

# Imagerie par spectrométrie de masse pour la détection des produits stupéfiants

Gérard Hopfgartner, Tiffany Porta, Luc Alexis Leuthold et Emmanuel Varesio

**Résumé** L'imagerie par spectrométrie de masse, initialement développée pour l'analyse des peptides et des protéines dans les tissus biologiques, est également utilisable pour l'analyse de composés de faible poids moléculaire comme les stupéfiants. Cet article résume les principales techniques d'ionisation utilisées en imagerie – spectrométrie de masse à ionisation secondaire (SIMS), désorption/ionisation laser assistée par matrice (MALDI), désorption par électronébulisation (DESI) –, puis expose des exemples d'applications de ces techniques à l'analyse de stupéfiants dans différents échantillons, des tissus aux empreintes digitales, en passant par l'analyse d'un seul cheveu par MALDI pour la recherche de la cocaïne et de ses métabolites. La désorption par électronébulisation est appliquée pour l'analyse de comprimés d'ecstasy et la détection de LSD déposé sur des buvards. Enfin, pour l'analyse de composés isomères de la cocaïne dans les tissus, une nouvelle approche fondée sur la combinaison de l'analyse de surface par extraction liquide combinée à la spectrométrie de masse à mobilité ionique différentielle est présentée.

**Mots-clés** **Criminalistique, imagerie par spectrométrie de masse, ionisation à pression ambiante, SIMS, MALDI, DESI, stupéfiants, analyse de surface par extraction liquide, spectrométrie de masse à mobilité ionique différentielle.**

**Abstract** **Mass spectrometry imaging to detect narcotics**  
Mass spectrometry imaging (MSI) was initially developed for the analysis of peptides and proteins in tissues samples but can also be applied to the analysis of low molecular weight compounds such as narcotics. This article summarizes the major ionization techniques used in MSI: secondary ion mass spectrometry (SIMS), matrix-assisted laser desorption ionization (MALDI) and desorption electrospray ionization (DESI). Selected applications are presented for the analysis of tissues and latent fingerprints as well as the detection of cocaine and its metabolites by MALDI in a single hair. Application of desorption electrospray is demonstrated for the analysis of ecstasy tablets as well as the detection of LSD in stamps. Finally, a novel approach is presented for the analysis of cocaine isomers in tissues by liquid extraction surface analysis combined with differential ion mobility spectrometry.

**Keywords** **Forensic science, mass spectrometry imaging, ambient ionization, SIMS, MALDI, DESI, narcotics, liquid extraction surface analysis, differential ion mobility spectrometry.**

Les techniques séparatives telles que la chromatographie en phase gazeuse (GC) ou la chromatographie en phase liquide (LC) couplée à la spectrométrie de masse (MS) jouent un rôle essentiel pour l'analyse des produits stupéfiants dans diverses matrices (sang, urine, tissus, cheveux, comprimés, timbres...). Dans la plupart des cas, l'analyse doit être précédée d'une préparation des échantillons, laquelle, dans le cas d'échantillons complexes comme les tissus biologiques, entraîne la perte d'une information importante : la répartition spatiale des composés analysés. L'imagerie par spectrométrie de masse (MSI) permet à la fois la détection, l'identification et la localisation de composés organiques de faible poids moléculaire, de peptides et de protéines, sur une surface généralement d'origine biologique [1]. Cette technique, qui ne nécessite pas de marquage radioactif des composés, utilise tous les nouveaux équipements de la spectrométrie de masse, tant pour ce qui concerne les sources d'ionisation que

les analyseurs de masse. La résolution des images produite est, selon les techniques, de l'ordre du submicromètre à plusieurs centaines de micromètres ( $\mu\text{m}$ ).

L'analyse de surfaces par spectrométrie de masse est connue depuis de nombreuses années, mais son application à des matrices biologiques est récente. Les techniques d'ionisation les plus utilisées pour la MSI sont la spectrométrie de masse à ionisation secondaire (SIMS) [2-3], la désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI) [4] et la désorption par électronébulisation (DESI) [5]. La *figure 1* décrit les principes de base de ces techniques. Cet article expose les principales techniques d'imagerie qui peuvent être utilisées pour l'analyse de stupéfiants sur des empreintes digitales, dans des tissus, dans des comprimés, sur du papier et dans les cheveux ; la dernière partie est consacrée aux nouveaux systèmes, qui combinent l'analyse de surface par extraction liquide avec la spectrométrie de masse à mobilité ionique différentielle.

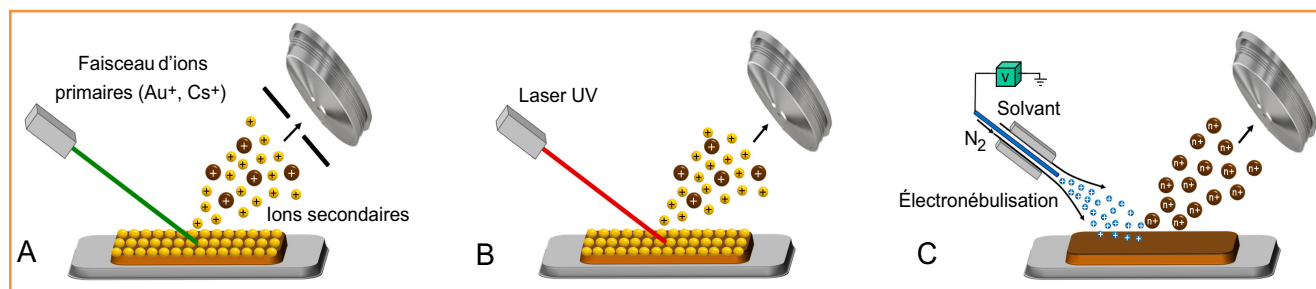


Figure 1 - Schémas des principales techniques d'ionisation utilisées pour l'imagerie par spectrométrie de masse.

A) Spectrométrie de masse à ionisation secondaire (SIMS) : l'échantillon est déposé sur une plaque et bombardé avec un faisceau d'ions primaires de haute énergie qui ionise les composés à la surface de l'échantillon ; B) Désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI) : un composé chimique UV absorbant (matrice) est appliqué sur la surface de l'échantillon où il va co-cristalliser avec les analytes. À l'aide d'un laser UV (337 ou 354 nm), la matrice et l'échantillon sont désorbés et les analytes sont ionisés, pour former, en mode d'ionisation positive, typiquement des ions  $[M+H]^+$  ; C) Désorption par électronébulisation (DESI) : l'échantillon est déposé sur une plaque et un jet de gouttelettes chargées, formé par électronébulisation, ionise les analytes.

## Les principales techniques

### La spectrométrie de masse à ionisation secondaire (SIMS)

La spectrométrie de masse à ionisation secondaire (SIMS) (figure 1A) est utilisée depuis 1977 pour l'analyse à haute résolution spatiale de composés organiques présents sur des surfaces [6]. Elle utilise un bombardement d'ions primaires de haute énergie afin de générer des ions secondaires à la surface de l'échantillon. Les ions primaires sont généralement  $Ga^+$ ,  $In^+$ ,  $Au^{n+}$ ,  $C_{60}^+$  ou  $Bi^{3+}$ , accélérés à des énergies de 5 à 25 keV. Grâce à la focalisation des faisceaux de ces ions, on obtient des résolutions spatiales inférieures au  $\mu m$ , ce qui est particulièrement utile pour l'analyse de cellules. En imagerie, la SIMS a tout d'abord été utilisée pour l'analyse d'éléments, puis elle a été appliquée à l'analyse de fragments de molécules, la fragmentation des molécules organiques étant souvent observée en raison des fortes énergies d'ionisation mises en jeu.

Afin d'améliorer la sensibilité vis-à-vis de certaines molécules, tels les peptides, et de réduire leur fragmentation lors de l'ionisation, il est possible de mélanger le composé à analyser avec un composé chimique (matrice) comme l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque (2,5-DHB). Les matrices utilisées en SIMS sont généralement les mêmes que l'on utilise en MALDI ; on parle dans ce cas de spectrométrie de masse à ionisation secondaire améliorée par matrice (ME-SIMS) [7]. En général, la SIMS est couplée à un analyseur de masse à temps de vol ; toutefois, aucun système commercial ne permet actuellement d'effectuer de la spectrométrie de masse en mode tandem où l'ion précurseur d'intérêt est sélectionné dans un premier analyseur de masse et fragmenté par collision avec un gaz neutre pour générer des fragments spécifiques du composé analysé qui sont mesurés par un deuxième analyseur de masse.

### Désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI)

Depuis son introduction [8], la désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI) (figure 1B) reste surtout utilisée pour l'analyse des peptides et des protéines, bien qu'elle soit également très intéressante pour analyser des petites molécules organiques [9] et des lipides. Le MALDI implique l'utilisation de composés absorbant les UV (matrice) mélangés avec l'échantillon à analyser (par exemple 2,5-DHB, l'acide 3,5-diméthoxy-4-hydroxycinnamique, ou l'acide  $\alpha$ -cyano-4-

hydroxycinnamique). Les lasers utilisés sont le plus souvent des lasers  $N_2$  (337 nm) ou Nd:YAG (355 nm), opérés à haute fréquence (1 000 Hz) pour permettre des acquisitions effectuées en mode balayage ou en mode discret. Dans ces conditions, les images sont obtenues avec des résolutions spatiales comprises entre 10 et 200  $\mu m$ . En imagerie MS par MALDI, les analytes doivent être extraits de l'échantillon (tissu, cheveu, etc.), ce qui impose de déposer sur l'échantillon la matrice de façon homogène.

Le MALDI est la principale technique d'ionisation pour l'imagerie par spectrométrie de masse, soit à pression atmosphérique, soit sous vide. Elle est combinée à divers types d'analyseurs de masse [10-11], de préférence des analyseurs de masse à haute résolution qui permettent la mesure de la masse exacte des composés tels que l'Orbitrap [12], les temps de vol en mode tandem (TOF-TOF) ou le quadropôle combiné avec le temps de vol (QqTOF) [13]. Néanmoins, l'utilisation d'un hybride triple quadropôle trappe linéaire (QqQLIT) à résolution d'une unité de masse a également été décrite pour la réalisation d'analyses ciblées très rapides et avec une grande sensibilité, grâce notamment au mode d'acquisition permettant la mesure de réactions sélectionnées (SRM) [14]. Un triple quadropôle trappe linéaire est un spectromètre de masse composé de trois quadropôles (Q1, q2 et Q3), où q2 est une cellule de collision permettant la fragmentation, Q1 un quadropôle opérant en mode quadropôle, et Q3 un quadropôle qui peut être opéré en mode quadropôle (Q) ou trappe linéaire (LIT). L'avantage de ce type de spectromètre de masse est la possibilité d'utiliser différents modes d'acquisition spécifiques pour l'analyse quantitative ou qualitative [15].

### La désorption par électronébulisation (DESI)

La désorption par électronébulisation (DESI) (figure 1C), décrite en 2004 [5], est une des premières techniques de désorption et d'ionisation effectuées à pression et température ambiantes introduites. Elle est fondée sur le principe de l'électronébulisation, lors de laquelle un jet de gouttelettes chargées (par exemple un mélange acidifié eau/méthanol lors d'une analyse en mode d'ionisation positive) est projeté avec un angle donné sur l'échantillon à analyser, celui-ci étant déposé sur une surface plane. Les molécules présentes à la surface de l'échantillon sont extraites et ionisées, ce qui crée une seconde génération d'ions, lesquels sont ensuite introduits dans le spectromètre de masse.

Opérant à pression atmosphérique, cette technique d'ionisation peut être couplée à presque tous les spectromètres de

masse équipés d'une source à électronébulisation (ESI). De la même façon qu'en ESI, des ions positifs ou négatifs monochargés sont générés pour les composés ayant un poids moléculaire inférieur à 1 000 Da, alors que des espèces multichargées sont générées pour les peptides et les protéines. Depuis la publication des premiers résultats obtenus avec le DESI, plus d'une vingtaine de techniques de désorption et d'ionisation ont été décrites, dont certaines ont été commercialisées [16]. Parmi elles, nous pouvons mentionner l'analyse directe en temps réel (DART) ou l'ablation laser combinée à l'électronebulisation (LAESI).

## Quelques exemples d'applications

### Imagerie par spectrométrie de masse : de l'analyse des tissus aux empreintes digitales

Jusqu'à présent, l'imagerie par MALDI de petites molécules a surtout été appliquée pour étudier la distribution des produits pharmaceutiques dans les tissus d'animaux, en complément à l'analyse par autoradiographie de sections de l'animal entier (QWBA). Cette approche se révèle également intéressante pour l'analyse de produits stupéfiants et de leurs métabolites dans une section de tissu *post mortem* (foie, rein, muscle, etc.). Les principaux avantages de cette technique par rapport à une approche fondée sur la chromatographie en phase liquide est la rapidité de l'analyse et la possibilité de ré-analyser l'échantillon avec des conditions différentes pour obtenir des compléments d'information. Une des limitations du MALDI par rapport à l'ESI est le fait qu'environ 10 % des composés organiques ne sont pas ionisés par MALDI ou ont un facteur de réponse faible.

Une autre application intéressante est la caractérisation moléculaire d'empreintes digitales présentes sur des surfaces (métal, verre, plastique) sans préparation d'échantillon dans le cas du SIMS ou du DESI [17], mais incluant une étape de dépôt d'une matrice pour le MALDI. De cette façon, il est possible non seulement d'obtenir une image de l'empreinte, qui peut être ensuite utilisée dans des logiciels de reconnaissance d'empreintes digitales pour l'identification de l'individu, mais également d'identifier l'exposition à des stupéfiants ou à des explosifs. De surcroît, si deux individus ont été en contact avec des substances différentes, il est possible de distinguer deux empreintes superposées [18-19], ce qui n'est pas possible avec les techniques conventionnelles.

### Imagerie de stupéfiants dans les cheveux

La détection de produits stupéfiants dans les cheveux est extrêmement attrayante pour révéler une consommation chronique. Non seulement la collecte d'échantillon est non invasive, mais le cheveu est une matrice bien plus stable que les fluides biologiques car il peut être simplement conservé à température ambiante. En routine, la chromatographie en phase gazeuse ou liquide couplée à la spectrométrie de masse est la technique utilisée pour l'analyse des cheveux. Dans un premier temps, les cheveux sont lavés, broyés, puis font l'objet d'une longue extrac-

tion. Malheureusement, l'information de la répartition spatiale du composé est perdue au cours de cette procédure. Pour obtenir cette information, on doit segmenter les cheveux en sections de 10-20 mm, mais l'effort analytique reste considérable. De ce fait, l'analyse directe, sans séparation chromatographique, est particulièrement attrayante. Récemment, plusieurs groupes ont publié des travaux sur l'analyse d'un seul cheveu en utilisant des techniques d'imagerie, soit par SIMS, soit par MALDI [20].

Dans notre groupe, nous avons utilisé une plateforme comprenant une ionisation MALDI combinée à un analyseur de masse triple quadropôle trappe linéaire, afin de détecter la cocaïne et ses métabolites et de mesurer leur répartition sur toute la longueur d'un cheveu (figure 2). Le mode d'acquisition SRM pour l'analyse quantitative et l'utilisation d'un laser opérant à une fréquence de 1 000 Hz permettent une analyse sensible et ciblée de la cocaïne, de l'éthylcocaïne et de la benzoylecgonine [21]. L'analyse d'un cheveu de 10 cm avec une résolution de 1 mm dure environ 10 minutes (figure 3). En considérant qu'un cheveu a une croissance de 10 mm en moyenne par mois, une résolution spatiale de 1 mm correspond à une période d'environ 7-8 heures. En plus de sa rapidité, l'analyse en mode SRM permet une limite de détection de l'ordre de 5 ng de cocaïne par mg de cheveu, ce qui permet de caractériser la consommation chronique de cocaïne dans un grand nombre de cas réels, considérant que pour les techniques actuellement utilisées comme la chromatographie gazeuse et liquide couplée à la spectrométrie de masse, le domaine de mesure est de 0,5-250 ng/mg de cheveu. La détermination des métabolites est également importante pour confirmer l'ingestion de cocaïne et pour exclure les faux positifs résultant d'une contamination externe des cheveux. Une spécificité des approches par imagerie est la possibilité de ré-analyser l'échantillon soit pour la recherche d'autres stupéfiants, soit pour effectuer une analyse confirmatoire. En plus de la détection en mode SRM, des spectres MS/MS et MS<sup>3</sup> sont réalisés pour confirmer la nature du stupéfiant, comme illustré pour la cocaïne sur la figure 3. Le spectre MS/MS permet d'identifier le composé par comparaison avec le composé de référence et la MS<sup>3</sup> est une étape de fragmentation (MS/MS) supplémentaire qui permet d'améliorer la

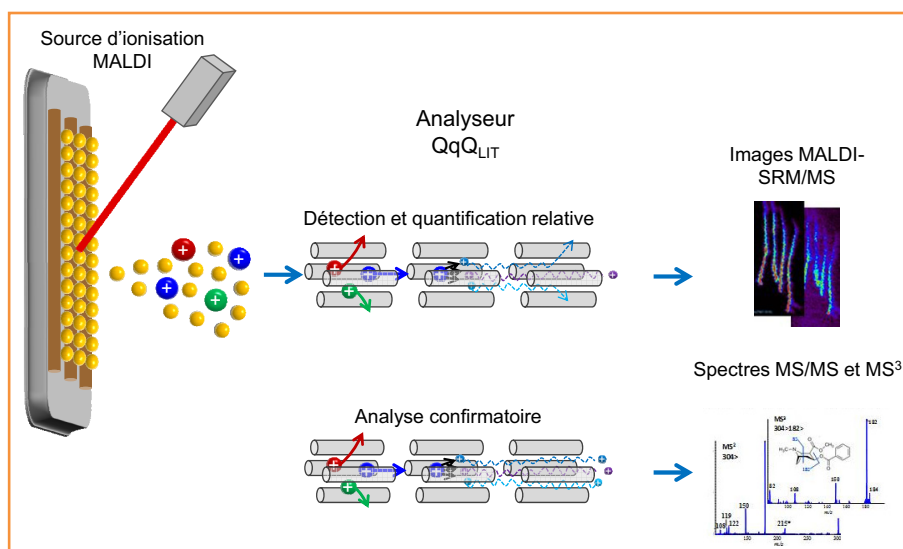


Figure 2 - Plateforme MALDI combinée avec un triple quadropôle trappe linéaire (QqQLIT) pour l'analyse de stupéfiants dans les cheveux (QqQLIT).

A) Le mode SRM est une analyse ciblée qui permet de détecter le composé avec une haute sensibilité et une bonne résolution d'image sur l'ensemble du cheveu ; B) Les spectres MS/MS et MS<sup>3</sup> permettent une analyse de confirmation par comparaison des spectres avec ceux d'un composé de référence.

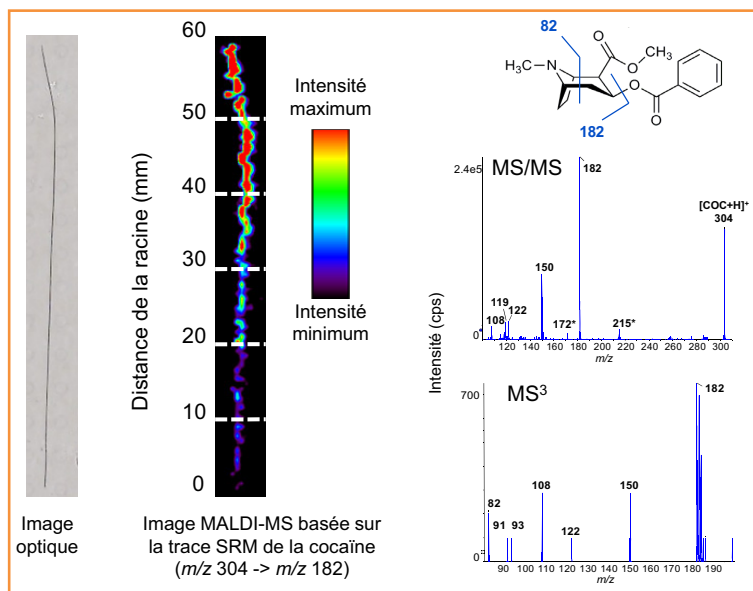


Figure 3 - Image de la distribution de la cocaïne dans un cheveu par MALDI-SRM/MS et analyse confirmatoire par MS/MS et MS<sup>3</sup> pour un sujet ayant une consommation régulière de cocaïne (d'après [21]).

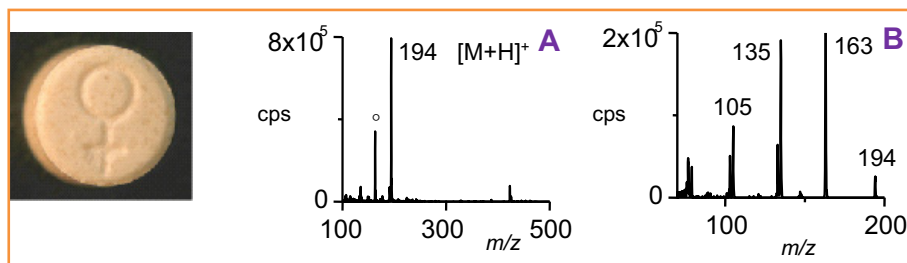


Figure 4 - Analyse par DESI d'un comprimé d'ecstasy : A) spectre MS ; B) spectre MS/MS (d'après [23]).

qualité de l'identification. Le diamètre d'un cheveu étant compris entre 70 et 150  $\mu\text{m}$ , l'analyse de sections radiales est difficile par MALDI, même avec des résolutions spatiales de 10  $\mu\text{m}$ . Des analyses réalisées sur des sections radiales par TOF-SIMS avec des résolutions spatiales de l'ordre du micromètre ont permis d'obtenir des résultats prometteurs pour suivre la distribution radiale des stupéfiants dans les cheveux [22].

### Détection de stupéfiants dans des comprimés ou sur un support papier

L'identification rapide d'un principe actif présent dans un comprimé joue un rôle important lors d'investigations visant à déterminer des causes d'intoxications volontaires ou involontaires. L'identification visuelle est possible pour de nombreuses formulations pharmaceutiques, mais il est plus difficile de déterminer si une substance illicite a été ingérée, car il existe de plus en plus de contrefaçons, en particulier pour des drogues comme l'ecstasy. L'analyse par LC-MS nécessite une mise en solution de l'échantillon. En revanche, la technique DESI est particulièrement intéressante pour ce type d'analyses, car aucune préparation d'échantillon n'est nécessaire, sauf peut-être le grattage de la surface dans le cas d'un comprimé enrobé, ce qui suffit pour obtenir un signal. La solution dispersée sur la surface du comprimé, généralement à un débit de 5-10  $\mu\text{L}/\text{min}$ , est composée d'un mélange eau/méthanol (50/50, v/v) avec l'addition de 0,1 % d'acide formique pour une analyse en mode positif

– typiquement détection de ions  $[M+H]^+$  – ou de 0,1 % d'hydroxyde d'ammonium pour le mode négatif – typiquement détection de ions  $[M-H]^-$ . Malgré les excipients présents dans les formulations pharmaceutiques, la technique DESI procure de bons signaux de molécules protonées (en mode positif) ou déprotonées (en mode négatif) dans de nombreux comprimés [23] contenant généralement 0,1-1 % (m/m) de principe actif. La résolution spatiale du DESI, de quelques centaines de  $\mu\text{m}$ , est largement suffisante pour ce type d'analyses.

La technique DESI permet non seulement l'analyse de comprimés pharmaceutiques, mais également celle de comprimés à base de stupéfiants. La figure 4 illustre l'analyse d'un comprimé d'une production artisanale : on identifie clairement un signal au rapport  $m/z = 194$  correspondant au MDMA (3,4-méthylènedioxy-N-méthamphétamine). L'identité du principe actif contenu dans le comprimé est confirmée par le spectre MS/MS (figure 4).

Un autre support couramment utilisé pour la vente et la distribution illicite de produits stupéfiants est le papier ou le buvard au format d'un timbre et généralement coloré. Un tel échantillon est présenté à la figure 5. Sans aucune préparation d'échantillon, l'analyse par DESI a mis en évidence la présence du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), confirmée par le spectre MS/MS.

La DESI, comme beaucoup de techniques d'ionisation de surfaces, a démontré son intérêt comme technique de criblage rapide en comparaison à une analyse par LC-MS. Cependant, une limitation générale des techniques d'imagerie est l'absence de technique séparative préalable (par exemple, GC ou LC) ; les facteurs de réponses en MS des différentes substances analysées dépendent donc fortement de la complexité de l'échantillon et de l'influence des autres composés présents sur l'ionisation du composé que l'on désire analyser (effet matrice sur l'ionisation). Dans de nombreux cas, on observe une forte perte de signal.

### Analyse de la cocaïne et de ses métabolites dans les tissus

Une des limitations de la spectrométrie de masse est l'impossibilité de différencier des isomères, même avec la

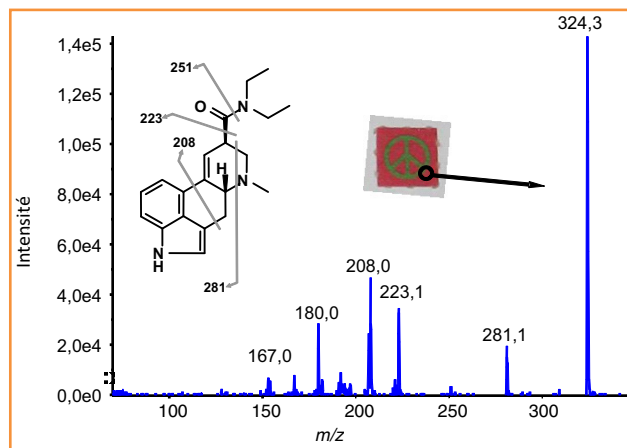


Figure 5 - Analyse par DESI-MS/MS d'un buvard peint imprégné de diéthylamide de l'acide lysergique (LSD).

spectrométrie de masse à haute résolution. Dans certains cas, le mode MS/MS permet toutefois de les distinguer. La spectrométrie à mobilité ionique permet de séparer les composés chargés en phase gazeuse sur la base de leur taille et de leur charge [24]. Parmi les différentes formes de mobilité ionique (IMS), la mobilité ionique différentielle à champ électrique asymétrique (DMS ou FAIMS) est particulièrement intéressante, car elle peut être facilement installée entre la source d'ionisation à pression atmosphérique et l'interface du spectromètre de masse. Afin de réaliser la séparation des ions, une différence de potentiel est appliquée entre deux électrodes où circule un flux de gaz (azote). Chaque molécule chargée ne peut traverser la cellule que grâce à l'application d'un potentiel de compensation (CoV) qui lui est propre. Placé après la chromatographie liquide, la cellule DMS est généralement utilisée comme un filtre de sélectivité additionnel pour l'analyse quantitative. En modifiant de façon linéaire le potentiel de compensation, on peut alors séparer plusieurs substances en fonction de leur CoV. Cependant, le pouvoir de séparation du DMS reste modeste. On peut modifier la mobilité ionique d'un composé en vaporisant un solvant organique comme l'acétonitrile ou le méthanol à une concentration de 1,5 % (v/v) dans le gaz transportant les ions vers l'analyseur de masse. Les pouvoirs de résolution obtenus sont alors nettement améliorés, et la séparation d'isomères est même possible [25]. La nanoélectronébulisation permet d'analyser un très faible volume d'échantillon de l'ordre de quelques  $\mu\text{L}$ . Kertesz et ses collaborateurs ont développé une plateforme d'analyse de surface fondée sur un système de nanoélectronébulisation, le TriVersa NanoMate (Advion), possédant un dispositif d'analyse de surface par extraction liquide (LESA) [26]. Dans un premier temps, cet automate dépose un volume de solvant (typiquement 1  $\mu\text{L}$ ) sur une surface, ce qui permet d'extraire les analytes. Dans un second temps, l'extrait liquide est infusé et les analytes sont ionisés par électronébulisation puis mesurés par spectrométrie de masse. La résolution spatiale obtenue est généralement de l'ordre de 1-1,5 mm, selon la nature du solvant d'extraction et le volume déposé. Un des avantages de cette plateforme analytique est la possibilité, à partir de quelques  $\mu\text{L}$  d'extrait de surface, de produire un spray stable pendant plusieurs minutes, ce qui permet d'effectuer différentes expériences MS et MS/MS.

Dans notre laboratoire, nous avons combiné un système LESEA avec la mobilité ionique différentielle installée sur un spectromètre hybride triple quadropôle à trappe linéaire (QqQ<sub>LIT</sub>) pour l'analyse de stupéfiants dans les tissus (figure 6a-c) [27]. La figure 6d illustre l'analyse de la cocaïne et trois de ses métabolites : la benzoylecgonine, la norcocaïne et l'éthylcocaïne. Les deux métabolites isobariques de la cocaïne, la benzoylecgonine et la norcocaïne, sont clairement séparés par la mobilité ionique différentielle assistée par un modificateur organique (1,5 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  dans l'azote). Sur cette plateforme, la cellule DMS joue le rôle de technique séparative en phase gazeuse comme le ferait la chromatographie en phase liquide, ce qui est essentiel pour séparer les métabolites de phases I et II. En revanche, une des limitations du DMS est qu'il n'est pas possible de préconcentrer les échantillons en amont, et l'effet matrice lors de l'électronébulisation reste donc présent.

## Conclusion

En complément aux techniques classiques d'analyse des stupéfiants comme la chromatographie en phase gazeuse ou liquide couplée à la spectrométrie de masse, les techniques

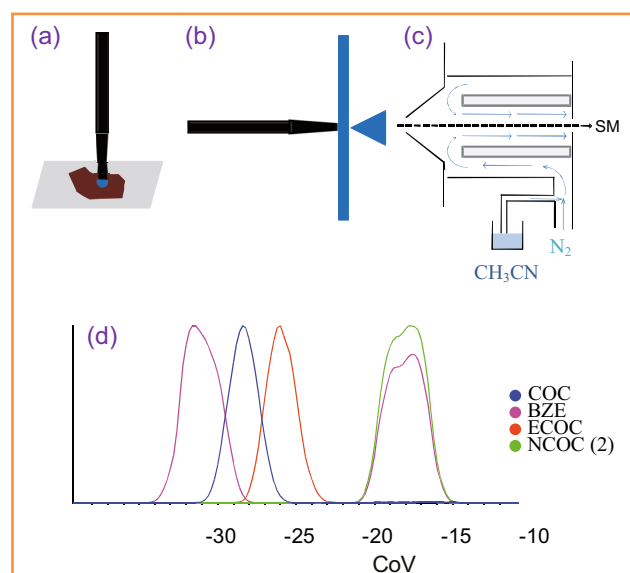


Figure 6 - Schéma de principe de l'analyse de surface par extraction liquide combinée à la spectrométrie de masse à mobilité ionique différentielle (DMS).

(a) Extraction liquide des analytes depuis la coupe de tissu ; (b) nanoélectronébulisation ; (c) cellule DMS avec  $\text{CH}_3\text{CN}$  comme modificateur organique ; et (d) séparation par DMS de la cocaïne (COC) et de trois de ses métabolites : la benzoylecgonine (BZE), la norcocaïne (NCOC) et l'éthylcocaïne (ECOC).

d'imagerie par spectrométrie de masse offrent de nouvelles approches analytiques. Les performances mesurées démontrent de bonnes sensibilités pour la détection et la quantification de stupéfiants dans de nombreux types d'échantillons allant des matrices biologiques aux supports solides comme le papier ou le verre. Les avantages de la MSI sont la rapidité d'analyse et le fait de préserver l'information spatiale de l'échantillon. La résolution spatiale obtenue dépend de la technique d'ionisation, allant du submicromètre à quelques centaines de micromètres. On peut classer les techniques d'ionisation en deux catégories : celles qui opèrent sous vide (SIMS, MALDI) et celles qui opèrent à pression atmosphérique (AP-MALDI, DESI, LAESI, DART). Le grand avantage de ces dernières est de pouvoir être utilisées avec presque tous les types de MS, ce qui est une des raisons majeures de la mise au point récente de nouvelles techniques MSI à pression atmosphérique. La SIMS est une technique complexe, et son utilisation en routine reste difficile. En revanche, en raison de sa résolution spatiale, elle est un outil indispensable pour des études de validation. Les techniques d'ionisation sont généralement quantitatives, mais la difficulté réside, en MSI, dans la préparation de standards adéquats pour la quantification absolue. Dans les cas des stupéfiants, il serait intéressant d'avoir des outils analytiques qui peuvent être amenés sur site pour une analyse en temps réel, et il est tout à fait envisageable de développer de tels outils dans un avenir relativement proche avec la tendance à la miniaturisation des MS [28].

## Références

- [1] Chughtai K., Heeren R.M.A., Mass spectrometric imaging for biomedical tissue analysis, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, p. 3237.
- [2] Brunelle A., Touboul D., Laprévotte O., Biological tissue imaging with time-of-flight secondary ion mass spectrometry and cluster ion sources, *J. Mass Spectrom.*, **2005**, *40*, p. 985.
- [3] Heeren R.M.A., McDonnell L.A., Amstalden E., Luxembourg S.L., Altelar A.F.M., Piersma S.R., Why don't biologists use SIMS? A critical evaluation of imaging MS, *Appl. Surf. Sci.*, **2006**, *252*, p. 6827.
- [4] Rohner T.C., Staab D., Stoekli M., MALDI mass spectrometric imaging of biological tissue sections, *Mech. Ageing Dev.*, **2005**, *126*, p. 177.

- [5] Takats Z., Wiseman J.M., Gologan B., Cooks R.G., Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization, *Science*, **2004**, 306, p. 471.
- [6] Benninghoven A., Sichter W., Secondary ion mass spectrometry: New analytical technique for biologically important compounds, *Org. Mass Spectrom.*, **1977**, 12, p. 595.
- [7] Wu K.J., Odom R.W., Matrix-enhanced secondary ion mass spectrometry: A method for molecular analysis of solid surfaces, *Anal. Chem.*, **1996**, 68, p. 873.
- [8] Karas M., Bachmann D., Hillenkamp F., Influence of the wavelength in high-irradiance ultraviolet laser desorption mass spectrometry of organic molecules, *Anal. Chem.*, **1985**, 57, p. 2935.
- [9] Kovarik P., Grivet C., Bourgogne E., Hopfgartner G., Method development aspects for the quantitation of pharmaceutical compounds in human plasma with a matrix-assisted laser desorption/ionization source in the multiple reaction monitoring mode, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2007**, 21, p. 911.
- [10] Balluff B., Schone C., Hofer H., Walch A., MALDI imaging mass spectrometry for direct tissue analysis: technological advancements and recent applications, *Histochem. Cell Biol.*, **2011**, 136, p. 227.
- [11] Prideaux B., Stoeckli M., Mass spectrometry imaging for drug distribution studies, *J. Proteomics*, **2012**, 75, p. 4999.
- [12] Perry R.H., Cooks R.G., Noll R.J., Orbitrap mass spectrometry: instrumentation, ion motion and applications, *Mass Spectrom. Rev.*, **2008**, 27, p. 661.
- [13] Chernushevich I.V., Loboda A.V., Thomson B.A., An introduction to quadrupole-time-of-flight mass spectrometry, *J. Mass Spectrom.*, **2001**, 36, p. 849.
- [14] Hopfgartner G., Varesio E., Stoeckli M., Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric imaging of complete rat sections using a triple quadrupole linear ion trap, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2009**, 23, p. 733.
- [15] Hopfgartner G., Varesio E., Tschappat V., Grivet C., Bourgogne E., Leuthold L.A., Triple quadrupole linear ion trap mass spectrometer for the analysis of small molecules and macromolecules, *J. Mass Spectrom.*, **2004**, 39, p. 845.
- [16] Ifa D.R., Wu C.P., Ouyang Z., Cooks R.G., Desorption electrospray ionization and other ambient ionization methods: current progress and preview, *Analyst*, **2010**, 135, p. 669.
- [17] Ifa D.R., Manicke N.E., Dill A.L., Cooks G., Latent fingerprint chemical imaging by mass spectrometry, *Science*, **2008**, 321, p. 805.
- [18] Bradshaw R., Rao W., Wolstenholme R., Clench M.R., Bleay S., Francese S., Separation of overlapping fingerprints by matrix assisted laser desorption ionisation mass spectrometry imaging, *Forensic Sci. Int.*, **2012**, 222, p. 318.
- [19] Bailey M.J., Bright N.J., Croxton R.S., Francese S., Ferguson L.S., Hinder S., Jickells S., Jones B.J., Jones B.N., Kazarian S.G., Ojeda J.J., Webb R.P., Wolstenholme R., Bleay S., Chemical characterization of latent fingerprints by matrix-assisted laser desorption ionization, time-of-flight secondary ion mass spectrometry, mega electron volt secondary mass spectrometry, gas chromatography/mass spectrometry, X-ray photoelectron spectroscopy, and attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopic imaging: An intercomparison, *Anal. Chem.*, **2012**, 84, p. 8514.
- [20] Vogliardi S., Favretto D., Frison G., Ferrara S.D., Seraglia R., Traldi P., A fast screening MALDI method for the detection of cocaine and its metabolites in hair, *J. Mass Spectrom.*, **2009**, 44, p. 18.
- [21] Porta T., Grivet C., Kraemer T., Varesio E., Hopfgartner G., Single hair cocaine consumption monitoring by mass spectrometric imaging, *Anal. Chem.*, **2011**, 83, p. 4266.
- [22] Flinders B., Porta T., Varesio E., Hopfgartner G., Heeren R.M., Assessment of decontamination protocols on the analysis of hair by multimodal mass spectrometry imaging, *Proceedings 61<sup>th</sup> ASMS conference*, Minneapolis (MN, E.-U.), 9-13 juin **2013**.
- [23] Leuthold L.A., Mandschegg J.F., Fathi M., Giroud C., Augsburger M., Varesio E., Hopfgartner G., Desorption electrospray ionization mass spectrometry: direct toxicological screening and analysis of illicit ecstasy tablets, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2006**, 20, p. 103.
- [24] Kanu A.B., Dwivedi P., Tam M., Matz L., Hill H.H., Ion mobility-mass spectrometry, *J. Mass Spectrom.*, **2008**, 43, p. 1.
- [25] Blagojevic V., Chramow A., Schneider B.B., Covey T.R., Bohme D.K., Differential mobility spectrometry of isomeric protonated dipeptides: Modifier and field effects on ion mobility and stability, *Anal. Chem.*, **2011**, 83, p. 3470.
- [26] Kertesz V., Van Berkel G.J., Fully automated liquid extraction-based surface sampling and ionization using a chip-based robotic nanoelectrospray platform, *J. Mass Spectrom.*, **2010**, 45, p. 252.
- [27] Porta T., Kraemer M., Varesio E., Hopfgartner G., QUAL/QUAN analysis of drugs and metabolites from tissue sections by liquid extraction surface analysis: Differential ion mobility mass spectrometry, *Proceedings 60<sup>th</sup> ASMS conference*, Vancouver, Canada, 20-24 mai **2012**.
- [28] Ouyang Z., Cooks R.G., Miniature mass spectrometers, *Annu. Rev. Anal. Chem.*, **2009**, 2, p. 187.



G. Hopfgartner



T. Porta



L.A. Leuthold



E. Varesio

**Gérard Hopfgartner** (*auteur correspondant*) est professeur et responsable de l'unité de spectrométrie de masse du vivant à l'Université de Genève\*. **Tiffany Porta** y a soutenu sa thèse de doctorat sur l'imagerie par MALDI et LESA et **Luc Alexis Leuthold**, sa thèse de doctorat sur la technique DESI. **Emmanuel Varesio** y est maître de recherche et d'enseignement.

\* Spectrométrie de masse du vivant, Sciences pharmaceutiques, Université de Genève, Université de Lausanne, Quai Ernest-Ansermet 30, CH-1211 Genève (Suisse).

Courriel : Gerard.Hopfgartner@unige.ch

# FILAB

Expert en chimie organique,  
minérale et matériaux

- Un parc analytique de pointe
- Une équipe de haut niveau (ingénieurs et docteurs)
- Un laboratoire d'analyse et de recherche appliquée ISO 17025 (agréé CIR)

**Analyse :** recherche et quantification de contaminant, identification de pollutions, déformulation

**Expertise et conseils :** développement analytique, validation de méthodes, caractérisation de surfaces et de revêtements

**Recherche & développement :** étude bibliographique, accompagnement R&D et pilotage de projet

Analyse

Expertise & conseils

Recherche & développement

Parc Mazen Sully - 13, rue Pauline Kergomard  
BP 37460 - 21074 DIJON Cedex  
Tél. + 33 (0)3 80 52 32 05 - Fax + 33 (0)3 80 52 01 11  
contact@filab.fr - www.filab.fr