

# Spectromètre de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) à cellule de collision/réaction (CC/R) pour l'analyse clinique. Performances et applications à l'analyse élémentaire et à la spéciation

## *Inductively coupled plasma mass spectrometer (ICP-MS) equipped with Collision/Reaction Cell (C/RC) for clinical analysis. Performances and applications for elemental and speciation analysis*

---

**Jérôme DARROUZES**

---

Agilent Technologies France, 1 rue Galvani, 91745 Massy Cedex  
Tel : +33 164 535 312 – Fax : + 33 164 535 639 – jerome\_darrouzes@agilent.com

---

*(Reçu le 26 février 2007 ; accepté après modifications le 30 mars 2007)*

### **RÉSUMÉ**

Rapide, multiélémentaire, combinant à la fois de faibles limites de détection et une linéarité sur plusieurs ordres de grandeur – jusqu'à 9 selon les appareils – le spectromètre de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) se révèle un outil analytique particulièrement performant pour les analyses inorganiques. Un seul instrument permet de remplacer avantageusement l'absorption atomique flamme et four ainsi que le spectromètre à couple inductif et détecteur optique (ICP-OES ou ICP-AES). Ainsi, la capacité de l'ICP-MS à tolérer l'introduction de matrices chargées tout en conservant de très basses limites de détection

### **SUMMARY**

Fast, multielemental, associating low detection limits and linearity on several orders of magnitude – up to 9 depending on the instruments – the inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) is a powerful analytical tool for the inorganic analysis. An unique instrument is able to replace atomic absorption and optical inductively coupled plasma (ICP-OES, ICP-AES). In addition, due to its tolerance to high sample matrix, the ICP-MS is a tool of interest for the clinical analysis. Different examples of blood, serum and urine analysis will highlight the analytical figures of merit in

en fait un instrument de choix dans les applications cliniques. Au travers de différents exemples d'analyse d'échantillons de sang, de sérum et d'urine, les performances analytiques de l'ICP-MS en termes de limites de détection, de justesse et de stabilité seront présentées. De plus, l'apport de la dernière génération d'appareil à cellule de collision/réaction (CC/R) utilisant un gaz inerte comme l'hélium permettant de supprimer l'ensemble des interférences polyatomiques avec un seul jeu de conditions quelle que soit la matrice sera souligné. Enfin, les capacités à coupler l'ICP-MS avec une technique séparative seront illustrées par la spéciation de l'arsenic dans l'urine.

### MOTS-CLÉS

ICP-MS, cellule de collision, cellule de réaction, clinique, spéciation.

## Introduction

Introduit au milieu des années 1980, le spectromètre de masse à couplage inductif (ICP-MS) est un instrument de choix pour les analyses inorganiques. Un ICP-MS se compose d'un système d'introduction de l'échantillon qui transforme l'échantillon sous forme gazeuse et le transmet vers le plasma à couplage inductif (ICP). L'argon gazeux à haute température (8000 à 10000 K) et fortement ionisé, décompose la matrice, atomise et ionise les espèces introduites avant de les transférer vers le spectromètre de masse (MS) qui détecte et quantifie les ions après les avoir sélectionnés en fonction de leur rapport masse/charge grâce à l'analyseur. Le détecteur est linéaire sur 9 ordres de grandeur. Deux cônes – un cône échantillonneur et un cône écréteur – assurent le transfert des ions de l'ICP, partie à pression atmosphérique, vers le MS, la partie à pression réduite. Un jeu de lentilles, placé après les cônes, permet de refocaliser le faisceau d'ions, qui diverge fortement du fait du gradient de pression, et d'éliminer les espèces neutres et les photons.

La réponse des différents éléments chimiques dépend grandement de la température du plasma, de la densité des ions, atomes et électrons dans le plasma ainsi que l'énergie d'ionisation de ces éléments. A partir de l'équation de Saha (1), on peut estimer que 51 éléments naturellement présents dans la table périodique sont ionisés à plus de 90% et seulement 9 à moins de 1%. D'autres éléments tels que le sélénium, l'arsenic, le mercure ou le béryllium par exemple sont des éléments qui s'ionisent moyennement. Nous verrons néanmoins par la suite que les limites de détection obtenues pour tous les éléments sont très basses (ng/L en général). En outre, l'ICP-MS est aussi une technique multiélémentaire permettant d'analyser l'ensemble du tableau périodique (excepté quelques éléments comme C, N, O, F et les gaz rares) en quelques minutes.

terms of detection limits, accuracy and stability. The interest of the last generation of instrument equipped with collision/reaction cell (C/R) using helium to suppress all the polyatomic interferences created into the plasma with only one set of conditions whatever the matrix will be underlined. Finally, the capabilities of coupling the ICP-MS with a separative technique will be presented using the example of arsenic speciation in urine.

### KEY-WORDS

ICP-MS, collision cell, reaction cell, clinical, speciation.

Ces quatre parties, non complètement dissociables les unes des autres, sont présentées sur la figure 1 en prenant pour exemple, l'Agilent 7500ce.

Cet article présente les capacités analytiques de l'Agilent 7500ce en termes de multi élémentarité, de limites de détection, de linéarité et de tolérance aux matrices chargées. La capacité de l'appareil à supprimer certaines interférences à l'aide d'un dispositif de collision/réaction sera aussi étudiée. Nous nous focaliserons particulièrement sur l'analyse élémentaire des matrices biologiques couramment analysées *i.e.* sang, sérum et urine. Les capacités de l'instrument à réaliser des analyses de screening, des analyses isotopiques ou de spéciation seront aussi présentées.

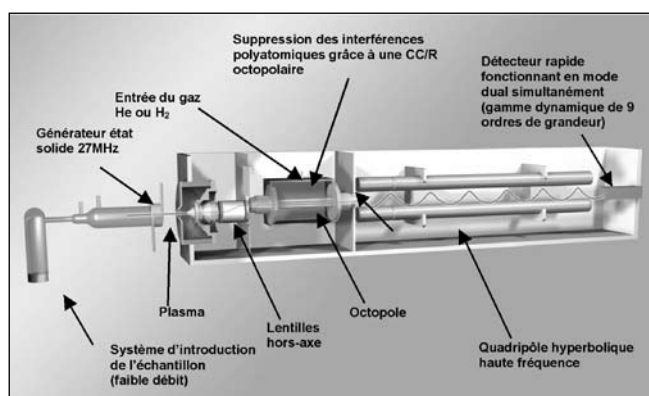


Figure 1 : Schéma de principe de l'Agilent 7500ce.

## Matériel et Méthodes

Un ICP-MS Agilent 7500ce (Agilent Technologies, Tokyo, Japon), utilisant un octopôle comme cellule de collision/réaction (CC/R) a été utilisé en configuration standard dans cette étude. Le système d'introduction est composé d'un nébuliseur microcentrique Micromist (Glass Expansion, USA) associé à une chambre de nébulisation dite de Scott double passage refroidie à 2 °C par effet Peltier. L'appareil est optimisé de manière

à obtenir un taux d'oxydes de cerium (rapport CeO/Ce) < 1 %, garant d'une robustesse et d'une tolérance aux matrices chargées importantes. Pour cela, la puissance du plasma est réglée à 1550 W, le débit de nébulisation (appoint + nébulisation) est de 1,2 L/min et la profondeur d'échantillonnage (distance cône – torche) est de 9 mm. Lorsque la CC/R est activée, un débit de 5,5 mL/min d'hélium (He) (Premier Quality, 99,9992% He, Air Products, Crewe, UK) ou d'hydrogène (H<sub>2</sub>) (Premier Quality, 99,9992% H<sub>2</sub>, Air Products, Crewe, UK) est ajouté dans la CC/R. Ce débit est identique quels que soient la matrice et l'analyte. Les solutions standards ont été préparées à partir de solutions monoélémentaires (Spex Certiprep, Assurance or Qualitas PPT Grade) à 1000 ou 10 mg/L par dilutions successives dans de l'eau ultrapure (pureté Elix, Millipore, St Quentin Fallavier, France). Les acides et produits chimiques sont de qualité grade ultrapur ou suprapur (Romil, UK).

Les échantillons sont simplement dilués d'un facteur 10 soit dans une matrice acide (1% HNO<sub>3</sub> v/v et 0,5% HCl v/v) pour les urines soit dans un mélange contenant 2% butanol v/v - 0,05% EDTA m/v - 0,05% Triton v/v et 1% NH<sub>4</sub>OH v/v. Des étalons internes sont ajoutés dans les échantillons à la concentration de 20 µg/L. La robustesse de l'appareil permet d'analyser les échantillons par calibration externe. Une seule et même méthode a été utilisée pour les trois types d'échantillon, la méthode combinant successivement l'ajout d'hydrogène dans la CC/R (mode [H2]) pour l'analyse du sélénium, l'ajout d'hélium (mode [He]) pour tous les éléments interférés – compris entre les masses 50 et 80 et aucun ajout de gaz (mode [Sans\_Gaz]) – CC/R désactivée pour les autres éléments.

Trois échantillons certifiés différents ont été analysés : deux urines Lyphocheck (level 1 et 2, Biorad, USA) et un échantillon de sang Seronorm (Sero AS, Norvège). Les analyses de spéciation ont été réalisées en couplant une CLHP Agilent 1100 avec un ICP-MS Agilent 7500ce. Le couplage est réalisé simplement en reliant la sortie de la colonne chromatographique à l'entrée du nébuliseur par l'intermédiaire d'un capillaire en PEEK. Un mécanisme d'échange d'anions est utilisé (pré-colonne Agilent G3254-65002 et colonne Agilent échangeuse d'anion G3288A) avec une phase mobile composée de 2 mM PBS v/v – 0,2 mM EDTA v/v - 10 mM CH<sub>3</sub>COONa m/v - 30 mM NaNO<sub>3</sub> m/v - 1% EtOH v/v - pH 11,0. Le débit de l'effluent chromatographique est de 1,0 ml/min, le volume injecté est de 50 µL et la séparation est réalisée à température ambiante. La CC/R fonctionne en mode [Sans\_Gaz] puisque le pic de chlore est chromatographiquement séparé des différentes espèces d'arsenic.

## Résultats et discussions

### Performances analytiques

La figure 2 illustre la multi élémentarité, les faibles limites de détection et la linéarité sur plusieurs ordres de grandeur – jusqu'à 9 pour l'Agilent 7500ce. Lors d'une même analyse, le mercure (Hg), l'arsenic (As), le sélénium (Se) et le sodium (Na) sont analysés. Les points de la courbe de calibration sont préparés entre 0,01 et 2 µg/L pour le Hg, entre 0,1 et 200 µg/L pour l'As et le Se et entre 50 µg/L et 1180000 µg/L (1180 mg/L) pour le Na. L'ajout de 0,5% HCl (en plus de 1% HNO<sub>3</sub>) est utilisé pour stabiliser le Hg et limiter les effets mémoires.

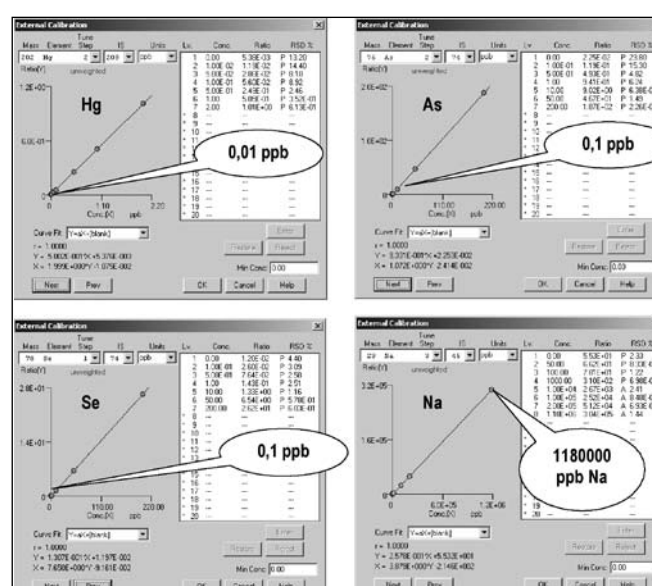


Figure 2 : Analyse multiélémentaire du Hg, de l'As, du Se et du Na. Présentation des quatre courbes de calibration (Hg entre 0,01 µg/L et 20 µg/L ; As et Se entre 0,1 µg/L et 200 µg/L et Na entre 50 µg/L et 1,18 g/L) obtenues sur l'Agilent 7500ce.

Lors de la même analyse, il est ainsi possible de mesurer de faibles concentrations de mercure (1<sup>er</sup> point de la courbe de calibration : 0,01 µg/L avec une limite de détection évaluée à 0,002 µg/L) tout en conservant une linéarité importante. Le Na, monoisotopique et facilement ionisable est mesuré jusqu'à une concentration de 1000 mg/L (soit environ 1 g/L environ). Cette large gamme linéaire allant du pg/L pour les éléments les plus sensibles au g/L lors d'une même analyse est permise grâce au multiplicateur d'électrons à dynodes discrètes fonctionnant en mode dual (mode pulsé pour les basses concentrations et mode analogique pour les fortes concentrations) et utilisant une électronique originale pour échantillonner le signal. Dans le même temps, l'As et le Se, éléments potentiellement interférés respectivement par ArCl (les interférences provenant des recombinaisons de Ar et du Cl contenu

dans HCl) et ArAr sont mesurés à la concentration de 0,1 µg/L (limites de détection évaluées à 0,02 µg/L pour As et 0,005 µg/L pour Se) après suppression des interférences avec la CC/R (le paragraphe suivant décrira son utilité et son fonctionnement). Il est à noter que la génération d'hydrures ou les vapeurs froides ne sont pas nécessaires avec l'ICP-MS pour le Hg, l'As et le Se et que seul le système classique d'introduction de l'échantillon (nébulisation pneumatique) a été utilisé.

L'utilisation d'un jeu de lentilles ionique, assemblage de plaques ou de cylindres métalliques chacun assujéti à un potentiel, « dit hors-axe » pour éliminer les photons et les atomes neutres, permet d'obtenir d'excellentes limites de détection même pour les éléments les plus légers tels que le Be ou le Li (données non présentées). Ainsi, l'ICP-MS se révèle un outil analytique particulièrement performant pour les analyses inorganiques. Il est ainsi possible de réaliser en une seule analyse, ce qui n'était auparavant possible qu'en combinant plusieurs techniques analytiques distinctes et plusieurs passages d'échantillons

### Utilité de la CC/R – Applications aux analyses de « screening »

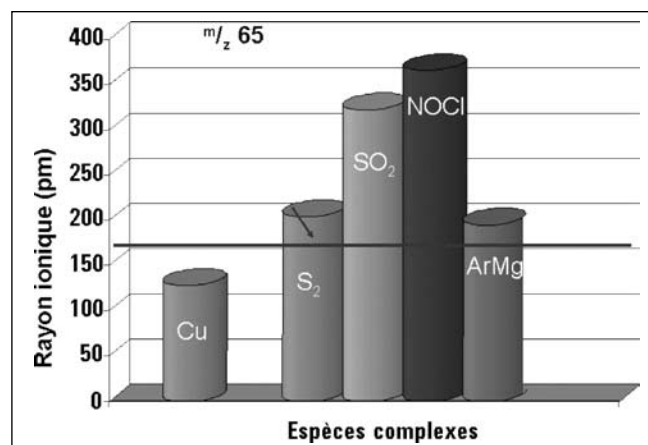
Historiquement, le développement de l'ICP-MS a été longtemps ralenti par l'existence d'interférences qui rendent délicate la détermination de certains éléments à faibles concentrations. Les interférences peuvent être non spectroscopiques ou spectroscopiques (1). Dans le premier cas, les interférences sont liées à la viscosité de la matrice, aux effets d'espace de charge (les ions légers sont plus défocalisés que les ions lourds), aux changements du degré d'ionisation des éléments (suppression de l'ionisation par des éléments majeurs qui s'ionisent facilement). Les interférences spectroscopiques, quant à elles, se traduisent par un recouvrement de signaux pour des ions de même rapport masse sur charge. Les interférences spectroscopiques sont généralement divisées en quatre catégories : les interférences isobariques, les interférences dites de double charge, les interférences dites d'oxydes et les interférences polyatomiques. Ces dernières proviennent de la combinaison d'ions provenant du plasma, du système d'introduction de l'échantillon et de la matrice. Le tableau I résume de façon non exhaustive, les interférents polyatomiques potentiels pour les éléments compris entre les masses 50 et 80, gamme de masse particulièrement sujette à ces interférences. Ainsi, l'analyse d'échantillons dont la matrice est inconnue est souvent délicate puisque les interférents sont mal définis et peuvent varier d'une matrice à l'autre voire d'un échantillon à un autre lorsque sa composition change. Différentes techniques peuvent être utilisées pour s'affranchir de ces interférences pourtant

**Tableau I :** Interférences polyatomiques couramment observées entre les masses 50 et 80.

| Analyte          | Interférents potentiels  |
|------------------|--|
| <sup>51</sup> V  | <sup>35</sup> Cl <sup>16</sup> O, <sup>37</sup> Cl <sup>14</sup> N   |
| <sup>52</sup> Cr | <sup>36</sup> Ar <sup>16</sup> O, <sup>40</sup> Ar <sup>12</sup> C, <sup>35</sup> Cl <sup>16</sup> OH, <sup>37</sup> Cl <sup>14</sup> NH                                   |
| <sup>53</sup> Cr | <sup>36</sup> Ar <sup>16</sup> OH, <sup>40</sup> Ar <sup>13</sup> C, <sup>37</sup> Cl <sup>16</sup> O, <sup>35</sup> Cl <sup>18</sup> O, <sup>40</sup> Ar <sup>12</sup> CH |
| <sup>55</sup> Mn | <sup>37</sup> Cl <sup>18</sup> O   |
| <sup>56</sup> Fe | <sup>40</sup> Ar <sup>16</sup> O, <sup>40</sup> Ca <sup>16</sup> O   |
| <sup>57</sup> Fe | <sup>40</sup> Ar <sup>16</sup> OH, <sup>40</sup> Ca <sup>16</sup> OH   |
| <sup>60</sup> Ni | <sup>44</sup> Ar <sup>16</sup> O, <sup>44</sup> Ca <sup>16</sup> O   |
| <sup>63</sup> Cu | <sup>40</sup> Ar <sup>23</sup> Na, <sup>12</sup> C <sup>16</sup> O <sup>35</sup> Cl, <sup>12</sup> C <sup>14</sup> N <sup>37</sup> Cl                                      |
| <sup>64</sup> Zn | <sup>32</sup> S <sup>16</sup> O <sub>2</sub> , <sup>32</sup> S <sub>2</sub>  |
| <sup>65</sup> Cu | <sup>32</sup> S <sup>16</sup> O <sub>2</sub> H, <sup>32</sup> S <sub>2</sub> H, <sup>40</sup> Ar <sup>25</sup> Mg  |
| <sup>66</sup> Zn | <sup>34</sup> S <sup>16</sup> O <sub>2</sub> , <sup>32</sup> S <sup>34</sup> S   |
| <sup>68</sup> Zn | <sup>32</sup> S <sup>18</sup> O <sub>2</sub> , <sup>34</sup> S <sub>2</sub>  |
| <sup>72</sup> Ge | <sup>40</sup> Ar <sup>32</sup> S, <sup>35</sup> Cl <sup>37</sup> Cl  |
| <sup>75</sup> As | <sup>40</sup> Ar <sup>35</sup> Cl, <sup>40</sup> Ca <sup>35</sup> Cl   |
| <sup>77</sup> Se | <sup>40</sup> Ar <sup>37</sup> Cl, <sup>40</sup> Ca <sup>37</sup> Cl   |
| <sup>78</sup> Se | <sup>40</sup> Ar <sup>38</sup> Ar  |

aucune d'entre elle ne s'avère être universelle (2). La commercialisation d'ICP-MS, au début des années 2000, utilisant une CC/R a permis une nouvelle avancée pour supprimer ces interférences polyatomiques. Ce dispositif utilise un multipôle placé après les cônes et les lentilles ioniques et avant le quadrupôle analyseur. Ce système peut être rempli d'un ou plusieurs gaz qui suppriment les interférences polyatomiques (3). L'utilisation d'un gaz réactif a largement été testé soit seul (4-9) soit en combinaison avec un gaz inerte comme l'hélium ou l'argon pour améliorer l'efficacité des réactions chimiques (10,11) et repose sur la spécificité et l'efficacité d'une réaction chimique pour supprimer les interférences polyatomiques.

L'élimination des interférences polyatomiques avec l'hélium est basée sur la différence de rayon ionique entre les analytes et les interférents. Comme l'illustre l'exemple du cuivre, présenté dans la figure 3, les analytes sont monoatomiques et toujours moins volumineux



**Figure 3 :** Comparaison du rayon ionique pour le cuivre (<sup>65</sup>Cu) et ses interférents potentiels.

que les interférents qui sont polyatomiques. Les ions, monoatomiques et polyatomiques, arrivent avec la même énergie dans la cellule, grâce au système « Shield Torch » qui contrôle l'énergie des ions et diminue leur dispersion énergétique. Les ions les plus volumineux subissent plus de collisions et perdent ainsi plus d'énergie que les analytes. L'utilisation d'une barrière énergétique entre l'octopole et le quadrupôle empêche les interférents de rejoindre le quadrupôle. Seuls les analytes, qui possèdent une énergie suffisante, sont transmis et mesurés (13). Le processus de suppression des interférences est illustré sur la figure 4. Il ne s'agit pas d'un processus chimique, comme avec les gaz réactifs, mais d'un processus physique fonctionnant avec une CC/R de faible volume comme peut l'être l'octopole, plus petit qu'un hexapole ou qu'un quadrupôle.

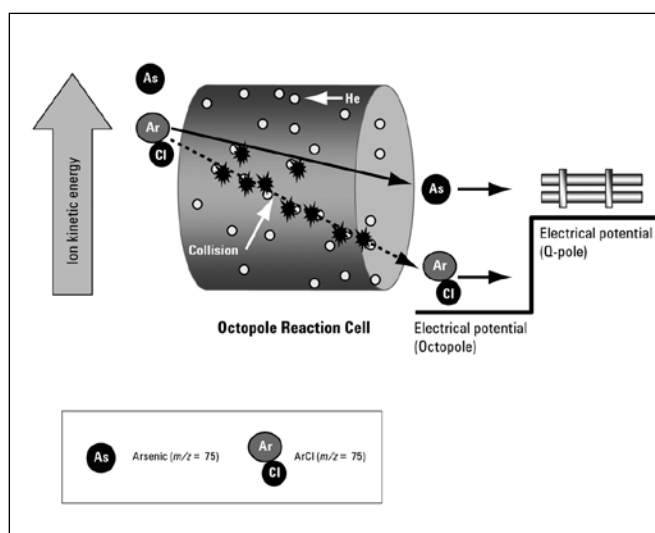


Figure 4 : Processus de suppression des interférences à l'aide du mode He à partir de l'exemple du fer ( $^{56}\text{Fe}$  interféré par  $^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}$ ).

L'Agilent 7500ce utilise une CC/R composée de huit barreaux donc d'un octopole. Ce multipôle peut être rempli d'hélium ou d'hydrogène et donc des processus collisionnels ou réactionnels peuvent être utilisés. Néanmoins, le mode collisionnel reste le mode de choix; l'utilisation de l'hydrogène étant réservée à quelques cas particuliers.

Une solution synthétique contenant 1%  $\text{HNO}_3$ , 1%  $\text{HCl}$ , 1%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 1% butanol, 100 ppm Ca et 100 ppm Na a été préparée et analysée non dopée et dopée en mode [He] et en mode [Sans\_Gaz] pour illustrer la suppression des interférences. Le spectre de masse a été mesuré entre les masses 50 et 80 et est présenté sur la figure 5.

La figure 5a, présente le spectre de masse en mode [Sans\_gaz] (CC/R désactivée) de cette matrice non dopée. Les signaux mesurés correspondent uniquement à des interférences. Il est à noter que toutes les masses sont potentiellement interférées. La figure 5b, présente le même spectre de masse, sur une échelle quarante

fois plus grande, après avoir ajouté 5,5 ml/min d'He et en utilisant une discrimination énergétique de 3,5V. Dans ce cas, les signaux des interférents ont totalement disparu. Les signaux observés correspondent à des impuretés de métaux, probablement contenues dans les acides et le butanol. Ceci est confirmé car les rapports isotopiques mesurés correspondent aux rapports isotopiques théoriques pour chacun des éléments. La figure 6a permet de comparer, avec la même échelle que la figure 6b, la même matrice analysée en mode He et dopée avec une solution multiélémentaire contenant 5  $\mu\text{g/L}$  des différents métaux interférés.

Comme l'ont montré Dexter et coll. (14), l'hélium doit être exempt d'impuretés réactives (comme par exemple  $\text{H}_2\text{O}$ ) ou d'hydrogène pour que le mode collision fonctionne de manière optimum.

Ainsi, l'utilisation de l'hélium dans la CC/R permet de supprimer simultanément l'ensemble des interférences. Un seul jeu de conditions est nécessaire. Ainsi, aucune connaissance de la composition de la matrice n'est requise. Tous les isotopes de tous les éléments sont disponibles. La mise en œuvre est donc simplifiée. En outre, l'hélium est inerte et aucune nouvelle interférence n'est créée. Ainsi, les deux limites principales (création de nouvelles interférences in-situ (3, 8, 12) et suppression des interférences possible uniquement pour des interférences bien définies) observées avec un gaz réactif sont levées avec le mode helium.

Ces conditions sont particulièrement intéressantes pour des analyses semi-quantitatives pour lesquelles la quantification est réalisée par rapport à un seul standard, contenant uniquement quelques uns des éléments à doser. Son but premier est de donner à l'analyste la composition (quantitative et qualitative) des éléments contenus dans l'échantillon. Il peut également permettre d'évaluer la concentration d'éléments non calibrés. C'est enfin un outil qui peut se révéler une aide au développement de méthode. C'est un outil puissant souvent sous utilisé pour les analyses élémentaires. L'analyse semi-quantitative est basée sur le fait que la réponse relative (coups par seconde et par unité de concentration) d'un élément suit un modèle. Il est possible de déterminer un facteur de correction semi-quantitatif (calculé à partir de la connaissance du potentiel d'ionisation des éléments, de la masse de l'isotope, de son abondance isotopique) pour chacun des éléments. Cette base de données peut être mise à jour et recalibrée à partir de l'analyse d'un standard ou d'un échantillon de référence de concentration connue. La quantification de tous les éléments contenus dans l'échantillon est réalisée à  $\pm 20\%$ . Il est ainsi possible en analysant un seul échantillon de déterminer la composition qualitative et quantitative d'un échantillon complètement inconnu, ce qui confère à l'ICP-MS

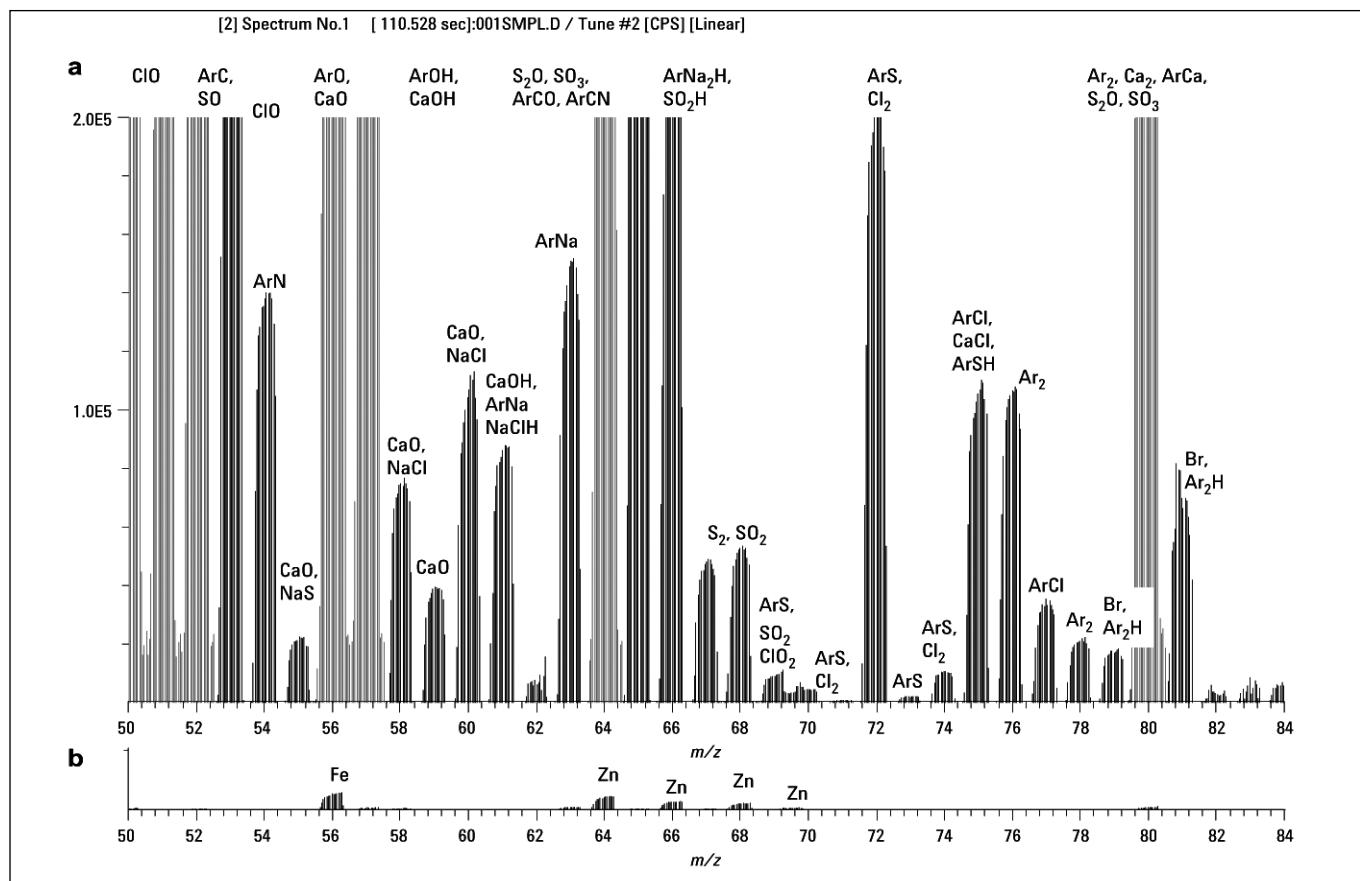


Figure 5 : Comparaison du spectre de masse (entre les masses 50 et 84) pour une solution synthétique contenant 1 % HNO<sub>3</sub>, 1 % HCl, 1 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1 % butanol, 100 ppm Ca et 100 ppm Na (a) en mode [Sans\_Gaz] (cellule de collision/réaction non activée), (b) en mode He.

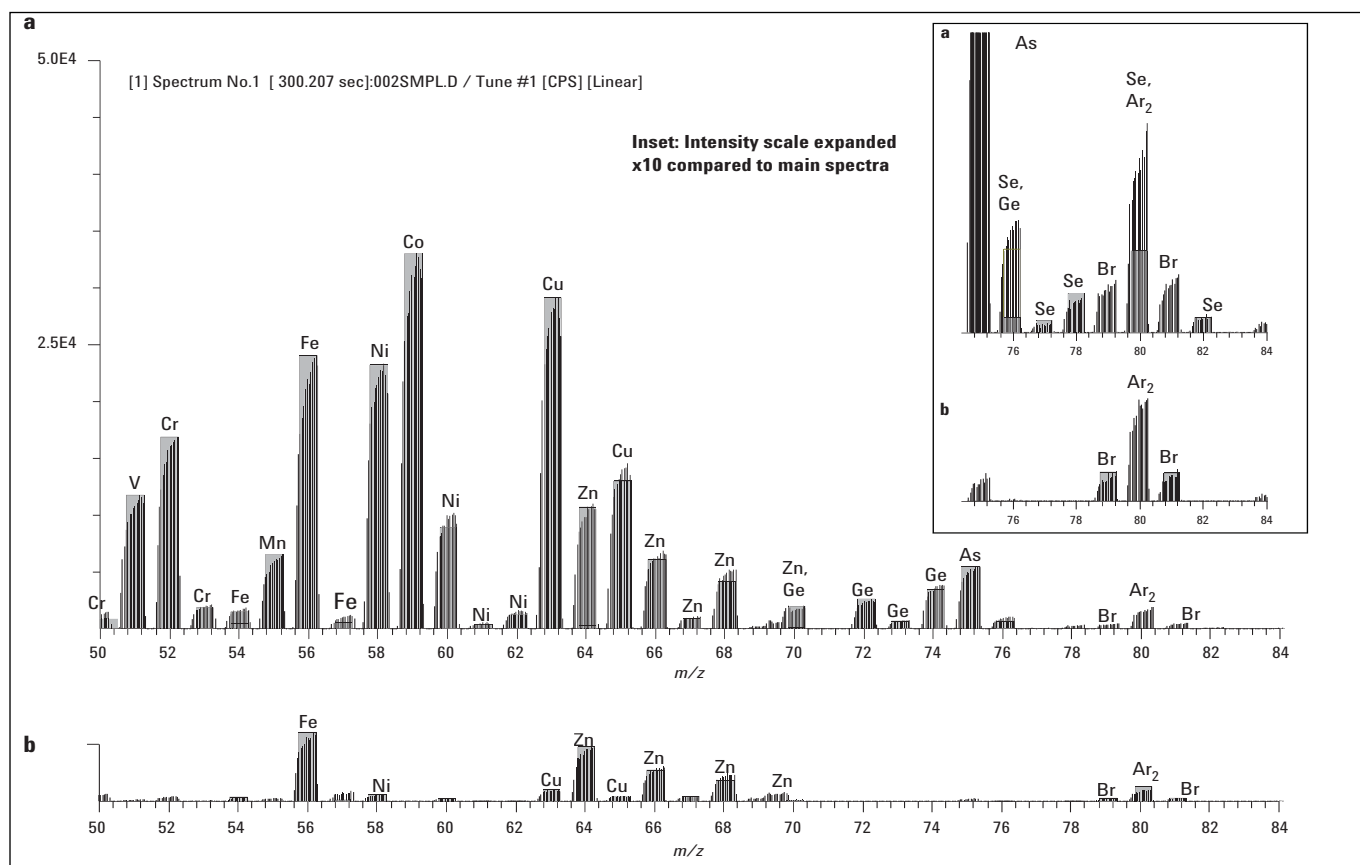


Figure 6 : Comparaison du spectre de masse (entre les masses 50 et 84) pour une solution synthétique contenant 1 % HNO<sub>3</sub>, 1 % HCl, 1 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1 % butanol, 100 ppm Ca et 100 ppm Na (a) dopée avec 5 ppb d'une solution multiélémentaire (b) non dopée.

une dimension exploratoire importante, en particulier dans le cas d'analyses médico-légales. L'utilisation de l'hélium dans la CC/R permet de s'affranchir totalement des interférences polyatomiques créées dans le plasma. De plus, l'Agilent 7500ce est le seul ICP-MS à disposer d'un quadripôle fonctionnant à haute fréquence (3 MHz). Ainsi, la sensibilité en abondance (en d'autres termes la résolution à la base du pic) est meilleure et permet de mieux séparer un pic fortement concentré d'un pic adjacent faiblement concentré (exemple : <sup>55</sup>Mn et <sup>56</sup>Fe, <sup>11</sup>B et <sup>12</sup>C) simplifiant ainsi l'analyse de matrices totalement inconnues.

**Tableau II :** Résultats de l'analyse élémentaire des échantillons Lyphochek® (urine).

| Élément | Concentration       |            |                     |            |
|---------|---------------------|------------|---------------------|------------|
|         | Lyphochek (level 1) |            | Lyphochek (level 2) |            |
|         | mesurée             | certifiée  | mesurée             | certifiée  |
| Cr      | 1,7 ± 0,2           | 1,2 ± 0,2  | 18,6 ± 2,6          | 20,2 ± 4,1 |
| Co      | 6,6 ± 0,7           | 6,9 ± 1,4  | 18,9 ± 1,4          | 19,1 ± 4,2 |
| Cu      | 24 ± 2,1            | 26,7 ± 5,4 | 45 ± 5,5            | 50 ± 10    |
| Se      | 56 ± 5,3            | 49 ± 10    | 192 ± 17            | 187 ± 37   |
| As      | 65 ± 6              | 67 ± 14    | 162 ± 15            | 163 ± 33   |
| Cd      | 8,4 ± 1,1           | 8,6 ± 1,7  | 14,9 ± 1,9          | 15,6 ± 3,1 |
| Sb      | 6,9 ± 1,1           | 9 ± 1,8    | 34,8 ± 4,4          | 36,9 ± 7   |
| Tl      | 9,6 ± 0,8           | 9,7 ± 2,0  | 185 ± 17            | 198 ± 40   |
| Pb      | 13,5 ± 1,1          | 14,3 ± 2,9 | 68 ± 5              | 69 ± 14    |

**Tableau III :** Résultats de l'analyse élémentaire de l'échantillon Seronorm® (sang).

| Élément | Seronorm - Level 2 <sup>2</sup> |             |
|---------|---------------------------------|-------------|
|         | Sang                            |             |
|         | certifié µg/L                   | mesuré µg/L |
| Al      | 39 - 71                         | 41,7        |
| V       | 3,1 - 4,2                       | 3,8         |
| Cr      | 5,1 - 6,3                       | 6,1         |
| Mn      | 10,1 - 13,3                     | 11,7        |
| Co      | 4,6 - 5,8                       | 5,1         |
| Ni      | 5,1 - 8,6                       | 5,5         |
| As      | 10,6 - 11,8                     | 13,4        |
| Se      | 114 - 130                       | 135         |
| Mo      | 5,3 - 6,7                       | 6,6         |
| Cd      | 4,8 - 6,0                       | 5,7         |
| Sb      | 25 - 28                         | 29          |
| Pb      | 373 - 417                       | 371         |

### Applications à l'analyse élémentaire

Différents échantillons d'urine, de sérum et de sang ont été analysés après une simple dilution (1 : 10). La méthode analytique combine les modes [H2] (analyse du Se), [He] (autres éléments potentiellement interférés) et [Sans\_Gaz] (éléments non interférés). Le système passe automatiquement d'un mode à un autre au cours d'une même analyse en moins de 20 secondes. Le temps total

d'analyse (comprenant prises d'échantillon et rinçages) est inférieur à 3 minutes. Aucune équation d'interférence n'a été utilisée. Bien que le Se soit mesurable en mode [He], il a été mesuré en mode [H2], mode dans lequel les limites de détection sont plus faibles (environ 10 ng/l au lieu de 100 ng/l en mode [He]). Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 2 et 3 respectivement pour les échantillons d'urine (15) et de sang. Les valeurs mesurées sont en accord avec les valeurs certifiées. Toutes les interférences (<sup>40</sup>Ar<sup>12</sup>C sur <sup>52</sup>Cr dans le sang, <sup>35</sup>Cl<sup>16</sup>O1H sur <sup>52</sup>Cr, <sup>35</sup>Cl<sup>16</sup>O sur <sup>51</sup>V ou <sup>40</sup>Ar<sup>35</sup>Cl et <sup>40</sup>Ca<sup>35</sup>Cl sur <sup>75</sup>As dans l'urine) sont supprimées grâce à l'hélium. La stabilité de l'instrument a aussi été testée en mesurant consécutivement 60 échantillons d'urine non synthétiques (dilution 1 : 5) ce qui représente 5 heures d'analyse continues. La stabilité évaluée en calculant la RSD sur les 60 mesures varie entre 3 et 5% selon les éléments (15). Cette excellente stabilité est le résultat d'un système d'introduction et d'un ICP performants permettant une décomposition optimale de la matrice tout en assurant une ionisation efficace des analytes. En effet, le nébuliseur micro-concentrique opère à faible débit (400 µl/min) ce qui permet, tout en conservant une excellente sensibilité, de limiter la quantité d'échantillon introduite dans le plasma. Combinée avec une chambre de nébulisation dite de Scott à double couche refroidie par effet Peltier, seules de très fines gouttelettes sont transportées vers le plasma et ainsi moins d'énergie est requise pour désolvater l'échantillon. De plus, le plasma est généré via un générateur radio-fréquence (rf) de fréquence 27,12 MHz qui assure une température plus chaude du plasma. Ainsi, associé à une torche de large diamètre interne (2,5 mm ce qui assure une plus grande surface de contact avec l'échantillon), à des cônes avec un design permettant d'assurer une haute tolérance aux matrices chargées tout en transmettant efficacement le faisceau d'ions, la matrice est mieux décomposée et la stabilité reste optimale à long terme.

### Applications à l'analyse isotopique

L'ICP-MS permet de mesurer les différents rapports isotopiques d'un élément dans un échantillon et de les comparer aux rapports isotopiques naturels. Par exemple, la connaissance de l'isotopie du plomb dans les échantillons naturels est reliée aux sources de contamination du plomb. En effet, si l'isotope 204 est non radiogénique, les isotopes 206, 207 et 208 du plomb sont les produits de fission de <sup>238</sup>U, <sup>235</sup>U et <sup>232</sup>Th respectivement. Ainsi un faible changement dans la composition isotopique d'un échantillon est directement lié à son origine. Il est ainsi par exemple possible de tracer l'origine d'échantillons à partir de la seule connaissance des rapports isotopiques du plomb (17). D'autres applications telle que l'analyse de l'isotopie

de l'uranium dans l'urine de sujets exposés à l'uranium déplétif peuvent aussi être envisagées.

## Applications à l'analyse de spéciation – Spéciation de l'arsenic dans l'urine.

Il est désormais bien connu que la connaissance de la concentration totale d'un élément n'est pas suffisante pour définir son essentialité ou sa toxicité. Des analyses de spéciation sont ainsi requises. Les analyses de spéciation sont simplement réalisées en associant une technique séparative de chromatographie en phase gazeuse ou liquide généralement avec l'ICP-MS. Les différentes espèces présentes dans l'échantillon sont séparées par la dimension chromatographique et l'hétéro-élément contenu dans chacun des pics détecté via l'ICP-MS, qui est ici un simple détecteur.

La spéciation de l'arsenic dans les urines est une analyse souvent réalisée. Dans ce milieu biologique, l'arsenic se retrouve souvent sous forme non toxique (arsénobétaine ou AsB) bien que la concentration totale en arsenic puisse être importante. La technique développée, décrite dans les articles de Sakai et coll. (18) et Labat et coll. (19), permet de séparer complètement les 5 espèces d'arsenic présentes dans l'urine (arsénite ou As(III), arséniate ou As(V), acide monométhylarsonique ou MMAA, acide diméthylarsinique ou DMAA et AsB] dans un temps court de moins de 15 minutes par une séparation isocratique. Les limites de détection pour chacune des espèces sont inférieures à 0,1 µg/L. Les interférences dues aux fortes teneurs d'ArCl sont supprimées puisque le chlore est chromatographiquement séparé des différentes espèces d'arsenic, comme l'illustre la figure 7.

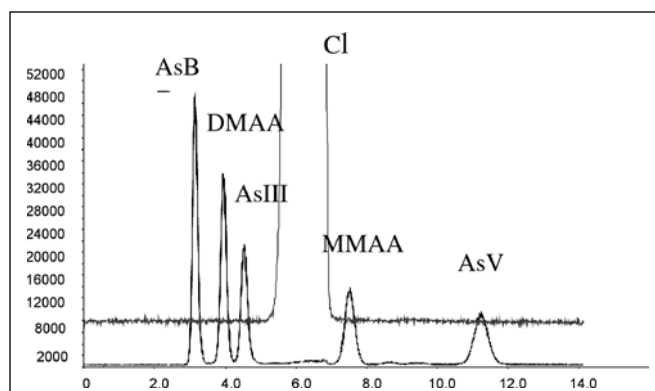


Figure 7 : Chromatogramme obtenu en HPLC-ICP-MS d'une urine diluée 10 fois et dopée avec 5 µg/L de chacune des cinq espèces d'arsenic.

## Conclusion

L'ICP-MS offre ainsi de nouvelles perspectives pour les analyses inorganiques permettant d'analyser les matrices les plus complexes (sang, sérum et urine). Multiélémentaire, il combine à la fois d'excellentes limites de détection, même pour les éléments les plus

difficilement ionisables et une gamme linéaire étendue (9 ordres de grandeur). La préparation est aisée, ne nécessitant qu'une simple dilution (d'un facteur 5 à 10) et le dosage se réalise par calibration externe. La CC/R permet de supprimer l'ensemble des interférences polyatomiques créées dans le plasma. Versatile, elle permet de supprimer les interférences par collision (grâce à un gaz inerte comme l'hélium, largement utilisé pour les matrices complexes et inconnues) ou par réaction (pour la résolution d'interférences ciblées et spécifiques) et ainsi de mesurer l'ensemble des éléments interférés avec d'excellentes limites de détection. En outre, la simplicité de mise en oeuvre et la très bonne stabilité de l'instrument permettent d'envisager son utilisation dans les laboratoires de routine, améliorant de fait leur productivité.

Enfin, les possibilités de réaliser avec cet instrument des analyses de screening, des analyses de spéciation ou des analyses isotopiques offrent de nouvelles informations lors de l'analyse des métaux traces.

## Références

1. Date A.R., Gray A.R. Applications of ICP-MS. Edition Blackie, Glasgow and London, Great Britain, 1989.
2. Vanhaecke F. ICP-MS : Alternative means for the elimination of interferences. Anal. Bioanal. Chem. 2002 ; 372 (1) : 20-21.
3. Tanner S.D., Baranov V.I., Bandura D.R. Reaction cells and collision cells for ICP-MS : a tutorial review. Spectrochimica Acta Part B. 2002 ; 57 : 1362-1452.
4. Leonhard P., Pepelnik R., Prange A. Analysis of diluted sea-water at the ng L<sup>-1</sup> level using an ICP-MS with an octopole reaction cell. J. Anal. Atomic Spectrom. 2002 ; 17 : 189-196.
5. Hattendorf B., Gunther D., Schonbachler M. Simultaneous ultratrace determination of Zr and Nb in chromium matrices with ICP-dynamic reaction cell-MS. Anal. Chem. 2001 ; 73 : 5494-5498.
6. Nixon D.E., Neubauer K.R., Eckdahl S.J. Evaluation of a tunable bandpass reaction cell ICP-MS for the determination of chromium and vanadium in serum and urine. Spectrochimica Acta Part B. 2002 ; 57 : 951-966.
7. Li P.-C., Jiang S.J. ETV-ICP-MS for the determination of Cr, Cu, Cd, Hg and Pb in rice flour. Anal. Chim. Acta. 2003 ; 495 : 143-150.
8. Sloth J.J., Larsen E.H. The application of ICP-dynamic reaction cell-mass spectrometry for measurement of selenium isotopes, isotope ratios and chromatographic detection of selenoamino acids. J. Anal. Atomic Spectrometry. 2000 ; 15 : 669-672.
9. Chery C.C., Gunther D., Cornelis R. et al. Detection of metals in proteins by means of polyacrylamide gel electrophoresis and laser ablation – ICP-MS: Application to selenium. Electrophoresis. 2003 ; 24 : 3305-3313.
10. Boulyga S.F., Becker J.S. ICP-MS with hexapole collision cell for isotope ratio measurements of Ca, Fe and Se. Fresenius J. Anal. Chem. 2001 ; 370 : 618-623.



11. Niemela M., Peramaki P., Kola H. Determination of arsenic, iron and selenium in moss samples using hexapole collision cell ICP-MS. *Anal. Chim. Acta.* 2003 ; 493 : 3-12.
12. Diaz-Huerta V., Hinojosa-Reyes L., Marchante-Gayon. Total determination and quantitative speciation analysis of selenium in yeast and wheat flour by isotope dilution analysis ICP-MS. *J. Anal. Atom. Spectro.* 2003 ; 18 : 1243-1247.
13. Yamada N., Takahashi J., Sakata K. The effects of cell-gas impurities and kinetic energy discrimination in an octopole collision cell ICP-MS under non-thermalized conditions. *J. Anal. Atom. Spectrom.* 2002; 17 : 1213-1222.
14. Dexter M.A., Appelblad P.K., Ingle C.P. The effect of adventitious water in hexapole collision cell ICP-MS. *J. Anal. Atomic Spectrometry.* 2002 ; 17 : 183-188.
15. Heitland P., McCurdy E. Rapid and reliable routine analysis of urine by octopole reaction cell ICP-MS. Note d'application Agilent 2003.
16. Whalen R., Evans L., Turner J., Heran H. The use of collision/reaction cell ICP-MS for the simultaneous determination of 18 elements en blood and serum. Note d'application Agilent 2005.
17. Chen D., Yang C., Huang Z. , Wang X. Using lead isotope ratios to distinguish between samples of the traditional Chinese medicine Dan-Shen. Note d'application Agilent 2002.
18. Sakai T., Wilbur S. Routine Analysis of Toxic arsenic species in urine using HPLC-ICP-MS. Application Note Agilent, 2006.
19. Labat L., Dhorne C., Klinzig F., Dehon B., Lhermitte M. ICP-MS et toxicologie professionnelle. *Annales de Toxicologie Analytique*, 2007 ; 19 : 23-29.