



# Les sources de particules ultra-brèves

## Des développements innovants pour la chimie et les domaines transdisciplinaires

Victor Malka, Jérôme Faure, Yannick Glinec et Yann-Antoine Gauduel

Manuscrit reçu le 12 décembre 2004 et accepté le 28 septembre 2005

**Résumé** Dans le domaine de la physique de l'interaction des lasers très intenses avec la matière, des champs électriques supérieurs au teravolt par mètre ( $1 \text{ TV} = 10^{12} \text{ V}$ ) peuvent être obtenus à partir de cibles gazeuses ou solides. Ces champs électriques extrêmes permettent l'accélération efficace de particules dans le régime relativiste. Les propriétés exceptionnelles (brièveté, charge, énergie et émittance) de ces nouvelles sources de particules de plusieurs MeV ouvrent la voie à des recherches transdisciplinaires dont la physique des accélérateurs, la réactivité préthermique dans la matière molle, la radiobiologie et radiothérapie ou l'imagerie. Les enjeux de la femtochimie des hautes énergies seront abordés à travers l'eau, « le solvant de la vie ».

**Mots-clés** **Laser, plasma, particule relativiste, femtochimie, processus radicalaire, femtolyse, réactivité préthermique, imagerie, dosimétrie, radiobiologie.**

**Abstract** **Ultrashort particle sources: novating advances for chemistry and transdisciplinary domains.** High-energy laser interaction with matter (gaseous and solid targets) provides electric fields going beyond the limit of one teravolt per meter ( $1 \text{ TV} = 10^{12} \text{ V}$ ) and permit efficient acceleration of particles in the relativistic regime, typically with MeV energy. Exceptional properties of these new particules sources (shortness, charge, emittance) may conjecture transdisciplinary researches such as physics' accelerators, prethermal reactivity in soft matter, radiobiology and radiotherapy, imaging. The challenge of high-energy femtochemistry is broached in the framework of water, « the life's solvent ».

**Keywords** **Laser, plasma, relativistic particle, femtochemistry, radical process, femtolysis, prethermal reactivity, imaging, dosimetry, radiobiology.**

### Glossaire

Les mots indexés dans le glossaire sont repérés par un \* dans le texte.

**Cohérence** : aptitude d'un rayonnement optique à produire des phénomènes d'interférences.

**Dose** : quantité d'énergie déposée dans un milieu par unité de masse, lors d'une interaction rayonnement électromagnétique ou particulaire-matière.

**Électronvolt (eV)** : énergie acquise par un électron lorsqu'il est accéléré par une différence de potentiel de 1 volt sur une distance de 1 mètre.

**Femtochimie** : domaine de la chimie qui couvre les mécanismes d'interaction, de transformation et de réaction intervenant à l'échelle de temps du mouvement des électrons, atomes et molécules. Cette échelle de temps s'étend typiquement entre  $10^{-14}$  et  $10^{-12}$  s.

**Femtolyse** : contraction de l'expression anglaise « femto(second) (radio)lysis ». En français : femtolyse.

**Force pondéromotrice** : force proportionnelle au gradient de l'éclairement du laser.

**Laser** : amplification de lumière par émission stimulée de rayonnement (« light amplification by stimulated emission of radiation »).

**LINAC** : accélérateur linéaire (« linear accelerator »).

**Particule relativiste** : particule dont l'énergie est suffisamment élevée (domaine du MeV ou du GeV) pour lui donner une vitesse

proche de la vitesse de la lumière. La masse relative d'une telle particule en mouvement est très supérieure à celle de sa masse au repos et son comportement avec la matière ne peut plus être décrit par les lois classiques de la mécanique.

**Plasma** : milieu ionisé globalement neutre constitué d'électrons et d'ions libres (le Soleil ou le cœur de la Terre sont des exemples de plasmas).

**Régime préthermique** : domaine temporel pour lequel l'énergie d'une entité chimique dans son environnement est supérieure à l'énergie d'agitation thermique  $kT$  du milieu. Pour un ion en solution polaire par exemple, ce domaine temporel est inférieur au temps de relaxation diélectrique. Pour des milieux aqueux, le régime préthermique s'étale entre  $10^{-14}$  et  $5 \times 10^{-13}$  s à 294 K.

### Principaux préfixes utilisés

Préfixe	Abréviation	Facteur	Préfixe	Abréviation	Facteur
atto	a	$10^{-18}$	mega	M	$10^6$
femto	f	$10^{-15}$	giga	G	$10^9$
pico	p	$10^{-12}$	tera	T	$10^{12}$
nano	n	$10^{-9}$	peta	P	$10^{15}$
micro	m	$10^{-6}$	exa	E	$10^{18}$

Que de chemin parcouru depuis l'énoncé d'Einstein en 1917 sur la théorie de l'émission stimulée et la mise en fonctionnement du premier laser à rubis par T.H. Maiman en 1960 ! Dès lors, ce champ de la physique fondé sur les propriétés de la lumière cohérente n'a cessé de s'affirmer comme une pièce maîtresse de nouvelles découvertes scientifiques, notamment dans le domaine des fibres optiques, des télécommunications, de l'aventure spatiale, dans la miniaturisation des données numériques (CD ou DVD), et d'une manière beaucoup plus générale, dans de nombreux secteurs de la physique, de la chimie et des sciences du vivant. Au niveau des pays industrialisés, le confort de la vie quotidienne bénéficie largement des avancées induites par la technologie des lasers, que ceux-ci fonctionnent dans un régime continu ou en mode pulsé.

Des avancées significatives concernent non seulement les gammes spectrales dans lesquelles le phénomène laser est obtenu, des rayons X durs à l'infrarouge lointain, mais aussi l'énergie délivrée par ces impulsions optiques. En une quarantaine d'année, les physiciens ont ainsi obtenu des impulsions laser de plus en plus brèves, de la milliseconde à la femtoseconde ( $1 \text{ fs} = 10^{-15} \text{ s}$ ) en passant par le cap des picosecondes ( $10^{-12} \text{ s}$ ), atteint à la fin des années 70. Dans le même temps, l'énergie délivrée par ces impulsions optiques a été multipliée par plusieurs ordres de grandeur, cette évolution faisant ainsi passer leur puissance crête de quelques watts au gigawatt, puis progressivement au terawatt ( $1 \text{ TW} = 10^{12} \text{ W}$ ). La voie vers les lasers de puissance supérieure au petawatt ( $1 \text{ PW} = 10^{15} \text{ W}$ ) est maintenant ouverte.

Une observation s'impose : au cours de ces deux dernières décades, la synergie entre la physique des lasers pulsés et les sciences chimiques a significativement contribué au développement de recherches innovantes, notamment dans le domaine de la réactivité en phase gazeuse ou liquide [1-4]. Un nouveau champ disciplinaire de la chimie est ainsi apparu : la femtochimie\* [5-9]. L'attribution du prix Nobel de chimie 1999 à Ahmed Zewail [10] pour ses travaux sur l'identification d'états transitoires pré-réactifs renforce, aux yeux de la communauté scientifique internationale dans son ensemble et même auprès du grand public, tout l'intérêt de telles études transdisciplinaires.

La série d'articles que *L'Actualité Chimique* a publié tout au long de 2005 pour célébrer l'Année mondiale de la physique met parfaitement en exergue l'utilité de fortes coopérations entre différentes communautés de scientifiques [11]. La présente contribution s'inscrit pleinement dans cette veine et se fixe pour principal objectif d'éclairer le lecteur sur les nouvelles potentialités offertes par les sources ultra-brèves de particules relativistes. En ce début de XXI<sup>e</sup> siècle, le développement de recherches innovantes, centrées autour de « la science de l'ultra-court », implique des synergies de plus en plus marquées entre les physiciens de l'optique, des plasmas\*, des hautes énergies, des matériaux, et les physico-chimistes du solide ou de la matière molle. Après une très rapide présentation historique du domaine, l'article abordera l'aspect physique des lasers de puissance au service de l'accélération d'électrons dans le régime relativiste. L'apport innovant des faisceaux d'électrons pulsés pour les sciences chimiques sera considéré à travers la femtochimie des hautes énergies. D'autres voies de recherche transdisciplinaire pour lesquelles la chimie est partie prenante seront également mises en perspective : production de faisceaux de protons pour le traitement de certains cancers profonds par protonthérapie, ou fabrication de radio-isotopes permettant le marquage moléculaire pour de l'imagerie par caméra à positron.

## Sonder la matière avec des faisceaux de particules : un challenge pour les physiciens

Initialement, les physiciens ont utilisé des accélérateurs de particules pour sonder la matière à l'échelle de l'infiniment petit. A l'image du CERN, dont le 50<sup>e</sup> anniversaire de sa création a été célébré en 2004, les performances des accélérateurs n'ont cessé de croître, permettant ainsi de réaliser des avancées majeures quant à la structure des constituants élémentaires des noyaux et de mieux comprendre leurs interactions. Actuellement, les accélérateurs de particules sont utilisés dans de nombreux domaines, notamment pour la physique des solides, les traitements de surface, la production de radio-isotopes, la stérilisation des aliments et de certains matériels à usage unique, la visualisation des tumeurs cancéreuses et également la radiothérapie. La chimie sous rayonnement est un autre domaine pour lequel les accélérateurs de particules représentent des outils d'investigation majeurs.

Mais leurs grandes tailles, dues à la limite des champs électriques que peuvent supporter les structures accélératrices, ainsi que l'infrastructure lourde nécessaire pour assurer une parfaite radioprotection, sont autant de facteurs qui limitent le champ d'application des accélérateurs circulaires ou linéaires dans de petites infrastructures telles que des laboratoires de recherche ou des PME-PMI pour les applications industrielles.

En ce qui concerne les accélérateurs d'électrons utilisés pour produire un rayonnement synchrotron X pulsé (cas particulier de la source circulaire ESRF à Grenoble fonctionnant dans un régime « multi-bunch ») ou pour modéliser des paquets d'électrons de quelques MeV à partir d'un laser pulsé, d'une photocathode et d'une accélération dans un LINAC\*, des limitations temporelles existent. Les faisceaux issus de ces grands équipements ont une largeur à mi-hauteur de quelques picosecondes : ~ 50 ps pour un rayon X de la source ESRF [12], entre 2 et 5 ps pour les meilleures sources LINAC [13]. Les faisceaux de particules de fortes charges issus de ces grands équipements ne peuvent donc pas permettre de sonder la matière dans une fenêtre temporelle comparable à celle qui caractérise le mouvement des atomes et des molécules, c'est-à-dire en dessous de  $10^{-12} \text{ s}$ . Les études en temps réel ne sont donc pas abordables avec de telles instrumentations. Depuis quelques années, l'apport conjugué de la physique des plasmas avec celle des lasers ultra-brefs et intenses a permis de faire émerger de nouvelles stratégies au service de l'accélération de particules (électrons et ions).

L'histoire de l'accélération de particules à l'intérieur d'un plasma a commencé en 1979. A cette époque, sur la base de simulations numériques, Tajima et Dawson [14], de l'Université de Californie de Los Angeles (UCLA), ont proposé l'utilisation d'ondes plasmas relativistes pour accélérer des électrons. Une dizaine d'années plus tard, des physiciens américains accéléraient pour la première fois des électrons injectés dans un plasma créé par laser. En France, des électrons injectés de 3 MeV ont ainsi été accélérés à des énergies de 4,7 MeV sur quelques millimètres avec le laser du LULI (10 J, 300 fs), à l'École polytechnique [15]. Les champs électriques correspondant à de telles énergies étaient de l'ordre du GV/m ( $1 \text{ GV} = 10^9 \text{ V}$ ). C'est au Rutherford Appleton Laboratory, en 1995, qu'ont été produits pour la première fois des faisceaux d'électrons très énergétiques (jusqu'à 40 MeV) à partir d'un laser de forte puissance [16]. Les

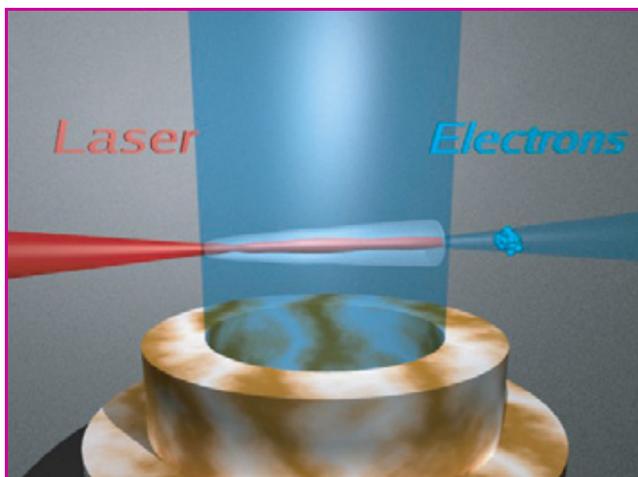


Figure 1 - Principe simplifié de l'accélération d'électrons par interaction laser-plasma.

Un faisceau laser titane-saphire (Ti :Sa) ultra-intense et ultra-bref ( $\sim 30$  fs) est focalisé dans un jet de gaz de quelques millimètres de long. Au cours de l'interaction, le laser génère une onde plasma (*encadré 1*) dans laquelle des électrons du milieu sont piégés et accélérés à de hautes énergies. Il en ressort un faisceau d'électrons très collimaté, de forte charge, ayant une largeur temporelle à mi-hauteur de quelques dizaines de femtosecondes et pouvant avoir un spectre quasi monoénergétique (tous les électrons ont quasiment la même vitesse) ou polyénergétique (les électrons possèdent des vitesses relativistes différentes).

champs électriques étaient si intenses, supérieurs à  $10^{11}$  V/m, que même les électrons du plasma\* étaient automatiquement piégés dans la structure accélératrice, rendant dès lors inutile l'injection externe d'électrons.

Plus récemment encore, de nouvelles étapes ont été franchies au Laboratoire d'optique appliquée de Palaiseau. A partir d'un laser solide titane-saphire (Ti :Sa) dont les impulsions de 30 fs de durée à mi-hauteur transitent dans plusieurs étages d'amplification afin d'atteindre 30 TW de puissance crête (1 J d'énergie), une production de faisceaux femtosecondes d'électrons a ainsi été obtenue avec une énergie maximale de 70 MeV en 2001 [17] et de 200 MeV en 2002 [18]. Les émittances de ces paquets d'électrons ultra-brefs et très énergétiques sont comparables à celles des meilleurs LINACS d'énergie équivalente [19]. L'ère des accélérateurs de particules relativistes\* issus de sources laser intenses et compactes est née.

## Des lasers intenses pour produire des paquets d'électrons relativistes

La production et l'accélération de paquets d'électrons relativistes à partir d'impulsions optiques très énergétiques repose sur la physique de l'interaction d'un laser intense avec un plasma induit au niveau d'une cible (*figure 1*). Un plasma est un milieu ionisé globalement neutre, constitué d'un « gaz » d'électrons négatifs et d'ions libres. Un tel milieu est dit « claqué » électriquement car il est composé d'électrons libres. Il peut donc, par nature, supporter des champs électriques extrêmes puisqu'il est déjà ionisé.

La génération de plasmas dont les caractéristiques sont intéressantes pour l'accélération efficace de particules nécessite des impulsions très intenses, donc ultra-brèves, typiquement des impulsions optiques ayant une largeur temporelle de 30 fs à mi-hauteur et contenant une énergie de quelques joules focalisable sur de très petites surfaces (quel-

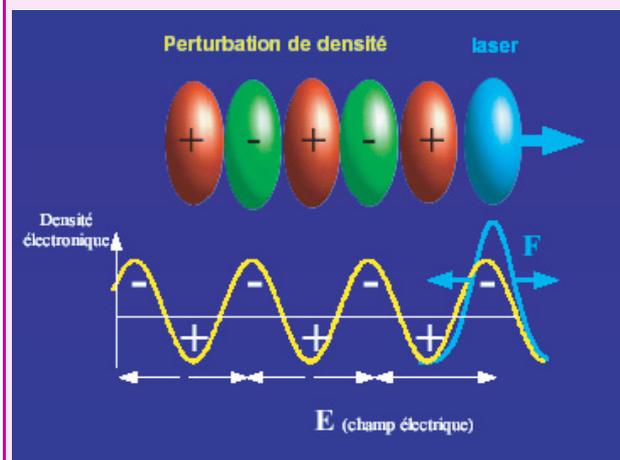
ques  $\mu\text{m}^2$ ). De telles propriétés permettent d'atteindre des puissances crêtes très élevées, de l'ordre de quelques dizaines de TW. Ces lasers ultra-brefs et intenses présentent l'immense qualité de fonctionner à des taux de récurrence élevés (de l'ordre de 10 Hz).

Pour imaginer, au niveau physique, les perturbations que subissent les atomes d'une cible interagissant avec de telles impulsions laser énergétiques, il faut prendre en considération l'état focalisé du laser. Ce laser ressemble à une bille de lumière de quelques microns de rayon et contenant une puissance très supérieure à celle de toutes les centrales nucléaires réunies. C'est cette bille de lumière qui va violemment perturber la matière solide ou gazeuse et la transformer en plasma (*encadré 1*).

### Encadré 1

#### Champ électrique et plasma : importance de la force pondéromotrice

Des champs électriques très élevés, plusieurs teravolts par mètre, peuvent être produits à partir d'impulsions laser ultra-brèves et très intenses (dans le domaine du terawatt). Typiquement, pour des impulsions de quelques joules dont la largeur à mi-hauteur est de 30 fs, le champ électrique du laser provoque l'ionisation immédiate par effet de champ des atomes de la cible. Ce milieu, composé d'électrons et d'ions libres, est appelé plasma. Le laser possède une force de pression de radiation, la force pondéromotrice\*  $F$ , qui est proportionnelle au gradient de l'intensité du laser.



Au niveau de l'interaction laser-plasma, la force pondéromotrice dévie les électrons du plasma de leur position d'équilibre, dans l'axe du laser. En traversant le plasma, l'impulsion laser repousse les électrons de leur position d'équilibre. Ceux-ci, initialement au repos, se mettent alors à osciller, générant une forte onde de sillage, c'est-à-dire une perturbation de la densité d'électrons, aussi appelée « onde plasma ». Cette onde plasma est similaire à la vague produite dans le sillage d'un bateau se déplaçant sur un lac. Les variations de densité induisent des champs électriques longitudinaux, utiles pour accélérer des électrons piégés dans le potentiel de l'onde plasma. A ces échelles de temps, le déplacement des ions est négligeable. L'onde plasma est relativiste car la vitesse de phase est égale à la vitesse de groupe du laser, donc très proche de la vitesse de la lumière  $c$ . Ainsi, en « surfant » dans l'onde de sillage du laser, les électrons subissent une oscillation collective et sont accélérés par le champ électrique de l'onde jusqu'à atteindre des énergies relativistes.

Lorsqu'une impulsion laser courte et intense se propage dans un plasma peu dense, le champ électrique qui lui est associé est très important. Pour des éclaircissements supérieurs à  $10^{18}$  W/cm<sup>2</sup>, cette impulsion suffit pour communiquer une énergie relativiste aux électrons qu'elle rencontre. Mais ce champ en partie transverse à la direction de propagation de l'impulsion laser se prête mal à l'accélération de faisceaux dirigés de particules. Pour être efficace, un champ électrique longitudinal est nécessaire.

Dans un plasma au repos, un champ électrique peut être créé en écartant les électrons des ions : on établit ainsi une différence de potentielle qui est la source d'un champ électrique. Ce champ rappelle les électrons vers leur position initiale et ces derniers oscillent à la période, dite période plasma, directement reliée à la densité initiale du milieu. Ces oscillations électroniques sont appelées ondes plasmas électroniques. A l'échelle de ces oscillations électroniques, les ions, beaucoup plus lourds, restent quasiment immobiles. Le champ électrique qui accompagne une telle onde plasma électronique peut être particulièrement élevé. A titre d'exemple, pour une onde plasma de 100 % d'amplitude à une densité électronique de  $10^{19}$  cm<sup>-3</sup>, ce champ électrique peut atteindre 300 GV/m.

Pour induire un tel champ dans le plasma, on utilise des effets non linéaires provoqués par l'éclaircissement élevé de l'impulsion laser femtoseconde. Ces effets impliquent la force pondéromotrice\* (*encadré 1*), qui permet de mettre collectivement en mouvement des électrons du plasma et de créer ainsi des champs électriques longitudinaux. Cette propriété des plasmas de transformer la direction du champ électrique transverse du laser en un champ électrique longitudinal est responsable de l'accélération efficace de particules chargées.

Si la durée de l'impulsion laser est de l'ordre de la demi-période plasma, le transfert d'énergie du laser vers les ondes plasmas est optimal. Pour une impulsion de durée de 30 fs, la densité de résonance est de l'ordre de quelques  $10^{18}$  cm<sup>-3</sup>. Ce milieu étant peu dense, la vitesse de groupe du laser, qui est égale à la vitesse de phase de l'onde plasma, est proche de la vitesse de la lumière. Ces ondes sont alors dites relativistes. Elles accompagnent les électrons accélérés en permettant un bon transfert d'énergie. A plus haute densité, les électrons accélérés se déphasent plus rapidement dans l'onde plasma. Ce phénomène de déphasage a tendance à diminuer l'énergie maximale qu'ils peuvent gagner.

Comme cela a été décrit, le laser modifie la répartition électronique du plasma. En retour, celui-ci influence la propagation du laser. Lorsque l'éclaircissement du laser est élevé, des phénomènes non linéaires tels que l'autofocalisation du laser et le rétrécissement automatique de la durée de l'impulsion augmentent encore la force pondéromotrice du laser. Cette situation permet alors d'obtenir des amplitudes encore plus élevées de l'onde plasma. Dans ces conditions, un nouveau régime d'accélération, le sillage forcé [18, 20], a été mis en évidence au Laboratoire d'optique appliquée de l'École polytechnique-ENS Techniques avancées. Ce sillage forcé (*figure 2*, partie haute) permet d'atteindre des amplitudes encore plus importantes, c'est-à-dire des champs électriques extrêmes supérieurs à 1 TV/m. Soumis à de tels champs, les électrons du milieu sont piégés et accélérés pour atteindre de très hautes énergies, typiquement de plusieurs dizaines de MeV, avec une valeur record de 200 MeV.

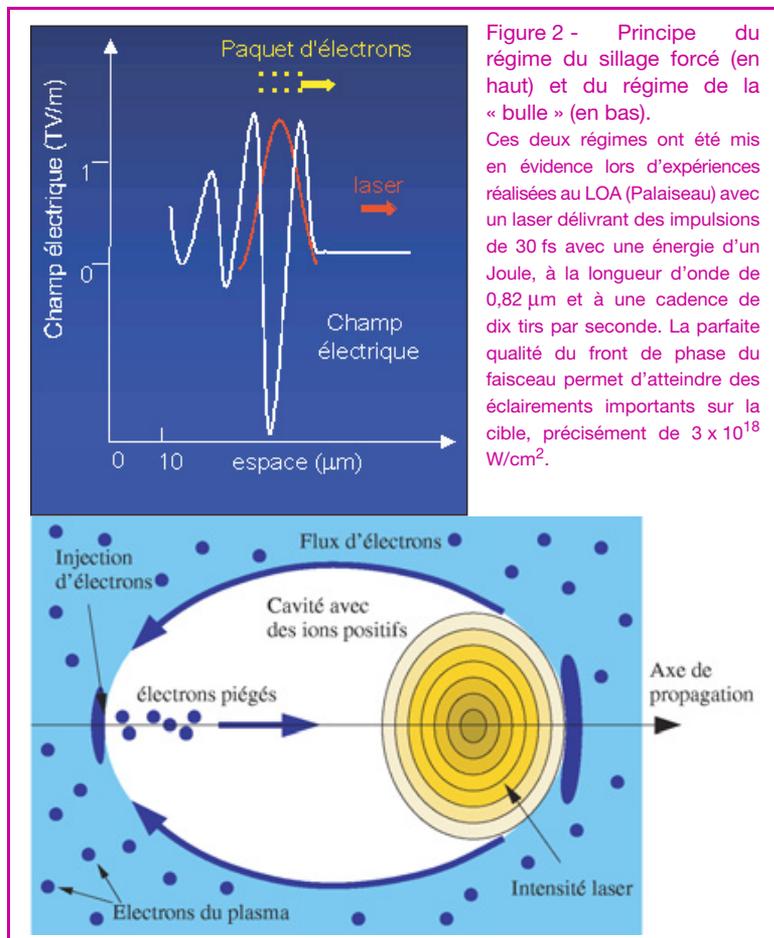


Figure 2 - Principe du régime du sillage forcé (en haut) et du régime de la « bulle » (en bas).

Ces deux régimes ont été mis en évidence lors d'expériences réalisées au LOA (Palaiseau) avec un laser délivrant des impulsions de 30 fs avec une énergie d'un Joule, à la longueur d'onde de  $0,82 \mu\text{m}$  et à une cadence de dix tirs par seconde. La parfaite qualité du front de phase du faisceau permet d'atteindre des éclaircissements importants sur la cible, précisément de  $3 \times 10^{18}$  W/cm<sup>2</sup>.

D'autre part, si la longueur de l'impulsion laser et sa dimension transverse sont plus petites que la longueur plasma, un nouveau mécanisme d'accélération apparaît, permettant ainsi un contrôle de l'injection des électrons dans l'onde plasma (*figure 2*, partie basse). L'énergie du laser est alors contenue dans un volume parfaitement sphérique et de toute petite dimension. Ce nouveau régime est appelé le régime de la « bulle » car l'onde plasma se réduit à une simple cavité qui ressemble fort à une bulle de plasma [21]. Cette découverte a permis une avancée majeure pour la production d'un faisceau d'électron très piqué à forte énergie (*figure 3*). Dans le régime de la « bulle », les électrons sont expulsés non seulement longitudinalement, mais aussi radialement. Les électrons sont rappelés par les ions du plasma et s'accumulent à l'arrière de la bulle avant d'être soudainement piégés, puis accélérés le long de l'axe laser, derrière l'impulsion. La signature de cette interaction est la production d'un faisceau d'électrons quasi monoénergétique, surnommé le « dream beam » [22].

L'interaction laser-plasma s'effectue au centre d'une enceinte à vide d'un mètre de diamètre (*figure 4*). Un vide secondaire évite l'altération du faisceau laser femtoseconde lors de sa propagation avant son interaction au point d'impact avec le jet supersonique d'hélium. Le profil de ce jet supersonique a été optimisé pour cette expérience : il présente un gradient raide et sa densité est uniforme sur un diamètre de 2 mm. La distribution en énergie des électrons éjectés du plasma dans la direction du laser est mesurée à l'aide d'un spectromètre qui dévie les électrons selon un rayon de courbure qui dépend de leur énergie. Ces électrons

frappent ensuite un scintillateur dont la lumière est collectée par une caméra CCD. Le faisceau femtoseconde d'électrons relativistes a une charge d'environ 500 pC dans le pic centré à 170 MeV, une largeur spectrale de 30 MeV et une ouverture angulaire inférieure à 10 mrad. La durée de ce faisceau

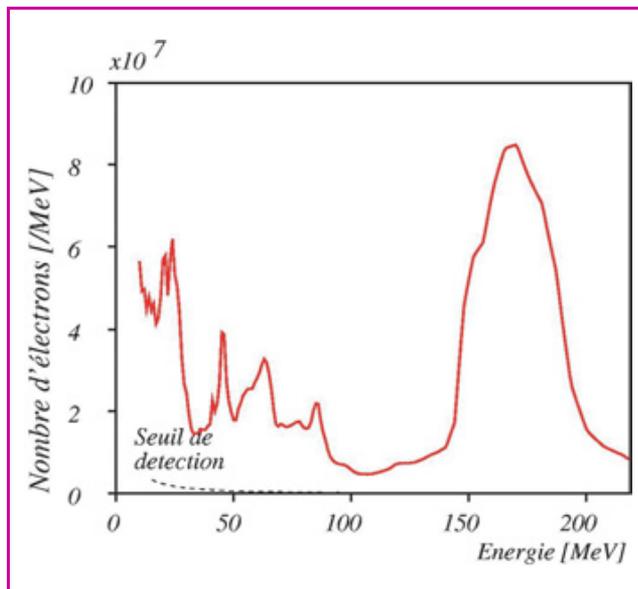


Figure 3 - Spectre en énergie d'un faisceau femtoseconde d'électrons relativistes obtenu dans le régime de la « bulle ».

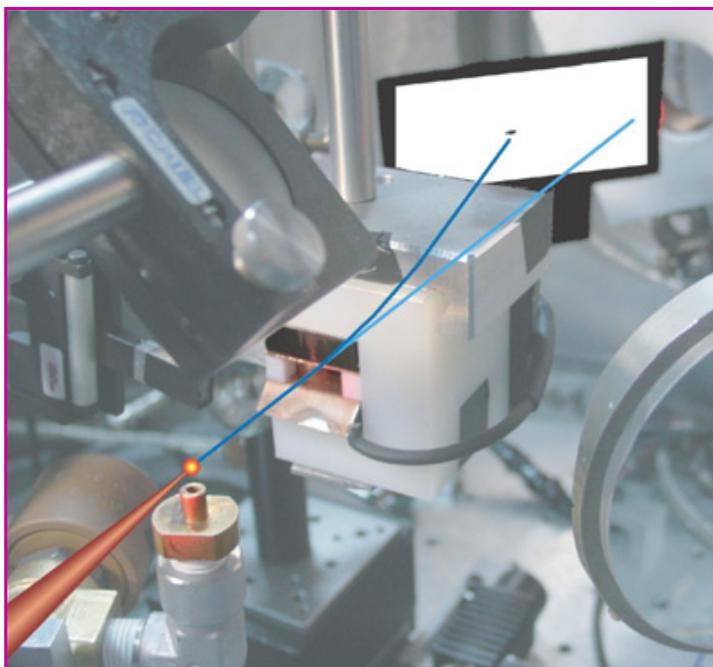


Figure 4 - Image de l'enceinte expérimentale conçue pour la génération d'un faisceau femtoseconde d'électrons relativistes par interaction d'une impulsion laser ultra-brève et de haute énergie (30 fs, 1 J) avec un jet de gaz supersonique de 3 mm de diamètre.

Cette interaction intervient sous vide. Le faisceau d'électrons passe ensuite dans un spectromètre constitué d'un aimant permanent et d'un écran scintillateur. En rouge : le laser ; cercle rouge : le plasma ; en bleu clair : l'axe du laser ; en bleu foncé : trajectoire d'un électron dévié par le champ magnétique du spectromètre à électrons ; en blanc : écran scintillateur.

d'électrons est estimée, selon les simulations numériques, à moins de 30 fs, c'est-à-dire du même ordre de grandeur que l'impulsion laser à l'origine du plasma et de l'accélération dans le régime relativiste.

## D'autres sources ultra-brèves de particules

Contrairement à l'accélération d'électrons qui s'effectue en irradiant une cible gazeuse de quelques millimètres de long, la génération de protons s'effectue en irradiant une cible solide fine (figure 5). Dans le cas d'une cible gazeuse, le laser peut se propager dans le milieu, ce qui permettrait d'exciter une onde plasma se propageant à une vitesse proche de  $c$  et donc d'accélérer efficacement les électrons. Dans le cas d'une cible solide, le milieu est dit « sur-dense » car le laser ne peut pas s'y propager. L'impact du laser en surface génère une bouffée d'électrons rapides qui traversent la cible mince pour ressortir en face arrière. Selon la valeur de l'éclairement incident, des électrons de plus ou moins grande énergie vont être émis vers l'intérieur de la cible.

Ces électrons, produits en grand nombre au point d'impact de l'impulsion laser, vont aisément traverser la cible. Au fur et à mesure qu'ils débouchent en face arrière de celle-ci et qu'ils s'échappent dans le vide, le potentiel électrostatique du plasma augmente, rappelant vers la cible une fraction des électrons. On arrive rapidement à une situation où les électrons chauds forment un nuage diffus autour de la cible dense, en équilibre avec le potentiel électrostatique qu'ils ont créé en s'échappant du plasma. Aux interfaces entre la cible et le nuage d'électrons, un champ électrostatique quasi stationnaire très intense peut accélérer les ions placés à la surface de la cible. Les valeurs élevées du champ que l'on peut ainsi créer sont aussi de l'ordre du TV/m et permettent d'accélérer efficacement les ions présents au voisinage de cette surface jusqu'à des énergies de plusieurs MeV. Si une couche de protons a été déposée au voisinage de cette interface, volontairement ou du fait d'une pollution de la surface par des espèces hydrogénées, ces ions plus légers seront préférentiellement ionisés et accélérés dans le champ de charge d'espace.

L'interaction d'un laser à haut taux de récurrence, très intense et ultra-bref avec un plasma permet donc de générer des sources de particules énergétiques dont les ouvertures pour la recherche sont abordées dans les prochains paragraphes.

## La femtochimie des hautes énergies : un défi pour les chimistes

Les effets précoces et retardés d'un rayonnement ionisant constitué de particules de haute énergie, typiquement dans la gamme du keV au MeV, interagissant avec des composants de la matière inerte ou vivante, dépendent de la manière dont des quanta de dépôts d'énergie induisent la formation de micro-environnements à forte densité d'ionisation [23-24]. Ces dépôts d'énergie influent sur la distribution spatiale de mécanismes physico-chimiques, eux-mêmes inducteurs de dommages moléculaires précoces ou retardés, souvent irréversibles (tableau 1 et figure 6). Les processus radicalaires primaires tiennent une place déterminante dans l'évolution spatio-temporelle des dommages radio-induits. Mais la sélectivité et le rendement quantique primaire de tels processus réactionnels, souvent ultra-rapides, représentent

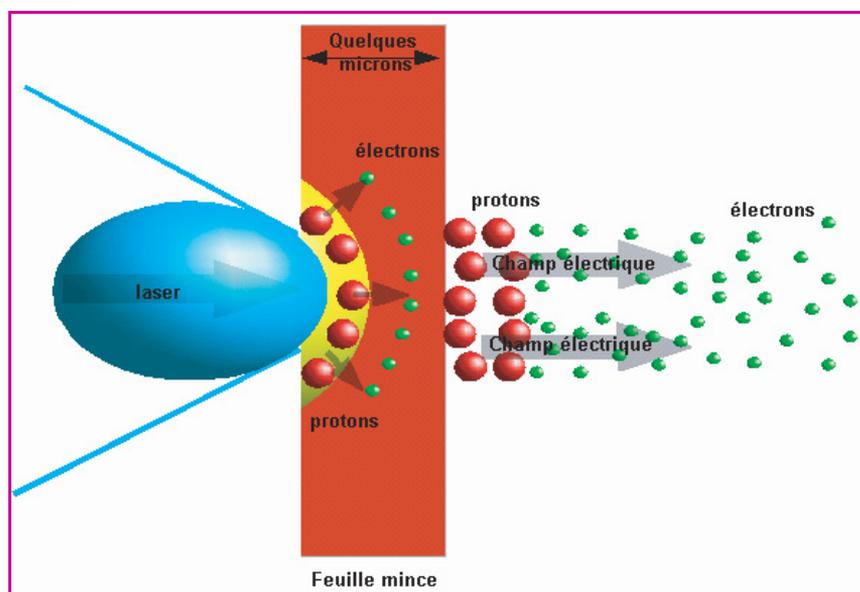


Figure 5 - Schéma de principe de la production de faisceaux de protons lors de l'interaction d'un laser intense (terawatts) avec une cible solide ayant quelques microns d'épaisseur. L'énergie laser est convertie en électrons. Ces derniers quittent la cible en produisant un champ électrique efficace pour accélérer les ions positifs.

expérimentales obtenues dans le régime des nano- ou subnanosecondes. Ces extrapolations sont souvent obtenues à l'aide de modèles stochastiques fondés sur des méthodes par transformée de Laplace ou les techniques de Monte Carlo [27-28]. Ces approches indirectes donnent parfois des résultats satisfaisants, notamment lorsque les phénomènes physico-chimiques pris en compte évoluent dans un régime diffusif classique, donc pour des échelles temporelles supérieures à  $10^{-11}$  s. En revanche, de telles observations ou analyses indirectes deviennent totalement inadéquates pour la compréhension de phénomènes radicalaires primaires prenant naissance dans le domaine subpicoseconde et pour lesquels les effets quantiques ne sont plus négligeables. Pour ce régime temporel, seules des études directes permettent d'approcher en temps réel des événements radio-induits les plus précoces.

Certains verrous technologiques et/ou conceptuels sont en train d'être franchis, notamment en direction des mécanismes réactionnels élémentaires dont leur importance

des problématiques complexes et mal comprises dès lors qu'ils sont envisagés à l'ordre local et non plus à l'échelle macroscopique.

Jusqu'à présent, la compréhension de processus radicalaires primaires intervenant à l'intérieur de micro-environnements à très forte densité d'ionisation (grappes d'ionisation de quelques dizaines d'angströms de diamètres) se heurtait aux limites technologiques des sources de particules, notamment à leurs caractéristiques temporelles. A travers le monde, les différentes sources d'électrons pulsés obtenues à partir d'accélérateurs type LINAC sont caractérisées par une largeur à mi-hauteur de quelques picosecondes. C'est le cas de la source LEAF du Brookhaven National Laboratory aux États-Unis, de l'ISIR à l'Université d'Osaka au Japon ou de la source ELYSE en France [13, 25-26]. En conséquence, les phénomènes physico-chimiques primaires induits par de tels rayonnements ionisants ne peuvent être appréhendés que de manière indirecte, par extrapolation de données

Tableau I - Principaux effets physico-chimiques primaires et retardés induits lors de l'interaction entre un rayonnement ionisant et la matière molle.

Effets primaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>Excitation d'ions ou de molécules Effets thermiques sur les matériaux</li> <li>Ionisation, éjection d'électrons et ions secondaires</li> <li>Processus radicalaires ultra-rapides : Transfert de charge dans le régime préthermique Relaxation d'électrons de basse énergie</li> <li>Réactions de recombinaison électron-ion, électron-trou</li> <li>Cassure de liaisons intramoléculaires et intermoléculaires</li> </ul>
Effets retardés
<ul style="list-style-type: none"> <li>Réactions radicalaires et bimoléculaires lentes</li> <li>Altérations macromoléculaires (polymères, protéines)</li> <li>Vieillessement accéléré des matériaux inertes et biologiques</li> </ul>

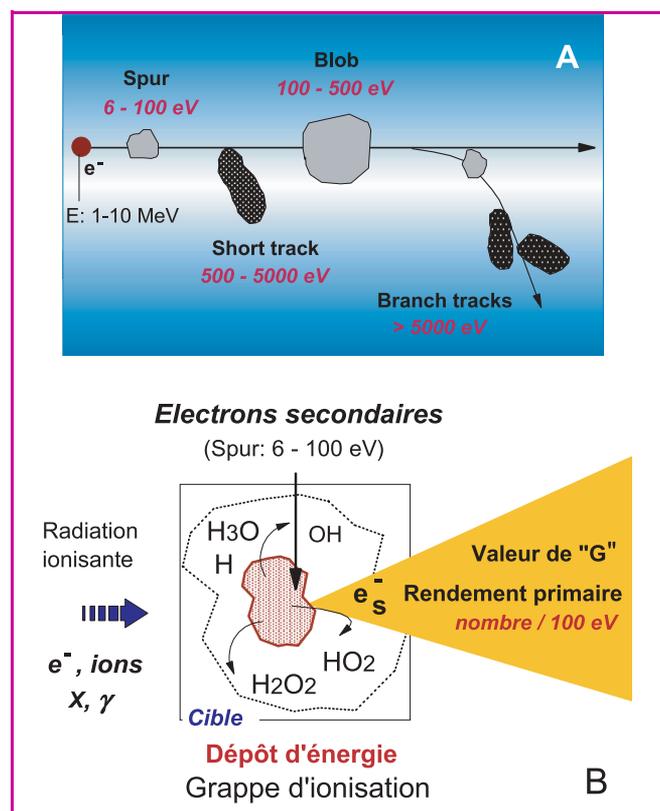


Figure 6 - A : Exemple d'un profil inhomogène de dépôts d'énergie sur l'axe de propagation d'un rayonnement ionisant constitué d'électrons relativistes de quelques MeV et interagissant avec de l'eau liquide.

Les dépôts élémentaires d'énergie (quanta d'énergie déposée) allant de quelques eV à quelques milliers d'eV induisent la formation de micro-environnements inhomogènes (grappes d'ionisation), caractérisés par une très forte densité d'ionisations. Pour des énergies initiales de quelques MeV, la formation de « spurs » représente environ 80 % de ces micro-environnements. B : Conséquences du dépôt d'énergie apporté par un rayonnement ionisant sur la production d'entités radicalaires à l'intérieur d'une grappe d'ionisation (« spur »).

Le rendement radiolytique primaire de chaque entité est défini par le paramètre « G » : nombre d'entités formées pour 100 eV déposés dans le milieu [23-24].

dans le franchissement d'une « barrière de réaction » n'est plus à démontrer [5-10, 29-30]. Nous en voulons pour preuve les activités du GdR 1017 du CNRS qui, pendant plus d'une dizaine d'années, ont été dédiées à l'étude de l'acte chimique élémentaire en phase liquide. Les simulations numériques mettant en jeu les principes de la chimie théorique, à travers des approches semi-classiques ou totalement quantiques sont d'un grand intérêt pour étudier le comportement de systèmes moléculaires de complexité croissante et traiter des problèmes à « n corps ». Mais les prédictions issues de telles simulations ne peuvent se suffire à elles-mêmes ; elles doivent être confrontées aux faits expérimentaux. La réciproque est également vraie. La femtochimie s'inscrit complètement dans un schéma de pensée pour lequel la complémentarité entre le fait expérimental et le calcul théorique est irremplaçable [5, 9, 29]. En 2001, *L'Actualité Chimique* se faisait déjà l'écho de cette complémentarité, notamment à travers un numéro thématique dédié à la chimie ultra-rapide des basses énergies [7].

Avec les avancées majeures obtenues dans la génération de sources de particules relativistes ultra-brèves, la femtochimie des hautes énergies devient une réalité à laquelle physiciens et chimistes adhèrent. Dans ce domaine, l'un des défis à relever concerne la compréhension des premiers événements induits par un dépôt d'énergie lors de l'interaction d'une particule relativiste avec des ions, atomes ou architectures moléculaires plus ou moins complexes. A dessein, il est fondamental d'évoluer vers une plus grande compréhension des transferts de charge dans une fenêtre temporelle où « l'étape physique » et « l'étape chimique » sont intimement liées. Cette fenêtre se situe typiquement entre  $10^{-15}$  et  $10^{-12}$  s, c'est-à-dire dans le régime préthermique (encadré 2).

L'obtention de nouvelles connaissances à partir de la femtochimie radicalaire des hautes énergies est donc une étape obligée avant d'entrevoir le contrôle sélectif, et en temps réel, de réactions d'oxydoréduction induites par les rayonnements ionisants. Un second défi majeur concerne l'utilisation de ces nouvelles connaissances pour la filière chimie-biologie-santé (radiobiologie et radiothérapie). Ainsi, dans les prochaines années, il devrait être envisageable d'établir un lien plus étroit entre les concepts de la relation structure-fonction de messagers radicalaires primaires à très courte durée de vie et à nombre limité d'atomes (aspect microscopique) et des problématiques posées en termes macroscopiques (systèmes chimiques ou biologiques complexes et très intégrés). De telles problématiques concernent, par exemple, la radiochimie, les dommages moléculaires induits par un stress oxydatif, les effets des rayonnements ionisants en radiobiologie.

## De l'électron relativiste au transfert de charge dans le régime préthermique

L'étude en temps réel des mécanismes radicalaires primaires induits par un faisceau d'électrons relativistes correspond au développement de deux domaines très innovants de la chimie-physique des rayonnements ionisants : la chimie radicalaire préthermique dans les milieux relevant de la matière molle, et la dosimétrie résolue en temps à l'intérieur de microenvironnements assimilables à des grappes d'ionisation de quelques dizaines d'angströms de rayon. A cet égard, l'eau représente un cas d'école tout à fait particulier car au-delà de son importance pour la chimie respectueuse de l'environnement, l'industrie du nucléaire, les milieux vivants et ses effets directs ou indirects sur les biomolécules

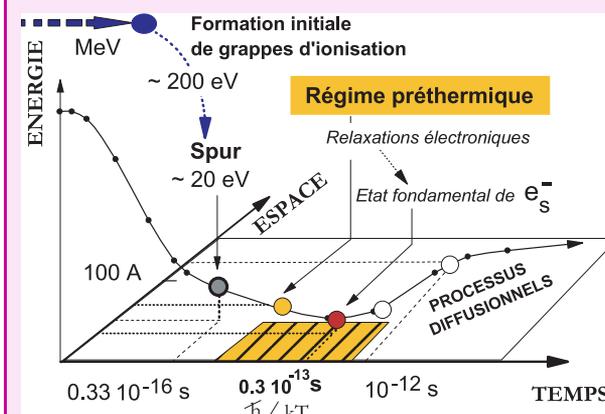
### Encadré 2

#### Dépôt d'énergie par une particule relativiste dans l'eau : le régime préthermique\*

La compréhension des phénomènes radicalaires primaires radio-induits et impliquant des molécules d'eau nécessite de prendre en considération la manière dont l'énergie<sup>#</sup> des particules relativistes est déposée dans les grappes d'ionisation appelées « spurs » (figure 6). Lors du passage des particules relativistes dans un échantillon d'eau liquide, le principe d'incertitude qui lui est associé est défini par la relation :

$$\Delta t \cdot \Delta E \approx \hbar \approx 6.6 \cdot 10^{-16} \text{ eVs}$$

L'énergie la plus probable pour la formation d'un spur dans ce liquide protique est de l'ordre de 20 eV. Dans ces conditions, le temps radiolytique le plus précoce  $\Delta t$  est de l'ordre de  $6,6 \cdot 10^{-16}/20$ , soit  $\sim 0,33 \cdot 10^{-16}$  s. A la formation du spur est également lié le principe d'incertitude en position  $x$  du dépôt d'énergie le long d'une trajectoire :  $\Delta p \cdot \Delta x \approx \hbar$ . Dans cette relation,  $p$  est le moment de la particule relativiste. Si  $u$  est sa vitesse ( $\sim 3 \cdot 10^{10}$  cm.s<sup>-1</sup>),  $\Delta p$  est défini comme suit :  $\Delta p = \Delta E/u$ . Dans ces conditions,  $\Delta x \approx \hbar u/\Delta E$ , et pour une particule relativiste perdant 20 eV,  $\Delta x \sim 10^{-6}$  cm, soit une centaine d'angströms. Des deux équations d'incertitude, il en ressort la relation suivante :  $\Delta t \approx \Delta x/u \approx \hbar/\Delta E$ . Le temps initial du dépôt d'énergie reste hors d'atteinte expérimentale. En revanche, dans une fenêtre temporelle comprise entre  $10^{-14}$  et  $10^{-12}$  s, les événements radio-induits primaires des molécules d'eau concernent la relaxation d'états excités par détachement d'un électron et réaction du cation primaire ou « trou » à travers un transfert de proton. Les processus de diffusion proprement dit n'apparaissent qu'au-delà de quelques picosecondes, lorsque tous les degrés de liberté du système sont activés.



Représentation spatio-temporelle d'un dépôt d'énergie induit par l'interaction d'électrons relativistes, dans le domaine du MeV, avec un milieu aqueux en phase liquide. Des dépôts de quelques électron-volts sur le trajet du rayonnement ionisant aboutissent à la formation de radicaux élémentaires dans le régime préthermique\*, dont l'électron secondaire hydraté. Les processus diffusifs apparaissent « plus tard ».

\*Dans le cadre de la relation onde-particule, l'énergie totale ( $E$ ) d'une particule relativiste est donnée par l'expression :

$$E = h\nu_p = mc^2 = m_0c^2 + T$$

avec  $m = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}} = \gamma m_0$  (formule de Lorentz)

Dans cette relation,  $m_0$  représente la masse de la particule au repos,  $m$  la masse de la particule animée d'une vitesse  $v$  et  $T$  l'énergie cinétique. L'énergie cinétique  $T$  de la particule relativiste prend donc en considération l'influence de la vitesse sur la masse en mouvement :

$$T = (\gamma m_0 - m_0)c^2 = m_0c^2(\gamma - 1) = E_0(\gamma - 1)$$

avec  $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}}$  et  $c$  la vitesse de la lumière.

(protéines et acides nucléiques notamment), ce « solvant de la vie » présente une chimie radicalaire très complexe (figure 7). Cette complexité est principalement due au caractère protique des molécules d'eau et à la présence de transferts concertés ultra-rapides « électron-proton ». Ces mécanismes radicalaires interviennent typiquement en moins de  $10^{-12}$  s [31].

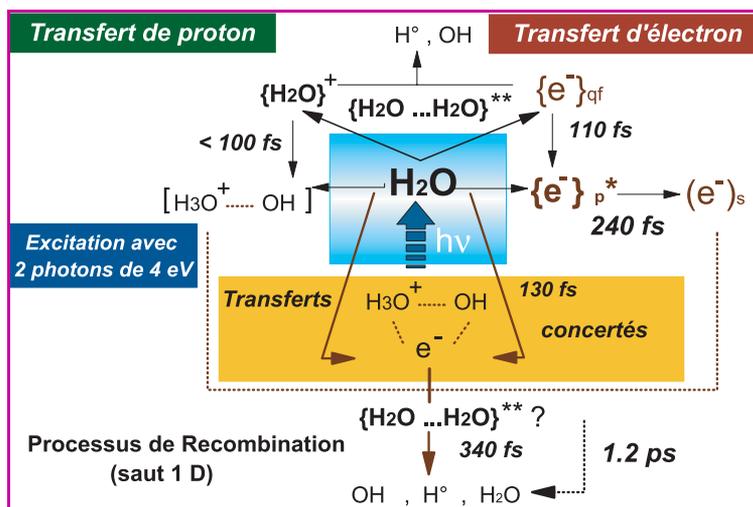


Figure 7 - Femtochimie radicalaire de l'eau en phase liquide à 294 K.

Les principaux phénomènes induits par un dépôt d'énergie initial de faible énergie ( $2 \times 4$  eV) impliquent des transferts ultra-rapides d'électron et de proton ainsi que des transferts concertés entre ces deux entités quantiques. D'après [31].

A la différence des effets globaux, observés à l'échelle macroscopique et pour lesquels un transfert d'énergie par unité de longueur (TEL) est pris en considération le long de l'axe de propagation du rayonnement ionisant [23-24], les effets physico-chimiques primaires doivent être vus à l'ordre local. Dans ces conditions, ils dépendent de la **distribution radiale de l'énergie** et de la **structure initiale** des grappes d'ionisation (figures 6 et 8). Pour accéder à de telles distributions dans le régime préthermique, il est nécessaire de suivre en temps réel les modes de relaxation des électrons secondaires à l'intérieur de ces grappes. L'une des caractéristiques des sources femtosecondes d'électrons est leur parfaite synchronisation avec le faisceau laser de haute énergie. Des expériences pompe-sonde innovantes peuvent donc être menées en utilisant une partie du faisceau laser pour des mesures spectroscopiques en temps réel. La représentation simplifiée du principe de mesure en temps réel (configuration pompe-sonde) est donnée dans la partie B de la figure 8. Cette configuration implique un paquet d'électrons relativistes, poly-énergétique, dont la largeur temporelle est de l'ordre de 100 fs (pompe) et une sonde optique permettant de lire les événements physico-chimiques ultra-rapides, à l'intérieur du paquet d'électrons. Les signaux recueillis à partir d'une caméra CCD sont analysés par des méthodes de déconvolution dont le formalisme peut être défini par l'expression suivante :

$$\text{Corr}(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} I_{\text{Sonde}}(t + \tau) \cdot I_{\text{Paquet Electron}}(\tau) d\tau$$

Le signal résolu en temps présenté dans la figure 9 correspond à la femtolyse (traduction du terme « femtolysis ») de molécules d'eau à 294 K. Ce signal spectroscopique est obtenu avec une sonde optique (impulsion laser d'une trentaine de fs) centrée à  $0,82 \mu\text{m}$  et dont la largeur spectrale à mi-hauteur est de  $40 \text{ nm}$ . Une telle sonde permet de suivre

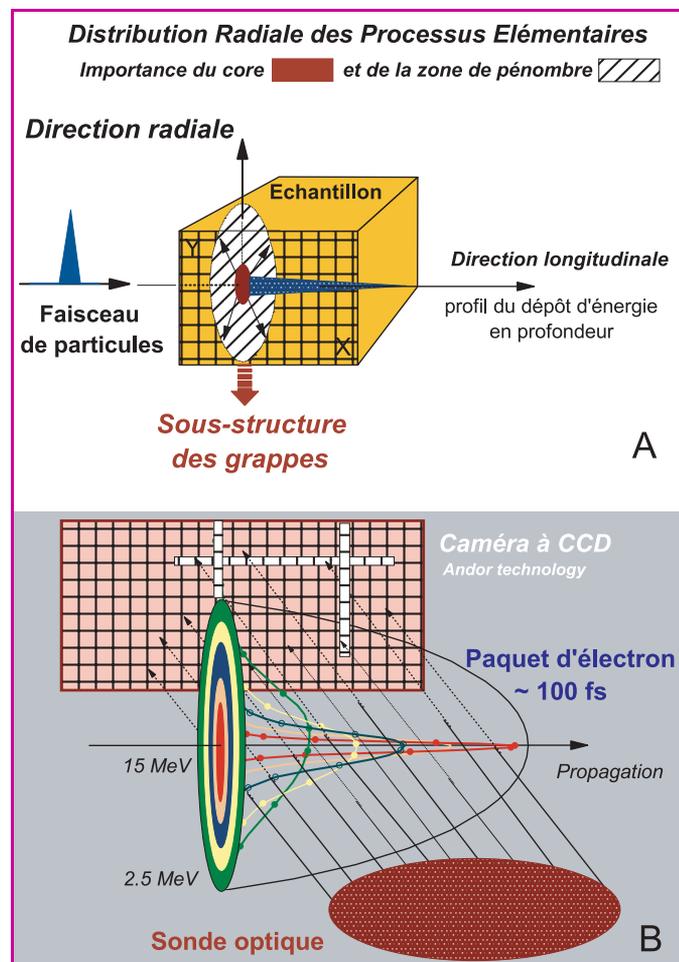


Figure 8 - Distribution radiale d'un dépôt d'énergie induit par un rayonnement de particules ionisantes et des processus physico-chimiques primaires.

A : importance de la sous-structure des grappes d'ionisation au niveau du core et de la zone de pénombre. B : principe d'une mesure en temps réel de processus physico-chimiques ultra-rapides par une sonde optique femtoseconde, dans la direction orthogonale au sens de propagation du paquet d'électrons relativistes. Le profil d'un paquet d'électrons polyénergétiques est également représenté. La distribution angulaire  $\theta(E)$  suit une loi Lorentzienne  $\theta = \theta^0 / (1 + (E/8)^2)$  avec  $\theta^0 = 46,2^\circ$ . Pour une énergie donnée, la distribution des électrons dans le faisceau est caractérisée par une fonction Gaussienne  $N = N^0 \exp(-\theta/\theta^0)^2$ .

en temps réel les transitions  $1s \rightarrow 2p_{1,2,3}$  (essentiellement la transition  $1s \rightarrow 2p_3$ ) des électrons secondaires arrachées aux molécules d'eau et la dynamique d'interaction de ces électrons avec des ions et radicaux néoformés hyper-réactifs. Pour la première fois, la dynamique des interactions et couplages entre un électron secondaire solvaté par des molécules d'eau ( $e^-_{\text{hyd}}$  ou  $e^-_s$ ) et deux produits radio-induits de l'eau (le proton hydraté  $\text{H}_3\text{O}^+$  et radical hydroxyle OH) a été abordée à l'intérieur de grappes d'ionisation en formation (schéma 1). Une dynamique dispersive des couplages 1D de paires radicalaires transitoires (électron-OH ou électron- $\text{H}_3\text{O}^+$ ) a été mise en évidence dans une fenêtre temporelle comprise entre 0 et 30 ps. L'expression analytique de cette dynamique dispersive au très court temps est définie ci-dessous :

$$e^-_{\text{aq}}(t) = \int_{-\infty}^t \frac{dn_{e^-_{\text{aq}}}(t')}{dt'} \left\{ 1 - \gamma + \gamma \operatorname{erf} \left( \frac{T_J}{t - t'} \right)^{1/2} \right\} dt'$$

avec  $\operatorname{erf}(x) = 2/\sqrt{\pi} \int_0^x e^{-u^2} du$ .

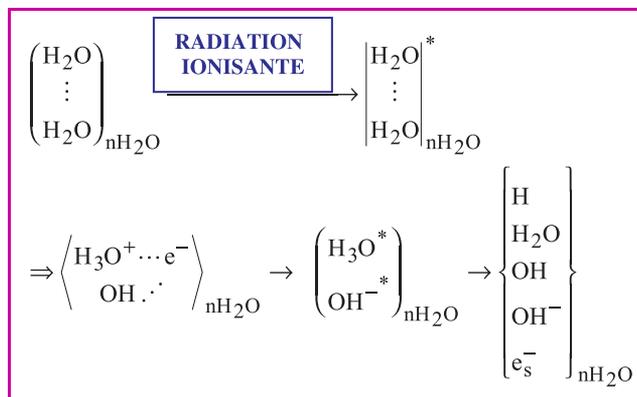


Schéma 1.

La dépendance en  $1/\sqrt{t}$  des événements réactionnels primaires au sein des grappes d'ionisation néoformées est caractérisée par un temps de saut 1D entre l'électron et un site accepteur recombinant ( $T_j \sim 2$  ps). Cette dépendance temporelle (figure 9) permet de déterminer le rendement radiolytique primaire de l'électron hydraté ( $Ge_{hyd}^-$ ), 3,5 ps après le dépôt initial d'énergie (figure 6B). La connaissance du rendement quantique primaire de ce radical élémentaire à très fort pouvoir réducteur ( $E \sim -2,8$  V) est déterminante pour comprendre son rôle dans la formation du radical hydronium, la forme hydratée de l'atome d'hydrogène, ou la forme complexée entre un électron et un proton hydraté ( $H_3O^+$ ). De futurs travaux sur le profil spatio-temporel de la dose à l'ordre local (échelle subnanométrique) devraient aboutir à des concepts très innovants sur la réactivité radicalaire, par effet tunnel, de deux entités à très fort caractère quantique.

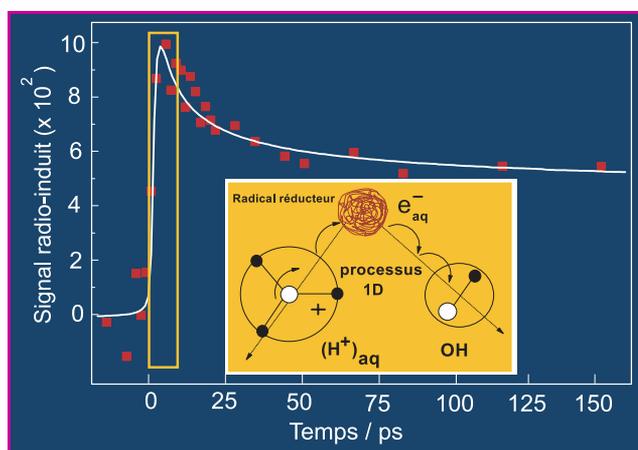


Figure 9 - Femtochimie des hautes énergies en phase liquide : évolution temporelle d'un signal de femtolysé obtenu après l'interaction de paquets femtosecondes d'électrons relativistes ( $E = 2,5 - 15$  MeV) avec un échantillon d'eau pure en phase liquide à 294 K.

Les rectangles jaunes correspondent à l'étude en temps réel d'événements réactionnels très précoces prenant place dans des microenvironnements, type spurs : ionisation de molécules d'eau, couplages ultra-rapides entre des électrons secondaires hydratés ou acqueux ( $e_{hyd}^-$ ,  $e_{aq}^-$ ), l'ion hydronium (proton hydraté) et le radical hydroxyle. La dynamique de ces événements physico-chimiques très précoces  $C_i(t)$  permet d'aborder les transferts de charge dans le régime préthermique. En présence d'une distribution asynchrone de spurs, l'amplitude du signal radio-induit s'exprime par la relation :

$$A_{\text{Signal}}(\tau) = \int_{-t}^t \sum_{i=1}^n \epsilon_i C_i(t) dt$$

Les informations fournies par les études spectroscopiques aux temps très courts concernent les distributions initiales d'états excités et ionisés des molécules d'eau, les mécanismes de confinement d'électrons de subexcitation dans le très proche environnement de fragments radicalaires primaires OH,  $H_3O^+$ ,  $H_3O$  ( $d < r_c \sim 7$  Å), les mécanismes de recombinaison géminée de paires radicalaires électron-trou (électron-ion hydronium) et électron-radical hydroxyle. Les futurs enjeux de la femtochimie des hautes énergies en relation avec la chimie sous rayonnement de l'eau sont regroupés dans le tableau II. Une meilleure compréhension des événements physico-chimiques qui prennent place dans la première picoseconde après le dépôt initial d'énergie nécessite une confrontation permanente entre des données à haute résolution temporelle et la prédiction de simulations numériques impliquant des méthodes de la chimie quantique.

Certaines recherches permettent maintenant d'approcher des processus de transfert de charge dans le régime préthermique\*, c'est-à-dire dans un domaine temporel pour lequel la relaxation diélectrique du milieu environnant autour d'états électroniques transitoires n'a pas encore eu lieu [32-34]. La figure 10 souligne l'importance de la distribution radiale des événements radicalaires primaires entre le core physique et la zone de pénombre d'un rayonnement ionisant. Cette zone de transition, jamais explorée jusqu'à maintenant en temps réel, fait l'objet d'études sur les mécanismes d'attachement dissociatif d'électrons secondaires excités de type « p » sur de petites molécules à pont disulfure. En induisant la formation de liaisons transitoires à deux centres-trois électrons, un tel transfert de charge dans le régime préthermique peut induire, secondairement, la rupture intramoléculaire d'une liaison, dans le cas présent un pont S-S [35]. D'une manière plus générale, le contrôle sélectif d'une réaction de réduction univalente par attachement d'un électron ou d'un atome d'hydrogène pourrait être mis à profit pour déclencher, de manière très sélective et très localisée, une rupture de liaison intramoléculaire et permettre ainsi la libération d'un effecteur actif à partir d'une pro-drogue (figure 11).

A terme, dans le domaine de la chimiothérapie associée à de la radiothérapie, il s'agit d'exploiter l'activation sélective de pro-drogues par voie radicalaire (dérivés des nitroarènes par exemple), au sein d'environnements hypoxiques comparables à ceux des cellules cancéreuses [36]. Dans de tels environnements, les fluctuations des potentiels redox peuvent,

Tableau II - Événements physico-chimiques primaires induits par un rayonnement ionisant dans l'eau liquide : nouveaux développements attendus avec la femtochimie des hautes énergies.

Événements	Temps/s	Nouveaux développements
Pouvoir d'arrêt	$10^{-18}$	Caractérisation en temps réel d'événements très précoces
Réponse de la matière au dépôt d'énergie	$10^{-17} - 10^{-16}$	
Dynamique du trou ( $H_2O^+$ ) Structure physique des grappes	$10^{-15} - 10^{-14}$	
Mécanismes de thermalisation et d'hydratation	$10^{-13}$	Étapes préthermiques en chimie radicalaire
Simulations semi-quantiques par DM	$5 \cdot 10^{-13}$	
Forme et taille des grappes	$10^{-12}$	Dosimétrie aux très courts temps
Structure chimique des grappes	$10^{-11}$	
Modèles des paires indépendantes	$10^{-10}$	
régime de diffusion et méthodes de Monte Carlo	$10^{-9} - 10^{-8}$	

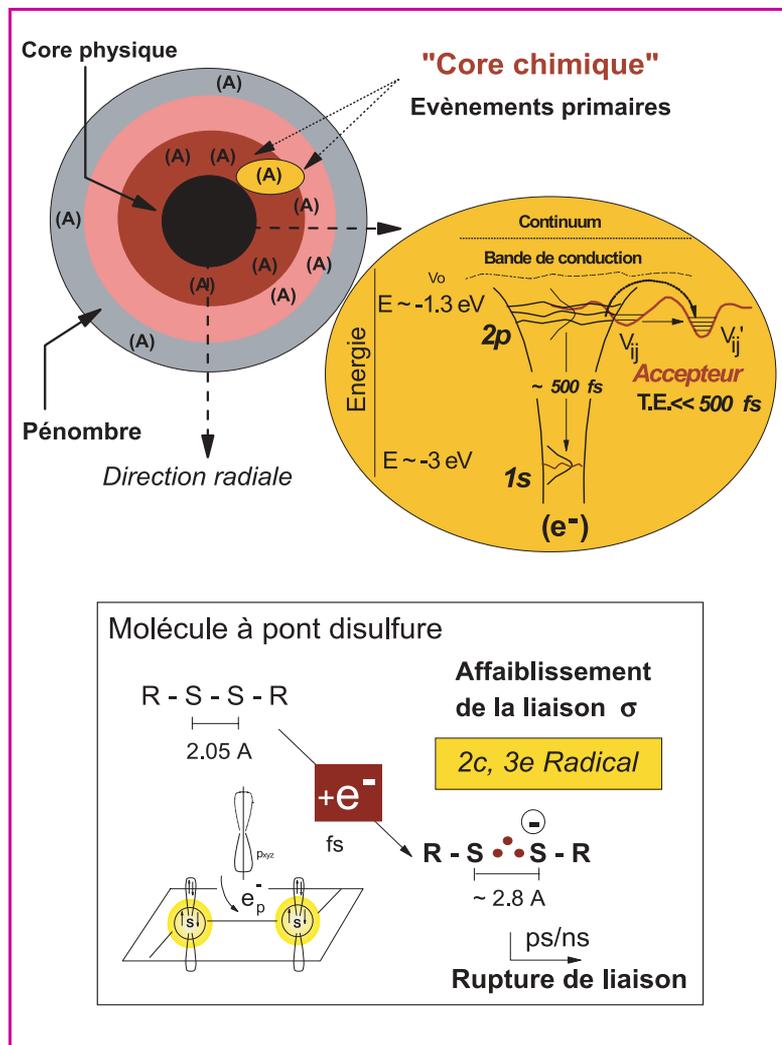


Figure 10 - Importance de la structure radiale autour d'un faisceau de particules ionisantes en interaction avec une phase aqueuse.

Les premières réponses physico-chimiques prennent naissance au niveau du core chimique, entre le core physique et la zone de pénombre induite par le faisceau. En présence de sondes moléculaires ou ioniques qui ont la fonction d'un accepteur d'électron (A), des réactions d'oxydoréduction ultra-rapides radio-induites peuvent être sélectivement étudiées en temps réel. L'exemple expérimental présenté dans l'ovale jaune correspond à l'attachement d'un électron, dans une configuration orbitale de type « p » (état excité) sur une biomolécule à pont disulfure. En phase aqueuse, ce transfert ultra-rapide d'un électron excité « p » très polarisable (T.E.) vers un site accepteur intervient en moins de 500 fs, c'est-à-dire plus rapidement que la transition non adiabatique 2p-1s. Le collapse électron-accepteur dans le régime préthermique aboutit à la formation d'un radical anionique ; celui-ci peut être instable sous l'effet d'une orbitale antiliante (partie basse de la figure). Ainsi, en présence d'un accepteur à pont disulfure (RSSR), la formation, puis la rupture d'une liaison à deux centres-trois électrons  $2\sigma^*1\sigma^*$  induit de nouveaux fragments radicalaires [34-35].

à l'ordre local, influencer les probabilités de transferts de charge ultra-rapides (électron-proton). Des applications potentielles en radiobiologie, notamment au niveau de la radio-sensibilisation de certains cancers, nécessitent la prise en compte de problématiques complexes directement liées à la chimie d'états transitoires dont la durée de vie n'excède pas  $10^{-12}$  s. Les dommages radio-induits par voie radicalaire directe sur des architectures biomoléculaires telles que les acides nucléiques sont une piste explorée depuis quelques années [37]. Plus récemment, dans le cadre du programme européen COST P9 « Radiation damage of biomolecular systems », la femtochimie des hautes énergies ouvre de nouvelles perspectives [38]. Dans la mesure où le dépôt spatio-temporel d'énergie est plus sélectif (dosimétrie à l'échelle nanométrique), il devient possible de mettre à profit, au sein

d'un espace confiné, le rôle des potentiels d'oxydoréduction dépendant du temps lors du largage de drogues par fragmentation réductrice d'une pro-droque.

## D'autres enjeux transdisciplinaires

Comme nous l'avons indiqué en introduction, les applications des nouvelles sources de particules couvrent de nombreux domaines, souvent interdisciplinaires. C'est pourquoi, dans le cadre de l'Année mondiale de la physique, nous ne pourrions terminer cette publication sans évoquer très brièvement quelques exemples déjà bien identifiés.

### Radiographie $\gamma$ dans le domaine submillimétrique

Actuellement, les défauts contenus dans un matériau peuvent être étudiés par la radiographie  $\gamma$  à partir de faisceaux d'électrons énergétiques obtenus dans des accélérateurs du type LINAC. La taille radiale du faisceau d'électrons (typiquement de quelques millimètres pour des accélérateurs conventionnels de 20 MeV) ne permet pas de visualiser des défauts dont les dimensions sont submillimétriques. En irradiant un milieu solide de nombre Z élevé par le faisceau d'électrons de très haute énergie obtenu par interaction laser-plasma, il est possible de convertir efficacement l'énergie des électrons relativistes en un rayonnement électromagnétique de freinage, de très haute énergie (rayonnement  $\gamma$ ), tout en conservant une taille de source submillimétrique. La production de telles sources  $\gamma$ , de plusieurs MeV, compactes, brillantes et énergétiques, ouvre de nouvelles perspectives pour l'étude non destructive de la matière dense. Doré et déjà, des applications en physique des matériaux sont envisagées par les industries automobile et aéronautique.

Ainsi, les dimensions submillimétriques d'une telle source  $\gamma$  permettent de sonder des défauts de petites tailles contenus dans la matière. La partie gauche de la figure 12 représente l'image 3D d'un objet dense et complexe constitué d'une sphère creuse en tungstène ( $Z = 74$ ) de 2 cm de diamètre. Sur sa paroi interne, cette sphère possède des structures sinusoïdales. Une radiographie  $\gamma$  de cet objet est représentée sur l'image de droite de la figure. Au cours de cette étude radiographique, la taille de la source de rayonnement  $\gamma$  a été estimée à moins de  $400 \mu\text{m}$  [39]. Les structures sinusoïdales à l'intérieur de la sphère sont identifiables. Une telle précision ne peut être obtenue avec les accélérateurs conventionnels équivalents de type LINAC.

### Vers de nouvelles perspectives médicales

Les sources de rayonnement X produites par ralentissement de faisceaux d'électrons issus des LINACS conventionnels sont habituellement utilisées pour le traitement de cancer par radiothérapie. De tels accélérateurs délivrent des faisceaux d'électrons d'énergies autour de 20 MeV, inadaptés

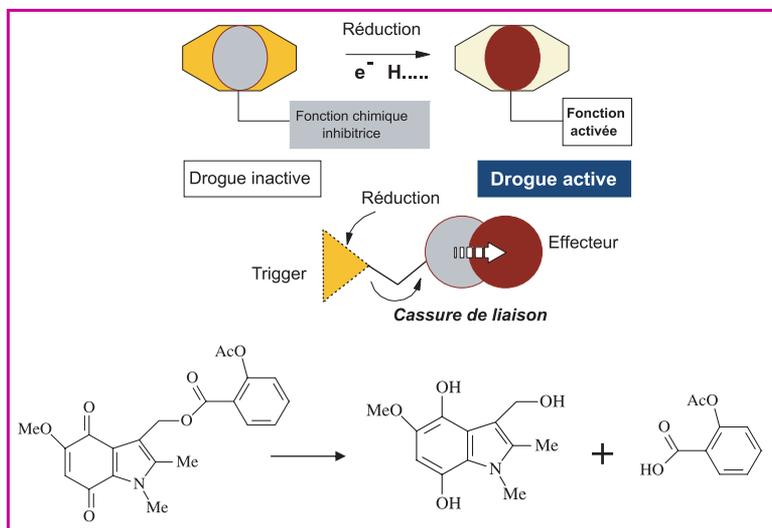


Figure 11 - Application de la sélectivité de mécanismes radicalaires ultra-rapides à la libération de pro-drogue en radiobiologie.

Deux stratégies sont envisagées pour aboutir à la libération « *in situ* » de drogue active dans un compartiment de cellule cancéreuse : activation d'une fonction moléculaire par réduction univalente ou par cassure d'une liaison trigger-effecteur. Un exemple de libération d'aspirine par clivage bioréducteur d'une pro-drogue à base de quinone (indolequinone) est donné dans la partie basse de la figure. D'après [37].

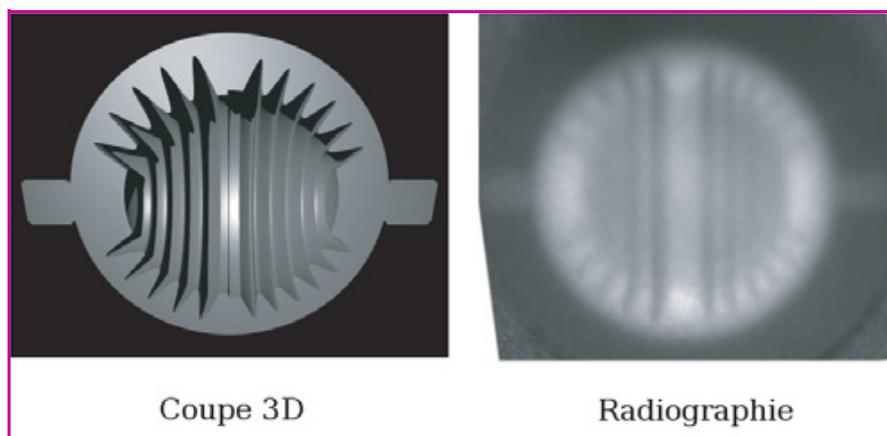


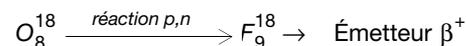
Figure 12 - A gauche : coupe d'un objet en 3D, composé d'une sphère creuse en tungstène de 2 cm de diamètre, dont les parois internes révèlent des structures sinusoidales. A droite : image obtenue par radiographie  $\gamma$  à partir d'une source compacte submillimétrique d'électrons relativistes.

pour les traitements à des profondeurs supérieures à 10 cm. L'énergie et les caractéristiques spatiales (faible divergence, petite taille transverse de la source) des électrons produits par laser représentent donc des atouts significatifs pour la radiothérapie, notamment au niveau de l'optimisation du profil du dépôt de dose. Les profils longitudinaux et latéraux peuvent être calculés avec précision [40] à l'aide de simulation Monte-Carlo. La figure 13 représente les courbes isodoses calculées dans un volume d'eau placé à 30 cm de la source d'électrons quasi monoénergétique à 170 MeV [9]. Les dimensions du volume sont de 40 cm dans la direction longitudinale et 4 cm dans la direction transverse. Le dépôt de dose pénètre en profondeur (jusqu'à 46 cm pour des électrons de 170 MeV) et est très étroit latéralement. Le profil de dose associé devrait être favorable au traitement sélectif de tumeurs localisées près de tissus sains et sensibles au rayonnement, notamment en évitant les dommages radio-induits collatéraux. Un autre avantage de ces faisceaux de

plus grandes énergies concerne le traitement de patients atteints d'obésité et dont la population ne cesse d'augmenter dans certains pays. En effet, il est alors nécessaire de disposer de faisceaux ionisants pénétrants plus profondément les tissus.

Pour rester dans le domaine des applications biomédicales, la protonthérapie pourrait bénéficier des avancées faites dans le domaine des sources pulsées de proton. Des résultats expérimentaux déjà obtenus avec le laser de 20 TW montrent l'accélération de protons à des énergies supérieures à 12 MeV. Dans le même temps, les simulations numériques indiquent qu'un laser femtoseconde petawatt ( $1 \text{ PW} = 10^{15} \text{ W}$ ) fonctionnant à une cadence de 10 hertz pourrait produire des protons d'énergie supérieure à 200 MeV, en nombre suffisant pour utiliser le profil de dose en profondeur (pic de Bragg) dans le traitement de certaines tumeurs cancéreuses profondes. Cette approche pourrait permettre à terme de produire des faisceaux de protons à des coûts plus faibles et de proposer cette thérapie à de plus nombreux centres hospitaliers [41].

Une autre application en cours d'étude concerne la production de radio-isotopes, émetteurs de positrons ( $e^+$ ) pour la PET (tomographie par émission de positron), technique qui permet la localisation des tumeurs cancéreuses. Ainsi, une cible contenant de l'oxygène 18 ( $^{18}\text{O}$ ) et irradiée par un faisceau de protons ultra-bref de quelques MeV permet d'obtenir une réaction nucléaire de type  $p,n$ , conduisant à la formation d'un nouvel élément radioactif, le fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ ) :



Le fluor 18, émetteur de positrons ( $e^+$ ), a une durée de vie de 110 minutes. Intégré à une molécule organique, cet isotope sert de marqueur et, par désintégration radioactive, permet de faire de l'imagerie à l'aide d'une caméra à positron. Ainsi, le fluor-diglycosyl (FDG) injecté à un patient donne des images tomographiques en temps réel de régions de l'organisme pour lesquelles le métabolisme du FDG est particulièrement actif. Pour cette application,

l'énergie optimale des protons (quelques MeV) est déjà largement atteinte avec des lasers de puissance existants [42]. L'optimisation des cibles et des paramètres du laser devrait rapidement permettre d'augmenter le nombre d'émetteurs  $e^+$  et d'étudier le transfert technologique.

De tels transferts, qu'ils concernent la radiothérapie avec des électrons ou des protons, ou bien la production de radio-isotopes, pourraient entraîner une réduction du coût d'exploitation des installations dans le secteur des sciences du vivant.

## En conclusion

Avec le développement de systèmes laser encore plus compacts et performants (« table-top laser systems »), l'émergence de ces nouvelles sources laisse donc présager de nouveaux développements très compétitifs au niveau international, non seulement dans le domaine de la physique

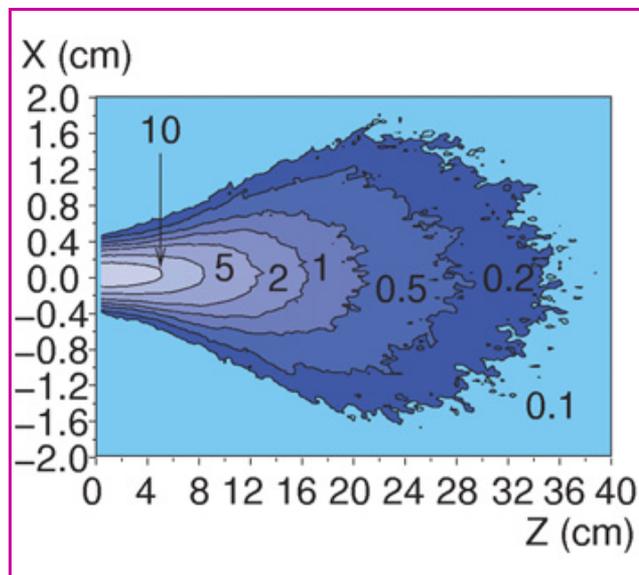


Figure 13 - Simulation du dépôt de dose\* (énergie déposée par unité de masse) dans un volume d'eau homogène placé à 30 cm de la source d'électrons quasi monoénergétique (figure 3) obtenue lors de l'interaction laser-plasma.

Le dépôt pénètre en profondeur et la pénombre transverse est très étroite à de telles énergies. Les valeurs des isodoses représentées sont exprimées en Gy/nC. La charge contenue dans le faisceau d'électrons est typiquement de 0,5 nC.

des hautes intensités, mais également dans d'autres disciplines pour lesquelles la maîtrise du dépôt de dose représente une avancée majeure ; c'est le cas de la femtochimie des hautes énergies et de la radiobiologie fondamentale. Une telle avancée devrait permettre, à terme, le contrôle sélectif d'étapes radicalaires très fugaces et dont les effets amplificateurs dans le régime préthermique induisent des dommages biologiques majeurs, souvent irréversibles. Il est donc souhaitable de contrôler ces dommages le plus précocement possible, au niveau moléculaire, voire submoléculaire.

Enfin, un dernier aspect de cette interaction particule-matière dans le régime relativiste est la production de faisceaux de rayonnement X ultra-bref (sub-picosecondes) obtenu directement lors de l'oscillation des électrons dans la bulle de plasma [43], ou en envoyant le faisceau d'électrons dans un onduleur. Des schémas de laser à électrons libres (XFEL) compact sont en cours d'étude. Une telle source X ultra-brève est fondamentale pour l'étude de structures transitoires à l'intérieur d'architectures moléculaires complexes.

Les résultats présentés ici ont vivement intéressé la communauté scientifique internationale, et aujourd'hui, de nombreux projets d'accélérateurs laser plasma [44] impliquant des financements de plusieurs dizaines de millions d'euros sont déjà en cours de réalisation aux États-Unis, en Europe et en Asie. Dans le cadre des pôles de compétitivité à vocation internationale, il est souhaitable que des équipes françaises participent à cette nouvelle dynamique pour laquelle sciences physiques, sciences chimiques et sciences du vivant sont totalement parties prenantes.

## Remerciements

Les auteurs remercient la Commission européenne pour son soutien aux infrastructures recherche et au programme COST P9, ainsi que la DGA, le CNRS et l'Inserm.

## Références

- [1] Diels J.C., Rudolph W., *Ultrashort laser pulse phenomena*, Academic Press INC, Londres, **1996**.
- [2] Ruillière C., *Femtosecond laser pulses: principles and experiments*, Springer-Verlag, **1998**.
- [3] Sciences aux temps ultracourts, *Rapport sur la science et la technologie n° 9*, Académie des sciences, Tec & Doc, **2000**.
- [4] a) Hopkins J.M., Sibbett W., Lasers à impulsions ultracourtes, *Pour la science*, **2000**, 277, p. 86 ; b) Balcou P., Hulin D., Des attosecondes au petawatt, la lumière extrême, *Le Bup*, hors série, **2005**, 863, p. 11.
- [5] *Ultrafast reaction dynamics and solvent effects*, Y. Gauduel, P.J. Rossky (eds), AIP Press, New York, **1994**, 298.
- [6] Zewail A.H., *Femtochemistry: dynamics with atomic resolution, Femtochemistry and Femtobiology*, V. Sundström (ed), World Scientific, Singapour, **1997**.
- [7] La femtochimie, *L'Act. Chim.*, févr. **2001** (numéro thématique).
- [8] Gauduel Y., La chimie en temps réel, *La Recherche*, **2001**, hors série n° 5, p. 48.
- [9] *Femtochemistry and femtobiology, ultrafast events in molecular sciences*, M. Martin, J.T. Hynes (eds), Elsevier, Amsterdam, **2004**.
- [10] Zewail A.H., Nobel lecture, *J. Phys. Chem. A*, **2000**, 104, p. 5660.
- [11] Voir la série d'articles dédiés à l'Année mondiale de la physique, *L'Act. Chim.*, **2005**, 283, 284, 287, 289 et 292.
- [12] Wulff M., Ursby T., Bourgeois D., Schotte F., Zontone F., Lorenzen M., New opportunities for times resolved X-ray scattering at the ESRF, *Journal de Chimie Physique*, **1996**, 93, p. 1915.
- [13] Wishart J.F., Accelerators for ultrafast phenomena, *Radiation chemistry: present status and future trends*, C.D. Jonah, B.S.M. Madhava Rao (eds), Elsevier, Amsterdam, **2001**, p. 21.
- [14] Tajima T., Dawson J.M., Laser electron accelerator, *Phys. Rev. Letters*, **1979**, 43, p. 267.
- [15] Amiranoff F., Baton S., Bernard D., Cros B., Descamps D., Dorchie F., Jaquet F., Malka V., Matthieussent G., Marquès J.R., Mine P., Modena A., Mora P., Morillo J., Najmudin Z., Observation of laser wakefield acceleration of electrons, *Phys. Rev. Letters*, **1998**, 81, p. 995.
- [16] Modena A., Najmudin Z., Dangor A.E., Clayton C.E., Marsh K.A., Joshi C., Malka V., Darrow C.B., Danson C.N., Neely D., Walsh F.N., Electron acceleration from the breaking of relativistic plasma waves, *Nature*, **1995**, 377, p. 606.
- [17] Malka V., Faure J., Marquès J.R., Amiranoff F., Rousseau J.P., Ranc S., Chambaret J.P., Najmudin Z., Walton B., Solodov A., Mora P., Characterization of electron beams produced by ultrashort (30fs) laser pulses, *Physics of Plasmas*, **2001**, 8, p. 2605.
- [18] Malka V., Fritzier S., Lefebvre E. et al., Electron acceleration by a wakefield forced by an intense ultra-short laser pulse, *Science*, **2002**, 298, p. 1596.
- [19] Fritzier S., Malka V., Lefebvre E., Najmudin Z., Krushelnick K., Mangles S., Rousseau J.P., Burgy F., Walton B., Dangor A.E., Emission measurements of a laser-wakefield accelerated electron beam, *Phys. Rev. Letters*, **2004**, 92, p. 16.
- [20] Malka V., A new and exciting optically induced electron source, *Europhysicsnews*, **2004**.
- [21] Pukhov A., Meyer-Ter-Vehn J., Laser wake field acceleration: the highly non-linear broken-wave regime, *Appl. Physics B*, **2002**, 74, p. 355.
- [22] Faure J., Glinec Y., Pukhov A., Kiselev Gordienko S., Lefebvre E., Rousseau J.P., Burgy F., Malka V., A laser-plasma accelerator producing monoenergetic electron beams, *Nature*, **2004**, 431, p. 541.
- [23] *Radiation chemistry, principles and applications*, Farhatziz and M.A. Rodgers (eds), VCH, **1987**.
- [24] *Early developments in radiation chemistry*, J. Kroh (ed), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**.
- [25] Kozawa T., Saeki A., Mizutani Y., Miki M., Yamamoto T., Yoshida Y., Tagawa S., ISIR subpicosecond pulse radiolysis system, *Proceedings of the 1999 Particle Accelerator Conference*, New York, **1999**, p. 596.
- [26] Belloni J., Monard H., Gobert F., Larbre J.P., Demarque A. et al., Elyse: a picosecond electron accelerator for pulse radiolysis research, *Nucl. Instr. & Meth. in Phys. Research. A*, **2005**, 539, p. 527.
- [27] Muroya Y., Meesungnoen J., Jay-Gerin J.P., Filali-Mouhin A., Goulet T., Katsumura Y., Mankhetkorn S., Radiolysis of liquid water: an attempt to reconcile Monte-Carlo calculations with new experimental hydrated electron yield data at early times, *Canad. J. Chem.*, **2002**, 80, p. 1367.
- [28] Pimblott S.M., La Verne J.A., Stochastic simulation of the electron radiolysis of water and aqueous solutions, *J. Phys. Chem. A*, **1997**, 101, p. 5828.
- [29] Elementary chemical processes in liquids and solutions, *Journ. de Chimie Physique* (n° spécial), **1996**, 93, p. 1577-1938.
- [30] Electron and proton transfer in chemistry and biology, *Studies in physical and theoretical chemistry*, A. Muller, H. Ratajczak, W. Junge, E. Diemann (eds), Elsevier, Amsterdam, **1992**, 78.
- [31] Gauduel Y., Ultrafast electron and proton reactivity in molecular liquids, *Ultrafast dynamics of chemical systems*, J.D. Simon (ed), Kluwer Academic Publishers, Netherlands, **1994**, p. 81.
- [32] Gauduel Y., Fritzier S., Hallou A., Glinec Y., Malka V., Femtosecond relativistic electron beam triggered early bioradical events, *SPIE Femtosecond laser applications in biology*, **2004**, 5463, p. 86.
- [33] Brozek-Pluska B., Glijer D., Hallou A., Malka V., Gauduel Y., Direct observation of elementary radical events: low and high-energy radiation femtochemistry in solution, *Radiation physics and chemistry*, **2005**, 72, p. 149.

- [34] Gauduel Y., Gelabert H., Guilloud F., Real-time probing of a three-electron bonded radical: ultrafast one-electron reduction of a disulfide biomolecule, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 5082.
- [35] *Sulfur-centered reactive intermediates in chemistry and biology*, C. Chatgililoglu, K.D. Asmus (eds), Nato ASI Series, A197, Plenum Press, New York, **1990**.
- [36] Wardman P., Electron transfer and oxidative stress as key factors in the design of drugs selectively active in hypoxia, *Curr. Med. Chem.*, **2001**, *8*, p. 739.
- [37] Radiation damage in DNA, *Structure/function relationships at early times*, A.F. Fuciarelli, J.D. Zimbrick (eds), Battelle Press, Columbus, **1995**.
- [38] Gauduel Y., Low and high energy radiation femtochemistry of biological interest, *Proceedings European conference « Radiation damage in biomolecular systems »*, **2005**, p. 16.
- [39] Glinec Y., Faure J., Le Dain L., Darbon S., Hosokai T., Santos J.J., Lefebvre E., Rousseau J.P., Burgy F., Mercier B., Malka B., High-resolution-ray radiography produced by a laser-plasma driven electron source, *Phys. Rev. Letters*, **2005**, *94*, p. 025003.
- [40] Glinec Y., Faure J., Fuchs T., Szymanowski H., Oelfke U., Malka V., Radiotherapy with laser-plasma accelerators: application of an experimental quasi-monoenergetic electron beam, *Medical Physics* (accepté).
- [41] Malka A., Fritzier S., Ferrand R., Grillon G., Albaret C., Meyroneinc S., Chambaret J.-P., Antonetti A., Hulin D., Practicability of protontherapy induced by table-top laser systems, *Medical Physics*, **2004**, *31*, p. 6.
- [42] Fritzier S., Malka V., Grillon G., Rousseau J.P., Burgy F., Lefebvre E., d'Humières E., Mc Kenna J.P., Ledingham K.W.D., Proton beams generated with high-intensity lasers: applications to medical isotopes production, *Appl. Phys. Letters*, **2003**, *83*, p. 15.
- [43] Rouse A., Ta Phuoc K., Shah R., Pukhov A., Lefebvre E., Malka V., Kiselev S., Burgy F., Rousseau J.P., Umstadter D., Hulin D., Production of a keV X-ray beam from synchrotron radiation in relativistic laser plasma interaction, *Phys. Rev. Letters*, **2004**, *93*, p. 13.
- [44] Malka V., Faure J., Lefebvre E., Electrons surfeurs pour mini-accelerateurs, *La Recherche*, **2005**, *385*, p. 48.



V. Malka

**Victor Malka<sup>1</sup>**

est directeur de recherche au CNRS, maître de conférence à l'École polytechnique\*, responsable du Groupe Source de particules produites par laser et membre du conseil scientifique de la société européenne de physique.

**Jérôme Faure<sup>2</sup>**

est chargé de recherche CNRS, Groupe Source de particules produites par laser, responsable du thème « accélération d'électrons par laser »\*.

**Yannick Glinec<sup>3</sup>**

est étudiant en thèse au Laboratoire d'optique appliquée\*.

**Yann-Antoine Gauduel<sup>4</sup>**

est directeur de recherche à l'Inserm\*, responsable du Groupe de Femtochimie bioradi-calaire, et rédacteur en chef de *L'Actualité Chimique*.

\* Laboratoire d'optique appliquée (LOA), CNRS UMR 7639, École polytechnique-ENS Techniques avancées, 91761 Palaiseau Cedex.

<sup>1</sup> Tél. : 01 69 31 99 03. Courriel : victor.malka@ensta.fr

<sup>2</sup> Tél. : 01 69 31 99 01. Courriel : jerome.faure@ensta.fr

<sup>3</sup> Tél. : 01 69 31 98 33. Courriel : yannick.glinec@ensta.fr

<sup>4</sup> Tél. : 01 69 31 97 26. Courriels : yann.gauduel@ensta.fr et redaction@lactualitechimique.org



Y. Glinec



J. Faure



Y.-A. Gauduel

**KALYS**  
Du Naturel pour l'Industrie



Matières premières et extraits végétaux pour les Industries  
Agro-Alimentaires, Pharmaceutiques, Cosmétiques et les Biotechnologies  
Site-Web : [www.kalys.com](http://www.kalys.com) / E-Mail : [info@kalys.com](mailto:info@kalys.com)