de Faraday : le détecteur de charge.

Il s'agit du détecteur à priori le plus simple qui soit et qui a été mis en œuvre aux premiers temps de la spectrométrie de masse. Il consiste à recueillir ou à collecter les charges électriques portées par les ions et donc à mesurer un courant électrique (Fig. III-2). Les plaques photographiques des débuts de la spectrométrie de masse ont été remplacées par ces collecteurs de charges. A chaque valeur du champ magnétique, par exemple, une fenêtre d'ions était ouverte couvrant un domaine de valeurs m/z et la valeur du courant (ou la charge intégrée électromètre) était mesuré.

Le principe de ce détecteur peut sembler simple. Une électrode plate peut recueillir les charges et la mesure du courant d'ions peut être faite. Toutefois, la collision d'un ion avec la surface métallique va provoquer une cascade d'événements comme la réflexion de l'ion, son implantation et l'éjection de particules secondaires telles que des électrons. Imaginons qu'un ion positif arrive sur cette électrode et génère l'éjection de 2 électrons secondaires. Le bilan global ne sera pas la détection d'un ion positif mais plutôt celle d'une charge négative.

Pour éviter à la fois la réflexion des ions primaires et la production de particules secondaires chargées (électrons, ions positifs et négatifs) la forme de l'électrode de collection et le matériau dont elle est faite doivent être optimisés (Fig. III-3). La forme doit permettre de réduire la réflexion des particules primaires et d'empêcher le départ de toute charge électrique (électrodes); et le matériau, tel que le carbone, est choisi pour ne générer que très peu d'électrons secondaires.

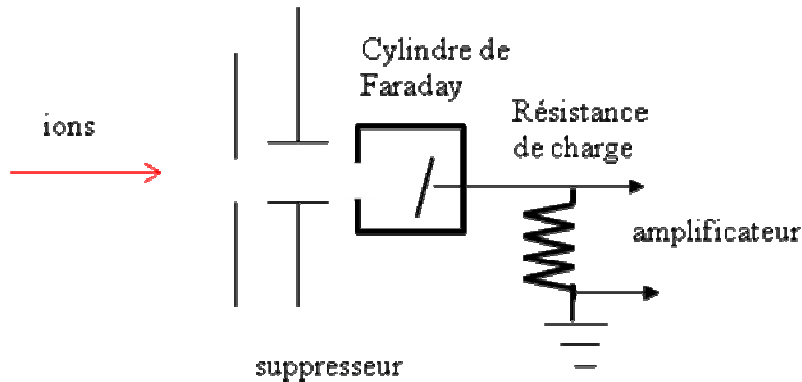


Fig.III-2. Principe de détection d'ions avec un cylindre de Faraday



Fig.III-3. Coupe d'un cylindre de Faraday réduisant les effets de réflexion d'ions primaires (figure gauche). Impact d'un ion M^+ avec émission de deux électrons secondaires (figure de droite). Si ces électrons ne peuvent ressortir du cylindre le bilan global des charges sera qu'un électron venant de la terre compensera la charge positive amenée par l'ion primaire. On imagine que si ces deux électrons n'étaient pas retenus dans le cylindre, 3 électrons devraient venir de la terre (2 pour compenser les 2 électrons secondaires perdus et 1 pour neutraliser l'ion M^+). La mesure serait donc fausse.

Dans ces conditions, le courant recueilli i peut être obtenu en mesurant la tension U aux bornes d'une résistance R de forte valeur par la simple loi d'Ohm $U= Ri$ et si le courant est trop faible ce qui est le plus souvent le cas en spectrométrie de masse il faut recourir à l'utilisation d'un amplificateur (5). Il est évident que ces mesures sont bien adaptées pour un faisceau d'ions d'intensité constante mais ne sont pas appropriées pour des courants d'ions variant fortement dans le temps liés au balayage par l'analyseur en amont ou encore avec une source impulsionnelle.

Selon l'efficacité de l'électronique en sortie du cylindre de Faraday (Figure III-4) des intensités ioniques jusqu'à $\sim 10^{-15}$ - 10^{-16} A soit $\sim$ plusieurs milliers d'ions par seconde sont détectables et la gamme dynamique peut atteindre $\sim 10^5$. En dessous, le bruit (en courant $\sim 10^{-15}$ A et tension) est tel que le signal ne peut être détecté.

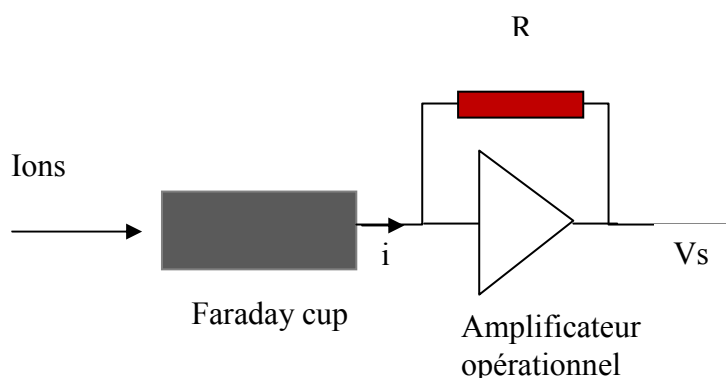


Fig.III-4. Amplification du signal électrique recueilli dans un cylindre de Faraday et délivrant une tension.

L'impédance d'entrée de l'amplificateur opérationnel étant très élevée (∞ dans l'idéal), le courant d'ions i en sortie du cylindre de Faraday traversera la résistance R et la tension en sortie sera donc $V_s = Ri$. Des courants faibles peuvent ainsi être mesurés à partir des résistances élevées ($R \sim 10^{11} - 10^{12} \Omega$) et de tensions mesurables ($\mu V - mV$)

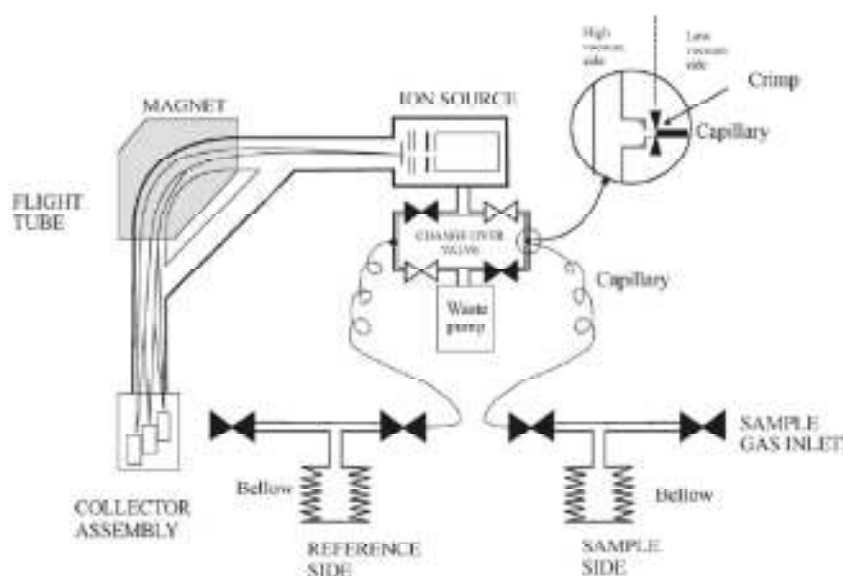
Compte tenu des tensions et capacités parasites ($C \sim pF$) mises en jeu, le temps de la mesure ($\tau \gg RC$) est de l'ordre de la seconde.

Ce mode de détection est très utilisé dans l'analyse isotopique pour les éléments les plus abondants ^{12}C et ^{13}C mais n'est pas adapté pour la composante ^{14}C , élément pour lequel une méthode de comptage d'ions doit être utilisée (voir ci-dessus spectrométrie de masse avec accélérateur). Des détecteurs miniaturisés sont actuellement mis au point (6,7).

Le cylindre de Faraday a été essayé comme détecteur en MALDI-TOF par le groupe d'Hillenkamp (8) mais il nécessite au minimum 1.8×10^4 charges élémentaires pour un rapport signal/bruit de 2 et n'offre donc pas de percée majeure.

Spectrométrie de masse isotopique (IRMS, Isotope Ratio Masse Spectrométrie) :

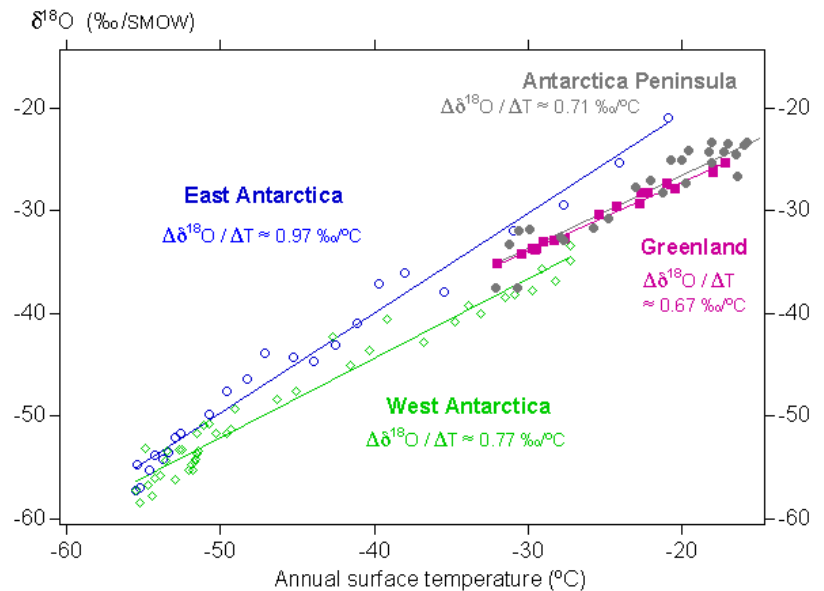
L'analyse des abondances des isotopes stables des éléments (H, O, C ...) est réalisée sur des spectromètres de masse dédiés de type magnétique avec comme détecteurs des multiples cages de Faraday permettant la détection simultanée des isotopes d'intérêt.



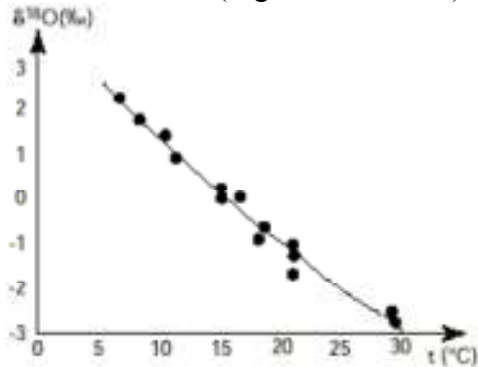
Spectromètre classique pour étudier les rapports isotopiques (Ghosh & Brand, IJMS, 2003, 228, 1-33) utilisant un détecteur composé de plusieurs cages de Faraday.

L'analyse de la composition isotopique des neiges a différentes températures a montré que les écarts sur l'oxygène (^{16}O et ^{18}O) définis par $\delta^{18}\text{O} = [(\text{O}^{18}/\text{O}^{16})_{\text{ech}} / (\text{O}^{18}/\text{O}^{16})_{\text{std}} - 1]$ suit une relation linéaire (figure ci-dessous) qui fournit un thermomètre isotopique (figure ci-dessous). L'eau sous ses différentes formes présente des variations de composition isotopique (fractionnement isotopique). Les formes condensées (glace, liquide) présentent une composition plus élevée en isotopes lourds (H_2^{16}O , H_2^{18}O) que la phase gazeuse (Document : CLEFS CEA - N° 54 - AUTOMNE 2006).

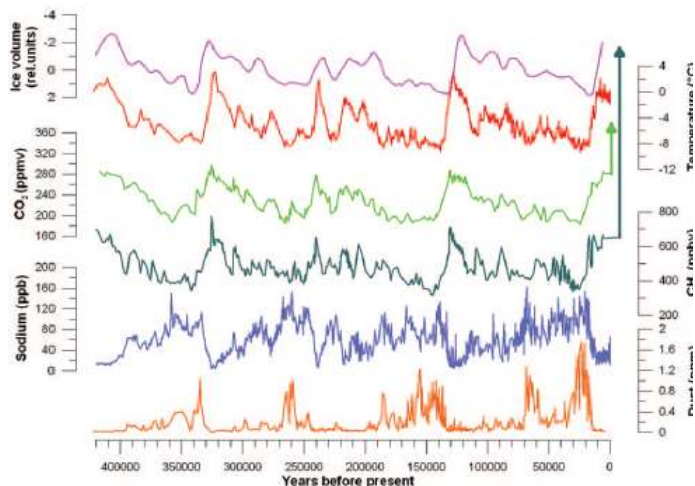
Thermomètre isotopique :
La valeur standard de référence, Standard Mean Ocean Water (SMOW), $\text{RSMOW} = 2005.2 \cdot 10^{-6}$ est constant et est utilisée pour normaliser les écarts isotopiques
Jouzel & Lorius CR Acad Sciences (1994), tome 319 N°1 65-77



Pour les carbonates formant la coquille des animaux marins une variation linéaire et également trouvée (Figure ci-dessous)



L'analyse des carbonates conduisent donc à déterminer les températures des océans où des strates de dépôts de coquillages se sont accumulées et d'étudier les interactions entre les masses d'air et les océans



Les variations dans les rapports isotopiques stables ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, $^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$, $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$, $^2\text{H}/^1\text{H}$) permettent donc de remonter à des variations de températures et donc à des évolutions du climat. Sur la figure ci-contre, l'analyse des glaces de Vostok en fonction de la profondeur (jusqu'à 3km) donne les variations de température sur les 400 000 dernières années (J.R Petit, J Jouzel...C Lorius... Nature 1999, 399, 429-336).

Ces mesures de rapports isotopiques montrent également des effets très importants depuis un siècle sur le réchauffement climatique (flèches).

III-3b) Détection d'ions par effet inductif

C'est le mode de détection bien adapté à des ions dont le rapport m/z est obtenu à partir de la mesure de fréquence des mouvements périodiques dans un champ magnétique (FTICR, Fig. III-5) ou dans un champ électrique particulier (Orbitrap). Le principe physique de cette détection est basé sur les effets électriques induits dans un conducteur métallique lorsqu'une particule chargée s'approche de la surface. Un paquet d'ions s'approchant de façon périodique de deux plaques métalliques parallèles va par force image générer dans les plaques conductrices des courants et tensions périodiques de même fréquence (Fig. III-6). Nous le traiterons dans le cas de la résonance cyclotronique mais reste identique dans son principe dans le cas de l'analyseur Orbitrap. Pour les lecteurs intéressés, une description plus complète de la technique FTICR peut être retrouvée sur le site :

<http://www.dcmr.polytechnique.fr/~gvdr/cours/fticr.html> (9)

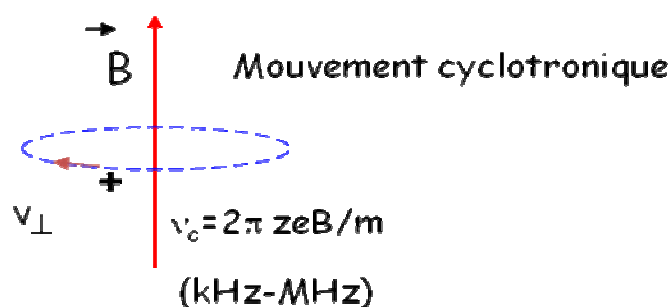


Figure III-5. Mouvement cyclotronique d'un ion dans un champ magnétique uniforme

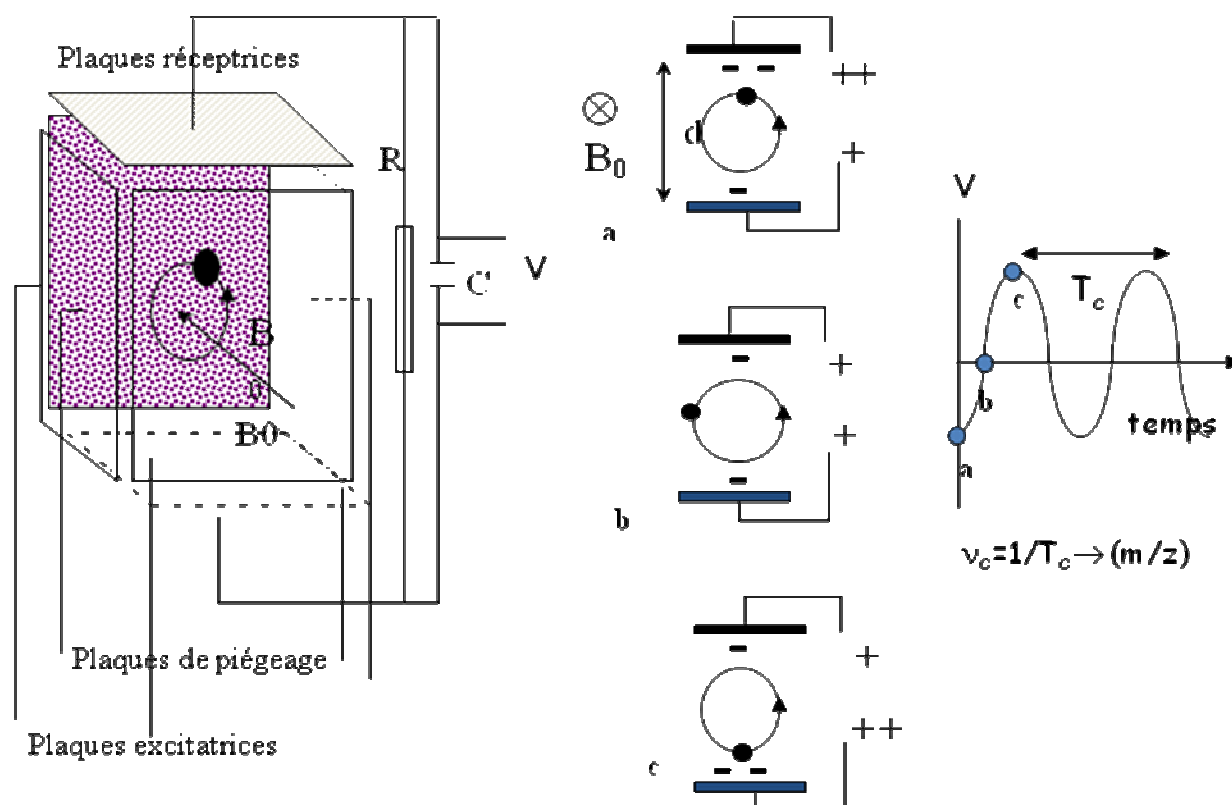


Figure III-6. Principe de la mesure de la fréquence cyclotronique en FTICR basée sur le courant image produit par un ion ou un paquet d'ion s'approchant et s'éloignant d'un couple d'électrodes (plaques réceptrices). La tension aux bornes de ces deux plaques oscille à la fréquence cyclotronique (figure du centre et à droite).

Pour détecter des ions en FTICR (11-14), il faut au préalable rendre cohérent le mouvement de l'ensemble des ions. Sinon et de façon statistique il y aura une probabilité égale de trouver deux ions chacun étant à égale distance des deux électrodes de détection (Fig. III-7 a). Une excitation de fréquences correspondantes à celles des fréquences cyclotroniques est appliquée sur les plaques excitatrices (Fig. III-7 b plaques gauche et droite)). Le paquet d'ions initial s'écarte de la position centrale et s'approche plus près des plaques réceptrices (haut et bas) qui vont servir à détecter le courant image induit par le paquet d'ions. Le paquet d'ions passant au plus près de chaque plaque réceptrice à chaque demi-période va créer un courant-image dans chaque plaque générant ainsi un petit courant alternatif (Fig. III-7 c et d) de même période que la période cyclotronique. Chaque paquet d'ions (m/z), devant compter pratiquement quelques dizaines de charges, va générer un signal, différence de potentiel entre les électrodes réceptrices, de fréquence ou pulsation propre. Le signal total, somme des signaux oscillants des différents ions devra être traité par une décomposition en série de Fourier (transformée de Fourier) afin de remonter aux différentes fréquences cyclotroniques. Evidemment, le temps de l'analyse du signal tenant compte du nombre d'oscillations est un paramètre important (12-14). Le traitement mathématique est considéré sur un temps infini, mais en pratique il est forcément réduit, d'autant que les collisions dans la cellule conduisent à une perte de cohérence du paquet d'ions et donc les signaux périodiques s'amortissent.

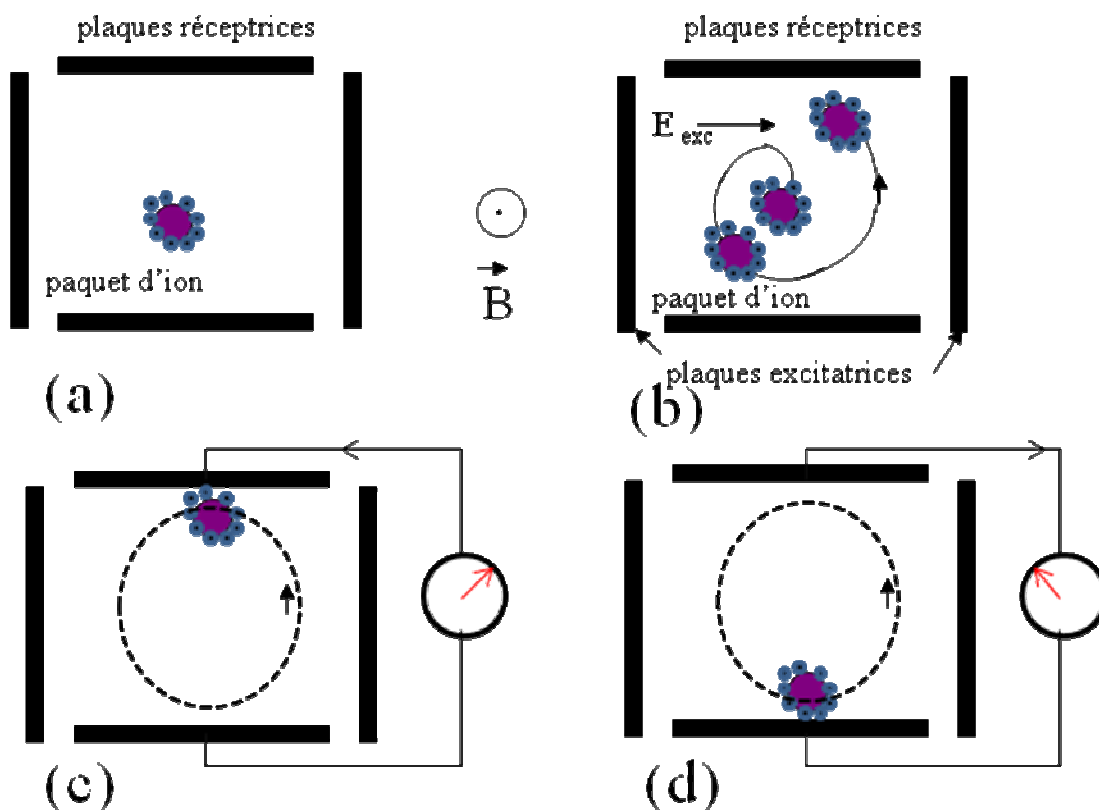


Fig.III-7. Le mouvement initial de rotation du paquet d'ion ne permet pas de générer sur les plaques réceptrices une différence de charge. Excitation d'un paquet d'ions (b) et sa détection par le phénomène de courant-image induit par le paquet d'ions de charge q sur les plaques réceptrices.

Le phénomène de charge-image ou courant-image intervient lorsqu' un paquet d'ions de charge totale $+q$ s'approche à la distance z d'un conducteur plan relié à la masse. Ces ions attirent les charges du conducteur de signe opposé. On peut montrer que ce système est équivalent à l'interaction de 2 charges $+q$ et $-q$ situées de façon symétrique par et d'autre du plan du conducteur $(+z/-z)$.

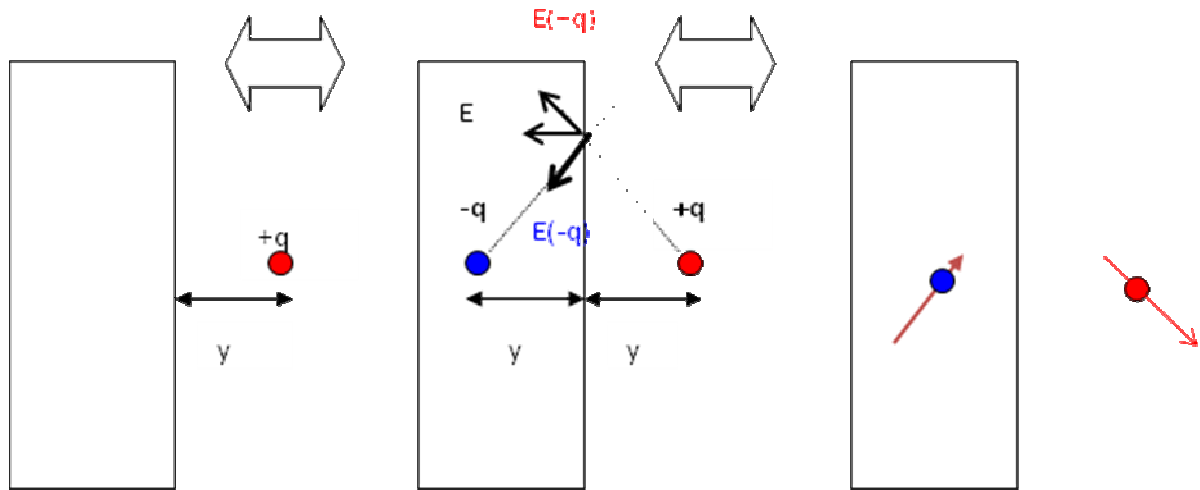


Fig III-8. De gauche à droite : charge $+q$ située à la distance y d'une plaque métallique à la masse (potentiel 0) ; pour le champ électrique total, ce système (charge $+q$ et plaque métallique) est équivalent à la création d'une charge $-q$ située à la même distance par rapport au plan de la plaque (d'où le nom « image »). Si la charge est mobile, le courant image induit suit la charge q mais sera de direction opposée.

Dans la détection en FTICR, le paquet d'ion interagit avec 2 plaques réceptrices (Fig. III-6 et III-7)) et donc la charge q va induire en se déplaçant deux courants-images. Un point intéressant concerne l'effet de réciprocité entre l'excitation (mise en cohérence) et la détection par courant image (10-13). Dans le premier cas on impose une tension oscillante à la pulsation ω_c sur les électrodes excitatrices $\pm V_0 \cos(\omega_c t)$. Supposons que le potentiel soit $+V_0$ sur la plaque supérieure et $-V_0$ sur la plaque inférieure ; la charge q du paquet d'ions localisée en y subit donc un potentiel $V(y)=E.y = 2V_0 y/d$ (le champ électrique $E = 2V_0/d$ est constant). Dans le second cas, la charge q induit sur la plaque située à une distance l une charge $Q = -ql/d$ et la différence de charge $\Delta Q(y)$ entre les deux plaques induite par q située en y impose par induction une différence de charge $\Delta Q(y) = 2yq/d$.

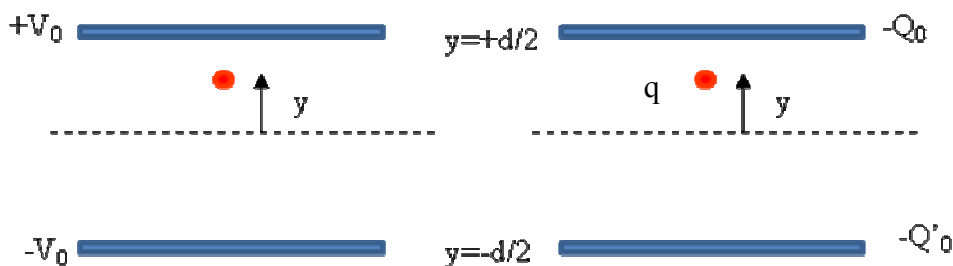
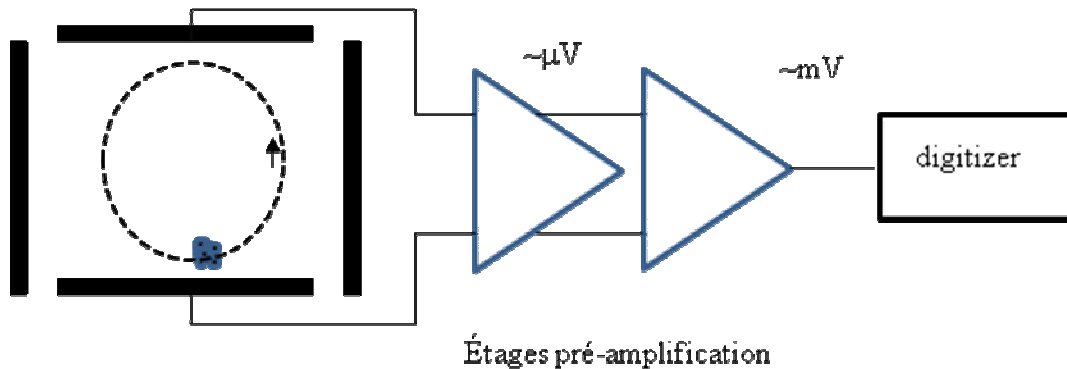


Fig.III-6. Principe de réciprocité (12) entre tensions appliquées sur les deux électrodes d'excitation (gauche) imposant un potentiel $V(y) = 2V_0 y/d$ au point de coordonnée y et charges induites sur les deux électrodes de réception (droite) par une charge q en y dont la

différence $\Delta Q(y)=2yq/d$ est telle que $\Delta Q(y)/q=-V(y)/V_0$. Ce principe de réciprocité se retrouve dans les systèmes d'émission et de réception.

La variation dans le temps de la position y du paquet d'ions (mouvement cyclotronique) implique donc une variation de la différence de charge image ΔQ dans le temps et qui est utilisée pour détecter les ions. On peut noter que cette différence de charge va osciller à la fréquence cyclotronique et qu'elle sera d'autant plus élevée que le paquet d'ions s'approchera au plus près des électrodes de réception et que la quantité de charge dans le paquet est élevée (11-13). La détection réelle des ions en FTICR et Orbitrap nécessite un amplificateur adapté (15). De plus le traitement des données s'avère tout aussi important que l'obtention du signal.



A chaque étage d'amplification le bruit est également amplifié pouvant nuire à l'obtention d'un bon rapport signal/bruit. Des amplificateurs cryogéniques opérant à basse température (~ 80 K) sont une bonne solution.

III-3c) détection par émission électronique secondaire

III-3c-1) Multiplicateur d'électrons à dynodes discrètes

Il s'agit probablement du mode de détection le plus utilisé en spectrométrie de masse de nos jours formant la classe des multiplicateurs d'électrons (16). Le schéma général est l'impact, sous vide, d'un ion sur la première surface conductrice, surface d'entrée du détecteur, qui va générer des électrons. Ces électrons seront accélérés vers une seconde surface qui va générer un plus grand nombre d'électrons dans le cas d'un multiplicateur à dynodes discrètes (Fig. III-7). Ce processus va se reproduire avec le nombre de dynodes avec une augmentation progressive du nombre d'électrons. Au final, pour un ion arrivé sur la dynode d'entrée, un courant faible mais mesurable après amplification sera récupéré sur la dernière dynode (anode).

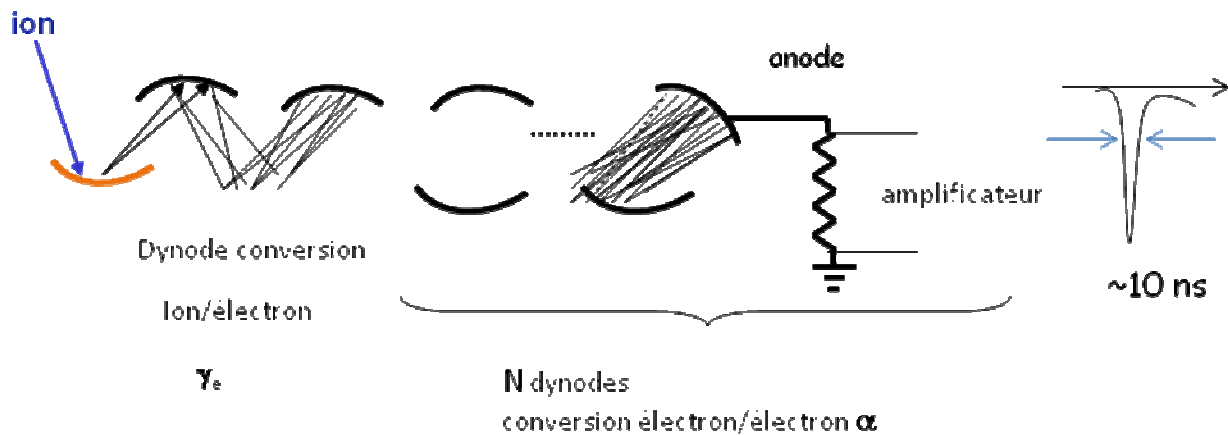


Figure III-7. Principe du multiplicateur d'électron à dynodes discrètes

Il est à remarquer que le premier détecteur de ce type a été le photomultiplicateur et non le détecteur d'ions. Il a été mis au point dans les années 1930 par des laboratoires américains et russes pour détecter des photons émis en très faible quantité. Il s'agit d'un tube scellé travaillant sous vide et possédant une photo-cathode permettant de transformer les photons incidents en électrons secondaires (effet photoélectrique découvert par Hertz en 1887 et expliqué par Einstein en 1905) et une amplification de ce courant d'électrons à partir de différents étages.

Comme l'indique la figure III-7, deux paramètres importants vont gouverner le courant d'électrons en sortie du détecteur. Le premier concerne l'interaction de l'ion primaire avec la première dynode ou dynode de conversion ion/électron qui sera caractérisée par le nombre moyen d'électrons secondaires éjectés de la surface par ion primaire :

$$\gamma_e = \text{nbre moyen électrons secondaires / ion primaire}$$

Ce coefficient γ_e de conversion ion/électron traduit des mécanismes physiques assez complexes (voir le chapitre IV sur l'émission électronique secondaire) et est à la fois très spécifique du matériau utilisé et des caractéristiques de l'ion primaire (vitesse, masse, charge...).

Autre paramètre important, la conversion électron/électron caractérisant chaque étage d'amplification. Pour un électron quittant la dynode N, il s'agit du nombre moyen α d'électrons secondaires éjectés par l'impact de cet électron sur la surface de la dynode N+1 :

$$\alpha = \text{nbre moyen électrons secondaires / électron primaire}$$

Si les N dynodes de conversion électron/électron sont identiques, le gain total du système d'amplification est $G = (\alpha)^N$ et si le coefficient de conversion ion/électron est γ_e , alors le nombre total d'électron recueilli sur l'anode pour un ion incident est donné simplement par :

$$I_{\text{électrons}} = \gamma_e G$$

Pour obtenir une conversion électron/électron, il faut obligatoirement polariser les différentes dynodes de façon à ce que les électrons possèdent une vitesse suffisante pour que le processus d'émission d'électrons secondaires se produise. En pratique, chaque dynode i est portée à un potentiel U_i tel que la différence de potentiel $U_i - U_{i-1} \sim 100 \text{ V}$ soit attractive pour les électrons

de charge $e=1.6 \text{ E}^{-19} \text{ C}$. Un pont de résistance permet simplement de polariser l'ensemble des dynodes à partir d'une seule alimentation haute-tension stabilisée.

Le nombre de dynodes N est en général entre 16 et 24 et le gain G est dans la gamme $\sim 10^5 - 10^9$. Un rapide calcul d'ordre de grandeur montre que pour $\gamma_e = 1$, $\alpha=2$, $N=18$, le gain est de 2×10^5 et que le nombre d'électrons arrivant sur l'anode pour un seul ion incident est : 2×10^5 ce qui représente une charge de $2 \times 10^5 \times 1.6 \text{ E}^{-19} \text{ C} \sim 4 \times 10^{-14} \text{ C}$. Si globalement ces charges sont produites à l'anode sur une échelle de temps de 10ns, le courant sera de $4 \mu\text{A}$. Finalement, si ce courant d'électrons traverse une résistance de 50Ω , alors la tension aux bornes de cette résistance sera de 0.2 mV.

La figure III-8 montre l'utilisation d'un pont de résistances pour polariser l'ensemble des dynodes. Chaque fabricant de multiplicateurs indique les gammes de tension à utiliser (16). Ce montage permet de n'utiliser qu'une seule alimentation haute tension pour l'amplification du courant électronique mais présente l'inconvénient de nécessiter un découplage via un condensateur car si la tension appliquée sur le pont de résistance totale R est V_{HT} , le courant résiduel $I_R = V_{HT} / R$ typiquement quelques dizaines à centaines de μA est grand par rapport au courant d'électrons secondaires. Le condensateur ne laissant passer que les courants transitoires et non continus, seule l'impulsion de courant liée à la détection de l'ion formera le signal.

La polarisation des différentes dynodes devra tenir compte de la charge des ions à détecter. En particulier, la dynode de conversion devra toujours être polarisée de façon à ce que l'ion primaire la frappe avec une énergie suffisante pour la conversion γ_e soit efficace. La polarisation entre la dynode de conversion et la 1^{ère} dynode devra toujours permettre l'extraction des électrons. La polarisation des différentes dynodes impliquées dans la conversion électron-électron restera identique (~ 100 à 200 V entre deux dynodes consécutives). Comme nous le verrons plus loin, on peut augmenter le gain en augmentant la tension entre deux dynodes successives mais souvent cette opération est rendue nécessaire lorsque le détecteur est en fin de vie.

Ce type de multiplicateur est bien adapté à l'analyse des ions avec les analyseurs quadripolaire et piège ionique mais à cause de la forme de l'électrode de conversion ion-électrons il n'est pas approprié à la détection des ions en analyse temps-de vol, l'impact des ions (de même m/z) sur des régions opposées créant un décalage temporel qui détruit la résolution.

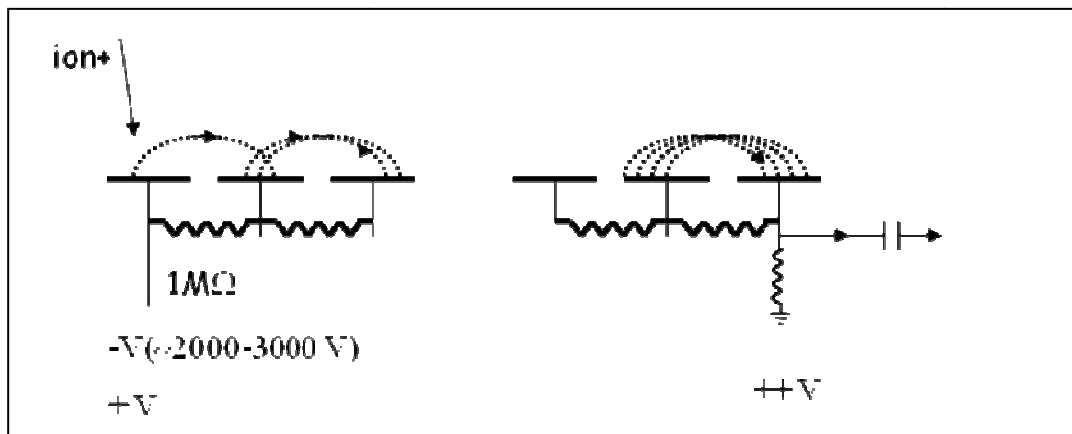


Figure III-8. Polarisation des différentes dynodes avec un pont de résistances. Le condensateur en sortie permet de ne laisser passer que les signaux transitoires (signal des

électrons secondaires amplifiés) et de découpler la tension continue appliquée sur la dernière dynode (anode).

- *Détection d'ions positifs et d'ions négatifs*

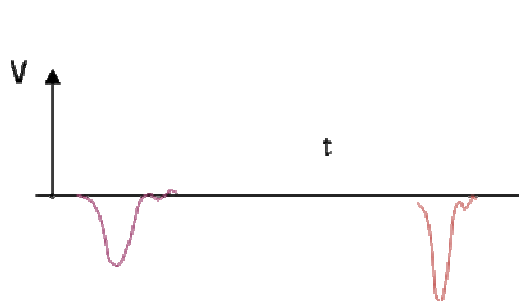
Si le gain du multiplicateur d'électrons n'est lié qu'à la tension inter-dynode, la dynode de conversion et sa polarité vont influencer fortement les conditions de détection suivant que l'ion à détecter sera positif ou négatif. Comme nous le verrons plus loin, le coefficient de conversion ion-électron est une fonction de la vitesse de l'ion et de sa masse mais dans une moindre mesure. Si la dynode de conversion est portée à un potentiel négatif (Fig. III-8), un ion positif sera accéléré avant d'impacter la dynode et le coefficient γ_e sera plus élevé que si la dynode était à la masse. Si l'ion incident est négatif, alors l'ion serait freiné et le coefficient γ_e serait plus faible.

Le plus souvent la dynode de conversion ion-électron est séparée électriquement du groupe de dynode de conversion électron-électron, permettant ainsi suivant le mode d'analyse des ions (positifs- négatifs) d'ajuster la tension de la dynode de conversion (par exemple -10 à -15 kV pour détecter des ions positifs et +10 à +15kV pour détecter des ions positifs). Il est bien évident que la polarité de la dynode de conversion va influencer sur les tensions à appliquer sur les autres dynodes, les électrons devant toujours être attirés par la dynode suivante.

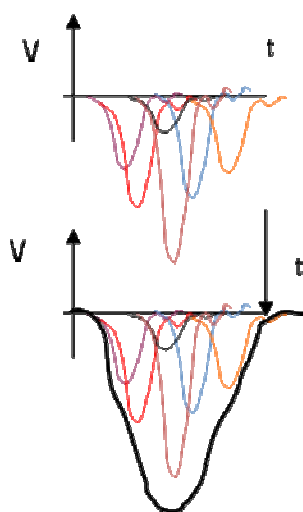
- *Effet de l'impact de plusieurs ions presque simultanément.*

Les multiplicateurs d'électrons sont des détecteurs dits rapides, car le signal délivré est une impulsion de durée ~quelques nanoseconde pour un ion unique frappant le détecteur. Ces temps caractéristiques sont liés aux temps très courts des mécanismes d'émission de particules secondaires et au temps de transit très court des électrons entre deux dynodes successives. Typiquement, un électron accéléré par ~100 V atteint des vitesses de $\sim 6 \times 10^6$ m/s c'est-à-dire qu'il atteindra la dynode suivante à quelques mm en moins de 1 ns.

Soit deux ions impactant le détecteur à deux temps t_1 et t_2 .



Si l'écart $t_2 - t_1$ est grand par rapport au temps total de détection (de l'impact de l'ion primaire sur la dynode de conversion ion-électron, émission et propagation des électrons secondaires jusqu'à l'anode et la formation du signal) alors le détecteur analysera ces deux ions correctement comme deux événements séparés.



Par contre si la dynode de conversion reçoit un flux d'ions primaires élevé tel que les paquets d'électrons générés par les différents ions primaires interfèrent dans le temps, les signaux de ces différents événements vont se chevaucher et le signal total ne permet plus de les distinguer et donc de les compter. Si le flux d'ions est trop élevé des effets de saturation du détecteur peuvent se produire. Le nombre trop élevé d'électrons conduit à des effets de répulsion importants et à des temps d'évacuation des charges ($\gg$ ns) très longs rendant le détecteur « aveugle » à des ions arrivant après (cas en MALDI-TOF lorsque les ions de matrice sont détectés avec un gain élevé comme pour les autres ions).

- Gain du multiplicateur et tension appliquée

Il est difficile de donner des valeurs très précises sur les caractéristiques réelles pour la simple raison que les fabricants de multiplicateurs d'électrons sont peu bavards sur la composition de leurs dynodes, en particulier sur le revêtement de surface déterminant les coefficients α et γ_e . Le gain croît avec la tension appliquée (Fig.III-9) et au cours de la durée de vie du multiplicateur la tension doit être augmentée régulièrement. La pollution de la surface des dynodes et les effets d'irradiation par les ions primaires (implantation, défauts d'irradiation) et par les électrons secondaires sont les causes principales de cette dégradation. Certains fabricants proposent des détecteurs avec des dynodes échangeables.

Il est difficile d'obtenir des constructeurs des informations sur le type de surface utilisée (alliage métallique, traitement de surface, oxyde....).

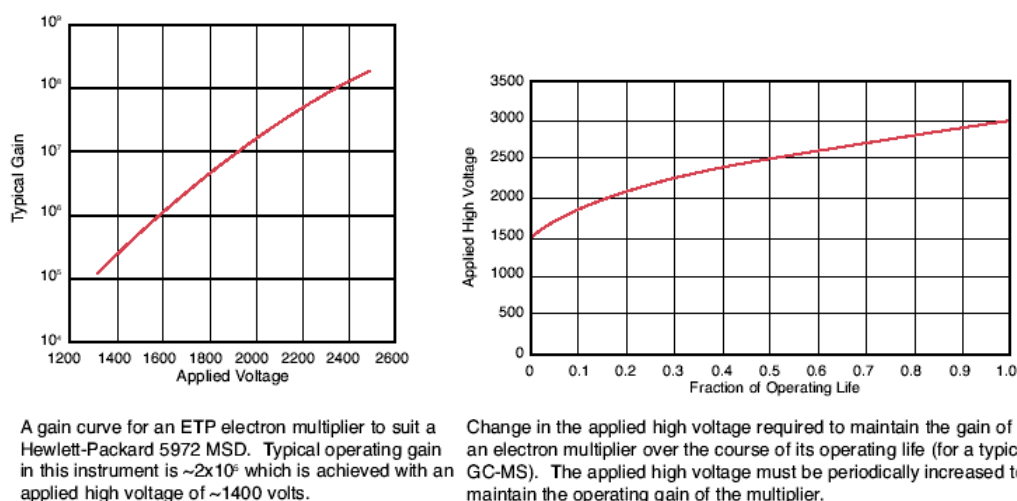


Figure III-9 Variation du gain d'un multiplicateur d'électrons (ETP) en fonction de la tension appliquée (figure de gauche). Au cours du temps les performances du détecteur se dégradent et la tension de fonctionnement doit être augmentée afin d'obtenir un gain constant (figure de droite). Cette dégradation s'étale en général sur au moins un an et le fait d'augmenter assez régulièrement la tension de fonctionnement est un signe irréversible de la dégradation du détecteur.

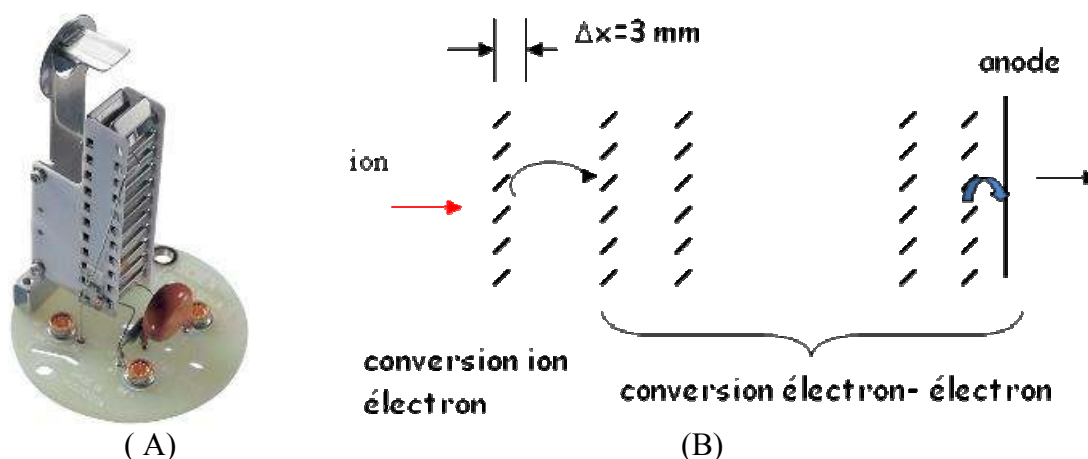


Fig.III-10. (A) Détecteur à multiplicateur d'électrons (ETP) utilisé dans un spectromètre API 2000 (AB-Sciex). La conversion ion-électron est assurée par l'électrode supérieure.

(B) Autre type de multiplicateurs d'électrons basé sur une géométrie d'électrodes de type «store vénitien» (venetian blind). La surface des dynodes était initialement en alliage BeCu oxydé et le diamètre de capture des ions est $> 1 \text{ cm}$.

Dans les multiplicateurs d'électrons à dynodes discrètes, la géométrie en store vénitien a également été développée (Fig.III-10-B). Comme nous le verrons plus loin (§ V-c-b), ce type de détecteur est utilisé pour détecter des ions de haute masse formés en MALDI en découplant la conversion ion-électron de la conversion électron-électron.

III-3c-2) Multiplicateur d'électrons à dynodes continues

Sous ce vocable on distingue deux types de détecteurs : le channeltron et les galettes de micro-canaux.

- Le channeltron

La découverte dans les années 1950 de la détection efficace de photons en utilisant un multiplicateur d'électrons à surface continue (brevet de 1930 par Farnsworth) s'est rapidement appliquée à celle des ions. Le détecteur ainsi mis au point a été nommé Channel PhotoMultiplier (CPM) et dans le cas de la détection d'ions il a pris le nom de channel electron multiplier ou channeltron. Le principe de la détection est décrit sur la Figure III-11.

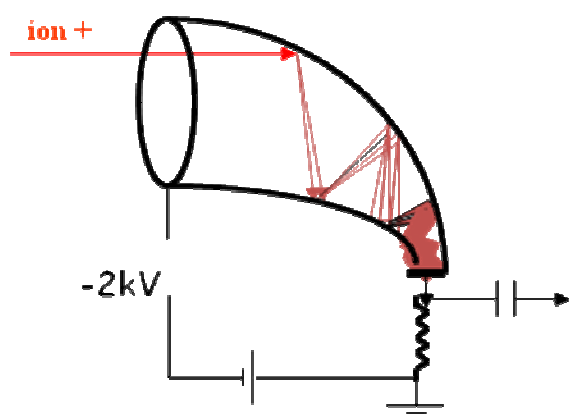


Fig.III-11a. Principe du channeltron.

Il s'agit d'un tube en forme de cornet dont la section décroît progressivement de l'avant (entrée des ions) vers l'arrière (sortie du paquet d'électrons). Les plus anciens avaient une forme de cor de chasse (16). Le matériau formant la surface est en verre (silice) recouvert d'un matériau de haute résistivité et possédant des rendements élevés d'émission d'électrons secondaires. Le caractère résistif du matériau conduit à un gradient de résistance de l'entrée à la sortie du détecteur (variation continue de la résistance) et donc son fonctionnement ne nécessite que de polariser les deux extrémités.

La surface d'entrée pour les ions positifs peut être placée à un potentiel négatif (-2 kV par exemple) alors que la surface de sortie sera à un potentiel moins négatif (les électrons doivent se déplacer de l'entrée vers la sortie). Il faut alors recourir à un condensateur de découplage pour recueillir le courant transitoire électronique. L'impact de l'ion primaire va générer des électrons secondaires (coefficient de conversion γ_e) qui seront accélérés par le gradient de potentiel vers une autre région du channeltron qui à leur tour vont générer d'autres électrons secondaires... En fin du cornet qui peut être fermé ou non, les électrons forment une impulsion électronique traversant une résistance de charge élevée ($\sim 1\text{M}\Omega$) et la tension entre la sortie du condensateur et la masse forme le signal. Ce type de détecteur dont le diamètre d'entrée est très variable mais en général de $\sim 1\text{cm}$ nécessite un vide meilleur que 10^{-4}Torr . Le gain peut atteindre 10^8 . Toutefois, l'aspect aléatoire de l'impact des électrons secondaires va entraîner une durée importante du signal de sortie ($\sim 20\text{ ns}$). Il est peu adapté à la détection d'ions de haute masse bien qu'en amont du channeltron une conversion ion-électron puisse s'opérer à haute énergie (qq kV) favorisant la conversion ion-électron.

Certains détecteurs de ce type ont été miniaturisés avec leur intégration sur une plaque de circuit comprenant, les alimentations électriques, le pré-amplificateur, les capacités...

Il est à noter que le channeltron peut également être utilisé comme cylindre de Faraday (voir III-3a).

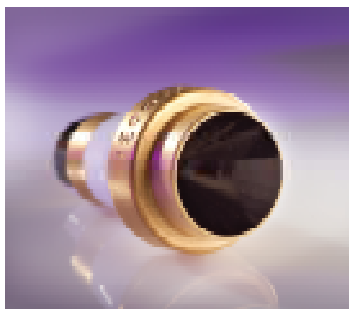


Fig.III-11b : Channeltron à base de matériaux céramiques qui équipe une bonne partie de spectromètre de masse commerciaux (Exelis Analytical Instrumentation).

-Les galettes de Microcanaux (Microchannel Plates, MCP)

Il s'agit de détecteurs mis au point dans les années 1970 dans le but d'intensifier la lumière dans le cas de la vision nocturne. La lumière frappant une photocathode émet des électrons dont le nombre est amplifié en traversant les microcanaux de la galette MCP et ce courant amplifié d'électrons frappe un écran fluorescent permettant une émission de photon détectable en vision directe (Fig.III-12). Il s'est avéré que ce type de détecteur était bien adapté à la détection d'ions dans les analyseurs à temps de vol (TOF, Time-Of-Flight) car n'induisant pas de déviation temporelle notable dans la mesure des temps de vol des ions contrairement aux autres multiplicateurs d'électrons (17,18).

Cette galette de microcanaux dont le diamètre peut aller de 1cm à plusieurs dizaines de cm et

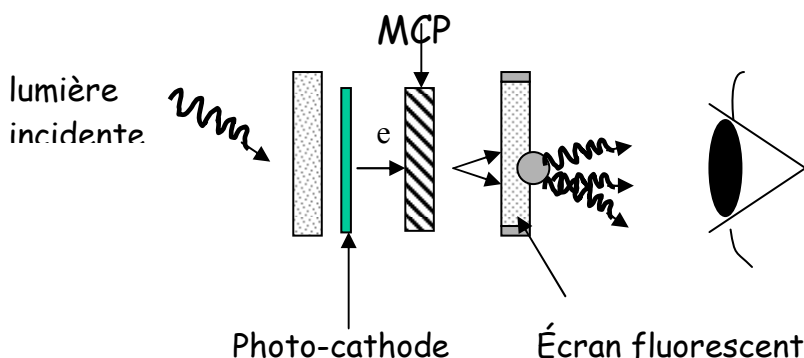


Fig.III-12 : Intensification de lumière utilisant une galette de micro-canaux

de faible épaisseur (~ 0.5 mm) est en verre mais dont les faces sont recouvertes d'un matériau en alliage métallique (NiCr, Inconel) permettant l'application de tensions électriques (17,18).

Cette galette est percée d'un très grand nombre de canaux (plusieurs millions) orientés de quelques degrés par rapport à la normale à la surface. Le diamètre des canaux peut varier de 2 à $20\mu\text{m}$ suivant les applications, le rapport longueur/ diamètre pour un canal est usuellement de 40 à 80. Si un ion pénètre dans un canal et frappe la paroi, des électrons secondaires seront éjectés. Chaque canal va agir comme un petit multiplicateur d'électrons lorsque les surfaces externes seront portées à un potentiel attendu. Typiquement la surface en face du faisceau d'ions est à la masse alors que la surface d'où sortent les électrons est à un potentiel positif (+1000V), la résistance entre les 2 faces est $\sim 100\text{ M}\Omega$.

Le point fort de ce détecteur est lié au diamètre faible des canaux conduisant à une différence de distance maximale parcourue par les ions primaires (m/z) de quelques μm donc pour des vitesses de quelques milliers de m/s (en SIMS et en MALDI) des temps inférieurs à la nanoseconde. Un autre avantage est lié à la durée courte de l'impulsion d'électrons en sortie de canal (temps de montée 0.3 ns, largeur à mi-hauteur $\sim 1\text{ns}$ avec une bonne adaptation d'impédance, voir plus loin)

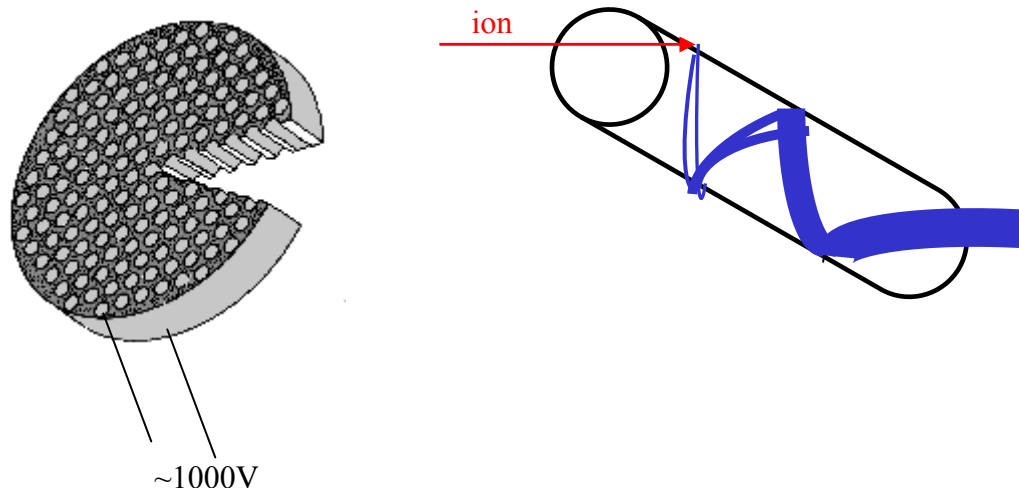


Fig . III-13 Galette de microcanaux (gauche) et canal (droite) permettant l'amplification des électrons secondaires suite à l'impact d'un ion primaire.

Un autre avantage des MCP est la possibilité de disposer de grande surface de collection, ce qui est très utile dans un analyseur temps de vol, en particulier avec des sources MALDI pour lesquelles les ions possèdent une vitesse initiale radiale qui l'écarte de l'axe du temps de vol. Toutefois, toute la surface n'est pas disponible. Le rapport de la surface des canaux à la surface totale peut atteindre 65%, un peu plus d'un ion sur deux atteignant le détecteur sera détecté. Un autre inconvénient est la fragilité des galettes ne supportant pas le moindre choc ou contrainte mécanique.

Une telle galette MCP fournit un gain $< 10^4$ pour une tension d'alimentation de $\sim 1\text{kV}$. En spectrométrie de masse, des gains plus élevés ($> 10^6$) sont souvent nécessaires et il convient alors d'associer deux (gain $\sim 10^6$) voire trois détecteurs MCP (gain $\sim 5 \times 10^7$) avec des montages en chevron ou en Z.

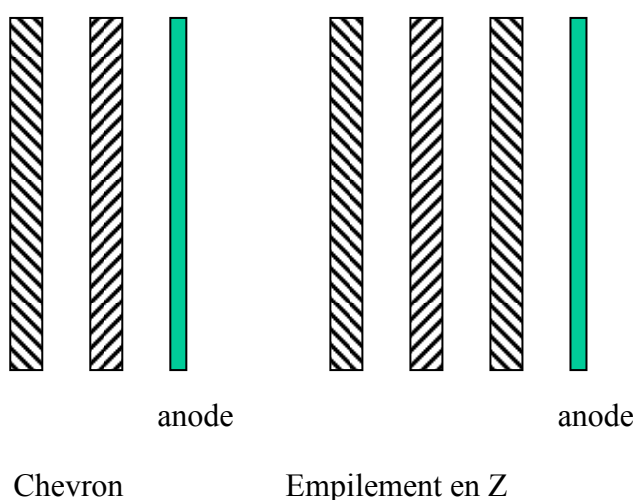


Fig. III-14. L'utilisation de 2 galettes MCP avec un montage en chevron permet d'augmenter le gain d'amplification jusqu'à plus de 10^6 . Avec l'empilement de 3 MCP le gain peut atteindre 5×10^7 . Le montage le plus efficace en spectrométrie de masse est celui en chevron (gain élevé et rapport S/B favorable).

Les détecteurs MCP sont actuellement très utilisés en particuliers dans les spectromètres temps de vol. Pour les mesures de temps, il convient que l'impulsion du courant d'électrons

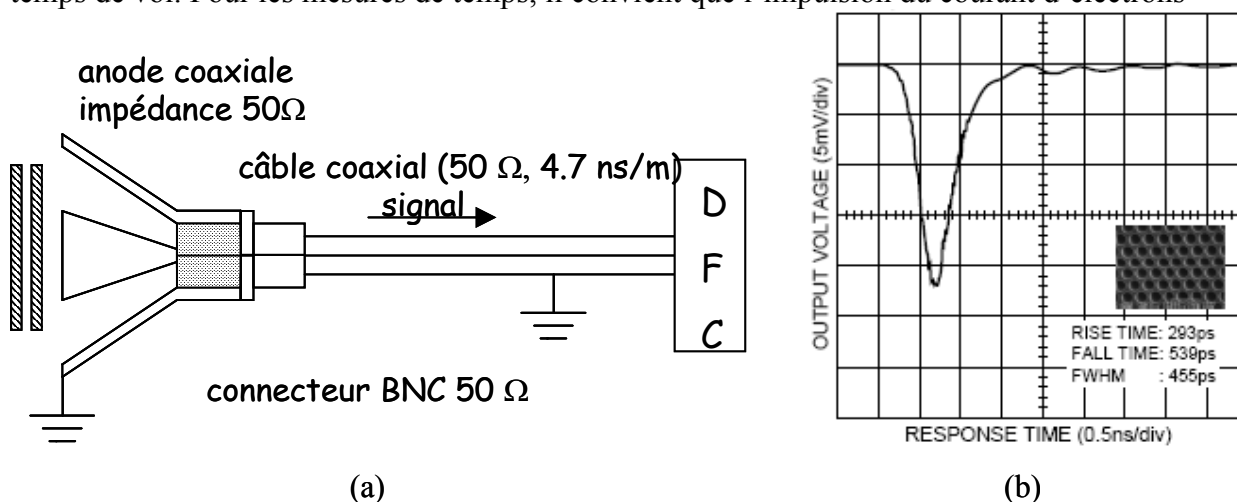


Figure III-15 : Exemple d'adaptation d'impédance de l'anode pour un détecteur MCP (a) et caractéristique temporelle de l'impulsion en sortie (b) d'après Hamamatsu (16) atteignant l'anode ne soit pas déformée et élargie par suite d'une mauvaise adaptation d'impédance. Le montage ci-dessus (Fig. III-15) montre une adaptation géométrique de l'anode, sa liaison avec un câble coaxial 50 Ω permettant le moins de déformation du signal avant son entrée dans un discriminateur à fraction constante (DFC, mesure de temps indépendante de la hauteur du signal). Typiquement, pour une galette MCP avec des canaux de faible diamètre (5 μm), le temps de montée de l'impulsion (rising time) est de 0.24 ns, la largeur à mi-hauteur et le temps de descente sont de 0.5 ns. Une mauvaise adaptation conduit à des signaux beaucoup plus larges avec de nombreux rebonds (overshoots). Ces rebonds peuvent être interprétés par l'électronique comme étant des signaux produits par l'impact d'ions. Ce qui vient d'être décrit en termes de forme et de largeur de l'impulsion en sortie du détecteur est à prendre aussi en compte pour les multiplicateurs à dynodes discrètes et pour les channeltrons.

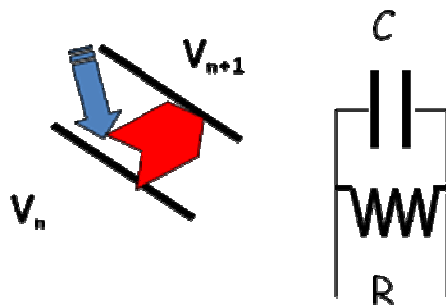
D'autres détecteurs basés sur un empilement de petites sphères ($\varnothing$ 20 à 100 μm, MicroSphere Plate de EI-Mul)) dont la surface est recouverte d'un matériau à forte émission électronique secondaire ont été développés dans les années 2000 avec l'idée d'offrir une surface plus grande de détection des ions et une robustesse mécanique plus forte. Toutefois, il ne semble pas que ce type de détecteur ait tenu ses promesses.

Pour les analyseurs TOF, un autre type de détecteur a été proposé par la société ETP, le MagnetTOFTM (16), utilisant une surface de conversion ion-électron plane et une optique compensant les écarts de trajectoire des électrons secondaires puis une amplification des électrons à partir de champs électrostatique et magnétique. La durée d'une impulsion à mi-hauteur peut atteindre 400 ps permettant d'accéder à des dynamiques plus élevées.

III-3d) Effets de saturation

Pour tous les détecteurs, lorsque le nombre d'ions devient trop important des problèmes de détection peuvent se produire. La répulsion coulombienne entre ions peut amener dans un Orbitrap ainsi que dans un FTICR à une explosion du paquet d'ion avec perte des propriétés essentielles de résolution et précision au niveau des effets inductifs. Avec les détecteurs basés sur l'émission électronique secondaire, un trop grand nombre d'ions frappant la surface de conversion ion-électron à un instant donné va conduire à des paquets d'électrons secondaires qui vont subir des répulsions coulombiennes et qui seront très difficile à évacuer

rendant « aveugle » le détecteur pendant un temps donné (saturation). Pour les différents détecteurs, l'écoulement des charges s'effectue avec un temps caractéristique τ lié au circuit RC équivalent d'une partie du détecteur ou de l'ensemble du détecteur : $\tau = RC$.



$\tau \sim 99 \mu s$ (dynodes discrètes)

$\tau \sim 99 ns$ (channeltron)

$\tau \sim 1 ms$ /1 canal mais MCP ($\sim 99 ns$ MCP)

R et C étant la résistance et la capacité entre deux dynodes.

Figure III-16 : temps caractéristiques typiques d'écoulement des charges pour différents détecteurs. Cette valeur de τ limite donc en pratique le nombre d'ions par unité de temps $\nu = 1/\tau$ pour éviter les effets de suppression.

Globalement, le temps d'écoulement des électrons sur l'éclat du courant d'ions à $\sim 10^6$ ions/s.

Pour éviter ces effets de saturation, il convient de baisser les tensions de fonctionnement du détecteur. En MALDI-TOF, les ions les plus abondants sont ceux de la matrice et la saturation du détecteur peut être atteinte très facilement, rendant le fonctionnement problématique pour les ions de masse plus élevée atteignant le détecteur après les ions de matrice. Une parade a été trouvée en appliquant une tension de fonctionnement plus faible du détecteur lors de la détection des ions de matrice et la tension normale pour les ions arrivant après (technique du low mass gate (19)). Eviter ces effets de saturation par cette technique permet de gagner un facteur 3 à 10 sur le signal des ions. Il est à noter qu'en analyse TOF, le temps de l'impulsion produite suite à l'impact d'un ion unique est très court ($\sim ns$) ce qui permet une réponse et lecture rapide (minimal recovery time).

IV) SPECIFICITE DES DETECTEURS BASES SUR L'EMISSION ELECTRONIQUE SECONDAIRE.

Les détecteurs les plus utilisés de nos jours sont les multiplicateurs d'électrons soit à dynodes discrètes soit à dynodes continues. Ces détecteurs sensibles sont basés sur la conversion d'ions en électrons puis sur une amplification par une conversion électron-électron. Les mécanismes physiques de base seront décrits et les limitations qui en découlent (21-28).

IV-a. Les mécanismes de l'émission électronique secondaire

Le gain total G_T d'un multiplicateur est donné par le produit du coefficient de conversion ion-électron γ_e par le gain de la chaîne d'amplification G :

$$G_T = \gamma_e \times G$$

G correspond à la valeur moyenne du gain des canaux dans un détecteur MCP et à $(\alpha)^N$ (N étant le nombre de dynodes d'amplification α) pour un multiplicateur à dynodes discrètes.

Ces deux paramètres ont donc un rôle critique. Pour un même détecteur, si un ion frappe la surface de conversion en produisant $\gamma_e=1$ électron ou $\gamma_e=10$ électrons le signal délivré, qui constitue l'amplitude du signal associé à cet ion, sera dix fois plus élevé dans le second cas. L'importance du matériau responsable de la conversion ion-électron est donc cruciale, toute comme le gain G de la conversion électron-électron.

Il n'est pas possible dans le cadre de ce cours de donner une vue complète de tous les processus et mécanismes conduisant à l'éjection de particules secondaires comme les électrons suite à l'impact d'une particule primaire (photon, atome, agrégat..). Il faudrait décrire toutes les méthodes d'analyses de surfaces de la microscopie électronique à l'émission ionique secondaire.

1- *émission d'électrons secondaires sous l'impact d'un ion primaire polyatomique.*

Suivant la vitesse de l'ion (comparée à la vitesse des électrons de la cible) on distingue deux mécanismes principaux, l'émission potentielle et l'émission cinétique d'électrons (20, 24).

a) l'émission potentielle : elle se produit de façon dominante pour des vitesses de l'ion $< 10^4$ m/s et elle dépendra de l'énergie potentielle interne de l'ion (Fig. III-16). Le mécanisme correspond à une transition à 2 électrons lors de la réorganisation de l'énergie du système ion-surface. Il comprend des processus rapides ($< 10^{-13}$ s), la neutralisation Auger de l'ion, la dé-excitation Auger et l'auto-ionisation permettant à un électron de traverser le potentiel de sortie Φ de l'électrode conductrice. Ce processus ne nécessite pas d'énergie cinétique donc il n'y a pas d'effet de seuil lié à la vitesse de l'ion incident.

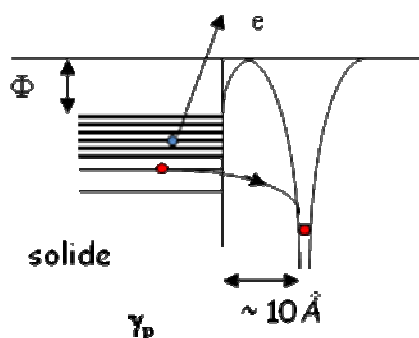
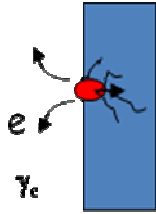


Fig. IV-1. Emission potentielle d'électrons secondaires dominante pour des ions de vitesse faible ($< 10^4$ m/s).

b) l'émission cinétique : elle est dominante pour des ions de vitesse élevée ($>10^4$ m/s) et résulte du transfert d'énergie cinétique de la particule incidente aux électrons de conduction et de cœur lors d'interactions directes (ionisation des couches internes des atomes cibles et de l'ion primaire) ou indirectes. Cette émission peu dépendante de l'état de charge de l'ion primaire ne se produira qu'au-delà d'une vitesse seuil.

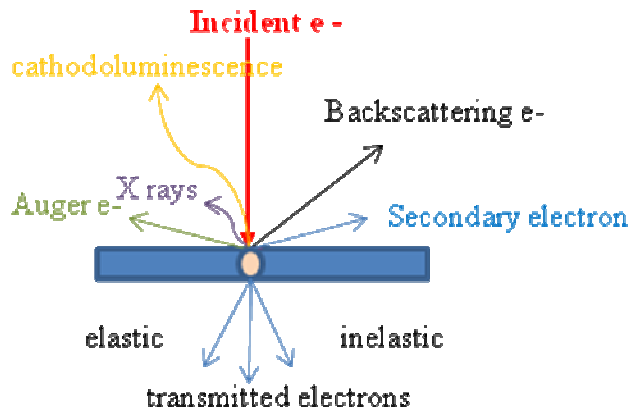


Bien évidemment la superposition de ces mécanismes fera que le coefficient de conversion ion-électron sera la somme de ces deux contributions :

$$\gamma_e = \gamma_p + \gamma_c$$

2- émission d'électrons secondaires sous l'impact d'électrons primaires

Il est à noter que l'interaction d'électrons avec une surface solide conduit à de nombreux phénomènes (production de chaleur, émission de photons, d'électrons Auger, rétro-diffusion, émission d'électrons secondaires).



L'émission d'électrons secondaires ne représente qu'une partie de ceux-ci. Cette émission est caractérisée par une profondeur d'échappement de ~ 10 Å à travers des collisions élastiques et inélastiques. Les électrons secondaires sont éjectés avec une distribution d'énergie cinétique avec un maximum vers ~ 3 eV et qui s'étend jusqu'à une dizaine d'eV.

Fig. IV-2 : Les différents phénomènes se produisant en imagerie par microsonde électronique.

IV-b. Statistique de la conversion ion-électrons

Le coefficient de conversion ion-électron γ_e est une donnée moyenne sur le nombre d'électrons produits par l'impact d'un ion (m , z , vitesse) (28). La distribution de Poisson permet de calculer la probabilité que n_e électrons soient éjectés pour un ion alors qu'en moyenne γ_e sont produits :

$$P(n_e, \gamma_e) = e^{-\gamma_e} \times \gamma_e^{n_e} / n_e !$$

Les graphes (Fig IV-3a et b) montre comment évolue cette probabilité en fonction de γ_e .

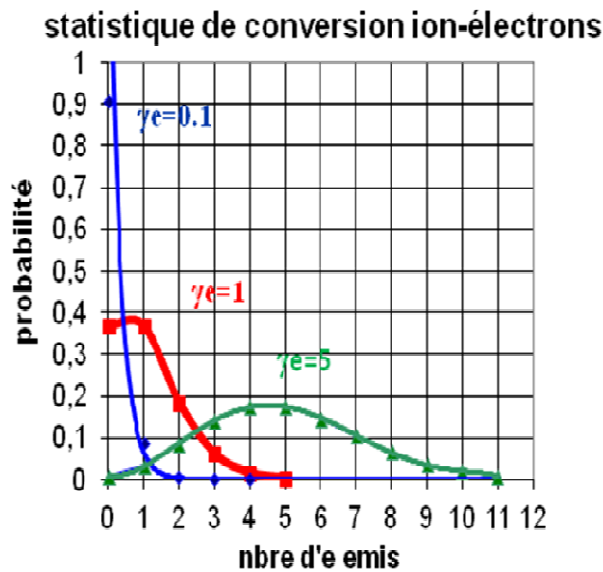


Fig. IV-3a. Distribution du nombre d'électrons secondaire émis par l'impact d'un ion primaire pour un coefficient de conversion γ_e de 0.1, 1 et 5. On peut remarquer que si γ_e est $\gg 1$, la distribution devient gaussienne. A l'inverse pour $\gamma_e \ll 1$, le plus grand nombre d'impact correspondra à l'émission d'aucun électron secondaire.

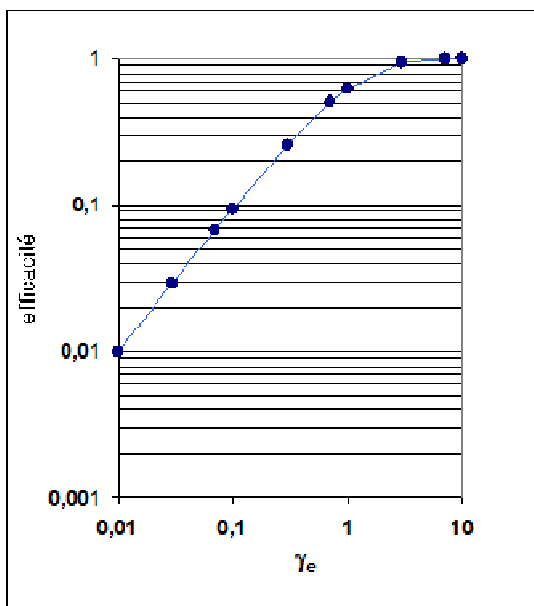


Figure IV-3b. L'efficacité de conversion E_{ff} du détecteur (ordonnée) est liée à la probabilité γ_e qu'il y ait au moins un électron secondaire d'éjecté (abscisse) pour l'impact d'un ion primaire soit $E_{ff} = 1 - P(0, \gamma_e)$, $P(0, \gamma_e)$ étant la probabilité qu'un impact conduise à l'émission d'aucun électron.

IV-c. Efficacité de la détection

Nous allons décrire une expérience menée il y a déjà quelques années (22) et qui permet de mieux discerner les problèmes liés à une bonne connaissance du détecteur utilisé. Les ions produits en MALDI, très peu d'ions produits par impulsion laser, frappent une surface de conversion en iodure de césium (CsI). Les électrons secondaires éjectés sont repoussés par le potentiel négatif de la surface de conversion. Un champ magnétique courbe la trajectoire des électrons leur permettant d'impacter la surface d'entrée d'un détecteur MCP. Le signal en sortie est utilisé d'une part pour la mesure du temps de vol de l'ion à travers un discriminateur

à fraction constante (DFC) et d'un convertisseur temps numérique (CTN, chronomètre électronique avec une résolution de 0.5-4 ns) et d'autre part pour analyser l'amplitude du signal en nombre de charges après digitalisation (CDC, Charge to Digital Converter).

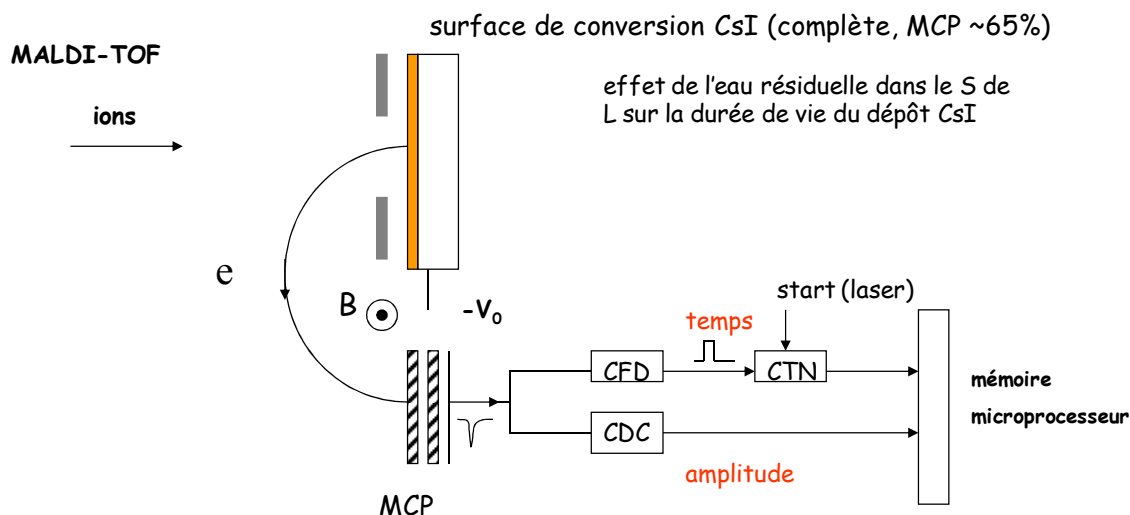


Fig. IV-4. Dispositif expérimental permettant de déterminer l'efficacité de détection d'ions produits par MALDI via le coefficient de conversion ion-électron (22).

Soit $\langle N_e \rangle$ le nombre moyen d'électrons secondaires générés par l'impact d'un ion (m, z, E_c) sur la surface de conversion alors :

$$\langle N_e \rangle = \sum i \times P(i, \gamma_e) / \sum P(i, \gamma_e) = \gamma_e \times \epsilon_t / (1 - P(0))$$

La somme s'étendant de $i=1$ à $i=\infty$ et ϵ_t est le facteur géométrique de la galette MCP (probabilité qu'un ion pénètre dans un canal $\sim 0.6 = \text{aire des canaux} / \text{aire totale}$)

Supposons que le gain du détecteur MCP soit G . Alors l'amplitude au niveau du codeur de charge CDC sera $G \langle N_e \rangle$. Connaissant par ailleurs le gain G , il est alors possible de remonter à $\langle N_e \rangle$ puis au coefficient de conversion ion-électron γ_e .

$$\gamma_e = (1 / \epsilon_t) \times N_e / (1 - P(0))$$

Les expériences ont été menées sur des ions de masses moléculaires très différentes de 720 à 64000 Da. La figure IV-5 montre pour les différents ions et différentes énergies cinétiques les différentes valeurs du nombre moyen d'électrons par ion primaire et l'efficacité de détection.

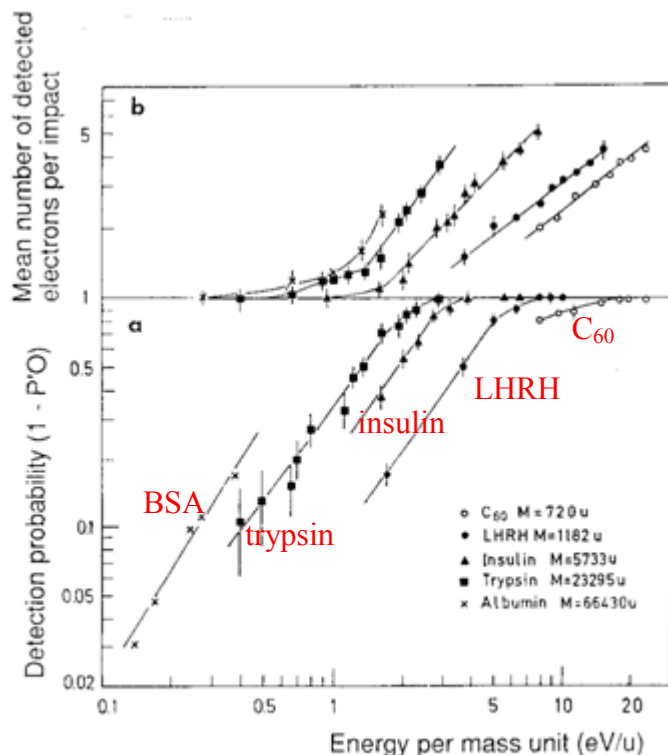


Figure 3. (a) Electron detection probability $1-P^I(O)$; (b) Mean number of detected electrons per impact, as functions of the energy per mass unit (eV/u) of different projectiles.

IV-d. Rendement de conversion ion-électron.

Le coefficient de conversion a été déterminé pour différentes surfaces de conversion : surface de CsI (22) et sur une surface de MCP (23) et pour différents ions à différentes énergies.

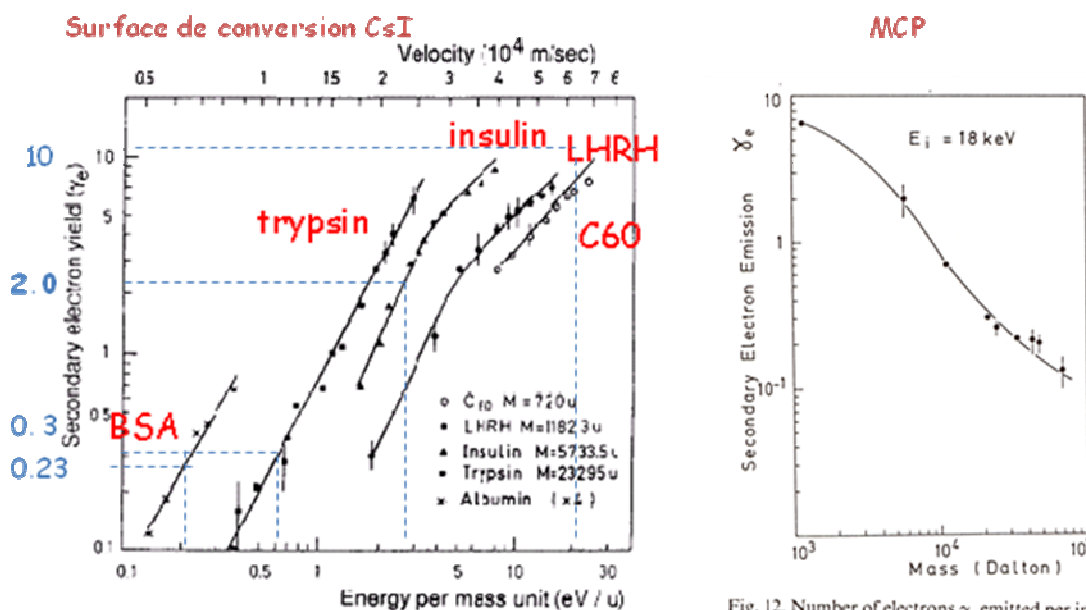


Fig. 12. Number of electrons γ_e emitted per impact as a function of incident mass.

Fig. IV-6. Coefficient de conversion ion-électron sur surfaces CsI et MCP (22,23).

Fig. IV-5. Nombre moyen d'électrons (a) et probabilité de détection (b) pour différents ions BSA, trypsine, insuline, LHRH et C60 à différentes énergies cinétiques.

On peut remarquer que la probabilité de détection décroît très fortement avec la masse de l'ion pour une même énergie cinétique. En MALDI, les ions monochargés ont tous la même énergie cinétique et donc l'énergie par unité de masse décroît avec la masse de l'ion. Pour des ions de 15 kV, la probabilité de détection est de 0.07 pour la BSA, 0.6 pour l'insuline et 1 pour le C60

Il est ainsi montré par un grand nombre d'auteurs (21-26) que le premier paramètre important est la vitesse v de l'ion puis sa masse moléculaire M et cela quelque soit le type de biomolécules (protéine, DNA...). Typiquement, pour une vitesse de l'ion $>2 \times 10^4$ m/s : $\gamma_e \sim aM^{0.69} (v-v_0)$. Pour des vitesses plus faibles $\gamma_e \sim aM^{0.69} (v^4-v_0^4)$.

Le point important à retenir est la décroissance très importante de l'efficacité pour la détection d'ions de masse élevée. Il a été noté par Axelsson et al (27) et Xiu et al (28) que l'état de charge de l'ion n'a pas d'effet notable (29).

Bien entendu l'état de charge intervient dans l'énergie cinétique et donc la vitesse de l'ion. Il faut souligner qu'en ESI ou la production d'ions multichargés est majoritaire, les effets de discrimination au niveau de la détection sont moins importants qu'en MALDI avec source classique ou les ions sont faiblement chargés même pour les protéines de masse élevée (100 kDa).

IV-d-1) Statistiques sur le nombre d'électrons sur l'anode

Il y a bien entendu convolution des effets statistiques concernant les conversions ions électrons et électrons-électrons. Ces effets dans le cas d'une galette de microcanaux sont rassemblés dans la figure IV-7 (31).

- Statistique sur le nombre d'ions impactant la surface de conversion

Probabilité que N ions frappent le détecteur alors que le nombre moyen est de M dans le cas de galettes MCP ($e_t \sim 65\%$):

$$P1(N,M) = M! / (N!(M-N)!) \times e_t^N (1-e_t)^{M-N}, \sigma = N^{1/2}$$

- Statistique sur le nombre d'électrons secondaires produits par conversion ion-électron

Probabilité que n_e électrons soit produits alors qu'il ya en a en moyenne γ_e par impact

$$P2(n_e, N\gamma_e) = \exp(-N\gamma_e) \times (N\gamma_e)^{n_e} / n_e!$$

- Statistique sur le nombre d'électrons produits par conversion électron-électron.

Distribution gaussienne du gain : $N_e = G n_e$

$$g(G n_e) = \exp(-(G n_e - N_e)^2 / 2s^2), \text{ avec dispersion à l'anode } \sigma \sim G \sqrt{n_e}$$

L'amplitude du signal de sortie résulte de la convolution des 3 facteurs précédents :

$$A = G \sum_{N=1}^{N=M} P1(N,M) \times P2(n_e, N\gamma_e) \times g(G n_e)$$

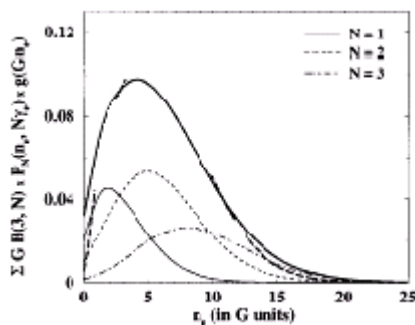


Figure IV-7 : statistiques sur les différents paramètres définissant la statistique sur l'amplitude du signal de sortie. Calcul dans le cas $M=3$, $\gamma_e=3$ et $e_t=0.65$ (31).

Les effets décrits sur les rendements de conversion (IV-c et -d) avec la masse de l'ion peuvent avoir un effet dramatique sur la hauteur des signaux délivrés par le détecteur. Le coefficient de conversion ion-électron γ_e décroît fortement avec la masse moléculaire. Il faut également tenir compte que plus la masse augmente et plus le nombre d'isotopes est important. Donc pour des molécules de forte masse, le signal diminue via γ_e et se dilue dans un nombre d'isotopes plus importants. Le tableau ci-dessous rassemble quelques valeurs typiques sur le coefficient γ_e pour 2 énergies et entre parenthèses pour quelques protéines le nombre d'isotopes ayant une abondance au moins de 20% celle de l'isotope le plus abondant et le nombre total d'isotopes.

Supposons que soient produits dans la source 1 ion de C60, 1 ion d'insuline et de 1 ion de BSA.

	10 keV	20 keV
BSA (27/46)	0.13	0.6
trypsin	0.2	0.75
Insulin (7/10)	1	1.8
LHRH	5	9
C60 (3/4)	5.5	10

10 électrons secondaires seront produits en moyenne par 1 ion C60 avec répartition sur les 3 des 4 isotopes disponibles. Par contre, 0.6 électrons secondaires seront produits en moyenne par 1 ion de BSA qui seront répartis sur 27 des 46 isotopes. Pour le C60, l'amplitude sera proportionnelle à ~ 10 électrons/3 isotopes alors que pour la BSA l'amplitude sera proportionnelle à 0.6 électrons/ 27. Il y aura donc deux ordres de grandeurs de différence dans l'amplitude du signal associée à un ion C60 et un ion BSA.

IV-d-3) Discrimination en masse.

Un exemple classique de l'effet du détecteur sur l'information donnée par l'amplitude relative du signal est celui lié à l'étude des distributions de polymères synthétiques par MALDI-TOF. A partir du moment où l'amplitude du signal est proportionnel au coefficient de conversion γ_e et que celui varie avec la vitesse donc la masse des différentes composantes du polymère l'analyse de la distribution du polymère à partir de l'analyse de l'amplitude des signaux peut conduire à des erreurs. Nous n'aborderons pas ici les rendements d'ionisation (cationisation) en fonction du nombre d'unités de répétition ni la discrimination d'espèces lors de la préparation de la cible mais uniquement ceux relevant du détecteur. La figure IV-8 montre le résultat d'un calcul en considérant deux distributions gaussiennes de polymères (unité de répétition 100 u), l'une étroite s'étendant sur quelques centaines de u, l'autre beaucoup plus large (6000-18000u). Les points rouges correspondent aux distributions de départ, équivalentes à celles que l'on devrait observer sans effet de discrimination (γ_e identique pour toutes les masses) et les points bleus aux distributions réelles données par le signal obtenu avec une conversion γ_e qui correspond à un détecteur MCP (Fig.IV-6).

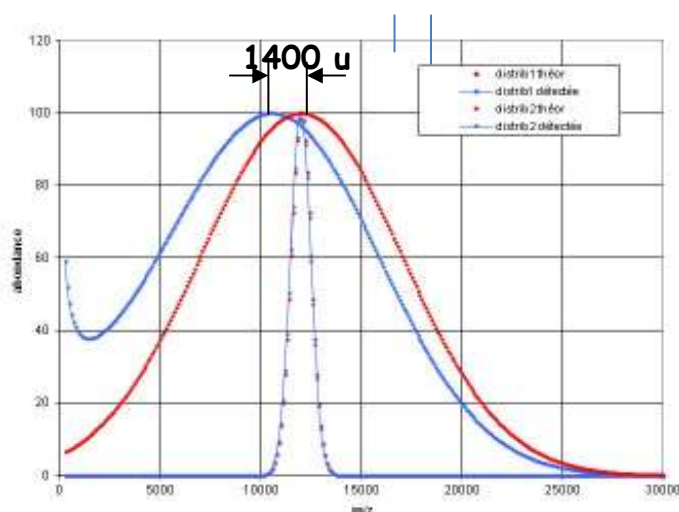


Fig. IV-8

Comparaison des signaux pour deux distributions de polymère, l'une étroite, l'autre large sans variation du coefficient de conversion ion-électron γ_e (en rouge) et avec une variation correspondante à un détecteur MCP (en bleu)

On peut observer que pour une distribution étroite, l'effet de la variation de γ_e avec la masse moléculaire est pratiquement sans effet et dans ce cas le détecteur ne perturbe pas la mesure. Par contre pour une distribution large, les effets de discrimination liés à γ_e déplacent la distribution vers les basses masses en sous-estimant par exemple la valeur de la masse moyenne et en surestimant l'indice de poly-molécularité.

Il est possible d'étudier en MALDI-TOF, l'évolution du signal des différents ions de la distribution en gardant constant le coefficient d'amplification (gain de la galette MCP, défini par la différence de potentiel entre les faces avant et arrière, la face avant étant à la masse) mais en faisant varier l'énergie d'extraction des ions qui seule joue sur le coefficient γ_e . (29, 30)

V) MODES DE FONCTIONNEMENT ET PARAMETRES LIES AUX DETECTEURS

V-a) Modes de fonctionnement : analogique et digital

Ce point a déjà été entrevu au chapitre III-2. Il ne s'agit plus réellement du détecteur mais du traitement possible du signal sortant du détecteur suivant la quantité d'ions générés par la source d'ions et arrivant au détecteur. Le mode comptage (counting mode) est un mode où le nombre d'ions frappant simultanément le détecteur est très faible et que les signaux en sortie du détecteur de deux ions qui se succèdent n'interfèrent pas. Dans ces conditions si le signal lié à l'impact d'un ion se distingue du bruit avec une amplitude supérieure à celle d'une valeur seuil, il est possible de dire qu'un ion a été détecté. Si cet ion est caractérisé dans une gamme m/z , temps, ... un compteur associé à cette valeur sera incrémenté de 1. Au cours de l'accumulation des données pour l'obtention du spectre de masse, les ions dans cette gamme m/z , temps, ... seront donc comptés (Fig. V-1a).

Ces conditions de non interférence des signaux sortant du détecteur sont réalisées lorsque la probabilité que deux ions frappent le détecteur au même instant soit très faible ($\ll 1$). La loi de Poisson permet de préciser ces conditions (voir également paragraphe IV-b). Il faudra qu'il y ait moins de 0.1 ions frappant en moyenne le détecteur à chaque instant pour que la probabilité que 2, 3 ... ions frappent le détecteur simultanément soit négligeable. Il se peut, toutefois, que cette probabilité ne soit pas négligeable et dans ce cas il faut une analyse de l'amplitude du signal (voir IV-c) permettant connaissant en moyenne l'amplitude du signal généré par un ion unique de remonter au nombre d'ions détectés (23, 25).

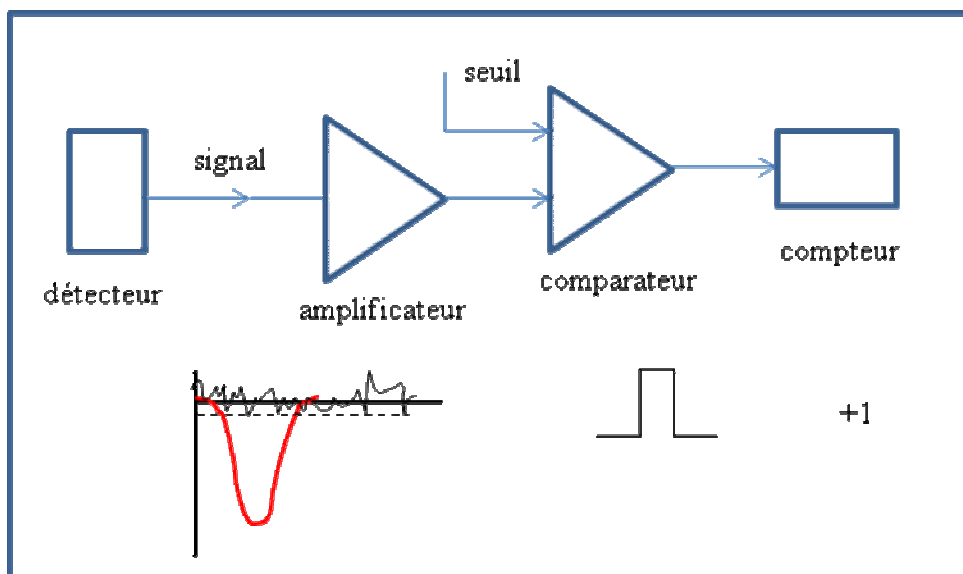


Fig. V-1a. Mode comptage

L'autre mode, appelé analogique, s'applique quand le signal délivré par le détecteur est une distribution de signaux indiscernables. Le mode analogique s'applique lorsque le nombre d'ions arrivant sur le détecteur est élevé. Dans ce mode, le bruit n'est pas éliminé et il fait parti du signal.

Le mode analogique consiste à échantillonner le signal continu en sortie du détecteur (Fig. IV-9b). L'échantillonnage se fait bien entendu en analyse temps de vol avec en abscisse le temps, chaque pas correspond à une incrémentation en temps (0.5, 1, 2... ns), mais il peut correspondre à un paramètre de l'analyseur (amplitude de tension rf ...) avec une incrémentation en tension... Cet échantillonnage de signaux transitoires est réalisé automatiquement par des cartes électroniques (transient recorder pour les analyses temps-de-vol).

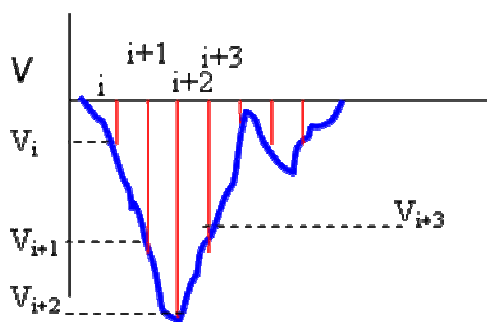


Fig. V-1b : mode analogique

Actuellement le mode analogique d'acquisition est le plus utilisé en spectrométrie de masse car il permet d'analyser des signaux faibles à très élevés et est moins exigeant en termes d'analyse électronique des signaux. Contrairement au mode comptage, l'ordonnée-tension du signal- ne peut pas être assimilable complètement à un nombre précis d'ions.

La comparaison des deux modes sur des systèmes où l'on peut faire varier fortement le nombre d'ions produits dans la source (MALDI-TOF) a montré les difficultés à normaliser l'un des modes par rapport à l'autre et à mieux définir l'évolution du nombre d'ions produits en fonction de la fluence laser (32).

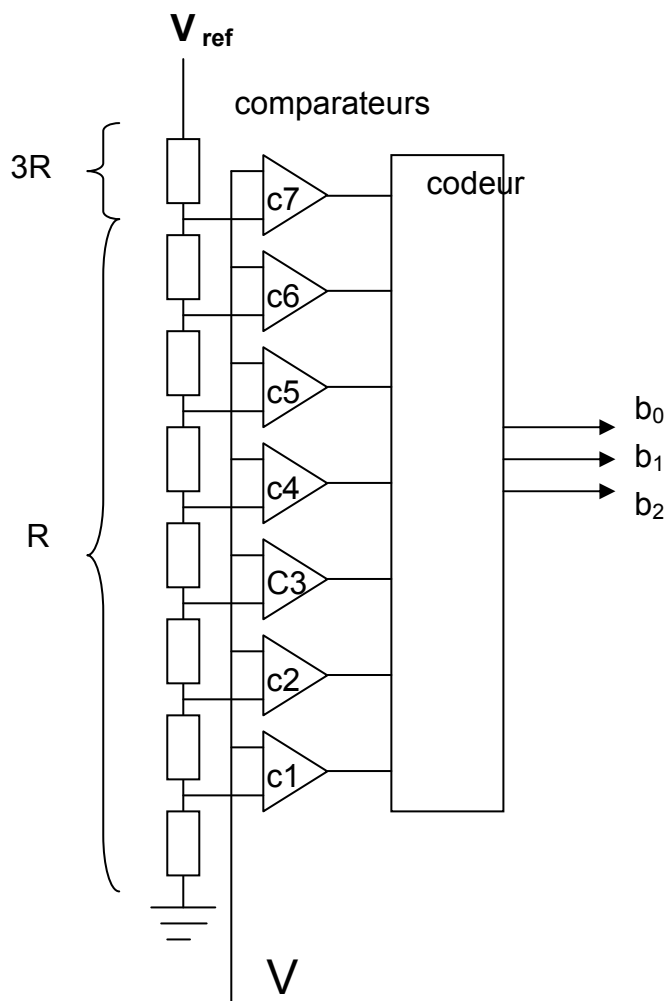
La conversion analogique-numérique (ou analogique-digitale).

De nos jours, les données générées par un spectromètre de masse sont stockées dans la mémoire d'un ordinateur et donc pour celles qui sont de nature analogique une traduction en valeur numérique codée sur un certain nombre de bits doit être réalisée. De même une valeur de tension choisie par l'utilisateur via l'ordinateur est une valeur numérique (binaire) qu'il convient à l'aide d'un convertisseur numérique-analogique de convertir en une tension réelle donc analogique.

La conversion en données numériques (33) est obtenue par un dispositif électronique appelé un convertisseur analogique-numérique (Analog to Digital Converter). Si la conversion s'effectue sur N bits, alors la tension V (amplitude du signal en sortie du détecteur après amplification) s'écrira sous la forme :

$$V \rightarrow \sum b_i 2^i \rightarrow (b_{n-1}, b_{n-2}, \dots, b_1, b_0)$$

La somme est étendue de 0 à N-1, N étant le nombre de bit du convertisseur. Il existe plusieurs types de convertisseur basés sur un compromis coût des composants-rapidité de la conversion. La figure V-2 représente le cas d'un convertisseur « Flash » ou fonctionnement en parallèle, permettant la conversion de la grandeur analogique V sur 3 bits. Grâce à un pont de résistances, la tension V est comparée simultanément à 2^N-1 tensions de références à partir d'une valeur de tension de référence V_{ref} qui correspond à l' « échelle » des mesures de V.



Le nombre de bits affecte la résolution avec laquelle les différentes valeurs du signal seront numérisées. Sur 8 bits, le nombre de points décrivant les variations de signal possibles est de 256. Sur 12 et 16 bits, ce nombre est de 4096 et 65536.

Dans le cas représenté sur la figure V-2, seulement 8 points sont possible avec 3 bits. Le convertisseur flash, est très rapide (~100 MHz) puisque les convertisseurs fonctionnent simultanément mais il nécessite un très grand nombre de composants : 2^N-1 comparateurs. Le coût du convertisseur augmente donc fortement avec le nombre de bits de conversion.

Figure V-2. Principe de la conversion analogique digitale sur 3 bits

V-b Paramètres liés aux détecteurs

Un certain nombre de paramètres spécifiques ou non à chaque détecteur peuvent être définis.

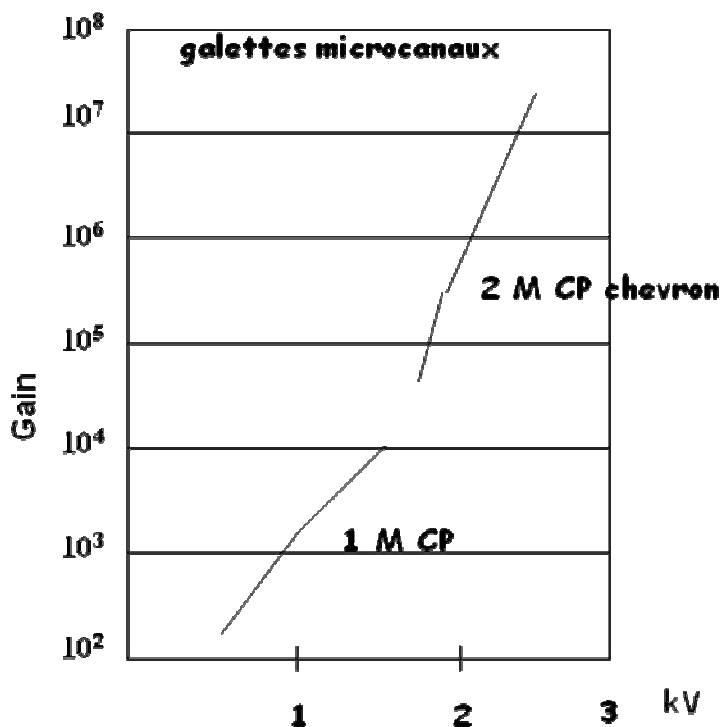
Détecteurs

- gain
- efficacité de détection
- bruit de fond
- caractéristiques temporelles
- mode continu
- mode comptage
- discrimination (masse, charge, vitesse.....)
- linéarité
- effet saturation
- robustesse, coût

La liste ci-contre montre les principaux paramètres à prendre en compte. Toutefois, comme nous l'avons souligné à plusieurs reprises le détecteur doit aussi être associé à une électronique d'amplification via une adaptation d'impédance. Il faudra également séparer les propriétés suivant le type de détecteur. Ainsi le gain avec un détecteur inductif en FTICR (11-13, 15) sera celui des amplificateurs utilisés. Par contre pour un détecteur basé sur un multiplicateur d'électron, le gain sera une fonction de la tension entre dynodes ou entre les faces d'entrée et de sortie du détecteur ainsi que le gain du système d'amplification en aval. Il n'est pas possible dans ce cours de décrire tous ces paramètres dans le détail. Nous n'en évoquerons ici que quelques uns liés à l'utilisation des détecteurs les plus utilisés actuellement.

Il est à noter que pour les appareils commerciaux il est souvent difficile d'obtenir toutes les informations sur les détecteurs utilisés.

Gain : il dépend pour les détecteurs de type multiplicateurs d'électrons de la tension appliquée entre deux dynodes successives (voir Fig. III-9). Pour des galettes de micro-canaux (MCP) des courbes d'évolutions du gain sont indiquées sur la figure V-3



Comme pour les multiplicateurs à dynodes discrètes, les détecteurs MCP vieillissent sous les effets d'irradiation, de pollution des surfaces... et le gain chute progressivement. Une des parades est d'augmenter la tension de fonctionnement.

Les détecteurs MCP de par leur grande surface peuvent être efficace plusieurs années.

Figure V-3. Gain d'un détecteur contenant 1 ou 2 galettes MCP en fonction de la tension appliquée sur les faces d'entrée et sortie. Le gain peut être ajusté jusqu'à des valeurs de 10^7 .

Dans un certain nombre d'analyseurs, piège à ions 3D et piège linéaire, il est nécessaire de contrôler le nombre d'ions dans l'analyseur (ICC ou AGC, Automatic Gain Control) et un ajustement du gain doit être opéré.

Efficacité de détection:

Cette efficacité peut regrouper de nombreux effets. Il s'agit d'un effet où toute la surface du détecteur n'est pas efficace comme dans le cas de MCP où les canaux représentent un pourcentage de la surface (~65%). Avec les autres détecteurs basés sur la multiplication d'électrons (dynodes discrètes, channeltron), toute la surface des dynodes est utile.

Un autre paramètre de l'efficacité de détection est assurée par l'optique ionique ramenant le plus d'ions possible sur la surface du détecteur. Des électrodes de conversion ion-électron à très fort potentiel sont utilisées pour « aspirer » le plus grand nombre d'ions en sortie d'un piège linéaire pour leur détection (cas du piège linéaire LTQ). Dans les appareils TOF, pour éviter une trop grosse dispersion radiale des ions, des optiques de re-focalisation (plaques X et Y) et de guidage (ion guide) sont utilisées.

Bruit de fond :

Ce point déjà abordé au paragraphe III-2. Pour les multiplicateurs d'électrons il faut prendre en compte tous les processus pouvant générer un signal :

- liés à des particules extérieures :

- Courant de photons parasite (courant d'obscurité ou dark current, <1 coup/s)

- Particules rapides liées à la radioactivité naturelle (~0.6 coup/s sur une surface de 5cm². L'effet des rayons cosmiques est négligeable.

- liés au détecteur lui-même :

- Radioactivité des atomes présents dans le détecteur : négligeable dans les détecteurs de spectrométrie de masse.

- Les différents bruits de nature électronique déjà mentionnés dans le tableau du paragraphe III-2, effets thermiques en particulier.

Il ne faut pas non plus négliger le bruit venant des processus de production des ions. Ainsi en temps de vol les ions issus de décompositions métastables peuvent atteindre le détecteur dans une gamme de temps large et donc contribuer après détection à un bruit de fond. Cette source de bruit peut être beaucoup plus élevée que le bruit du détecteur seul.

Linéarité :

Il s'agit de la réponse du détecteur à des quantités d'ions variables qui atteignent le détecteur.

En général il existe une région de linéarité où le tracé du signal donné par le détecteur (amplitude) en fonction de la quantité d'ions frappant sa surface conduit à une droite. Le plus souvent dans les notices des détecteurs on indique le défaut de linéarité (Fig. V-4). La région à 0% correspond au domaine de linéarité et pour toute valeur positive ou négative au-delà le domaine n'est plus linéaire. Des courbes identiques sont obtenues pour des MCP mais pour des quantités d'ions incidents un à deux ordres de grandeur inférieur.

Tester un domaine de linéarité n'est pas une opération triviale vu la difficulté de vérifier la quantité d'ions arrivant au détecteur. Avec les sources ESI et MALDI, actuellement les plus utilisées, il n'est guère possible en jouant sur les conditions de fonctionnement de la source de multiplier par un facteur donné le nombre d'ions produits (m/z) et donc de vérifier si le signal donné par le détecteur est multiplié par ce même facteur.

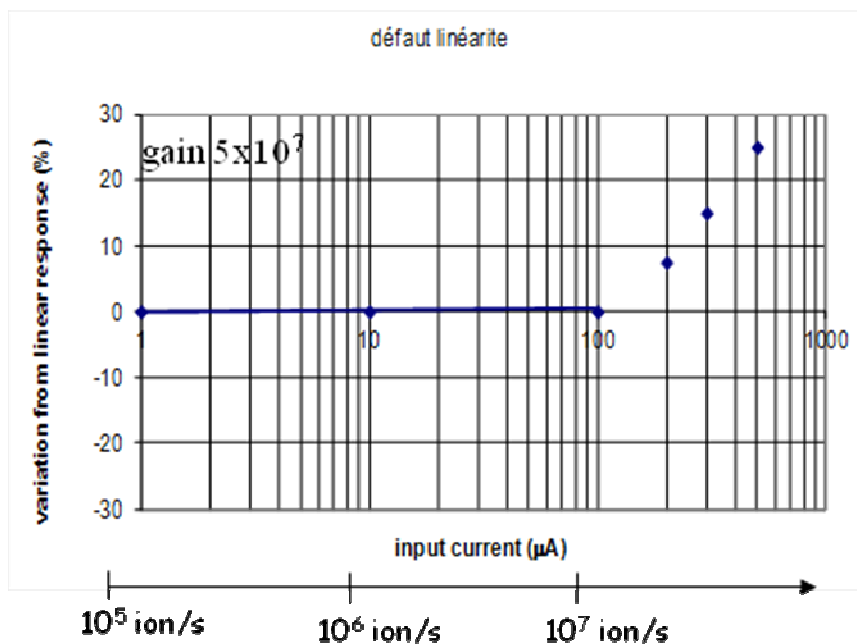
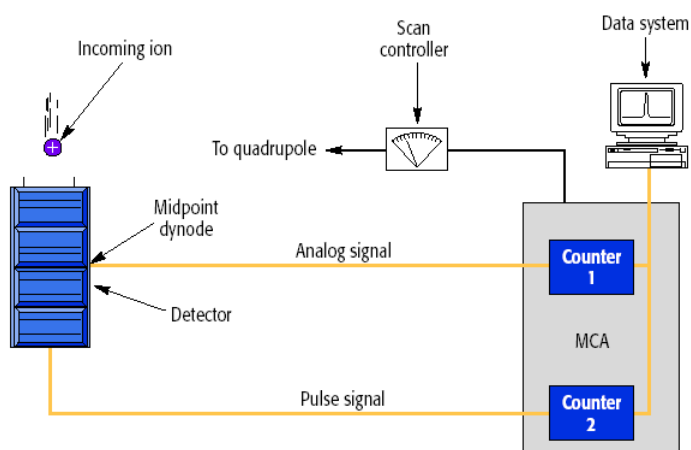


Figure V-4 : Pour un détecteur à dynodes discrètes (ETP) la linéarité est observée sur 2 ordres de grandeurs pour un flux d'ions allant de 10^5 à 10^7 ions/s.

Si l'on recherche une linéarité sur une gamme beaucoup plus importante, il faut recourir à des moyens judicieux. Nous en avons évoqués un dans le cas de la datation avec le ^{14}C en spectrométrie de masse par accélérateur (voir II-c). Un autre cas peut être souligné en ionisation par plasma (ICPMS), méthode qui est susceptible dans l'analyse de traces d'étudier des variations sur un grand nombre d'ordres de grandeur. Il est nécessaire d'utiliser le mode comptage pour les nombres d'ions faibles, le mode analogique pour les nombres plus importants et enfin la cage de Faraday pour les nombres les plus élevés. L'ensemble de ces données doivent être cohérentes. Il est possible par exemple d'utiliser deux détecteurs (1 cylindre de Faraday et un channeltron) ou le même détecteur mais dans des conditions judicieuses.



Le principe est décrit sur la figure V-5 avec un multiplicateur d'électrons à dynodes discrètes (34).

Pour un même flux d'ions incidents les signaux captés par la dynode centrale sont mesurés en mode analogique et ceux captés sur l'anode finale sont mesurés en mode comptage. Les flux d'ions les plus faibles nécessitent une amplification plus forte (comptage), les plus élevés (analogique) une amplification plus faible.

Figure V-5. Détecteur à deux étages utilisés en ICPMS permettant l'utilisation des modes analogique et comptage dans le cas d'une variation très grande du nombre d'ions étudiés.

Ainsi pour un même flux d'ions incidents une mesure en mode comptage et une mesure en mode analogique peuvent être réalisées permettant ainsi par leur région commune de normaliser les données et de couvrir un très grand domaine de variation (Fig. V-6).

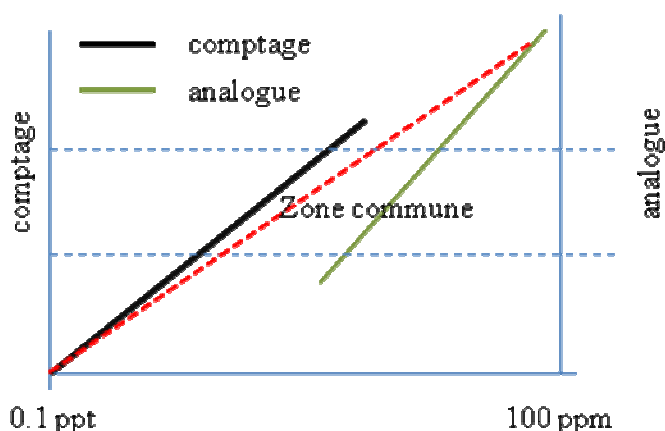


Figure V-6. Utilisation des modes comptage et analogique pour couvrir une variation sur neuf ordres de grandeur. La zone commune permet une normalisation des données issues des deux modes. Au dessus de 100 ppm, un cylindre de Faraday peut être utilisé conjointement avec le mode analogique. Le mode analogique permet de balayer de 0 à 10^6 ions/s, le mode analogique de 10^4 à 10^9 ions/s. D'après (34).

Il est également possible de réaliser la même opération en utilisant deux balayages du même faisceau incident. L'un sera réalisé en mode analogique avec des tensions de fonctionnement élevées, l'autre sera réalisé en mode comptage avec des tensions plus faibles.

Il existe actuellement des détecteurs à dynodes discrètes spécifiques pour l'ICPMS.

Caractéristiques temporelles, discrimination, effet de saturation :

Ces différents paramètres ont déjà été décrits et leurs effets commentés (III-3d, IV-d-3). Les performances d'un détecteur sont données par les fabricants dans des conditions particulières d'utilisation telles que l'adaptation optimum avec l'électronique en aval. Il devient actuellement très difficile avec les spectromètres de masse commerciaux d'étudier par exemple la forme d'une impulsion sortant du détecteur, son temps de montée, de descente... Le plus souvent on ne dispose pas sur ces appareils d'une source d'ions sure et stable et donc il est difficile de tester la réponse des détecteurs.

La seule chose que l'on peut mettre en évidence est la fin de vie du détecteur, avec la nécessité d'augmenter progressivement la tension de fonctionnement.

V-c) Les détecteurs hybrides et détecteurs spéciaux.

Les détecteurs hybrides ont été mis au point pour améliorer certaines propriétés : effets de saturation, informations sur la localisation spatiale des ions,.... Nous n'en décrivons que certains :

a) Détecteurs hybrides

Détecteur Daly

Ce détecteur, mis au point en 1960 (35A), permet de découpler la partie amplification électron-électron de la partie conversion des ions. Les ions positifs en sortie de l'analyseur sont attirés par une surface de conversion (-10 à -20 kV pour des ions positifs) et les électrons secondaires éjectés sont accélérés par la surface d'un matériau scintillateur (ou un écran fluorescent). Les photons émis par le scintillateur frappent alors la surface de conversion photon-électron du photomultiplicateur (dynodes discrètes).

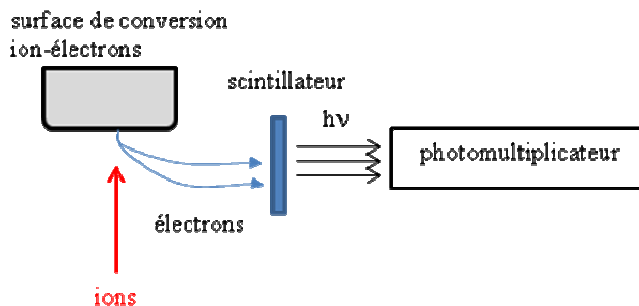
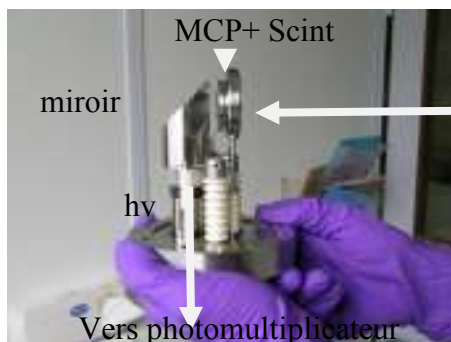


Figure V-7 Détecteur de Daly basé sur une conversion ion-électron, électron-photon, photon-électron et électron-électron.

L'avantage de ce détecteur est double. D'un part la surface de conversion ion-électron peut être grande avec peu d'influence de la position de l'impact des ions. D'autre part la partie photomultiplicateur peut être placée à l'extérieur du spectromètre de masse les photons pouvant traverser un hublot avant de l'atteindre. Le changement de photomultiplicateur en cas de perte de sensibilité est alors très facile à réaliser sans « casser » le vide dans le spectromètre.

La figure V-8 montre le détecteur utilisé sur un spectromètre de masse TOF-SIMS dédié à l'imagerie (© Alain Brunelle, ICSN) et utilisant la conversion ion $\rightarrow$ électrons (MCP) $\rightarrow$ photon (scintillateur) $\rightarrow$ électron (photomultiplicateur). Les cibles à la masse sont bombardées par des agrégats, les ions secondaires faiblement accélérés par 2kV (mesure des temps de vol) sont post-accelérés à 10kV (efficacité de détection) avant de frapper le détecteur.



ions

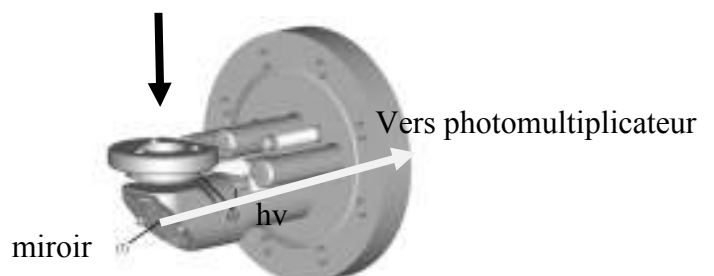


Fig. 8. Overview of the Secondary Ion Detector (SID) (scintillator support electrode) (2) (Cylinder head removed)

Figure V-8 Détecteur comprenant des galettes MCP, un scintillateur et un miroir de renvoi à 45° vers le photomultiplicateur du SIMS-TOF : photo de gauche (© Alain Brunelle), image de droite copyright IONTOF (GmbH)

Une version de ce type de détecteur type Daly a été développée pour les analyses en TOF (SIMS et MALDI) pour favoriser la dynamique et augmenter la gamme de masse. Pour des questions de résolution temporelle il paraît difficile de s'affranchir de la conversion ion-électron autre que celle offerte par une galette de micro-canaux (MCP). Une solution possible est l'utilisation d'une seule galette de micro-canaux (conversion ion-électron et électron-électron) de gain faible. En sortie le faisceau d'électrons est renvoyé après accélération sur la surface d'un scintillateur (Cd, plastique-polyvinyltoluène...) conduisant à l'émission de photons détectés à l'aide d'un photomultiplicateur. La surface des galettes de micro-canaux est en général élevée ($\varnothing$ 42 mm, par exemple) et la grande surface du scintillateur nécessite de refocaliser les photons avec une optique

Remarque : Bien que possible la conversion directe ion-photon s'est révélée très peu performante en particulier en terme de sensibilité avec des conversions avec des rendements < 0.5 photons/ion (35B). Bien que la comparaison avec la conversion ion-électron sur MCP soit plutôt avantageuse pour la détection des hautes masses (36) aucun détecteur n'a vu le jour sur ce principe. Toutefois, certains prototypes sont à l'étude (Wilman et al Rev. Sci. Inst, 2012, 83, 013304-1-4).

b) La conversion ion-ion et ion-électron

Nous l'avons noté déjà à plusieurs reprises (IV-d), le coefficient de conversion ion-électron décroît fortement avec la masse de l'ion via sa vitesse. Ce phénomène noté dès les premières études en MALDI vers les années 1990 (21-26) a donné lieu à des recherches sur les moyens d'améliorer l'efficacité de détection afin d'accéder au domaine des hautes masses (> 50 kDa). Le bombardement d'une surface solide par un ion poly-atomique tel celui créé par une source ESI ou MALDI produit beaucoup de particules secondaires. L'éjection d'électrons secondaires que nous avons vue en détail (chapitre IV) s'accompagne en particulier d'une éjection d'ions secondaires. Cette dernière est loin d'être négligeable et est à l'origine de la méthode SIMS (Secondary Ion Mass Spectrometry) applicable à l'étude des surfaces en général (métaux, semi-conducteurs) et particulièrement à celles de matériaux organiques (biomolécules, coupes de tissus...) (20). Il a été remarqué par un grand nombre d'auteurs (37-41) que l'émission d'ions secondaires de faible masse (1~130), en particulier ions négatifs, était plus efficace que celle d'électrons secondaires. Les ions secondaires peuvent être des ions H^- , I^- ... L'efficacité de l'émission d'ions secondaires par rapport à celle d'électrons secondaires est d'autant plus grande que la masse de l'ion incident était élevée. Chaque ion polyatomique éjecte au moins un ion secondaire, donc l'efficacité est de 100% en principe. Toutefois, les surfaces de conversion ion-ion peuvent ne pas être stables dans le temps (oxydation des métaux, adsorption de molécules d'eau sur la surface de CsI...).

La figure V-9 montre schématiquement le principe de ces détecteurs : les ions en sortie de l'analyseur frappent une surface de conversion produisant des ions secondaires positifs ou négatifs de faible masse. Ceux-ci sont accélérés par un potentiel repousseur ad hoc (V_s) et frappent à leur tour la face d'entrée d'une galette de micro-canaux créant des électrons secondaires qui seront amplifiés par le montage en chevron. Comme nous l'avons vu, l'efficacité de l'émission ion de basse masse-électron est très élevée. Au total, la grande efficacité de conversion à la fois ion haute masse-ion basse masse et ion basse masse-électron permet de mieux détecter les ions de haute masse.

On peut objecter que dans la mesure où différents ions secondaires de basse masse peuvent être éjectés, les temps de transits de la surface de conversion ion-ion vers la surface d'entrée de la galette MCP peuvent amener à une dispersion des temps de vol à mesurer. Typiquement, les temps de transit pour des ions de 1 à 100u s'étalent de quelques ns à quelques dizaines de ns alors que le temps de vol pour un ion de masse 10^5 Da accéléré par 20kV sur 1.5m est de

2.4×10^5 ns et les temps d'arrivées TOF de deux isotopes consécutifs diffèrent de quelques ns. Il est évident que le but recherché avec de tels détecteurs n'est pas de gagner en résolution mais uniquement de gagner en efficacité de détection pour les hautes masses moléculaires.

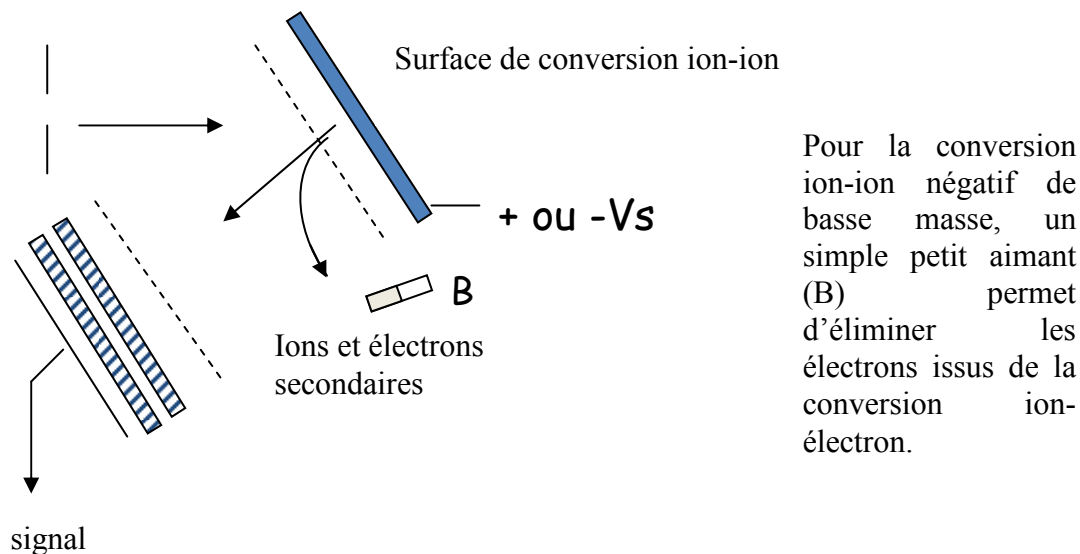


Figure V-9. Détecteur basé sur une conversion ion-ion, puis ion –électron et électron-électron.

Il est intéressant de noter qu'à l'époque de ces études sur les détecteurs utilisant la conversion ion-ion, les spectromètres de masse commerciaux ESI et MALDI-MS commençaient à peine à se développer et les laboratoires créaient, fabriquaient et mettaient en œuvre leurs propres appareillages. Il était alors possible de modifier un détecteur, de rajouter un étage de conversion, modifier la surface de conversion... Actuellement tout ceci devient impossible avec le recours qu'aux spectromètres de masse commerciaux. Bien que ceux-ci soient excellents, il devient impossible de changer par soi-même une configuration du système de détection.

Pour la détection de haute masse en MALDI-TOF, un détecteur commercial basé sur la conversion ion-ion a été mis au point (42). Ce détecteur est adaptable sur les appareils MALDI-TOF commerciaux et est dédié à l'étude des complexes de protéines uniquement en ion positif. Compte tenu que seule l'efficacité de détection des ions de haute masse est recherchée, la surface de conversion ion-ion est polarisée négativement (Figure V-10)

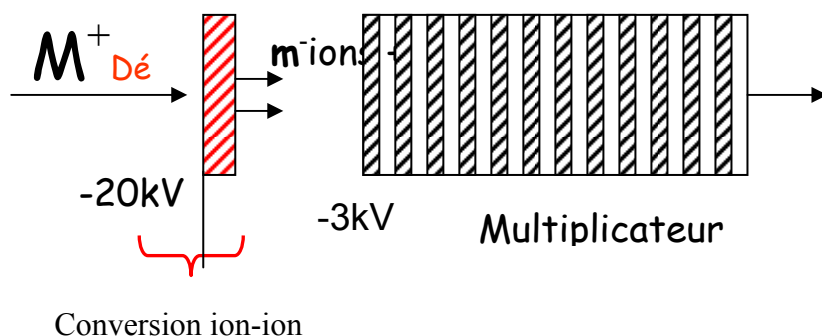


Figure V-10 : Détecteur commercial CovalX utilisant la conversion ion-ion (42).

Accélérés une première fois dans la source MALDI par 20 à 25 keV puis par 20 keV à l'approche de la surface de conversion ion-ion, les ions possèdent une énergie totale de 40 à 45 keV. Les ions secondaires négatifs de faible masse m^- sont attirés par la potentiel de la première dynode qui assurera la conversion ion basse masse-électrons. Chaque dynode est composée de lames métalliques parallèles (venetian blind ou store venetien) (voir Fig.III-10)

probablement recouvertes de composés permettant d'une part une conversion ion haute masse-ion basse masse et ion basse masse-électrons et électron-électron très efficaces. De tels détecteurs permettent de détecter des ions jusqu'à au moins 1.5 MDa.

c) Détecteurs à anodes multiples imagerie

Galettes MCP avec anodes multiples

Mis au point au début des années 2000, ce type de détecteur permettait de récupérer les signaux sur 4 anodes distinctes et donc de réduire des effets de saturation et d'augmenter le taux de comptage (43). Deux ions arrivant simultanément sur deux régions du détecteur pouvaient être séparés dès lors que les deux impulsions d'électrons tombaient sur deux anodes différentes. Sur une même anode ces deux ions n'auraient pu être distingués.

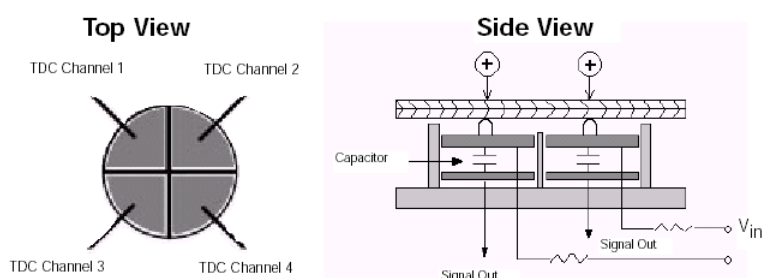


Fig. V-9. Montage d'un détecteur MCP avec 4 anodes (43).

Cette méthodologie s'est étendue avec l'utilisation d'un plus grand nombre d'anodes. Bourneau et al (31) ont décrit un détecteur MCP de diamètre 42 mm avec 256 anodes en Cu. Chaque anode étant couplée à son propre discriminateur à fraction constante (DFC) et convertisseur temps digitale (TDC).

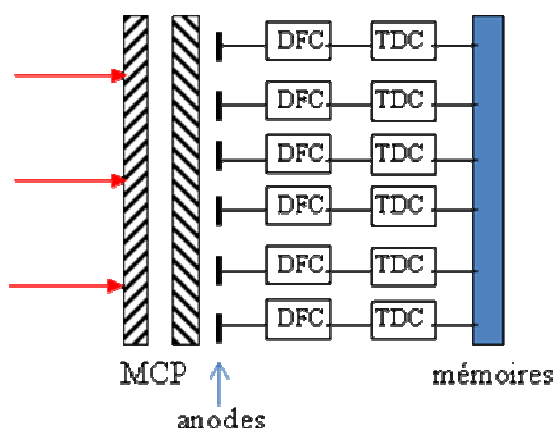


Fig. V-10 Ce type de détecteur (31) à anodes multiples (256) nécessite que chaque anode soit reliée à une électronique de mise en forme (DFC) et une pour la mesure des temps-de-vol (TDC). Ce type de détecteur permet de détecter un grand nombre d'ions touchant simultanément la première galette, mais comme les données sont spécifiques d'une anode, une image de la distribution des impacts peut être réalisée. Ces données d'imagerie sont très utiles pour mieux préciser la forme d'un faisceau d'ion.

Un détecteur MCP (en chevron) comportant 4 anodes, chacune étant reliée à un amplificateur, un DFC (Discriminateur Fraction Constante) et un TDC (Time to Digital Converter) est utilisé aussi en protéomique et métabolomique dans le spectromètre 5600 Triple TOF (Sciex). Il permet de travailler en mode comptage avec une résolution temporelle de 25 ps (1 ion/anode par impulsion d'extraction TOF), ce qui est bien adapté aux faibles flux d'ions MS et MS/MS et à l'approche quantitative dans la méthodologie SWATH (Sequential Window Acquisition of All Theoretical Fragment-Ion Spectra) pour laquelle tous les analytes produits

sont fragmentés (Gillet et al, Mol. Cell Proteomics , 2012, 11, 1–17 ; Roemmelt et al Anal. Chem. 2015, 87, 9294-9301, 2014,86, 11742).

Imagerie et détection

Mode microscope : le développement récent de l'imagerie par spectrométrie de masse et de ses nombreuses applications en biologie ont stimulés la mise au point de détecteurs. L'aspect détection dans une imagerie en mode microscope est beaucoup plus critique qu'en mode balayage. En effet, en mode microscope, l'ensemble de l'échantillon est irradié par des ions ou des photons et les ions secondaires éjectés de chaque point de l'échantillon doivent être transmis sans modification de trajectoire jusqu'au détecteur qui lui doit être capable dans les signaux délivrés de différencier les ions issus de régions très proches. Le détecteur de la figure V-10 permet ainsi de réaliser des images mais avec une résolution faible. Jungmann et al (44, 45) ont développé récemment un détecteur adapté au mode microscope permettant à partir d'un jeu de galettes de micro-canaux en chevron d'analyser spatialement les faisceaux d'électrons secondaires sur des anodes (256x256 ou 512x512) ou pixels de dimension $55 \times 55 \mu\text{m}^2$ (Fig. V-11). La réalisation de tels détecteurs à pixels (TimePix, mis au point au CERN) positionnés sur une puce situées après les galettes MCP permet l'analyse en termes de position et de temps-de-vol des ions, chaque pixel ayant son propre TDC. La comparaison avec l'analyse des données en sortie de galettes MCP (en mode comptage CFD-TDC ou en mode analogique ADC) et avec le détecteur à pixels montre que ce dernier est plus sensible d'un ordre de grandeur.

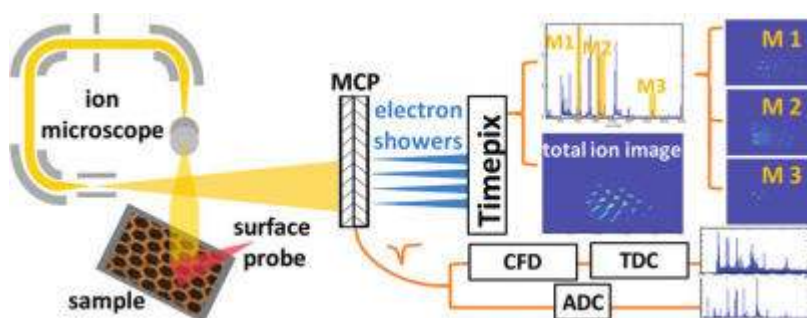


Figure V-11. Détecteur à pixels utilisé pour l'imagerie en mode microscope (44, 45)

Analyseur Andromède (S Della Negra IPN Orsay): Un spectromètre de masse utilisant l'émission ionique secondaire suite à l'impact d'agrégats ou de nanoparticules de forte énergie (MeV) est en cours de réalisation dans le but d'étudier localement des nano-domaines de matériaux de nature diverse (échantillons biologiques, astrophysiques, nano-objets...). La figure V-12 montre un schéma général de l'instrument de type micro-sonde. L'originalité de ce spectromètre est de réaliser suite à l'impact d'un agrégat (par exemple C_{60}^{2+} , Au_{400}^{4+}) sur une surface l'analyse des ions secondaires et des électrons co-éjectés de la région d'impact de dimension nanométrique (45-A, -b, -c). Il travaille donc événement par événement avec des rendements d'ionisation élevés (agrégats incidents) en localisant le point d'impact en particulier en utilisant un microscope électronique (EEM Electron Emission Microscope, fig. V-12). Les électrons éjectés de la cible sont détectés par deux galettes MCP en chevron, puis les électrons en sortie sont accélérés vers un écran phosphore, et les photons produits sont guidés par des fibres optiques vers une caméra digitale rapide. En parallèle et pour ce même impact les ions secondaires sont analysés en TOF via une détection par 3 MCP avec un réseau de 64 anodes, chacune étant relié à un discriminateur DFC et à un TDC.

La cartographie d'une cible est obtenue en rassemblant les résultats obtenus pour chaque impact. Cela permet en particulier d'étudier des co-localisation d'espèces moléculaires et une analyse locale de très nombreux matériaux (météorites, cellules...). Les résultats déjà obtenus sont très prometteurs et ce mode d'analyse de surface permettra également d'étudier les phénomènes fondamentaux de l'émission ionique secondaire.

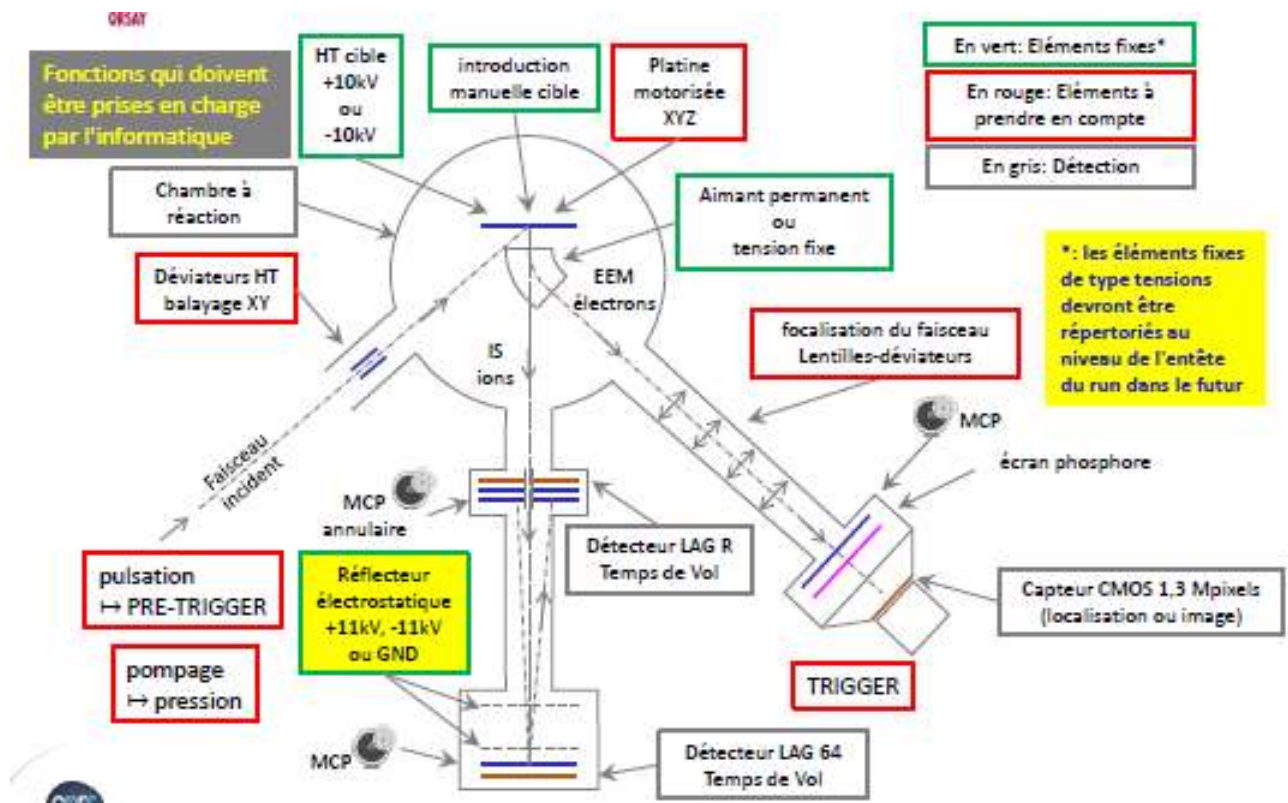


Figure V-12 : Spectromètre Andromède (© S Della Negra) permettant l'analyse de surfaces



Figure V-13 : détecteurs MCP à gauche (diamètre utile 27mm) et réseau de 64 anodes (2.18 x 2.18 mm²) à droite.

Les détecteurs utilisés dans les différentes configurations (microscope et microsonde) sont probablement les prototypes de ceux qui équiperont demain les spectromètres de masse dédiés à l'imagerie.

VI) LES DETECTEURS DE DEMAIN

Les détecteurs sont spécifiques de l'analyseur utilisé. La détection par courant induit est réservée aux analyseurs FTICR et Orbitrap pour lesquels les ions doivent être préservés dans le processus de détection. La détection par multiplicateurs d'électrons et par cylindre de Faraday sont les plus utilisées actuellement en spectrométrie de masse (quadripôle, piège ionique, temps de vol, magnétique) et pour une gamme très large d'applications.

Le rôle de la source, celui de l'analyseur et enfin celui du détecteur ne peuvent être séparés. Les problèmes se manifestent pour les molécules de haut poids moléculaire. La source ESI produit des ions d'états de charge élevés mais en FTICR et Orbitrap la gamme de m/z est limitée (<5000) car la durée de la période transitoire d'analyse est réduite par les imperfections de champs, les collisions ion-neutre et ion-ion... En MALDI, bien que l'analyseur TOF ne présente pas de limite théorique, le détecteur via la conversion ion-électron est la cause première de la limitation (IV-d), et la détection d'un ion doublement chargé $(M+2H)^{2+}$ est plus efficace qu'un ion simplement chargé $(M+H)^{+}$.

Les nouvelles voies qui sont explorées depuis quelques années visent à élargir les phénomènes physiques permettant une détection plus facile des ions. Comme pour les détecteurs utilisés actuellement, il est souvent impossible de séparer le composant physique de la détection de la composante électronique du signal et du traitement. Parmi les nouvelles voies encore du domaine de la recherche on peut distinguer :

- détection des ions par leur énergie cinétique par effet cryogénique,
- détection des ions fortement chargés par effet inductif,
- détection des ions à partir des propriétés mécaniques de nanomatériaux.

VI-a) Les détecteurs cryogéniques

La détection de photons en astronomie, RX et IR par exemple, est une tâche capitale car ils représentent la seule information que l'on puisse recueillir des différents objets de l'univers. L'énergie des photons est directement liée à leur fréquence ($E=h\nu$) et donc la détection de l'énergie de ceux-ci avec la meilleure résolution possible a toujours été un enjeu capital. Il en est de même en physique des particules. Pour ces raisons des détecteurs cryogéniques ont été développés. L'idée majeure est que la particule incidente cède son énergie au détecteur refroidi (à qq fractions de K) en donnant lieu à des excitations vibrationnelles (quantifiées dans un réseau cristallin sous la forme de phonons) dont le nombre est proportionnel à l'énergie déposée. Si le détecteur n'est pas refroidi, les phonons générés par l'absorption d'énergie seraient noyés dans les phonons d'origine thermique.

On peut rappeler que la détection d'un ion via la conversion ion-électron (multiplicateur d'électrons) n'est efficace que pour des vitesses $\gg 10^4$ m/s et que l'efficacité chute rapidement avec la masse moléculaire (ions de BSA 66 kDa accélérés par 30 keV ont une probabilité de 0.05 de créer un électron secondaire (48)). Dans le cas d'un détecteur cryogénique qui est sensible à l'énergie cinétique et non directement à la vitesse alors tous les ions quelque soit leur masse peuvent être détectés avec la même efficacité. Si la température du détecteur est suffisamment basse cette efficacité pourrait être de 100% pour tous les ions du spectre. La figure VI-1 résume schématiquement les énergies des processus élémentaires intervenant dans la détection de particules. Pour créer une paire ion-électron dans un détecteur à gaz il faut une énergie de ~ 20 eV, énergie bien inférieure à celle impliquée dans la conversion ion-électron mais très supérieure à l'énergie typique (quelques meV) des processus dans un détecteur cryogénique.

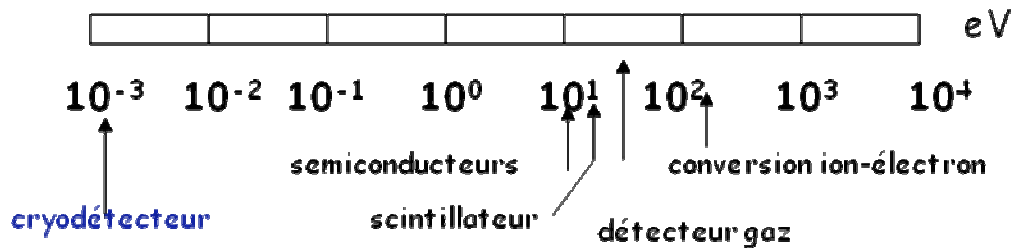
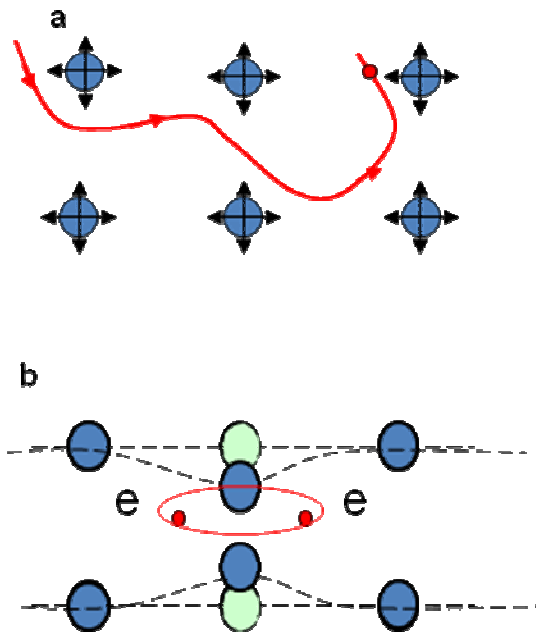


Figure VI-1. Ordres de grandeurs des énergies impliquées dans les processus élémentaires de détection.

Les détecteurs cryogéniques comportent deux familles qui diffèrent selon leur temps de réponse lié à l'atteinte ou non d'un équilibre thermique (48, 51): i) les détecteurs basés sur des jonctions supraconductrices à effet tunnel (STJ, superconducting tunnel junction) comme nous le verrons plus loin sont basées sur la séparation d'électrons qui préalablement existaient sous forme de paires de Cooper. Cette séparation est détectée rapidement par un courant tunnel ; ii) les microcalorimètres à électrons chauds, formés d'un film absorbant l'énergie de la particule incidente et un « thermomètre » très sensible (46,47). Comme toute mesure thermique, il nécessite un équilibre dont le temps caractéristique de montée et de redescente sont très élevés (plusieurs dizaines voire centaines de microsecondes). Le détecteur STJ étant plus rapide nous le décrirons avec plus de détails car pouvant potentiellement être plus adapté à la spectrométrie de masse.



Supraconductivité :

Dans un matériau conducteur (figure VI-2a), les électrons libres se déplacent attirés par les ions positifs formant le réseau cristallin et repoussés par les autres électrons. Les mouvements vibrationnelles (phonons) des ions amènent une diffusion des électrons ce qui est à l'origine de la résistance ohmique du conducteur. Quand la température augmente, la diffusion est plus élevée et la résistance augmente.

Dans un matériau supraconducteur à très basse température $T < 1$ K, la déformation du réseau d'ions positifs peut amener certains électrons à être attirés (interaction électron-phonon). Ces interactions peuvent surpasser la force de répulsion entre 2 électrons libres voisins et l'appariement de deux électrons formera une paire de Cooper (voir figure VI-2b).

Ces paires composées de 2 fermions forment des bosons qui n'obéissent plus au principe d'exclusion de Pauli. Toutes ces paires se condensent dans le même état quantique fondamental leur permettant de se déplacer sans résistance conduisant aux propriétés de supraconductivité.

Figure VI-2 Propriétés de supraconductivité. Le matériau non supraconducteur (a) et le matériau supraconducteur qui par interaction électron-phonon crée des paires de Cooper (b).

La figure VI-2 décrit les mécanismes responsables de la supraconductivité à basse température par rapport à simple conducteur à la température ambiante. L'énergie d'appariement de ces électrons est relativement faible ($\sim 10^{-3}$ eV) et donc un apport de peu d'énergie apporté par un ion dans ce type de matériau peut conduire à détruire des paires de Cooper. Donc un ion en sortie d'un analyseur possédant une énergie de quelques keV à quelques dizaines de keV (multichargés en ESI ou monochargés en MALDI) peut conduire dans ce matériau supraconducteur à la destruction de plusieurs millions de paires de Cooper donc au double en électrons individuels. La mise en évidence de cette destruction se fait par la mesure d'un courant tunnel (Fig. VI-3). Par un faible potentiel entre les deux supraconducteurs, les électrons libres créés par la rupture des paires de Cooper vont traverser le film isolant par effet tunnel créant un courant qui sera mesuré (effet Josephson). A chaque impact l'énergie incidente est convertie pour créer en proportion des électrons dont le courant est lié à la quantité d'énergie déposée. L'énergie minimum pour permettre la mise en évidence du courant est de ~ 100 eV ce qui est parfaitement compatible avec les énergies des ions créés et analysés en spectrométrie de masse.

Avantages : Donc l'efficacité de ce type de détecteur, sensible à l'énergie des ions, est de 100% et ce quelque soit la masse de l'ion et de plus il est possible de séparer les ions de même masse mais d'état de charge différents. Plus l'état de charge sera élevé et plus l'énergie de l'ion ($ze V_{acc}$) sera élevée et donc la hauteur du courant tunnel sera proportionnelle à la charge. Il devient possible alors de séparer MH^+ de $(2M+2H)^{2+}$. Les effets de saturation de détection avec les MCP observés en basse masse en particulier en MALDI n'existent plus avec le détecteur STJ. L'aspect quantitatif de l'intensité des signaux est très intéressant car seule la source d'ions avec des effets de suppression pondère le rendement d'ionisation aux quantités de molécules. Enfin ce détecteur est très sensible comme discuté ci-dessous. Des essais ont montré que le détecteur STJ pouvait être au moins sinon plus sensible pour la détection de protéine en comparaison de la coloration à l'Ag dans les gels d'électrophorèse (53).

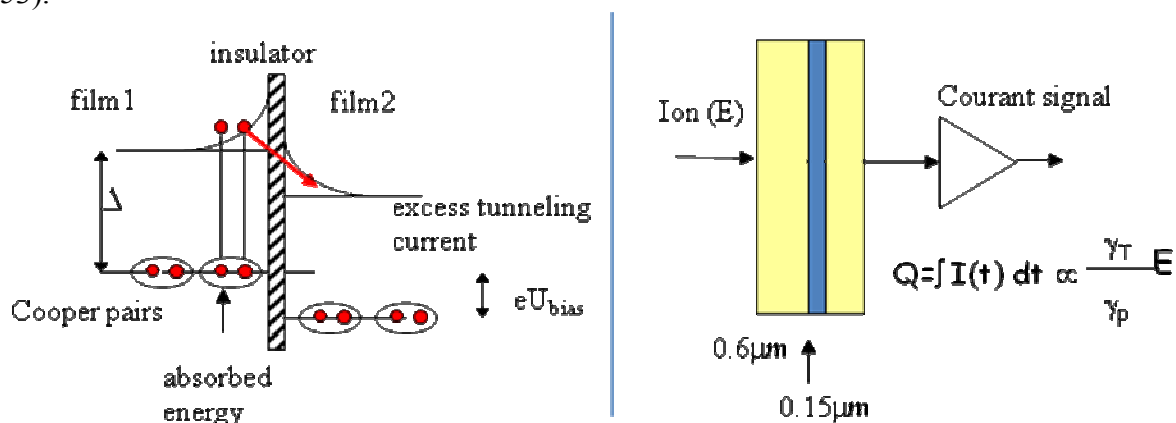


Figure VI-3 Image de gauche : mise en évidence de la perte de paires de Cooper dans le matériau supraconducteur (film 1, Nb) par passage d'électrons dans le second matériau supraconducteur (film 2) par effet tunnel à travers un isolant (Al_2O_3) de très faible épaisseur. Image de droite : mesure du signal du courant tunnel $I = (eE\gamma_T/D_{eff})\exp(-\gamma_p t)$ et de la quantité de charges Q générées par effet tunnel est liée directement à l'énergie E de l'ion et aux coefficient γ_T et γ_p taux de l'effet tunnel et taux de perte d'électrons (quasi-particules).

Inconvénients : le détecteur STJ est un détecteur plus lent en temps de réponse ($>> 100$ ns) qu'un détecteur classique (1-10 ns). Il n'est donc pas possible de travailler avec des flux élevé d'ions de même m/z . Le mode le plus adapté est celui où deux impacts simultanés sont

improbables c'est-à-dire pour des sources avec une production très faible d'ions : mauvais rendement ou très faible quantité d'analyte. Dans ce dernier cas, le détecteur est très sensible. Le temps de réponse élevé est également un inconvénient en MALDI-TOF car impliquant une résolution faible. De plus en mode linéaire il n'est pas possible d'optimiser l'extraction retardée sur une plage importante de valeurs de m/z .

Toutefois, le plus gros inconvénient reste la surface efficace de détection très faible $\sim 200 \times 200 \mu\text{m}^2$ mais également la nécessité des basses températures. En comparaison avec un multiplicateur d'électrons type MCP, la surface du détecteur STJ est $\sim 10^5$ fois plus faible. Ceci a pour conséquences de réussir parfaitement à aligner la source d'ions (52) et le détecteur avec une optique de focalisation très efficace. Des détecteurs composés d'un réseau de plusieurs dizaines à centaines de STJ ont été décrits (48, 54)

Un détecteur STJ a été développé commercialement il y a quelques années (), permettant à un certain nombre de laboratoires de montrer la faisabilité dans le domaine des hautes masses à la fois pour les biomolécules et pour les polymères de synthèse (52-55). La figure VI-4 montre un exemple de spectre MALDI-TOF obtenu pour la protéine IgG ; il est possible de tracer un spectre de masse pour un état de charge donné. Actuellement, ce détecteur n'est plus commercialisé probablement à cause des difficultés à l'implanter dans les spectromètres de masse actuellement présents sur le marché.

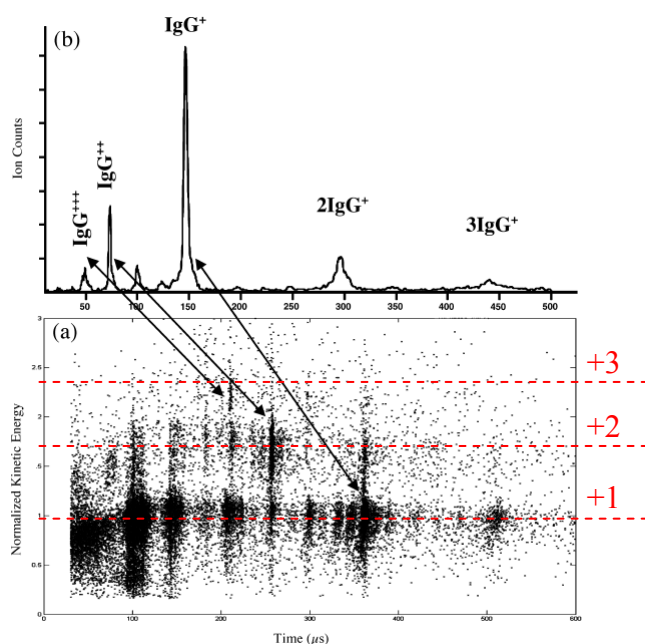


Figure VI-4

Spectre MALDI-TOF de l'immunoglobuline G (IgG) équipé d'un détecteur STJ avec une surface active de 0.2 mm^2 d'après (52).

Le spectre temps de vol du bas représente en ordonnée la hauteur du signal proportionnelle à l'énergie des ions. On peut noter que la 1^{ère} bande (ordonnée ~ 1) correspond aux ions monochargés. Par contre les signaux avec une hauteur 2 et 3 fois plus élevée correspondent aux ions doublement et triplement chargés. Chaque point représente un ion ayant frappé le détecteur.

En regroupant ces ponts par paquet on peut reconstruire le spectre de masse.

La nécessité de recourir à un cryostat ne facilite pas la diffusion de ces détecteurs. Il est probable que la mise au point de matériaux supraconducteurs à température plus élevée celle de l'azote liquide (-196°C) par exemple, compatibles avec la structure STJ et formant des réseaux de grande dimension (quelques cm^2) devraient relancer leur intérêt.

VI-b) Effets inductifs et détecteurs de charges

L'utilisation des effets inductifs en détection d'ion a été essentiellement associée aux analyseurs de type FTICR et plus récemment Orbitrap (paragraphe III-3b). Le principe étant de mettre en évidence la période ou fréquence d'un mouvement périodique des ions dans un

champ magnétique ou électrique. Dans le principe, l'effet d'induction de charge sur une surface détectrice (Fig.III-8) peut exister dès lors qu'un ion est en mouvement et donc être utilisé comme moyen de détection dans tous les autres spectromètres de masse. Ce type de détecteur nécessite de conserver l'intégrité de l'ion au cours de la mesure et donc de le caractériser en m/z avant une autre utilisation (spectroscopie de l'ion, fragmentation...).

Un des tout premiers prototypes, développés par Park et Callahan (56) est schématisé sur la figure VI-5. Il est composé de 3 grilles (90% de transmission, diamètre utile 2.54 cm) ; les 2 grilles extrêmes sont portées au même potentiel et blindent l'électrode centrale qui subit les variations de potentiel liée à l'effet inductif des ions qui s'approchent et puis s'éloignent. Le courant image induit, proportionnel à la charge de l'ion, est pré-amplifié par un transistor à effet de champ (FET, Fig. III-8).

Des spectres MALDI-TOF avec ce détecteur montrent des possibilités intéressantes avec une détection renforcée des ions multichargés (signal proportionnel à la charge) et des ions de plus forte masse. Toutefois, les caractéristiques temporelles de résolution sont des plus modestes et l'utilisation de grilles implique la perte d'ions par des collisions.

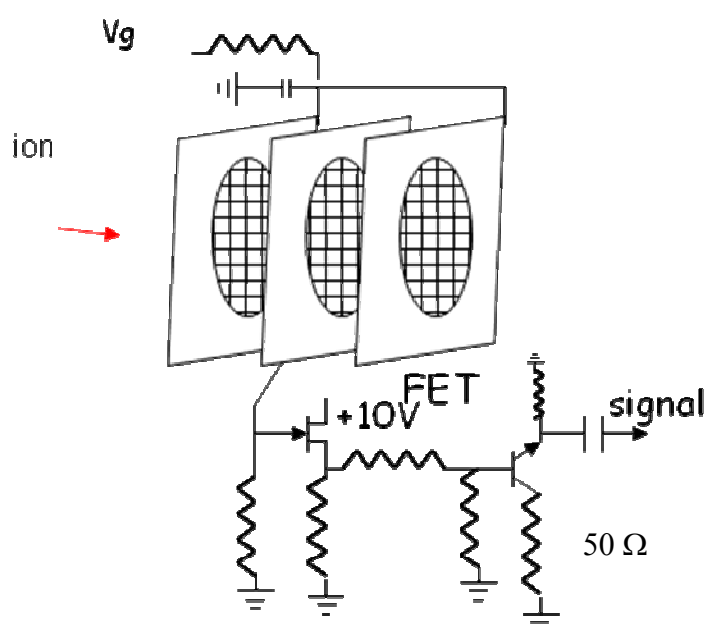


Figure VI-5. Détecteur à induction et électronique associée permettant la détection d'ions (56).

L'accès à l'information charge de l'ion est primordial en particulier en ESI. Pour une protéine dénaturée, le nombre de charge peut être estimé à une pour une masse de 1000 Da. Pour des masses de 100 à 1000 kDa des états de charge de 100 à 1000 peuvent être produits. Un autre détecteur à induction a été développé par le groupe de Benner pour mesurer la masse d'ions de DNA et virus créés dans une source ESI (57-59) par une analyse temps de vol. Le principe à priori simple de ce détecteur est résumé sur la figure VI-6a.

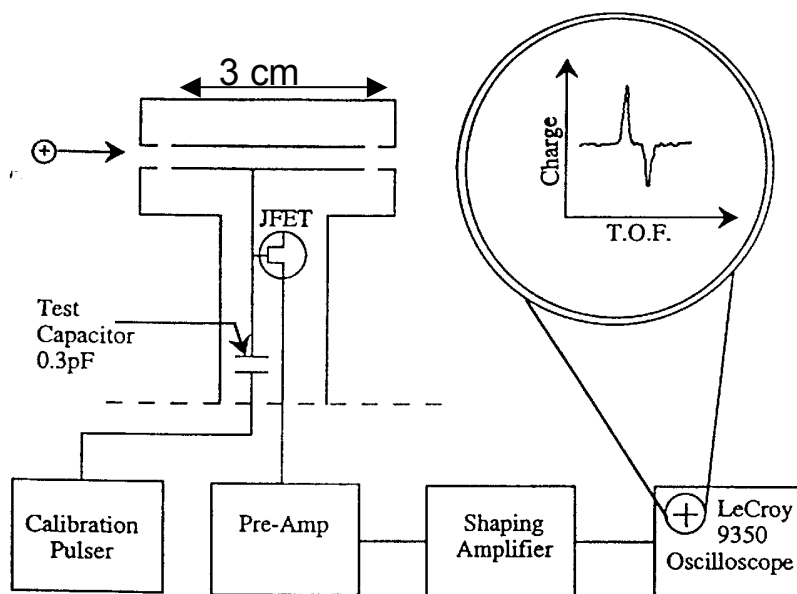
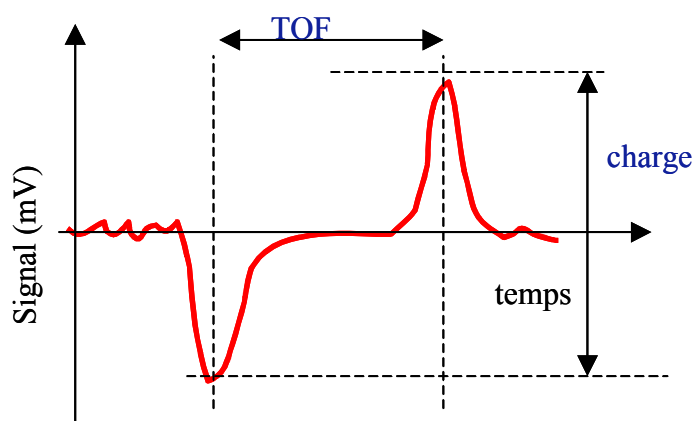


Figure VI-6a : détecteur de charges pour analyse TOF d'ions très fortement chargés (57). Le tube métallique central utilisé pour la détection est blindé par un tube extérieur à la masse.

Ce détecteur est formé d'un cylindre métallique central de ~ 3 cm de long et de ~ 6 mm de diamètre parfaitement centré sur l'axe de la source ESI. Un diaphragme en amont du tube limite l'angle solide de rentrée dans le tube et tel que tout ion pénétrant dans ce tube le traversera de part en part sans heurter les parois. Les charges induites (courant image III-3b) dans le tube par l'arrivée d'un ion sont à l'origine d'un signal qui est amplifié par un pré-amplificateur (faible bruit et sensible à la charge) et dérivé par un second amplificateur. La forme du signal indiquée sur la figure VI-6b traduit la variation du courant image sur le cylindre. Le signal est composé de deux impulsions, celle apparaissant aux temps courts correspond à la charge induite sur le cylindre par l'arrivée de l'ion et celle apparaissant aux



On peut remarquer que la différence de temps entre ces deux impulsions correspond au temps de passage de l'ion donc au temps de vol TOF. L'amplitude entre les deux impulsions n'est liée qu'à la charge induite donc à celle de l'ion.

Figure VI-6b. Forme du signal associé à la traversée du tube par l'ion.

temps plus long à la disparition de charges induites suite à la sortie de l'ion. Lorsque l'ion se déplace à l'intérieur du cylindre, il y a aucune variation du courant image (charge induite constante) et le signal est nul.

Pour étalonner l'ordonnée en termes de charges, un générateur d'impulsion calibrée est utilisé simulant le nombre de charges déposés à la surface du cylindre.

La connaissance du temps de vol de l'ion traversant le tube permet de remonter à la vitesse v_m des ions ($TOF=L / v_m$). L'énergie cinétique de l'ion $E_c=1/2 m v_m^2$ est égale à l'énergie totale des ions sortant de la cible, qui est la somme de l'énergie cinétique de l'ion suite à son entraînement dans l'expansion du jet ($1/2 m v_g^2$) et de l'énergie potentiel zeV_0 (V_0 étant le potentiel d'accélération des ions, le cylindre de mesure étant à la masse) :

$$zeV_0 = 1/2 m v_m^2 - 1/2 m v_g^2$$

La masse de l'ion peut alors être calculée par la formule :

$$m = 2zeV_0 / (v_m^2 - v_g^2)$$

En faisant varier le potentiel V_0 , la vitesse moyenne v_g peut être déterminée.

Avec ce type de détecteur permettant de déterminer tout à la fois, la charge et la masse de l'ion, il devient possible de déterminer pour une source ESI la distribution en masse, en charge et bien sûr en m/z . Les premières applications ont été effectuées sur des ADN simples et doubles brins (Schultz, 1997) et plus tard sur des virus intacts avec des mesures de masse au delà de 20 MDa et avec des états de charge de 400-1000 (59).

Ce type de détecteur appelé détecteur de charge est actuellement utilisé dans les études sur les macro-ions de très forte masse ($> \text{MDa}$) et avec un très grand nombre de charges. La figure VI-7 montre un exemple d'un diagramme 3D permettant de corréler les distributions en masse et en charge d'ions ESI d'un polymère de synthèse de poly(éthylène oxyde) de masse moyenne 7 MDa (60).

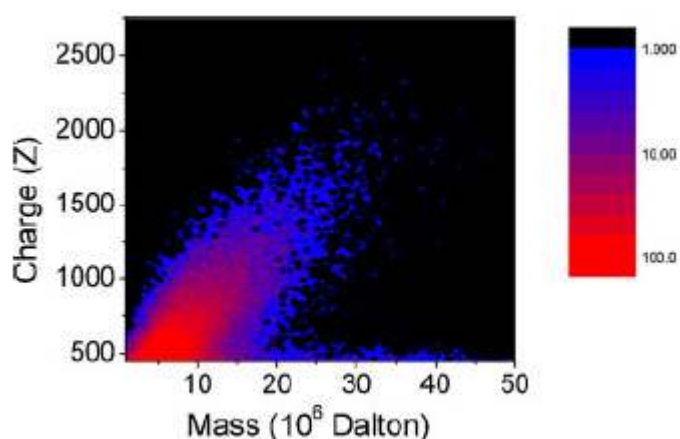
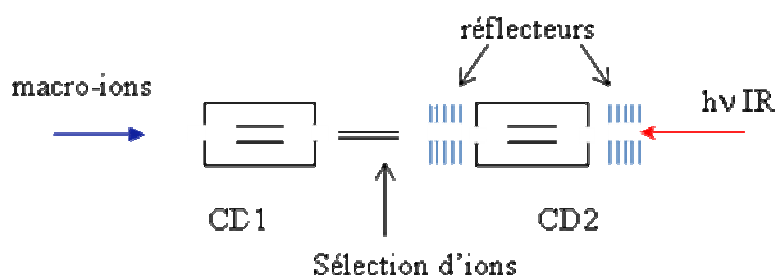


Figure VI-7
Répartition du nombre d'ions de POE pour un polymère de synthèse de masse moyenne 7MDa en fonction de la masse moléculaire et du nombre de charge produits par électrospray (Doussineau RCMS 2011).

Ce détecteur peut être un outil très intéressant et très précieux pour étudier la dissociation multi-photonique en IR d'ions de très forte masse. Dans l'étude de Doussineau et al (61) basée sur le dispositif, deux détecteurs de charge CD1 et CD2 sont utilisés (Figure VI-8). Le premier (CD1) permet par le contrôle de l'amplitude et de la durée du signal (voir VI-6b) de connaître les caractéristiques masse et charge des ions le traversant. Si cet ion est celui sélectionné pour une étude de dissociation, le dispositif de sélection d'ion le laisse passer sinon il est dévié.



L'ion sélectionné est ensuite piégé dans un mouvement d'aller retour entre deux réflecteurs électrostatiques avec un passage à travers le second détecteur de charge CD2 et irradié par un faisceau laser IR.

Figure VI-8. Utilisation de 2 détecteurs de charge pour l'étude de la dissociation par photon IR (Laser continu CO₂, 10.6 μ m) de macro-ions formés en ESI. Les tensions sur les réflecteurs sont appliquées lors du premier passage de l'ion dans le détecteur CD2 (61).

On peut donc en fonction du temps (exposition aux photons IR) à partir des variations du signal du détecteur CD2 connaître la variation de l'état de charge et celle de la masse de l'ion sélectionné. La figure VI-9 montre dans le cas d'ions d'ADN ($m_w=31.5$ MDa) sélectionnés avec 3750 charges, l'évolution de l'état de charge en fonction du temps d'irradiation IR.

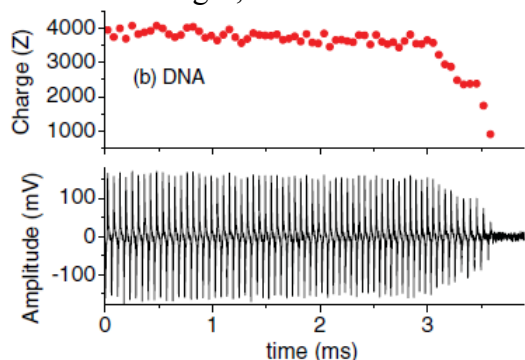


Fig. VI-9. L'état de charge (courbe rouge) d'ions ADN déterminé par l'amplitude du signal sur CD2 (courbe du bas) décroît faiblement puis plus fortement dans la gamme de temps de piégeage et d'irradiation par les photons IR. En fin de piégeage, au cours des derniers 500 μ s, l'état de charge et la masse de l'ion piégé décroissent fortement (61).

Après une période de chauffage, ~ 3 ms comme indiqué sur la figure VI-9, les ions se dissocient assez rapidement en 0.5 ms. Ce type de dispositif permet d'appréhender l'étude de grosses molécules (protéines, ADN, polymères de synthèse...) sous forme très chargées qui jusqu'ici n'avait pu être envisagée faute de moyen de détection.

Les mesures d'état de charge et de vitesse des ions ne sont pas d'une très grande précision pour ce type de détecteur. Jarrold et son équipe ont proposé certaines améliorations (62, 63). Un simple système de 2 détecteur de charge comme ceux décrits plus haut et séparés par une accélération pulsée (et contrôlée) des ions a permis de mieux décrire les ions produits en ESI et les mécanismes complexes de dissociation des gouttelettes (62). L'autre amélioration consiste à associer en ligne 22 de ces détecteurs répartis en deux groupes se suivant. Chaque groupe opère à un potentiel donné (63) minimisant les effets de distribution de vitesse dans la source ESI décrits précédemment. Les performances sont telles que la sensibilité en termes de charges est divisée par un facteur 2.5.

Ces détecteurs de charge présentent donc un très fort potentiel. Ils servent à la fois de détecteur et en même temps d'analyseur. Le coût est donc très modéré. Toutefois, il faut bien noter que leur domaine d'application est essentiellement celui des très gros ions possédant une masse et un nombre de charges élevés. De plus, ce détecteur ne peut fonctionner que pour un ion unique. L'utilisation de source ESI très intense est donc exclue. Récemment la détection de la distribution de procapsides de bactériophages P22 au dessus de 20MDa a été reporté par Keifer et al (RCMS, 2014, 28, 483-488)

Un détecteur de charge avec effet inductif a également été utilisé en MALDI par Chen et al (64) pour l'étude de mélanges d'oligonucléotides de masse moyenne (<20 kDa). La mesure combinée avec un détecteur MCP montre la difficulté de la détection par multiplicateurs d'électrons dans le cas d'un mélange de composés de masses moléculaires très différentes.

Une autre approche en MALDI pour la détection de charge consiste à générer des ions directement dans un piège ionique (65). L'électrode annulaire qui porte le dépôt MALDI (Fig. VI-10) est soumise à un potentiel RF 2000Vp-p dans une large gamme de fréquence 1-100 kHz. Les électrodes chapeaux sont au potentiel de la terre. Le tir laser synchronisé avec la

tension RF par un déphasage ad hoc permet de sélectionner la polarité des ions pour leur piégeage. Le détecteur de charge, simple plaque métallique est positionnée sur une des électrodes chapeau permet de collecter le courant image induit par les ions (65).

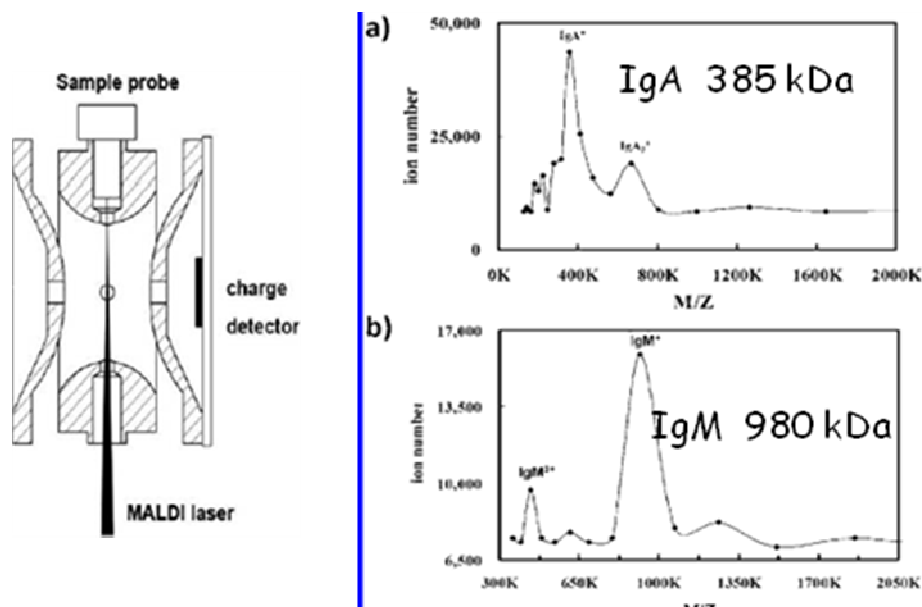


Figure VI-10. Piège ionique (gauche) et spectres MALDI de deux immunoglobulines (droite) d'après (65).

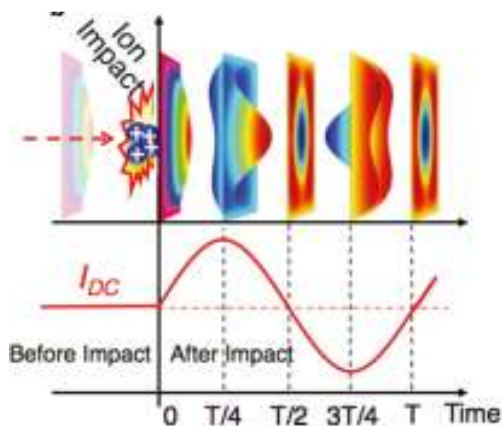
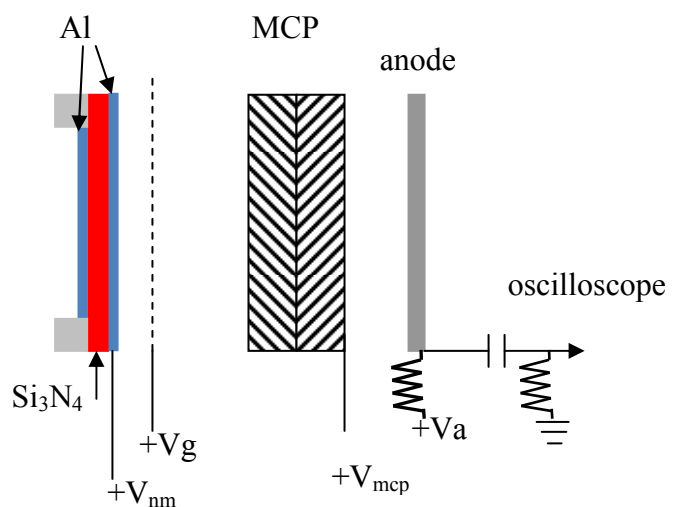
VI-c) Détection d'ions et nano-matériaux

Les nanomatériaux ont prouvés depuis quelques années leur potentiel pour conduire à des nouvelles propriétés ayant des applications importantes dans différents domaines (électronique, médical...). Le domaine de la détection des ions en spectrométrie de masse n'échappe pas à la règle mais les applications ne sont peut-être pas encore pour demain en comparaison de leur utilisation en électrochimie et micro-fluidique pour la détection de nombreux analytes (66).

Les nano-objets sont à l'échelle du nanomètre et peuvent être assimilable à des molécules biologiques de haut poids moléculaires telles celles que l'on produit sous forme d'ions dans les sources ESI et MALDI. De ce fait la rencontre d'un ion avec un nanomatériau va créer un effet plutôt mécanique dont la mise en évidence sera utilisée pour la détection.

Le seul exemple à notre connaissance d'application au domaine de la spectrométrie de masse a été développé très récemment par Park et al (67) à partir d'une nanomembrane en Si_3N_4 de 46 nm d'épaisseur mais de relativement grande surface ($5 \times 5 \text{ mm}^2$) recouverte sur les deux faces d'un film très mince d'Al (13 nm). Le principe de fonctionnement est le suivant (Fig. VI-11). Sous l'impact d'un ion ou d'un paquet d'ions, cette nanomembrane va se déformer et ensuite osciller jusqu'à amortissement complet. Une grille conductrice très proche de cette membrane et polarisée électriquement extrait par effet de champ des électrons du dépôt métallique recouvrant la nanomembrane. Le courant d'électrons est d'autant plus élevé que la membrane se déplace vers la grille (augmentation du champ électrique) et d'autant plus faible qu'elle s'en éloigne (diminution du champ électrique). Des galettes de microcanaux en chevron détectent ce courant qui a traversé la grille, synchronisé avec l'arrivée de l'ion et modulé par les oscillations de la nanomembrane.

Figure VI-11. Principe du détecteur d'ions par modulation d'émission électronique de champ (ci-contre) à partir d'une nanomembrane. Les oscillations de courant (ci-dessous) sont corrélées aux oscillations mécaniques de la membrane provoquées par des effets thermomécaniques liés à l'absorption d'énergie cinétique de l'ion (d'après 67).



Un exemple de spectre obtenu en utilisant ce détecteur sur un appareil MALDI-TOF commercial dans le cas d'un mélange équimolaire de 3 protéines (insuline, BSA et IgG) est montré sur la figure VI-12.

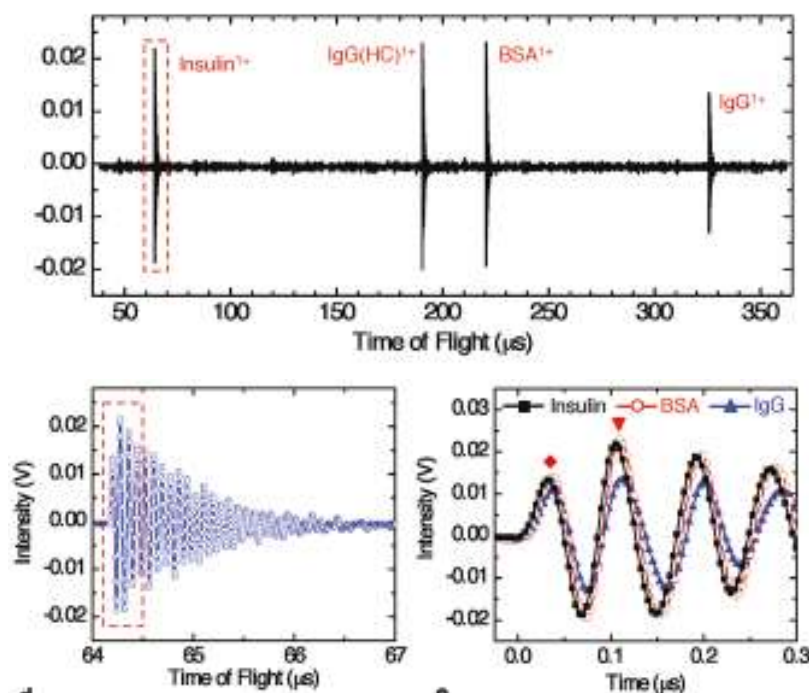


Figure VI-12. En haut, spectre de masse MALDI-TOF avec en ordonnée la réponse du détecteur à nanomembrane du mélange de protéines. En bas à gauche, détails du signal obtenu pour l'insuline (+1) et à droite superposition des signaux pour les trois protéines montrant que les oscillations en temps et amplitude sont peu dépendantes de la masse des ions (67).

Comme l'indique la figure VI-12, les signaux sont relativement identiques quelque soit la masse de l'ion ce qui pourrait indiquer que ce détecteur n'a pas de limite en masse et présente la même sensibilité pour tous les ions. Les variations de signaux électroniques sont assez complexes. Cela provient du fait qu'une membrane tendue comme celle en nanomatériau possède des modes propres de vibration (67). Le signal résulte de la variation de position de la membrane qui est le produit de la superposition des différents modes de vibration. La transformée de Fourier du signal permet de montrer que certains modes sont plus excités que d'autres (67).

Pour ce détecteur les effets d'endommagement par l'irradiation ne sont pas mentionnés. Un avantage est la détection d'un ion via son énergie cinétique qui est en principe identique pour un même état de charge et donc peu de discrimination est attendue en fonction de la masse. Par contre le temps de réponse très long sur plusieurs μs est un facteur très gênant lorsque dans l'étude d'un mélange complexe, des espèces ioniques sont de rapports m/z très proches.

D'autres détecteurs à base de nanomatériaux, nanotubes, ont été proposés mais qui ne sont actuellement pas directement applicables en spectrométrie de masse (68, 69) mais qui pourraient jouer un rôle dans quelques années dans la détection de particules neutres. Un premier exemple concerne un nanotube de carbone de masse m_{eff} qui possède une fréquence

de résonance mécanique propre ν_0 qui se modifie de $\delta\nu_0$ dès qu'un dépôt de masse δm s'adsorbe à sa surface par modification de la masse totale $\delta m = 2m_{\text{eff}} \delta\nu_0 / \nu_0$ (). Ce principe est équivalent à celui utilisé pour mesurer l'épaisseur de dépôts métalliques, déposés sous vide, à l'aide d'un cristal piézoélectrique. Toutefois, l'utilisation d'un nanotube unique (diamètre 1nm, longueur ~quelques μm) de très faible poids (~attogrammes !) ne présente qu'une surface de collection très faible. Par contre lors de la détection d'atomes de Cr évaporé sous vide une très grande sensibilité est atteinte : 25 zg à la température ambiante et 1.4 zg en refroidissant le nanotube à 5K. Rappelons qu'un zeptogramme représente 10^{-21} g et que la masse d'un atome de Cr est de $\sim 8.6 \times 10^{-23}$ g, le détecteur peut donc mettre en évidence 15 atomes de Cr adsorbés. On peut bien évidemment concevoir une application pour la détection des fragments neutres de très faible énergie dans un spectromètre de masse. On peut aussi imaginer que l'adsorption puisse impliquer des ions de très faible énergie. Les très faibles dimensions de ce détecteur et le coefficient de piégeage sur la surface du nanotube pouvant être très faible sont des inconvénients majeurs. On peut imaginer regrouper en réseau un très grand nombre de ces nanotubes pour atteindre des surfaces de quelques cm^2 compatibles avec la taille des détecteurs actuels et de travailler à basse température. Toutefois, le nettoyage des nanotubes et leur fragilité reste encore un sujet en suspend.

Le second exemple utilise également l'effet de résonance mécanique d'un nanotube de carbone mais en utilisant l'effet transistor à un électron (SET Single-Electron Transistor) de ces nanotubes (69). Il est développé dans le but de réaliser des spectromètres de masse miniatures. De sensibilité voisine que le premier exemple, il reste encore beaucoup de travaux à réaliser pour utiliser des nanomatériaux en routine pour détecter des ions en spectrométrie de masse.

VII CONCLUSION

Les grandes lignes concernant les détecteurs ont été tracées. L'importance du détecteur et de l'électronique qui lui est associée participent aux performances du spectromètre de masse au même titre que la source d'ions, l'analyseur et le système de vide.

Les détecteurs les plus utilisés aujourd'hui sont encore les multiplicateurs d'électrons et aussi pour certaines applications la mesure de courant par un cylindre de Faraday. Les multiplicateurs d'électron (dynodes discrètes ou continues) sont bien adaptés à la plupart des applications dans le domaine des ions de faible et moyenne masse mais s'avèrent moins performant aux masses élevées (protéines > 50 kDa) en particulier lorsque le nombre de charges est faible (MALDI). La conversion ion-électron est alors le paramètre essentiel. Le coefficient de conversion présente l'inconvénient de diminuer fortement lorsque la vitesse de l'ion est faible, c'est-à-dire lorsque la masse augmente. Ceci peut-être critique en MALDI

dans l'efficacité de détection intervenant dans la hauteur du signal (ions peu chargés) mais un peu moins en ESI (ions fortement chargés).

Dans la détection par effet inductif, le détecteur est inclus dans l'analyseur (FTICR, Orbitrap) et la simplicité du processus physique de courant-image est contrebalancé par une électronique d'amplification et un logiciel de traitement qui sont responsables en grande partie de la qualité des signaux. La limitation pour l'analyse des ions de hautes masses n'est pas liée au détecteur mais plutôt à une limitation physique dans la cellule pendant un temps élevé.

L'utilisation de l'amplitude du signal comme indicateur de la quantité d'ions (voire de molécule dans la source) reste encore un défi majeur pour les générations de chercheurs à venir.

Les nouvelles voies que nous avons décrites à partir de nouveaux effets (détecteur cryogénique, effet inductif avec mesure de la charge, effets thermomécaniques avec les nanomatériaux) ne sont pas actuellement directement utilisables dans un spectromètre classique. Toutefois, détecter un ion à partir de la mesure de son énergie cinétique fera que tous les ions produits dans la source seront détectés avec la même efficacité de 100% et séparés suivant leur état de charge. On peut rêver dans un futur proche de disposer d'un détecteur qui nous renseigne sur d'autres paramètres des ions que le fameux m/z actuel comme la distribution d'états de charge, l'énergie interne, régions de repliements,...

Remerciements:

Merci à mes amis et collègues Alain Brunelle (ICSN-Gif) et Serge Della Negra (IPN-Orsay) pour les discussions toujours très riches autour de l'instrumentation et en particulier les détecteurs d'ions et les électroniques associées. Merci également à Quentin Enjalbert (Sciex) pour les informations sur le système de comptage utilisé sur le Triple-TOF 5600 (mode SWATH)

Quelques constructeurs et fournisseurs de détecteurs utilisés en spectrométrie de masse (liste non exhaustive) :

- Burle (Photonics Industry & Science) : <http://www.burle.com>, <https://www.photonis.com>: channeltron, galettes MCP
- EI-Mul : <http://www.el-mul.com>, différents types de détecteurs avec électronique associée, couplage MCP avec écran phosphore
- De Tec: <http://www.detechinc.com/> : channeltron EM
- Kore TECHNOLOGIES/ <http://www.kore.co.uk>, détecteurs MCP avec électronique associée
- ETP : <http://www.etp-ms.com>, détecteurs pour GC-MS, ICP-MS, TOF (non MCP)
- Hamamatsu : <https://www.hamamatsu.com> : tous les types de détecteurs, tutoriaux très intéressants
- Surface Concept : <http://www.surfaceconcept.com> , MCP pour imagerie ou non, multi-anode et électroniques associées

Références

- (1) Jürgen H. Gross « Mass Spectrometry », edited by Springer, 2011
- (2) K Birkinshaw, D.P. Langstaff, The ideal détecteur, Rapid Comm. Mass Spectrom. (1996), 10, 1675-1677
- (3) D.W Koppenaal, C. J Barinaga, M B Denton, R.P. Sperline, G.M. Hietje, G.D. Schilling, F.J. Andrade, J.H. Barnes, MS detectors, Anal. Chem. ,2005, 77, 418A-42AA
- (4) - Spectrométrie de masse par accélérateur : datation par le radiocarbone
(4A)- Wild E.M., Kutschera W., Spectrométrie de masse par accélérateur : datation par le radiocarbone :Pour la Science (mars 2012) : « l’Egypte ancienne à l’aune du radiocarbone », E.M. Wild et W. Kutschera
(4B) Pour tout renseignement sur le spectromètre ARTEMIS du CEA Saclay: Dr. C . Moreau (christophe-r.moreau@cea.fr)

Références cylindre de Faraday

- (5) D Kucеровsky and Z Kucеровsky , Analysis of the dynamic Faraday cup, J. Phys. D: Appl. Phys. **36** (2003) 2407–2416
- (6) A.K. Knight, G.M. Hieftje , A.K. Knight, R.P. Sperline , E. Young , C.J. Barinaga,D.W. Koppenaal, M.B. Denton, The development of a micro-Faraday array for ion detection, International Journal of Mass Spectrometry 215 (2002) 131–139
- (7) C.A Bower et al, Microfabrication of fine-pitch high aspect ratio Faraday cup arrays in silicon, Sensors and Actuators A, (2007), 137, 296-301
- (8) Bahr U., Lautz R.C., Strupat K., Schurenberg M., Hillenkamp F., A charge detector for time-of-flight mass analysis of high mass ions produced by matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI), Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc., 1996, 153, 9-21

Références: detection en FTICR-Orbitrap

- (9) Voir cours général sur la technique FTICR de Guillaume Van der Rest sur le site : <http://www.dcmr.polytechnique.fr/~gvdr/cours/fticr.html>

Effets d’une charge électrique mobile sur un conducteur métallique:

- (10) Shockley W., Currents to conductors induced by a moving point charge, 1938, J. Appl. Phys, 635-636; à voir également le théorème de Shockley-Ramo qui indique qu’une particule chargée de charge q et de vitesse v induit un courant électrique instantané $i=qvE$, E étant la composante du champ électrique dans la direction de v .
- (11a) Comisarow M.B., Signal modeling for ion cyclotron resonance, J. Chem. Phys. 1977, 69(9), 4097-4104

Les différents aspects FTICR: excitation et détection : généralités et tutoriels

- (11b)- A.G. Marshall, C. L. Hendrickson, G.S. Jackson, Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry: A primer. Mass Spectrom. Rev. 1999, 17, 14-35
- (12)- A.G. Marshall, C.L. Hendrickson, Fourier transform Ion cyclotron resonance detection: principles and experimental configurations, Int.J. Mass Spectrom, 2002, 215, 59-75
- (13)- Xian F., Hendrickson C.L., Marshall A.G., High resolution mass spectrometry, Anal. Chem. 2012, 84, 708-719

- (15)- Mathur, R., Knepper R.W., O'Connor P.B., A low-Noise, wideband Preamplifier for a Fourier-Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometer, J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2007, 18, 2233-2241

Détecteurs à multiplicateur d'électrons

- (16)- Voir le site ci-dessous pour l'histoire du photomultiplicateur :

http://sales.hamamatsu.com/assets/pdf/catsandguides/PMT_handbook_v3aE.pdf

- Bien souvent les constructeurs de multiplicateurs d'électrons fournissent des documents sur la détection des ions, le montage, les tensions à appliquer, les principales propriétés telles le gain, l'efficacité, la linéarité... consultables sur leur site internet.

- Il est difficile de fournir une liste exclusive de fabricants de détecteurs basés sur les multiplicateurs d'électrons à dynodes discrètes et à dynodes continues (channeltron, galettes de microcanaux). En voici, toutefois, quelques uns dont le site internet est consultable : Burle, Hamamatsu, ETP, Tectra, Photonis, SurfaceConcept, EI-Mul Technologies, NanoSciences Corporation... Ils sont le plus souvent les fournisseurs des grands constructeurs de spectromètres de masse. Il n'est pas très facile avec un spectromètre commerciale de connaître les détecteurs utilisés; aussi on peut apprendre beaucoup en suivant les opérations de maintenance.

- (17)- J.L. Wiza, Microchannel plate detectors, Nucl. Instrum. Methods 1979, 162, 587-601

- (18)- Fraser G.W., The ion detection efficiency of microchannel plates (MCP), Int. J. Mass Spectrom. 2002, 215, 13-30

- (19)- Vorm O., Roepstorff P., Detector bias gating for improved detector response and calibration in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, J. Mass Spectrom. (1996), 31, 351-356

Conversion ion-électrons:

- (20)- Benninghoven A., Ion-Induced Electron Emission in "Secondary Ion Mass Spectrometry", Edited by A. Benninghoven, F.G. Rüdenauer, H.H. Werner, 1987, Wiley InterScience Chemical Analysis vol 80

- (21)-Geno P., MacFarlane R.D., Secondary electron emission induced by impact of low-velocity molecular ions on a microchannel plate, Int.J; Mass Spectrom. Ion Processes (1989), 92, 195-210

- (22)-Brunelle A., Chaurand P., Della-Negra S., Le Beyec Y., Secondary Electron emission, yields from CsI surface under impact of large molecules at low velocity (5×10^3 - 7×10^4 ms⁻¹), Rapid Comm. Mass Spectrom. 1997, 11, 353-362

- (23)- Brunelle A., Chaurand P., Della-Negra S., LeBeyec Y., Baptista G.B., Surface secondary electron and secondary ion emission by large molecular ion impacts, Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc. , 1993, 126, 65-73

- (24)-Wesmacott G., Zhong F., Franck M., Friedrich S., Labov S., Benner W.H, Investigating ion-surface collisions with a niobium superconducting tunnel junction detector in a time-of-flight mass spectrometer Rapid Comm. Mass Spectrom. 2000, 14, 600-607

- (25)- Le Beyec Y., Cluster impact at keV and MeV energies: secondary emission phenomena, Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc, (1998), 174, 101-117

- (26)- Chen X., Westphall M.S., Smith L.M., Mass Spectrometric Analysis of DNA Mixtures: Instrumental Effects Responsible for Decreased Sensitivity with Increasing MassAnal. Chem. 2003, 5944-595

- (27)-Axelsson J. , Parilis E.S., Reimann C.T., Sullivan P., Sundqvist B.U.R ,Electron emission from conducting surfaces impacted by multiply-charged polyatomic ions, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 101 (1995) 343-356

- (28)- Xu Y., K. Bae Y., J. Beuhler R., Friedman L, Secondary Electron Analysis of Polymeric Ions Generated by an Electrospray Ion Source, J. Phys. Chem. 1993,97, 11883-11886

- (29)- Axelsson J., Scrivener E., Haddleton D.M, Derrick P.J., Mass Discrimination Effects in an Ion Detector and Other Causes for Shifts in Polymer Mass Distributions Measured by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry, *Macromolecules*, (1996), 29 (27), 8875–8882
- (30)- Joelle Guittard these Paris VI (1997)
- (31)- Bouneau, S, Cohen P., Della-Negra S., Jacquet D., Le Beyec Y., Le Bris J., OPautrat M., Sellem R., 256-anode channel plate device for simultaneous ion detection in time of flight measurements, *Rev. Sci. Instrum.*, 2003, 74(1), 57-67
- (32)- Westmacott G. , Ens W., Hillenkamp F., Dreisewerd K., Schürenberg M., The influence of laser fluence on ion yield in matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry, *Int. J. Mass Spectrom.* (2002), 221, 67–81
- (33)- Conversion analogique –numérique et numérique-analogique : un très grand nombre de sites internet présentent des cours d'électronique (universités, grandes écoles....) sur cet aspect liés au traitement des signaux. Voir par exemple cours d'Olivier Français version pdf sur: [http://www.esiee.fr/enseignement/](http://www.esiee.fr/enseignement/version_pdf/VII_CAN.pdf) version_pdf/VII_CAN.pdf
- (34)- Thomas R., A beginner's guide to ICP-MS Part X-Detectors, *Spectroscopy*, 2002, 17 (4), 34-39.
- (35A)- Daly, Scintillation type mass spectrometer ion detector, *Rev. Sci. Instr.*, 31(3), 264-267
- (35B)- Sullivan P. A., Axelsson J, Sundqvist B. U. R., Light emission from impacts of energetic proteins on surfaces and a light emission detector for mass spectrometry, *Rapid Comm. Mass Spectrom.* 1995, 9, 377-382
- (36)- Dubois F., Knockenmuss R., Zenobi R., Brunelle A., Deprun C., Le Beyec Y., A comparison between ion-to-photon and microchannel plate detectors, *Rapid Comm. Mass Spectrom.* 1999, 13, 786-791

Conversion ion-ion

- (37)- Spengler B., Kirsch D., Kaufmann R., Karas M., Hillenkamp F., and Giessmann U, The detection of large molecules in matrix-assisted UV-laser desorption, *Rapid Comm. Mass Spectrom.*, 1990, 4, 301-305
- (38)- Kaufmann R., Kirsch D., Rood H.A, Spengler B., Secondary-ion generation from large keV molecular primary ions incident on a stainless-steel dynode, *Rapid Comm. Mass Spectrom.*, 1992, 6, 98-104
- (39)- Brunelle A., Della-Negra S., Le Beyec Y., Backward emission of light ions from polyatomic projectiles during keV energy bombardment of solid surfaces, *Nucl. Instr. and Meth B*, 1997, 132 , 718-723.
- (40)- Martens J., Ens W., Standing K.G., Verentchikov A., Secondary-ion and electron production from surfaces bombarded by large polyatomic ions, *Rapid Comm. Mass Spectrom.*, 1992, 6, 147-157
- (41)- Westmacott G., Ens W., Standing K.G., Secondary ion and electron yield measurements for surfaces bombarded with large molecular ions, *Nucl. Instr. and Meth B*, 1996, 108 , 282-289.

Détecteurs hybrides

- (42)-CovalX: <http://www.covalx.com/systems>
- (43)-Barbacci RD, Russell DH, Schultz JA, Holocek J., Ulrich S., Burton W., and Van Stipdonk M., Multi-anode Detection in Electrospray Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry, *J Am Soc Mass Spectrom* 1998, 9, 1328–1333

- (44)- Jungmann J.H., MacAleese L., Buijs R., Giskes F., de Snaijer A., Visser J., Vrakking M.J.J., Heeren, R.M.A., Fast, High resolution mass spectrometry imaging using a Medipix Pixelated detector, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2010, 21, 2023-2030
- (45)-Jungmann J.H., MacAleese L., Visser J., Vrakking M.J.J., Heeren, R.M.A., High Dynamic Range Bio-Molecular Ion Microscopy with the Timepix Detector, *Anal. Chem.* 2011, 83, 7888–7894 ; Kiss A., Smith D.F., Jungman J. H., Heeren, R.M.A., Cluster secondary ion mass spectrometry microscope mode mass spectrometry imaging, *RCMS*, 2013, 27, 2745-2750
- (45-a)-Eller M.J., Evelyne Cottureau E., Rasser B., Verzeroli E., Agnus B., Gaubert G., Donzel X., Delobbe A., Della-Negra, S., Andromede project: Surface analysis and modification with probes from hydrogen to nano-particles in the MeV energy range, *NIM B*, 2015, 365, 367-370
- (45-b)- Eller M. J. , Verkhoturov S.V. , Della-Negra S, Schweikert E. A., SIMS instrumentation and methodology for mapping of co-localized molecules, *Rev. Sci. Instr.*, 2013, 84, 103706-1-7
- (45-c)- Eller M.J., S. V. Verkhoturov, S.V., Fernandez-Lima ,F.A., DeBord J.D., E. A. Schweikerta, E.A., Della-Negra S., Simultaneous detection and localization of secondary ions and electrons from single large cluster impacts, *Surf. Interface Anal.*, 2013, 45, 529-531

Détecteurs de demain

Détecteurs cryogéniques:

- (46)- Hilton G.C., Martinis J.M. , Wollman D. A., Irwin K. D , Dulcie L. L., Gerber D., Gillevet P. M., Twerenbold D., Impact energy measurement in time-of-flight mass Spectrometry with cryogenic microcalorimeters, *Nature* 1998, 391, 672-673
- (47)- Booth N.E., Calorimetric detectors for high mass ions, *Rapid Comm. Mass Spectrom.* , 1997, 11, 171-174
- (48)- Frank M., Labov S.E., Westmacott G., Benner W.H., Energy-sensitive cryogenic detectors for high-mass biomolecule mass spectrometry, *Mass Spectrom. Rev.*, 1999, 18, 155-186.
- (49)-Westmacott G., Frank M., Labov S.E., Benner W.H., Using a superconducting tunnel junction detector to measure the secondary electron emission efficiency for a microchannel plate detector bombarded by large molecular ions, *Rapid Comm. Mass Spectrom.*, 2000, 14, 1854-1861
- (50)- Twerenbold D., Gerber D., Gritti, D., Gonin Y., Netuschill A., Rossel F., Schenker D., Vuilleumier J.L., Single Molecule detector for mass spectrometry with mass independent detection efficiency, *Proteomics* 2001, 1, 66-69
- (51)- Kraus H., Cryogenic detector and their application to mass spectrometry, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2002, 215, 45-48
- (52)- Wenzel, R.J., Matter U., Schultheis L., Zenobi R., Analysis of megadalton ions using cryodetection MALDI Time-of-flight mass spectrometry, *Anal. Chem.* 2005, 77, 4329-4337
- (53)- Yanes O., Avilès F.X., Wenzel R., Nazalbal A., Zenobi R., Calvete J.J., Proteomic profiling of a snake venom using high mass detection MALDI-TOF mass spectrometry, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2007, 18-600-606.
- (54)- Chen Y.E., Ukibe M., Kushino A., Ohkubo M., Fabrication of large array of superconducting-tunnel-junction detectors for mass spectrometry, *Nucl. Instrum. Meth. A* 2006, 559, 536-538

(55)- Aksenov A.A., Bier M.R., The analysis of polystyrene and polystyrene aggregates into the mega Dalton mass range by cryodetection MALDI-TOF MS, J. Am. Soc. Mass Spectrom., 2008, 19, 219-230

Détecteur à induction: détecteur et analyseurs

(56)- Park M.A., Callahan J.H., An inductive detector for time-of-flight mass spectrometry, Rapid Comm. Mass Spectrom., 1994, 8, 317-322

(57)- Fuerstenau S.D., Benner W.H., Molecular weight determination of megadalton DNA electrospray using charge detector time-of-flight mass spectrometry, Rapid Comm. Mass Spectrom., 1995, 9, 1528-1538

(58)- Schultz J., Hack C.A., Benner W.H., Mass determination of megadalton DNA electrospray ions using charge detection mass spectrometry, J. Am. Soc. Mass Spectrom., 1998, 9, 305-313

(59)- Fuerstenau S.D., Benner W.H., Thomas J.J., Brugidou C., Bothner B., Siuzdak G., Mass spectrometry of an intact virus, Angew. Chem. Int. Ed 2001, 40, 542-544

(60)- Doussineau T., Kerleroux M., Dagany X., Clavier C., Barbaire M., Maurelli J., Antoine R., Dugourd P., Charging megadalton poly(ethylene oxide)s by electrospray ionization. A charge detection mass spectrometry study, Rapid Comm. Mass Spectrom. 2011, 25, 617-623

(61)- Doussineau T., Bao C.Y., Clavier C., Dagany X., Kerleroux M., Antoine R., Dugourd P., Infrared multiphoton dissociation tandem charge detection-mass spectrometry of single megadalton electrosprayed ions, Rev. Sci. Instrum. 2011, 82, 084104

(62)- Mabbett S.R., Zilch L.W., Maze J.T., Smith J.W., M.F. Jarrold., Pulsed acceleration charge detection mass spectrometry: application to weighing electrosprayed droplets, Anal. Chem. 2007, 79, 8431-8439

(63)- Smith J.W., Siegel E.E., Maze J.T., Jarrold M.F., Image charge detection mass spectrometry: pushing the envelope with sensitivity and accuracy, Anal. Chem. 2011, 83, 850

(64)- Chen X., Westphall M.S., Smith L.M., Mass spectrometric analysis of DNA mixture: instrumental effects responsible for decreased sensitivity with increasing mass, Anal. Chem. 2003, 75, 5944-5952

(65)- Chen C. H., Lin J.L., Chu M.L., Chen C.H., MALDI Ion Trap mass spectrometer with charge detector for large biomolecule detection, Anal. Chem. 2010, 82, 10125-10128.

Nanomatériaux pour la détection d'ions :

(66)- Pumera M., Escarpa A., Nanomaterials as electrochemical detectors in microfluidics and CE: Fundamentals, designs, and applications, Electrophoresis 2009, 30, 3315-3323

(67)- Park J., Qin H., Scalf M., Hilger R.T., Westphall M.S., Smith L.M., Blick R.H., A mechanical nanomembrane detector for time-of-flight mass spectrometry, Nano Letters, 2011, 11, 3681-3684

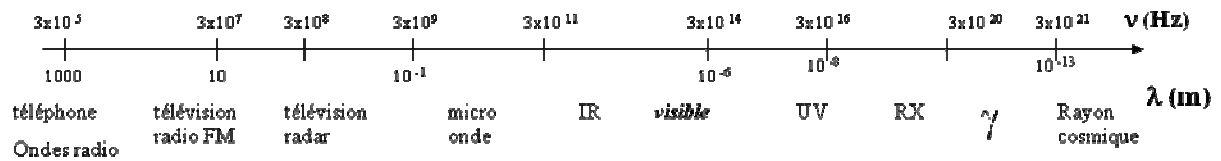
(68)- Lassagne B., Garcia-Sanchez D., Aguasca A., Bachtold A., Ultrasensitive mass sensing with nanotube electromechanical resonator, Nano Letters, 2008, 8, 3735-3738

(69)- Chiu H.Y., Hung P., Postma H.W.Ch., Bockrath M., Atomic-scale mass sensing using carbon nanotube resonators, Nano Letters 2008, 8, 4342-4346

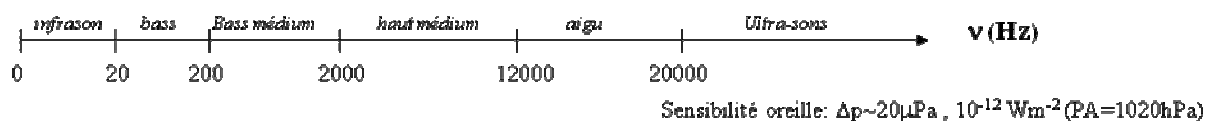
Nos détecteurs naturels et leur sensibilité:

Toutes les informations que nous pouvons traiter sont préalablement détectées par nos organes de perception/cerveau. Un spectre de masse nous est accessible par la vision que nos yeux font du graphe sur lequel nous avons fait représenter (papier ou écran informatique) l'intensité du signal donné par le détecteur pour le rapport m/z de l'ion. Le support étant une feuille de papier ou bien un écran d'ordinateur.

Bien qu'étant très sophistiqués ces organes sont limités à des fenêtres étroites comme l'indiquent ci-dessous les domaines de fréquence des rayonnements électromagnétiques et des ondes sonores :



La région du visible n'est qu'une très petite fenêtre du domaine des radiations électromagnétiques. Nous ne pouvons détecter par nous même toute source d'ondes radio et téléphone et des détecteurs ont dû être mis au point. Dans le domaine visible, si le nombre de photons est trop faible (sources très éloignées comme une galaxie) il nous faut de plus augmenter la surface de capture des photons et remplacer le diamètre efficace de notre œil ($\varnothing \sim 5\text{mm}$) par celui d'un télescope ($\varnothing \sim 8\text{m}$) avec un gain de plusieurs millions. .



Notre oreille perçoit les sons de fréquences $\sim 20\text{--}15\,000\text{Hz}$. Les sons générés lors de tremblements de terre (infrasons) et les ultrasons ($>20\,000\text{Hz}$) ne nous sont perceptibles qu'en utilisant des détecteurs appropriés très spécifiques.

Au niveau de l'odorat, l'humain peut distinguer environ 10 000 molécules différentes mais avec une faible sensibilité. Certains animaux tels les mâles du bombyx du murier (vers à soie) sont capables de détecter une phéromone (bombycol) en très faible quantité (~ 200 molécules/mL) grâce à des récepteurs très spécialisés situés dans leurs antennes démesurées.