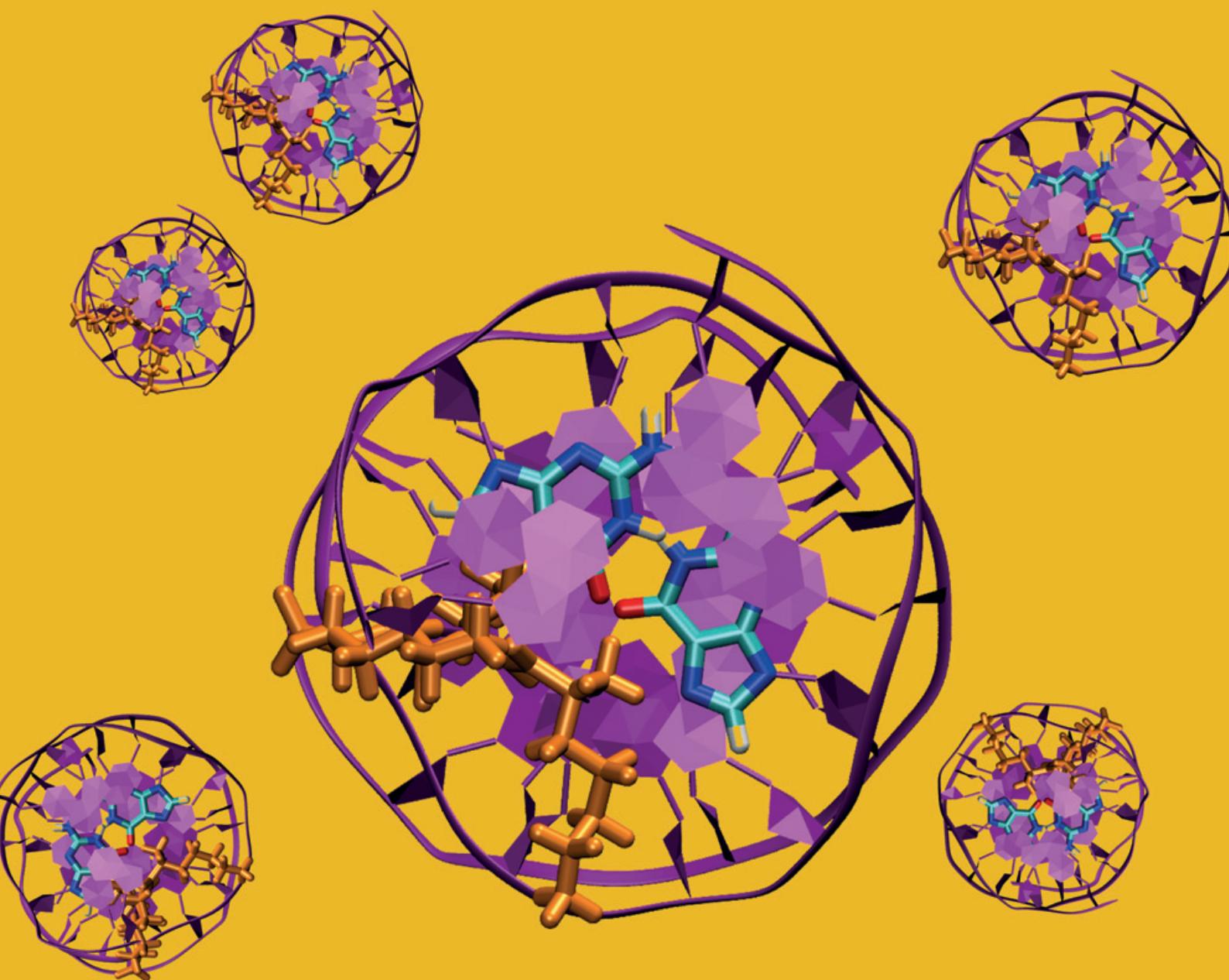


N° 460-461 - MARS-AVRIL 2021

# **l'actualité chimique**

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE



**LA CHIMIE  
SOUS RAYONNEMENT**

.....  
**FEMMES  
ET CHIMIE**

.....  
**NOBEL 2020 :  
CRISPR/CAS9**

# "Made in Europe for the World" Oui, avec vos contributions !

## Analytical and Bioanalytical Chemistry



## L'Actualité Chimique



Société Chimique de France

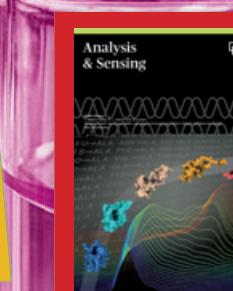
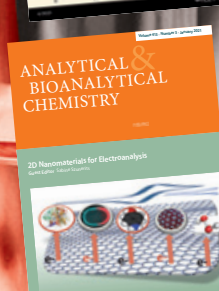
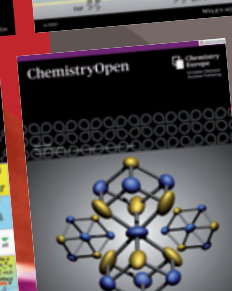
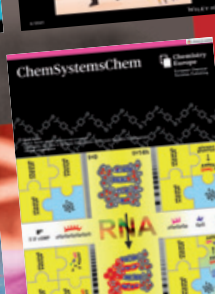
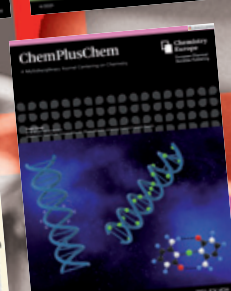
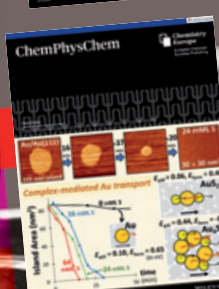
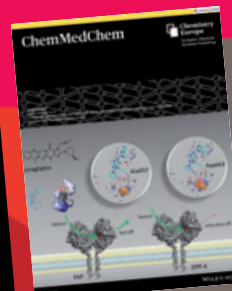
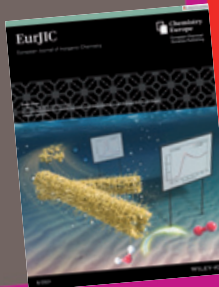
## Les journaux de Chemistry Europe\*

\*Chemistry Europe regroupe 16 sociétés de chimie européennes, dont la SCF

- Chemistry - A European Journal
- European Journal of Inorganic Chemistry (EurJIC)
- European Journal of Organic Chemistry (EurJOC)
- Analysis & Sensing
- Analytical Sciences Advances (ANSA)
- Batteries & Supercaps
- ChemBioChem
- ChemCatChem
- ChemElectroChem
- ChemMedChem
- ChemPhotoChem
- ChemPhysChem
- ChemPlusChem
- Electrochemical Science Advances (ELSA)
- ChemSusChem
- ChemSystemsChem
- Chemistry - Methods
- ChemistryOpen
- ChemistrySelect
- ChemViews



WILEY-VCH



NOUVELLES REVUES

Pour montrer la vitalité de la chimie française,  
toutes ces revues attendent vos communications.

## l'actualité chimique

Édité par la Société Chimique de France  
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris  
Tél. 01 40 46 71 60 – scf@societechimiquedefrance.fr  
www.societechimiquedefrance.fr  
**Directeur de la publication** : Marc Taillefer  
**Partenariats** : CNRS, Fondation de la Maison de la Chimie

### RÉDACTION

SCF, 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris  
Tél. : 01 40 46 71 64 – redaction@lactualitechimie.org  
www.lactualitechimie.org

**Rédactrice en chef** : Patricia Pineau  
**Rédactrice en chef adjointe** : Séverine Bléneau-Serdel  
**Secrétaire de rédaction** : Roselyne Messal  
**Responsable de L'Actualité Chimique Découverte** :  
Minh-Thu Dinh-Audouin  
**Abonnements** : Martine Maman  
**Webmestre** : Pierre Miquel

### COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, C. Bresson, J.-M. Campagne, P. Colombar, P. Dauban, C. de Novion, K. Fajrwerger, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier, N. Grifette, T. Hamaide, C. Houée-Levin, F. Launay, J. Livage, E. Marceau, V. Marvaud, M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, A.-V. Ruzette, S. Tencé, H. This, H. Toulhoat, L. Valade, P. Walter, S. Younes

Publication analysée ou indexée par :  
Chemical Abstracts, base de données PASCAL

### ABONNEMENT

SCF, Martine Maman  
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris  
Tél. : 01 40 46 71 60  
abonnement@lactualitechimie.org

### FABRICATION

**MAQUETTE** : Redouane Sahih, sahih.redouane@gmail.com  
Mag Design, www.magdesign.fr, mag.design@me.com  
**IMPRESSION, ROUTAGE** : N. Fortin & ses fils imprimeurs  
94800 Villejuif, fortimprimerie@wanadoo.fr

### PUBLICITÉ

FFE, 15 rue des Sablons, 75116 Paris  
Tél. : 01 53 36 20 40 – www.ffe.fr  
aurelie.vuillemin@ffe.fr

ISSN version papier 0151 9093  
ISSN version électronique 2105 2409

© SCF 2021 – Tous droits de reproduction réservés

Dépôt légal : mars 2021

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans le but d'exemple ou d'illustration.



## La chimie, une amie ? Notre amie !

*L'Actualité Chimique*, le journal de la Société Chimique de France, diffuse les recherches et innovations réalisées par des chimistes, enseignants, doctorants, chercheurs, ingénieurs, qui sont des acteurs et des défenseurs de la chimie et ses applications.

Ils sont tous passionnés par cette discipline et déplorent qu'elle soit montrée du doigt pour certains effets toxiques. Notre quotidien depuis plus d'un an montre que la chimie sauve des vies en participant à la lutte contre la Covid-19. Alors voyons la comme une amie.

### Chimie et femmes

Le mois de mars célèbre les femmes et ce numéro les met à l'honneur : plus de 40% des auteurs y sont des femmes. Nous sommes parvenus à ce score en mettant en avant le domaine de la « Radiochimie et chimie sous rayonnement », où elles sont très investies, avec des applications multiples et parfois insoupçonnées.

Vous découvrirez ces travaux avec intérêt et plaisir, de l'histoire à l'espace

en passant par le nucléaire, la santé et l'enseignement.

Les jeunes du RJ-SCF ont aussi un point de vue sur le rôle des femmes en chimie, qu'ils partagent avec les lectrices et lecteurs.

### Un duo de femmes inédit

Encore un clin d'œil à la créativité féminine avec les deux lauréates du prix Nobel de chimie 2020, Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna. Peu, trop peu de femmes chimistes ont reçu un Nobel, mais deux en même temps, c'est du jamais vu ! Qui mieux que Pascale Cossart, autre grande femme de science, pour relater leurs travaux et la portée de leur découverte. Elle les connaît bien et son talent pédagogique vous aidera à comprendre la découverte de la technologie CRISPR/Cas9\* et admirer ses auteures. Rendez-vous en octobre prochain pour les prix Nobel 2021.

**Patricia Pineau**  
Rédactrice en chef

\* <https://drive.google.com/file/d/113NiTpA-dYv88g1pQNdLxqGusNg9oM0Y/view>  
<https://drive.google.com/file/d/1gIfvXSDS1Avg2WCqZzTDglZfogTS45/view>

<b>ÉDITORIAL</b>	<b>1</b>
La chimie, une amie ? Notre amie !, par <b>P. Pineau</b>	1
<b>CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE</b>	<b>4</b>
À propos de l'ubiquinone, par <b>P. Avenas</b>	4
<b>GRAIN DE SEL</b>	<b>5</b>
Les femmes en chimie, par <b>F. Le Floch</b> et <b>N. Grifette</b>	5
<b>À PROPOS DE</b>	<b>7</b>
Deux femmes récompensées conjointement par le prix Nobel : un inédit !, par <b>P. Cossart</b>	7
<b>RADIOCHIMIE ET CHIMIE SOUS RAYONNEMENT</b>	<b>9-149</b>
<i>Coordinateurs : Chantal Houée-Levin et Gérard Baldacchino</i>	
Avant-propos, par <b>R. Guillaumont</b>	9
Radiochimie et chimie sous rayonnement, par <b>C. Houée-Levin</b> et <b>G. Baldacchino</b>	10
<b>Des rayonnements ionisants et des radioéléments...</b>	
Les radionucléides dans l'environnement : enjeux sociétaux et défis scientifiques, par <b>M. Del Nero</b> et <b>G. Montavon</b>	11
La fabuleuse histoire de l'électron solvaté, par <b>J. Belloni</b>	17
L'estimation des radicaux induits par les rayonnements ionisants dans l'eau, par <b>F. Wang</b> , <b>K. El Omar</b> , <b>F. Torche</b> , <b>J.-L. Marignier</b> et <b>M. Mostafavi</b>	23
Le code Geant4-DNA : simuler les premiers instants de la radiolyse de l'eau, par <b>W.G. Shin</b> , <b>H. Tran</b> , <b>J. Ramos-Méndez</b> , <b>Y. Perrot</b> , <b>G. Montarou</b> , <b>Z. Francis</b> , <b>G. Baldacchino</b> , <b>B. Faddegon</b> , <b>C. Villagrasa</b> et <b>S. Incerti</b>	29
Processus physico-chimiques induits par les rayonnements ionisants dans le milieu interstellaire : l'exemple des molécules carbonées de grande taille, par <b>A. Simon</b> , <b>E. Dartois</b> et <b>F. Spiegelman</b>	34
La radiochimie théorique : de l'interprétation à la prédiction des expériences, par <b>R. Maurice</b> , <b>E. Acher</b> , <b>N. Galland</b> , <b>D. Guillaumont</b> , <b>F. Réal</b> , <b>E. Renault</b> , <b>J. Roques</b> , <b>A. Severo Pereira Gomes</b> , <b>B. Siberchicot</b> et <b>V. Vallet</b>	42
<b>...qui interagissent avec le vivant et pour soigner</b>	
The HO <sup>•</sup> radical: friend or foe?, par <b>R. Musat</b> , <b>A. Gatin</b> et <b>C. Sicard-Roselli</b>	48
Le stress oxydant, acteur de l'inflammation : oxydation de peptides, par <b>D. Scuderi</b> , <b>P. Archirel</b> , <b>P. De Oliveira</b> et <b>C. Houée-Levin</b>	53
La radiolyse de l'ADN : études expérimentales et théoriques, par <b>J.-L. Ravanat</b> et <b>E. Dumont</b>	61
Les actinides, leur interaction avec les processus biologiques : où en sommes-nous ?, par <b>C. Den Auwer et coll.</b>	68
Comprendre et améliorer les effets cliniques de la hadronthérapie, par <b>P. Maury</b> , <b>E. Porcel</b> , <b>S. Lacombe</b> et <b>G. Baldacchino</b>	76
Comment la radioactivité peut-elle soigner les gens ?, par <b>C. Alliot</b> et <b>F. Haddad</b>	84

<b>...dans l'industrie nucléaire</b>	
Radiation chemistry at the core of the spent nuclear fuel recycling, par <b>R. Musat</b> et <b>M. Ferry</b>	89
La spéciation des actinides, pierre angulaire de la chimie dans le cycle du combustible nucléaire, par <b>P. Martin, C. Le Naour, M.-C. Charbonnel, S. Grandjean, N. Dacheux</b> et <b>P. Moisy</b>	94
L'eau tritiée fait sa propre radiolyse, par <b>C. Chambelland, M. Grivet, J. Randrianandraina, C. Ramseyer, J.-E. Gröetz, D. Ducret, B. Cardey</b> et <b>F. Torrealba Anzola</b>	101
Radiolysis of ionic liquids and molten salts: challenges and successes in the energy domain, par <b>J. Wishart</b> et <b>F. Wang</b>	106
Comment décontaminer des effluents liquides et des surfaces solides radioactifs ?, par <b>A. Gossard, A. Granjean</b> et <b>S. Faure</b>	112
Des complexes moléculaires aux polymères de coordination d'actinides : de la brique à la charpente, un véritable travail d'architecte, par <b>C. Tamain, T. Dumas, C. Volklinger</b> et <b>T. Loiseau</b>	118
<b>...pour les utiliser autrement</b>	
Nanoparticules métalliques et rayonnements ionisants, par <b>I. Lampre</b> et <b>H. Remita</b>	124
La radiolyse comme outil de modification des matériaux d'électrode en vue d'améliorer leurs propriétés, par <b>N. Herlin-Boime</b> et <b>S. Le Caër</b>	132
Marquage isotopique des médicaments et des nanoparticules, par <b>S. Feuillastre, G. Pieters, A. Sallustrau, D. Audisio, B. Rousseau</b> et <b>F. Taran</b>	137
<b>Positionnement français</b>	
L'enseignement de la chimie sous rayonnement ionisant en France : le rôle clé de certains enseignants, par <b>M. Mostafavi</b>	144
L'enseignement de la radiochimie : quoi de neuf depuis Jules Ferry... Euh non... Marie Curie !, par <b>P. Moisy, C. Den Auwer, J. Aupiais</b> et <b>N. Dacheux</b>	147
<b>RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT</b>	<b>150</b>
<b>Principes et substances actifs</b>	
Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par <b>J. Fournier</b> et <b>J.-M. Paris</b>	150
<b>EN BREF</b>	<b>152</b>
<b>LIVRES ET MÉDIAS</b>	<b>154</b>
<b>AGENDA</b>	<b>155</b>
<b>ACTUALITÉS DE LA SCF</b>	<b>156</b>
<b>UN POINT SUR</b>	<b>159</b>
Fiche n° 83 : Lumière sur les débuts de la vie, par <b>L. Bertrand</b> et <b>L. Maldanis</b>	159



**Couverture :**

Visuel montrant l'interaction d'une peptide trilyisine au sein d'une double hélice d'ADN aimablement fourni par la professeure Élise Dumont, directrice du Département de chimie, Laboratoire de Chimie, UMR 5182, ENS Lyon/CNRS/Institut Universitaire de France. Voir l'article page 61.

## À propos de l'ubiquinone

Le mot *ubiquinone*, nom d'une co-enzyme découverte au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, fait tout de suite penser à l'ubiquité. Puis un peu plus tard, une protéine nouvelle a été nommée *ubiquitine*. S'agit-il de molécules ayant le don d'ubiquité ? Oui, c'est un peu cela, *ubiquité* étant synonyme d'*omniprésence*, mot d'usage plus courant et dont l'étymologie est assez évidente. En revanche, l'origine latine d'*ubiquité* mérite d'être explicitée, avant d'en arriver à l'usage de ce mot en termes de biologie.

### D'où vient *ubiquité* ?

Le point de départ est l'adverbe latin *ubi*, « où, le lieu où l'on est ». Les latinistes connaissent bien la succession mnémotechnique : *ubi-quo-unde-qua*, c'est-à-dire « où (l'on est)-où (l'on va)-d'où (l'on vient)-par où (l'on passe) », et d'ailleurs, l'adverbe français *où* vient de *ubi*, qui se prononçait *oubi*. Cet adverbe *ubi*, complété par le suffixe *-que* indiquant une généralisation, devient en latin *ubique*, « partout ».

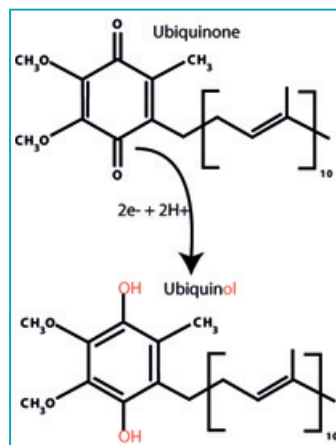
C'est de là que vient en latin post-classique le nom *ubiquitas*, pour indiquer le fait d'être partout à la fois, mais ce mot est attesté en 1564 dans un contexte très particulier, celui de la théologie chrétienne : il s'agit alors de la faculté d'être présent en tout lieu auprès de chaque personne, une faculté surnaturelle n'appartenant qu'à Dieu. À la même époque, apparaît également en latin post-classique *omnipresentia*, employé dans ce même sens théologique.

Par la suite, la notion se banalise dans le langage courant et aboutit au début du XVII<sup>e</sup> siècle aux formes modernes du français, *ubiquité*, *omniprésence*, et de l'anglais, *ubiquity*, *omnipresence*.

Parallèlement, l'usage de l'adjectif anglais *ubiquitous* s'est étendu au sens général et c'est au début du XX<sup>e</sup> siècle que ce terme est apparu en biologie : attesté dans une publication en anglais de 1908, où est écrit à propos des enzymes, « *The enzymes [...] are widely distributed, and one may say ubiquitous in plant and animal life.* » L'idée de l'ubiquité des enzymes, ou de leur omniprésence, dans le règne vivant était ainsi formulée. En fait, cette notion est apparue ensuite assez banale en biologie, où, au-delà des enzymes, les protéines, les acides nucléiques et tout le métabolisme cellulaire peuvent être considérés comme ubiquitaires (ou ubiquistes).

### L'ubiquinone

C'est dans ce contexte que dans une publication de 1958, le biologiste anglais R.A. Morton a écrit d'une molécule découverte un peu plus tôt aux États-Unis : « *Because of its widespread distribution... and properties, the name ubiquinone is proposed.* » Le nom *ubiquinone* est un mot-valise formé du latin *ubique*, « partout », et de *quinone* (cf. *L'Act. Chim.* n° 454, 2020), et il rappelle *ubiquity*, donc pour désigner une quinone présente « partout » chez les êtres vivants. En 1960 est publié le nom de la forme réduite de cette molécule, *ubiquinol*.



L'ubiquinone et l'ubiquinol.



L'ubiquinone est donc une co-enzyme, nommée Co-Q 10 lorsque sa chaîne latérale terpénique comporte 10 isoprènes. Elle intervient au niveau de chaque cellule dans la chaîne respiratoire et entre dans des formulations de compléments alimentaires, sous forme d'ubiquinone ou d'ubiquinol.

### L'ubiquitine

Une publication américaine de janvier 1975 porte sur l'obtention d'un polypeptide ayant des propriétés de différenciation des lymphocytes, et « *probably represented universally in living cells* », sous l'appellation *UBIP*, c'est-à-dire *UBiquitous Immunopoietic Polypeptide*. Ce polypeptide, ou cette protéine, est nommé finalement, dès 1975, *ubiquitin*, et en français *ubiquitine*.

On comprend l'idée, mais on peut s'étonner du choix d'un nom aussi général qui pourrait s'appliquer à beaucoup d'autres molécules organiques ! Toutefois, le rôle important de cette molécule trouvé par la suite s'est traduit par une dérivation du mot *ubiquitin* : le dictionnaire Oxford définit en 1980 *ubiquitination* comme étant la fixation de l'ubiquitine sur un substrat, d'où en 1983 le verbe *to ubiquinate*. Cela permet de formuler l'épilogue comme suit.

### Épilogue

Le métabolisme cellulaire nécessite que les protéines obsolètes soient dégradées et l'on a montré au cours des années 1980 que l'ubiquitination était la première étape de cette dégradation. Les protéines ubiquitinées sont reconnues par les corpuscules où se produit leur dégradation enzymatique. Ces travaux sur l'ubiquitine ont valu le prix Nobel de chimie 2004 aux biologistes et biochimistes Ciechanover, Hershko et Rose.

Pierre AVENAS,  
ex directeur de la R & D dans l'industrie chimique.  
[pier.avenas@orange.fr](mailto:pier.avenas@orange.fr)

## Les femmes en chimie

Le dernier prix Nobel de chimie récompensant Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna démontre que les femmes sont de plus en plus reconnues. Un exemple fort pour les jeunes lycéennes et les jeunes étudiantes en chimie afin de se projeter dans ces métiers et de se dire « Pourquoi pas moi ? » Chaque année, la Journée internationale des droits des femmes est l'occasion de soulever les freins d'égalité des chances dans les métiers scientifiques et de saluer les progrès réalisés pour les promouvoir. Qu'en est-il du paysage actuel des femmes en chimie en France ?

### Les femmes chimistes en France : chiffres et état des lieux

En 2016, les femmes représentent en moyenne 29 % des chercheurs en science dans le monde et 39 % en Europe, derrière l'Asie centrale et l'Amérique latine (respectivement 48 et 45 %) qui se situent en tête de classement [1]. En Europe, les pays de l'Est semblent assurer la parité dans leurs effectifs, quand la France, l'Allemagne et les Pays-Bas ne comptent environ qu'un quart de femmes. Et qu'en est-il en chimie ?

Par rapport à d'autres secteurs, l'industrie chimique fait partie des « bons élèves », avec plus de 39 % des postes occupés par des femmes en 2016 contre 29 % pour l'ensemble des industries, et près de la moitié en R & D (47 %). Cette représentativité des femmes, qui rivalise avec celle de leurs homologues masculins, est liée au domaine de recherche et au parcours de formation qui attirent les jeunes femmes. En France, les étudiantes en chimie sont majoritaires (avec 60 % des jeunes diplômés de master et 58 % en licence). Bien qu'elles affichent en moyenne de meilleurs résultats, le « syndrome du tuyau percé » s'amorce à partir du doctorat où la proportion d'étudiantes diminue (46 %) avant de laisser fuir les chercheuses qui ne représentent pas plus de 35 % [2]. Par ailleurs, les disparités salariales et à l'accessibilité aux postes à responsabilité persistent. Dans l'industrie chimique, deux femmes sur dix gagnent moins de 2 300 € bruts/mois contre un homme sur dix [3]. Ces différences sont plus prononcées dans les entreprises de moins de 50 salariés que dans les grands groupes. Au sein des PME, 95 % des femmes gagnent moins de 3 000 € bruts/mois, tandis que 90 % des salariés avec un salaire supérieur à 4 000 € bruts/mois sont des hommes. Ainsi, une femme sur deux estime que son salaire ne correspond pas à l'énergie qu'elle fournit au travail, par rapport à 39 % des hommes [3]. Ces disparités existent dès la première embauche en sortie de cursus universitaire et s'accroissent au cours de la carrière. Mais d'où proviennent-elles ?

### Les facteurs de disparités

Dans le parcours professionnel des femmes, la maternité est un moment clé qui impacte sensiblement leur rémunération. À la naissance des enfants, leur nombre d'heures travaillées est réduit, et par conséquent leur salaire horaire.

La réduction du temps de travail ralentit ainsi le développement de leur carrière. Cependant, le congé parental tend vers un rééquilibrage, avec un minimum de six mois de congés paternité imposé sur trois ans, et des hommes de plus en plus demandeurs de ce temps partagé avec leurs enfants.

Cependant, le contexte familial ne suffit pas à expliquer la persistance de la différence d'évo-

lution des carrières et salaires. Ces inégalités sont fortement documentées par des études mesurant les écarts salariaux. Malgré certains facteurs identifiés, les chiffres ne peuvent s'expliquer autrement que par une différence de traitement.

Si l'âge n'a pas d'influence sur les opportunités de recrutement, ce paramètre change à l'approche des 30 ans. Une étude relayée par l'APEC pointe du doigt une discrimination de chances d'embauche en tant que manager pour les femmes de 30 ans sans enfant par rapport aux hommes dans la même situation. De plus, ce critère touche aussi les femmes de cette tranche d'âge déjà en poste. « *Les boosters de carrière, tels que des déplacements ou des mobilités longues à l'étranger, leur sont moins proposés par rapport aux hommes, qu'elles aient ou non des enfants. Ce manque d'opportunités creuse la divergence tant sur le plan de l'écart salarial que de l'accessibilité à des postes à responsabilité* », témoigne Isabelle Kraus, vice-présidente déléguée Égalité-Parité de l'Université de Strasbourg. Les femmes se heurtent au « plafond de verre ». Bien qu'invisible, il constitue un obstacle dans le développement de leurs carrières pour accéder aux postes hiérarchiques à responsabilité. Elles voient l'évolution de leur rémunération ralentir au fur et à mesure de l'avancée de leur carrière.

De plus, des études montrent qu'à profil équivalent, les femmes postulent à une offre d'emploi lorsqu'elles remplissent en moyenne 75 % des critères, contre 50 % pour les hommes. La recherche l'explique par différents facteurs, tels le manque de projection et le contexte socioculturel. Afin de se projeter dans un poste, il est important que le groupe puisse s'identifier à des personnes occupant ces fonctions. Or ces modèles manquent aux femmes qui peinent à se projeter dans des positions hiérarchiques les plus élevées où elles sont peu représentées. Les effets de ces différences se traduisent par un manque de confiance en soi et une autocensure chez certaines jeunes femmes, les rendant moins à l'aise pour négocier les salaires, et conditionnent leur orientation professionnelle.



## Bourse L'Oréal-UNESCO « Pour les femmes et la science »

« Cette bourse est une excellente opportunité pour investir dans son futur. C'est aussi une forte reconnaissance et un soutien moral durant le parcours de recherche, où les femmes remettent plus souvent en question la qualité de leur recherche, à cause d'un manque de confiance en soi.

Ce programme a été l'occasion de rencontrer d'autres jeunes femmes qui, comme moi, font leurs premiers pas dans le monde académique. Brillantes et passionnées, elles font face dans leur quotidien à des obstacles, propres à leur statut de « femme ». Déterminées à poursuivre ce parcours, chercheuses, professeures, directrices de laboratoire et de thèse, qui ont parcouru ce chemin avant nous, sont une source d'inspiration. »

**Valentina Valbi**

Lauréate 2019

### Une situation qui évolue dans le bon sens dans le milieu académique...

En 2020, quatre des dix lauréats des Nobel 2020 sont des femmes, dont deux en chimie [4]. C'est un score historique, puisque depuis 1901, seules 57 femmes ont reçu ce prestigieux prix – contre 872 hommes – dont la moitié après 2000. Une prise de conscience se développe quant aux inégalités de carrière dans l'enseignement supérieur. Des plans d'actions égalités professionnelles sont instaurés, tels que la mise en place de comités paritaires pour la sélection de personnels (chercheur, enseignant-chercheur ou personnel technique), mais aussi pour l'évaluation de projets scientifiques (ERC ou ANR).

À titre d'exemple, entre 2015 et 2018, seuls 29 % de projets de recherche portés par des femmes étaient financés contre 71 % pour les hommes. Ces disparités sont discutées lors de journées thématiques dédiées, comme le colloque virtuel « Le genre en recherche » organisé par l'ANR et le Cirad le 15 décembre 2020, en présence de la ministre de l'Enseignement supérieure et de la Recherche. Les solutions proposées sont un processus de sélection rigoureux avec une impartialité, une équité de traitement, une intégrité scientifique, une totale transparence, une parité dans les comités, une fine analyse des données de soumission et de financements, et une observation des comités afin de réduire le biais des genres dans l'évaluation. Parmi les programmes mis en place, le projet européen Gender-SMART (« Science Management of Agricultural and Life Sciences, including Research and Teaching ») coordonné par le Cirad (2019-2022) a pour objectif d'étudier le genre en analysant l'inclusion des femmes pour les postes à responsabilités et les instances de gouvernance [5].

Depuis 2007, le programme Jeunes talents L'Oréal-UNESCO récompense l'engagement de jeunes scientifiques talentueuses, doctorantes et post-doctorantes (voir l'appel à candidatures pour 2021 [6]). Ainsi, une trentaine de bourses sont remises chaque année pour les soutenir dans leurs projets de recherche et de formation, comme en témoigne Valentina Valbi, lauréate en 2019 (voir *encadré*).

### ...et dans les entreprises !

Des outils et des programmes se développent pour faire face aux disparités. Depuis septembre 2018, un index d'égalité professionnelle a été mis en place, se basant sur des critères tels que les écarts de rémunération, à poste et âge comparables, ainsi que le potentiel de promotion et d'augmentation. Les 1 500 entreprises françaises de plus de 1 000 salariés ont publié en mars dernier leur note sur 100. Les entreprises dont le score est inférieur à 75 sont tenues de prendre des mesures correctives d'ici 2022, sous peine de

s'exposer à des sanctions financières non négligeables. Parmi les bons élèves en chimie, Sanofi et Michelin se démarquent (98 et 94 % respectivement), s'inscrivant dans le top 10 des entreprises tous secteurs confondus [7].

De plus, les recruteurs des plus grandes entreprises suivent des formations de non-discrimination à l'embauche, ce qui permet de soulever les questions d'égalité salariale et de réfléchir à une politique salariale équitable, notamment entre femmes et hommes. Ces actions restent plus limitées dans les PME, ce qui explique les écarts de salaire plus prononcés.

### Le RJ-SCF s'engage !

Afin de promouvoir la place des femmes en chimie, le Réseau des Jeunes chimistes de la SCF s'engage. Notamment, dans le cadre des « IUPAC Global Women's Breakfast » 2021, le RJ-SCF dans la région Alsace a coorganisé avec l'Institut Charles Sadron un café virtuel sur les métiers « Femmes/Hommes ». Le Bureau du RJ-SCF Ile-de-France anime aussi le 25 mars 2021 un webinaire où une dizaine de femmes chimistes présenteront leur métier, leur parcours. Des événements où l'on espère retrouver des hommes de plus en plus nombreux pour participer aux discussions.

L'engagement pour plus d'égalité demande du courage et du discernement, mais le jeu en vaut la chandelle. Plus d'équilibre entre les sexes conduit à plus d'excellence pour la science.

[1] <http://uis.unesco.org/sites/default/files/documents/fs55-women-in-science-2019-en.pdf>

[2] Rapport de France Chimie, <http://jetravailledanslachimie.fr/le-tableau-de-bord-de-lem-ploi-national-edition-2017/6>

[3] [www.dhnet.be/conso/travail/dans-la-chimie-les-femmes-sont-toujours-moins-bien-paye-es-5e612c299978e2051e06df40](http://www.dhnet.be/conso/travail/dans-la-chimie-les-femmes-sont-toujours-moins-bien-paye-es-5e612c299978e2051e06df40)

[4] Voir l'article de Pascale Cossart, « Deux femmes récompensées conjointement par le prix Nobel : un inédit ! », page 7 de ce numéro.

[5] [www.cirad.fr/actualites/toutes-les-actualites/articles/2020/institutionnel/plan-d-action-gender-smart](http://www.cirad.fr/actualites/toutes-les-actualites/articles/2020/institutionnel/plan-d-action-gender-smart)

[6] <https://unesco.delegfrance.org/Appel-a-candidature-Prix-Jeunes-Talents-France-2021-L-Oréal-UNESCO-pour-les>

[7] [www.usinenouvelle.com/article/tableau-votre-entreprise-est-elle-inegalitaire-avec-les-femmes.N811045](http://www.usinenouvelle.com/article/tableau-votre-entreprise-est-elle-inegalitaire-avec-les-femmes.N811045)

#### Fannie LE FLOCH

Doctorante à l'Institut de Chimie et Matériaux Paris-Est, Université Paris XII.

#### Nébéwia GRIFFETE

Maître de conférences au laboratoire PHENIX, Sorbonne Université, responsable relation L'Act. Chim./SCF du RJ-SCF.

\*[lefloch@icmpe.cnrs.fr](mailto:lefloch@icmpe.cnrs.fr) ; [nebewia.griffete@sorbonne-universite.fr](mailto:nebewia.griffete@sorbonne-universite.fr)



## Deux femmes récompensées conjointement par le prix Nobel : un inédit !

Oui, deux femmes, Emmanuelle Charpentier, une Française, et Jennifer Doudna, une Américaine, ont partagé en novembre 2020 le prix Nobel de chimie pour des travaux qu'elles avaient réalisés ensemble il y a moins de dix ans et qui ont révolutionné les techniques de modification des génomes, que ceux-ci soient des génomes bactériens, des génomes végétaux ou des génomes animaux et humains. Elles n'ont pas collaboré très longtemps, mais cette collaboration a été d'une efficacité impressionnante, menant à la publication en 2012 d'un article fondateur dans la revue *Science* [1]. C'est la première fois qu'un prix Nobel a été décerné conjointement à deux femmes en pleine activité.

Emmanuelle Charpentier (52 ans) est donc la cinquième Française lauréate du prix Nobel après Marie Curie, deux fois prix Nobel – prix Nobel de physique en 1903 pour ses travaux sur les radiations et prix Nobel de chimie en 1911 pour sa découverte du radium et du polonium – ; Irène Joliot-Curie, fille de Marie Curie, prix Nobel de chimie en 1935 pour sa découverte de la radioactivité artificielle, c'est-à-dire la synthèse de nouveaux éléments radioactifs ; Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel de physiologie ou médecine en 2008 pour la découverte du virus HIV responsable du SIDA ; et Esther Duflo, prix Nobel d'économie en 2019 pour ses méthodes proposées pour réduire de la meilleure façon la pauvreté dans le monde. De fait, 57 femmes et 873 hommes ont été nobélisés depuis la création du prix en 1901 ! Ces chiffres soulignent le caractère exceptionnel de l'évènement commenté ici...

### L'aventure d'Emmanuelle, Jennifer et CRISPR/Cas9

Que la technologie CRISPR/Cas9 de modification des génomes serait un jour récompensée par le prix Nobel était évident depuis quelques années. On y pensait surtout beaucoup pour les deux chercheuses qui ont été sélectionnées en 2020 par Stockholm car elles avaient déjà été de multiples fois honorées ensemble par de très grands prix, tels que les Prix Gairdner, Prix Kavli et le Prix L'Oréal-UNESCO. Mais plusieurs autres chercheurs avaient aussi contribué à ces découvertes et étaient aussi pressentis. Alors pourquoi elles, qui n'avaient pratiquement pas étudié le système CRISPR ? Parce que ce sont elles qui ont publié l'article qui a déclenché toute la technologie de modification ciblée des génomes chez de nombreux organismes.

En bref, en collaborant, toutes deux ont tiré profit de la découverte faite par Emmanuelle Charpentier qui travaillait sur le rôle des petits ARN non codant des streptocoques, mettant en évidence le mode d'action précis de la protéine Cas9 et son utilisation possible dans la modification ciblée des génomes. Reprenons brièvement l'historique de toute cette aventure. Plusieurs microbiologistes, dont Francisco Mojica, avaient repéré la présence de séquences répétées à un endroit du chromosome des bactéries, qu'on appelle le locus<sup>(1)</sup> CRISPR pour « clustered regularly interspaced short palindromic repeats ». Ces séquences répétées sont interrompues par de



Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, prix Nobel de chimie 2020. © Fondation L'Oréal.

courtes séquences non identiques qui, très vite, se révélèrent être des séquences de bactériophages ou virus de bactéries. De nombreux travaux contribuèrent à montrer qu'en fait la région CRISPR stocke des informations qui sont la trace d'une infection passée. Comment cela se passe-t-il ? Lors d'une infection par un bactériophage, celui-ci s'attache d'abord à la bactérie puis injecte son ADN dans la bactérie qui, dans la plupart des cas, le réplique, le transcrit, et le traduit et fabrique ainsi des centaines de nouveaux virus qui font exploser la bactérie, avec dispersion des particules virales dans l'environnement. Mais dans certains cas, la bactérie se défend en découpant l'ADN qui s'introduit chez elle, bloquant ainsi l'infection (voir *figure*). L'astuce est qu'ensuite elle intègre l'un des fragments de cet ADN du bactériophage dans son locus CRISPR. Lorsque cette bactérie qui a intégré un morceau d'ADN de phage se réplique et se multiplie, toute la descendance garde le souvenir du virus qu'a rencontré l'ancêtre ! De plus, le locus CRISPR est un endroit du chromosome qui est transcrit, c'est-à-dire qu'il produit en permanence des petits ARN, les crARN. Si un jour la bactérie rencontre à nouveau le bactériophage qui a laissé une trace de son passage dans le chromosome, le crARN correspondant vient se coller sur l'ADN injecté par le virus, provoque sa destruction immédiate et donc protège la bactérie de l'infection. On dit que les bactéries se sont immunisées contre le virus. Ces bactéries ont ainsi mis en place une immunité que l'on peut qualifier comme chez les êtres humains d'immunité adaptative. On appelle la première phase d'intégration de l'ADN du bactériophage dans le chromosome de la bactérie, la phase d'acquisition ou adaptation. On appelle la phase d'interaction entre le crARN et l'ADN du virus, l'interférence. Comment se font ces étapes d'adaptation et d'interférence ? Grâce à des protéines dont les gènes sont situés juste à côté du locus CRISPR, les protéines Cas (pour « CRISPR associated proteins »). Selon les bactéries, il y a un nombre différent de gènes et de protéines Cas. Chez les streptocoques, il y a une protéine Cas qui est

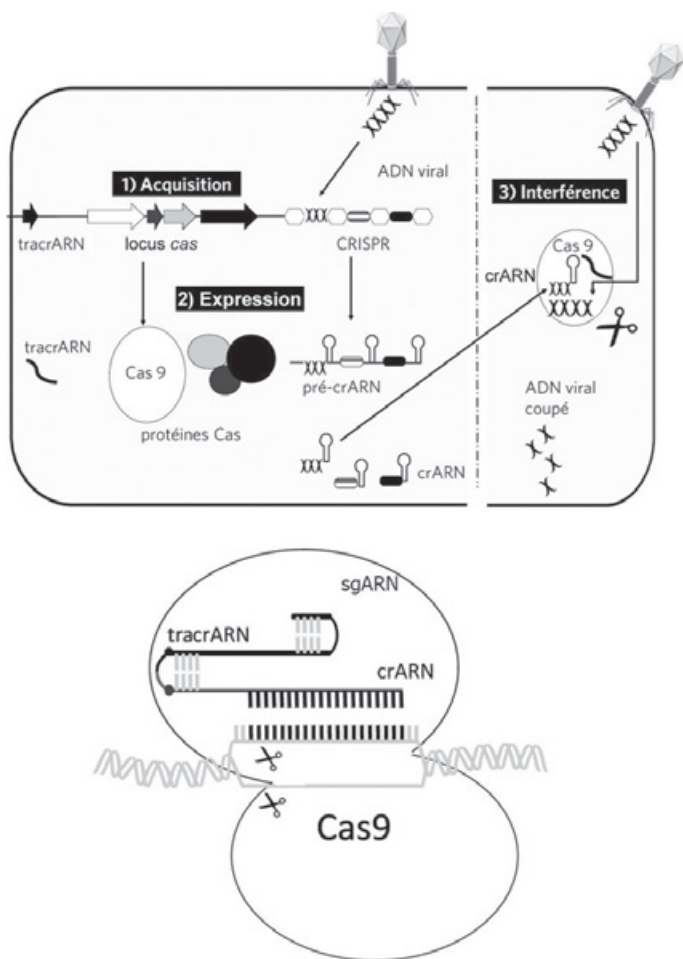


Schéma de la technologie CRISPR/Cas9 (issu de *La nouvelle microbiologie - Des microbiotes aux CRISPR*, Pascale Cossart, Éditions Odile Jacob, 2016, DR).

devenue très connue, la protéine Cas9, car celle-ci peut fixer en même temps un ARN, c'est-à-dire par exemple l'un des crARN, et un brin d'ADN et ensuite couper l'ADN.

La découverte qu'a faite Emmanuelle Charpentier est celle d'un petit ARN codé par le génome du streptocoque dans la région chromosomique où se trouve le locus CRISPR et qui se fixe non seulement sur les crARN mais aussi sur la protéine Cas9. C'est un ARN guide, qui guide donc le complexe crARN Cas9 sur la cible reconnue par le crARN. Emmanuelle Charpentier a appelé ce petit ARN, le tracrARN. Lorsqu'elle a discuté des propriétés de ce tracrARN avec Jennifer Doudna, qui était alors déjà l'une des meilleures biochimistes de l'ARN au monde, elles ont décidé de voir si elles ne pourraient pas démontrer que ce système de clivage guidé par le tracrARN, un crARN et la protéine Cas9, marche pour toutes les cibles et avec uniquement la protéine Cas9. Et cela marchait. De plus, elles se sont dit : « On pourrait fusionner le tracrARN et le crARN et voir si ce double ARN (SG = small guide) en présence de Cas9 atteint bien sa cible ADN et la clive. » C'est ce qu'elles ont réussi à faire *in vitro* dans l'article de *Science* [1].

Quelques mois plus tard seulement après la publication de Charpentier et Doudna, les groupes de Feng Zhang et de Georges Church démontraient que le clivage spécifique via la technologie CRISPR/Cas9 pouvait être réalisé dans des cellules complexes, c'est-à-dire des cellules humaines et des

cellules murines, générant des mutations à des endroits précis du génome. Ceci fut alors réalisé chez le poisson zèbre, chez la levure, chez les bactéries, et très vite les premières souris modifiées apparurent. En jouant sur les capacités des organismes à réparer les clivages générés par la protéine Cas9, soit en réalisant des mutations de délétions, soit en intégrant un fragment d'ADN au site de clivage, les recherches sont arrivées à des prouesses en un temps record. Ces prouesses ont énormément servi en recherche, permettant de comprendre la fonction de nombreux gènes. La technologie a aussi permis de rétablir la fonction de gènes mutés en introduisant au site de clivage des gènes fonctionnels, à tel point que la technologie a même été – au grand tollé de tous les chercheurs présents lors de la divulgation de ce résultat – utilisée sur des cellules embryonnaires pour générer des bébés CRISPR/Cas9. Des règles d'utilisation de cette technologie chez l'homme sont maintenant très strictes : son utilisation sur les cellules germinales est interdite. Chez les plantes, l'autorisation de l'utiliser varie suivant les pays.

### La leçon qu'a apportée cette magnifique histoire...

C'est que la recherche sur des questions fondamentales comme la recherche sur le rôle des petits ARN non codants peut produire des résultats très inattendus s'ils sont bien exploités et menés avec rigueur et ouverture d'esprit. Cette histoire nous a aussi montré que comme disait Pasteur, « *La chance sourit aux esprits bien préparés.* » Emmanuelle était, comme beaucoup de microbiologistes à l'époque de sa découverte, fascinée par le système CRISPR chez les bactéries. Quand elle découvrit que son petit ARN avait des homologues de séquence avec les régions palindromiques répétées trouvées dans les régions CRISPR, elle sentit immédiatement que le tracrARN était une pépite d'or, et il l'était ! Puis elle sut s'associer avec une star de l'ARN qui, elle aussi, trouva que cette histoire sentait très bon ! La collaboration a été très fructueuse.

En tant que femme scientifique, très proche d'Emmanuelle, car à l'époque de la découverte du tracrARN j'étais dans le même réseau européen qu'elle – nous travaillions tous sur le rôle des petits ARN non codants dans divers microorganismes –, et amie aussi de Jennifer car je l'avais connue en Argentine et rencontrée à des meetings HHMI (Howard Hughes Medical Institute), la nouvelle de ce double prix Nobel m'a vraiment réjoui !

(1) Locus : emplacement précis sur le chromosome.

[1] M. Jinek, K. Chylinski, I. Fonfara, M. Hauer, J.A. Doudna, E. Charpentier, A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity, *Science*, 2012, 337, p. 816-821.

**Pascale COSSART,**

Professeure à l'Institut Pasteur, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences.

\*pascale.cossart@pasteur.fr

## Avant-propos

Deux disciplines de la chimie sont nées de la découverte de la radioactivité naturelle à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle : la radiochimie et la chimie sous rayonnements ionisants. Elles se sont développées en parallèle et de façon complémentaire au fil du XX<sup>e</sup> siècle. Les découvertes de la radioactivité artificielle et de la fission de l'uranium par les neutrons ont été des catalyseurs, en même temps d'ailleurs que l'accès des accélérateurs de particules chargées aux chimistes. Elles sont aujourd'hui devenues indissociables dans le contexte du développement de l'énergie nucléaire de fission et de l'utilisation médicale des radionucléides et rayonnements ionisants.

La radiochimie est consacrée à l'étude des propriétés chimiques des radioéléments et de la matière radioactive ; la chimie sous rayonnement est consacrée aux effets chimiques induits des rayonnements ionisants.

La radioactivité est portée par les radionucléides eux-mêmes engagés dans des espèces physicochimiques. Les rayonnements ionisants émis naturellement par les radionucléides ou d'origine instrumentale changent la nature des espèces physicochimiques.

Ces évidences d'aujourd'hui ont été constatées dès la découverte des « rayons uraniques » par Henri Becquerel et la concentration des « radioéléments naturels » par Marie Curie.

Marie Curie a co-précipité le sulfure de polonium avec celui de bismuth et le chlorure de radium avec celui de baryum, différenciant simultanément radioélément et propriétés chimiques. Pierre Curie et André Debierne ont observé la production d'hydrogène, d'oxygène et d'eau oxygénée dans les solutions de sels de radium provenant de la dissociation de l'eau par les rayonnements. Le premier effet chimique des rayonnements est même la réduction des sels d'argent de l'émulsion photographique utilisée par Henri Becquerel lors de la découverte des rayons uraniques. L'effet biologique de l'exposition aux sources radioactives ou aux rayonnements ionisants, qui est à redouter dès que l'on expérimente avec de la matière radioactive ou des rayonnements ionisants, a été constaté très tôt par Pierre Curie portant sur lui une source de radium.

Durant les quatre premières décennies du XX<sup>e</sup> siècle, la seule matière radioactive disponible en quantité pondérable à

l'échelle du milligramme a été celle contenant du polonium, et à l'échelle du gramme celle contenant du radium. Elle a permis la fabrication des sources radioactives pour les premières irradiations alpha et gamma, remplacées par les faisceaux des accélérateurs de particules centuplant leur intensité.

Si en quarante ans dans le monde, on a seulement préparé de l'ordre du kilogramme de radium, on décharge aujourd'hui annuellement des réacteurs nucléaires des milliers de tonnes de combustible usé, lequel a la même activité spécifique que le radium. L'auto-transformation chimique de la matière radioactive sous l'effet de ses propres rayonnements doit être constamment prise en compte. La gestion de la matière radioactive anthropique cumulée depuis plus de cinquante ans est devenue un problème scientifique et sociétal pour plusieurs générations. D'autant plus que le fractionnement de la matière radioactive, aussi soigné soit-il, conduit à la dispersion planétaire d'une infime partie de celle-ci, qui se retrouve dans l'environnement à une concentration si faible que seule la radioactivité permet de mesurer couramment, et que seules les méthodes de la radiochimie permettent d'identifier en tant qu'espèces chimiques.

Les rayonnements ionisants, les radioéléments, les éléments rendus radioactifs ont un impact dans de nombreux domaines de la recherche fondamentale et ont des applications dans la vie courante, l'industrie et la médecine.

Ce numéro thématique met en lumière la diversité actuelle et l'importance des recherches en cours dans ces disciplines et montre à l'évidence leur interdépendance. Il montre de plus que les méthodes utilisées en radiochimie et chimie sous rayonnements ionisants sont parmi les plus récentes de la panoplie des chimistes, bien loin de celles utilisées par les pionniers de ces disciplines.

**Robert Guillaumont\***,

Membre de l'Académie des sciences, membre de l'Académie des technologies, radiochimiste, professeur honoraire de chimie, Université Paris-Saclay.

\* [robert.guillaumont0663@orange.fr](mailto:robert.guillaumont0663@orange.fr)

# radiochimie et chimie sous rayonnement

## Radiochimie et chimie sous rayonnement

La radiochimie et la chimie sous rayonnement sont des disciplines de la chimie physique, nées il y a plus d'un siècle avec les découvertes de la radioactivité et des rayonnements ionisants qui y sont associés. Que de chemin depuis lors, nourri de l'histoire du XX<sup>e</sup> siècle et des grandes avancées dans tant d'autres domaines !

Ce numéro spécial de *L'Actualité Chimique*, nous l'avons voulu pour faire un point, en 2021, sur les recherches actuelles, sur ce qu'elles apportent à l'humanité dans des domaines aussi divers que l'environnement, l'industrie nucléaire, la biologie, la santé et d'autres encore ; c'était aussi l'occasion de faire un tour d'horizon des formations proposées dans les universités en France.

La radiochimie et la chimie sous rayonnement sont depuis 2016 (seulement !) représentées au sein de deux sociétés savantes – la Société Chimique de France (SCF) et la Société Française de Physique (SFP) – grâce à la création d'une subdivision\* de la division Chimie physique (DCP) qui leur est commune. Ces deux disciplines, finalement indissociables dans les processus les plus complexes qu'elles recouvrent, ont décidé de vivre ensemble cette nouvelle aventure pour, nous l'espérons, créer un nouvel élan de partage et de recherche et résoudre les problèmes sociétaux de la santé, de l'énergie

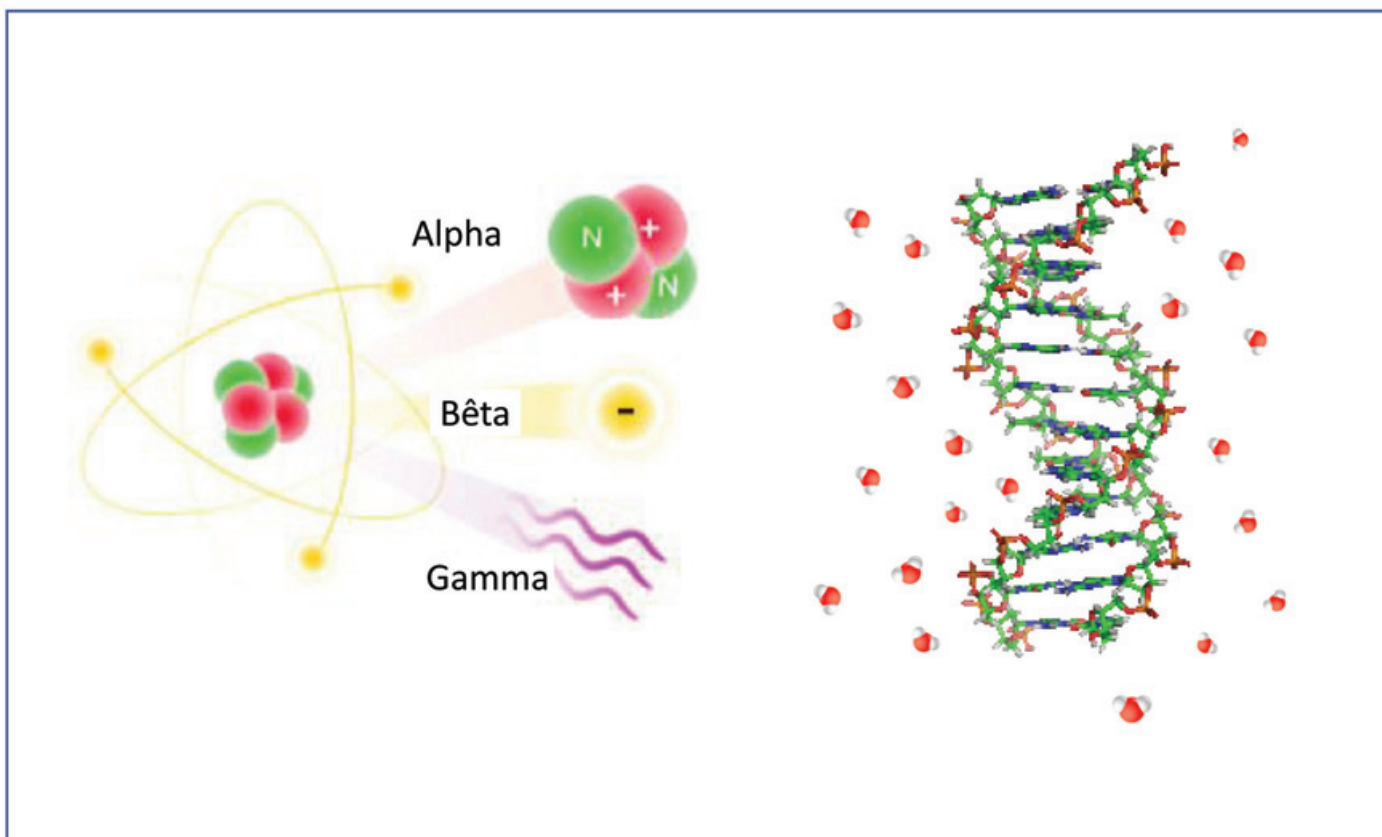
et de l'environnement. Cet élan sera appuyé dès cette année par la remise d'un prix de thèse, le prix Marie Skłodowska-Curie, par le Bureau de la subdivision.

Nous avons choisi des auteurs de ces communautés pour donner un aperçu actuel des recherches recouvrant les processus fondamentaux et les applications, des enseignements et de leur histoire. Nous ne pouvons pas être exhaustifs tant ces disciplines sont parties prenantes de nombreux domaines.

Nous avons pris beaucoup de plaisir à faire ce tour d'horizon et remercions les membres du Bureau de la subdivision qui s'y sont associés. Nous espérons que ce plaisir sera partagé avec les lectrices et lecteurs de *L'Actualité Chimique*.

**Chantal Houée-Levin**, professeure émérite de l'Université Paris Saclay,  
et **Gérard Baldacchino**, ingénieur-chercheur, expert sénior au CEA Paris Saclay, président de la subdivision « Chimie sous rayonnement et radiochimie » (SCF/SFP), coordinateurs du numéro

\* [www.societechimiquedefrance.fr/Presentation-947.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/Presentation-947.html)



Les radioéléments, sources de rayonnements ionisants et de la chimie sous rayonnement, et objet d'études de la radiochimie.

### Les radionucléides dans l'environnement

#### Enjeux sociétaux et défis scientifiques

**Résumé** Les recherches sur le comportement des radionucléides naturels et artificiels (RN) dans l'environnement visent à évaluer, prévoir ou réduire leurs transferts et effets dans les milieux naturels (en lien avec leur spéciation), et recourent des enjeux sociétaux : sûreté des futurs sites de stockage des déchets radioactifs, gestion de sites à radioactivité naturelle renforcée. Dans ce contexte, la communauté académique se positionne sur la recherche amont autour de grandes questions (base de données sur la chimie des RN en solution et aux interfaces, évaluation des effets des faibles doses, procédés de remédiation) et de questions transverses (modélisation, instrumentation de pointe). Des défis pour le futur sont de développer des études multi-échelles et interdisciplinaires, ce qui est illustré dans cet article par des études du devenir des RN sur le site d'une ancienne mine d'uranium (Rophin, Puy-de-Dôme) et du rôle des matières organiques naturelles.

**Mots-clés** Radionucléides, environnement, spéciation, effets, interdisciplinarité.

**Abstract** Radionuclides in the environment: societal and scientific challenges

Researches on the behaviour of natural and artificial radionuclides (RN) in the environment aim to assess, predict or reduce the transfers and the effects of RN (as related to their speciation) in natural systems, and intersect several societal issues: safety of future storage sites of high-level radioactive wastes, management of technologically-enhanced naturally occurring radioactive sites. In these contexts, the academic community positions on fundamental research around major issues (database on RN chemistry in solution and interfaces, evaluation of low-dose effects, remediation processes) as well as cross-cutting issues (modelling, state-of-the-art instrumentation). Challenges for the future are to develop multi-scale and interdisciplinary studies, which is illustrated in this article by studies on the fate of RN at the site of an old uranium mine (Rophin, Puy-de-Dôme) and the role of natural organic matter.

**Keywords** Radionuclides, environment, speciation, effects, interdisciplinary.

Les radioéléments/radionucléides (RN), naturels ou artificiels, sont présents dans tous les compartiments de notre planète : l'air, l'eau, les roches, les sols, et tous les organismes vivants – microorganismes, végétaux, animaux –, y compris l'être humain. Les recherches s'intéressent à l'étude de leur comportement dans les milieux naturels et à la compréhension de leurs cycles biogéochimiques, c'est-à-dire leur rétention et labilité dans les sols et sédiments, leurs transferts vers – et leur transport dans – les eaux naturelles, leur biodisponibilité pour les organismes, etc., en lien avec leur spéciation chimique. À ces recherches sont associés à l'heure actuelle des enjeux sociétaux majeurs, à savoir : prévoir le devenir des RN, contribuer aux analyses de sûreté de stockage de déchets radioactifs ; évaluer l'effet des faibles doses/concentrations de RN sur les biotopes et les écosystèmes ; et proposer des solutions de (bio)remédiation de sites pollués.

Certaines problématiques liées à ces enjeux sont familières aux scientifiques et au grand public, par exemple l'efficacité à long terme des barrières ouvragées et naturelles envisagées pour le stockage de déchets radioactifs à vie longue et de haute activité dans des formations argileuses profondes (projet CIGEO de l'ANDRA), ou la migration/dissémination de RN dans des situations post-accidentelles (comme à Tchernobyl ou Fukushima). D'autres problématiques moins connues sont aussi au cœur des recherches, par exemple l'écodynamique de cocktails de RN naturels à faibles doses/concentrations dans les territoires à radioactivité naturelle renforcée (contexte TE-NORM : « technologically enhanced naturally occurring radioactive materials ») issue d'activités

humaines : anciennes exploitations minières d'uranium, industries hors nucléaire comme la géothermie, etc.

L'étude du comportement des RN dans l'environnement sous-tend des problématiques inhérentes aux milieux naturels : hétérogénéité des systèmes, interfaces et diversité des échelles à envisager. Cela implique une recherche poussée, allant de l'échelle moléculaire à l'échelle macroscopique (voire géographique), et de l'étude du « système modèle » en laboratoire à celle de l'écosystème. L'échelle des concentrations des RN va de l'infra-trace au pondérable. L'échelle temporelle des mécanismes ou des processus impliqués va de celle associée aux réactions chimiques à celle des « cycles géologiques ».

Les laboratoires académiques impliqués apportent leur expertise, d'une part, pour mesurer/cartographier la radioactivité (métrologie) et quantifier les transferts dans les biotopes (radio-écologie) et, d'autre part, pour identifier les formes chimiques des RN (analyses de spéciation) et décrire leur comportement au niveau mécaniste (avec acquisition des bases de données associées). Une activité transversale de modélisation à différentes échelles (modélisation moléculaire, dynamique moléculaire, simulation Monte Carlo, modélisation géochimique) complète ce rapide panorama de compétences.

Nous reviendrons ici sur certains verrous scientifiques que doivent lever notre communauté, ainsi que sur les outils structurants mis en place pour faire le lien entre études en laboratoire et de terrain et pour favoriser l'interdisciplinarité. L'exemple du site atelier de Rophin (Puy-de-Dôme) dans le

champ proche d'anciennes mines d'uranium est plus particulièrement développé.

## Les grandes questions

Un objectif scientifique majeur dans le domaine de la chimie environnementale des radionucléides est de comprendre et prévoir leurs transferts et effets dans les milieux naturels, en lien avec leur spéciation chimique. Lorsqu'un RN est rejeté dans l'hydrosphère, du fait de la dissolution des roches ou de rejets anthropiques, ses transferts vers – et dans – les eaux et les chaînes trophiques, voire son écotoxicité, sont contrôlés par sa spéciation. Les modèles mécanistes et prédictifs doivent donc inclure les interactions des RN dans les – et aux interfaces des – composantes aqueuse, minérale, colloïdale, organique et (micro)biologique des écosystèmes, ce qui constitue autant de défis scientifiques et techniques. Pour les relever, la communauté académique se positionne sur une recherche amont de pointe autour des grandes questions à aborder dans la décennie à venir.

### Élaboration d'une base de données et modélisation

Les projets ont vocation à déterminer des données fondamentales sur les propriétés chimiques (thermodynamiques, cinétiques, structurales) de radioéléments/radionucléides (Pu, Pa, Ra, Po...) en solution aqueuse ou aux interfaces (entre minéral, solution, matières organiques et microorganismes). Ce sujet constitue un défi à fort enjeu pour l'environnement pour lequel la communauté des (radio)chimistes dispose d'un savoir-faire basé sur des infrastructures adaptées. Le couplage des approches expérimentales et théoriques est fondamental. L'apport des outils de modélisation moléculaire peut s'avérer indispensable pour les radioéléments étudiés à l'échelle des traces (Pa, Po, Ra...). Il est important dans ce contexte de pouvoir tester ces bases de données en utilisant des données expérimentales/analytiques décrivant leur comportement sur sites naturels.

### Développement d'une instrumentation de pointe

L'ambition est d'aller plus loin dans la sensibilité des techniques (analyse, spéciation), de pouvoir travailler sur des matrices complexes « réalistes », d'aborder les problèmes de cartographie petite et moyenne échelles, et de développer des capteurs *in situ* permettant de contribuer à comprendre le comportement des RN *in natura* dans des conditions non perturbées. Ce travail doit se faire en concertation avec les grands instruments (par ex. SOLEIL) et les industriels afin de valoriser et appliquer ces développements de manière effective.

### Évaluation des effets (faibles doses)

L'objectif est d'évaluer l'effet des faibles doses sur le vivant avec la difficulté de prendre en compte plusieurs aspects, l'effet de la dose, mais aussi les effets biochimiques qui nécessitent des mesures/des caractérisations des phénomènes de bioaccumulation/bioamplification des RN le long de chaînes trophiques et aquatiques, en lien avec la spéciation. Ce sujet est à fort potentiel interdisciplinaire, à l'interface chimie-biologie.

## Remédiation

L'un des enjeux est de se concentrer sur la problématique des contaminations diffuses pour lesquelles les procédés simples

de remédiation ne sont pas applicables. Ces procédés peuvent s'avérer intéressants en France dans des cas concrets d'assainissement de sols en lien avec le démantèlement des centrales nucléaires. Ce point doit être mis en regard avec la question des faibles doses et la réglementation qui justifie d'une éventuelle remédiation.

## La mise en place d'outils structurants, un enjeu pour les années à venir

Un enjeu pour les années à venir est de structurer les recherches menées par les différents acteurs impliqués dans la problématique du devenir des radionucléides dans l'environnement, et de développer des voies innovantes utilisant des approches pluri- et interdisciplinaires, notamment à l'interface entre chimie, radioécologie et biologie. La Zone Atelier Territoires Uranifères (ZATU<sup>(1)</sup>) est un outil du CNRS créé et piloté par le monde académique visant à faire converger les recherches pluridisciplinaires et multi-échelles sur l'étude d'écosystèmes – ou de socio-écosystèmes – dits « nucléarisés ». Il s'agit de fédérer les recherches menées en laboratoire et sur sites naturels et/ou anthropisés pour établir, notamment, les relations entre la spéciation chimique, les transferts/l'écodynamique, et les effets des faibles doses et faibles concentrations de cocktails de RN (impacts écotoxicologiques, biocénoses terrestres et aquatiques). Pour le monde académique, le rôle de la ZATU est aussi d'être une plateforme où il est possible de créer un lien étroit avec les acteurs du nucléaire (IRSN, ASN, EDF, ANDRA, CEA) et hors nucléaire (BRGM), en vue du paramétrage et de l'amélioration de la robustesse des codes utilisés pour l'évaluation des risques, la gestion des déchets radioactifs, ou encore la remédiation de sites contaminés.

Un programme de recherche a été initié par un consortium de radiochimistes et biologistes français du CNRS, du CEA et de l'IRSN pour étudier un écosystème situé dans un petit bassin versant en territoire uranifère, qui présente une radioactivité renforcée liée à l'héritage d'une ancienne mine d'uranium (site de Rophin, Puy-de-Dôme). L'environnement étudié se situe dans le champ proche d'une ancienne exploitation minière d'uranium (contexte « TENORM ») et d'une zone actuelle de stockage « ICPE » (installation classée pour la protection de l'environnement) comportant des résidus miniers (figure 1).

Le but du projet est d'identifier l'origine, la spéciation et les mécanismes des transferts de radioéléments (uranium, U, thorium, Th) et radionucléides naturels (radium-226, <sup>226</sup>Ra, polonium-210, <sup>210</sup>Po) dans ce petit bassin versant drainé par un cours d'eau, en se focalisant sur un biotope très particulier situé à l'aval, à savoir une zone humide anthropisée.

En effet, la zone humide de Rophin comporte en subsurface un horizon caractérisé par de fortes teneurs en RN (e.g., [U] > 1 000 ppm). Cet horizon a été formé par la sédimentation de particules fines argileuses – probablement riches en RN – transportées en suspension dans les eaux suite à des épisodes de débordement des bassins de décantation associés aux anciennes activités minières (figure 1). Depuis la fermeture de la mine il y a plus de soixante ans, la végétalisation progressive du site et le développement de la zone humide ont induit des modifications de la spéciation et de la labilité des RN de cet horizon. Or une zone humide est une zone d'échange au fonctionnement complexe qui est idéale pour étudier le devenir et les effets de « cocktails » de RN dans les continus sols-eaux-(micro)biosphère. Les RN en subsurface

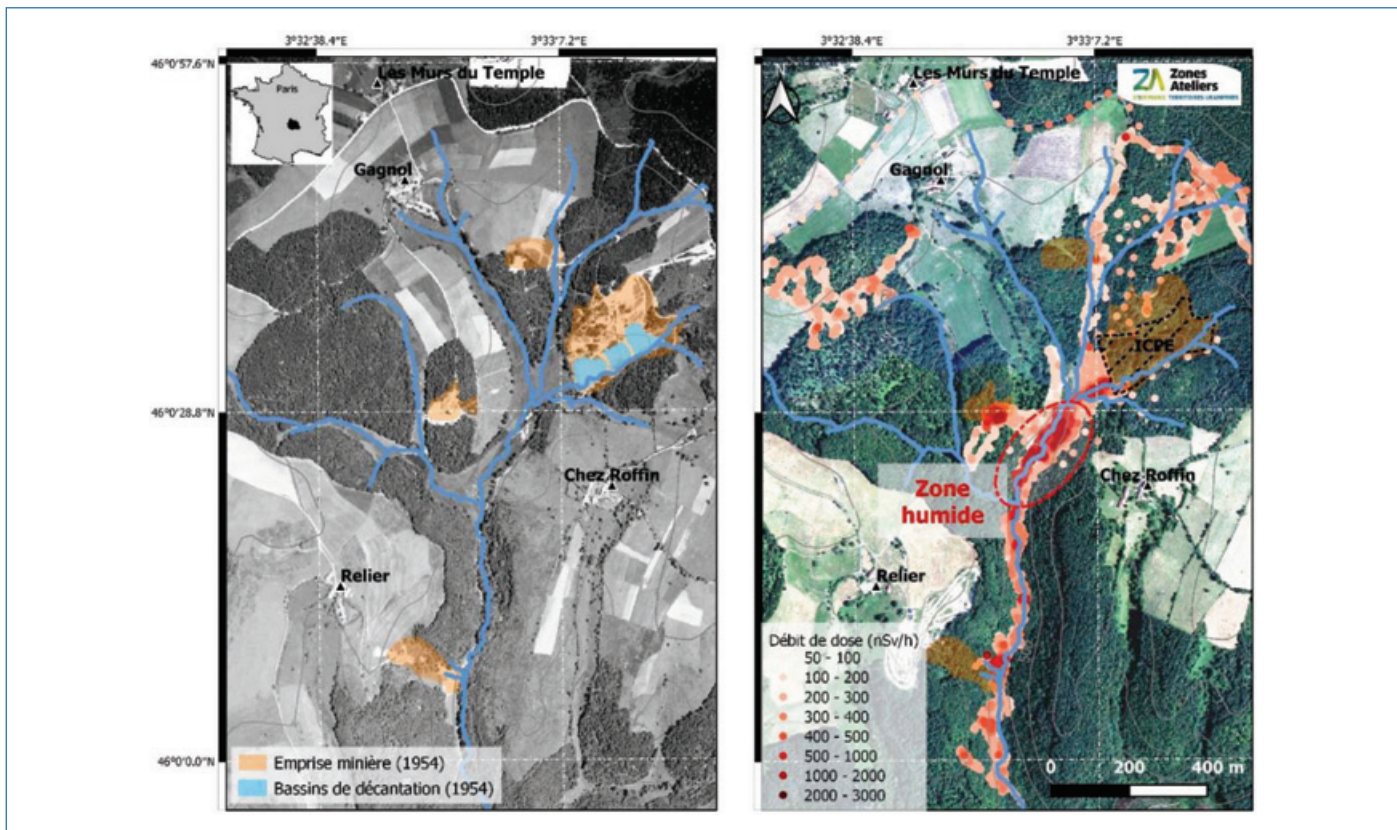


Figure 1 - Photographies aériennes du bassin versant de Rophin en 1954 (à gauche) et 2015 (à droite). Les zones des anciennes activités minières et des mesures radiologiques sont reportées.

sont potentiellement remobilisés et/ou ré-accumulés par un « cycle aquatique » lié aux battements de la nappe, voire transférés aux sols végétalisés d'où ils sont susceptibles d'incorporer un cycle biochimique (figure 2). L'existence des deux systèmes connectés permet d'aborder des verrous majeurs de la spéciation et des transferts des RN en milieux naturels : l'effet d'un front d'altération (lié à la nappe) où les conditions physico-chimiques, dont le redox, varient sur des échelles spatiotemporelles courtes ; et l'effet de milieux complexes, c'est-à-dire les sols végétalisés, où minéraux, matières organiques, micro-biosphère et plantes sont associés intimement et établissent un ensemble d'actions et rétroactions avec les radionucléides.

Le devenir des radionucléides dans les zones humides est une thématique émergente au niveau international. Le nombre croissant des articles publiés ces dernières années met en lumière le rôle clé des matières organiques des zones humides. Par exemple, Stetten *et coll.* [1] ont identifié l'existence d'espèces mononucléaires de U(VI) et U(IV) associées à de la matière organique qui contrôlent la mobilisation et la rétention de U en aval d'un site minier d'uranium ainsi que de phosphates de U(IV) et de U(VI) ; le degré d'oxydation étant tributaire des niveaux de la nappe. D'autres études ont suggéré que les matières organiques de sols végétalisés ou des zones humides jouent un rôle dans l'atténuation de la migration de l'uranium des eaux de nappe, en favorisant des mécanismes multiples de son piégeage sous sa forme oxydée, probablement par adsorption préférentielle à la surface des oxy-hydroxydes de fer ou des argiles de molécules organiques constitutives des matières organiques ayant une forte affinité chimique pour l'uranium [2]. En parallèle, plusieurs études ont souligné le rôle des rhizomes des plantes dans l'atténuation (par phyto-stabilisation) de la migration de U des eaux de nappe, ainsi que le contrôle exercé par les micro-organismes

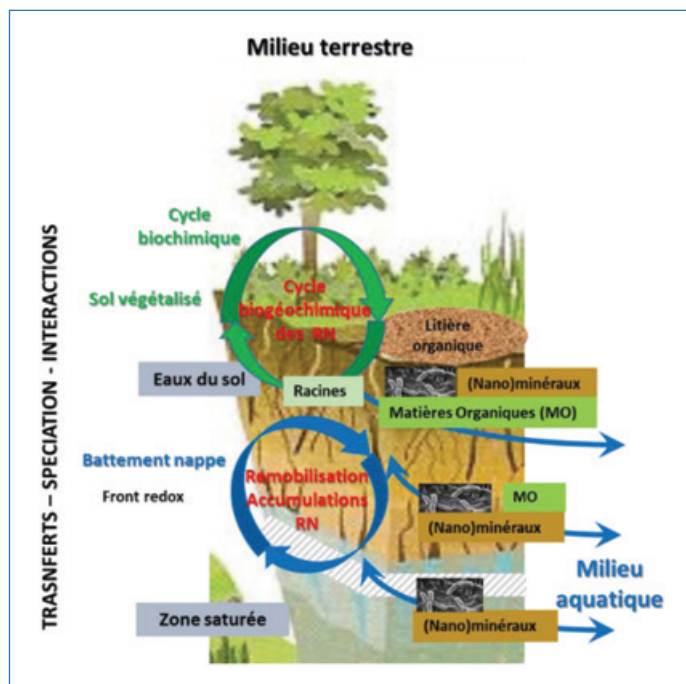


Figure 2 - Schématisation des transferts possibles de radionucléides dans la zone humide de Rophin ; la zone hachurée représente l'horizon argileux de subsurface riche en RN.

sur le comportement des RN. Dans ce dernier cas, une variété de processus directs (e.g., réduction biotique de U) ou indirects (e.g., dissolution de phases porteuses de RN ou voies de dégradation des matières organiques) est mise en jeu [3-5]. Or, si les micro-organismes influencent le comportement des RN, des études récentes de métagénomique et (méta)protéomique ont montré qu'il y a en retour adaptation et survie de certaines populations bactériennes dans les sites contaminés par les RN [6-7]. Ce résumé illustre le fait que des mécanismes

multiples contrôlent le devenir des RN dans les zones humides où composantes biotiques et abiotiques agissent en synergie. L'ambition des recherches menées par le consortium de la ZATU sur le site de Rophin est d'utiliser des expertises et des techniques de pointe en spéciation chimique, radioécologie et (micro)biologie pour réaliser une étude intégrée et multi-échelle de cet écosystème, ce qui constitue une approche unique pour élucider le verrou des effets (synergiques) des interfaces minéral-solution, des matières organiques complexes et des populations de micro-organismes sur la spéciation des RN. Il s'agira aussi d'établir les liens entre la spéciation et les transferts vers le vivant, c'est-à-dire la labilité des RN et leur biodisponibilité, voire leur bioaccumulation. Cet aspect est important pour anticiper l'incorporation des RN aux chaînes trophiques et leurs effets.

### Un exemple concret : l'étude du rôle des matières organiques complexes

#### L'adsorption des acides organiques

Les acides organiques naturels complexes tels que les acides fulviques (AF) ou les acides humiques (AH) des sols et eaux, qui sont issus de la dégradation des plantes et organismes vivants, rajoutent un degré de complexité considérable à la spéciation des radionucléides en solution aqueuse et aux interfaces minéral-solution des milieux naturels. Ces acides organiques, qui possèdent de nombreuses fonctionnalités, oxygénées notamment, ont de fortes affinités pour les métaux et s'adsorbent sur les surfaces minérales [8] dont ils modifient les propriétés. L'adsorption de nombreux éléments traces métalliques à l'interface minéral-solution est influencée par les substances humiques. De nombreuses études expérimentales, dont certaines ont utilisé des techniques spectroscopiques avancées, ont montré que l'adsorption des acides organiques favorise la rétention des métaux en milieu acide sur les minéraux du fait de la formation de complexes de surface ternaires [9-11].

#### Le fractionnement chimique des acides organiques lors de leur adsorption

L'avènement des spectromètres de masse à ultra haute résolution à source d'ionisation par électrobulbation (ESI-MS) a permis de montrer que les acides organiques sont

des assemblages supramoléculaires formés de milliers de molécules organiques liées entre elles par des interactions faibles et présentant une grande variété dans leurs caractéristiques chimiques (composition, aromaticité, acidité, groupes fonctionnels...), et par conséquent dans leur réactivité chimique [12]. Cette technique analytique performante est l'une des seules permettant d'identifier (détermination de la formule chimique brute et éventuellement de la structure de la molécule) de manière fine et univoque les milliers de molécules organiques qui coexistent dans un échantillon naturel, grâce à sa ultra haute résolution, sa grande précision en masse, sa sensibilité, sa capacité à respecter les abondances isotopiques et à fournir des spectres de masse  $MS^n$ . Par ailleurs, des études spectroscopiques ont très tôt suggéré que ces assemblages fractionnent au cours de leur rétention aux interfaces minéral-solution, certaines familles de composés étant préférentiellement retenues à la surface des minéraux [13]. Dans un travail pionnier, Reiller *et coll.* ont suggéré que ce fractionnement s'opère à l'échelle moléculaire [14]. Il est susceptible de contrôler la composition et la réactivité chimique des matières organiques des sols et eaux, et donc le devenir des RN dans les systèmes forestiers et les zones humides. Décrire ce fractionnement des matières organiques et son effet sur la spéciation des RN représente un défi scientifique et technique.

Des études expérimentales utilisant la spectrométrie de masse ESI-MS ont été menées pour décrire à l'échelle moléculaire le fractionnement des acides organiques lors de leur rétention aux interfaces minéral-solution de systèmes modèles, et cerner les effets des paramètres moléculaires des acides organiques, des propriétés de surface des minéraux, et des conditions physico-chimiques [15-16]. Le fractionnement à l'échelle moléculaire de AF et AH extraits d'eaux de rivière, de tourbières ou de sols forestiers, lors de leur sorption sur oxydes d'aluminium (alumine,  $Al_2O_3$ ) ou oxydes de fer (hématite,  $Fe_2O_3$ ), a été étudié. Les spectres de masse des solutions natives de AF/AH, enregistrés en mode d'ionisation négatif, montrent l'existence de milliers de molécules organiques constitutives dont 70 à 80 % peuvent être identifiées par leur formule chimique brute déterminée à partir de leur masse exacte (figure 3a). La comparaison des spectres ESI(-)MS des solutions natives de AF et de surnageants collectés à la fin d'expériences de sorption des AF sur l'alumine

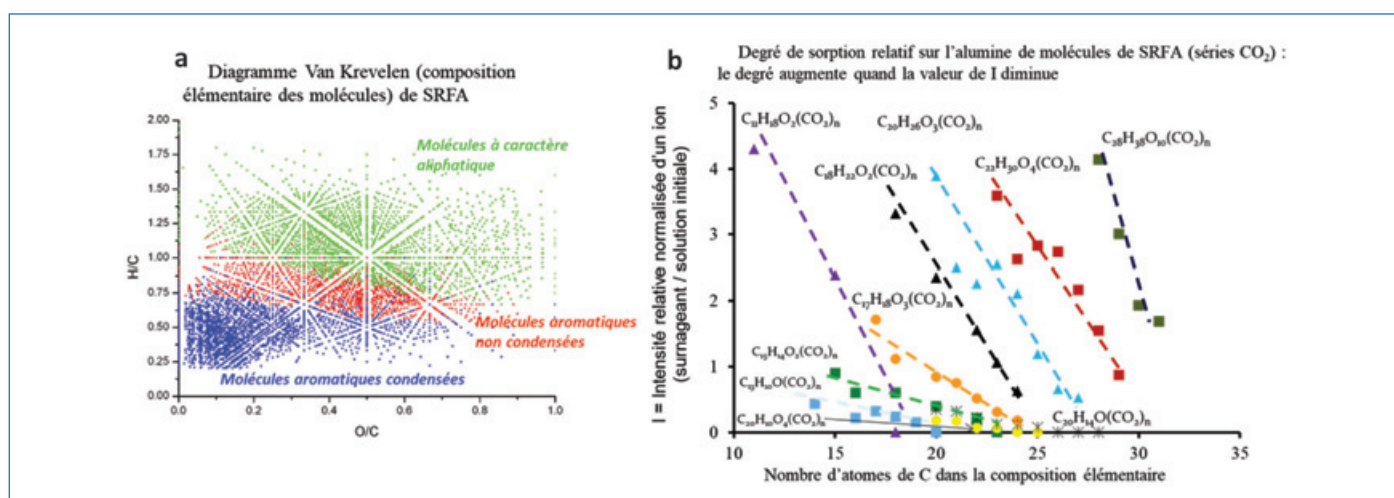


Figure 3 - Données moléculaires de la sorption d'un acide fulvique AF (« Suwannee River fulvic acid ») sur l'alumine : (a) composition élémentaire (ratio atomique H/C vs. O/C) des molécules de AF ; (b) degrés de sorption relatifs de molécules de séries  $-CO_2$  (issues d'analyses ESI(-)MS d'une solution native de SRFA et du surnageant après contact avec l'alumine ; chaque point dans (a) est une molécule de AF). Adapté de [15] avec permission, © 2014 American Chemical Society.



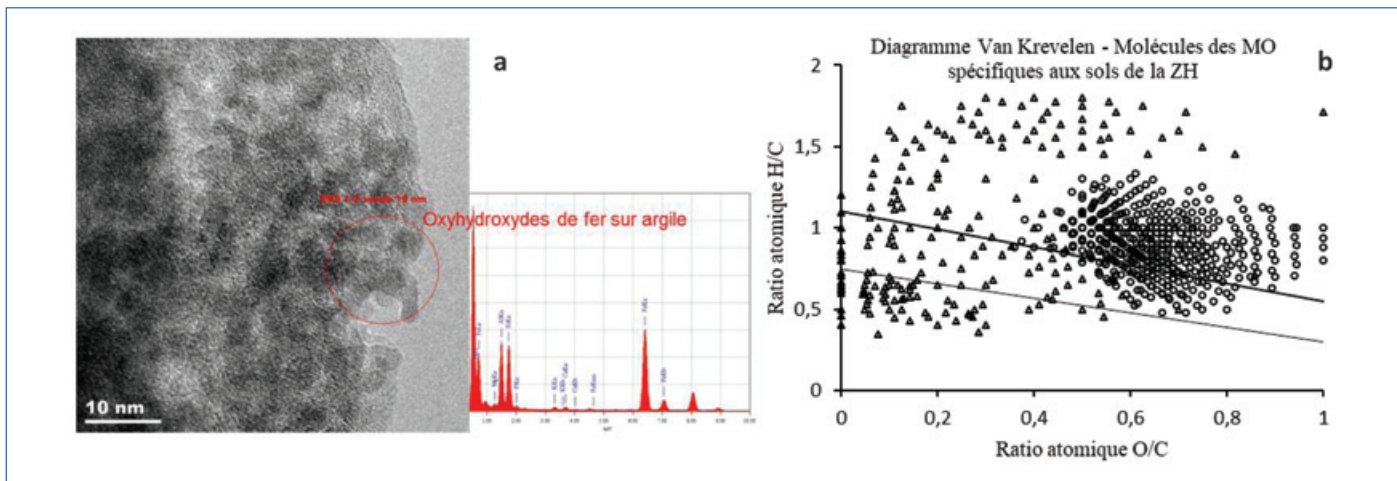


Figure 4 - Spécificités des sols de la zone humide à Rophin (par rapport aux sols du site hors zone humide) : présence (a) d'oxy-hydroxydes de fer de taille nanométrique sur des argiles (observations au microscope électronique à transmission et microanalyse X par spectrométrie à énergie dispersive), et (b) de molécules de la matière organique de types aliphatiques et aromatiques non condensés, très oxygénées ( $O/C > 0,5$ ), et d'aromatiques condensés (analyses ESI(-)MS ; triangle :  $m/z$  120-400 ; ronds : 400-800).

et l'hématite a montré que les molécules organiques constitutives des acides organiques sont adsorbées à des degrés très divers (fractionnement chimique).

Il y a une corrélation inverse entre le degré relatif de sorption d'une molécule dans une série  $CH_2$  (série de molécules dont la formule chimique diffère uniquement par le nombre de  $CH_2$ ) et son nombre de groupes  $CH_2$ , et une corrélation positive entre le degré relatif de sorption d'une molécule dans une série  $CO_2$  et son nombre de groupes  $CO_2$  (figure 3b). Ces corrélations remarquables démontrent que l'acidité d'une molécule est un paramètre clé qui gouverne le fractionnement à l'échelle moléculaire d'un AF lors de sa sorption sur un oxyde d'aluminium ou de fer. Les composés aromatiques condensés sont sorbés par liaison hydrophobe sur la première couche des molécules AF/AH sorbées à la surface. L'effet du type de surface minérale (argile vs. oxyde) sur les mécanismes du fractionnement a été clarifié [17]. Le rôle primordial de ce fractionnement sur les affinités relatives d'éléments traces métalliques pour les surfaces minérales, et sur leur spéciation et mobilité potentielle dans des systèmes forestiers, a été mis en évidence [17].

### Le rôle des acides organiques sur le devenir des RN de la zone humide de Rophin

À partir des données obtenues par les études de systèmes modèles, on s'attend à ce que la sorption des acides organiques dans des sols riches en oxy-hydroxydes métalliques conduise à l'enrichissement, à la surface de ces minéraux, des molécules aromatiques acides possédant des fonctionnalités oxygénées – et ayant une forte affinité pour les métaux qui sont des acides forts de Lewis –, alors que la majorité des composés aliphatiques, exceptés les plus oxygénés et acides, reste en solution. Les études d'échantillons de sol prélevés sur le site de Rophin révèlent une particularité minéralogique propre aux horizons de sols situés à l'aval du bassin versant qui sont riches en uranium, à savoir la présence d'oxydes de fer et d'argiles ferriques (des smectites), incluant des populations de tailles nanométriques (figure 4a). La comparaison des données moléculaires des matières organiques extraites des sols et des eaux met en évidence la présence additionnelle et spécifique de molécules aliphatiques (et aromatiques non condensées) très oxygénées dans ces horizons riches en oxydes de fer (figure 4b). Ces résultats

sont cohérents avec ceux issus de l'étude en laboratoire des systèmes modèles et suggèrent que les oxydes de fer et/ou les argiles ferriques, et les molécules organiques acides ayant de multiples groupes carboxyle, jouent en synergie dans la rétention préférentielle de U dans les horizons de la zone humide. Les particules d'oxydes de fer, entourées d'une gangue organique, se retrouvent également en suspension dans les eaux de la zone humide, ce qui souligne toute l'importance des phases colloïdales minéralo-organiques comme vecteurs potentiels des échanges sol-eau des radionucléides.

### Perspectives et défis pour le futur

Ce tour d'horizon des enjeux, des questions et des verrous associés à l'étude du comportement des radionucléides dans l'environnement, et les projets décrits, sont loin d'être exhaustifs et n'illustrent que partiellement la richesse des recherches menées. Il est clair que des investigations à l'échelle moléculaire, nécessitant des techniques de spéciation chimique ou de (micro)biologie de plus en plus sophistiquées, sont indispensables pour décrire les mécanismes chimiques et biochimiques mis en jeu dans les interactions des RN avec leur environnement. Mais un aspect enthousiasmant des recherches actuelles et futures est l'approche multi-échelle, indispensable pour appréhender la complexité des systèmes naturels et augmenter le réalisme des modèles prédictifs.

Une autre perspective passionnante est l'interdisciplinarité des recherches développées en lien avec le devenir et les effets des RN dans les continus des écosystèmes, avec notamment la nécessité de coupler les études entre compartiments abiotique (le biotope) et biotique (la biosphère). Ce couplage passe par l'étude de sujets communs, comme le permettent par exemple les sites de la ZATU qui visent à faciliter la structuration des recherches en France autour de ces perspectives et défis pour le futur. Cette structuration est également visible à l'échelle européenne ; en témoignent des programmes comme « L'European Joint Project EURAD », qui oriente les recherches menées sur la problématique de la sûreté des sites de stockage des déchets radioactifs vers l'étude de systèmes de plus en plus « réels », ou la plateforme Alliance du projet européen « CONCERT », qui structure les recherches inter- et pluridisciplinaires en radioécologie.

Les auteurs remercient pour leur soutien la plateforme de recherches de la Zone Atelier Territoires Uranifères (CNRS-INEE), les programmes structurants NEEDS (Nucléaire: Energie, Environnement, Déchets, Société, CNRS-IN2P3/CEA/ANDRA/EDF/IRSN/Framatome/Orano/BRGM) et EC2CO (Initiative structurante Ecosphère Continentale et Côtière, CNRS-INSU), le MasterProjet RNUe (RadioNucléides dans l'Environnement, CNRS-IN2P3) et les programmes européens EJP (European Joint Program) EURAD (on Radioactive Waste Management, coordination: ANDRA) et CONCERT (for the Integration of Radiation Protection Research).

(1) <https://zatu.org>

- [1] L. Stetten *et al.*, Redox fluctuations and organic complexation govern uranium redistribution from U(IV)-phosphate minerals in a mining-polluted wetland soil, Brittany, France, *Environ. Sci. Technol.*, **2018**, 52, p. 13099-109.
- [2] D.I. Kaplan *et al.*, Iron mineralogy and uranium-binding environment in the rhizosphere of a wetland soil, *Sci. Total Environ.*, **2016**, 569-570, p. 53-64.
- [3] M. Simonoff, C. Sergeant, S. Poulain, M.S. Pravikoff, Microorganisms and migration of radionuclides in environment, *C. R. Chim.*, **2007**, 10, p. 1092-107.
- [4] M.L. Merroun, S.S. Selenska-Pobell, Bacterial interactions with uranium: an environmental perspective, *J. Contam. Hydrol.*, **2008**, 102, p. 285-95.
- [5] D.H. Dang, W. Wang, P. Pelletier, A.J. Poulain, R.D. Evans, Uranium dispersion from U tailings and mechanisms leading to U accumulation in sediments: insights from biogeochemical and isotopic approaches, *Sci. Total Environ.*, **2018**, 610-611, p. 880-91.
- [6] N. Theodorakopoulos *et al.*, Soil prokaryotic communities in Chernobyl waste disposal trench T22 are modulated by organic matter and radionuclide contamination, *FEMS Microbiol Ecol.*, **2017**, 93, fix09.
- [7] N. Kolhe, S. Zinjarde, C. Acharya, Responses exhibited by various microbial groups relevant to uranium exposure, *Biotechnol. Adv.*, **2018**, 36, p. 1828-46.
- [8] J.D. Filius, J.C. Meeussen, D.G. Lumsdon, T. Hiemstra, W.H. van Riemsdijk, Modeling the binding of fulvic acid by goethite: the speciation of adsorbed FA molecules, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **2003**, 67, p. 1463-74.
- [9] G. Montavon, T. Rabung, H. Geckeis, B. Grambow, Interaction of Eu(III)/Cm(III) with alumina-bound poly (acrylic acid): sorption, desorption, and spectroscopic studies, *Environ. Sci. Technol.*, **2004**, 38, p. 4312-18.

- [10] S. Yang *et al.*, Investigation of Eu(III) immobilization on  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> surfaces by combining batch technique and EXAFS analyses: role of contact time and humic acid, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **2013**, 121, p. 84-104.
- [11] K. Maher, J.R. Bargar, G.E. Brown Jr., Environmental speciation of actinides, *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, p. 3510-32.
- [12] A. Piccolo, The supramolecular structure of humic substances, *Soil Sci.*, **2001**, 166, p. 810-32.
- [13] F. Claret, T. Schäfer, J. Brevet, P.E. Reiller, Fractionation of Suwannee river fulvic acid and aldrich humic acid on  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: spectroscopic evidence, *Environ. Sci. Technol.*, **2008**, 42, p. 8809-15.
- [14] P. Reiller, B. Amekraz, C. Moulin, Sorption of Aldrich humic acid onto hematite: insights into fractionation phenomena by electrospray ionization with quadrupole time-of-flight mass spectrometry, *Environ. Sci. Technol.*, **2006**, 40, p. 2235-41.
- [15] C. Galindo, M. Del Nero, Molecular level description of the sorptive fractionation of a fulvic acid on aluminum oxide using electrospray ionization Fourier transform mass spectrometry, *Environ. Sci. Technol.*, **2014**, 48, p. 7401-08.
- [16] G. Fleury, M. Del Nero, R. Barillon, Effect of mineral surface properties (alumina, kaolinite) on the sorptive fractionation mechanisms of soil fulvic acids: molecular-scale ESI-MS studies, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **2017**, 196, p. 1-17.
- [17] G. Fleury, M. Del Nero, R. Barillon, Molecular fractionation of a soil fulvic acid (FA) and competitive sorption of trace metals (Cu, Zn, Cd, Pb) in hematite-solution systems: effect of the FA-to-mineral ratio, *RSC Adv.*, **2017**, 7, p. 43090-103.

**Mirella DEL NERO\***,

Chargée de recherche (thématique radiochimie), Département de Recherches subatomiques, Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien IPHC, UMR 7178, CNRS-IN2P3/Université de Strasbourg.

**Gilles MONTAVON**,

Directeur de recherches, Groupe Radiochimie, Laboratoire de Physique Subatomique et des Technologies Associées SUBATECH, UMR 6457, CNRS-IN2P3/Université de Nantes/IMT Atlantique.

\*[mireille.delnero@iphc.cnrs.fr](mailto:mireille.delnero@iphc.cnrs.fr)

**CHIMIE ET...**  
Déjà 23 titres dans cette collection...  
Des livres à mettre en toutes les mains !

Commandez en ligne sur [laboutique.edpsciences.fr](http://laboutique.edpsciences.fr)

**edp sciences**

### La fabuleuse histoire de l'électron solvaté

**Résumé** L'histoire des sciences est riche d'expériences fondatrices, qui ont donné naissance à des développements tels qu'ils se sont constitués en disciplines à part entière. Bien plus rarement, des savoirs venant d'horizons très distants ont à un moment convergé pour offrir une vision très nouvelle de résultats anciens et provoquer une explosion de nouvelles recherches. Ce fut le cas pour l'électron solvaté. Mais d'où provient un tel concept d'un électron isolé dans un liquide dont il polarise les molécules grâce à sa charge ?

**Mots-clés** **Électron solvaté, propriétés, modèles de structure, solutions métal-ammoniac, chimie sous rayonnement.**

**Abstract** **The fabulous story of the solvated electron**

The history of sciences is rich in founding experiments, which have given rise to such developments that they constituted full-fledged disciplines. Much more rarely, knowledge coming from very distant horizons converged at a moment to offer a very new vision of old results and to provoke an explosion of new research. This was the case for the solvated electron. But where does such a concept come from, an electron isolated in a liquid whose molecules are polarized by its charge?

**Keywords** **Solvated electron, properties, structure models, metal-ammonia solutions, radiation chemistry.**

### Les solutions de métaux alcalins dans l'ammoniac liquide

Au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, l'ammoniac liquide s'est révélé pouvoir dissoudre sans réaction, contrairement à l'eau, le sodium et autres métaux alcalins dans des solutions d'un bleu intense qui ont été amplement utilisées, notamment par W. Weyl [1], pour effectuer des réductions chimiques jusque-là difficiles de molécules organiques ou inorganiques (telle la réduction de Birch de noyaux aromatiques) [2]. Les manipulations de ce solvant sont cependant très complexes car il est liquide seulement au-dessous de -33 °C à pression atmosphérique. Il doit donc être conservé à froid, mais aussi à l'abri de l'atmosphère, sinon le sodium serait oxydé à l'air et l'ammoniac froid condenserait des vapeurs d'eau. De plus, les solutions de métaux sont métastables et, même très pures, elles se décomposent très lentement en hydrogène et amidures. Malgré cela, C.A. Kraus, assistant de A.A. Noyes au Massachusetts Institute of Technology, a décidé en 1904 pour son sujet de thèse de mesurer la conductivité de divers ions dans des solutions de sels dans NH<sub>3</sub> liquide (figure 1) [3].

Alors qu'il avait déjà déterminé la conductivité de chaque ion de sels alcalins, Kraus a voulu comparer aussi ces résultats avec des mesures dans des solutions de métaux alcalins et, à sa grande surprise, leur conductivité était très supérieure à celles des sels. Plus étrange aussi, la conductivité ne dépendait pas de la nature du métal. Il en a donc conclu en 1908, d'abord que les métaux alcalins étaient dissociés dans l'ammoniac en ions, puis que l'anion complémentaire commun de ces solutions, responsable de la majeure partie de leur conductivité et de leur couleur bleue, ne pouvait être qu'un électron solvaté : « *The anion is an electron surrounded by solvent molecules [...] a solvated electron* » [4] (encadré 1)...

Ce concept audacieux d'un électron solvaté, semblable, malgré sa nature très différente, à un anion monovalent stabilisé par la polarisation de molécules de solvant, a aussitôt suscité de très nombreux travaux [2]. Gibson et Argo ont établi les spectres d'absorption optique de l'électron solvaté dans des solutions diluées de métaux alcalins et alcalino-terreux

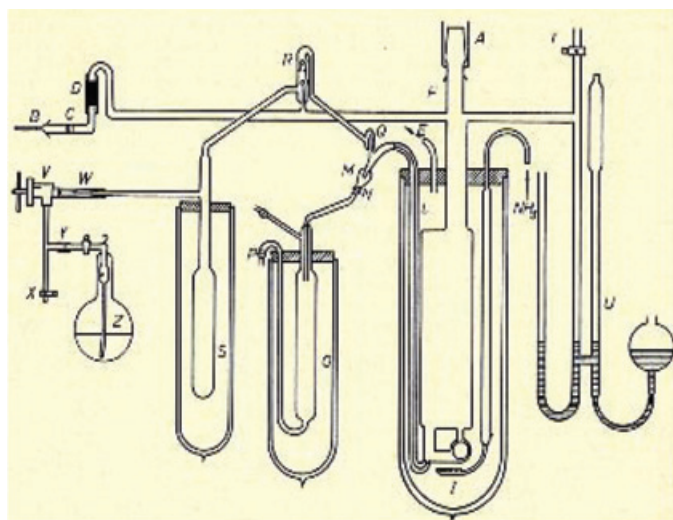


Figure 1 - Appareillage complexe sous vide de C.A. Kraus [4] pour mesurer la conductivité de solutions de métaux alcalins dans l'ammoniac liquide à basse température en absence rigoureuse d'oxygène et d'eau [2].

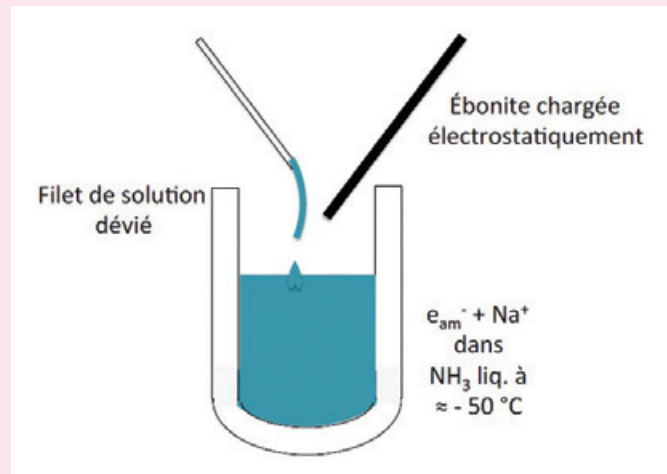
dans l'ammoniac et dans la méthylamine [5-6]. Ils étaient caractérisés par une bande large, intense et dissymétrique en énergie, avec un maximum dans le proche infrarouge. Plus tard, il a été montré qu'à température plus basse ou pression plus élevée, ces spectres étaient déplacés vers le visible [2], de même que les spectres d'absorption des halogénures. Comme eux, ils ont été attribués à un transfert de la charge aux molécules de la couche de solvation (CTTS, « charge transfer to solvent »). Très tôt, l'expansion du volume de la solution observée lors de la dissolution du métal dans l'ammoniac avait suggéré que l'électron occupait une cavité bien plus grande que sa propre dimension. Ce résultat a inspiré les premiers modèles théoriques de la structure de l'électron solvaté décrits par Ogg [7] puis par Jortner [8]. Le spectre infrarouge était attribué à une excitation de la transition  $1s \rightarrow 2p$  d'une particule, dans une cavité créée par la répulsion mutuelle des atomes d'hydrogène des molécules du solvant polaire orientées vers l'électron.

### Encadré 1

## Caractère ionique des solutions de sodium dans l'ammoniac liquide

Ce caractère ionique démontré par C.A. Kraus se révèle aussi dans l'expérience de la figure.

Une baguette d'ébonite chargée électrostatiquement par frottement est capable de dévier le filet de solution de sodium dans l'ammoniac liquide contenu dans un vase Dewar vers  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .



## Les rayonnements ionisants

La découverte par W.C. Röntgen en décembre 1895 d'un rayonnement invisible et très pénétrant, les rayons X, générés par l'impact de rayons cathodiques sur l'anticathode d'un tube de Crookes, puis par H. Becquerel des rayons uraniques en 1896, a subitement étendu les domaines de la photochimie et de la physique à des radiations bien plus énergétiques. En 1898, Pierre et Marie Curie découvrent dans la pechblende deux nouveaux éléments beaucoup plus radioactifs que l'uranium – le polonium [9] et le radium [10] – et émettant des rayonnements spécifiques (figure 2).

Dès l'année suivante, ils publient les effets physico-chimiques de ces rayonnements sur la matière [12], en particulier, outre l'ionisation des gaz, la production d'ozone à partir de l'oxygène, et la production d'hydrogène moléculaire et de peroxyde d'hydrogène dans les solutions aqueuses radioactives. Les ions radicalaires initiaux de l'eau sont supposés  $\text{H}_2\text{O}^{+\bullet}$  et  $\text{H}_2\text{O}^{\bullet-}$  qui, après réaction rapide avec  $\text{H}_2\text{O}$ , donnent naissance respectivement aux radicaux  $\text{OH}^{\bullet}$  et  $\text{H}^{\bullet}$  [13]. Sur la base de ce modèle radicalaire, les rendements radiolytiques des produits formés dans diverses solutions pourront être progressivement expliqués [14-17].

## L'électron hydraté

Cependant, dans les années 1950, certains résultats échappent à ce schéma [18-19]. En particulier en 1952, G. Stein de l'Hebrew University of Jerusalem trouve des résultats très différents pour la réduction des solutions aqueuses du bleu de méthylène en milieu acide ou neutre [20]. Il conclut qu'outre le radical  $\text{H}^{\bullet}$ , une seconde espèce réductrice doit être envisagée. Il est le premier à proposer l'électron hydraté  $e_{\text{aq}}^{-}$ , comme un analogue de l'électron ammonié  $e_{\text{am}}^{-}$ , connu dans les solutions de métaux alcalins dans l'ammoniac liquide. L'électron hydraté proviendrait de l'électron initialement issu de l'ionisation de l'eau. Aussitôt, le théoricien R.L. Platzman

décrit dans son modèle comment cet électron peut échapper à la recombinaison avec le cation parent et ainsi se solvater [20].

Malgré cela, l'hypothèse d'un électron hydraté mettra une décennie avant de s'imposer. Le premier argument contre elle fut la stabilité de  $e_{\text{am}}^{-}$  alors que  $e_{\text{aq}}^{-}$  ne serait qu'un intermédiaire très fugace. Aucune couleur bleue métastable de l'électron ammonié n'a pu non plus être observée après l'irradiation d'ammoniac liquide par un accélérateur continu [21]. Prudemment, les auteurs ont conclu que sa concentration était peut-être trop faible. Une autre difficulté était que les solutions aqueuses, même désaérées, étudiées en radiolyse étaient souvent très acides, et dans ce cas, l'électron hydraté, réagissant avec un proton, est en fait remplacé par un radical  $\text{H}^{\bullet}$ . De plus, même en milieu neutre, de nombreux solutés sont réduits indifféremment par  $\text{H}^{\bullet}$  ou par  $e_{\text{aq}}^{-}$  en donnant les mêmes produits.

En revanche, G. Stein et J. Jortner observent une couleur bleue fugace en mettant en contact, sous atmosphère d'argon, de l'eau ou de l'alcool avec du sodium, ce qui suggère bien l'existence, au moins transitoire, d'un électron solvaté également dans ces liquides [22]. En 1958, la radiolyse de l'acide chloroacétique donne de l'hydrogène en milieu acide mais des ions chlorure en milieu neutre [23]. En 1961, des études de force ionique sur la radiolyse de solutés cationiques ou anioniques montrent que l'espèce radicalaire prédominante en milieu neutre porte une charge négative [24].

Cependant, dans une revue de 1961 sur la radiolyse de l'eau par Hart et Platzman, l'électron hydraté n'est même pas mentionné... La résolution de cette controverse n'est pas non plus l'objectif des premières expériences de détection des intermédiaires réactionnels par la méthode de radiolyse pulsée mise au point par Matheson et Dorfman qui observent le radical libre  $\text{I}_2^{\bullet-}$  [25].

De même, J.W. Boag [26], dans sa relation des observations historiques de  $e_{\text{aq}}^{-}$  à l'aide de l'installation de radiolyse pulsée

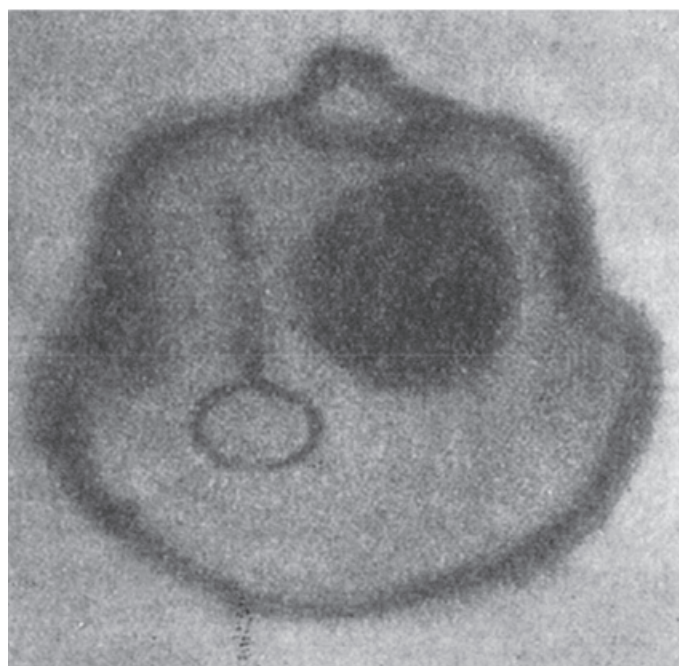


Figure 2 - Radiographie d'un porte-monnaie sur une plaque photographique figurant dans la thèse de Marie Curie [11]. Les rayonnements utilisés étaient des rayons  $\gamma$  émis par une source de radium contenue dans du verre (les rayonnements  $\beta$  étaient déviés par un champ magnétique). Le mode de pénétration est très semblable à celui des rayons X.

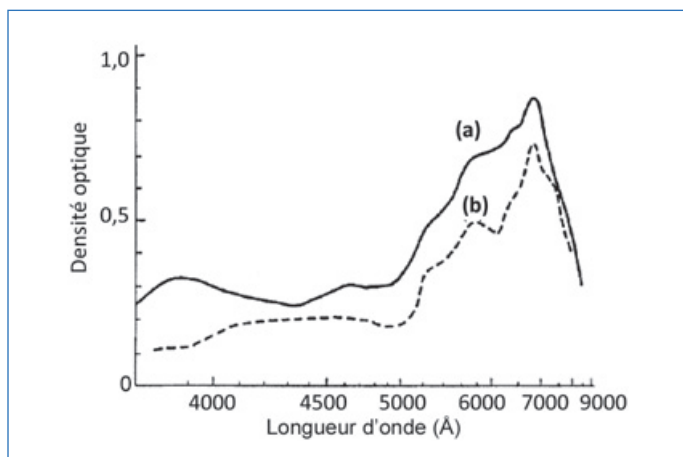


Figure 3 - Spectre d'absorption optique de l'électron hydraté observé pour la première fois par radiolyse pulsée dans une solution de carbonate de sodium (avec les pics du radical  $\text{CO}_3^{\cdot-}$  à 600 nm et de  $e_{\text{aq}}^-$  à 700 nm) (a) et dans l'eau pure (avec  $e_{\text{aq}}^-$ ) (b), désaérées [29]. Pour détecter une concentration nanomolaire de  $e_{\text{aq}}^-$ , le parcours optique était allongé en plaçant la cellule optique de 4 cm au centre d'un système de réflexions multiples. À cette concentration, le déclin de  $e_{\text{aq}}^-$  par recombinaisons est très lent et il est observé pendant plus de 50 ms.

qu'il venait de mettre au point au Gray Laboratory à Londres, rapporte que E.J. Hart était en fait venu le rejoindre dans le but de détecter les radicaux libres du carbonate. Mais deux maxima d'absorption distincts sont observés, dont l'un est retrouvé dans l'eau pure et est déplacé vers l'infrarouge lorsque l'eau est additionnée d'ammoniac. Le spectre est donc attribué à  $e_{\text{aq}}^-$ . Le résultat capital de cette mise en évidence est communiqué au 2<sup>nd</sup> International Congress of Radiation Research à Harrogate en 1962. À ce même congrès, J.P. Keene rend compte lui aussi de son observation, indépendamment, du nouveau spectre sur l'installation de radiolyse pulsée qu'il a construite au Patterson Laboratory de Manchester, spectre qu'il a aussi attribué à l'électron hydraté. Boag lui propose de publier simultanément leurs résultats respectifs dans un même numéro de la revue *Nature* [27-28]. Cette même année, Jortner, Ottolenghi et Stein observent par photolyse flash le même spectre de  $e_{\text{aq}}^-$  par photodétachement de l'anion iodure [29] (figure 3).

## Les électrons solvatés

Ces résultats ont eu un grand retentissement et déclenché un foisonnement de recherches. Un Colloque Weyl est créé, avec une première édition en 1963 [30], pour commémorer le centenaire depuis la découverte par Weyl des solutions de métaux dans l'ammoniac. Outre les derniers travaux par les spécialistes du domaine, Jortner y présente une revue sur l'évolution des théories sur la structure de l'électron solvaté ayant précédé son modèle semi-continu qu'il applique non seulement à  $e_{\text{am}}^-$ , mais aussi pour la première fois à  $e_{\text{aq}}^-$  qui venait d'être mis en évidence [30, p. 222-276]. Cette structure comprenait une cavité entourée de quelques molécules de solvant polarisées puis un continuum du solvant, caractérisé notamment par sa densité et ses constantes diélectriques, optique et statique, qui rendent compte des longueurs d'onde des maxima respectifs en fonction de la température et de la pression. Très vite, grâce à des installations de radiolyse pulsée de plus en plus nombreuses et d'impulsions plus brèves, on a pu ioniser une très grande variété de liquides plus ou moins polaires et ainsi former des électrons solvatés. On a pu comparer, malgré leur instabilité, les propriétés très

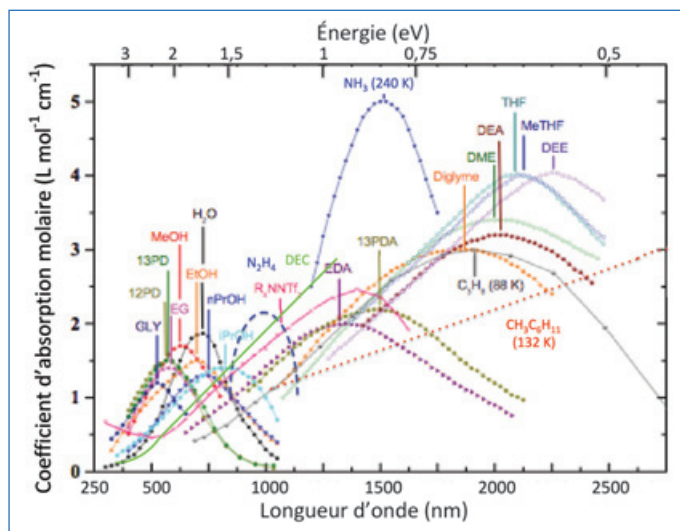


Figure 4 - Spectres d'absorption optique d'électrons solvatés dans différents liquides, étalonnés en coefficients d'absorption molaire. GLY : glycol ; PD : 1,3-propanediol ; EG : éthylène glycol ; MeOH : méthanol ; EtO : éthanol ; PrOH : propanol ; EDA : éthane-1,2-diamine ; DEA : diéthanolamine ; 13PDA : propane-1,3-diamine ; THF : tétrahydrofurane ; DME : diméthyl-éther ; DEE : diéthyléther ; Diglyme : bis(2-méthoxyéthyl)éther ; R4NNTf2 : méthyl-tri-butyl-ammonium bis(trifluorométhyl-sulfonyl)imide ; DEC : diéthylcarbonate (adapté d'après [31-34]).

semblables de leurs spectres d'absorption transitoires avec des détections IR rapides dans des alcools et polyols, amines, éthers, sulfures, carbonates, liquides ioniques et même hydrocarbures [31-34] (figure 4), ou leur réactivité avec des séries de molécules [35].

Les colloques Weyl qui ont suivi ont réuni des expérimentateurs et théoriciens discutant des électrons solvatés produits soit par radiolyse pulsée, soit par dissolution de métaux alcalins et alcalino-terreux dans l'ammoniac liquide, les amines et certains éthers. L'un des aspects intéressants de l'électron solvaté est d'apparaître ainsi comme l'espèce chimique solvatée qui, malgré son caractère transitoire, peut être formée et étudiée dans le plus grand nombre de milieux (voir encadré 2). Il est aussi comparé avec les électrons piégés dans les glaces irradiées [36].

Grâce aux développements de la simulation, de nombreux modèles théoriques ont été proposés pour rendre compte des propriétés de l'électron solvaté, notamment de l'électron hydraté, et pour décrire sa structure [37] (figure 5). Les perturbations des molécules d'eau dans la couche de solvation sont parfois calculées [38]. Une revue récente a analysé ces modèles en détail [39].

Le spectre d'absorption optique simulé se rapprochant au mieux de l'expérience est composé des transitions entre l'état fondamental et une quinzaine d'états excités [39] (figure 6).

Dès 1971, J.W. Baxendale et J. Wardman observent pour la première fois après une impulsion de 5 ns la dynamique de solvation d'un électron dans le *n*-propanol visqueux à basse température, ce qui ralentit les mouvements moléculaires [44] (figure 7). Le spectre initial est situé dans l'infrarouge et l'absorbance à 1 300 nm disparaît ensuite en 1  $\mu\text{s}$  tandis que, simultanément, le spectre de l'électron complètement solvaté se développe et se stabilise avec son maximum à 500 nm. Le premier spectre est attribué à un électron présolvaté et le temps de solvation est évalué à  $\tau_{1/2} = 5$  ns (figure 7, inserts). Il faudra attendre les impulsions de 100 femtosecondes offertes par les lasers avec une excitation biphotonique UV

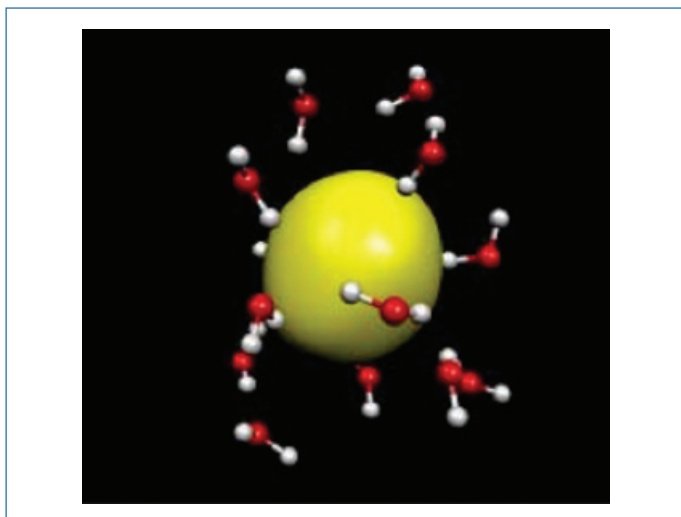


Figure 5 - Structure de l'électron hydraté simulé par dynamique moléculaire [37]. La charge de l'électron est délocalisée dans la cavité de rayon 2,5 Å. Les molécules de H<sub>2</sub>O sont orientées vers la charge centrale par l'un de leurs atomes H.

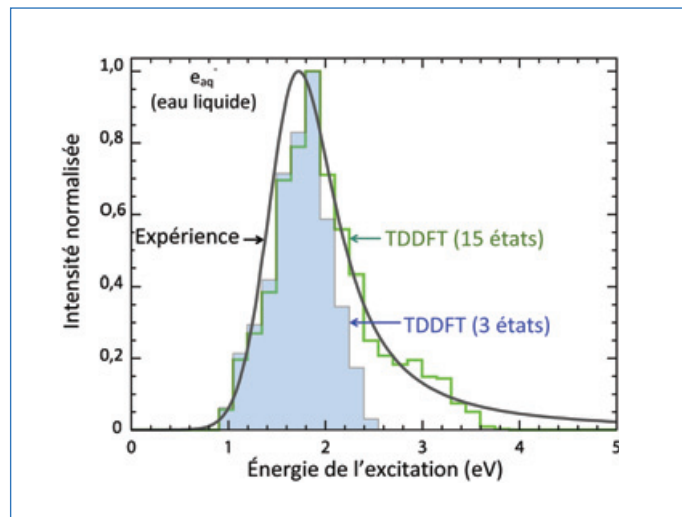


Figure 6 - Comparaison entre les spectres d'absorption optique de l'électron hydraté obtenus par l'expérience ou d'après des simulations basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité avec 3 ou 15 états [39].

## Encadré 2

### L'instabilité de l'électron solvate $e_{\text{solv}}^-$

Comment expliquer la grande différence entre la métastabilité de  $e_{\text{am}}^-$  dans les solutions bleues de métaux dans l'ammoniac ou les amines et le déclin rapide des électrons solvatés produits par radiolyse pulsée, y compris dans NH<sub>3</sub> (ce qui explique que les essais de 1953 aient échoué à observer une couleur bleue [23]) ? En fait, l'électron solvate se trouve dans un état s fondamental, qui serait stable si son existence n'était limitée par sa très grande réactivité chimique qui dépend des conditions (et improprement caractérisée par une durée de vie). Dans NH<sub>3</sub> et les amines, il est inerte face aux ions alcalins ou alcalino-terreux. Il ne décroît donc que très lentement avec des impuretés ou des ions acides lentement relargués des parois du récipient (le produit d'ionisation de NH<sub>3</sub> lui-même n'est que de  $K_{\text{ion}} = 10^{-23} \text{ M}^2$ ), alors qu'en radiolyse,  $e_{\text{am}}^-$  réagit avec les cations NH<sub>4</sub><sup>+</sup> et les autres espèces radicalaires formées simultanément. En outre, on a montré par radiolyse pulsée que dans l'eau la réaction de dismutation entre deux  $e_{\text{aq}}^-$  était très rapide en produisant du dihydrogène et OH<sup>-</sup>. Elle a lieu de même lors du contact entre l'eau et le sodium et produit les explosions de l'hydrogène avec l'oxygène de l'air, bien connues des apprentis chimistes.

Mais, pourvu que l'ammoniac liquide soit additionné de dihydrogène pour capter les radicaux oxydants et d'amidure alcalin NaNH<sub>2</sub> pour capter les ions NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, l'électron  $e_{\text{am}}^-$  formé par radiolyse devient aussi stable que dans les solutions de métal. Grâce à cette inertie, la couleur bleue caractéristique fut observée dans ce cas après une simple irradiation stationnaire  $\gamma$  [40] (figure A), et aussi après photolyse et photodétachement à partir de NH<sub>2</sub><sup>-</sup>. Quel que soit le mode de formation, l'identité entre les électrons solvatés fut donc définitivement établie. Des solutions bleues de  $e_{\text{am}}^-$  ont été également obtenues dans NH<sub>3</sub> par électrochimie (avec un halogénure alcalin comme électrolyte) [2, 41] ou par photo-injection à partir d'un semiconducteur [42].

A.J. Swallow a même calculé que, compte tenu de la formation de  $e_{\text{aq}}^-$  par irradiation par les rayons cosmiques et par photodétachement des chlorures par les rayons UV du Soleil, sa concentration quasi stationnaire dans les océans serait d'environ 10<sup>-9</sup> M (« Many

of the short-lived chemical species [...] are known to exist naturally [...] ») [43] (figure B).

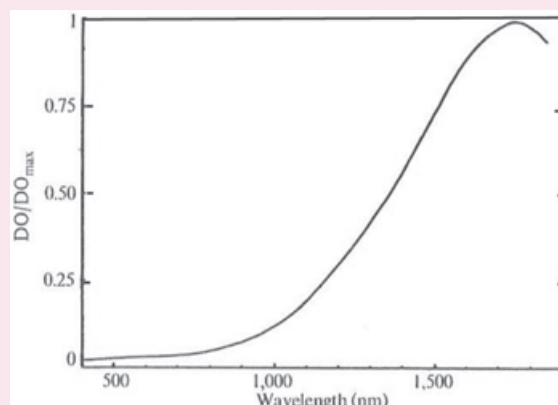


Figure A - Spectre d'absorption optique d'une solution d'hydrogène et d'amidure dans l'ammoniac liquide irradiée à 20 °C (le spectre est enregistré dans un tube à essais scellé, résistant à 9 atm) [40].

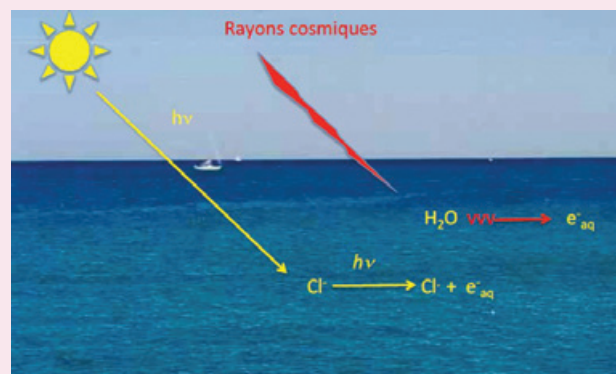


Figure B - Formation de  $e_{\text{aq}}^-$  dans les océans [43].

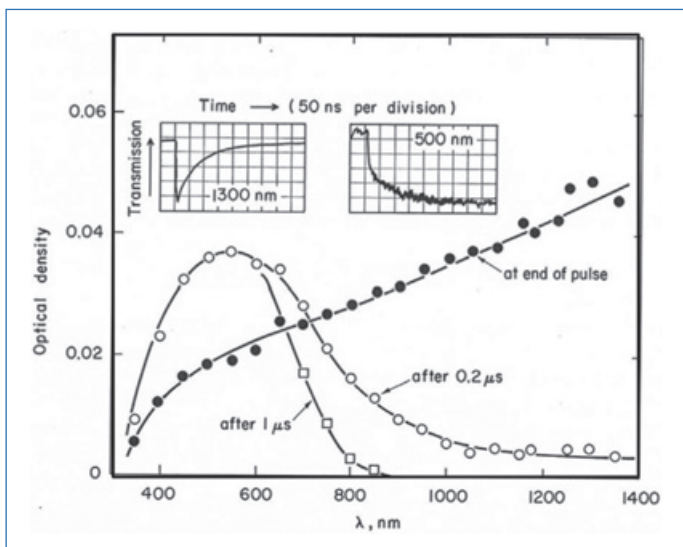


Figure 7 - Solvation de  $e_3^-$  dans le *n*-propanol à 152 K après ionisation par une impulsion de 5 ns d'un accélérateur pulsé [44]. Inserts : déclin de l'électron présolvaté à 1300 nm et croissance de  $e_3^-$  à 500 nm.

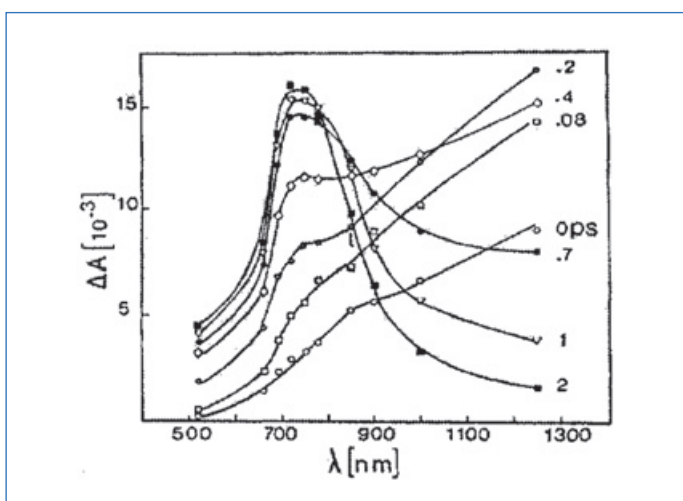


Figure 8 - Solvation de  $e_{aq}^-$  après ionisation de molécules d'eau à 294 K par une excitation biphotonique UV d'une impulsion laser de 100 fs ( $\tau_{1/2} = 200$  fs) [45].

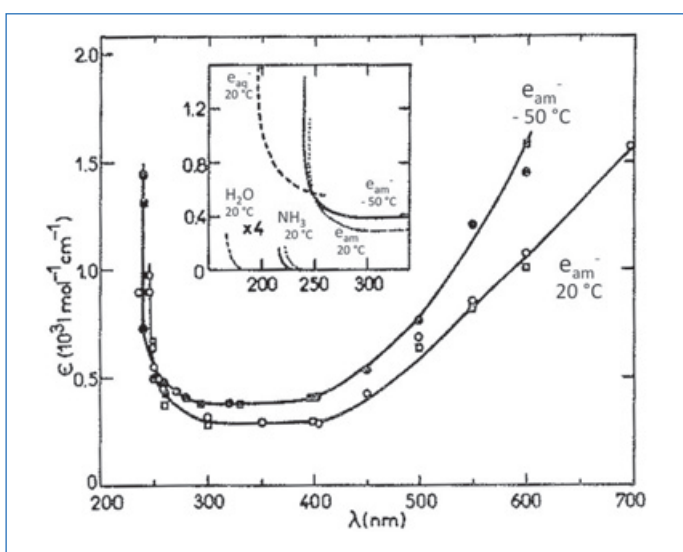


Figure 9 - Spectres d'absorption optique UV-visible de l'électron ammonié à - 50 et 20 °C. Insert : comparaison entre les bandes d'absorption optique UV de  $e_{am}^-$  à - 50 et 20 °C et de  $e_{aq}^-$  à 20 °C et des solvants  $NH_3$  et  $H_2O$  (échelles multipliées par 4) (adapté de [49] et [50]).

pour que la solvation, bien plus rapide, de l'électron à température ambiante puisse être observée dans l'eau ( $\tau_{1/2} = 200$  fs) [45] (figure 8) ou les polyols ( $\tau_{1/2} = 10$  ps pour le glycérol) [46]. Dans l'ammoniac liquide à - 50 °C, des électrons  $e_{am}^-$  de solutions bleues ont été excités dans la bande IR à 1 280 nm de façon à les éjecter de leur cavité de solvation ; le temps de relaxation vers l'état solvaté était de  $\tau_{1/2} = 150$  fs [47], ce qui, compte tenu de la température, est encore plus rapide que dans l'eau. En revanche, la relaxation de solvation d'un électron dans le liquide ionique [C4mpyr][NTf2], aux molécules plus grandes et comportant des domaines de densité hétérogène, se distingue par deux processus de vitesse différente ( $\tau_{1/2} = 70,4$  et 574 ps) [48].

Peu à peu, les progrès en radiolyse pulsée des solutions aqueuses ont permis de déterminer les spectres d'absorption optique UV des radicaux  $H^\bullet$  et  $OH^\bullet$ . Mais après soustraction de ces bandes du spectre total dans l'eau pure, il demeurerait une autre composante, corrélée avec la bande d'absorption infrarouge de  $e_{aq}^-$ , déplacée comme elle entre 20 et 34 °C vers les plus grandes longueurs d'onde, mais bien moins intense (figure 9, insert) [49]. Grâce à cette déconvolution précise, les auteurs ont conclu que la composante UV doit être attribuée à  $e_{aq}^-$  et qu'elle correspond au pied de la bande d'absorption, déplacée vers le visible, des molécules d'eau de la couche de solvation, perturbées par le transfert de charge de l'électron. Ce serait donc la première observation d'un spectre d'une couche de solvation.

Compte tenu des propriétés très comparables de tous les électrons solvatés, les spectres d'absorption UV de solutions très pures de sodium dans l'ammoniac ont été à leur tour examinés à - 50 et 20 °C [50]. Dans ce cas, la solution ne contient que  $e_{am}^-$  et  $Na^+$ . Les spectres comportent en effet des absorbances UV proportionnelles à la concentration du métal et corrélées elles aussi avec les bandes IR de  $e_{am}^-$  (figure 9). Elles sont déplacées par rapport au pied de bande de l'ammoniac pur, de même que celles de  $e_{aq}^-$  à 20 et 34 °C par rapport au pied de bande de l'eau pure (figure 9, insert). Ces éléments confortent donc l'interprétation précédente d'un spectre dû aux molécules de solvation qui, par analogie, devrait apparaître aussi dans les spectres de tous les autres électrons solvatés. Plus généralement encore, la bande d'absorption de « solvation » devrait exister pour des ions dont le spectre est également dû à un transfert de charge au solvant, tels que les halogénures, mais elle serait dans ce cas masquée par le spectre UV principal.

### Une étrange espèce chimique qui n'a pas encore tout révélé...

Un consensus semble se dégager pour considérer que l'électron solvaté occupe une cavité de taille et forme variant avec la température et la pression, qu'il oriente vers lui les atomes H d'un des groupes polaires des molécules de solvation dont il perturbe la structure, et que son spectre optique, très dissymétrique en énergie, résulte d'une transition entre un état fondamental et plusieurs états excités liés. Mais l'électron solvaté reste une sonde particulièrement intéressante de la solvation dans toutes sortes de milieux, donc de leur structure, et cette étrange espèce chimique suscitera sans doute encore bien d'autres recherches.

[1] W. Weyl, Ueber Metallammonium-Verbindungen, *Ann. Phys. Chem.*, **1864**, 197, p. 601-12.  
[2] J. Jander, *Anorganische und allgemeine Chemie in flüssigem Ammoniak*, Interscience Publishers, John Wiley & Sons, **1966**.

- [3] C.A. Kraus, Foreword, in *Solutions Métal-ammoniac, Colloque Weyl I*, G. Lepoutre, M.J. Sienko (eds), Fac. Catholiques, Lille, **1963**, p. 7-10.
- [4] C.A. Kraus, Solution of metals in non-metallic solvents; II. On the formation of compounds between metals and ammonia, *J. Am. Chem. Soc.*, **1908**, *30*, p. 653-68.
- [5] G.E. Gibson, W.L. Argo, The absorption spectra of the blue solutions of sodium and magnesium in liquid ammonia, *Phys. Rev.*, **1916**, *7*, p. 33-48.
- [6] G.E. Gibson, W.L. Argo, The absorption spectra of the blue solutions of certain alkali and alkaline earth metals in liquid ammonia and in methylamine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1918**, *40*, p. 1327-41.
- [7] R.A. Ogg Jr., Physical interaction of electrons with liquid dielectric media: the properties of metal-ammonia solutions, *Phys. Rev.*, **1946**, *69*, p. 668-69.
- [8] J. Jortner, Energy levels of bound electrons in liquid ammonia, *J. Chem. Phys.*, **1959**, *30*, p. 839-46.
- [9] P. Curie, M.S. Curie, Sur une substance nouvelle radio-active, contenue dans la pechblende, *C.R. Acad. Sci.*, **1898**, *127*, p. 175-78.
- [10] P. Curie, M. Curie, G. Bémont, Sur une nouvelle substance fortement radio-active contenue dans la pechblende, Manuscrit de cette note, *C.R. Acad. Sci.*, **1898**, *127*, p. 1215-18.
- [11] M. Skłodowska-Curie, Recherches sur les substances radioactives. Thèse, Faculté des sciences de Paris, Gauthier-Villars, 2<sup>e</sup> éd. Paris, **1904**. M. Skłodowska-Curie, *Badanie ciał radioaktywnych. Chemik Polski*, **1904**, *4*, p. 141-241.
- [12] P. Curie, M. Curie, Effets chimiques produits par les rayons de Becquerel, *C.R. Acad. Sci.*, **1899**, *129*, p. 823-25.
- [13] M.A. Debiegne, Recherches sur les gaz produits par les substances radioactives. Décomposition de l'eau, *Ann. Phys.*, **1914**, *9*, p. 97-127.
- [14] J. Weiss, Radiochemistry of aqueous solutions, *Nature*, **1944**, *153*, p. 748-50.
- [15] A.O. Allen, Radiation chemistry of aqueous solutions, *J. Phys. Colloid. Chem.*, **1948**, *52*, p. 479-90; In *Early Developments in Radiation Chemistry*, J. Kroh (ed.), *Royal Soc. Chem.*, **1989**, p. 1-6.
- [16] F. Wang *et coll.*, Estimer les réactions induites par les rayonnements ionisants sur l'eau, *L'Act. Chim.*, **2020**, *460*, p. 23-28.
- [17] *Early Developments in Radiation Chemistry*, J. Kroh (ed.), *Royal Soc. Chem.*, **1989**; J. Belloni, Historic landmarks in radiation chemistry since early observations by Marie Skłodowska-Curie and Pierre Curie, *Nukleonika*, **2011**, *56*, p. 203-11.
- [18] G. Stein, Some aspects of the radiation chemistry of organic solutes, *Disc. Faraday Soc.*, **1952**, *12*, p. 227-34.
- [19] C.J. Hohanadel, Effects of cobalt  $\gamma$ -radiation on water and aqueous solutions, *J. Phys. Chem.*, **1952**, *56*, p. 587-94.
- [20] R.L. Platzman, Energy transfer from secondary electrons to matter, in *Physical and chemical aspects of basic mechanisms in radiobiology*, J.L. Magee, M.D. Kamen, R.L. Platzman (eds), Nat. Acad. Sc.-Nat. Res. Council, Washington DC, **1953**, *305*, p. 22-50.
- [21] R. Roberts, A.O. Allen, Irradiation of liquid ammonia, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, p. 1256.
- [22] J. Jortner, G. Stein, Electrons in solutions, *Nature*, **1955**, *175*, p. 893-94.
- [23] E. Hayon, J.J. Weiss, Proceedings of the 2<sup>nd</sup> United Nations International conference on the peaceful uses of atomic energy, Genève, **1958**, *29*, p. 80.
- [24] G. Czapski, H.A. Schwarz, The nature of the reducing radical in water radiolysis, *J. Phys. Chem.*, **1962**, *66*, p. 471-74.
- [25] M.S. Matheson, L.M. Dorfman, Detection of short-lived transients in radiation chemistry, *J. Chem. Phys.*, **1960**, *32*, p. 1870-71.
- [26] J.W. Boag, in *Early Developments in Radiation Chemistry*, J. Kroh (ed.), *Royal Soc. Chem.*, **1989**, p. 7-20.
- [27] J.W. Boag, E.J. Hart, Absorption spectra in irradiated water and some solutions: absorption spectra of 'hydrated' electron, *Nature*, **1963**, *197*, p. 45-47; Absorption spectrum of the hydrated electron in water and in aqueous solutions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, p. 4090-93.
- [28] J.P. Keene, Absorption spectra in irradiated water and some solutions: optical absorptions in irradiated water, *Nature*, **1963**, *197*, p. 47-48.
- [29] J. Jortner, M. Ottolenghi, G. Stein, Cage effects and scavenging mechanisms in the photochemistry of the iodide ion in aqueous solutions, *J. Phys. Chem.*, **1962**, *66*, p. 2029-36.
- [30] *Solutions Métal-Ammoniac, Coll. Weyl I*, G. Lepoutre, M.J. Sienko (eds), Université Catholique, Lille, **1963**.
- [31] L. Dorfman, F.Y. Jou, in *Electrons in Fluids, Coll. Weyl III*, J. Jortner, N.R. Kestner (eds), Springer Verlag, New York, **1973**, p. 447-59.
- [32] F. Torche F. *et al.*, Picosecond pulse radiolysis of the liquid diethyl carbonate, *J. Phys. Chem.*, **2013**, *117*, p. 10801-10.
- [33] J.W. Wishart, P. Neta, Spectrum and reactivity of the solvated electron in the ionic liquid methyltributylammonium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, p. 7261-67.
- [34] J. Belloni, J.L. Marignier, Electron-solvent interaction: attachment solvation competition, *Radiat. Phys. Chem.*, **1989**, *34*, p. 157-71.
- [35] <https://rad.nd.edu/data-center>; <https://kinetics.nist.gov>
- [36] D.-F. Feng, L. Kevan, Theoretical models for solvated electrons, *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, p. 1-20.
- [37] C. Nicolas, A. Boutin, B. Lévy, D. Borgis, Molecular simulation of a hydrated electron at different thermodynamic state points, *J. Chem. Phys.*, **2003**, *118*, p. 9689-96.
- [38] I.A. Shkrob, *Recent Trends in Radiation Chemistry*, J.F. Wishart, B.S.M. Rao (eds), World Scientific, **2010**, p. 59.
- [39] J.M. Herbert, M.P. Coons, The hydrated electron, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **2017**, *68*, p. 447-72.
- [40] J. Belloni, J. Fradin de la Renaudière, Radiolytic formation of long-lived ammoniated electrons at room temperature, *Nature Phys. Sci.*, **1971**, *232*, p. 173-74.
- [41] D. Postl, U. Schindewolf, Experiments concerning electrochemical production of solvated electrons, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **1971**, *75*, p. 662-65.
- [42] J. Belloni *et al.*, Photocurrents from semiconductor-liquid ammonia junctions, *J. Phys. Chem.*, **1980**, *84*, p. 1269-70.
- [43] A.J. Swallow, Hydrated electron in seawater, *Nature*, **1969**, *222*, p. 369-70.
- [44] J.H. Baxendale, P. Wardman, Direct observation of solvation of the electron in liquid alcohols by pulse radiolysis, *Nature*, **1971**, *230*, p. 449-50.
- [45] A. Migus, Y. Gauduel, J.L. Martin, A. Antonetti, Excess electrons in liquid water: first evidence of a prehydrated state with femtosecond lifetime, *Phys. Rev. Lett.*, **1987**, *58*, p. 1559-62.
- [46] J. Bonin, I. Lampre, P. Pernot, M. Mostafavi, Solvation dynamics of electron produced by two-photon ionization of liquid polyols. II. Propanediols, *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*, p. 4902-13; *ibid.*, III. Glycerol, *J. Phys. Chem. A*, **2008**, *112*, p. 1880-86; M. Mostafavi, I. Lampre, in *Radiation Chemistry: From basics to applications in material and life sciences*, M. Spothheim-Maurizot, T. Douki, M. Mostafavi, J. Belloni (eds), EDP Sciences/L'Act. Chim., **2008**.
- [47] A.N. Unterreiner, J.L. Voehringer, in *Femtochemistry and Femtobiology. Ultrafast Dynamics in Molecular Science*, A. Douhal, J. Santamaria (eds), World Scientific, **2002**, p. 261-69.
- [48] J.F. Wishart *et al.*, Electron solvation dynamics and reactivity in ionic liquids observed by picosecond radiolysis techniques, *Faraday Disc.*, **2012**, *154*, p. 353-63.
- [49] S.O. Nielsen, B.D. Michael, E.J. Hart, Ultraviolet absorption spectra of  $e_{aq}^-$ , H, OH, D, and OD from pulse radiolysis of aqueous solutions, *J. Phys. Chem.*, **1976**, *80*, p. 2482-88.
- [50] F. Billiau, E. Saito, J. Belloni, Ultraviolet absorption by metal-ammonia solutions, *Nature*, **1976**, *263*, p. 47-48; Ultrafast absorption of the solvated electron in ammonia and deuterio-ammonia solutions, *New J. Chem.*, **1979**, *3*, p. 157-61.

### Jacqueline BELLONI,

Directrice de recherche émérite, Institut de Chimie Physique, ELYSE, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay.

\*[jacqueline.belloni@universite-paris-saclay.fr](mailto:jacqueline.belloni@universite-paris-saclay.fr)



### L'estimation des radicaux induits par les rayonnements ionisants dans l'eau

**Résumé** L'effet des rayonnements ionisants sur l'eau, ou radiolyse de l'eau, signifie la coupure des liaisons de  $H_2O$  par les radiations et le déclenchement des réactions chimiques menant aux produits de la radiolyse. La connaissance quantitative de cet effet est importante d'une part pour comprendre les mécanismes de la radiothérapie ou d'un accident nucléaire où l'homme serait irradié, l'eau étant la composante biologique prépondérante absorbant la majorité de l'énergie de l'irradiation. D'autre part, l'eau jouant le rôle de solvant dans les procédés nucléaires et les systèmes de refroidissement des installations nucléaires, il faut connaître les voies de la décomposition de l'eau sous l'effet du rayonnement dans ces installations. Depuis les premières observations de l'effet des rayonnements ionisants sur l'eau qui ont permis à Marie Curie de présenter la radiolyse comme « une électrochimie sans électrode », les recherches sur la radiolyse de l'eau ont progressé, en particulier grâce à l'avènement des techniques d'observation directe des radicaux depuis leur formation en moins d'une picoseconde. Récemment, les rendements radiolytiques de l'électron hydraté et du radical  $OH^\bullet$  ont été mesurés de manière très précise. Ces résultats permettent d'ajuster les codes de calculs souvent utilisés pour estimer les réactions induites par les rayonnements ionisants dans diverses solutions aqueuses.

**Mots-clés** Radiolyse de l'eau, rendement radiolytique, radical hydroxyle, électron solvaté, grappe d'ionisation.

**Abstract** Estimation of radicals induced by ionizing radiation in water

Knowledge of the effect of ionizing radiation on water, called radiolysis of water, meaning the cutting of  $H_2O$  bonds by radiation, and the triggering of chemical reactions of the products of radiolysis is important for two major reasons: first to understand the mechanisms of radiotherapy or a nuclear accident, in which man is irradiated and water is the predominant biological component absorbing the majority of the energy of the irradiation. In addition, water acts as a solvent in nuclear processes and as a cooling system in nuclear facilities. It is therefore important to know the pathways of water decomposition under the effect of radiation in these facilities. Since the first observations of the effect of ionizing radiation on water, which enabled Marie Curie to present radiolysis as "electrochemistry without electrodes", research on the radiolysis of water has progressed, in particular thanks to the advent of techniques for the direct observation of radicals since their formation in less than a picosecond. Recently, the radiolytic efficiency of the hydrated electron and the  $OH$  radical have been measured very precisely and the results allow to adjust the calculation codes often used to estimate the reactions under various conditions.

**Keywords** Radiolysis of water, radiolytic yield, hydroxyl radical, solvated electron, spur reactions.

L'eau est le sujet de nombreuses recherches expérimentales en chimie sous rayonnement ionisant depuis plus de cent ans [1]. À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, les découvertes des rayons X par Wilhelm Roentgen (1895) puis des rayons uraniques par Henri Becquerel (1896) et de la radioactivité du polonium et du radium par Pierre et Marie Curie (1898) ont bouleversé nos connaissances, donnant naissance à la

physique nucléaire, à la chimie nucléaire (radiochimie et chimie sous rayonnement, voir encadré 1), à la radiobiologie et à toutes leurs applications, industrielles ou thérapeutiques. Très vite, ces nouveaux rayonnements sont apparus comme étant de nature très diverse (photons X,  $\gamma$ , ou particules  $\alpha$ ,  $\beta$ , protons, électrons, plus tard neutrons), mais tous très pénétrants, capables d'ioniser l'air, et déposant leur énergie

#### Encadré 1

##### Radiochimie et chimie sous rayonnement

Même si la chimie sous rayonnement et la radiochimie sont nées de la radioactivité, il est important de ne pas les confondre. Elles se sont progressivement constituées en disciplines distinctes. La radiochimie est la chimie des substances radioactives, de leur séparation des minerais naturels ou des effluents de l'industrie nucléaire, de leur spéciation et caractérisation. La chimie sous rayonnement est la chimie qui est déclenchée par le rayonnement ionisant. Elle est la chimie des radicaux et des espèces transitoires formés par les divers rayonnements, et qui conduisent, par leur réactivité dans le milieu, à la formation de produits stables. Les solutions des éléments radioactifs sont soumises aux rayonnements ionisants émis par les radioéléments qui vont déclencher des réactions dans l'eau et indirectement sur l'état chimique du radioélément ; on parle de source interne et d'auto-radiolyse.

On savait que la radioactivité des radioéléments avait les mêmes effets que les rayons X, découverts peu avant. Les générateurs de rayons X ont donc été utilisés, à partir des années 1930, comme source externe pour étudier la chimie sous rayonnement, et jusqu'à la fin de la Seconde Guerre mondiale, les rayons X ont été le rayonnement ionisant de choix pour ces études. Après les années 1950, le développement des réacteurs nucléaires a permis de produire de plus en plus de nouveaux radioéléments artificiels. Parmi eux,  $^{137}Cs$  et  $^{60}Co$  sont utilisés pour constituer des sources externes de rayonnement gamma avec de longues durées de vie, des débits de dose élevés et un fort pouvoir de pénétration. Enfin, depuis les années 1960, les accélérateurs de particules ont été utilisés pour des études en chimie sous rayonnement résolues en temps.

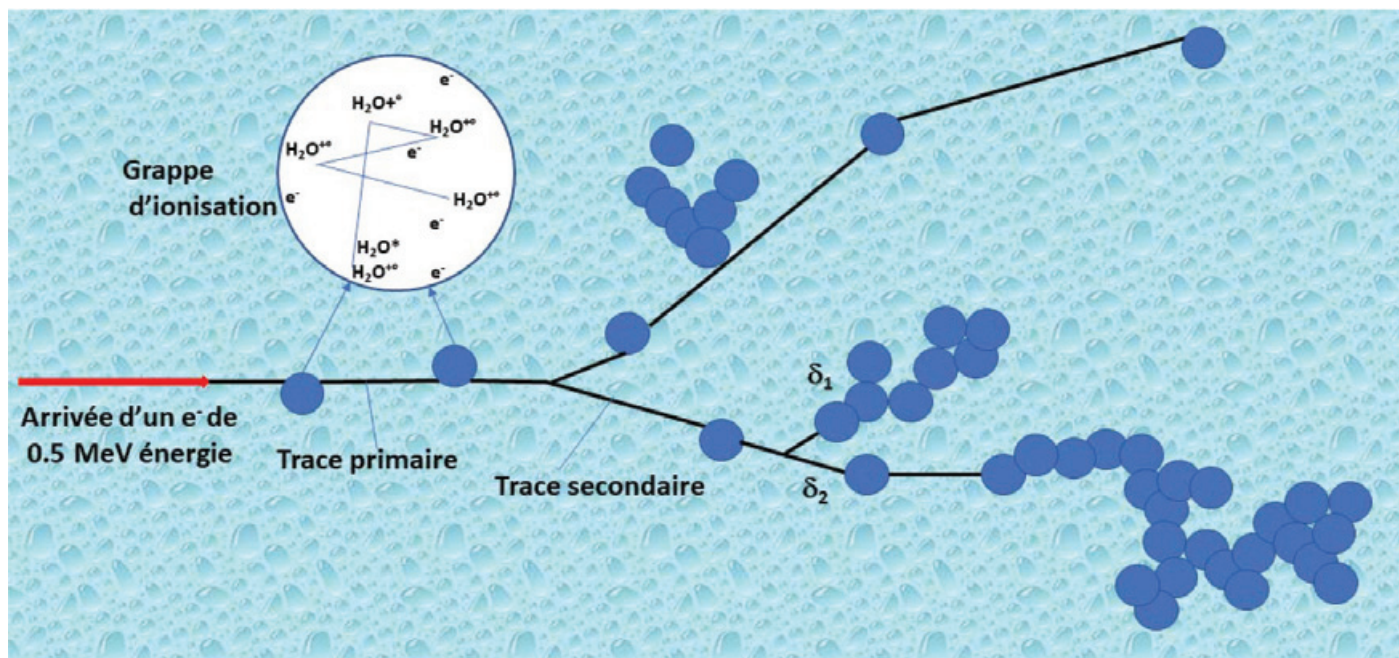


Figure 1 - Schéma du dépôt inhomogène de l'énergie des rayonnements dans l'eau. Dans les grappes d'ionisation (2 nm de diamètre), à peu près 100 eV d'énergie sont déposés aboutissant à l'ionisation et excitation de quelques molécules d'eau. Les essaims contiennent beaucoup de grappes d'ionisation très rapprochées. Le dépôt d'énergie devient d'autant plus important que l'énergie de l'électron incident devient faible.

par l'intermédiaire des électrons secondaires émis [2]. Ces électrons interagissent indifféremment avec tous les électrons des molécules traversées, c'est-à-dire surtout avec ceux du solvant lorsqu'il s'agit de solutions. Les produits observés dans l'eau pure étaient  $H_2$  et  $H_2O_2$  et ont fait présenter la radiolyse par Marie Curie comme « une électrolyse sans électrode ». De plus, l'énergie de ces électrons incidents était absorbée d'autant plus efficacement qu'ils ralentissaient, c'est-à-dire essentiellement en fin de leur trace dans de petits volumes dénommés grappes (figure 1 et encadré 1). Ces caractères spécifiques, bien différents des phénomènes déjà connus à l'époque en photochimie (encadré 2), contrôlent bien entendu la distribution spatiale initiale très complexe des espèces chimiques fugaces créées par un rayonnement donné et toute la suite de leur évolution avec le temps.

Progressivement, ces entités réagissent mutuellement dans les grappes pour donner de nouvelles espèces, et ces grappes se diluent par diffusion, si bien que la distribution spatiale des espèces chimiques (radicaux et molécules) devient finalement homogène. Les programmes de recherche intensifs du projet Manhattan, en relation avec la recherche nucléaire militaire pendant la Seconde Guerre mondiale, ont montré que des solutés de faible concentration pouvaient capter spécifiquement les différentes espèces radiolytiques de l'eau et se comporter comme des indicateurs d'oxydo-réduction pour en déterminer quantitativement les rendements radiolytiques (le nombre de mole de molécules formées ou détruites par l'absorption d'un joule énergie par kilo). À partir de 1960 ont été mises au point des techniques d'irradiation par faisceaux pulsés d'électrons, couplées avec la détection directe des espèces de courte durée de vie en fonction du temps [3]. La radiolyse pulsée à la microseconde puis nanoseconde a été amplement utilisée pour établir, grâce à la cinétique homogène, une grande variété de mécanismes chimiques ou biochimiques (dans l'eau et aussi dans d'autres solvants) avec toutes leurs étapes et leurs constantes de vitesse absolues, compilées dans des tables indispensables au chimiste.

Cependant, les phénomènes complexes les plus rapides du dépôt initial non homogène de l'énergie des rayonnements ionisants restent encore à explorer, surtout quantitativement. De plus, ils changent avec la nature du rayonnement incident. Or ils jouent un rôle prédominant et leurs mécanismes sont essentiels à comprendre, dès que les entités radiolytiques réagissent avec des molécules très concentrées, ce qui se produit en particulier dans l'irradiation des milieux biologiques et en chimie de l'industrie nucléaire (dans les cycles du retraitement du combustible usé et du refroidissement). Des modèles théoriques et des codes de calcul ont proposé de représenter les mécanismes mais, faute de données, ils ne peuvent pas être testés [4].

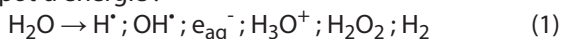
Grâce à la progression de la résolution temporelle picoseconde et de la sensibilité des méthodes de détection de la plateforme de radiolyse pulsée ELYSE [5-6], nous avons donc étudié les cinétiques de déclin des principales espèces de la radiolyse de l'eau, l'électron hydraté et le radical  $OH^\bullet$  aux stades les plus précoces. Rappelons d'abord les résultats essentiels au stade homogène.

### Détermination des rendements radicalaires par la méthode de capture

La méthode de capture des radicaux permet de mesurer indirectement le rendement radiolytique des radicaux à un temps donné. Prenons l'exemple de l'électron hydraté et du radical  $OH^\bullet$  qui sont les deux entités majeures de la radiolyse des solutions aqueuses. Ces deux espèces sont transitoires. Pour mesurer leur rendement en fin de l'étape homogène, le principe de la méthode est d'ajouter dans l'eau une molécule, appelée capteur, telle qu'elle réagit spécifiquement et stœchiométriquement avec le radical dont on souhaite déterminer le rendement. Si le produit de la capture est stable, il sera facilement mesurable par toute technique analytique accessible. Le rendement du radical est égal au rendement du produit de la capture. Cette méthode indirecte a été très utilisée pour déterminer indirectement le rendement radiolytique

des espèces transitoires. On a constaté qu'à concentration croissante du capteur, on atteignait un plateau correspondant à la capture totale du radical considéré en fin du stade des grappes et début de l'étape homogène. Ce plateau apparaît pour une concentration de  $10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> de capteur très réactif (avec une constante de vitesse à la limite de diffusion de  $k = 10^{10}$  L mol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>). Le temps de demi-réaction de la capture qui est de  $t_{1/2} = 1/kC = 100$  ns correspond donc à la transition entre le stade des grappes et le stade homogène.

Le dépôt d'énergie dans l'eau par des rayonnements de faible transfert moyen d'énergie linéique (TEL), tels que les particules et électrons accélérés et les rayons gamma ou X, forme les espèces suivantes qui sont réparties de manière très homogène dans l'eau, une centaine de nanosecondes après le dépôt d'énergie :



Les rendements de ces espèces sont maintenant bien connus :

$$G_{\text{OH}^\bullet} = 0,28; G_{\text{e}_{\text{aq}}^-} = G_{\text{H}_3\text{O}^+} = 0,28; G_{\text{H}^\bullet} = 0,062; \\ G_{\text{H}_2\text{O}_2} = 0,073; G_{\text{H}_2} = 0,048 \mu\text{mol/J} \quad (2)$$

Les radicaux OH<sup>•</sup> et les molécules H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sont oxydants, les électrons hydratés sont réducteurs et les radicaux H<sup>•</sup> sont soit réducteurs, soit oxydants. Les connaissances en chimie sous rayonnement sont telles qu'on peut, dans des conditions appropriées, sélectionner un ou plusieurs de ces radicaux et suivre leurs réactions avec des solutés à des concentrations telles que la réaction ait lieu pendant l'étape homogène [7]. La radiolyse permet d'établir quantitativement un bilan pendant ces réactions d'oxydo-réduction. C'est un outil puissant pour

générer des radicaux secondaires, déterminer leurs propriétés optiques et suivre leur réactivité avec des réactifs variés.

### Méthode résolue en temps

Depuis 1960, la technique de la radiolyse impulsionnelle a permis d'observer directement les radicaux par des méthodes de détection résolues en temps et de mesurer leurs constantes de vitesse de réaction absolues. Des dizaines de milliers d'articles ont été publiés grâce à cette méthode, particulièrement sur les radicaux qu'il est très difficile de générer autrement de manière homogène et quantitative et avec une grande souplesse pour orienter la radiolyse vers des radicaux oxydants ou réducteurs.

Ces dix dernières années, la progression de la résolution temporelle des impulsions d'électrons et celle de la sensibilité des moyens de détection ont permis de déterminer avec encore plus de précision l'évolution temporelle des radicaux de la radiolyse, notamment de l'eau. La méthode de détection est généralement l'absorption optique UV, visible et IR résolue en temps. Pour cela, on doit connaître d'une part la dose (un joule d'énergie absorbée par un kilo de la matière) par impulsion D (par exemple d'après un produit de capture ou à l'aide d'une dosimétrie physique), d'autre part l'absorbance  $A_\lambda$  et le coefficient d'absorption molaire  $\epsilon(\lambda)$  de l'espèce transitoire ; dans ce cas :


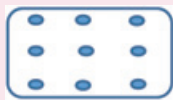
$$G(t) = \frac{c(t)}{D} = \frac{A_\lambda(t)}{D\rho\epsilon_\lambda l} \quad (3)$$

#### Encadré 2

#### Dépôt d'énergie par les rayonnements ionisants (rayons X et $\gamma$ et faisceaux de particules chargées accélérées)

Ce dépôt est très différent de celui des photons dans le domaine UV-vis et IR. Cette différence affecte la cinétique de toutes les réactions qui suivent le dépôt d'énergie.

Comparaison entre la photochimie et la chimie sous rayonnement d'une solution.

	Chimie sous rayonnement	Photochimie
<b>Sources d'irradiation</b>	Radioéléments ou accélérateurs de particules et générateurs de rayons X	Lampes ou lasers
<b>Énergie des photons</b>	Autour de 1 MeV (photons $\gamma$ ) Autour de 10 keV (photons X)	Autour de quelques eV (photons visibles ou UV) ou < 1 eV (photons IR)
<b>Molécules cibles d'irradiation</b>	Toutes les molécules du milieu absorbent l'énergie proportionnellement à leur densité électronique	Seules les molécules de solutés absorbant la lumière sont excitées
<b>Absorption de l'énergie</b>	Le photon ou la particule dépose partiellement son énergie et le dépôt est d'autant grand que l'énergie est faible	Le photon est absorbé totalement ou pas du tout
<b>Distribution spatiale du dépôt d'énergie</b>	Distribution non homogène. Formation de grappes d'ionisation, comprenant plusieurs cations, anions et états excités (figure 1)	Distribution homogène d'états excités isolés au sein de la solution
		
<b>Rendement</b>	Nombre de moles transformées par joule d'énergie absorbée	Nombre de molécules transformées par photon absorbé
<b>Génération des radicaux secondaires</b>	Contrôlée et quantitative (dépendant des rendements des espèces primaires et indépendante de l'absorbance optique de la solution)	Limitée, dépendant beaucoup de l'absorbance des solutés en solution
<b>Génération des états excités</b>	Génération des états triplets (interdits par la photochimie) de manière quantitative via les états excités des solvants peu polaires	Génération des états excités via des processus mono- ou multiphotoniques

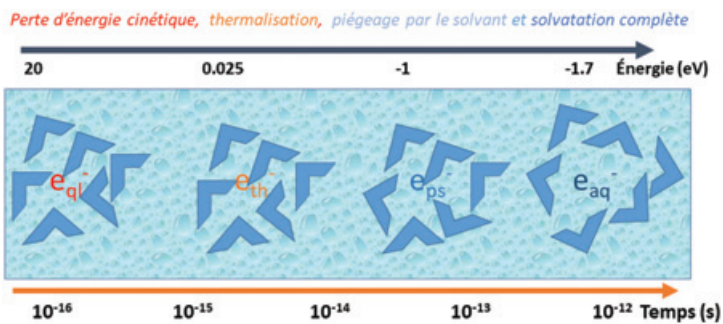


Figure 2 - Un électron éjecté d'une molécule d'eau ( $e_{qi}^-$ ) par le rayonnement ionisant perd son énergie cinétique, se thermalise ( $e_{th}^-$ ), devient piégé ( $e_{ps}^-$ ) et finalement se solvate ( $e_{aq}^-$ ) dans l'eau en 300 fs. À partir du moment où l'électron est piégé par le solvant, les molécules de ce dernier se réorganisent pour trouver un état stable vis-à-vis de la charge en excès.

Au cours de la dernière décennie, les progrès importants réalisés dans les techniques de la radiolyse impulsioneille ont permis d'obtenir une détermination précise du rendement initial de l'électron hydraté et du radical  $OH^\bullet$  en fonction du temps.

### Mesure du rendement radiolytique de l'électron hydraté

L'électron hydraté est formé en moins d'une picoseconde après le passage du rayonnement et le dépôt d'énergie dans l'eau. En effet, une fois la molécule d'eau ionisée, l'électron éjecté quasi libre  $e_{qi}^-$  conserve une quantité d'énergie cinétique qui diminue très rapidement lors des collisions avec les autres molécules d'eau. Après la perte totale de son énergie cinétique, en moins de 5 fs, l'électron est à l'énergie thermique : il est thermalisé ( $e_{th}^-$ ). Puis le processus d'hydratation commence. Les molécules de l'eau s'organisent autour de  $e_{th}^-$  qui est d'abord piégé dans un état présolvaté  $e_{ps}^-$ . Le processus se poursuit jusqu'à la formation de l'électron complètement solvate  $e_{aq}^-$ , processus qui dure à peu près 300 fs (figure 2).

Pour accéder à certaines informations, comme par exemple la distance qui sépare l'électron hydraté de son radical-cation, il est nécessaire de connaître avec précision son rendement radiolytique, moyenné sur le volume, à l'échelle de la picoseconde. On peut obtenir ce rendement en procédant à la mesure de l'absorbance de l'électron hydraté en fonction du temps. Pour cela, il est nécessaire de bien connaître son spectre d'absorption optique, autrement dit la valeur exacte

de son coefficient d'absorption  $\epsilon = f(\lambda)$ . Récemment, de nouvelles mesures utilisant une méthode directe ne nécessitant pas de connaître la dose par impulsion ont permis de déterminer précisément cette valeur [8]. La figure 3 présente le spectre d'absorption des deux radicaux importants de la radiolyse de l'eau : ceux du radical hydroxyle et de l'électron hydraté dans  $H_2O$  et  $D_2O$ . On constate que le maximum d'absorption de l'électron hydraté se trouve respectivement à 712 et 705 nm avec un coefficient d'extinction de  $19\,700\text{ L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$  dans l'eau normale et  $22\,500\text{ L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$  dans l'eau lourde.

Les valeurs du coefficient d'absorption de  $e_{aq}^-$  sont très élevées, ce qui permet d'avoir une grande sensibilité dans la mesure de l'absorbance en fonction du temps. Si l'on connaît par ailleurs la dose par impulsion, on peut déduire le rendement radiolytique de l'électron hydraté en fonction du temps en suivant la variation de son absorbance ; la figure 4 montre cette évolution. La valeur du rendement radiolytique après une impulsion de 7 ps est de  $(4,4 \pm 0,1) \times 10^{-7}\text{ mol J}^{-1}$  [11]. Il est important de savoir que les réactions de l'électron hydraté ne sont pas encore commencées à 7 ps ; on peut donc considérer cette valeur comme le rendement radiolytique de l'électron hydraté à 1 ps. Cette valeur est différente de celle utilisée généralement dans les codes de calcul et de celles prédites par simple extrapolation des valeurs déterminées par les méthodes de capture.

La variation au cours du temps de ce rendement, qui ne représente qu'une moyenne de la distribution spatiale non homogène, ne suit pas une loi de cinétique homogène, puisque l'électron hydraté est produit dans les grappes d'ionisation qui se diluent en parallèle avec les réactions intra-grappes (de  $e_{aq}^-$  avec  $OH^\bullet$ ,  $H^+$ ,  $H^\bullet$  et/ou un autre  $e_{aq}^-$ ) [12-14]. Le déclin très rapide pendant la première centaine de picosecondes s'explique par la taille des grappes encore petite, ce qui favorise la probabilité des réactions intra-grappes. Ensuite, le déclin se ralentit avec la dilution des grappes et l'augmentation de la distance entre les espèces jusqu'à la distribution homogène à 100 ns.

### Mesure du rendement radiolytique du radical hydroxyle

Il est plus compliqué de suivre l'absorbance du radical  $OH^\bullet$  en fonction du temps par radiolyse pulsée, puisqu'il absorbe dans l'UV avec un très faible coefficient d'absorption (figure 3). De plus, l'électron hydraté ainsi que des espèces

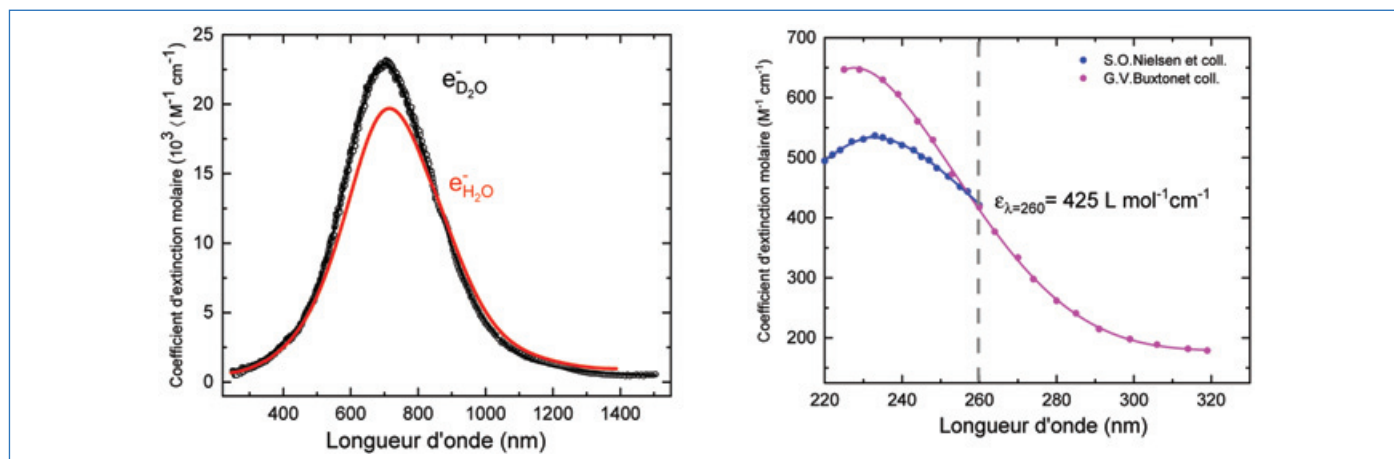


Figure 3 - Spectres d'absorption de l'électron hydraté [8, 11] et du radical  $OH^\bullet$  dans  $H_2O$  [9] et  $D_2O$  [10].

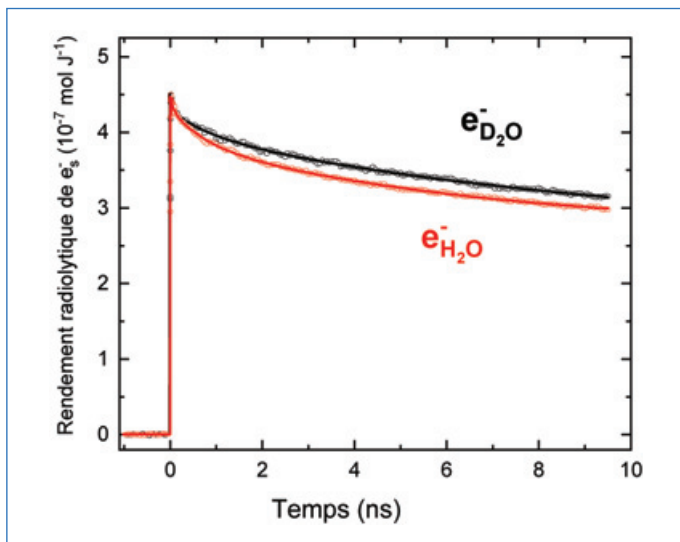


Figure 4 - Rendement radiolytique de l'électron hydraté dans H<sub>2</sub>O et D<sub>2</sub>O en fonction du temps dans les grappes d'ionisation. Dans les deux cas, le rendement initial est  $4,4 \times 10^{-7} \text{ mol J}^{-1}$ , mais il diminue plus rapidement dans H<sub>2</sub>O que dans D<sub>2</sub>O [11].

induites dans les parois de la cellule optique absorbent également la lumière UV. Il a donc fallu déconvoluer la contribution du radical OH<sup>•</sup> dans l'absorbance totale mesurée. Pour cela, des mesures précises préalables de l'absorbance résolue en temps sont nécessaires en absence du radical OH<sup>•</sup> (en incorporant dans l'eau un capteur efficace de ce radical), et en absence de l'électron hydraté (en incorporant au préalable dans l'eau un capteur efficace de e<sub>aq</sub><sup>-</sup>), ainsi que dans la cellule optique vide (pour la contribution de l'absorbance dans les fenêtres optiques [15]). L'absorbance totale à 260 nm s'écrit sous la forme :

$$A_{\lambda=260}^{\text{mesurée}}(t) = A_{\lambda=260}^{\text{D}_2\text{O}}(t) + A_{\lambda=260}^{\text{Cellule}}(t) + A_{\lambda=260}^{\text{OH}^\bullet}(t) \quad (4)$$

L'ensemble des contributions est reporté sur la figure 5.

À partir de l'absorbance du radical OH<sup>•</sup>, on peut déterminer le déclin de son rendement radiolytique en fonction du temps. Notons que la cinétique de déclin du radical hydroxyle est très différente de celle de l'électron hydraté avec une phase plus rapide en 500 ps (figure 5, insert) suivi d'un déclin plus lent. Le radical OH<sup>•</sup> est impliqué non seulement dans la réaction

avec e<sub>aq</sub><sup>-</sup>, mais aussi dans les réactions avec H<sup>+</sup> et un autre OH<sup>•</sup>. Le déclin plus rapide du radical OH<sup>•</sup> que celui de e<sub>aq</sub><sup>-</sup> sur les premières 500 ps est dû au fait que l'électron est souvent éjecté plus loin du centre des grappes que le radical-cation dont est issu OH<sup>•</sup> (figure 1). En revanche, les réactions de dimérisation sont favorisées à cause de la courte distance entre les radicaux impliqués dans ces réactions.

### De précieuses applications

Les déclins quantifiés des radicaux permettent de remonter l'échelle des temps et de donner une description plus précise du dépôt d'énergie dans l'eau. En effet, en mesurant le rendement de l'électron hydraté et celui du radical OH<sup>•</sup>, on peut aussi déterminer celui du radical H<sup>•</sup>. L'électron hydraté est formé par le processus d'ionisation. Le radical OH<sup>•</sup> avec un rendement de  $5 \times 10^{-7} \text{ mol J}^{-1}$  est formé par le processus d'ionisation et le processus de dissociation de l'état excité de l'eau qui conduit aussi à la formation de l'atome H<sup>•</sup>. Ainsi le rendement du radical H<sup>•</sup> est  $G(\text{H}^\bullet) = (5 - 4,4) \mu\text{mol J}^{-1} = 0,6 \times 10^{-7} \text{ mol J}^{-1}$ . Ces évolutions complexes à temps court des radicaux au stade non homogène sont essentielles à connaître dans les systèmes très concentrés où leurs réactions mutuelles sont en compétition avec leur capture par le soluté. Prenons l'exemple, comme milieu contenant un soluté très concentré, des solutions d'acide nitrique (autour de 5 mol L<sup>-1</sup>) utilisées dans les processus de séparation de l'uranium et du plutonium lors du retraitement du combustible nucléaire. Le radical nitrate NO<sub>3</sub><sup>•</sup> est formé par trois voies qui n'existent pas en solution diluée [16-17] : l'ionisation directe de NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, la réaction de HNO<sub>3</sub> avec le radical OH<sup>•</sup> dans les grappes d'ionisation, et la réaction ultrarapide avec le radical-cation H<sub>2</sub>O<sup>•+</sup>, précurseur du radical OH<sup>•</sup>. Pour quantifier ces différentes voies de réaction, il est nécessaire de connaître le rendement initial des radicaux ainsi qu'à chaque moment de leur déclin.

Une autre application cruciale de ces résultats concerne les milieux biologiques. La concentration des molécules biologiques dans leur environnement aqueux est très élevée et, sous irradiation, elles peuvent rapidement capter les radicaux de l'eau. Pour estimer les différentes voies de réaction de l'électron hydraté et du radical OH<sup>•</sup> en radiobiologie, il est

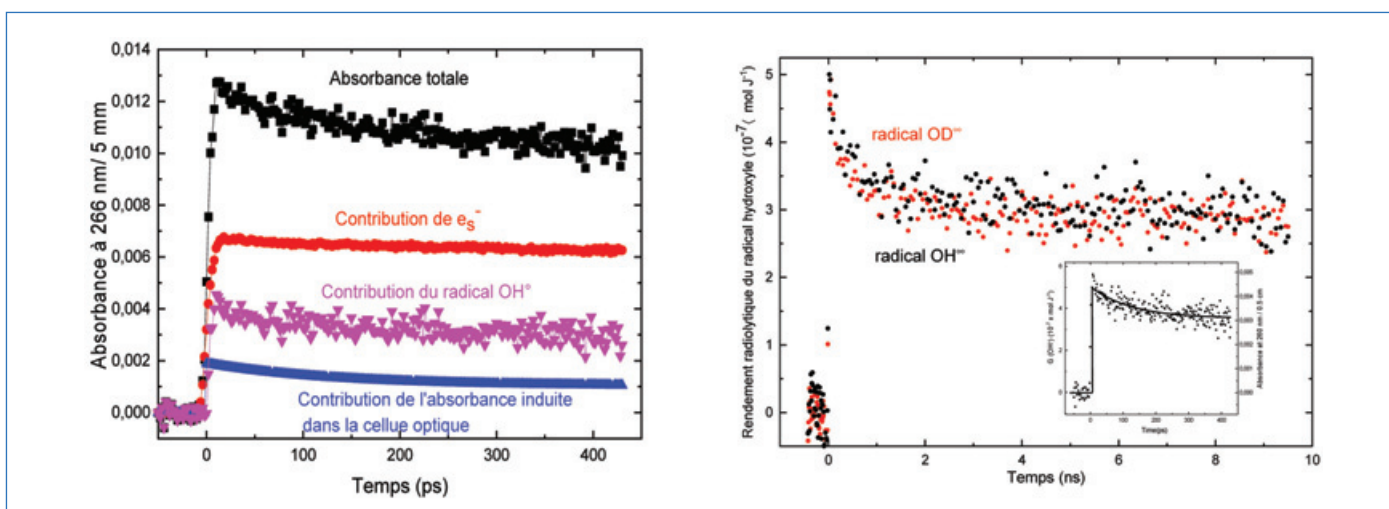


Figure 5 - À gauche : évolution de l'absorbance totale induite dans H<sub>2</sub>O (courbe noire) à 266 nm après une impulsion de 7 ps sur une plage de 500 ps ; contribution de l'absorbance induite dans les parois de la cellule optique (courbe bleue) ; contribution de l'électron hydraté à 266 nm dans l'absorbance totale (courbe rouge). L'absorbance du radical OH<sup>•</sup> en fonction du temps est déduite des trois autres données (courbe rose). À droite : déclin des rendements radiolytiques des radicaux OH<sup>•</sup> (en rouge) et OD<sup>•</sup> (en noir) en fonction du temps sur une plage de 10 ns. En insert : déclin sur 400 ps des radicaux OH<sup>•</sup>. Voir [11] pour les données originales.

donc très important de connaître leurs rendements initiaux et en fonction du temps. On estime que l'électron hydraté ou le radical OH<sup>•</sup> est capté en moins d'une nanoseconde par le milieu. Un nucléotide peut même capter l'électron avant sa solvation.

[1] O. Allen, The story of the radiation chemistry of water, in *Early Developments in Radiation Chemistry*, J. Kroh (ed), Royal Society of Chemistry, **1989**.  
 [2] J. Belloni, Historic landmarks in radiation chemistry since early observations by Marie Skłodowska-Curie and Pierre Curie, *Nukleonika*, **2011**, *56*, p. 203-11.  
 [3] M.S. Matheson, L.M. Dorfman, Detection of short lived transients in radiation chemistry, *J. Chem. Phys.*, **1960**, *32*, p. 1870-71.  
 [4] J.A. LaVerne, S.M. Pimblott, Scavenger and time dependences of radicals and molecular products in the electron radiolysis of water: examination of experiments and models, *J. Phys. Chem.*, **1991**, *95*, p. 3196-206.  
 [5] J. Belloni *et al.*, ELYSE: a picosecond electron accelerator for pulse radiolysis research, *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, **2005**, *539*, p. 527-39.  
 [6] J.L. Marignier *et al.*, Time-resolved spectroscopy at the picosecond laser-triggered electron accelerator ELYSE, *Radiat. Phys. Chem.*, **2006**, *75*, p. 1024-33.  
 [7] G.V. Buxton, C.L. Greenstock, W.P. Helman, A.B. Ross, Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals ('OH/O<sup>•</sup>') in aqueous solution, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1988**, *17*, p. 513-886.  
 [8] F. Torche, J.-L. Marignier, Direct evaluation of the molar absorption coefficient of hydrated electron by the isosbestic point method, *J. Phys. Chem. B*, **2016**, *120*, p. 7201-06.  
 [9] S.O. Nielsen, B.D. Michael, E.J. Hart, Ultraviolet absorption spectra of hydrated electrons, hydrogen, hydroxyl, deuterium, and hydroxyl-d radicals from pulse radiolysis of aqueous solutions, *J. Phys. Chem.*, **1976**, *80*, p. 2482-88.  
 [10] G.V. Buxton, D.A. Lynch, C.R. Stuart, Radiation chemistry of D<sub>2</sub>O: time dependence of the yields of the radicals at ambient temperature and rate constants for the reactions OD+OD and D+OD up to 200 °C, *J. Chem. Soc. Trans.*, **1998**, *94*, p. 2379-83.

[11] F. Wang *et al.*, Time-dependent yield of the hydrated electron and the hydroxyl radical in D<sub>2</sub>O: a picosecond pulse radiolysis study, *PCCP*, **2018**, *20*, p. 15671-79.  
 [12] D.M.A. Bartels, R. Cook, M. Mudaliar, C.D. Jonah, Spur decay of the solvated electron in picosecond radiolysis measured with time-correlated absorption spectroscopy, *J. Phys. Chem. A*, **2000**, *104*, p. 1686-91.  
 [13] Y. Muroya *et al.*, A re-evaluation of the initial yield of the hydrated electron in the picosecond time range, *Radiat. Phys. Chem.*, **2005**, *72*, p. 169-72.  
 [14] A.K. El Omar *et al.*, Time-dependent radiolytic yield of OH<sup>•</sup> radical studied by picosecond pulse radiolysis, *J. Phys. Chem. A*, **2011**, *115*, p. 12212-16.  
 [15] U. Schmidhammer, A.K. El Omar, A. Balcerzyk, M. Mostafavi, Transient absorption induced by a picosecond electron pulse in the fused silica windows of an optical cell, *Radiat. Phys. Chem.*, **2012**, *81*, p. 1715-19.  
 [16] R. Musat, S.A. Denisov, J.-L. Marignier, M. Mostafavi, Decoding the three-pronged mechanism of NO<sub>3</sub><sup>•</sup> radical formation in HNO<sub>3</sub> solutions at 22 and 80 °C using picosecond pulse radiolysis, *J. Phys. Chem. B*, **2018**, *122*, p. 2121-29.  
 [17] R. Musat *et al.*, Pulse radiolysis study on the reactivity of NO<sub>3</sub><sup>•</sup> radical toward uranous(IV), hydrazinium nitrate and hydroxyl ammonium nitrate at room temperature and at 45 °C, *PCCP*, **2019**, *22*, p. 5188.

**Furong WANG, Karim EL OMAR et Faycal TORCHE** ont effectué leur thèse à l'ICP en radiolyse impulsive de l'eau.

**Jean-Louis MARIGNIER** a été chargé de recherche jusqu'en 2018 et responsable d'ELYSE.

**Mehran MOSTAFAVI\***, professeur à l'Université Paris-Saclay et responsable scientifique de la plateforme ELYSE.

\* Institut de Chimie Physique (ICP) CNRS-Université Paris-Saclay, 91405 Orsay, France.  
 Courriel : mehnan.mostafavi@universite-paris-saclay.fr



## L'Union des professeurs de physique et de chimie

Une association d'enseignants au service des enseignants

Tous les Bup de 1907 à ce jour  
 en téléchargement gratuit pour toute adhésion et abonnement

Publication numérique mensuelle  
 avec impression papier trimestrielle



Consultation du Bup en ligne  
 par articles et par numéro avec BupDoc

- ◆ Pour tous : 1907 → 2015
- ◆ Pour les abonnés : 2016 → 2020



Un congrès organisé chaque année  
 par une académie différente



Le site : <http://www.udppc.asso.fr>

Espace Labo
Textes statutaires et documents
Gestion du laboratoire...

Espace Collège
Actualités
Journée collège UdPPC...

Espace Lycée
Programmes 2019-2021
Réforme baccalauréat 2021...

Documents thématiques
Autour de la classification périodique
Métrologie...

Siège social et courrier : 42 rue Saint-Jacques - 75005 PARIS  
 Tél. : 01 40 46 83 80 - Fax : 01 46 34 76 61 - [secretariat.national@udppc.asso.fr](mailto:secretariat.national@udppc.asso.fr)

### Le code Geant4-DNA : simuler les premiers instants de la radiolyse de l'eau

**Résumé** L'extension Geant4-DNA de l'outil de simulation Monte Carlo des interactions particules-matière Geant4 a été développée pour fournir à la communauté scientifique la première plateforme ouverte pour simuler les effets biologiques précoces et tardifs des radiations ionisantes sur l'ADN. Elle offre notamment la possibilité de simuler la radiolyse de l'eau liquide. Cet article présente les approches utilisées.

**Mots-clés** Geant4-DNA, eau liquide, radiolyse, électron, proton, alpha.

**Abstract** Geant4-DNA: simulating the first moments of radiolysis of water

The Geant4-DNA extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit for particle-matter interactions has been developed to provide the scientific community with the first open source platform for simulating the early and late biological effects of ionizing radiation on DNA. In particular, it offers the possibility to simulate radiolysis of liquid water. This article presents the approaches used.

**Keywords** Geant4-DNA, liquid water, radiolysis, electron, proton, alpha.

La modélisation de la radiolyse par simulation Monte Carlo constitue aujourd'hui une approche reconnue pour la modélisation mécanistique des effets biologiques précoces des radiations ionisantes à l'échelle subcellulaire [1-2]. À partir d'une modélisation fine des structures de traces d'ionisation induites par les particules ionisantes dans le milieu biologique irradié, combinée avec une modélisation géométrique simplifiée de cibles biologiques (par ex. fibres de chromatine, ou encore noyaux cellulaires, réseau mitochondrial...), il est possible d'estimer les dommages induits à l'ADN, résultant de dépôts d'énergie localisés sur la cible. Ces dommages, qualifiés de « directs », sont issus des interactions inélastiques des particules avec le milieu irradié, à des temps très brefs (inférieurs à la femtoseconde). Il s'agit par exemple de dommages aux bases, ou encore de cassures simple- et double-brin à l'origine de la fragmentation de l'ADN. En plus, il est également possible d'estimer les dommages précoces dits « indirects » induits par les espèces radicalaires et moléculaires issues de la radiolyse de l'eau liquide, jusqu'à des durées pouvant atteindre la microseconde. Ces effets « indirects » sont particulièrement nombreux lors d'irradiation à faible transfert d'énergie linéique (TEL), avec des rayons gamma par exemple [3]. Les expériences menées sur les irradiations de plasmides ou de cellules permettent de mesurer l'ensemble de ces dommages par des techniques dédiées (par ex. électrophorèse en champ pulsé [4], ou encore détection de protéines de réparation par immunofluorescence [5]) et par conséquent de pouvoir valider les simulations Monte Carlo. Même si de nombreux codes Monte Carlo ont été déjà développés pour simuler ces dommages précoces, en particulier le code PARTRAC [6] – aujourd'hui la référence dans la communauté –, pendant de nombreuses années, il n'existait pas de code librement accessible à tous, ouvert et extensible permettant de simuler structures de traces, radiolyse de l'eau liquide et géométries de cibles biologiques pour la prédiction des effets biologiques précoces des radiations ionisantes qui seront détaillés plus loin dans ce numéro.

#### L'outil de simulation Monte Carlo Geant4-DNA

Le développement de l'outil Geant4-DNA a été initié il y a une dizaine d'années pour fournir à la communauté la première

plateforme ouverte afin notamment de modéliser les premiers instants de la radiolyse de l'eau liquide soumise à de nombreux types de rayonnement. Geant4-DNA<sup>(1)</sup> est une extension entièrement intégrée à l'outil de simulation Monte Carlo généraliste Geant4 dédié à la modélisation des interactions physiques entre les particules ionisantes et la matière. Alors que Geant4 a été d'abord développé pour la simulation des expériences de physique des hautes énergies (par ex. les expériences ATLAS et CMS au CERN à Genève, Suisse), Geant4-DNA est développé par une collaboration internationale coordonnée par le CNRS/IN2P3 depuis 2008 pour étendre Geant4 vers la modélisation des effets biologiques précoces et tardifs des radiations ionisantes à l'échelle subcellulaire [7-10]. Pour cela, Geant4-DNA propose plusieurs modèles décrivant les interactions physiques des particules ionisantes dans l'eau liquide, donnant accès aux localisations des ionisations et donc aux structures de traces à l'échelle de la cellule. À ce stade, de nombreux exemples d'utilisation sont fournis pour extraire des grandeurs physiques permettant de caractériser le transport des particules et la distribution spatiale des dépôts d'énergie élémentaires jusqu'à faible énergie (quelques dizaines d'électronvolts) avec des paramètres comme la distance parcourue par la particule, le TEL sur son trajet, le spectre microdosimétrique, les points kernels de dose, etc. Ils sont notamment utilisés pour la vérification et la validation des simulations Geant4-DNA et pour son apprentissage [10]. Il est également possible de simuler la radiolyse de l'eau, pour la prédiction des dommages indirects, suivant une approche de type « pas-à-pas » [11-12] que nous présentons ci-après. Enfin, plusieurs exemples proposent des modèles géométriques de cibles biologiques variées, comme par exemple des géométries de neurones [13] ou des réseaux mitochondriaux, pour aider les utilisateurs à développer leurs propres géométries [14]. Rendu accessible librement à la communauté scientifique, le code Geant4-DNA associé aux exemples d'utilisation permet donc de décrire la physique de l'interaction rayonnement-matière vivante, la chimie radicalaire, dans le temps et dans l'espace. Il continue aujourd'hui à être étendu. L'objectif à plus long terme est la description et la prédiction des processus biologiques tels que les processus de réparation cellulaire, la radiorésistance, la radioprotection ou la cancérogenèse.

Tableau I - Schémas de dissociation et probabilités d'occurrence (appelées aussi rapports d'embranchement) proposés dans Geant4-DNA (Geant4 version 10.6), d'après [15].

Interaction physique	Schéma	Produits de dissociation	Proba.
Ionisation	Dissociation	$\text{H}_3\text{O}^+ + \cdot\text{OH}$	1
Excitation (A1B1)	Dissociation	$\cdot\text{OH} + \text{H}^{\cdot}$	0,65
	Relaxation	$\text{H}_2\text{O} + \Delta\text{E}$	0,35
Excitation (B1A1)	Auto-ionisation	$\text{H}_3\text{O}^+ + \cdot\text{OH} + \text{e}_{\text{aq}}^-$	0,55
	Dissociation	$\cdot\text{OH} + \cdot\text{OH} + \text{H}_2$	0,15
	Relaxation	$\text{H}_2\text{O} + \Delta\text{E}$	0,3
Excitation (Rydberg, bandes diffuses)	Auto-ionisation	$\text{H}_3\text{O}^+ + \cdot\text{OH} + \text{e}_{\text{aq}}^-$	0,5
	Relaxation	$\text{H}_2\text{O} + \Delta\text{E}$	0,5
Attachement dissociatif ( $\text{H}_2\text{O}^{\cdot}$ )	Dissociation	$\cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{H}_2$	1
Recombinaison électron-trou	Dissociation	$\cdot\text{OH} + \cdot\text{OH} + \text{H}_2$	0,15
	Dissociation	$\cdot\text{OH} + \text{H}^{\cdot}$	0,55
	Relaxation	$\text{H}_2\text{O} + \Delta\text{E}$	0,3

## La simulation de la radiolyse de l'eau avec Geant4-DNA

Dans Geant4-DNA, la radiolyse est simulée en deux étapes (cf. l'article de F. Wang *et coll.*, p. 23) : les étapes dites « physico-chimique » (jusqu'à la picoseconde) et « chimique » (au-delà, jusqu'à la microseconde).

### Étape physico-chimique

Durant l'étape physico-chimique, les électrons n'ayant plus suffisamment d'énergie pour exciter les molécules d'eau sont thermalisés en une seule étape jusqu'à une énergie de 25 meV pour se solvater ( $\text{e}_{\text{aq}}^-$ ). Les électrons issus de l'auto-ionisation, qui peut avoir lieu lors de la décroissance de certaines molécules d'eau excitées, sont traités de façon similaire. Cette étape de thermalisation utilise le modèle de Meesungnoen *et coll.* [15]. En outre, toujours au cours de cette étape, les molécules d'eau liquide excitées et ionisées durant l'étape « physique » subissent un réarrangement électronique pouvant conduire à leur désexcitation ou à leur dissociation. Les schémas de dissociation des molécules d'eau ainsi que les produits correspondants et leur rapport d'embranchement respectif sont présentés dans le *tableau I*.

Il n'existe toujours pas de valeurs consensuelles pour les probabilités de dissociation en raison de l'absence de données expérimentales. Ainsi, ces valeurs sont des paramètres libres dans Geant4-DNA qui peuvent être modifiés selon les besoins de l'utilisateur. Le placement des produits de dissociation est décrit dans [9].

### Étape chimique

Cette étape débute à la fin de l'étape « physico-chimique » qui fournit la répartition spatiale initiale des espèces chimiques formées. Son objectif est de donner le film des événements chimiques (réactions) provoqués par cette répartition initiale très hétérogène d'espèces chimiques, car localisées au niveau des traces d'ionisation, jusqu'à ce que le système chimique atteigne une distribution spatiale homogène. La durée de ce film est située entre 100 ns et 1  $\mu\text{s}$ . L'utilisateur du code pourra

alors visualiser le rendement de chaque espèce radiolytique au cours du temps. Deux approches sont adoptées dans Geant4-DNA pour obtenir ce résultat : l'approche « pas-à-pas », intrinsèquement disponible dans Geant4, et l'approche des « temps de réaction indépendants », qui est disponible depuis 2020 dans l'extension -DNA.

#### • L'approche pas-à-pas

Cette approche modélise le transport brownien des molécules à partir du modèle de Smoluchowski. Les espèces chimiques sont représentées par des objets ponctuels qui diffusent dans le milieu liquide supposé continu. Les réactions chimiques sont contrôlées par la diffusion : deux réactants interagissent lorsque leur séparation est inférieure au rayon de réaction, qui est calculé à partir de la constante de vitesse de la réaction. Les *tableaux II et III* présentent deux jeux de paramètres alternatifs décrivant les espèces chimiques prises en compte dans la simulation de la radiolyse, leur coefficient de diffusion, les réactions chimiques auxquelles ils peuvent participer, les constantes de vitesse et les rayons de réaction correspondants.

Ces données sont indispensables pour bien décrire la dynamique réactionnelle et le positionnement des espèces chimiques dans l'espace. Un écart de 10 % sur le calcul du rendement du radical hydroxyle a été constaté pour les simulations « pas-à-pas » en utilisant l'un ou l'autre ensemble de paramètres [16]. Ces paramètres, collectés à partir de la littérature, sont ainsi modifiables si nécessaire et sont assemblés dans Geant4-DNA dans deux « listes de chimie » (« G4EmDNAchemistry » et « G4EmDNAchemistry\_option1 ») que l'utilisateur peut sélectionner au choix.

#### • L'approche « IRT »

L'inconvénient principal de l'approche précédente est sa lenteur lorsque le nombre d'espèces radiolytiques devient élevé. Une approche alternative couramment utilisée est celle des temps de réaction indépendants (« IRT » en anglais [17-19]). Cette approche utilise un processus itératif où l'approximation des paires indépendantes est supposée simuler les temps de réaction entre toutes les paires possibles d'espèces réactives, comme si elles étaient isolées. Ensuite, la réalisation des réactions est effectuée une par une en commençant par les paires ayant les temps de réaction les plus courts. De cette façon, il n'est plus nécessaire de faire diffuser les espèces moléculaires et de calculer les réactions possibles entre les espèces à chaque étape. En collaboration avec J. Ramos-Mendez *et coll.*, dans le cadre des collaborations TOPAS-nBio [20] et Geant4-DNA, nous avons

Tableau II - Espèces radiolytiques et coefficients de diffusion (à 25 °C) disponibles dans les deux listes de chimie de Geant4-DNA (Geant4 version 10.6), d'après [15].

Espèce radiolytique	Coefficient de diffusion ( $10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ )	
	G4EmDNAchemistry	G4EmDNAchemistry_option1
$\text{e}_{\text{aq}}^-$	4,9	4,9
$\cdot\text{OH}$	2,8	2,2
$\text{H}^{\cdot}$	7,0	7,0
$\text{H}_3\text{O}^+$	9,0	9,46
$\text{H}_2$	5,0	4,8
$\text{OH}^-$	5,0	5,3
$\text{H}_2\text{O}_2$	1,4	2,3



Tableau III - Réactions chimiques, constantes de vitesse et rayons de réaction disponibles dans les deux listes de chimie de Geant4-DNA (Geant4 version 10.6), d'après [15].

Réaction	G4EmDNAChemistry		G4EmDNAChemistry_option1	
	Constante de vitesse de réaction ( $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ )	Rayon de réaction (nm)	Constante de vitesse de réaction ( $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ )	Rayon de réaction (nm)
$e_{\text{aq}}^- + e_{\text{aq}}^- \rightarrow \text{H}_2 + 2 \text{OH}^-$	0,5	0,13	0,636	0,17
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}^{\bullet} \rightarrow \text{H}_2 + \text{OH}^-$	2,65	0,29	2,5	0,28
$e_{\text{aq}}^- + \text{}^{\bullet}\text{OH} \rightarrow \text{OH}^-$	2,95	0,51	2,95	0,55
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^{\bullet}$	2,11	0,20	2,11	0,19
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^- + \text{}^{\bullet}\text{OH}$	1,41	0,30	1,10	0,20
$\text{}^{\bullet}\text{OH} + \text{}^{\bullet}\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	0,44	0,21	0,550	0,33
$\text{}^{\bullet}\text{OH} + \text{H}^{\bullet} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	1,44	0,19	1,55	0,22
$\text{H}^{\bullet} + \text{H}^{\bullet} \rightarrow \text{H}_2$	1,2	0,23	0,503	0,09
$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	14,3	1,35	11,3	1,01

Tableau IV - Espèces radiolytiques et coefficients de diffusion pris en compte dans la simulation de la radiolyse par l'approche IRT, d'après [21].

Espèce radiolytique	Coefficient de diffusion ( $10^9 \text{ nm}^2\text{s}^{-1}$ )
$\text{H}^{\bullet}$	7,0
$\text{}^{\bullet}\text{OH}$	2,2
$\text{H}_2\text{O}_2$	2,3
$\text{H}_2$	4,8
$e_{\text{aq}}^-$	4,9
$\text{H}_3\text{O}^+$	9,46
$\text{OH}^-$	5,3
$\text{O}_2$	2,4
$\text{O}_2^{\bullet -}$	1,75
$\text{HO}_2^{\bullet}$	2,3
$\text{HO}_2^-$	1,4
$\text{O}(\text{}^3\text{P})$	2,0
$\text{O}^{\bullet -}$	2,0
$\text{O}_3^{\bullet -}$	2,0
$\text{O}_3$	2,0

développé plusieurs prototypes de modélisation de la radiolyse de l'eau basés sur l'approche IRT. Dans cette nouvelle approche, quinze espèces radiolytiques sont prises en compte (tableau IV), ainsi que 72 réactions chimiques [21]. L'implémentation qui a été faite de cette approche permet également de distinguer les différents types de réactions, comme celles totalement ou partiellement contrôlées par la diffusion. L'approche IRT est désormais disponible dans Geant4 depuis 2020 [22].

À titre d'illustration, les figures 1 et 2 montrent la simulation du rendement radiolytique pour le radical hydroxyle dans un milieu d'eau liquide irradié par des électrons, en fonction du temps (figure 1, pour des électrons incidents de 1 MeV) et en fonction du TEL du faisceau (figure 2).

Pour le rendement radiolytique en fonction du temps (figure 1), les données expérimentales (symboles ouverts et ligne en tirets) [23-26] et les données simulées (symboles pleins) [27-29] permettent de déduire que la simulation Geant4-DNA de l'interaction d'un électron de 1 MeV (TEL faible) avec l'eau reproduit bien les variations à temps

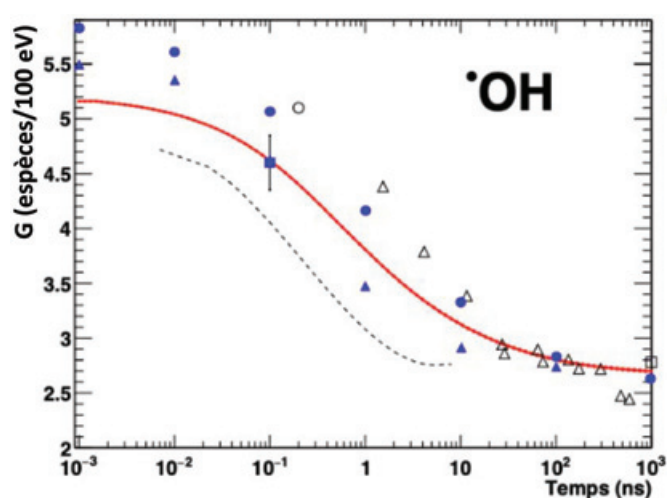


Figure 1 - Rendement radiolytique pour le radical hydroxyle dans un milieu d'eau liquide irradié par des électrons de 1 MeV en fonction du temps.

Données expérimentales (symboles ouverts et ligne en tirets) et données simulées (symboles pleins). Simulations Geant4-DNA : électrons de 1 MeV (ligne rouge -). Mesures : Elliot *et coll.* (carrés ouverts [23]), Bartels *et coll.* (cercles O [24]), LaVerne (triangles ouverts Δ [25]), Wang *et coll.* (ligne en tirets --- [26]). Simulations : LaVerne et Pimblott (triangles bleus ▲ [27]), Tomita *et coll.* (disques bleus ● [28]), Jay-Gerin et Ferradini (carrés pleins ■ [29]).

courts et les valeurs de rendements observés entre 100 ns et 1 μs.

Pour le rendement radiolytique de  $\text{}^{\bullet}\text{OH}$  en fonction du TEL (figure 2), les données expérimentales (cercles) [30] et les données simulées (carrés pleins) [15] montrent que le gain en temps de calcul varie d'un facteur 15 (à TEL élevé) à un facteur 1 000 (à TEL faible), par rapport à l'approche « pas-à-pas ».

Il faut cependant reconnaître que l'approche IRT, telle qu'initialement définie, ne permet plus de localiser dans l'espace les espèces radiolytiques au cours du temps. Cela peut représenter une approximation peu adaptée au calcul des temps de réaction avec les différents composants de la molécule d'ADN qui est bien localisée dans l'espace [31]. Ainsi, une nouvelle méthode de simulation basée sur l'approche IRT et qui prend en compte explicitement la position et la synchronisation des réactants pendant l'étape chimique a été récemment développée [32] ; elle sera disponible dans les futures versions de Geant4. Cette approche représente ainsi un compromis entre un temps de calcul plus court que celui de l'approche « pas-à-pas » (par ex. gain d'un facteur ~ 30 pour

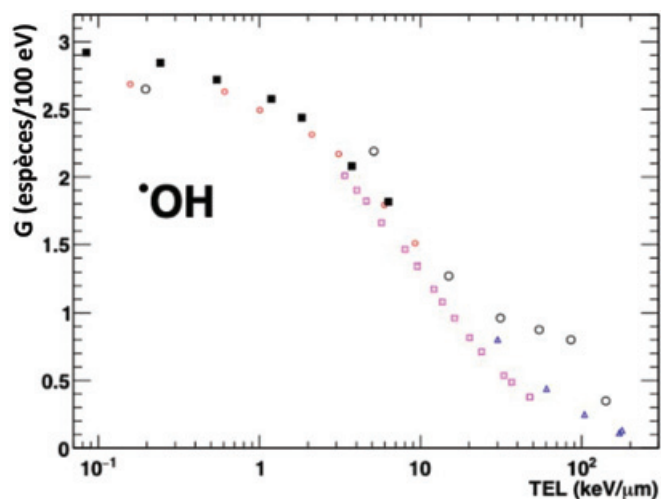


Figure 2 - Rendement radiolytique pour le radical hydroxyle dans un milieu d'eau liquide irradié par des électrons en fonction du TEL. Simulations Geant4-DNA : électrons (cercles rouges ○), protons (carrés roses □), alphas (triangles bleus △). Mesures : Burns *et coll.* (cercles noirs ○ [30]). Simulations : Shin *et coll.* (carrés pleins noirs ■ [15]).

les rendements radiolytiques à haut TEL) et une estimation fiable (moins de 10 % de variation par rapport à l'approche « pas-à-pas ») du nombre de dommages à l'ADN induits sur une fibre de chromatine.

### Exemples d'utilisation de Geant4-DNA

Un outil de simulation libre comme Geant4-DNA permet non seulement de faciliter l'accès à la simulation de l'interaction rayonnement-matière à une large communauté scientifique en touchant la recherche en radiothérapie, l'astrophysique, l'aérospatiale, mais aussi d'encourager et d'entretenir la poursuite de son développement et améliorations associées. Quelques études se sont ainsi intéressées à vérifier et valider la radiolyse de l'eau simulée par l'approche « pas-à-pas » de Geant4-DNA, par comparaison aux données de la littérature [15, 33] ou à l'aide d'expériences dédiées d'irradiation de plasmides [34]. La possibilité donnée de positionnement d'objet dans l'espace relativement aux trajectoires des particules ionisantes fait que Geant4-DNA a aussi été utilisé pour des applications variées dans un contexte de radiobiologie, de radioprotection : pour la prédiction de dommages indirects à l'ADN en combinaison avec la dynamique moléculaire [35], pour l'étude des effets des radiations sur des cellules neuronales [36-40], pour l'étude de la radiolyse en présence de nanoparticules métalliques [41], et surtout pour l'étude des effets précoces induits à l'ADN par combinaison de la radiolyse notamment avec des modèles géométriques de cibles biologiques [42], et également en présence d'oxygène moléculaire [43-44]. Les rendements des dommages comme les cassures simple ou double-brin d'ADN sont maintenant bien déterminés en fonction du type de rayonnement utilisé.

Du point de vue du développement logiciel, il faut aussi souligner que le code TOPAS-nBio peut être utilisé pour accéder aux fonctionnalités de Geant4-DNA, et en particulier à l'approche IRT pour la modélisation de la radiolyse [20]. D'autre part, l'amélioration des performances de ces codes passe aussi par leur déploiement sur d'autres plateformes que les processeurs réservés habituellement aux calculs, comme par exemple sur les accélérateurs graphiques (GPU) maintenant très utilisés pour le développement du « machine learning » et l'intelligence artificielle (IA) [45].

### En route vers Mars...

Nous avons brièvement présenté ici les fonctionnalités de modélisation de la radiolyse de l'eau de l'extension Geant4-DNA intégrée à l'outil de simulation Monte Carlo généraliste et ouvert Geant4. Il est possible de simuler la radiolyse de l'eau en utilisant une approche de type pas-à-pas ou l'approche alternative des temps de réaction indépendants. Cette deuxième approche, récemment implémentée, se révèle plus performante en temps de calcul et intègre un plus grand nombre d'espèces radiolytiques et de réactions chimiques que l'approche pas-à-pas. Ces fonctionnalités seront prochainement améliorées, notamment pour prendre en compte l'influence de la température du milieu ainsi que la présence d'espèces chimiques additionnelles dans le milieu irradié au démarrage de l'étape « chimique » (par ex. O<sub>2</sub> ou encore des capteurs de radicaux) ou bien pour être compatibles avec des applications en radiobiologie, améliorant ainsi le potentiel de modélisation de Geant4-DNA. L'amélioration constante de ce code de calcul pourrait amener rapidement à la modélisation des radioprotecteurs nécessaires aux spationautes soumis aux rayonnements cosmiques ionisants pendant les séjours en stations spatiales ou lors de futurs voyages sur Mars.

(1) <http://geant4-dna.org>

[1] H. Nikjoo *et al.*, Radiation track, DNA damage and response - a review, *Rep. Prog. Phys.*, **2016**, 79, 116601.

[2] H. Nikjoo, S. Uehara, D. Emfietzoglou, F. Cucinotta, Track-structure codes in radiation research, *Radiat. Meas.*, **2006**, 41, p. 1052-74.

[3] R. Hirayama *et al.*, Contributions of direct and indirect actions in cell killing by high-LET radiations, *Radiat. Res.*, **2009**, 171, p. 212-18.

[4] P.L. Olive, J.P. Banáth, The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells, *Nat. Protoc.*, **2006**, 1, p. 23-29.

[5] E.P. Rogakou, D.R. Pilch, A.H. Orr, V.S. Ivanova, W.M. Bonner, DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273, p. 5858-68.

[6] W. Friedland, M. Dingfelder, P. Kunderát, P. Jacob, Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC, *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, **2011**, 711, p. 28-40.

[7] S. Incerti *et al.*, The Geant4-DNA project, *Int. J. Model. Simul. Sci. Comput.*, **2010**, 01, p. 157-78.

[8] S. Incerti *et al.*, Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water, *Med. Phys.*, **2010**, 37, p. 4692-4708.

[9] M.A. Bernal *et al.*, Track structure modeling in liquid water: a review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit, *Phys. Med.*, **2015**, 31, p. 861-74.

[10] S. Incerti *et al.*, Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: a report from the Geant4-DNA project, *Med. Phys.*, **2018**, 45, p. e722-e739.

[11] M. Karamitros, Modeling radiation chemistry in the Geant4 toolkit, *Progr. Nucl. Sci. Technol.*, **2011**, 2, p. 503-08.

[12] M. Karamitros *et al.*, Diffusion-controlled reactions modeling in Geant4-DNA, *J. Comput. Phys.*, **2014**, 274, p. 841-82.

[13] O.V. Belov, M. Batmunkh, S. Incerti, O. Lkhagva, Radiation damage to neuronal cells: simulating the energy deposition and water radiolysis in a small neural network, *Phys. Med.*, **2016**, 32, p. 1510-20.

[14] S. Zein *et al.*, Microdosimetry in 3D realistic mitochondria phantoms: Geant4 Monte Carlo tracking of 250 keV photons in phantoms reconstructed from microscopic images, *Phys. Med.*, **2017**, 42, p. 7-12.

[15] W.-G. Shin *et al.*, Evaluation of the influence of physical and chemical parameters on water radiolysis simulations under MeV electron irradiation using Geant4-DNA, *J. Appl. Phys.*, **2019**, 126, 114301.

[16] J. Ramos-Méndez *et al.*, Monte Carlo simulation of chemistry following radiolysis with TOPAS-nBio, *Phys. Med. Biol.*, **2018**, 63, 105014.

[17] P. Clifford, N.J.B. Green, M.J. Oldfield, M.J. Pilling, S.M. Pimblott, Stochastic models of multi-species kinetics in radiation-induced spurs, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **1986**, 82, p. 2673-89.

[18] N.J.B. Green, M.J. Pilling, S.M. Pimblott, P. Clifford, Stochastic modeling of fast kinetics in a radiation track, *J. Phys. Chem.*, **1990**, 94, p. 251-58.

- [19] M. Karamitos *et al.*, Implementing the Independent Reaction Time method in Geant4 for radiation chemistry simulations, **2020**, arXiv:2006.14225 [physics.comp-ph].
- [20] J. Schuemann *et al.*, TOPAS-nBio: an extension to the TOPAS simulation toolkit for cellular and sub-cellular radiobiology, *Radiat. Res.*, **2018**, 191, p. 125-38.
- [21] I. Plante, L. Devroye, Considerations for the independent reaction times and step-by-step methods for radiation chemistry simulations, *Radiat. Phys. Chem.*, **2017**, 139, p. 157-72.
- [22] J. Ramos-Méndez *et al.*, Independent reaction times method in Geant4-DNA: implementation and performance, *Med. Phys.*, **2020**, 47, p. 5919-30.
- [23] A.J. Elliot, M.P. Chenier, D.C. Ouellette, Temperature dependence of *g* values for H<sub>2</sub>O and D<sub>2</sub>O irradiated with low linear energy transfer radiation, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1993**, 89, p. 1193-97.
- [24] D.M. Bartels, A.R. Cook, M. Mudaliar, C.D. Jonah, Spur decay of the solvated electron in picosecond radiolysis measured with time-correlated absorption spectroscopy, *J. Phys. Chem. A*, **2000**, 104, p. 1686-91.
- [25] J.A. LaVerne, OH radicals and oxidizing products in the gamma radiolysis of water, *Radiat. Res.*, **2000**, 153, p. 196-200.
- [26] F. Wang *et al.*, Time-dependent yield of the hydrated electron and the hydroxyl radical in D<sub>2</sub>O: a picosecond pulse radiolysis study, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2018**, 20, p. 15671-79.
- [27] J.A. LaVerne, S.M. Pimblott, Scavenger and time dependences of radicals and molecular products in the electron radiolysis of water: examination of experiments and models, *J. Phys. Chem.*, **1991**, 95, p. 3196-206.
- [28] H. Tomita, M. Kai, T. Kusama, A. Ito, Monte Carlo simulation of physicochemical processes of liquid water radiolysis, *Radiat. Environ. Biophys.*, **1997**, 36, p. 105-16.
- [29] J.-P. Jay-Gerin, C. Ferradini, A new estimate of the <sup>•</sup>OH radical yield at early times in the radiolysis of liquid water, *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, 317, p. 388-91.
- [30] W.G. Burns, R. May, G.V. Buxton, G.S. Wilkinson-Tough, Nanosecond proton pulse radiolysis of aqueous solutions. Part 2. Improved measurements and isotope effects, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **1981**, 77, p. 1543-51.
- [31] V.M. Bluett, N.J.B. Green, Competitive diffusion-influenced reaction of a reactive particle with two static sinks, *J. Phys. Chem. A*, **2006**, 110, p. 4738-52.
- [32] H.N. Tran *et al.*, Assessment of DNA damage with an adapted independent reaction time approach implemented in Geant4-DNA for the simulation of diffusion-controlled reactions between radio-induced reactive species and a chromatin fiber, *Med. Phys.*, **2021**, 48, p. 890-901.
- [33] D. Peukert *et al.*, Validation and investigation of reactive species yields of Geant4-DNA chemistry models, *Med. Phys.*, **2019**, 46, p. 983-98.
- [34] K. Pachnerová Brabcová *et al.*, Contribution of indirect effects to clustered damage in DNA irradiated with protons, *Radiat. Prot. Dosim.*, **2015**, 166, p. 44-48.
- [35] R.M. Abolfath, D.J. Carlson, Z.J. Chen, R. Nath, A molecular dynamics simulation of DNA damage induction by ionizing radiation, *Phys. Med. Biol.*, **2013**, 58, p. 7143-57.
- [36] M. Batmunkh, L. Bayarchimeg, O. Lkhagva, O. Belov, Cluster analysis of HZE particle tracks as applied to space radiobiology problems, *Phys. Part. Nuclei Lett.*, **2013**, 10, p. 854-59.
- [37] O.V. Belov, M. Batmunkh, S. Incerti, O. Lkhagva, Radiation damage to neuronal cells: simulating the energy deposition and water radiolysis in a small neural network, *Phys. Medica*, **2016**, 32, p. 1510-20.
- [38] L. Bayarchimeg, M. Batmunkh, O. Belov, O. Lkhagva, Simulation of radiation damage to neural cells with the Geant4-DNA toolkit, *EPJ Web Conf.*, **2018**, 173, 05005.
- [39] M. Batmunkh, A. Bugay, L. Bayarchimeg, O. Lkhagva, Radiation damage to nervous system: designing optimal models for realistic neuron morphology in hippocampus, *EPJ Web Conf.*, **2018**, 173, 05004.
- [40] L. Bayarchimeg, M. Batmunkh, A.N. Bugay, O. Lkhagva, Evaluation of radiation-induced damage in membrane ion channels and synaptic receptors, *Phys. Part. Nuclei Lett.*, **2019**, 16, p. 54-62.
- [41] H.N. Tran *et al.*, Geant4 Monte Carlo simulation of absorbed dose and radiolysis yields enhancement from a gold nanoparticle under MeV proton irradiation, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*, **2016**, 373, p. 126-39.
- [42] M. Mokari, M.H. Alamatsaz, H. Moeini, R. Taleei, A simulation approach for determining the spectrum of DNA damage induced by protons, *Phys. Med. Biol.*, **2018**, 63, 175003.
- [43] J.C. Forster, M.J.J. Douglass, W.M. Phillips, E. Bezak, Monte Carlo simulation of the oxygen effect in DNA damage induction by ionizing radiation, *Radiat. Res.*, **2018**, 190, p. 248-61.
- [44] J.C. Forster, M.J.J. Douglass, W.M. Phillips, E. Bezak, Stochastic multicellular modeling of x-ray irradiation, DNA damage induction, DNA free-end misrejoining and cell death, *Sci. Rep.*, **2019**, 9, 18888.
- [45] S. Okada, K. Murakami, S. Incerti, K. Amako, T. Sasaki, MPEXS-DNA, a new GPU-based Monte Carlo simulator for track structures and radiation chemistry at subcellular scale, *Med. Phys.*, **2019**, 46, p. 1483-500.

**Wook Geun SHIN**, postdoctorant<sup>1,2</sup>, **Hoang TRAN**, postdoctorant<sup>1,3</sup>, **José RAMOS-MÉNDEZ**, assistant researcher<sup>4</sup>, **Yann PERROT**, ingénieur chercheur<sup>3</sup>, **Gérard MONTAROU**, directeur de recherche émérite au CNRS<sup>5</sup>, **Ziad FRANCIS**, associée professeur<sup>6</sup>, **Gérard BALDACCHINO**, ingénieur chercheur<sup>7</sup>, **Bruce FADDEGON**, professeur<sup>4</sup>, **Carmen VILLAGRASA**, ingénieure chercheuse<sup>3</sup>, et **Sébastien INCERTI\***, directeur de recherche au CNRS<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Univ. Bordeaux, CNRS, CENBG, UMR 5797, F-33170, Gradignan, France.

<sup>2</sup>Department of Radiation Convergence Engineering, Yonsei University, 26493 Wonju, Korea.

<sup>3</sup>IRSN, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses, France.

<sup>4</sup>Department of Radiation Oncology, University of California San Francisco, San Francisco, California, 94143, USA.

<sup>5</sup>Université Clermont Auvergne, CNRS/IN2P3, F-63000 Clermont-Ferrand, France.

<sup>6</sup>Université Saint-Joseph, Faculté des Sciences, Département de Physique, Beyrouth, Liban.

<sup>7</sup>LIDYL, ERL9000 CEA/CNRS/Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette.

\* incerti@cenbg.in2p3.fr

RETROUVEZ  
la SF sur YouTube

Témoignages de chimistes  
vous emmène à la découverte du monde de la chimie dans toute sa richesse et sa diversité.

▶ Abonnez-vous !

# radiochimie et chimie sous rayonnement

## rayonnements ionisants et radioéléments

### Processus physico-chimiques induits par les rayonnements ionisants dans le milieu interstellaire

#### L'exemple des molécules carbonées de grande taille

**Résumé** Les interactions des rayonnements ionisants avec la matière interstellaire jouent un rôle important dans la physico-chimie du milieu interstellaire. Les processus induits dépendent du type, de l'énergie et de l'intensité du rayonnement, ainsi que de la nature de la cible, qui peut être une molécule ou une entité de plus grande taille (grain carboné ou silicaté, éventuellement recouvert d'un manteau de glace), ou encore une molécule en interaction avec un grain. Cet article porte sur la simulation des processus électronucléaires induits dans le cas de molécules carbonées de plusieurs dizaines d'atomes, et notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) qui contiendraient une fraction significative du carbone cosmique. Les aspects théoriques permettant de décrire un certain nombre de ces processus sont introduits, puis quelques mécanismes de réactivité unimoléculaire induite conduisant à l'isomérisation et/ou à la dissociation des HAP sont présentés.

**Mots-clés** Rayonnement ionisant, HAP, chimie quantique, dynamique électronique, dynamique moléculaire.

**Abstract** Physico-chemical processes induced by ionizing radiations in the interstellar medium: the example of large carbonaceous molecules

The interactions of ionizing radiations with interstellar matter are expected to play a crucial role in the physics and chemistry of the interstellar medium. The induced processes depend on the type, energy and intensity of the radiation and of the chemical nature of the target, that can be either a molecule or a larger entity (a carbonaceous or silicate grain potentially covered with an icy mantle), or a molecule interacting with a grain. This article addresses the simulation of induced electronic and nuclear processes in the case of carbonaceous molecules of several tens of atoms, and in particular polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), which may contain a significant fraction of cosmic carbon. Theoretical aspects developed to describe some of these mechanisms are introduced, and long timescale reactivity processes such as isomerisation and dissociation observed for PAHs are presented.

**Keywords** Ionizing radiation, PAH, quantum chemistry, nuclear and electronic dynamics.

Les processus physico-chimiques se produisant dans le milieu interstellaire (MIS) sont complexes et variés en raison de la diversité de ce milieu (voir [1-2] pour des revues sur la diversité du MIS et les recherches pour avancer dans sa compréhension). La matière dans le MIS peut être soumise à des rayonnements ionisants et des particules très énergétiques, de natures et énergies variables (voir *figure A* en annexe\*). Ces particules sont suffisamment énergétiques pour « pénétrer » la matière, exciter le nuage électronique des atomes et molécules du MIS et conduire à l'ionisation – d'où le nom de rayonnement ionisant. Les processus induits sont variés et dépendent du type et de l'énergie du rayonnement, ainsi que de la nature des cibles, qui peuvent être des molécules plus ou moins complexes, des grains, ou des molécules adsorbées sur des grains (*figure B\**). Des efforts sont déployés par les expérimentateurs et les théoriciens pour avancer dans la compréhension de ces processus. Nous allons dans cet article illustrer quelques aspects des études portant sur les effets des rayonnements ionisants les moins énergétiques, impliquant des processus électronucléaires, sur la matière carbonée interstellaire par des approches de dynamique moléculaire et électronique. Nous évoquerons les processus physico-chimiques mis en jeu, ainsi que les principes des méthodes utilisées pour les simuler à différentes échelles de temps. Nous détaillerons certains aspects théoriques et quelques exemples d'études de réactivité unimoléculaire – processus aux temps longs – pour des espèces carbonées de type hydrocarbure aromatique

polycyclique (HAP) présentes dans le MIS (pour une revue sur les études expérimentales et théoriques sur la dissociation des HAP d'intérêt astrophysique, voir [3]).

#### Quelles sont les sources de rayonnement ionisant dans le MIS ? Avec quelles cibles chimiques interagissent-ils ? Quels sont les effets attendus ?

Il existe différents types de rayonnement ionisant interagissant avec la matière interstellaire incluant le rayonnement cosmique (~ 100 MeV/ua), les vents stellaires (~ 1 MeV/ua) et les photons de haute énergie émis dans l'UV lointain.

Le rayonnement cosmique est constitué de particules chargées de haute énergie qui circulent dans le MIS. Il est principalement composé de noyaux atomiques de l'ensemble du tableau périodique, dominé en abondance par les protons et noyaux d'hélium, mais aussi d'ions plus lourds, moins abondants, interagissant plus fortement avec la matière. Il contient également des électrons, ainsi que des positrons et antiprotons en faible abondance. Les énergies de ces particules varient du keV à plus de  $10^{20}$  eV, mais la gamme d'énergie s'étendant typiquement du keV au GeV est celle où à la fois le flux de rayons cosmiques et le degré d'interaction avec les molécules et grains interstellaires dominant (voir *figure A\**).

Le vent stellaire est un flux de plasma constitué essentiellement de protons et d'électrons qui sont éjectés de la haute atmosphère des étoiles. Enfin, les photons les plus

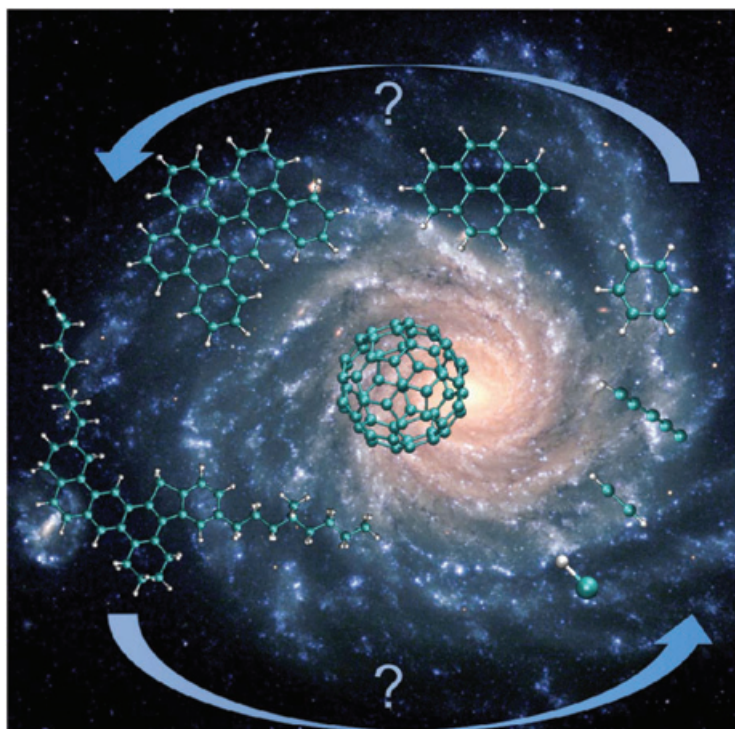


Figure 1 - Prototypes de structures carbonées présentes dans le milieu interstellaire (fullerènes, HAP, HAP possédant des chaînes aliphatiques, benzène, petites chaînes carbonées) et image de la grande galaxie spirale NGC 1232 (© ESO, [www.eso.org/public/france/images/eso9845d](http://www.eso.org/public/france/images/eso9845d)).

énergétiques (dans le spectre de l'UV lointain) parcourant le MIS sont émis par les étoiles massives, ou les étoiles jeunes et chaudes, très actives.

Les rayonnements ionisants agissent dans le milieu diffus (de densité typiquement équivalente à quelques atomes d'hydrogène par  $\text{cm}^3$ ), mais peuvent également pénétrer profondément dans les nuages moléculaires, régions les plus denses et les plus froides (de densité typiquement supérieure à 1 000 atomes ou molécules d'hydrogène par  $\text{cm}^3$ ) du MIS, là où d'autres rayonnements sont arrêtés en surface des nuages moléculaires. Les objets interagissant avec ce rayonnement peuvent être des espèces moléculaires ou des grains (silicatés ou carbonés) recouverts de glace d'eau, voire des espèces moléculaires adsorbées sur des glaces d'eau. Les rayonnements ionisants donnent lieu à une excitation du nuage électronique. Sous l'effet de l'interaction avec ce rayonnement, les électrons peuvent subir une excitation, et, dans le cas des composants les plus petits (molécules, très petits grains), éventuellement être éjectés de la matière, conduisant à de l'ionisation qui peut être multiple, voire à une explosion coulombienne. Ces processus électroniques, rapides (échelle de la femtoseconde) ont des conséquences à plus longue échelle de temps sur les noyaux, conduisant à de la réactivité chimique : processus de fragmentation, de radiolyse et modification des phases de la matière (figure B\*). Ce rayonnement est également responsable de la radiolyse des manteaux de glace interstellaire ; il peut induire des changements structuraux dans les solides (amorphisation des silicates interstellaires), et conduire à la pulvérisation (électronique) des surfaces des grains interstellaires. Ces derniers processus ne seront pas détaillés ici ; nous nous focaliserons en effet sur la description au niveau microscopique – structure électronique quantique et dynamique moléculaire et électronique – de l'impact des rayonnements ionisants les moins énergétiques (c'est-à-dire n'affectant pas les électrons de cœur) sur les molécules

carbonées de grande taille. Nous nous limiterons à la description des processus électroniques des couches externes mis en jeu, puis nous détaillerons les processus réactifs induits, isomérisation et dissociation, que nous avons mis en évidence pour un certain nombre de HAP.

### Sous quelle forme est la matière carbonée du MIS ?

Le carbone est le quatrième élément le plus abondant (0,5 % en pourcentage massique) dans la voie lactée après l'hydrogène (73,9 %), l'hélium (24 %) et l'oxygène (1 %). Une fraction importante de ce carbone cosmique est contenue dans des molécules carbonées de grande taille de structures variées – nanodiamants, fullerènes, HAP, agrégats carbonés et hydrogéné-carbonés amorphes – ainsi que dans des grains de poussière (voir [4] pour une revue à ce sujet). Notons que si une grande fraction du carbone cosmique (5-10 %) serait contenue dans une « population » de HAP [5], aucun HAP spécifique (taille, stœchiométrie, forme, état de charge...) n'a été identifié à ce jour. Certaines signatures sur les spectres d'émission infrarouge (IR) observés dans le MIS, apparaissant comme des bandes plus larges appelées « plateaux », pourraient être attribuées à la présence de grains plus amorphes (voir figure C\* [6]). Des grains de carbone amorphe hydrogénés sont également observés en absorption dans le milieu diffus [7]. Ces phases amorphes représentent probablement la majeure partie de l'abondance de la phase solide carbonée. Beaucoup d'interrogations demeurent sur la nature précise des molécules et grains carbonés présents dans le MIS, et les travaux collaboratifs entre astronomes, astrophysiciens, physico-chimistes expérimentateurs et théoriciens se poursuivent pour élucider la composition de la matière carbonée interstellaire. En outre, des questions se posent sur le lien entre ces différentes formes de la matière carbonée (voir figure 1). Les petites molécules se forment-elles par destruction des plus gros grains (processus « top-down » [8]), ou les systèmes de plus grande taille se forment-ils par des processus de nucléation/agrégation à partir des plus petits (processus « bottom-up » [9]) ? La contribution des rayonnements ionisants à ces processus n'est pas à exclure.

Les études des effets des rayonnements ionisants en laboratoire requièrent :

- Des dispositifs expérimentaux (grands instruments) dédiés permettant la production de particules très énergétiques qui pourront interagir avec l'échantillon d'intérêt. Le développement et la mise en œuvre de telles expériences représentent de vrais défis.

- Des approches théoriques capables de décrire les différents processus et échelles de temps mis en jeu pour les systèmes étudiés. Nous allons ci-après préciser et illustrer les processus électronucléaires et les échelles de temps mises en jeu suite à l'interaction de particules chargées très énergétiques – mais les moins énergétiques parmi l'ensemble des rayonnements ionisants émis dans le MIS – avec un système moléculaire. Puis nous expliciterons quelques principes de base des approches théoriques développées pour traiter l'évolution temporelle des électrons de valence et celle des noyaux atomiques, qui peuvent être couplées. Il faut souligner que les électrons de cœur peuvent aussi être excités, mais le traitement de ce type d'excitation requiert des approches spécifiques non traitées ici. Enfin, nous terminerons par des exemples d'études théoriques, en partie couplées à des études expérimentales, concernant les processus de réactivité unimoléculaire,

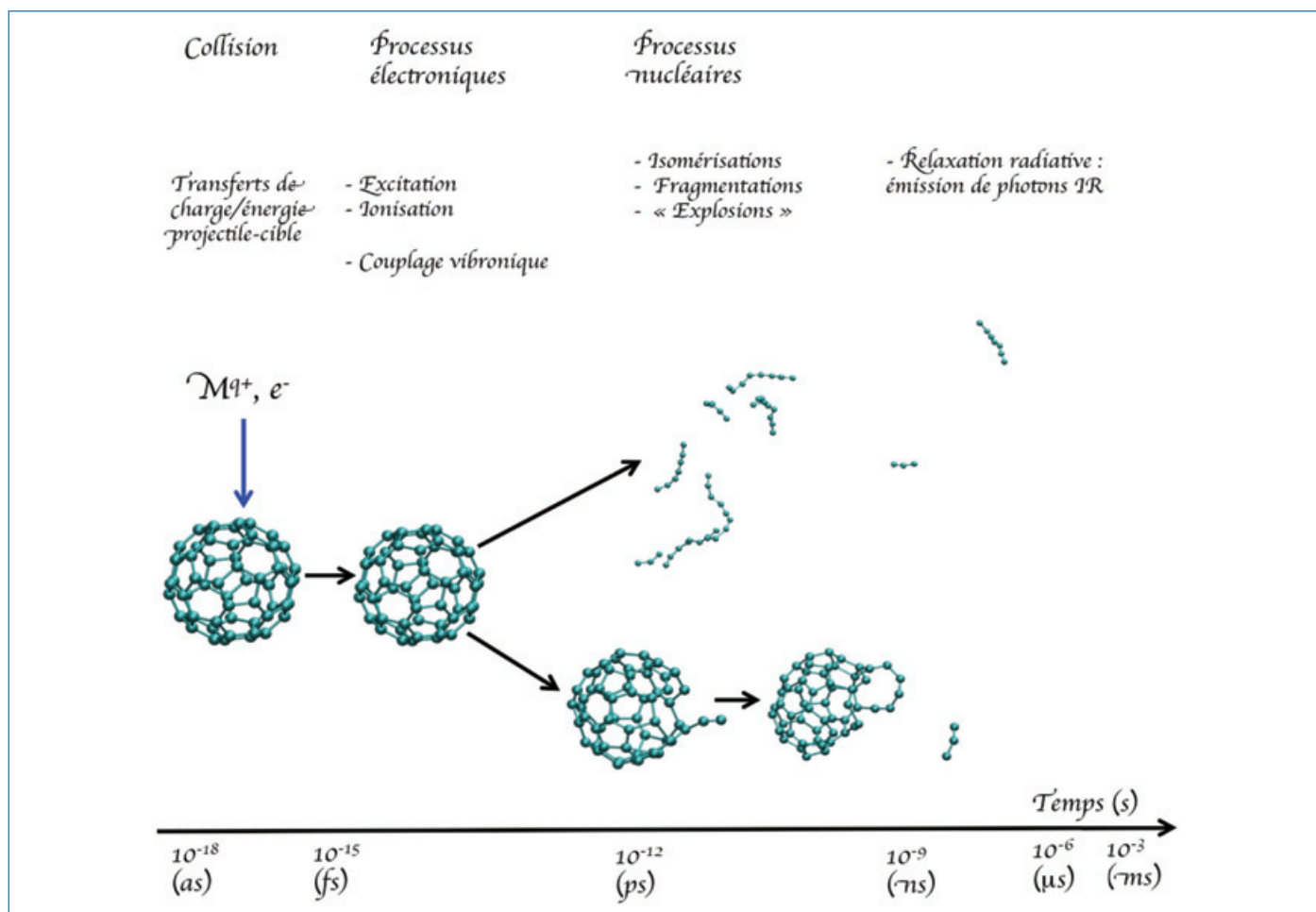


Figure 2 - Processus et échelles de temps typiques pour les molécules carbonées de grande taille (quelques dizaines d'atomes).

isomérisation et dissociation, induite par collision de particules énergétiques sur les HAP.

### Processus mis en jeu et échelles de temps

Cette section détaille les processus et les échelles de temps typiques relatives à une collision entre une particule et un système moléculaire isolé, illustré par l'exemple du buckminsterfullerène sur la figure 2.

- La collision, les transferts d'énergie et de charge du projectile vers le système, suivis d'ionisation, éventuellement multiple, se déroulent à l'échelle de l'attoseconde ( $10^{-18}$  s). Le système après la collision possède une quantité d'énergie interne dont la distribution est difficile à connaître précisément, mais dont le maximum se situe plusieurs ordres de grandeur en dessous de l'énergie du projectile. Par exemple, si l'on considère la collision d'un ion  $H^+$  accéléré avec une énergie de 100 keV avec une molécule de pyrène ( $C_{16}H_{10}$ ), la distribution en énergie reçue par cette molécule aurait un maximum localisé autour de 20 eV (figure 3).

- Comment se répartit ensuite cette énergie dans les degrés de liberté électroniques et nucléaires du système moléculaire ? Dans le cas des collisions les plus énergétiques, il y a excitation électronique [11]. La dynamique électronique est décrite par l'équation de Schrödinger dépendante du temps et le paquet d'onde électronique peut évoluer dans le temps à l'échelle de la femtoseconde ( $10^{-15}$  s).

- L'énergie électronique est ensuite transférée aux noyaux par couplage rovibronique : on peut considérer que les mouvements électroniques et nucléaires sont couplés dans

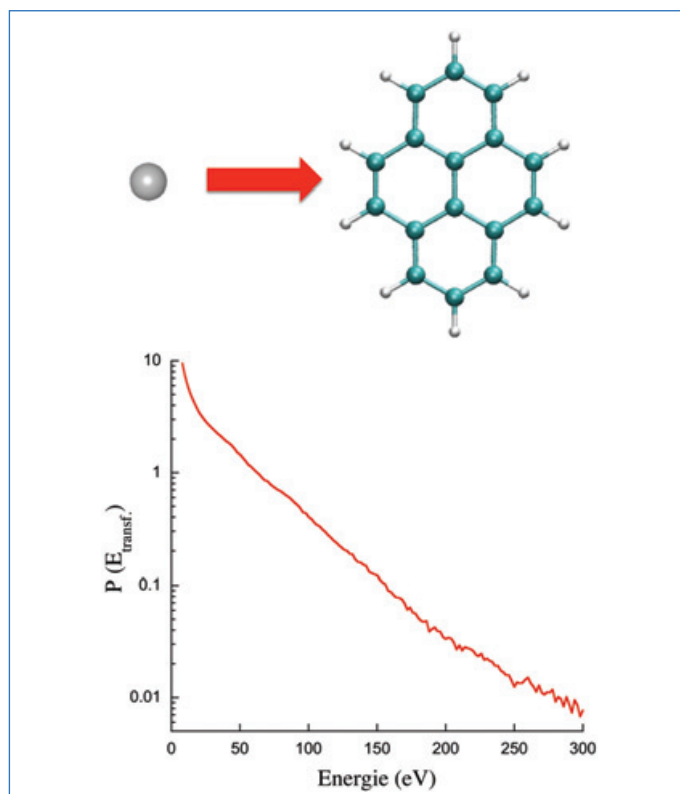


Figure 3 - Distribution de l'énergie (échelle logarithmique, en %) simulée à partir d'un modèle de collision atomistique [10] transférée aux molécules de pyrène après collision avec un proton accéléré avec une énergie de 100 keV. La distribution obtenue résulte des simulations de millions de collisions effectuées pour différents paramètres d'impact et différentes orientations de la molécule du pyrène par rapport à la trajectoire du projectile.

une fenêtre temporelle allant de la femtoseconde à la picoseconde ( $10^{-12}$  s). La résolution quantique du problème passe par des approches dites de « dynamique non adiabatique » dont les principes de base sont explicités ci-après. Le développement et les applications de ces approches représentent de véritables défis : une bonne description du spectre des états excités et du couplage entre les états est nécessaire pour avoir des résultats fiables. En pratique, le choix de la méthode de simulation est déterminé par la nature chimique et la taille du système considéré.

- Si l'on considère que toute l'énergie électronique est transférée sous forme d'énergie vibrationnelle au système par conversion interne (couplage rovibronique), le système étant isolé, plusieurs voies de relaxation de l'état électronique fondamental peuvent encore être envisagées : l'émission de photons IR qui ramène le système vers son état vibrationnel fondamental (ainsi, les bandes aromatiques infrarouges sont observées dans de nombreuses régions du MIS et attribuées à la population HAP [5]), et les réactions unimoléculaires d'isomérisation et de dissociation. Notons que si le système est adsorbé sur un grain, l'énergie peut être transférée efficacement à l'environnement.

La description de ces processus requiert des approches spécifiques pour chacun d'entre eux. La modélisation de la collision, du transfert de charge/d'énergie et de la multi-ionisation est un enjeu pour la physique moléculaire et la chimie théorique, mais elle ne fait pas l'objet de cet article.

### Quelques aspects de dynamiques électronique et nucléaire

La dynamique des systèmes atomiques et moléculaires requiert en principe la connaissance de l'évolution de la fonction d'onde du système  $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}, t)$  en fonction des coordonnées électroniques  $\mathbf{r} = \{r_i\}$ , nucléaires  $\mathbf{R} = \{R_A\}$ , et du temps, et donc la résolution de l'équation de Schrödinger dépendant du temps pour les noyaux et les électrons. Il est commode d'utiliser une représentation hiérarchisée dans laquelle la partie électronique de la fonction d'onde est déterminée pour des positions paramétriques des noyaux et la partie nucléaire est déterminée ensuite, comme dans l'approximation de Born-Oppenheimer (BO) qui définit des surfaces de potentiel adiabatiques en fonction des coordonnées  $\mathbf{R}$  sur lesquelles la dynamique des noyaux est étudiée (dynamique BOMD ou adiabatique). Une grande variété d'approches adaptées au nombre de degrés de liberté permet de décrire la structure électronique ; ces approches sont résumées dans l'encadré 1.

En ce qui concerne la dynamique électronucléaire, il existe un certain nombre de situations dans lesquelles l'approche BOMD n'est pas valable. En effet, les degrés de liberté électroniques et nucléaires peuvent être fortement couplés, en particulier dans la dynamique des états excités au voisinage de régions où deux surfaces de potentiel sont proches, comme les intersections coniques (régions de contact des surfaces de potentiel adiabatiques présentant une topologie conique, où les couplages nonadiabatiques sont grands et les transitions nonadiabatiques privilégiées). Des approches ont été développées afin de décrire ces couplages. Elles sont brièvement décrites dans l'encadré 2.

Si les approches DFT et TDDFT (encadré 1) permettent de simuler l'évolution dynamique de molécules relativement petites, lorsque les systèmes deviennent plus grands, même

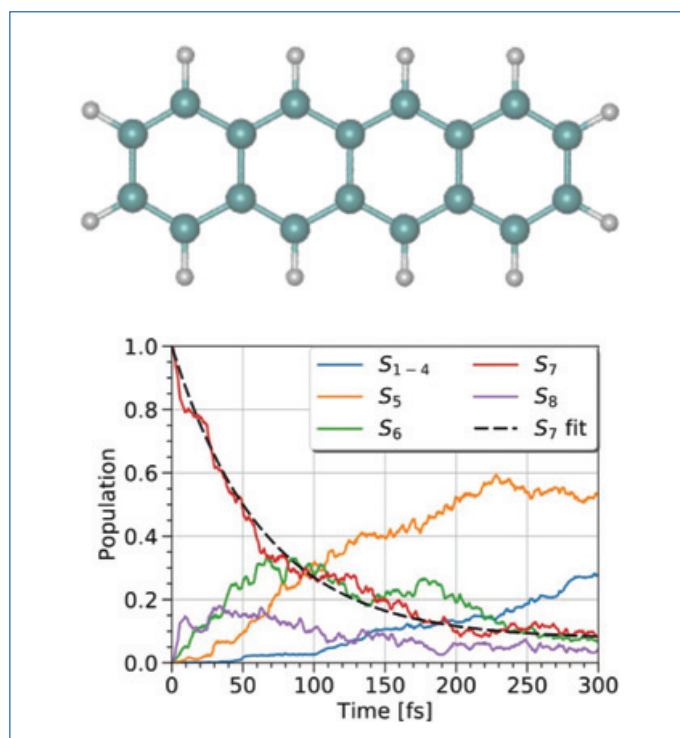


Figure 4 - Relaxation électronique de la molécule de tétracène initialement excitée dans son état le plus brillant «  $S_7$  » (7<sup>e</sup> état électronique excité singulet de spin) (adaptée de [27], avec permission des sociétés propriétaires de PCCP).

les calculs DFT se révèlent limités et ne permettent pas un échantillonnage statistiquement représentatif des conditions initiales et des temps de simulation suffisamment longs. Des approximations de la DFT ont été développées, en particulier la méthode DFTB (« density functional based tight binding ») qui repose sur l'utilisation d'une base minimale LCAO (« linear combination of atomic orbitals ») pour exprimer les orbitales et les éléments de matrice de l'hamiltonien Kohn-Sham, la négligence des termes à trois centres et plus, la paramétrisation des éléments de matrice à deux centres (voir [25] et sa bibliographie pour une revue sur le développement et les applications de la DFTB). La DFTB peut s'avérer de cent à mille fois plus rapide que la DFT. L'approche TDDFTB, le pendant de la TDDFT, a également été formulée [26] et des versions de dynamique de sauts de surfaces couplées électron-noyaux entre états TDDFTB ont été développées par différents groupes, permettant notamment l'étude de la relaxation des états excités des HAP linéaires (figure 4).

Finalement, bien qu'il ne soit pas exclu qu'après dépôt d'énergie, des processus de fragmentation directs ou indirects puissent intervenir dans les états excités, une approximation souvent admise est qu'après excitation, la relaxation électronique est rapide, et que le système se retrouve à l'état fondamental avec une redistribution vibrationnelle de l'excès d'énergie équirépartie sur l'ensemble des modes. La fragmentation statistique peut alors être étudiée par dynamique moléculaire sur l'état électronique fondamental. Ce type de dynamique est illustré ci-après pour l'étude de la dissociation des HAP d'intérêt astrophysique.

### Dynamique BOMD : isomérisations et dissociations de HAP

Les systèmes de type HAP de quelques dizaines d'atomes se retrouvent dans l'état fondamental (vibrationnellement

## Approches de structure/dynamique électronique

Afin de décrire la dynamique dans les états électroniques excités, les approches entièrement quantiques et *ab initio* avec fonctions d'onde électroniques et descriptions quantiques des noyaux sont en principe les plus précises mais très gourmandes en temps de calcul, et donc souvent encore réservées aux petits systèmes moléculaires. Le calcul des surfaces et propriétés électroniques peut être effectué avec des méthodes fondées sur l'interaction de configuration, telles que les méthodes CASSCF (« complete active space self consistent field »), RASSCF (« restricted active space self consistent field »), CASPT2 (« complete active space perturbation theory at the 2<sup>nd</sup> order »), méthode des fonctions de Green (ADC, « algebraic diagrammatic construction »), ou encore la théorie de la réponse dans le formalisme « coupled cluster ». Un certain nombre d'études par paquets d'ondes quantiques nucléaires ont ainsi été réalisées sur les systèmes carbonés, en particulier avec la méthode MCTDH (« multi-configurational time-dependent Hartree ») [12] pour la dynamique quantique des noyaux, parfois avec des modèles vibroniques paramétrés sur des calculs *ab initio*. La plupart se sont intéressées essentiellement à la relaxation des premiers états excités à travers les intersections coniques (voir par ex. [13]). Cependant, les progrès de ces méthodes ont récemment permis d'étudier la relaxation depuis des états électroniques situés environ 12 eV au-dessus de l'état fondamental dans des molécules de naphthalène et d'anthracène [14].

Depuis les années 1990, la méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'est imposée comme une méthode de choix pour le traitement du problème électronique dans les grands systèmes moléculaires ou dans les matériaux. Dans ce formalisme privilégiant la densité électronique totale  $\rho(\mathbf{r})$ , l'énergie électronique est une fonctionnelle de la densité  $E[\rho(\mathbf{r})]$ . La solution pratique s'obtient à partir de l'équation aux valeurs propres de l'hamiltonien de Kohn-Sham  $h^{KS}$ :

$$\left( -\frac{1}{2}\Delta + v_N(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d^3\mathbf{r}' + v_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \right) \varphi_k = \epsilon_k \varphi_k$$

qui doit être résolue de façon autocohérente pour obtenir les énergies  $\epsilon_k$  et les orbitales de Kohn-Sham  $\varphi_k$  qui déterminent la densité :

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_k |\varphi_k(\mathbf{r})|^2$$

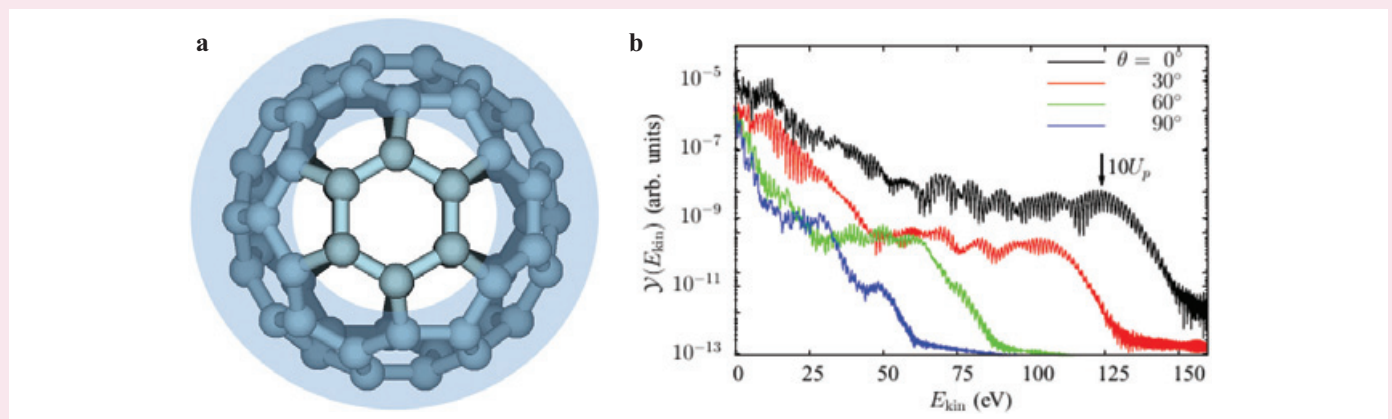
L'hamiltonien électronique de Kohn-Sham comprend l'énergie cinétique électronique, le potentiel  $v_N$  exercé par les noyaux sur le nuage électronique, le potentiel électronique coulombien et le potentiel d'échange-corrélation  $v_{xc}$ . Ce dernier potentiel dérive de la contribution d'échange-corrélation dans la fonctionnelle de l'énergie totale dont seules des approximations sont connues à l'heure actuelle. Cette méconnaissance limite l'universalité des approches DFT, caractérisées par une zoologie de fonctionnelles [15], dont les applications sont conditionnées par une étape préalable de validation sur des systèmes connus.

En supposant les noyaux fixes, la dynamique électronique peut être étudiée grâce à la résolution de l'équation de Kohn-Sham dépendant du temps (TDDFT) :

$$i\hbar \frac{\partial \varphi_k(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = (h^{KS}[\rho(\mathbf{r}, t)] + v_{ext}(\mathbf{r}, t)) \varphi_k(\mathbf{r}, t)$$

où  $v_{ext}$  est un potentiel extérieur perturbant le système.

À titre d'exemple de dynamique électronique sur un système carboné sous irradiation, nous pouvons mentionner les études de Gao *et coll.* [16] décrivant les mécanismes d'ionisation en champ laser intense du buckminsterfullerène  $C_{60}$  afin de caractériser les états d'ionisation atteints et de déterminer les spectres en énergie des électrons et leur dépendance angulaire. Il s'agit de processus qui ont lieu à des échelles de temps très courts (domaine de l'attoseconde) où seule la dynamique électronique est concernée. Seuls sont ici pris en compte les électrons de valence de  $C_{60}$ , les cœurs ioniques  $C^{4+}$  étant représentés par une densité positive continue en couche circumsphérique (modèle du jellium) (*figure*).



(a) Vue schématique de la densité de charges positive du jellium pour  $C_{60}$ . (b) Spectres de photoélectrons après excitation de  $C_{60}$  par une impulsion laser (énergie 1,36 eV ; largeur temporelle 24 fs ; intensité  $1,6 \times 10^{14} \text{ W/cm}^2$ ), en fonction de l'énergie des électrons émis et de leur direction (couleurs) (adaptée de [16], © AIP).

excité) après une centaine de fs typiquement. En partant de cette hypothèse, nous avons effectué des simulations BOMD « en vol » intensives. À l'instant  $t=0$ , le HAP possède une énergie interne sous forme vibrationnelle de plusieurs dizaines d'eV. L'objectif est d'obtenir des rapports de branchement de voies de dissociation et des comparaisons de cinétiques de dissociation pour des HAP de différentes

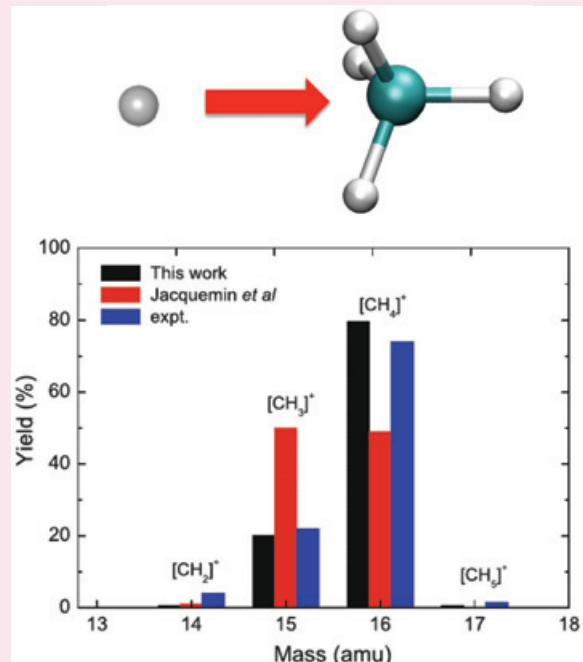
tailles pour différentes valeurs d'énergies internes. Les énergies typiques utilisées sont dans la gamme 20-40 eV, ce qui se situe autour du maximum de la distribution d'énergie transférée à une molécule de pyrène (*figure 3*). Ces travaux sont novateurs dans la mesure où l'on s'approche d'une statistique en prenant explicitement en compte la structure électronique. Ceci est possible grâce à l'approche DFTB



## Dynamique électronucléaire pour les systèmes à grand nombre de degrés de liberté

Pour ce qui est de la dynamique des noyaux dans les systèmes à grand nombre de degrés de liberté nucléaires et lorsque l'évolution porte le système loin des régions où l'approximation harmonique est valide (réactivité, fragmentation, multifragmentation), la dynamique quantique est souvent remplacée par l'approximation classique. Dans le cas de l'équation Kohn-Sham dépendant du temps, la dynamique des noyaux peut être décrite dans la formulation de Ehrenfest [17] :

$$M_A \frac{\partial^2 \mathbf{R}_A}{\partial t^2} = -\nabla_A E[\rho(\mathbf{r}, t)]$$



Population des canaux de fragmentation de CH<sub>4</sub> induite par collision avec des protons de 30 eV (adaptation par Dinh *et coll.* [19] d'après Gao *et coll.* [18] ; © AIP).

déterminant l'évolution des noyaux dans le potentiel moyen correspondant au paquet d'onde électronique à chaque instant. Ce type de dynamique permet de décrire l'évolution couplée des électrons et des noyaux. À titre d'illustration de l'application de cette approche, nous pouvons citer les travaux de Gao *et coll.* [18] qui ont simulé la fragmentation induite par la collision avec des protons de la molécule CH<sub>4</sub> et ont calculé les pertes d'énergie du proton et les probabilités des diverses voies de fragmentation. La figure illustre les différences entre une simulation adiabatique (BO) dans l'état fondamental et la prise en compte des processus adiabatiques étudiés dans le modèle de Ehrenfest. Cependant, les auteurs notent que la comparaison avec l'expérience reste insatisfaisante.

L'inconvénient principal de la dynamique de Ehrenfest est qu'elle ne fait intervenir la propagation que sur une surface de potentiel moyenne (unique pour chaque jeu de conditions initiales) qui ne correspond pas aux états stationnaires du système. Ce défaut existe pour des configurations compactes du système collisionnel, mais il est particulièrement crucial dans les zones de dissociation. La dynamique de Ehrenfest est en effet incapable de décrire correctement les voies ouvertes vers les canaux de fragmentation énergétiquement accessibles et le bilan cinétique attribué aux fragments peut se révéler sévèrement faussé. Certaines méthodes ont été proposées pour éliminer ces défauts [20-21].

D'autres théories de dynamique classique quantique développées dans le cadre de la fonctionnelle de la densité (DFT) pallient ce défaut. C'est le cas de la méthode TSH (« trajectory surface hopping ») de Tully [22] qui propage des trajectoires classiques sur les états adiabatiques, entrecoupées de sauts entre états. Les états électroniques excités adiabatiques du système peuvent être obtenus dans la théorie de la réponse linéaire de la fonctionnelle de la densité par transformée de Fourier (TDDFT) du dipôle associée à l'évolution temporelle

du paquet d'onde électronique dans les équations de la TDDFT [23]. Les surfaces de potentiel étant connues, la dynamique est propagée classiquement par morceau sur les surfaces excitées adiabatiques TDDFT. La probabilité de saut d'une trajectoire sur l'état *i* vers un état *j* pendant l'intervalle Δτ à un temps donné est déterminée par :

$$p_{i \rightarrow j} = \max\left[0, -2\Delta\tau \frac{\text{Re}(c_i^*(\tau)c_j(\tau))}{|c_i|^2} D_{ij}(\tau)\right]$$

où  $|c_i|$  est la population électronique d'un état *i* au cours de la propagation de la dynamique de Ehrenfest du paquet d'onde électronique entre deux sauts et  $D_{ij}$  le couplage non adiabatique entre les deux états le long de la trajectoire [24].

Notons que la dynamique de Ehrenfest et la dynamique TSH combinées à la TDDFT peuvent se propager « en vol », c'est-à-dire qu'elles ne présupposent pas le calcul et éventuellement la représentation analytique des surfaces de potentiels, des gradients et des couplages non adiabatiques qui sont déterminées au fil de la trajectoire. Elles favorisent des calculs sans a priori ni sur la forme des surfaces, ni sur la localisation des intersections coniques, ni sur les régions géométriquement explorées au long de la dynamique.

présentée ci-dessus. Une statistique impliquant des milliers de trajectoires de l'ordre de 100-500 ps peut être mise en œuvre, impliquant des calculs d'énergie et de gradient pour plusieurs centaines de millions de géométries. Pour une étude donnée, les conditions initiales diffèrent par la distribution initiale – aléatoire – de l'énergie vibrationnelle dans les différents modes de vibration<sup>(1)</sup>. Les pertes de H, H<sub>2</sub> et C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> sont observées, voies typiques d'une fragmentation « statistique » des HAP où l'énergie a le temps de se répartir selon une loi de Boltzmann dans les différents modes de vibration [28]. Nous avons mis en évidence que ces fragmentations sont souvent précédées de migrations d'hydrogène [29], ou de modifications du squelette carboné [30] affectant essentiellement les cycles les plus externes, conduisant notamment à la formation de cycles à 5 atomes de carbone. Nous avons ainsi

analysé des familles de réactions d'isomérisation observées dans le cas de HAP compacts dans différents états de charge telles que la formation de fonctions de type « fulvène » ou encore de chaînes éthyne libres [30]. Ces conclusions semblent également valables pour des HAP présentant des structures moins régulières comme le dibenzopyrène [31]. Les simulations BOMD/DFTB de la figure 5 montrent que l'isomère AL du cation dibenzopyrène, possédant initialement une énergie interne de 27 eV sous forme vibrationnelle, perd H, H<sub>2</sub> et C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> en 500 ps. Comme on le voit sur cette figure, ces fragmentations sont précédées par des isomérisations, migrations d'hydrogène, formations de chaînes hydrocarbonées latérales et de cycles à 5 atomes de carbone. Ce type d'approche permet la détermination de chemins de réaction « réels » au cours de la dynamique, sans a priori, quelle que soit

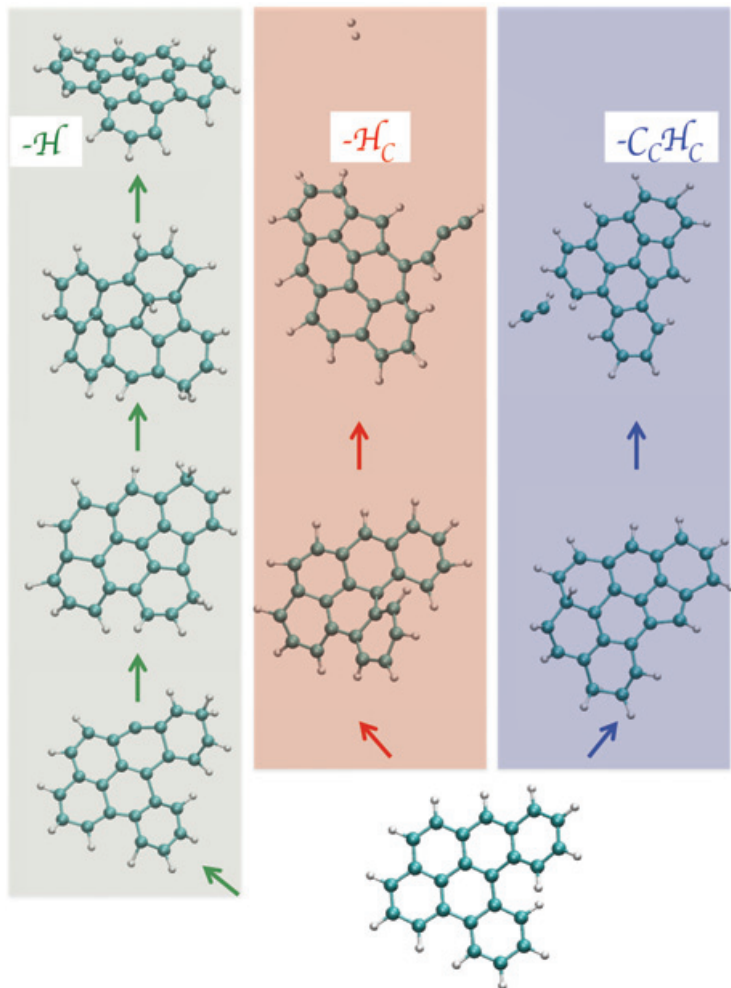


Figure 5 - Instantanés issus de trois trajectoires de 500 ps (choisies parmi une centaine de trajectoires) calculées avec l'approche BOMD/DFTB (pas de temps  $\delta t = 0,1$  fs) conduisant à la dissociation de l'isomère AL du cation dibenzopyrène selon les trois voies de fragmentation statistique majoritaires : perte de H (vert),  $H_2$  (rouge) et  $C_2H_2$  (bleu). L'énergie interne initiale est de 27 eV.

l'énergie, contrairement aux méthodes de calculs de chemins réactionnels, de moindre énergie, qui dans le cas de la réactivité des HAP peut se révéler une tâche ardue [32].

Les pertes de H,  $H_2$  et  $C_2H_2$  sont les fragments neutres formés lors d'apports d'énergie modérés. Lorsque l'apport d'énergie augmente, les systèmes peuvent « exploser » et conduire à la formation simultanée de petits fragments carbonés tels que ceux reportés sur la figure 6b.

Par les simulations BOMD/DFTB, n'importe quelle valeur d'énergie sous forme vibrationnelle peut être incorporée dans le système initial. Ainsi, afin de comparer nos résultats théoriques avec des résultats expérimentaux de collision d'une molécule de pyrène avec un proton d'une centaine de keV, nous avons effectué environ 1,5 milliard de simulations BOMD/DFTB de 500 ps où le cation pyrène, initialement dans son état fondamental, voit son énergie interne augmenter sous forme vibrationnelle selon la distribution représentée sur la figure 3. L'énergie est ensuite redistribuée dans tous les modes selon une statistique boltzmannienne puis il y a fragmentation si l'énergie est suffisante. La nature et la taille des fragments formés dépendent du temps et de l'énergie interne initiale (figure 6). Le spectre de masse calculé est comparé au spectre de masse expérimental obtenu suite à la collision d'une molécule de pyrène avec un proton d'une centaine de keV (figure 7). Les espèces détectées dans l'expérience peuvent être multi-chargées alors que les spectres simulés reproduisent uniquement les abondances des monocations. En prenant en compte ces différences inhérentes aux méthodes utilisées, l'accord expérience/théorie est cependant très satisfaisant. Cela signifie que l'hypothèse de notre modèle théorique – conversion interne (due aux couplages non adiabatique rovibroniques) rapide – est valable et que les surfaces de potentiel DFTB décrivant les espèces hydrogénocarbonées sont raisonnables [10].

L'approche utilisée dans les cas de HAP est généralisable à d'autres systèmes en raison de la transférabilité du paramétrage de la méthode DFTB, ce qui n'est pas toujours le cas des approches champ de force, moins coûteuses en termes de temps de calculs, où les interactions sont décrites par des potentiels analytiques. Ainsi, il sera intéressant par la suite d'appliquer ce type d'approches à d'autres systèmes d'intérêt

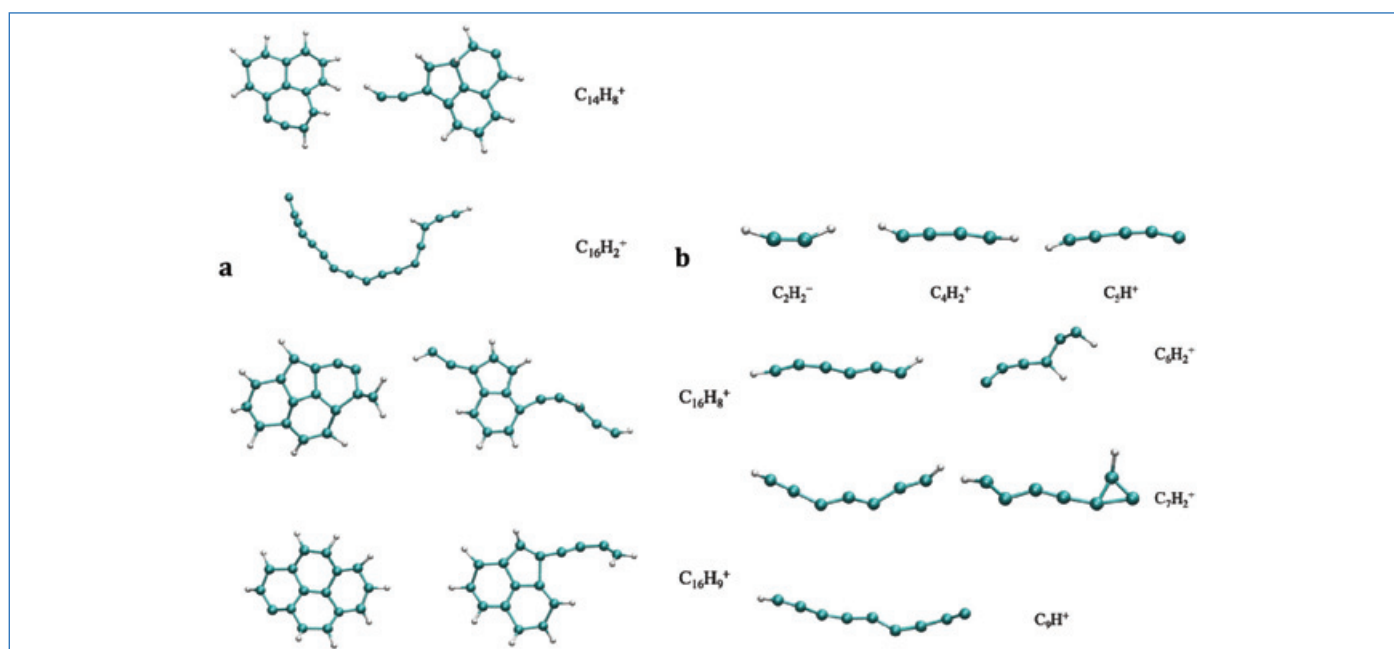


Figure 6 - Géométries des ions fragments issus de la dissociation du cation pyrène (simulations BOMD/DFTB extraites de [10]) : (a) aux énergies les plus basses et (b) aux énergies plus élevées tirées aléatoirement dans la distribution représentée sur la figure 3.

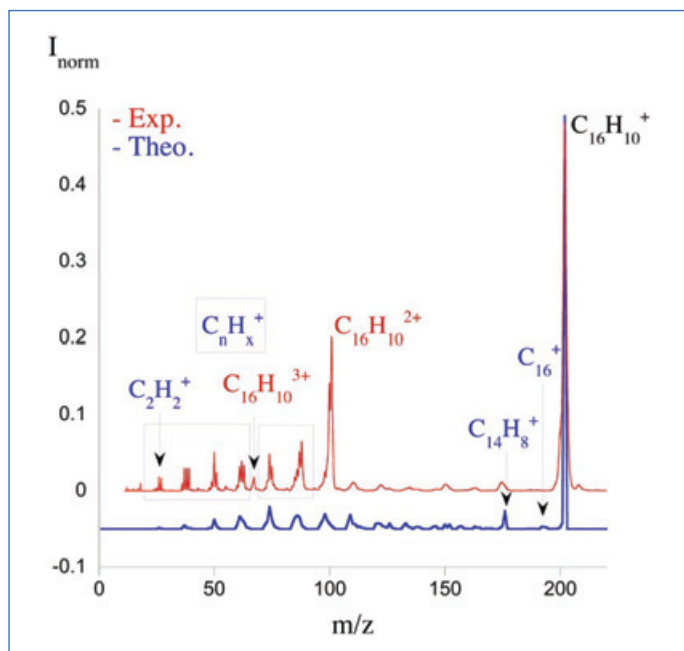


Figure 7 - Comparaison entre spectres de masse théorique (bleu) et expérimental (rouge) pour la dissociation du pyrène à « haute » énergie, normalisés par rapport à l'intensité totale pour l'ensemble des rapports masse-sur-charge  $m/z$  (adaptée de [10]).

astrophysique comme les molécules prébiotiques environnées, en interaction avec de la glace par exemple [33]. Cependant, l'hypothèse d'une conversion interne rapide et totale vers l'état fondamental n'est pas toujours vérifiée. De nombreux phénomènes aux plus courtes échelles de temps, notamment la population d'états électroniques « à transfert de charge », peuvent induire des fragmentations qu'une simple dynamique BOMD/DFTB ne peut pas décrire. Le développement de stratégies multi-échelles multi-méthodes couplant des approches de dynamique dans les états excités (Ehrenfest/TSH) pour décrire les processus aux temps courts et des approches de dynamique BOMD pour traiter les événements aux temps longs représente un enjeu de taille pour les méthodologues. La perspective ambitieuse est la description de l'ensemble des phénomènes temps court/temps long affectant les systèmes de grande taille et/ou environnés sous irradiation [33].

\* Annexe téléchargeable librement sur [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org) (page liée à cet article).

(1) Les simulations présentées dans cet article sont effectuées dans l'ensemble microcanonique (NVE). Notons que les simulations de dynamique moléculaire peuvent être effectuées dans différents ensembles, canonique (NVT), grand canonique ( $\mu$ VT) ou encore (NPT). Le choix de l'ensemble doit être adapté au problème traité.

[1] T. Chiavassa, F. Borget, J.-P. Aycard, E. Dartois, L. d'Hendecourt, La chimie des glaces interstellaires : à la recherche des molécules du vivant ?, *L'Act. Chim.*, **2005**, 283, p. 12-18.

[2] Dossier « Molécules interstellaires et photochimie dans l'espace », S. Leach, E. Amouyal (coord.), *L'Act. Chim.*, **2008**, 315.

[3] A. Simon, M. Rapacioli, Energetic processing of PAHs: isomerisation and dissociation, in *Chemical Modelling*, M. Springborg, J.-O. Joswig (eds), Royal Society of Chemistry, **2018**, p. 195-216.

[4] E. Dartois, Interstellar carbon dust, *J. Carbon Res.*, **2019**, 5, 80.

[5] A.G.G.M. Tielens, Interstellar polycyclic aromatic hydrocarbon molecules, *Annu. Rev. Astron. Astrophys.*, **2008**, 46, p. 289-337.

[6] C. Dubosq *et al.*, Mapping the structural diversity of  $C_{60}$  carbon clusters and their infrared spectra, *Astron. Astrophys.*, **2019**, 625, L11.

[7] D.A. Allen, D.T. Wickramasinghe, Diffuse interstellar absorption bands between 2.9 and 4.0  $\mu$ m, *Nature*, **1981**, 294, p. 239-40.

[8] A.P. Jones, Dust evolution, a global view: II. Top-down branching, nanoparticle fragmentation and the mystery of the diffuse interstellar band carriers, *R. Soc. Open Sci.*, **2016**, 3, 160223.

[9] P.W. Dunk *et al.*, Closed network growth of fullerenes, *Nat. Commun.*, **2012**, 3, 855.

[10] A. Simon *et al.*, Dissociation of polycyclic aromatic hydrocarbons at high energy: MD/DFTB simulations versus collision experiments. Fragmentation paths, energy distribution and internal conversion: test on the pyrene cation, *Theor. Chem. Acc.*, **2018**, 137, 106.

[11] M. Gatchell, H. Zettergren, Knockout driven reactions in complex molecules and their clusters, *J. Phys. B Atom. Mol. Opt. Phys.*, **2016**, 49, 162001.

[12] M.H. Beck *et al.*, The multiconfiguration time-dependent Hartree (MCTDH) method: a highly efficient algorithm for propagating wavepackets, *Phys. Rep.*, **2000**, 324, p. 1-105.

[13] A.M. Tokmachev, M. Boggio-Pasqua, M.J. Bearpark, M.A. Robb, Photostability via sloped conical intersections: a computational study of the pyrene radical cation, *J. Phys. Chem. A*, **2008**, 112, p. 10881-86.

[14] A. Marciniak *et al.*, XUV excitation followed by ultrafast non-adiabatic relaxation in PAH molecules as a femto-astrochemistry experiment, *Nat. Commun.*, **2015**, 6, 7909.

[15] K. Burke, Perspective on density functional theory, *J. Chem. Phys.*, **2012**, 136, 150901.

[16] C.-Z. Gao *et al.*, Strong-field effects in the photoemission spectrum of the  $C_{60}$  fullerene, *Phys. Rev. A*, **2016**, 93, 022506.

[17] P. Ehrenfest, Bemerkung über die angenäherte Gültigkeit der klassischen Mechanik innerhalb der Quantenmechanik, *Z. Phys.*, **1927**, 45, p. 455-57.

[18] C.-Z. Gao, J. Wang, F. Wang, F.-S. Zhang, Theoretical study on collision dynamics of  $H^+ + CH_4$  at low energies, *J. Chem. Phys.*, **2014**, 140, 054308.

[19] P.M. Dinh *et al.*, On the quantum description of irradiation dynamics in systems of biological relevance, in *Nanoscale Insights into Ion-Beam Cancer Therapy*, A.V. Solov'yov (ed.), Springer, **2017**, p. 277-309.

[20] V. Rizzi, T.N. Todorov, J.J. Kohanoff, A.A. Correa, Electron-phonon thermalization in a scalable method for real-time quantum dynamics, *Phys. Rev. B*, **2016**, 93, 024306.

[21] I. Janeček *et al.*, Postionization fragmentation of rare-gas trimers revisited with new theoretical approaches, *J. Chem. Phys.*, **2009**, 131, 114306.

[22] J.C. Tully, Molecular dynamics with electronic transitions, *J. Chem. Phys.*, **1990**, 93, 1061-71.

[23] M.E. Casida, Time-dependent density-functional theory for molecules and molecular solids, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **2009**, 914, p. 3-18.

[24] L. Stojanović *et al.*, Nonadiabatic dynamics of cycloparaphenylenes with TD-DFTB surface hopping, *J. Chem. Theory Comput.*, **2017**, 13, p. 5846-60.

[25] F. Spiegelman *et al.*, Density-functional tight-binding: basic concepts and applications to molecules and clusters, *Adv. Phys. X*, **2020**, 5, 1710252.

[26] T.A. Niehaus *et al.*, Tight-binding approach to time-dependent density-functional response theory, *Phys. Rev. B*, **2001**, 63, 085108.

[27] E. Posenitskiy, M. Rapacioli, B. Lepetit, D. Lemoine, F. Spiegelman, Non-adiabatic molecular dynamics investigation of the size dependence of the electronic relaxation in polyacenes, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2019**, 21, p. 12139-49.

[28] A. Simon, M. Rapacioli, G. Rouaut, G. Trinquier, F.X. Gadéa, Dissociation of polycyclic aromatic hydrocarbons: molecular dynamics studies, *Philos. Trans. R. Soc. Math. Phys. Eng. Sci.*, **2017**, 375, 20160195.

[29] G. Trinquier, A. Simon, M. Rapacioli, F.X. Gadéa, PAH chemistry at eV internal energies. 1. H-shifted isomers, *Mol. Astrophys.*, **2017**, 7, p. 27-36.

[30] G. Trinquier, A. Simon, M. Rapacioli, F.X. Gadéa, PAH chemistry at eV internal energies. 2. Ring alteration and dissociation, *Mol. Astrophys.*, **2017**, 7, p. 37-59.

[31] S. Rodriguez Castillo, A. Simon, C. Joblin, Investigating the importance of edge-structure in the loss of  $H/H_2$  of PAH cations: the case of dibenzopyrene isomers, *Int. J. Mass Spectrom.*, **2018**, 429, p. 189-97.

[32] E.A. Solano, P.M. Mayer, A complete map of the ion chemistry of the naphthalene radical cation? DFT and RRKM modeling of a complex potential energy surface, *J. Chem. Phys.*, **2015**, 143, 104305.

[33] ANR-19-CE29-0011, « Réactivité ultra rapide de biomolécules sous irradiation » (RUBI), coord. : A. de la Lande (LCP, Orsay).

**Aude SIMON**\*<sup>1</sup>, chargée de recherche, **Emmanuel DARTOIS**<sup>2</sup>, directeur de recherche, et **Fernand SPIEGELMAN**<sup>1</sup>, directeur de recherche émérite.

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie et Physique Quantiques (LCPQ), UMR 5626 CNRS, Université de Toulouse (UT3 Paul Sabatier), Fédération FERMI, Toulouse.

\*aude.simon@irsamc.ups-tlse.fr

<sup>2</sup>Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay (ISMO), UMR 8214, CNRS, Université Paris-Saclay, Orsay.

# radiochimie et chimie sous rayonnement

## rayonnements ionisants et radioéléments

### La radiochimie théorique

#### De l'interprétation à la prédiction des expériences

**Résumé** La radiochimie moléculaire se développe pour différents champs d'application, tels que la chimie fondamentale, l'environnement, la sûreté nucléaire ou encore la santé. Les calculs de structures électroniques ou de dynamique moléculaire permettent une compréhension fine des phénomènes physico-chimiques sous-jacents et s'ajoutent le plus souvent aux données expérimentales. Cet article présente des exemples récents de la communauté scientifique française, afin de montrer les enjeux et difficultés des études théoriques, ainsi que les principaux verrous à lever pour les prochaines années.

**Mots-clés** Radiochimie, théorie, méthodes, structure électronique, dynamique moléculaire.

**Abstract** Theoretical radiochemistry: from the interpretation to the prediction of experiments

Molecular radiochemistry is being developed for different fields of application, such as fundamental chemistry, environment, nuclear safety, and even health. Electronic structure and/or molecular dynamics calculations allow a detailed understanding of the underlying physico-chemical phenomena, and are most often added to experimental data. This article presents recent examples from the French scientific community to show the issues and difficulties of the theoretical studies, as well as the main challenges for the coming years.

**Keywords** Radiochemistry, theory, methods, electronic structure, molecular dynamics.

La radioactivité se cache dans de nombreux domaines d'application. La chimie de la matière nucléaire, ou radiochimie, se trouve donc naturellement aussi dans des champs d'application variés : chimie fondamentale, énergie nucléaire, santé... La communauté scientifique française de la radiochimie est disséminée dans différents organismes, parmi lesquels le CEA, le CNRS et les universités forment le cœur académique. La recherche en radiochimie moléculaire se développe au travers d'expériences souvent compliquées à mettre en œuvre (conditions de radioprotection, disponibilité des composés, cinétiques de désintégration, radiolyse...), voire impossibles à réaliser pour nombre de composés radioactifs. Bien que tous les éléments possèdent des isotopes instables, nous nous focaliserons ici sur les radioéléments qui ne présentent par définition aucun isotope stable (voir *figure 1*), en excluant les éléments superlourds ( $Z \geq 104$ ) pour lesquels les études de chimie demeurent marginales, et sans prendre en compte les effets des radiations ionisantes émises par ces mêmes éléments.

Tant pour des questions fondamentales que pour des questions à buts plus finalisés, il peut être nécessaire d'acquiescer une compréhension des phénomènes physico-chimiques à l'échelle moléculaire. Il en résulte un intérêt particulier pour la modélisation moléculaire, c'est-à-dire pour une « radiochimie théorique », applicable en amont, en parallèle ou a posteriori des expériences. Quel que soit le domaine d'application, des chimistes théoriciens et modélisateurs s'investissent pour utiliser leurs compétences disciplinaires et apporter leur éclairage sur des questions souvent pluridisciplinaires. Leurs outils : l'ensemble des méthodes de la chimie théorique et de la modélisation moléculaire, tout en prenant en compte certaines spécificités propres aux radioéléments lourds, qui rendent leurs simulations numériques particulièrement complexes et coûteuses en termes de temps de calcul, certaines nécessitant la puissance des dernières générations de supercalculateurs tels que ceux mis à disposition par GENCI (Grand Équipement National de Calcul Intensif).

On peut distinguer en première approche deux grands types de méthodes :

- Les méthodes statiques, qui ne font pas intervenir explicitement la variable temps ( $t$ ) dans leurs équations principales. C'est dans cette famille que l'on trouve toutes les méthodes standards de la « structure électronique », l'idée de ces méthodes étant de déterminer le nuage électronique quantique d'une molécule ou d'un solide, soit en travaillant sur la fonction d'onde (résolution numérique de l'équation de Schrödinger,  $H\Psi = E\Psi$ , ou de sa variante relativiste, l'équation de Dirac), soit sur la densité électronique (méthodes dites de la fonctionnelle de la densité). Cependant, l'intrication des effets de la relativité et des interactions électroniques complexifie l'application des méthodes de la chimie quantique aux radioéléments, en particulier pour les plus lourds en raison de leur grand nombre d'électrons de valence.

- Les méthodes dynamiques, qui font intervenir explicitement le temps, à partir des équations de la mécanique classique (propagation de la position des noyaux selon la seconde loi de Newton) ou quantique (équation maîtresse dépendante du temps pour les électrons et les noyaux). Dans le premier cas, cela suppose de déterminer le potentiel auquel est soumis chaque atome, ion ou molécule, à partir d'un champ de force (équations classiques) ou d'un calcul de structure électronique. Sachant qu'un champ de force peut être aussi déterminé à partir de calculs de la structure électronique, il est évident que des liens sont possibles entre les différentes échelles d'espace, de temps et de modélisation, c'est-à-dire qu'il y a une place pour l'approche « multi-échelle ».

L'objet de cet article, construit autour d'exemples choisis de radiochimie moléculaire, est d'illustrer le rôle prépondérant des calculs de la radiochimie théorique dans différents contextes, sans prétendre être exhaustif. Ces exemples récents ont été tirés des activités de recherche de la communauté académique française dédiée à cette thématique, permettant à la fois de dessiner les contours de la thématique et de faire un tour d'horizon de cette communauté.

1	1.0079																	2	4.0025																																												
1	H																	He																																													
	Hydrogène																	Hélium																																													
2	3 6.941	4 9.0122															5 10.811	6 12.011	7 14.007	8 15.999	9 18.998	10 20.180																																									
2	Li	Be															B	C	N	O	F	Ne																																									
	Lithium	Béryllium															Bore	Carbone	Azote	Oxygène	Fluor	Néon																																									
3	11 22.990	12 24.305															13 26.982	14 28.086	15 30.974	16 32.065	17 35.453	18 39.948																																									
3	Na	Mg															Al	Si	P	S	Cl	Ar																																									
	Sodium	Magnésium															Aluminium	Silicone	Phosphore	Soufre	Chlore	Argon																																									
4	19 39.098	20 40.078	21 44.956	22 47.867	23 50.942	24 51.996	25 54.938	26 55.845	27 58.933	28 58.693	29 63.546	30 65.39	31 69.723	32 72.64	33 74.922	34 78.96	35 79.904	36 83.8																																													
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr																																													
	Potassium	Calcium	Scandium	Titane	Vanadium	Chrome	Manganèse	Fer	Cobalt	Nickel	Cuivre	Zinc	Gallium	Germanium	Arsenic	Sélénium	Brome	Krypton																																													
5	37 85.468	38 87.62	39 88.906	40 91.224	41 92.906	42 95.94	43 96	44 101.07	45 102.91	46 106.42	47 107.87	48 112.41	49 114.82	50 118.71	51 121.76	52 127.6	53 126.9	54 131.29																																													
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe																																													
	Rubidium	Strontium	Yttrium	Zirconium	Niobium	Molybdène	Technétium	Ruthénium	Rhodium	Palladium	Argent	Cadmium	Indium	étain	Antimoine	Tellure	Iode	Xénon																																													
6	55 132.91	56 137.33	57-71	72 178.49	73 180.95	74 183.84	75 186.21	76 190.23	77 192.22	78 195.08	79 196.97	80 200.59	81 204.38	82 207.2	83 208.98	84 209	85 210	86 222																																													
6	Cs	Ba	La..	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn																																													
	Césium	Baryum	Lanthanides	Hafnium	Tantale	Tungstène	Rhénium	Osmium	Iridium	Platine	Or	Mercure	Thallium	Plomb	Bismuth	Polonium	Astato	Radon																																													
7	87 223	88 226	89-103	104 261	105 262	106 266	107 264	108 277	109 268	110 281	111 280	112 285	113 284	114 289	115 288	116 293	117 292	118 294																																													
7	Fr	Ra	Ac..	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Nh	Fl	Mc	Lv	Ts	Og																																													
	Francium	Radium	Actinides	Rutherfordium	Dubnium	Seaborgium	Bohrium	Hassium	Moscovium	Darmstadtium	Röntgenium	Copernicium	Nihonium	Flerovium	Moscovium	Livermorium	Tennesse	Oganesson																																													
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>57 138.91</td> <td>58 140.12</td> <td>59 140.91</td> <td>60 144.24</td> <td>61 145</td> <td>62 150.36</td> <td>63 151.96</td> <td>64 157.25</td> <td>65 158.93</td> <td>66 162.50</td> <td>67 164.93</td> <td>68 167.26</td> <td>69 168.93</td> <td>70 173.04</td> <td>71 174.97</td> </tr> <tr> <td>La</td> <td>Ce</td> <td>Pr</td> <td>Nd</td> <td>Pm</td> <td>Sm</td> <td>Eu</td> <td>Gd</td> <td>Tb</td> <td>Dy</td> <td>Ho</td> <td>Er</td> <td>Tm</td> <td>Yb</td> <td>Lu</td> </tr> <tr> <td>Lanthane</td> <td>Cérium</td> <td>Prasodyme</td> <td>Néodyme</td> <td>Prométhium</td> <td>Samarium</td> <td>Europium</td> <td>Gadolinium</td> <td>Terbium</td> <td>Dysprosium</td> <td>Holmium</td> <td>Erbium</td> <td>Thulium</td> <td>Ytterbium</td> <td>Lutécium</td> </tr> </tbody> </table>																		57 138.91	58 140.12	59 140.91	60 144.24	61 145	62 150.36	63 151.96	64 157.25	65 158.93	66 162.50	67 164.93	68 167.26	69 168.93	70 173.04	71 174.97	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	Lanthane	Cérium	Prasodyme	Néodyme	Prométhium	Samarium	Europium	Gadolinium	Terbium	Dysprosium	Holmium	Erbium	Thulium	Ytterbium	Lutécium
57 138.91	58 140.12	59 140.91	60 144.24	61 145	62 150.36	63 151.96	64 157.25	65 158.93	66 162.50	67 164.93	68 167.26	69 168.93	70 173.04	71 174.97																																																	
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu																																																	
Lanthane	Cérium	Prasodyme	Néodyme	Prométhium	Samarium	Europium	Gadolinium	Terbium	Dysprosium	Holmium	Erbium	Thulium	Ytterbium	Lutécium																																																	
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>89 227</td> <td>90 232.04</td> <td>91 231.04</td> <td>92 238.03</td> <td>93 237</td> <td>94 244</td> <td>95 243</td> <td>96 247</td> <td>97 247</td> <td>98 251</td> <td>99 252</td> <td>100 257</td> <td>101 258</td> <td>102 259</td> <td>103 262</td> </tr> <tr> <td>Ac</td> <td>Th</td> <td>Pa</td> <td>U</td> <td>Np</td> <td>Pu</td> <td>Am</td> <td>Cm</td> <td>Bk</td> <td>Cf</td> <td>Es</td> <td>Fm</td> <td>Md</td> <td>No</td> <td>Lr</td> </tr> <tr> <td>Actinium</td> <td>Thorium</td> <td>Protactinium</td> <td>Uranium</td> <td>Neptunium</td> <td>Plutonium</td> <td>Américium</td> <td>Curium</td> <td>Berkélium</td> <td>Californium</td> <td>Einsteinium</td> <td>Fermium</td> <td>Mendelevium</td> <td>Nobelium</td> <td>Lawrencium</td> </tr> </tbody> </table>																		89 227	90 232.04	91 231.04	92 238.03	93 237	94 244	95 243	96 247	97 247	98 251	99 252	100 257	101 258	102 259	103 262	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	Actinium	Thorium	Protactinium	Uranium	Neptunium	Plutonium	Américium	Curium	Berkélium	Californium	Einsteinium	Fermium	Mendelevium	Nobelium	Lawrencium
89 227	90 232.04	91 231.04	92 238.03	93 237	94 244	95 243	96 247	97 247	98 251	99 252	100 257	101 258	102 259	103 262																																																	
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr																																																	
Actinium	Thorium	Protactinium	Uranium	Neptunium	Plutonium	Américium	Curium	Berkélium	Californium	Einsteinium	Fermium	Mendelevium	Nobelium	Lawrencium																																																	

Figure 1 - Les radioéléments dans la classification périodique.

## Chimie fondamentale

La chimie fondamentale vise la compréhension, l'interprétation et la prédiction des phénomènes chimiques. Nous nous focaliserons ici sur certains aspects, comme l'identification de liaisons d'un nouveau type, la caractérisation de formes chimiques élémentaires et d'espèces nettement plus exotiques, ou encore mettre en rapport structures électroniques et propriétés physico-chimiques. Bien que la connaissance de la spéciation, c'est-à-dire de la nature des espèces prépondérantes et existantes selon les conditions expérimentales, puisse en faire partie, ce point sera spécifiquement développé dans le paragraphe suivant.

Depuis toujours, les chimistes cherchent à concevoir des systèmes avec des propriétés ciblées. Pour cela, il est nécessaire de construire une base de connaissances permettant de développer une intuition chimique, soit anticiper les liaisons chimiques qu'il est possible de former et les propriétés qui en résultent. Un enjeu majeur de la chimie fondamentale est donc la mise en évidence de liaisons nouvelles. Un exemple très récent concerne la chimie de l'astato ( $\text{At}$ ,  $Z = 85$ ) en solution. Cet élément s'étudie dans le régime des « ultra-traces », c'est-à-dire à des concentrations trop faibles pour permettre une caractérisation des entités moléculaires par les techniques standards de spectroscopie. L'interprétation des données nécessite de coupler des calculs aux données expérimentales pour conclure [1], voire de réaliser des modélisations pour définir des conditions expérimentales optimales pour les expériences [2]. Le tour de force le plus récent est la mise en évidence de toutes premières interactions par liaison halogène impliquant l'astato [3] ! Ces interactions, familières pour les halogènes plus légers, peuvent ainsi maintenant être mises à profit, notamment pour des applications en médecine nucléaire.

D'autres questions fondamentales peuvent émerger, toujours en solution, et même pour des espèces qui semblent des plus simples. Comment décrire par exemple la sphère

d'hydratation autour d'ions monoatomiques lourds tels que  $\text{Cf}^{3+}$  ( $Z = 98$ ) ? Outre des expériences de pointe en synchrotron, une étude théorique poussée incluant des approches statiques (simulations Monte-Carlo pour générer un ensemble de structures) a été indispensable pour trancher : huit molécules d'eau s'agrègent autour de cet ion, confirmant la contraction relativiste dans la série des actinides [4]. Autre enseignement et non des moindres : une vision statique à partir d'une seule structure moléculaire n'est pas toujours suffisante pour expliquer qualitativement les données.

La chimie des actinides n'est pas sans surprise. En particulier, les forts degrés d'oxydation peuvent être ou ne pas être accessibles d'un élément à son voisin immédiat dans la classification périodique. À partir d'expériences de spectrométrie de masse visant à mettre en évidence des ions à très courte durée de vie, certains degrés d'oxydation élevés étaient recherchés. Bien qu'il rende compte de l'essentiel des propriétés d'un métal, le degré d'oxydation est par essence non mesurable. Des calculs de la fonctionnelle de la densité ont ainsi pu montrer pour les espèces chimiques  $[\text{AnO}_3(\text{NO}_3)_2]^-$  ( $\text{An} = \text{U}$ ,  $\text{Np}$  et  $\text{Pu}$ ) que le degré d'oxydation +VII n'est atteignable que dans le cas du neptunium ( $\text{Np}$ ,  $Z = 93$ ) [5].

Il est bien entendu impossible de tout détailler ici, mais invivable de terminer ce paragraphe sans discuter encore des propriétés structurales, électroniques ou encore magnétiques de complexes d'actinides. Seuls les calculs théoriques peuvent être utilisés pour discriminer le rôle des effets relativistes, par exemple dans les complexes d'éléments du groupe V de la classification périodique, en particulier dans le cas du protactinium ( $\text{Pa}$ ,  $Z = 91$ ) [6]. Cet élément est en fait particulier dans la série des actinides, formant des agrégats moléculaires insolites (voir figure 2) : les modélisations révèlent un comportement intermédiaire entre celui du thorium, proche d'un métal de transition (rôle prépondérant des orbitales dites d), et celui de l'uranium, plus typique d'un actinide (rôle prépondérant des orbitales dites f) [7], bien que toutes

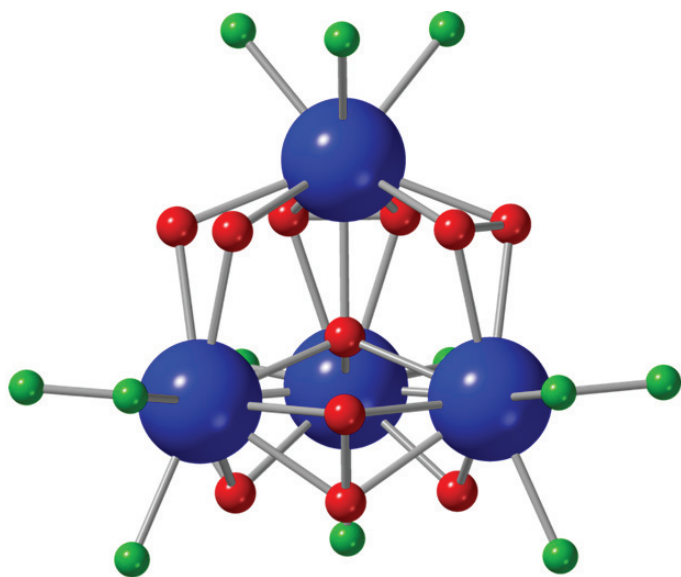


Figure 2 - Représentation de la structure moléculaire de l'agrégat  $[Pa_4O(O_2)_6F_{12}]^{2-}$ , impliquant quatre atomes de protactinium(V) [7].

les orbitales de valence puissent naturellement participer à une liaison donnée [8]. Enfin, les propriétés magnétiques non triviales des composés des actinides représentent un excellent terrain d'exercice des approches théoriques du magnétisme moléculaire. Il faut en effet modéliser les rôles du champ cristallin, des effets relativistes, des orbitales et fonctions d'onde pour comprendre les propriétés de tels systèmes [9-10].

### Spéciation des radioéléments en solution

La compréhension et la prédiction du comportement des radionucléides dans l'environnement ou chez les organismes vivants sont liées, à l'échelle moléculaire, à leur spéciation, c'est-à-dire leur(s) forme(s) chimique(s) spécifique(s) à un milieu donné, y compris les plus simples (solutions aqueuses en l'absence d'agents complexants). Du point de vue expérimental, de nombreuses techniques analytiques et spectroscopiques sont adaptées à la détection de traces. On peut citer les analyses par ionisation par électronébuliseur (ESI, « electro-spray ionization ») et la spectroscopie de fluorescence laser résolue dans le temps (TRLFS, « time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy »), qui permettent de déterminer les stœchiométries et les constantes de formation, ou encore les méthodes de spectroscopie de rayons X, plus quantitatives sur la coordination. Les méthodes de modélisation à l'échelle moléculaire sont une aide précieuse, car elles offrent non seulement des informations quantitatives sur la spéciation (coordination, géométrie, etc.), que l'on peut directement confronter aux données expérimentales, mais aussi et surtout, elles apportent un éclairage supplémentaire sur le comportement des radioéléments, ceci étant d'autant plus crucial lorsque la chimie d'un élément donné est méconnue. Concernant l'analyse du spectre d'absorption de rayons X « EXAFS » du technétium (Tc,  $Z = 43$ ) en milieu acide soufré, les calculs de chimie quantique ont ainsi confirmé la stœchiométrie la plus favorable, et surtout identifié l'isomère le plus stable, permettant de construire un modèle chimique explicatif de l'ensemble des données [11]. Les calculs théoriques peuvent simuler bien d'autres propriétés spectroscopiques telles qu'un spectre d'excitation UV-vis, parfois indispensables pour lever

toute ambiguïté relative à la spéciation/coordination. Dans le cas du polonium (Po,  $Z = 84$ ), c'est la comparaison des signatures spectrales issues de calculs quantiques relativistes [12] à celles mesurées, qui atteste les complexes  $[Po(OH)Cl_4]^-$  et  $[PoCl_6]^{2-}$  comme les formes prédominantes du polonium(IV) en solution d'acide chlorhydrique concentré. Dans le régime des ultra-traces, les expériences n'amènent que des informations parcellaires, comme les charges moléculaires, et peuvent parfois détecter des changements de spéciation. Il est alors indispensable de coupler la modélisation aux expériences, sans quoi le diagramme de Pourbaix (potentiel-pH) de l'astate, en milieu aqueux non complexant, n'aurait par exemple pas pu être établi [1, 13-14].

Au-delà des approches statiques, les simulations par dynamique moléculaire donnent les moyens de tenir compte de l'agitation thermique qui est indispensable pour une représentation pertinente des effets de solvation. Considérons la question des données de thermodynamique d'association des actinides avec les ions carbonates (constantes de complexation, enthalpies et entropies de complexation). Ces données sont indispensables à la prédiction du comportement des actinides dans l'environnement. Elles peuvent être obtenues avec la méthode expérimentale d'électrophorèse capillaire couplée à un spectromètre de masse (EC-ICP-MS). L'importante variation de l'entropie de complexation pour le complexe 1:3 du plutonium(V), en comparaison au complexe 1:2, a pu être rationalisée par un changement de coordination vers un mode monodentate du troisième ligand carbonate coordonné à l'actinide pentavalent, conformation évaluée comme la plus stable sur le temps court (3 picosecondes) de la simulation de dynamique quantique *ab initio* [15]. L'échelle de temps de ces « films moléculaires » est limitée par le coût de chaque calcul quantique (ici de la théorie de la fonctionnelle de la densité) réalisé à chaque pas de temps. Afin de réaliser des simulations sur une plus grande échelle de temps, il faut abandonner la description quantique d'une solution et accepter un niveau de représentation de la liaison chimique plus sommaire. L'utilisation d'une expression analytique de l'énergie d'interaction interatomique (champs de force) peut être élaborée sans empirisme, par ajustement sur des calculs quantiques précis. La spécificité des champs de force propres aux radioéléments lourds tient en l'importance des effets non additifs (polarisation, covalence partielle des liaisons métaux-ligands) qui complexifie les modèles et les simulations. Ces modèles permettent alors d'accéder à des données thermodynamiques, telles que les coefficients de diffusion, les énergies de solvation, comme récemment démontré dans le cas d'actinides tétravalents (thorium(IV)-berkélium(IV)) [16].

### Bases de données thermodynamiques pour la sûreté nucléaire

Que ce soit pour le fonctionnement et la sûreté du fonctionnement d'une centrale nucléaire, ou pour la gestion des déchets nucléaires, la thermodynamique joue un rôle tout à fait particulier. Elle permet de connaître l'état d'ordre de la matière (autrement dit les phases à l'équilibre), et la manière dont cet état évolue en fonction des variables d'état, par exemple la composition, la température, le pH, etc. Pour les radioéléments, les grandeurs thermodynamiques connues sont collectées dans des bases de données élaborées à l'échelle internationale. Cependant, ces bases sont perfectibles, car

elles présentent soit des lacunes pour certains composés ou certaines réactions chimiques, soit de fortes incertitudes sur certaines grandeurs thermodynamiques en raison des difficultés à les mesurer avec une grande précision (idéalement l'incertitude doit être inférieure à 1 kcal/mol pour des énergies libres/enthalpies de formation, ce qui correspond approximativement à un facteur 10 sur les constantes d'équilibre). Cette précision peut actuellement être atteinte avec les méthodes de la chimie quantique, en tout cas celles qui traitent avec la plus grande finesse des interactions électroniques (corrélation électronique, méthodes quantiques multi-références) et des effets de la relativité sur la densité électronique, ces deux composantes étant cruciales pour les radioéléments. C'est au prix de ce type de simulations coûteuses qu'ont pu être obtenues des données très fiables sur les composés volatils de ruthénium (Ru,  $Z = 44$ ) et de plutonium (Pu,  $Z = 94$ ) au cœur de la problématique de sûreté des centrales nucléaires [17-18]. Si la précision thermodynamique ne peut pas toujours être atteinte en valeur absolue, la modélisation systématique et cohérente d'une série de radioéléments ou complexes similaires permet d'obtenir des tendances fiables, autorisant à faire des prédictions par extrapolation. Par exemple, l'instabilité du cérium (Ce,  $Z = 58$ ) au degré d'oxydation +IV ne permet pas d'acquiescer simplement des données physico-chimiques. En attendant de nouveaux efforts expérimentaux, les calculs théoriques révèlent une forte similitude entre le cérium(IV) et le plutonium(IV) [19-20], suggérant de réviser le diagramme de Pourbaix de cet élément.

### Chimie séparative pour l'aval du cycle électronucléaire

Le grand enjeu en chimie pour les procédés industriels actuels et futurs de traitement du combustible irradié est la récupération du plus grand nombre d'actinides valorisables. L'extraction liquide-liquide est la voie privilégiée pour différencier et séparer des éléments aux propriétés parfois très proches. Le développement de systèmes extractants s'appuie sur une description fine des mécanismes d'extraction des actinides et des autres produits de fission à l'échelle moléculaire. Dans ce domaine, le couplage entre approches de chimie théorique (chimie quantique et dynamique moléculaire) et outils expérimentaux (spectroscopies vibrationnelles, UV-vis, d'absorption des rayons X, spectrométrie de masse ESI, diffusion de rayons X ou de neutrons aux petits angles...) utilisés

pour décrire la spéciation des radioéléments (décrite précédemment) est appliqué aux actinides et produits de fission en phase organique afin de préciser la nature des solutés extraits.

Pour des solutés aux propriétés physico-chimiques semblables, la séparation peut s'appuyer sur de légères différences de liaisons chimiques entre soluté et motif extractant. La connaissance de ces liaisons devient alors indispensable pour concevoir des systèmes extractants. C'est le cas de la séparation particulièrement délicate entre actinides(III) et lanthanides(III) qui repose sur des différences électroniques subtiles entre les liaisons chimiques formées avec les éléments 4f et 5f. La chimie quantique est alors le seul outil permettant de quantifier ces effets électroniques en fonction du soluté et du motif extractant, qui a été largement appliqué à ces systèmes [21-24].

Pour des ions de tailles différentes en solution (par exemple uranium(VI), plutonium(IV) et lanthanides(III)), le choix d'un système sélectif peut s'appuyer sur des différences structurales entre les complexes extraits en phase organique (le nombre et la nature des ligands ou contre-ions co-extraits peuvent varier et altérer la solubilisation de l'ion en phase organique). Pour développer un système extractant et comprendre ses mécanismes, il faut identifier a minima la composition et la géométrie de la première sphère de coordination des solutés extraits en phase organique. Cette sphère est particulièrement flexible pour les ions actinides et souvent impossible à déterminer expérimentalement. Les approches de chimie quantique sont utilisées afin d'aider à l'interprétation des spectres enregistrés et à extraire des données structurales précises de résultats expérimentaux complexes. Pour les phases organiques, comme pour la spéciation des ions en phase aqueuse, le couplage entre spectroscopie d'absorption X et chimie quantique a été particulièrement fructueux. Il a notamment été mis à profit pour identifier les complexes extraits dans des phases organiques de monoamides contenant du plutonium(IV) et de l'uranium(VI) [25-26]. Les extractants de type monoamides sont les plus prometteurs pour les procédés nucléaires futurs qui devront être capables de traiter des combustibles cinq à vingt fois plus riches en plutonium que ceux actuellement traités à l'usine de la Hague. Un changement de mécanisme d'extraction en fonction des conditions expérimentales et de la structure des monoamides a ainsi pu être identifié (voir *figure 3*). Ces informations sont cruciales pour optimiser et contrôler le procédé d'extraction.

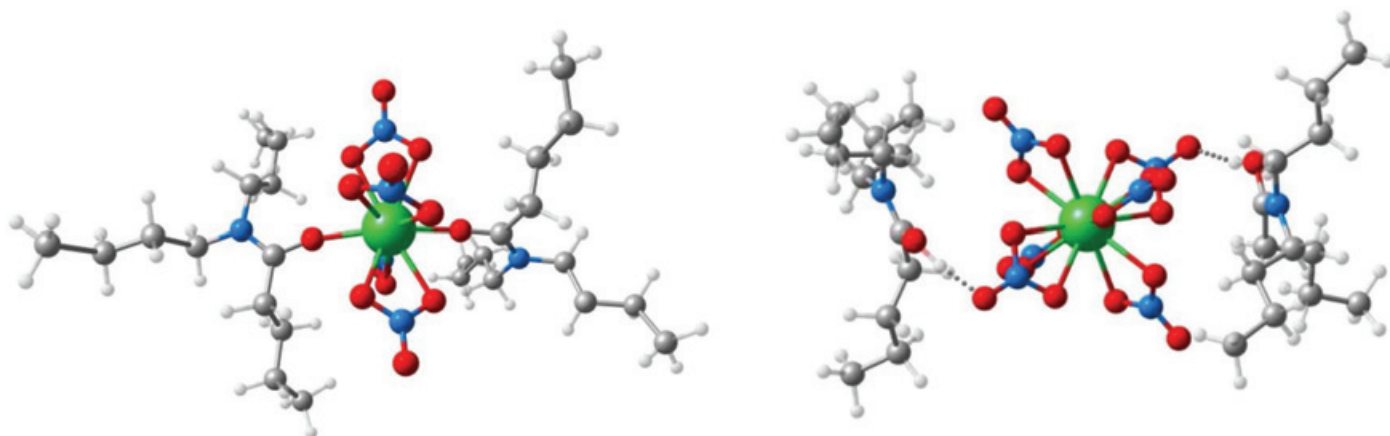


Figure 3 - Représentation des structures moléculaires de complexes de nitrate de plutonium(IV) extraits en phase organique par des monoamides [25].

Enfin, la capacité d'un système extractant à séparer des éléments peut être liée à des phénomènes d'association/agrégation en phase organique qui vont au-delà de la première sphère de coordination d'un soluté. Comme indiqué précédemment, les approches de dynamique moléculaire classique sont encore peu développées pour les actinides autres que l'uranium(VI), bien qu'indispensables pour décrire ces phénomènes d'agrégation et prendre en compte la polydispersité des espèces dans les phases organiques [27-28].

## Chimie pour la santé

La radiochimie contribue au domaine de la santé au travers de deux angles principaux : la séparation chimique et le radiomarquage. Dans le premier cas, il s'agit de séparer l'isotope radioactif (radioisotope), voulu et produit en cyclotron, des autres éléments présents à l'issue de l'irradiation : matériaux de départ (cible de l'irradiation) et produits secondaires. A priori, un niveau de connaissance minimum de la chimie des éléments à séparer est requis pour concevoir des protocoles de séparation chimique efficaces. Lorsqu'un élément de chimie peu connu est impliqué – par exemple lorsqu'il faut séparer le protactinium, déjà mentionné, de l'uranium et du thorium, ce dernier ayant des isotopes d'intérêt potentiel en thérapie –, les approches théoriques pourraient s'avérer être un atout de choix pour lever les verrous actuels. Pour l'instant, il s'agit d'une prospective, mais elle méritait d'être mentionnée ici.

Le radiomarquage est le fait d'associer à une (bio)molécule ou un composé donné un radioisotope pour permettre, soit de suivre l'évolution ou/et la fixation des molécules dans les organes d'un patient (domaine de l'imagerie), soit de détruire des amas de cellules malignes (domaine de la thérapie). Certains radioéléments présentent un fort potentiel pour des usages en radioimmunothérapie, le radioisotope d'intérêt devant être greffé à un « vecteur » biologique capable de cibler spécifiquement des cellules cancéreuses à détruire. Pour former un tel ensemble, on peut utiliser un agent chélatant bifonctionnel (ACB), présentant une première fonction chimique pour l'accroche du radioisotope, et d'autre part une seconde fonction chimique pour assurer le couplage avec l'agent biologique, par exemple un anticorps. Une fois transportées par le vecteur biologique jusqu'à la cible, les particules émises lors de la désintégration du radioisotope (particules alpha par exemple) tuent les cellules tumorales. Si le principe d'action semble séduisant, plusieurs limites existent. En particulier, la méconnaissance de la chimie des radioéléments rend difficile le choix d'agents chélatants adaptés. C'est typiquement le cas concernant les protocoles de radiothérapie développés pour l'astate-211, un isotope de l'astate. Les modélisations ont pu apporter plusieurs éléments explicatifs, confirmant que les liaisons At–B sont intrinsèquement plus stables que les liaisons At–C [29], en proposant un mécanisme oxydatif de déastatination (relargage *in vivo* d'astate libre à limiter le plus possible en thérapie) [30], ou encore une base de travail pour renforcer la liaison At–C [31]. Les calculs théoriques ne sont cependant pas restreints aux éléments les plus rares ; ils s'avèrent encore utiles pour rationaliser les modes de complexation d'éléments pour lesquels tout semblait connu ou presque, tels que le fer [32] ou le cuivre [33].

## Deux pistes d'avenir

La radiochimie moléculaire théorique s'est structurée autour de grandes questions scientifiques ou sociétales, et s'est développée ces deux dernières décennies sur le modèle « des calculs en aval et en parallèle des expériences ». Grâce à l'évolution des méthodes théoriques et de la puissance de calcul, des systèmes de plus en plus étendus, des propriétés de plus en plus précises peuvent ainsi être étudiées. Il demeure cependant des problématiques dont l'exploration avec les outils théoriques quantiques reste balbutiante, notamment les phénomènes de radiolyse (fragmentation de molécules du solvant ou de soluté induites par la radioactivité) et leurs conséquences, par exemple sur la spéciation [34-35].

Pour les prochaines années, deux pistes majeures émergent dans le champ des possibles : le guidage des expériences de radiochimie par la théorie, et la génération de champs de force polarisables pour l'ensemble des radioéléments, notamment les plus lourds. Ces deux pistes s'appuient sur de récentes preuves de concept, concernant l'astate [2, 36] ou les actinides [16]. Les prolonger impliquera des efforts méthodologiques conséquents et impactera le domaine de la radiochimie au sens large, c'est-à-dire en incluant aussi ses domaines d'application : santé, aval du cycle du combustible, sûreté nucléaire, environnement... La radiochimie théorique est une composante déjà devenue essentielle de la radiochimie et dont le rôle ne fait que grandir avec les développements de la chimie théorique et de la modélisation moléculaire.

- [1] D.-C. Sergentu *et al.*, Advances on the determination of the astatine Pourbaix diagram: predominance of  $\text{AtO}(\text{OH})_2^-$  over  $\text{At}^-$  in basic conditions, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, p. 2964-71.
- [2] N. Guo *et al.*, The heaviest possible ternary trihalogen species,  $\text{IAtBr}^-$ , evidenced in aqueous solution: an experimental performance driven by computations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, p. 15369-72.
- [3] N. Guo *et al.*, Experimental and computational evidence of halogen bonds involving astatine, *Nat. Chem.*, **2018**, *10*, p. 428-34.
- [4] E. Galbis *et al.*, Solving the hydration structure of the heaviest actinide aqua ion known: the californium(III) case, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, p. 3811-15.
- [5] P.D. Dau, R. Maurice, E. Renault, J.K. Gibson, Heptavalent neptunium in a gas-phase complex:  $(\text{Np}^{\text{VII}}\text{O}_3^+)(\text{NO}_3^-)_2$ , *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, p. 9830-37.
- [6] R.E. Wilson, S. De Sio, V. Vallet, Structural and electronic properties of fluoride complexes of  $\text{Nb}^{\text{V}}$ ,  $\text{Ta}^{\text{V}}$ , and  $\text{Pa}^{\text{V}}$ : the influence of relativistic effects on group V elements, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, *2016*, p. 5467-76.
- [7] R.E. Wilson, S. De Sio, V. Vallet, Protactinium and the intersection of actinide and transition metal chemistry, *Nat. Commun.*, **2018**, *9*, 622.
- [8] M.J. Polinski *et al.*, Unusual structure, bonding and properties in a californium borate, *Nat. Chem.*, **2014**, *6*, p. 387-92.
- [9] F. Gendron *et al.*, Magnetic properties and electronic structure of neptunyl(VI) complexes: wavefunctions, orbitals, and crystal-field models, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, p. 7994-8011.
- [10] M. Autillo *et al.*, Paramagnetism of aqueous actinide cations. Part II: theoretical aspects and new measurements on  $\text{An}(\text{IV})$ , *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, p. 12149-57.
- [11] M. Ferrier *et al.*, Speciation of technetium in sulfuric acid/hydrogen sulfide solutions, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, *2014*, p. 2046-52.
- [12] A. Stoianov, J. Champion, R. Maurice, UV-vis absorption spectroscopy of polonium(IV) chloride complexes: an electronic structure theory study, *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, p. 7036-43.
- [13] J. Champion *et al.*, Astatine standard redox potentials and speciation in acidic medium, *J. Phys. Chem. A*, **2010**, *114*, p. 576-82.
- [14] J. Champion *et al.*, Investigation of astatine(III) hydrolyzed species: experiments and relativistic calculations, *J. Phys. Chem. A*, **2013**, *117*, p. 1983-90.
- [15] J. Aupiais *et al.*, The  $\text{Np}^{\text{V}}$  and  $\text{Pu}^{\text{V}}$  carbonate systems: thermodynamics and coordination chemistry, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2020**, *2020*, p. 216-25.
- [16] E. Acher, M. Masella, V. Vallet, F. Réal, Properties of the tetravalent actinide series in aqueous phase from a microscopic simulation self-consistent engine, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2020**, *22*, p. 2343-50.



- [17] S. Kervazo, F. Réal, F. Virot, A. Severo Pereira Gomes, V. Vallet, Accurate predictions of volatile plutonium thermodynamic properties, *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, p. 14507-21.
- [18] F. Miradji *et al.*, Thermochemistry of ruthenium oxyhydroxide species and their impact on volatile speciations in severe nuclear accident conditions, *J. Phys. Chem. A*, **2016**, *120*, p. 606-14.
- [19] N.I. Banik *et al.*, First structural characterization of Pa(IV) in aqueous solution and quantum chemical investigations of the tetravalent actinides up to Bk(IV): the evidence of a curium break, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, p. 453-57.
- [20] R. Marsac *et al.*, Aqueous chemistry of Ce(IV): estimations using actinide analogues, *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, p. 13553-61.
- [21] M. Miguiditchian *et al.*, Thermodynamics of plutonium(III) and curium(II) complexation with a N-donor ligand, *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, p. 839-42.
- [22] D. Guillaumont, Quantum chemistry study of actinide(III) and lanthanide(III) complexes with tridentate nitrogen ligands, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, p. 6893-900.
- [23] D. Guillaumont, Actinide(III) and lanthanide(III) complexes with nitrogen ligands: counterions and ligand substituent effects on the metal-ligand bond, *J. Mol. Struct.-Theochem*, **2006**, *771*, p. 105-10.
- [24] M. Audras *et al.*, Structural characterization of Am(III)- and Pu(III)-DOTA complexes, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, p. 12248-59.
- [25] E. Acher *et al.*, Structures of plutonium(IV) and uranium(VI) with *N,N*-dialkyl amides from crystallography, X-ray absorption spectra, and theoretical calculations, *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, p. 5558-69.
- [26] E. Acher *et al.*, Inner to outer-sphere coordination of plutonium(IV) with *N,N*-dialkyl amide: influence of nitric acid, *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, p. 3812-15.
- [27] A. Paquet, O. Diat, L. Berthon, P. Guilbaud, Aggregation in organic phases after solvent extraction of uranyl nitrate: X-ray scattering and molecular dynamic simulations, *J. Mol. Liq.*, **2019**, *277*, p. 22-35.
- [28] M. Duval *et al.*,  $UO_2^{2+}$  structure in solvent extraction phases resolved at molecular and supramolecular scales: a combined molecular dynamics, EXAFS and SWAXS approach, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2019**, *21*, p. 7894-906.
- [29] T. Ayed *et al.*,  $^{211}At$ -labeled agents for alpha-immunotherapy: on the in vivo stability of astatine-agent bonds, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *116*, p. 156-64.
- [30] D. Teze *et al.*, Targeted radionuclide therapy with astatine-211: oxidative dehalogenation of astatobenzoate conjugates, *Sci. Rep.*, **2017**, *7*, 2579.
- [31] M. Amaouch, G. Montavon, N. Galland, J. Pilmé, What can tell the quantum chemical topology on carbon-astatine bonds?, *Mol. Phys.*, **2016**, *114*, p. 1326-33.
- [32] V. Corcé *et al.*, Polyaminoquinoline iron chelators for vectorization of antiproliferative agents: design, synthesis, and validation, *Bioconjugate Chem.*, **2012**, *23*, p. 1952-68.
- [33] E. Bodio *et al.*, Synthesis and characterization of a stable copper(I) complex for radiopharmaceutical applications, *ChemPlusChem*, **2014**, *79*, p. 1284-93.
- [34] M. Ghalei *et al.*, Speciation of technetium in carbonate media under helium ions and gamma radiation, *Radiochim. Acta*, **2019**, *107*, p. 105-13.
- [35] I. Denden *et al.*, Behavior of heptavalent technetium in concentrated triflic acid under alpha-irradiation: technetium-triflate complex characterized by X-ray absorption fine structure spectroscopy and DFT, *Radiochim. Acta*, **2017**, *105*, p. 135-40.
- [36] Y. Bouchafra, A. Shee, F. Réal, V. Vallet, A. Severo Pereira Gomes, Predictive simulations of ionization energies of solvated halide ions with relativistic embedded equation of motion coupled cluster theory, *Phys. Rev. Lett.*, **2018**, *121*, 266001.

**Rémi MAURICE**<sup>1\*</sup>, chargé de recherche, **Eléonor ACHER**<sup>2</sup>, chercheur, **Nicolas GALLAND**<sup>3</sup>, maître de conférences, **Dominique GUILLAUMONT**<sup>2\*</sup>, chercheuse, **Florent RÉAL**<sup>4</sup>, **Éric RENAULT**<sup>3</sup>, **Jérôme ROQUES**<sup>5</sup>, maîtres de conférences, **André SEVERO PEREIRA GOMES**<sup>4</sup>, chargé de recherche, **Bruno SIBERCHICOT**<sup>6-7</sup>, chercheur, et **Valérie VALLET**<sup>4\*</sup>, directrice de recherche.

<sup>1</sup>SUBATECH, UMR CNRS 6457, IN2P3/IMT Atlantique/Université de Nantes.

remi.maurice@subatech.in2p3.fr

<sup>2</sup>CEA, DES, ISEC, DMRC, Université de Montpellier, Marcoule, Bagnols sur Cèze.

dominique.guillaumont@cea.fr

<sup>3</sup>CEISAM, UMR CNRS 6230, Université de Nantes.

<sup>4</sup>PhLAM, UMR CNRS 8523, Université de Lille.

valerie.vallet@univ-lille.fr

<sup>5</sup>IJCLab, UMR CNRS 9012, IN2P3/Univ. Paris-Saclay/Univ. de Paris, Orsay.

<sup>6</sup>CEA, DAM, DIF, F-91297 Arpajon, France.

<sup>7</sup>Université Paris-Saclay, CEA, Laboratoire Matière en Conditions Extrêmes, F-91680 Bruyères-le-Châtel, France.



**Culture  
sciencesChimie**



**ENS**



MINISTÈRE  
DE L'ÉDUCATION  
NATIONALE, DE  
L'ENSEIGNEMENT  
SUPÉRIEUR ET DE  
LA RECHERCHE



Mis à disposition  
**CAPES et  
AGRÉGATION**  
aux épreuves orales

**Site de ressources en Chimie pour les enseignants**

Thèmes en lien avec les  
**PROGRAMMES  
D'ENSEIGNEMENT**  
Contenu validé par des  
**CHERCHEURS**

**Articles, Vidéos, Diaporamas**  
**AGENDA, ACTUALITÉS**  
événements, conférences, parutions  
scientifiques...

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>

### The HO<sup>•</sup> radical: friend or foe?

**Abstract** Free radicals levels are increased drastically in the human body by environmental stress, disturbing the delicate balance between free radical production and inbuilt antioxidant capabilities, resulting in widespread biological damage. Hydroxyl (HO<sup>•</sup>) radicals are the most reactive species formed, modifying the cell redox environment resulting in damage to DNA, proteins and lipids. Known for their damaging effects on living organisms, the HO<sup>•</sup> reactivity can be exploited in the fight that represents cancer treatment for example. This paper reviews the benefits vs damages of this species.

**Keywords** Free radicals, HO<sup>•</sup> radicals, oxidation stress, radiotherapy, ionizing radiation.

#### Résumé Les radicaux HO<sup>•</sup> : ami ou ennemi ?

Lors d'une exposition à un stress oxydant, la quantité de radicaux dans le corps humain croît considérablement et perturbe ainsi l'équilibre entre production et régulation, engendrant alors divers dommages oxydatifs. Parmi les espèces formées, les radicaux HO<sup>•</sup> sont les plus réactifs, susceptibles de dégrader autant l'ADN que des protéines et des lipides. La diversité des dommages créés est le reflet de la pluralité des pathologies qui en découlent. Pourtant, bien que souvent connu pour ses propriétés néfastes, HO<sup>•</sup> peut s'avérer être un allié de taille dans la lutte que représente le traitement du cancer par exemple. Cet article vise à examiner les avantages et les inconvénients que présente ce radical.

**Mots-clés** Radicaux libres, radicaux <sup>•</sup>OH, stress oxydant, radiothérapie, rayonnement ionisant.

From their controversial proposal of involvement in biological processes, to date, an increasing body of literature exists on the role of free radicals in pathology inducing reactions [1-4]. Free radicals – reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) – are produced *in vivo* as metabolic by-products and are essential in many biochemical reactions. They can be involved in normal cell regulation in which oxidants and redox status are important in signal transduction, in cellular responses to noxia, in defense against infectious agents and in the induction of mitogenic response [5-6]. However, ROS/RNS are highly reactive and can act as mediators to oxidative damage to biomolecules and cell organelles, affecting their biological activity. ROS that are involved in oxidative damage include superoxide anion (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), hydroperoxyl radical (HO<sub>2</sub><sup>•</sup>), hydroperoxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) and hydroxyl radical (HO<sup>•</sup>). Although H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is not a free radical, it can act as a reservoir for O<sub>2</sub><sup>•-</sup> and HO<sup>•</sup>. Among these, the HO<sup>•</sup> is by far the most damaging ROS as it can react with biomolecules at a diffusion-controlled rate, having a half-life of about 10<sup>-10</sup> s, causing indiscriminant and widespread cellular damages, that can lead to tissue injury and cell death. This latter property is exploited in radiation therapy for cancer treatments, as it can prevent cancerous cell proliferation and tumor development. This article reviews the sources of HO<sup>•</sup> and their chemistry, exploring the potential benefits vs deleterious effects they have in living organisms.

#### Sources of HO<sup>•</sup>

HO<sup>•</sup> are continuously produced in all mammalian systems as by-products of normal cellular metabolism after several monovalent reductions of O<sub>2</sub> (endogenous sources) and as a result of exposure to a wide range of external stimuli (exogenous sources).

#### Endogenous sources

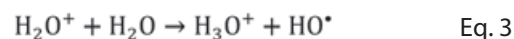
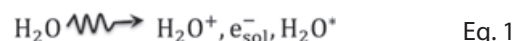
Even though oxygen is necessary for living aerobic organisms, high concentrations in tissues is detrimental because of

formation of oxy radicals *in vivo*. Biomolecules' reactions with O<sub>2</sub> are generally slow, but once initiated, they can form O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, involved in several chain reactions catalyzed by the addition of transition metals such as manganese, iron and copper ions (*insert 1*). Many cellular sources produce O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, and ultimately HO<sup>•</sup>, NADPH oxidase and mitochondria being the major ones.

#### Exogenous sources

In addition to the above processes, a variety of environmental agents – ultraviolet light, ionizing radiation, pesticides, carcinogenic metals (chromium, nickel, cobalt, arsenic), industrial solvents, fibrotic mineral dusts, atmospheric oxidants (ozone), tobacco smoke – can stimulate HO<sup>•</sup> production.

Exposure to ionizing radiation leads to the production of a range of free radicals and non-radical species from ionization of intracellular water. Excited water molecules formed after passage of ionizing radiation will rapidly undergo hemolytic fission to produce HO<sup>•</sup>, while H<sub>2</sub>O<sup>+</sup> will react, forming at its turn HO<sup>•</sup>. Hydrated electrons are powerful reductants that in the presence of O<sub>2</sub> can form O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, which at their turn form H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and HO<sup>•</sup>:

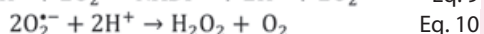
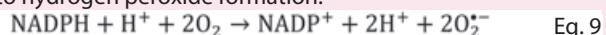


Upon exposure to non-ionizing radiation such as ultraviolet light (100-400 nm), certain molecules, called photosensitizers<sup>(1)</sup>, can be brought into an excited state (*figure 1*). They rapidly convert into an excited triplet state and transfer energy to an adjacent O<sub>2</sub> molecule, while the photosensitizer returns to its ground state. O<sub>2</sub> can either convert to a singlet state, generating type I reactions in the living organisms, or it can produce HO<sup>•</sup> and O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, generating type II reactions that are responsible for damage in photochemical systems. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is for example photoreactive, its exposition to light or laser radiation generating HO<sup>•</sup>; this radical production being proportional to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> concentration and irradiation time.

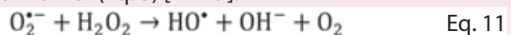
### Insert 1:

#### HO<sup>•</sup> production via Haber-Weiss and Fenton reaction

In immunological responses and cell signaling, a key role is played by the activation of NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidase, generating O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, which through dismutation leads to hydrogen peroxide formation:



This radical is rather unreactive directly, but through the Haber-Weiss reaction forms HO<sup>•</sup> (Eq. 3) [27-29].



Redox-active iron ions found in various proteins, can act as catalyst for HO<sup>•</sup> production via Fenton chemistry [30]:

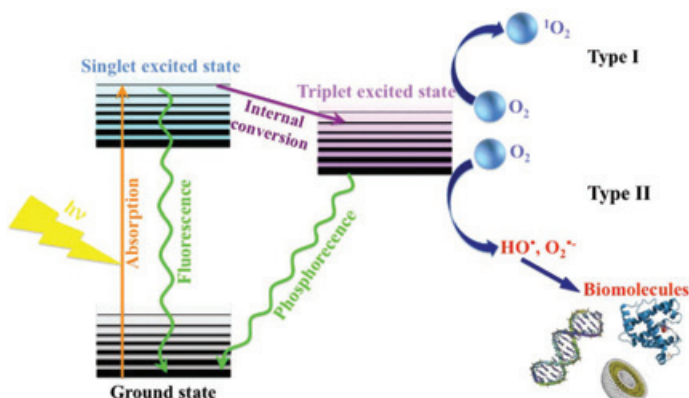
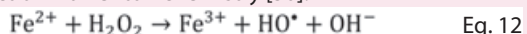
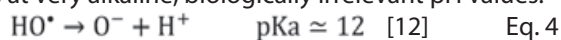


Figure 1 - HO<sup>•</sup> production by photosensitization.

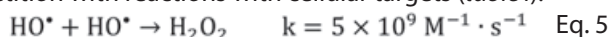
#### Chemical behavior of HO<sup>•</sup>

HO<sup>•</sup> are the most reactive oxygen radicals known, with a standard reduction potential of E<sub>HO<sup>•</sup>/H<sub>2</sub>O</sub> = 2.31 V vs NHE [7], therefore capable of oxidizing nearly all targets with reaction rate constants near the diffusion limit (10<sup>9</sup>-10<sup>10</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>). Some second order reaction rate constants for HO<sup>•</sup> reactions are listed in table 1.

*In vivo*, the diffusion distance of HO<sup>•</sup> was estimated to be ~ 3 nm [10], about the average diameter of a protein. Therefore, HO<sup>•</sup> radicals react only at their generation site, making most HO<sup>•</sup> damage local environment-specific [2, 11]. HO<sup>•</sup> ionizes at very alkaline, biologically irrelevant pH values:

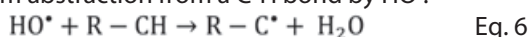


Recombination of HO<sup>•</sup> is very rapid and can occur in ionization clusters (spurs) during pure water radiolysis, but *in vivo*, it is in competition with reactions with cellular targets (table 1):



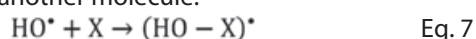
There are three main types of reactions, that HO<sup>•</sup> can undergo: hydrogen abstraction, addition and electron transfer. These reactions are usually initiators of oxidations in proteins and lipids or DNA bases, leading to degradation of these compounds.

Hydrogen atom abstraction from a C-H bond by HO<sup>•</sup>:



Alpha-H abstraction reactions by HO<sup>•</sup> from any amino acids to form an alkyl radical derivative are one mechanisms of protein oxidation. H abstraction reactions can also occur on N-H and S-H bonds leading to reactive N- or S-centered free radicals.

HO<sup>•</sup> addition onto another molecule:



Addition reactions are faster than H abstraction reactions due to more favorable transition state energies, making addition reactions predominant over C-H or S-H abstraction reactions [9]. HO<sup>•</sup> reacts rapidly with C=C and C=N double bonds or aromatic cycles, but these reactions are regioselective due to the electrophilic nature of HO<sup>•</sup> [13].

Electron transfer (ET) reactions with HO<sup>•</sup>:



Generally, addition and ET reactions are in competition, and ET mechanism dominates if the favored positions for addition are blocked by bulky substituents. ET reactions often proceed by addition-elimination mechanisms and are observed mostly on heavier atoms like sulfur or phosphorus and proceed usually via complex two atom-three electron bonded intermediate formation.

#### HO<sup>•</sup>-induced damage to DNA

Considering its redox potential and its reaction rates with biological substrates, HO<sup>•</sup> is thermodynamically and kinetically the strongest oxidizer produced *in vivo*, inducing non-selective molecular oxidations. Given the plurality of a cell composition, it is not difficult to imagine the diversity of oxidized products induced by HO<sup>•</sup> [1] (figure 2). For many years, the scientific community was convinced that DNA was the hydroxyl radical target to investigate because it carries the genetic material and the consequences of its oxidation might be dramatic. Indeed, all DNA components can be damaged: the pyrimidine base, the deoxyribose or the phosphodiester [14]. As a consequence, it induces various degrees of degradations: single or double strand breaks, formation of abasic sites, inter-linking between strands... [15]. For example, hydrogen abstraction on deoxyribose leads to single strand break and formation of aldehydes [14]. Oxidation of the four bases – guanine, thymine, adenine, cytosine – is mainly initiated by HO<sup>•</sup> addition on double bonds. One of the most known DNA damage is guanine oxidation (*insert 2*) since its redox potential is the lowest of the four DNA bases. The consequences of double strand breaks, even if their occurrence probability is lower than other oxidations, are significantly more important as they are seldom repaired.

#### HO<sup>•</sup>-induced damage to membranes

Membrane oxidation also appeared as a crucial point considering their abundance as they separate all organelles

Table 1 - Reaction rate values of HO<sup>•</sup> with various biomolecules.

\*Reaction rates values taken from [8-9].

Compound	Rate constant (M <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )*	Compound	Rate constant (M <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )*
Catalase	1.4 × 10 <sup>11</sup>	Casein	3.6 × 10 <sup>9</sup>
Albumin	8.0 × 10 <sup>10</sup>	Phenylalanine	3.5 × 10 <sup>9</sup>
Haemoglobin	3.6 × 10 <sup>10</sup>	Deoxyribose	3.1 × 10 <sup>9</sup>
Ribonuclease	1.9 × 10 <sup>10</sup>	Thymine	3.1 × 10 <sup>9</sup>
Guanine	1.0 × 10 <sup>10</sup>	Uracyl	3.1 × 10 <sup>9</sup>
Glutathione	8.8 × 10 <sup>9</sup>	Adenine	3.0 × 10 <sup>9</sup>
Glutamic acid	7.9 × 10 <sup>9</sup>	Adenosine	2.5 × 10 <sup>9</sup>
Cysteine	7.9 × 10 <sup>9</sup>	DNA	8.0 × 10 <sup>8</sup>
Methionine	5.1 × 10 <sup>9</sup>	RNA	8.0 × 10 <sup>8</sup>

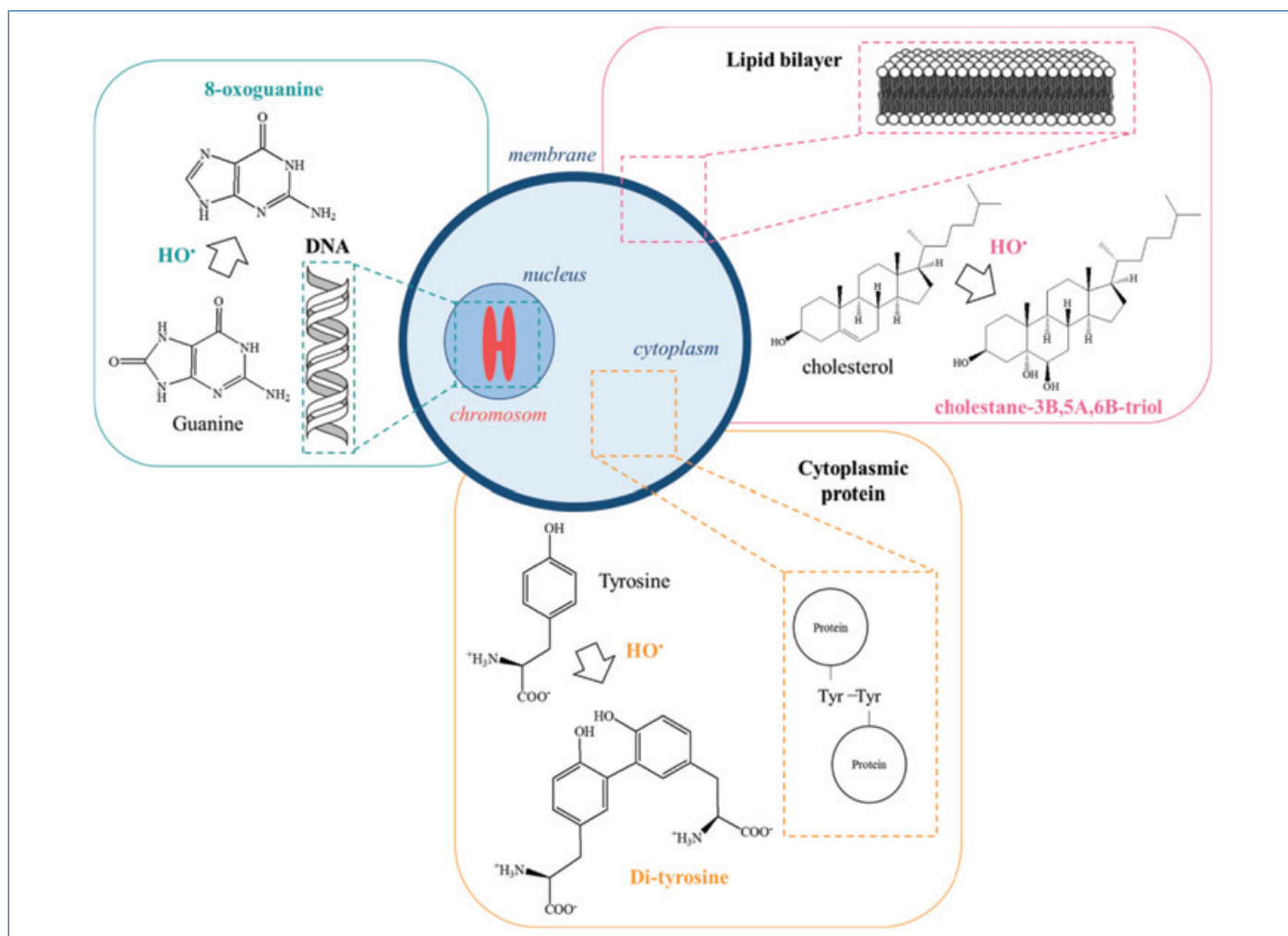


Figure 2 - Schematic drawing of some possible HO•-induced cellular damages.

### Insert 2: 8-oxoguanine

After guanine oxidation by HO•, 8-oxoguanine is among the major products formed [31]. Normally, to form DNA double helix, guanine pairs with cytosine. Their binding is mediated by three hydrogen bonds. When guanine is oxidized, one of these bonds is no longer feasible. Then, instead of pairing with cytosine, 8-oxoguanine will pair with adenine leading to DNA mutations G-C → T-A which are the most common one found in human cancers. 8-oxoguanine is widely used as a biomarker of DNA oxidation and oxidative stress [32] (figure 2).

### Insert 3: Oxysterols

Cholesterol is part of the cellular lipids: responsible for plasma membranes rigidity, it is important to consider its HO• oxidation pattern mainly composed of oxysterols. It was proved that oxysterols formation drastically modifies lipid bilayers permeability [17] and that patients suffering from atherosclerosis have higher oxysterols plasma level than healthy ones [33]. More specifically, cholestane-3A,5B,6A-triol was identified as a biomarker of Niemann-Pick C type 2 disease in which non-esterified cholesterol accumulates [33] (figure 2).

from the surrounding medium and as they also ensure information's transport. Membranes are mainly constituted of phospholipids, cholesterol and fatty acids made of non-conjugated double bonds making them sensitive to HO•. Their oxidation process, which is a three-step reaction with one being catalytic, is called lipid peroxidation: it starts with a hydrogen abstraction on the methylene group (initiation) which leads to peroxy and hydroperoxy radicals after oxygen addition.

These radicals are known to be very reactive species and can themselves react on lipids; the initial lipid radical formations are thus amplified (propagation). Most of the time, the final step (termination) is stable carbonyl formation [1, 3]. Isoprostans [16], oxysterols [17] (insert 3) and lipid peroxides may have dramatic consequences as the latter are involved in atherosclerosis expansion, hence they can also be used as biomarkers.

### HO•-induced damage to proteins

Among cell components, proteins are the most abundant ones as they represent 70% of cellular dry mass [18]. HO• reaction rates with proteins are about ten times higher than those with DNA, making them the preferred targets of these radicals. HO• are able to attack each of the twenty amino acids both on peptidic and side chains [19]. Nevertheless, aromatic and sulfur amino acids are among the most sensitive residues. Like in DNA and lipids, HO• is capable of abstracting an H atom, leading to a C-centered protein radical, or adding on double bonds. The fastest reactions occur on sulfur residues leading to sulfur-centered radicals (table 1). In turn these radicals can propagate oxidation chain reactions. Therefore, proteins can be fragmented, oxidized at a local level (oxidation of a single residue) or at a larger scale. Then, protein structure can potentially be disrupted leading to a dysfunction of the protein or even to a total inactivation (insert 4) [18].

#### Insert 4: Di-tyrosine

Phenylalanine can be converted in tyrosine by addition of HO<sup>•</sup> on the aromatic cycle and the latter can be oxidized again to form di-tyrosine [34] and oligomers of higher order. Formation of di-tyrosine in proteins can lead to protein dysfunction [35] and/or aggregation, as it is the case for amyloid peptide responsible for Alzheimer disease. Here also, di-tyrosine became one of the most used biomarkers of proteins oxidation and so oxidative stress and aging [36] (figure 2).

As proteins are not only cytoplasmic and can be found everywhere in the cell including at the membrane or close to DNA, some lipid-protein or DNA-protein crosslinks are generated, inducing the possible blockage of DNA replication for example [20].

All these oxidative damages are induced in every cell at any time and many repair systems exist *in vivo*, especially for DNA (six different pathways) and proteins (methionine sulfoxide reductase) degradations. However, for proteins, the most efficient repair is elimination followed by synthesis *de novo*. When the repair is not effective, cells commit "suicide" such as apoptosis or autophagy. Otherwise, damages can persist inducing long-term pathologies. Even though HO<sup>•</sup> is not expected to be selective considering its very high redox potential, as mentioned, HO<sup>•</sup>-attack is local environment-specific, and as a consequence low accessibility could preserve target oxidation. Depending on the protein 3D structure, most accessible amino acids can be oxidized preferentially [21], except if intramolecular electron transfer modifies the location of the damage. In DNA-protein complexes for example, it is not absurd to imagine that some proteins "sacrifice" themselves to preserve DNA integrity.

#### HO<sup>•</sup> reactivity's benefits

Hydroxyl radicals being responsible for cell death, different applications were developed taking advantage of their cytotoxicity: disinfection and therapy which goals are respectively to kill invading microorganisms or cancer cells. Considering the importance of clean water in the world, disinfection with radical formation in order to induce cell or pathogen death, was applied to water and wastewater treatments. The first method to kill pathogens used hydroxyl radical production through the Fenton reaction. Nevertheless, in order to limit chemicals in water, treatments now include the photochemical reaction of hydrogen peroxide with UV light and eventually a combination with ozone. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is photoreactive in the range of 185 to 400 nm [22]. This type of treatment is also well-adapted to water transportation where the risk is to introduce non-native species which could, at long term, disturb local environment and biodiversity [23]. This type of disinfection necessitates specific equipment, as hundreds of m<sup>3</sup> of water need to be treated in an hour. To a much lower extent, LED light can be used to decompose H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in order to prevent oral infectious diseases by forming HO<sup>•</sup> to kill pathogenic oral bacteria. The Food and Drug Administration guaranteed the safety of a concentration of 3% of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for medical treatment of dental plaque [24]. Though disinfection exploiting the oxidizing properties of hydroxyl radical is quite recent, radiotherapy, which is based on the same capacity of HO<sup>•</sup> to kill cells is much older. It was even developed though radio-induced radical species were not yet known.

In 1896, Emil Grubbe in Chicago, Victor Despeignes in Lyon and Leopold Freund in Vienna experienced the treatment of cancer with X-ray radiation. Few years later, Thor Stenbeck and Antoine Beclère confirmed that ionizing radiation could cure some cancers. Though some side effects were evidenced both on patients and medical staff, radiotherapy became one of the main treatments for cancer in 1920. Radiotherapy is based upon the interaction of ionizing radiations with water, the main constituent of the body, leading to the formation of HO<sup>•</sup> radicals, among others.

Different types of therapies exist: internal therapy named Curie-therapy or brachytherapy and external therapy. For brachytherapy, sealed sources are placed inside the body near or in the tumor. This type of implant can be temporary or permanent and is made of radionuclides as <sup>131</sup>Cs, <sup>60</sup>Co, <sup>125</sup>I or <sup>192</sup>Ir emitting various types of radiation. The emitted radiations have different energies and different penetration powers in the tissues. Therefore, HO<sup>•</sup> are produced at shorter or longer distances from their source. For external sources, many different types of equipment exist, as cancer therapy policy is country-dependent. X-rays used for decades are photon beam radiation therapy but have a very low penetration (few mm for energy of hundreds of keV), so they are mainly dedicated to skin tumors. For more deeply embedded tumors, more penetrating beams are required, as cobalt sources for example. But one should keep in mind that these types of radiations generate HO<sup>•</sup> all along their track, so both cancer cells and normal tissues are destroyed inducing radiotherapy side-effects (figure 3). To get around that problem, new technological developments were designed. First, the type of beam can be changed. For example, Japan therapy is only performed with protons or heavy ions as carbon beams. The advantage of such beams is that their energy deposition is not all along the track but much more localized which means that HO<sup>•</sup> will be generated in a more localized area (at the end of track) than with other beams (figure 3). Mathematical calculations can allow definition of parameters to focus the energy deposition in the tumor and therefore more precisely generate radicals. Another approach developed to spare normal tissues is three-dimensional conformal radiation therapy. To focus the irradiation dose only to the tumor, photon beams are delivered from different directions in order to match the tumor shape. Here also, high quantities of HO<sup>•</sup> are produced in the tumor and only a few in normal tissues.

#### HO<sup>•</sup>, phobia or love affair?

HO<sup>•</sup> are constantly being produced in our bodies and play a significant role in the regulation, induction and maintenance of a number of biological functions. However, if excessive amounts of HO<sup>•</sup> are produced, they can induce a wide range of cellular damages, leading to cell death via apoptosis, necrosis and autophagy. Part of the damage can be repaired, and the first line of defense against HO<sup>•</sup> damage is antioxidants. Antioxidants generally operate at different levels: prevention of HO<sup>•</sup> formation or interception by scavenging reactive species and are classified as enzymatic antioxidants (superoxide dismutases, glutathione peroxidases), or dietary components (vitamin C, E, Mn<sup>2+</sup>). Antioxidants are used to prevent damage to organs being prepared for transplantation, being under research as an adjuvant therapy (vitamin C, E) in the treatment of various conditions. However, when consumed

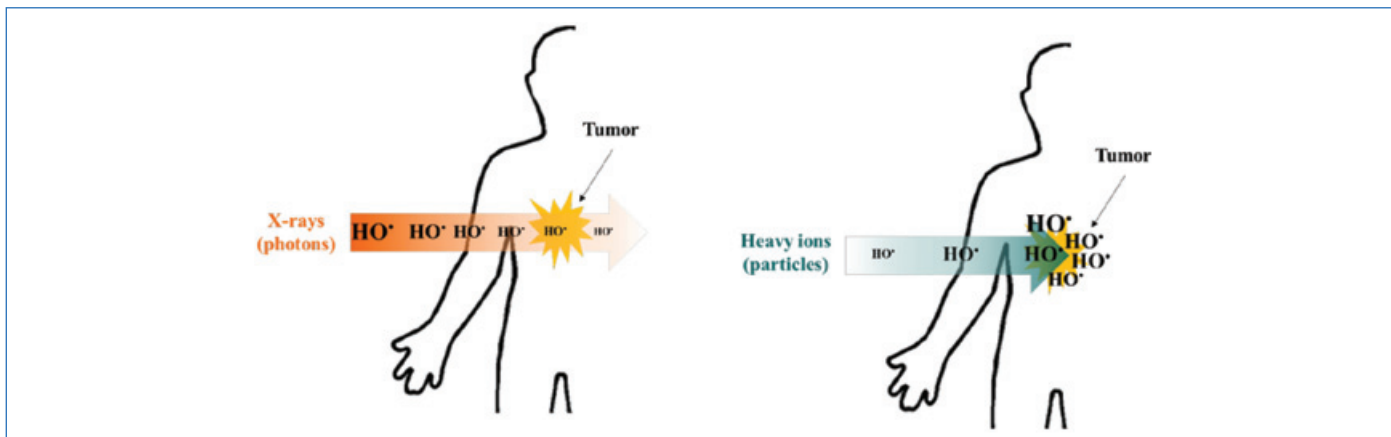


Figure 3 - Schematic representation of HO• localization in different beams used for therapy.

in large doses, these antioxidants can act as pro-oxidants [25-26]. Vitamin C for example can reduce transition metal ions, triggering the Fenton reaction, resulting in oxidative damage. Some polyphenols are believed to provide protection against cardiovascular diseases and cancer, but dietary polyphenolic supplements consumption during pregnancy was linked to infant leukemia. When HO• radicals *in vivo* are not scavenged, molecular oxidations occur and specific repair mechanisms of damaged molecules are triggered (sulfoxide reductase – DNA repairs). When these damages are too important, cellular death or pathologies are generated. Some benefits can be however derived from this highly reactive species in radiotherapy or industrial applications. Therefore, a more comprehensive and mechanistic understanding of the processes involving HO• is imposed.

## Note and references

- (1) *Photosensitizers*: agents that absorb visible-UV radiation, generating ROS, leading to inactivation of proteins or DNA damage or light-induced cell death.
- [1] P. Therond, Dommages créés aux biomolécules (lipides, protéines, ADN) par le stress oxydant, *Ann. Pharm. Fr.*, **2006**, *64*, p. 383-89.
- [2] M. Valko *et al.*, Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer, *Chem.-Biol. Interact.*, **2006**, *160*, p. 1-40.
- [3] J. Delattre, J.-L. Beaudoux, D. Bonnefont-Rousselot, *Radicaux Libres et Stress Oxydant: Aspects Biologiques et Pathologiques*; Tec & Doc Lavoisier, **2007**.
- [4] B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 5<sup>th</sup> ed., Oxford University Press, **2015**.
- [5] M. Valko *et al.*, Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence, *Mol. Cell Biochem.*, **2004**, *266*, p. 37-56.
- [6] G. Poli, G. Leonarduzzi, F. Biasi, E. Chiarotto, Oxidative stress and cell signalling, *Cur. Med. Chem.*, **2004**, *11*, p. 1163-82.
- [7] D.A. Armstrong *et al.*, Standard electrode potentials involving radicals in aqueous solution: inorganic radicals, *Biol. Inorg. Chem.*, **2013**, *9*, p. 59-61.
- [8] M. Anbar, P.A. Neta, Compilation of specific bimolecular rate constants for the reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals with inorganic and organic compounds in aqueous solution, *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **1967**, *18*, p. 493-523.
- [9] G.V. Buxton, C.L. Greenstock, W.P. Helman, A.B. Ross, Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals (OH•/O<sup>-</sup>) in aqueous solution, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1988**, *17*, 513.
- [10] F. Hutchinson, The distance that a radical formed by ionizing radiation can diffuse in a yeast cell, *Radiat. Res.*, **1957**, *7*, p. 473-83.
- [11] *Oxygen/Nitrogen Radicals: Lung Injury and Disease*, V. Vallyathan, X. Shi, V. Castranova (eds), Marcel Dekker, **2004**, vol. 187.
- [12] J.L. Weeks, J. Rabani, The pulse radiolysis of deaerated aqueous carbonate solutions. I. Transient optical spectrum and mechanism. II. PK for OH Radicals, *J. Phys. Chem.*, **1966**, *70*, p. 2100-06.
- [13] M. Anbar, D. Meyerstein, P. Neta, The reactivity of aromatic compounds toward hydroxyl radicals, *J. Phys. Chem.*, **1966**, *70*, p. 2660-62.
- [14] J. Cadet, T. Douki, J.-L. Ravanat, Oxidatively generated base damage to cellular DNA, *Free Radic. Biol. Med.*, **2010**, *49*, p. 9-21.
- [15] C. Sonntag, *The Chemical Basis of Radiation Biology*, Taylor & Francis, **1987**.
- [16] O. Berdeaux, O. Scruel, T. Durand, J.-L. Cracowski, Les isoprostanes, biomarqueurs de peroxydation lipidique chez l'homme. Partie 2 : Méthodes de quantification, *Pathol. Biol.*, **2005**, *53*, p. 356-63.

- [17] W.T. Kulig *et al.*, Oxidation of cholesterol changes the permeability of lipid membranes, *Biophys. J.*, **2017**, *112*, 377a.
- [18] C.L. Hawkins, M.J. Davies, Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications, *J. Biol. Chem.*, **2019**, *294*, p. 19683-708.
- [19] K.J. Davies, S.W. Lin, R.E. Pacifici, Protein damage and degradation by oxygen radicals. IV. Degradation of denatured protein, *J. Biol. Chem.*, **1987**, *262*, p. 9914-20.
- [20] S. Barker, M. Weinfeld, D. Murray, DNA-protein crosslinks: their induction, repair, and biological consequences, *Mutat. Res.-Rev. Mutat. Res.*, **2005**, *589*, p. 111-35.
- [21] M. Audette, Y. Blouquit, C. Houée-Levin, Oxidative dimerization of proteins: role of tyrosine accessibility, *Arch. Biochem. Biophys.*, **2000**, *376*, p. 217-20.
- [22] N. Brand, G. Mailhot, M. Bolte, Degradation photoinduced by Fe(III): method of alkylphenol ethoxylates removal in water, *Environ. Sci. Technol.*, **1998**, *32*, p. 2715-20.
- [23] M. Bai *et al.*, Application of a hydroxyl-radical-based disinfection system for ballast water, *Chemosphere*, **2018**, *208*, p. 541-49.
- [24] C. Stamatacos, T.L. Hottel, The advantages of the photolysis of hydrogen peroxide utilizing LED light as a hydroxyl radical-based disinfection methodology for photoeradication of dental plaque biofilms, *Austin J. Dent.*, **2014**, *1*, p. 1-6.
- [25] J.M. Matés, Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology, *Toxicology*, **2000**, *153*, p. 83-104.
- [26] H.E. Seifried, D.E. Anderson, E.I. Fisher, J.A. Milner, A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species, *J. Nutr. Biochem.*, **2007**, *18*, p. 567-79.
- [27] J. Weinstein, B.H.J. Bielski, Kinetics of the interaction of perhydroxyl and superoxide radicals with hydrogen peroxide: the Haber-Weiss reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, p. 58-62.
- [28] J.P. Kehrer, The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity, *Toxicology*, **2000**, *149*, p. 43-50.
- [29] S.I. Liochev, I. Fridovich, The Haber-Weiss cycle – 70 years later: an alternative view, *Redox Report*, **2002**, *7*, p. 55-57.
- [30] H.J.H. Fenton, Oxidation of tartaric acid in presence of iron, *J. Chem. Soc., Transactions*, **1894**, *65*, p. 899-911.
- [31] A.P. Grollman, M. Moriya, Mutagenesis by 8-oxoguanine: an enemy within, *Trends Genet.*, **1993**, *9*, p. 246-49.
- [32] C.M. Gedik, Oxidative stress in humans: validation of biomarkers of DNA damage, *Carcinogenesis*, **2002**, *23*, p. 1441-46.
- [33] J. Reunert *et al.*, Niemann-pick type C-2 disease: identification by analysis of plasma cholestane-3β,5α,6β-triol and further insight into the clinical phenotype, In *JIMD Reports*, J. Zschocke *et al.* (eds), Springer, **2015**, vol. 23, p. 17-26.
- [34] T.G. Huggins *et al.*, Formation of O-tyrosine and dityrosine in proteins during radiolytic and metal-catalyzed oxidation, *J. Biol. Chem.*, **1993**, *268*, p. 12341-47.
- [35] S. Reeg, T. Grune, Protein oxidation in aging: does it play a role in aging progression?, *Antioxid. Redox Sign.*, **2015**, *23*, p. 239-55.
- [36] M.J. Davies, S. Fu, H. Wang, R.T. Dean, Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease, *Free Radic. Biol. Med.*, **1999**, *27*, p. 1151-63.

Raluca MUSAT\*<sup>1</sup>, ingénieure de recherche, Anouchka GATIN<sup>2</sup>, doctorante, et Cécile SICARD-ROSELLI<sup>2</sup>, enseignante-chercheuse.

<sup>1</sup> Université Paris-Saclay, CEA, Service d'Étude du Comportement des Radionucléides, Gif-sur-Yvette.

\*rmusat@gmail.com

<sup>2</sup> Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie Physique, UMR 8000, Orsay.

### Le stress oxydant, acteur de l'inflammation

#### Oxydation de peptides

**Résumé** Toute maladie s'accompagne d'une formation d'entités oxydantes dans les cellules et les fluides biologiques, un phénomène connu sous le nom de stress oxydant. Ces oxydants, nommés espèces réactives de l'oxygène (ERO), qui proviennent de la réduction de l'oxygène, sont à la fois néfastes car destructeurs de biomolécules et indispensables pour la lutte contre les infections. La chimie sous rayonnement est un outil indispensable pour l'étude des modifications subies par les biomolécules lors de ce stress oxydant, car elle permet d'identifier les réactions radicalaires, les radicaux libres formés et leurs propriétés chimiques, et de mesurer les constantes de vitesse des réactions qui se produisent. De telles études permettent de proposer des mécanismes réactionnels et de comprendre les dommages liés au stress oxydant. Cet article présente le résultat de l'étude de l'oxydation de dipeptides soufrés, principale cible des radicaux libres oxygénés, depuis la caractérisation des radicaux libres oxydés en radiolyse pulsée et leur identification par la simulation moléculaire, jusqu'aux produits finals obtenus par oxydation en radiolyse gamma ou électrochimie et caractérisés par spectrométrie de masse et spectroscopie IR. La structure et le nombre des radicaux libres peptidiques varient avec la séquence. Les produits finals comprennent le peptide sulfoxyde et d'autres produits, le nombre et la structure des radicaux libres variant avec la séquence peptidique.

**Mots-clés** Stress oxydant, radiolyse, radicaux libres, spectroscopie IRMPD, simulations moléculaires.

**Abstract** Oxidative stress, an agent of inflammation: the oxidation of peptides

All diseases are accompanied by the formation of oxidizing species in cells and in biological fluids, a phenomenon known as oxidative stress. These species derived from oxygen reduction and called reactive oxygen species (ROS) are at the same time necessary in order to fight infections and dangerous as they may damage biomolecules. Radiation chemistry is an essential tool to study modifications induced by free radicals during oxidative stress, to identify the free radicals coming from biomolecules, to study radical reactions and finally to measure the rate constants of the reactions occurring. Such studies allow to understand the damages linked to oxidative stress. This paper presents a recent study about the oxidation of sulphur-containing peptides, from the characterization of free radicals produced by pulse radiolysis and their identification by molecular simulation, up to the final products obtained by oxidation of dipeptides by gamma radiolysis or electrochemistry and characterized by mass spectrometry and IR spectroscopy. While the main end product is often the sulfoxide peptide with other species, the structure and number of peptide free radicals vary with the sequence.

**Keywords** Oxidative stress, radiolysis, free radicals, IRMPD spectroscopy, molecular simulations.

Toutes les maladies s'accompagnent de la formation d'entités oxydantes dans les cellules et les fluides biologiques ; c'est ce que l'on nomme le « stress oxydant ». Ces composés sont, entre autres, des radicaux libres ( $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{O}_2\cdot^-$ ,  $\text{NO}\cdot$ ,  $\text{NO}_2\cdot$  etc.) et des molécules ou ions ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{ClO}\cdot$ ,  $\text{ONOO}\cdot$ ,  $\text{NO}_2\cdot^-$ ,  $\text{NO}_3\cdot^-$  etc.). Le stress oxydatif ou oxydant est indispensable à la lutte contre les infections car il est à la base de la destruction oxydative des pathogènes, virus, bactéries... dans les globules blancs (neutrophiles et macrophages), mais il est délétère quand il est incontrôlé localement et temporellement (voir encadré 1). Il donne naissance à l'inflammation avec douleur, échauffement local et gonflement par œdème.

La chimie sous rayonnement est un outil indispensable pour l'étude des modifications subies par les biomolécules lors de ce stress. La radiolyse pulsée (encadré 2) permet d'étudier les réactions radicalaires, de visualiser les radicaux libres formés et d'étudier leurs propriétés chimiques, et enfin de mesurer les constantes de vitesse des réactions qui se produisent. Ceci doit être complété par une étude analytique qui caractérise les produits stables formés. Pour produire une quantité plus importante de produits, on utilise la radiolyse gamma continue (encadré 2). Enfin, les espèces transitoires observées sont

souvent difficiles à identifier par leur seul spectre d'absorption et l'attribution à une structure doit être assurée par des calculs théoriques. En fait, il y a peu d'études complètes car elles peuvent être lourdes et difficiles.

Dans cet article, nous prenons un exemple d'étude complète que nous avons menée sur l'oxydation de deux peptides contenant l'acide aminé méthionine par les radicaux libres  $\cdot\text{OH}$  : les peptides méthionine valine (Met Val) et valine méthionine (Val Met) (figure 1).

Ce travail s'insère dans une recherche plus vaste concernant l'oxydation de peptides, polypeptides et protéines. En effet, de nombreux troubles neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer sont associés à une accumulation de protéines oxydées dans l'organisme [1].

Le choix de la méthionine repose sur les raisons suivantes :

- c'est un acide aminé qui s'oxyde très facilement *in vivo* comme *in vitro* ;
- il existe des enzymes qui catalysent la réduction de sa forme oxydée la plus commune, la méthionine sulfoxyde, ce qui indique que l'oxydation de cet acide aminé a un rôle protecteur dans l'organisme ;
- enfin, la méthionine intervient dans des processus vitaux comme les méthylations de l'ADN ou la synthèse protéique.

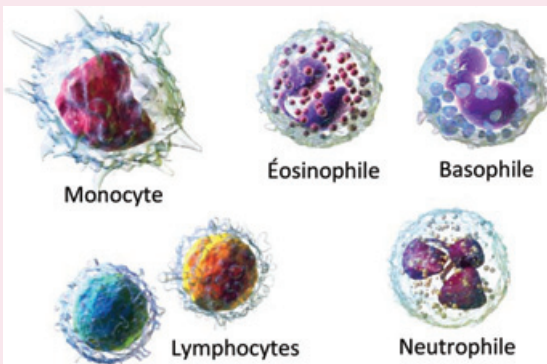
## Encadré 1

### Le stress oxydant et les globules blancs ou leucocytes

De nombreuses réactions enzymatiques ou non enzymatiques aboutissent à la réduction mono-électronique du dioxygène dans l'organisme, en formant des ions superoxyde  $O_2^{\cdot-}$  ; c'est en particulier le cas lors de la phagocytose. Les ions  $O_2^{\cdot-}$  sont relativement peu réactifs, mais donnent naissance dans des temps de l'ordre de la microseconde-milliseconde à d'autres produits radicalaires (comme des radicaux  $\cdot OH$ , oxydants forts) ou moléculaires (comme le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ ) que l'on nomme communément les « espèces réactives de l'oxygène » (ERO, ou ROS en anglais pour « reactive oxygen species »). On désigne par **stress oxydatif ou oxydant** les conséquences d'un excès de ERO dans une partie de l'organisme. En effet, il aboutit à la destruction partielle ou totale des cellules, au gonflement local et à la douleur, ce qu'on nomme inflammation.

**Les leucocytes ou globules blancs** sont des cellules produites dans la moelle osseuse, présentes dans divers fluides biologiques dont le sang et de nombreux tissus conjonctifs de l'organisme. Il en existe plusieurs types (voir figure), chacun jouant un rôle important au sein du système immunitaire en participant à la protection contre les agressions d'organismes extérieurs de manière coordonnée. Ils constituent un maillon important dans la protection contre les infections en permettant l'élimination de nombreux agents étrangers (virus, bactéries, champignons, parasites). Il en existe deux grandes catégories : les leucocytes de l'immunité innée et ceux de l'immunité adaptative.

Les neutrophiles et les macrophages détruisent les cellules par phagocytose : ils ingèrent les bactéries ou virus et les détruisent par oxydation grâce à une formation massive d'agents oxydants dont les radicaux libres oxygénés et le peroxyde d'hydrogène (ERO).



Les leucocytes ou globules blancs. CC BY 3.0, Blausen.com staff (2014).

## Encadré 2

### Radiolyses pulsée et gamma

**La radiolyse pulsée** est une méthode résolue en temps, de visualisation des réactions provoquées par un rayonnement ionisant. Ce rayonnement est une impulsion d'électrons de haute énergie (3 à 10 MeV selon l'installation), avec des impulsions d'environ 1 ps à 1  $\mu s$ . On suit les modifications radio-induites dans la solution par diverses méthodes, la plus commune étant l'absorption UV-visible. Le débit de dose est très élevé (ex.  $10^6$  à  $10^9$  Gy/s selon l'installation), alors que la dose est relativement faible (1 à 35 Gy environ, selon les cas) (voir schéma). Rappelons que l'unité Gray (Gy) se définit par 1 Gy = 1 J/kg.

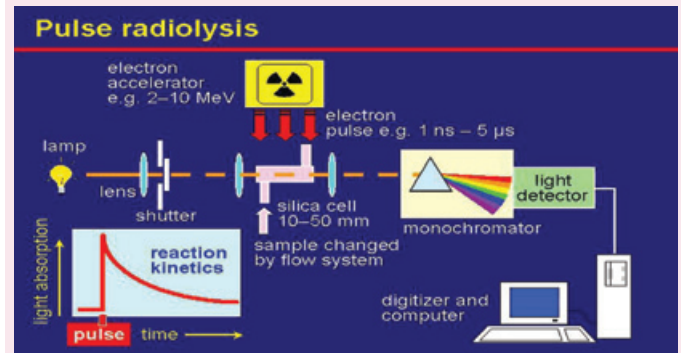


Schéma d'un montage de radiolyse pulsée (reproduit avec l'aimable autorisation de P. Wardman).

**La radiolyse gamma ( $\gamma$ )** utilise le rayonnement  $\gamma$  issu d'une source radioactive,  $^{60}Co$  ou  $^{137}Cs$ . Le débit de dose est beaucoup plus faible qu'en radiolyse pulsée (de 0,1 à 30 Gy/min) et la dose peut être beaucoup plus élevée (jusqu'à 10 kGy par exemple). On utilise cette méthode pour préparer des quantités plus importantes de produits de radiolyse, par exemple pour les analyser ou pour en faire la synthèse.

### Oxydation en radiolyse pulsée : formation des espèces transitoires

L'oxydation de la méthionine est étudiée depuis très longtemps [2] et on sait que les radicaux libres formés (figure 2, réaction 1 ou 1') ont des spectres d'absorption qui varient d'un peptide à l'autre. Ces variations ont été longtemps mystérieuses : le soufre cation se complexerait avec un atome possédant un doublet libre formant ainsi une liaison à deux centres et trois électrons (2c-3e) dans laquelle ces trois

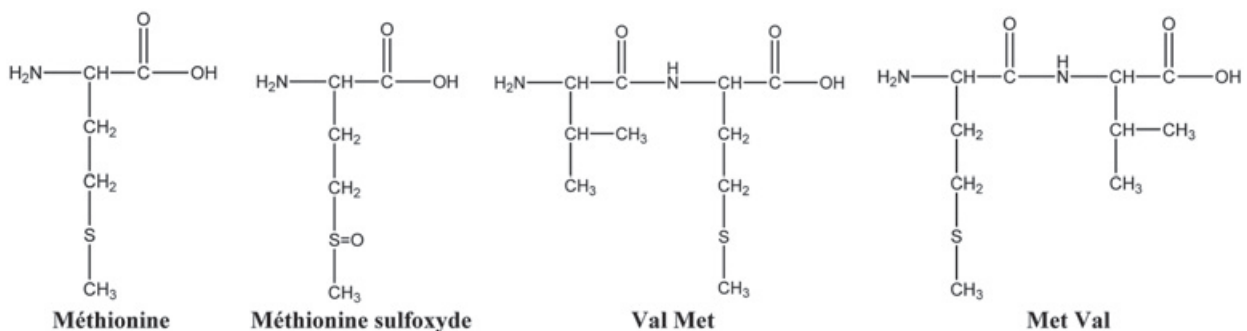


Figure 1 - Formules développées de la méthionine, de la méthionine sulfoxyde et des deux peptides Met Val et Val Met étudiés dans ce travail. On nomme N-terminale l'extrémité qui contient le groupement  $-NH_2$  et C-terminale celle qui contient le groupement  $-CO_2H$ .



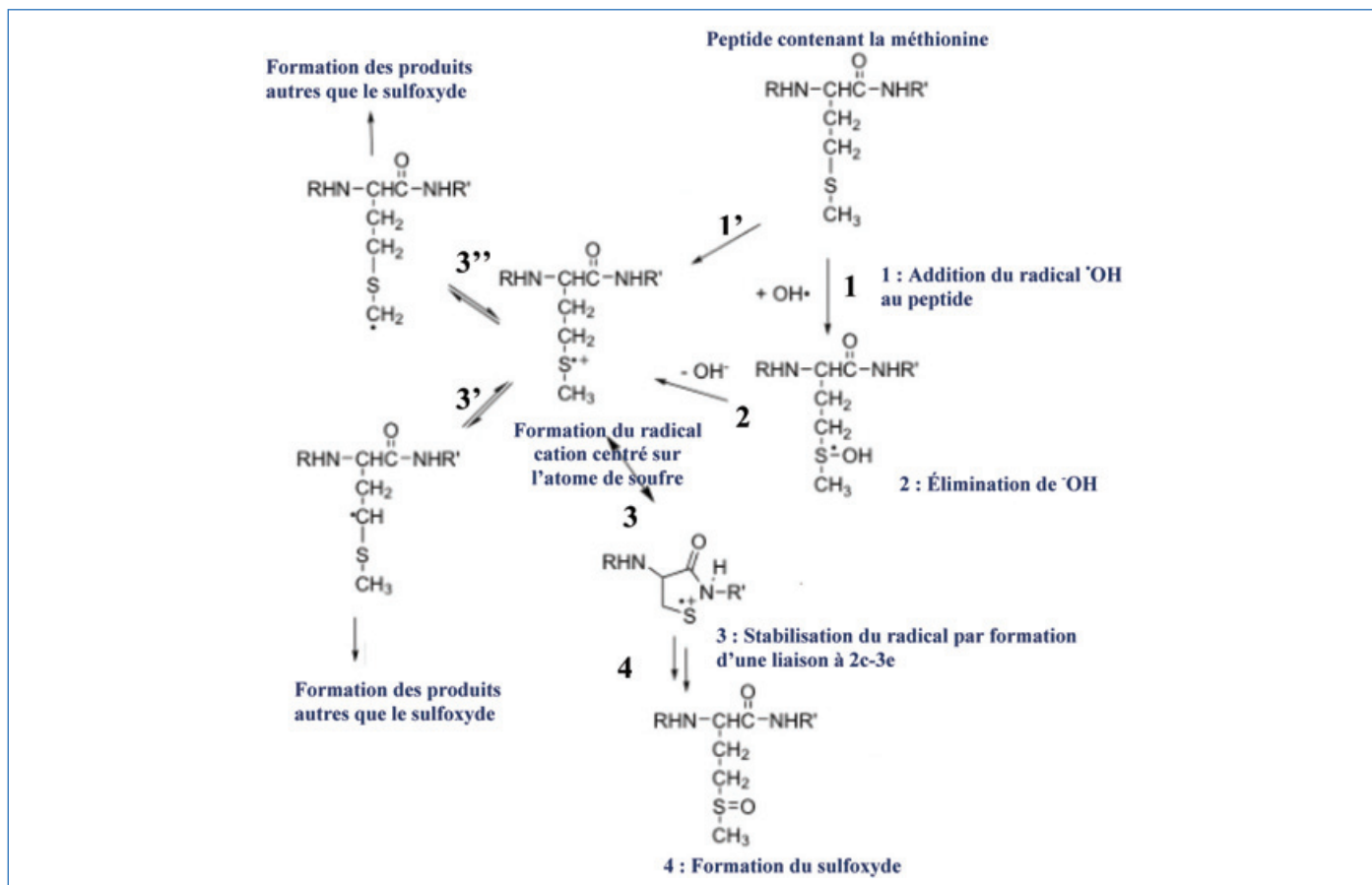


Figure 2 - Mécanisme d'oxydation d'un peptide contenant la méthionine.

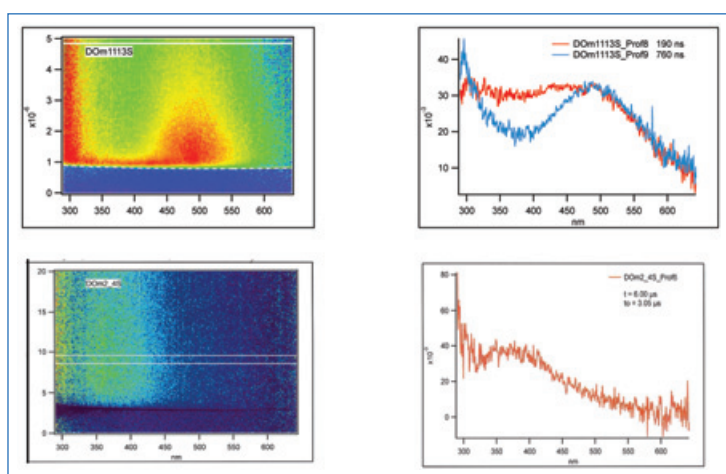


Figure 3 - Spectres d'absorption transitoire après oxydation des dipeptides Val Met (haut) et Met Val (bas) par les radicaux libres 'OH, mesurés grâce à la plateforme de radiolyse pulsée picoseconde ELYSE de l'Institut de Chimie Physique à Orsay. À gauche : données brutes (intensité en fonction de la longueur d'onde) ; à droite : spectres d'absorption. Concentration 1 mM dans l'eau ; dose 35 Gy.

électrons sont partagés par deux atomes, deux électrons dans une orbitale liante et le troisième dans une antiliante (figure 2, réaction 3).

Dans les peptides et les protéines, les hétéroatomes sont l'oxygène et l'azote, on peut aussi trouver le phosphore. Par la suite, le radical subit un deuxième transfert d'électron, une dismutation, suivie ou non d'une hydratation ou autres processus mal connus et non détectables en radiolyse pulsée (figure 2, réactions 3' ou 3'').

La figure 3 réunit les spectres d'absorption transitoires à l'échelle de la nanoseconde, après l'oxydation de chacun des deux peptides par les radicaux 'OH, mesurés sur la plateforme

de radiolyse pulsée ELYSE [3]. Leur observation montre qu'alors que les radicaux libres oxydés de Met Val présentent une large bande centrée sur 360 nm, ceux provenant de Val Met ont tout d'abord un large plateau qui évolue vers une bande centrée sur 500 nm. Ceux provenant de Val Met varient avec le temps et la concentration en peptide (de 100 μM à 5 mM), contrairement à ceux issus de Met Val qui restent semblables à eux-mêmes quand la température et la concentration varient. Il apparaît donc que la réaction d'oxydation a un mécanisme différent dans les deux peptides.

### Identification des radicaux libres formés

Les spectres d'absorption sont les « empreintes digitales » des espèces transitoires ; c'est ce qui permet de les identifier. L'une des méthodes consiste à les calculer par la chimie quantique.

Nous avons calculé les spectres d'absorption par simulation moléculaire (voir encadré 3) d'un grand nombre d'espèces, issues de l'oxydation des deux peptides considérés Met Val et Val Met (formules données dans la figure 1).

Pour chacun des deux peptides, nous avons considéré les trois possibilités suivantes (figure 2) :

- le radical 'OH se fixe sur l'atome de soufre ; on obtient ainsi un système appelé « adduit-OH » (réaction 1) ;
- le radical 'OH prend un électron au peptide et s'éloigne sous forme d'un anion hydroxyle 'OH ; un radical cation centré sur le soufre est formé (réaction 2) ;
- le radical 'OH prend un atome H au peptide et s'éloigne sous la forme d'une molécule d'eau H<sub>2</sub>O ; un radical neutre centré sur le soufre est formé. Nous avons considéré cinq possibilités pour cette prise de H : le groupe NH de la liaison peptidique,

le groupe  $\text{NH}_3^+$  et les groupes CH en  $\alpha$  des groupes  $-\text{NH}_3^+$ ,  $-\text{COO}^-$  et  $-\text{SCH}_3$ .

Nous avons donc fait 14 simulations moléculaires et en avons déduit les spectres d'absorption des systèmes correspondants – voir les spectres simulés sur la *figure 4*.

Pour interpréter les spectres mesurés, il faut réunir les arguments de la spectroscopie (les spectres simulés) et de la thermochimie. Cette dernière consiste à calculer les énergies libres des trois types de réaction mentionnés plus haut. Le calcul nous a donné les résultats suivants :

- la formation de l'adduit-OH présente des  $\Delta G$  voisins de zéro ; il est difficile de conclure s'il se forme ou non ;
- la formation du radical cation est possible pour Val Met avec  $\Delta G = 0,0$  kJ/mol, mais impossible pour Met Val avec  $\Delta G = + 40,0$  kJ/mol ;
- la formation de radicaux neutres par prise de H et élimination d'une molécule d'eau est toujours facile, avec des  $\Delta G$  très négatifs, entre - 50 et - 100 kJ/mol.

Nous pouvons désormais proposer une interprétation des spectres mesurés (*figure 3*).

- Le peptide Met Val est le plus simple : l'adduit-OH n'est pas formé car il serait instable et disparaîtrait à l'échelle de la nanoseconde, ce qui n'est pas observé. La seule possibilité est donc la formation de radicaux neutres par prise de H. Si cette prise se fait sur le groupe  $-\text{NH}_3^+$ , alors le système est stabilisé par liaison  $\text{SN}^+$  à trois électrons (*figure 5*) et présente une bande d'absorption intense à 363 nm (*figure 4*). Tous les autres radicaux neutres peuvent se former, avec des prises de H en des sites variés, et leur absorption explique la partie gauche du spectre observé.

- Le cas du peptide Val Met est plus compliqué : on doit d'abord admettre que l'adduit-OH ne se forme pas, par analogie avec Met Val. Cela étant dit, on peut attribuer la bande principale du spectre mesuré au radical cation du peptide, puisque le spectre calculé présente une large bande à 367 nm (*figure 4*). Le système est stabilisé par une liaison  $\text{SO}^+$  à trois électrons (*figure 5*). Quant à la partie gauche du spectre mesuré, elle peut être attribuée aux radicaux neutres formés par prise de H, exactement comme dans le cas de Met Val.

- Il reste deux choses à expliquer à propos de Val Met. D'abord la bande à 500 nm qui ne dépend pas du temps : nous l'attribuons à des dimères neutres  $(\text{Val Met})_2$  présents en solution avant la radiolyse ; l'oxydation d'un tel dimère produit le dimère cationique  $(\text{Val Met})_2^+$ , qui est connu pour absorber dans cette zone. Ensuite l'effet de concentration observé : nous l'attribuons à la réaction bimoléculaire de transfert de proton :



Ainsi la déprotonation du cation produit un radical neutre identique à ceux obtenus par prise de H sur le peptide initial. Cette réaction de déprotonation alimente donc la partie gauche du spectre d'absorption, ce qui explique le comportement temporel observé (*figure 3*).

## Électrochimie

Il est intéressant de connaître les propriétés chimiques des radicaux libres formés, car on pourrait ainsi avoir une idée des conséquences de leur formation dans une protéine *in vivo*. C'est pourquoi nous avons eu recours à l'électrochimie.

La *figure 6* montre les courbes de voltammétrie cyclique obtenues avec des solutions des deux dipeptides, Val Met

### Encadré 3

#### La simulation moléculaire : deux méthodes

On appelle simulation moléculaire l'exploration de la surface de potentiel d'une molécule, c'est-à-dire la recherche des arrangements atomiques pertinents à la température demandée (ici 300 K). Le résultat d'une telle simulation est donc une liste de configurations de la molécule représentant son comportement thermique. Dans cette liste, les configurations courantes apparaissent un grand nombre de fois et les configurations rares un petit nombre de fois, ces nombres étant gouvernés par la loi de Boltzmann. La théorie de l'ensemble canonique montre qu'une simulation à volume constant est gouvernée par la constance de l'énergie libre :  $F = E - TS = \text{cste}$ , où E est l'énergie et S l'entropie [10]. Pour avoir une description réaliste du comportement thermique de nos peptides, nous avons bâti des listes de 20 000 configurations, et parfois 50 000 pour contrôler la précision.

Choisir une méthode de simulation moléculaire signifie faire trois choix indépendants : comment explorer la surface de potentiel ? Comment calculer l'énergie potentielle des configurations moléculaires ? Et comment simuler le solvant si le système est en solution ? Nous avons utilisé deux méthodes courantes d'exploration de surface de potentiel : la dynamique moléculaire (DM) et la méthode Monte-Carlo (MC). La DM utilise les équations de la dynamique newtonienne – il faut donc calculer les gradients de l'énergie du système – et un thermostat qui impose la température. La MC utilise le hasard : les déplacements atomiques sont gouvernés par un générateur de nombres aléatoires, ces déplacements sont acceptés ou refusés par l'algorithme de Metropolis qui impose la loi de Boltzmann. Pour nos calculs, nous avons utilisé la dynamique moléculaire BOMD (« born-Oppenheimer molecular dynamics ») avec le logiciel CP2K [11] et la méthode Monte-Carlo du code Gibbs [12].

Le calcul de l'énergie potentielle doit être rapide car il faut le faire 20 000 fois pour bâtir la liste de configurations. Deux méthodes sont possibles : les champs de force classiques et la DFT (« density functional theory »). Nous avons choisi cette dernière car elle est bien adaptée aux systèmes radicalaires observés en radiolyse à temps court. Les calculs ont été faits avec le logiciel Gaussian 09 [13].

La simulation du solvant peut se faire de façon explicite ou implicite. De façon explicite, on place le soluté dans une boîte d'eau, contenant quelques centaines de molécules d'eau ; cela signifie que l'exploration de la surface de potentiel doit inclure ces molécules. De façon implicite, on assimile le solvant à un milieu continu polarisable ; c'est la méthode PCM (« polarisable continuum medium »), que nous avons choisie.

Dans ces conditions, une simulation moléculaire de 20 000 conformations par MC demande environ deux semaines de calcul sur un ordinateur actuel à huit cœurs. Une fois que la simulation est faite, il faut calculer le spectre d'absorption de la molécule, c'est-à-dire sa capacité d'absorption d'un photon d'énergie variable. Les spectres d'absorption IR peuvent être calculés à partir des simulations moléculaires grâce à des outils mathématiques qui exploitent le signal obtenu à partir des simulations [14]. Les spectres d'absorption UV sont calculés à l'aide de la méthode TDDFT (« time dependent DFT »), qu'on a appliquée à une sous-liste de configurations Monte-Carlo, c'est-à-dire à une configuration sur 50 de la liste complète.

et Met Val. Le démarrage de l'oxydation de Val Met a lieu à des valeurs de potentiel moins positives que pour Met Val (1,266 et 1,322 V, respectivement), et les potentiels de pic suivent le même ordre (1,520 et 1,550 V, respectivement), et donc Val Met est plus facile à oxyder que Met Val. La même tendance a été observée pour les dipeptides Gly Met et

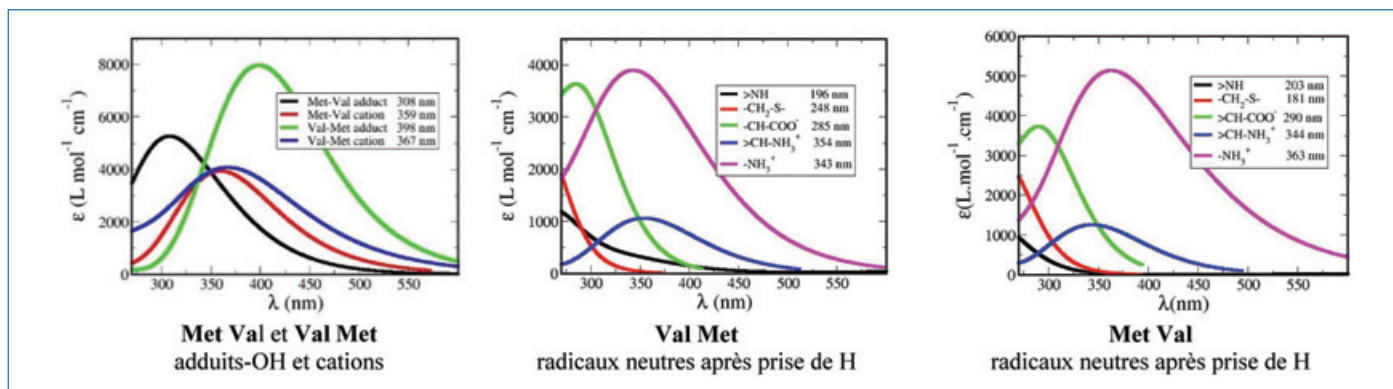


Figure 4 - Spectres d'absorption simulés des différents radicaux obtenus par oxydation des deux peptides : adduits-OH, radicaux cations et radicaux neutres obtenus par prise de H.

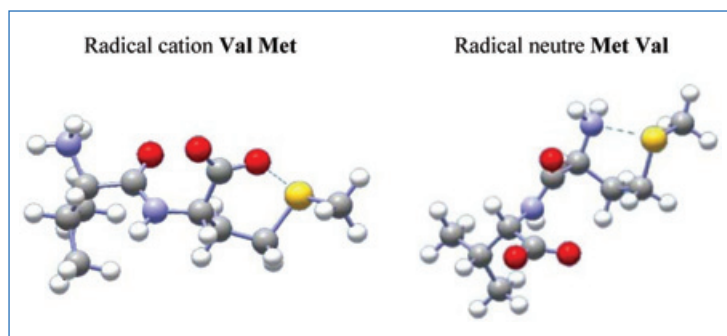


Figure 5 - Structures moléculaires des deux principaux radicaux libres observés. On montre en pointillés les liaisons SO et SN à 2-centres et 3-électrons.

Met Gly. Ceci semble indiquer que le potentiel redox du dipeptide contenant la méthionine est moins positif lorsque le résidu méthionine est en position C-terminale. Il semble donc que les radicaux libres n'aient pas les mêmes propriétés chimiques : il est plus facile de former un radical libre avec une liaison SN (Met Val) qu'initier un processus complexe (Val Met). Ces peptides, quoique très semblables, ont une chimie différente. Ceci peut avoir des conséquences *in vivo* : un radical plus oxydant prendra plus facilement des électrons aux autres biomolécules.

### Identification des produits finals formés

Avant cette étude, le seul produit final connu était la méthionine sulfoxyde. Afin d'identifier tous les produits de l'oxydation de peptides contenant la méthionine, nous avons utilisé une technique originale qui couple la spectroscopie infrarouge (IR) à la spectrométrie de masse en piège à ions : la spectroscopie IRMPD (« IR multiple photon dissociation »). Les produits sont tout d'abord caractérisés par spectrométrie de masse à haute résolution – qui permet d'avoir la masse exacte des espèces étudiées – et la spectrométrie de masse tandem – qui donne accès aux fragments de l'espèce et permet par conséquent d'avoir des renseignements sur la structure des ions –, puis par spectroscopie IRMPD [4] (encadré 4). Les spectres IR expérimentaux sont enfin comparés aux spectres simulés pour plusieurs géométries possibles des dipeptides protonés en phase gazeuse afin d'attribuer les bandes observées dans le spectre IR, de déterminer la présence de certains groupements fonctionnels (notamment le groupement S=O dans ces études) et la structure tridimensionnelle adoptée par l'ion en phase gazeuse.

Nous avons tout d'abord caractérisé la signature spectrale du groupement S=O dans la méthionine sulfoxyde commerciale,

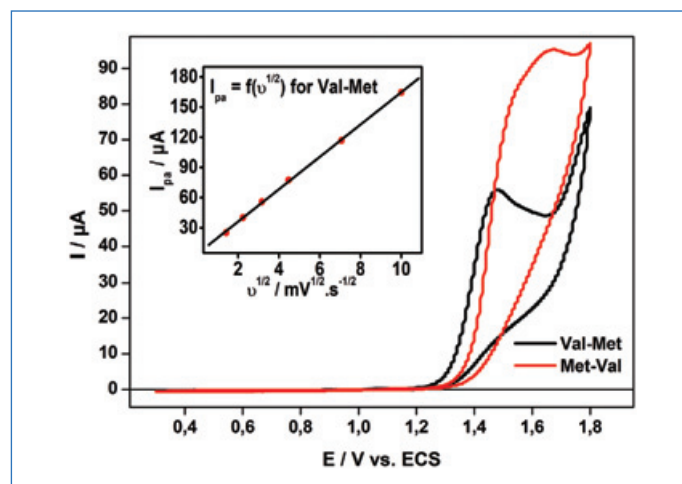


Figure 6 - Voltammogrammes cycliques obtenus avec des solutions de dipeptides Val Met et Met Val à 1 mM dans du perchlorate de sodium 0,1 M, pH = 2, à une vitesse de balayage de 10 mV/s. Électrode de travail : diamant dopé au bore ; électrode auxiliaire : platine ; électrode de référence : calomel saturé (ECS). La dépendance linéaire du courant de pic par rapport à la racine carrée de la vitesse de balayage montre que le processus est contrôlé par la diffusion des espèces vers la surface de l'électrode.

utilisée comme modèle. L'élongation du groupement S=O a été identifiée vers 950  $\text{cm}^{-1}$  (figure 7) dans une région peu congestionnée du spectre IR.

Nous avons ensuite étudié plusieurs peptides oxydés pour sonder l'effet des groupements voisins sur la nature des produits finals d'oxydation. Afin de simuler l'effet du stress oxydant, les peptides ont été irradiés en utilisant la source au cobalt 60 à l'Institut de Chimie Physique (encadré 2) de façon que le principal agent oxydant dans nos solutions soit le radical  $\cdot\text{OH}$ .

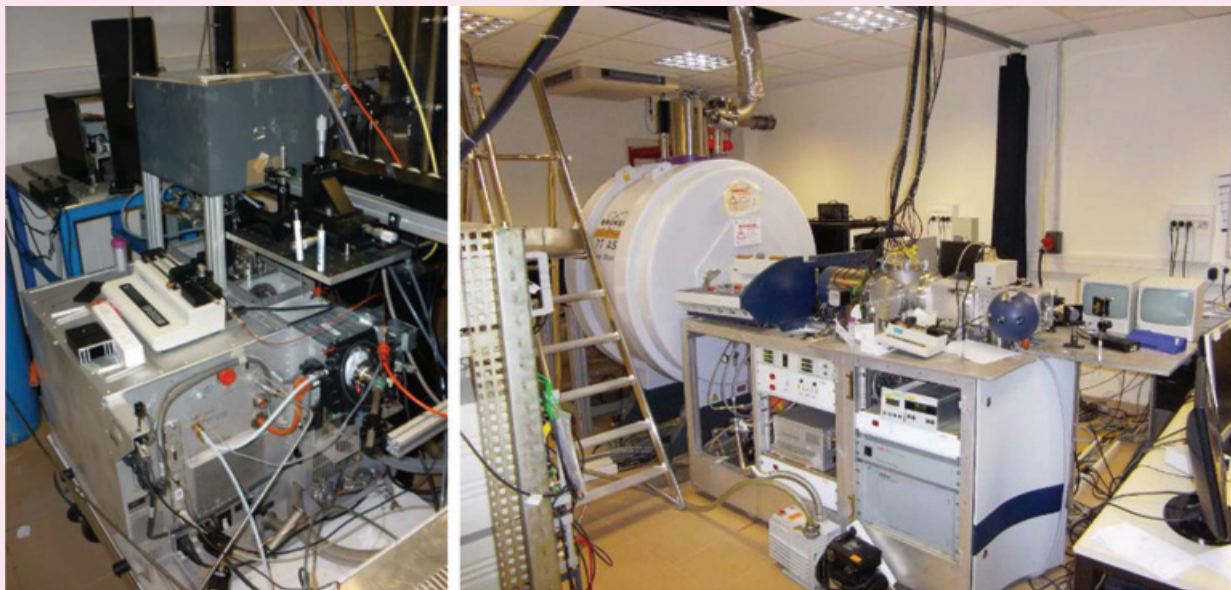
Grâce à la spectrométrie de masse et à la spectroscopie IRMPD, nous avons observé que l'oxydation de peptides ne conduit pas toujours aux mêmes produits finals. De plus, le rendement des réactions de formation de produits secondaires varie en fonction de la position de la méthionine dans la séquence du peptide [5]. Dans le cas de plusieurs dipeptides contenant la méthionine en position N- ou C-terminale, la radiolyse conduit principalement à la formation de la méthionine sulfoxyde.

En ce qui concerne Val Met et Met Val, nous avons observé que la présence de la valine, comme environnement de la méthionine dans le dipeptide, mène à la formation de plusieurs produits. Pour les deux dipeptides, le sulfoxyde est observé parmi les produits d'oxydation. Les spectres IRMPD des espèces correspondant au peptide +16 Da (addition d'un

## Pièges à ions et spectroscopie IRMPD

La spectrométrie de masse permet de mesurer la masse d'objets chargés (le rapport  $m/z$ ). Un piège à ions est un type particulier de spectromètre de masse qui permet en plus de stocker les ions (particules chargées) suffisamment longtemps (1 s ou plus) afin de permettre l'interaction avec les photons. La densité d'ions dans un piège étant faible, il n'est pas possible de mesurer la variation d'intensité après absorption de photons IR, comme dans un spectrophotomètre IR classique. Par conséquent, deux pièges à ions commerciaux (un piège de Paul et un FT-ICR 7T) [15] équipés avec une source électrospray (ESI) – source bien adaptée à mettre des biomolécules intactes en phase gazeuse – ont été modifiés au sein de la plateforme de spectrométrie de masse de l'Institut de Chimie Physique à Orsay (voir photos) pour permettre l'accès des photons IR. Une impulsion laser infrarouge permet d'induire la fragmentation des ions, sélectionnés en masse suite à l'absorption résonante de plusieurs photons ; on parle alors de spectroscopie IRMPD.

Le déclenchement de la fragmentation détectée par spectrométrie de masse est donc une sonde d'absorption. En variant l'énergie des photons sur une large gamme dans la région IR ( $800\text{-}3\,800\text{ cm}^{-1}$ ) en utilisant le laser à électrons libres CLIO (Centre Laser Infrarouge d'Orsay) [16] ou bien un laser commercial OPO/OPA (« optical parameter oscillator/optical parameter amplifier »), cette technique permet d'enregistrer le spectre IR de l'espèce sélectionnée en masse.



Les pièges à ions de type piège de Paul (à gauche) et FT-ICR 7T (« Fourier transform ion cyclotron resonance ») (à droite) installés au sein de la plateforme de spectrométrie de masse SMAS de l'Institut de Chimie Physique et modifiés pour réaliser les expériences de spectroscopie IRMPD.

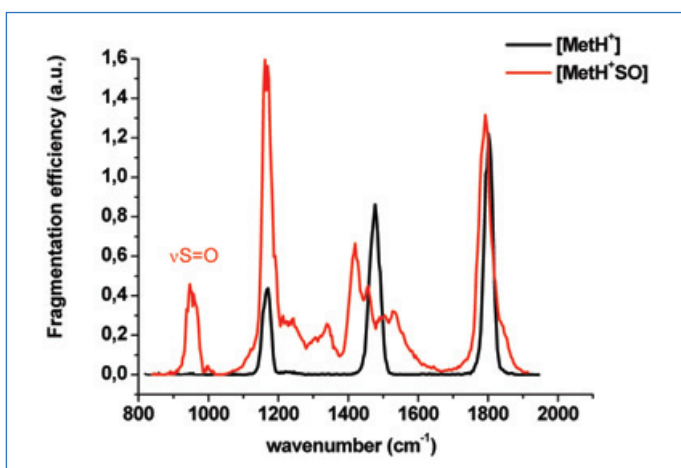


Figure 7 - Comparaison des spectres IRMPD de la méthionine protonée (en noir) et de la méthionine sulfoxyde protonée (en rouge).

atome d'oxygène), reportés sur la figure 8, présentent une bande supplémentaire par rapport au peptide non oxydé autour de  $1\,000\text{ cm}^{-1}$ .

Dans le cas de Met Val, c'est le principal produit d'oxydation. Dans le cas de Val Met, le principal produit d'oxydation correspond à la perte de  $\text{H}_2$  du sulfoxyde aboutissant à une double

liaison  $\text{-C=C-}$ . Nous pouvons essayer de mettre en relation ce comportement avec les espèces transitoires formées. Dans le cas de Val Met, un radical cation est observé. Ceci semble donc être de première importance pour l'élimination de  $\text{H}_2$ , car ce produit n'est pas observé dans le cas de Met Val, qui donne essentiellement un radical neutre qui a déjà perdu un H au cours des premiers instants de l'oxydation et qui par conséquent ne peut pas en perdre un deuxième après la formation du sulfoxyde. La position C-terminale de la méthionine dans le dipeptide semble être également très importante pour la formation des produits autres que le sulfoxyde.

Pour interpréter les spectres IRMPD et prendre en compte la grande flexibilité de ces systèmes à température ambiante (température de nos expériences), des calculs de dynamique moléculaire type BOMD (encadré 3) ont été réalisés. Ces calculs prennent en compte des effets de température et permettent un bon accord des spectres théoriques avec les spectres IRMPD, comme illustré dans la figure 9 pour le dipeptide Met Val.

Une variation importante de l'angle dièdre entre les groupements  $\text{-NH}$  et  $\text{-CO}$  de la liaison peptidique, ainsi qu'une variation de la distance entre les groupements  $\text{-NH}_3^+$  et  $\text{-S=O}$ , illustre cette dynamique entre plusieurs conformations des dipeptides qui sont en réalité présents en phase gazeuse et contribuent au spectre IRMPD, d'où la nécessité de l'utilisation

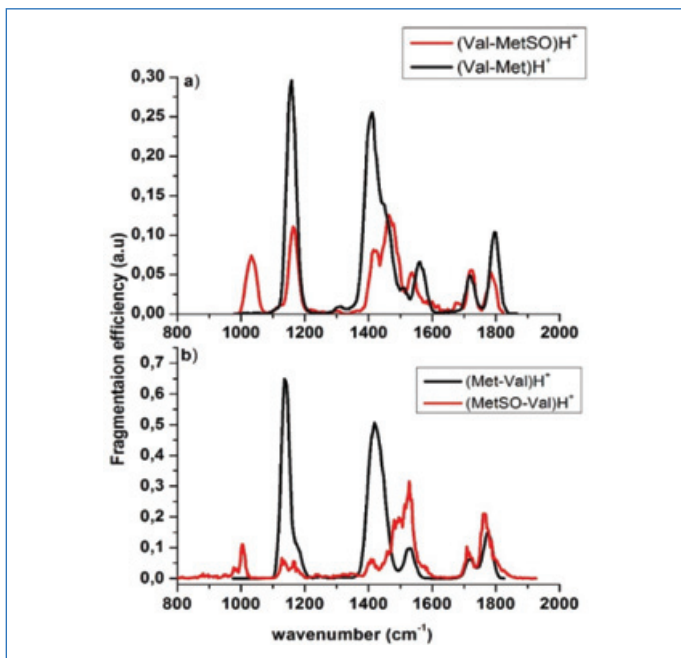


Figure 8 - Spectres IRMPD des dipeptides a) (Val Met) $H^+$  (noir) et (Val MetSO) $H^+$  (rouge) et b) (Met Val) $H^+$  (noir) et (MetSO Val) $H^+$  (rouge).

de la dynamique moléculaire. Les calculs nous fournissent la structure tridimensionnelle de l'ion en phase gazeuse et permettent de confirmer que la bande à  $1\,000\text{ cm}^{-1}$  est bien attribuable au groupement  $-S=O$ .

En plus du sulfoxyde et de la formation de la double liaison, on observe d'autres produits d'oxydation si la valine est remplacée par un autre acide aminé (figure 10). La décarboxylation a été observée suite à l'oxydation du peptide lysine méthionine (Lys Met) et le S-méthyl glutathion (GS Me), un tripeptide formé d'acide glutamique, de S-méthyl cystéine et de glycine. Les résultats obtenus ont montré que pour les produits finals de l'oxydation, comme observé pour les intermédiaires réactionnels, deux mécanismes de décarboxylation sont possibles. Le premier mécanisme observé pour Lys Met nécessite la présence d'une méthionine en position

C-terminale et a lieu essentiellement quand le soufre et le groupement carboxylique sont localisés sur le même acide aminé via un mécanisme impliquant l'interaction entre le soufre oxydé et le groupement carboxylique.

Les résultats obtenus pour le peptide GS Me montrent que la décarboxylation peut avoir lieu même si le groupement carboxylique (de l'acide glutamique) se trouve en position N-terminale. Ce mécanisme implique l'interaction entre un adduit contenant un radical  $\cdot OH$ , formé dans les premières étapes de l'oxydation et le groupe amine protoné.

Pour la première fois, la formation d'un sulfone (addition de deux atomes d'oxygène au soufre) a pu être mise en évidence parmi les produits finals d'oxydation dans le cas de GS Me ; son rôle n'est pas encore bien connu.

### Quels sont les débouchés et perspectives ?

Grâce à la complémentarité des méthodes employées, nous avons élucidé le mécanisme total de l'oxydation de la méthionine dans les peptides. Rappelons que cet acide aminé essentiel – il faut en ingérer, nous ne le synthétisons pas – a un rôle vital car il gouverne la synthèse peptidique et intervient dans des mécanismes de modification de l'ADN [6]. L'importance du processus d'oxydation de la méthionine est illustrée par l'existence d'enzymes de réduction de sa forme oxydée sulfoxyde, les méthionine sulfoxyde réductases. Il se pourrait donc que la méthionine joue un rôle d'antioxydant cellulaire. Les résultats de radiolyse pulsée ont montré que les radicaux libres formés varient selon la séquence du peptide et la nature des acides aminés voisins. Ces radicaux libres ont été identifiés grâce aux simulations moléculaires. L'électrochimie indique que les potentiels redox des radicaux libres varient, donc d'éventuelles réactions de transfert d'électron entre le radical méthionyl et d'autres résidus sont affectées par la structure. Il n'a pas été possible de mesurer les potentiels redox car les oxydations étaient irréversibles, mais des calculs de chimie quantique ont montré qu'ils varient avec la structure des radicaux libres, et notamment avec la liaison que fait le soufre, en accord avec ces résultats expérimentaux.

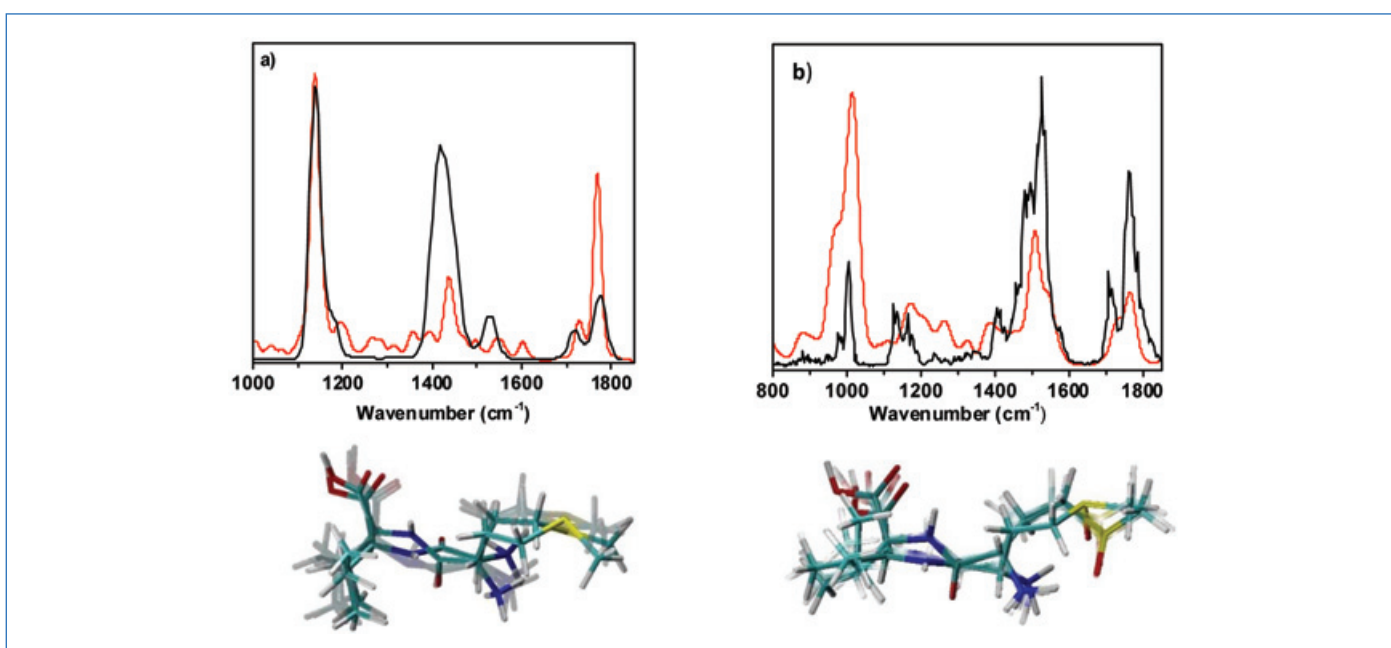


Figure 9 - Comparaison du spectre IRMPD (noir) et simulé (rouge) pour a) (Met Val) $H^+$  et b) (MetSO Val) $H^+$ . Les structures reportées représentent la superposition d'images (snapshots) sélectionnées à partir de trajectoires de dynamique moléculaire et illustrent la flexibilité des systèmes étudiés et l'effet de température.

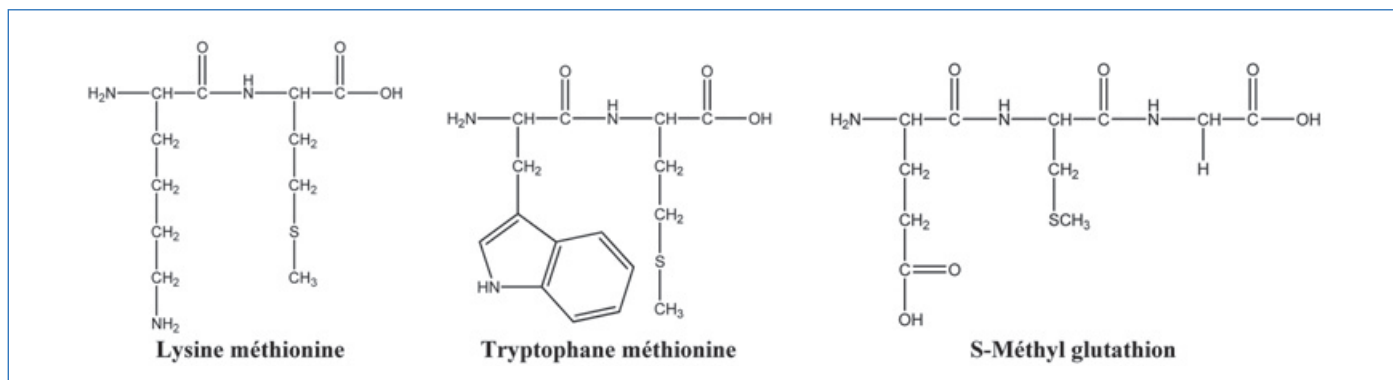


Figure 10 - Formules développées des dipeptides lysine méthionine, tryptophane méthionine et S-méthyl glutathion.

En ce qui concerne les produits finals formés, nous en avons mis en évidence bien d'autres en plus de la méthionine sulfoxyde qui est le principal composé final de l'oxydation [7]. Son rendement de formation dépend de plusieurs facteurs, pas tous connus à ce jour, parmi lesquels la géométrie du composé. Nous avons aussi observé le sulfone, le peptide ayant subi la décarboxylation, ou la perte de H<sub>2</sub>. La formation de ces produits (figure 2), en compétition avec la sulfoxyde, représente des modifications irréversibles qui peuvent influencer la conformation des protéines et altérer leur activité [8]. De plus, ils ne sont pas réparables et constituent donc des modifications irréversibles et potentiellement nocives.

Rappelons que les protéines sont présentes partout dans les cellules et qu'elles effectuent tout le travail nécessaire à la vie : utilisation de l'oxygène, stockage de l'énergie contenue dans les aliments, synthèse de l'ADN, l'ARN... Les études présentées ici permettent de comprendre ce qui peut se passer lorsque les protéines sont soumises à un stress oxydant, donc au cours des inflammations : pourront-elles encore faire leur travail correctement ? N'auront-elles pas des propriétés chimiques parasites ? Ce type d'étude permet de prédire la réactivité des protéines oxydées par les radicaux hydroxyle par exemple : pour les radicaux libres, apparition de propriétés oxydantes qui vont pouvoir léser les molécules voisines comme dans le peptide méthionine enképhaline (présent dans le cerveau), où la méthionine joue un rôle de pro-oxydant [9] ; additions de ces radicaux libres sur d'autres protéines, sur l'ADN... et bien d'autres. Il est tout aussi important de connaître les produits finals qui peuvent, selon les cas, s'accumuler dans les cellules comme dans les maladies neurodégénératives et tuer les neurones, être éliminés, ou encore acquérir de nouvelles propriétés inconnues.

Les auteurs remercient tous les collaborateurs ayant participé aux travaux et discussions décrits dans cet article : M.E. Crestoni, L. Guidoni et B. Gregori (Université de Rome « La Sapienza », Italie), M. Ignasiak (Université Adam Mickiewicz, Poznan, Pologne), J. Bergés (Laboratoire de Chimie Théorique, Sorbonne Université), J.-M. Teuler (ICP) et les moyens de calculs de l'ICP pour les simulations Monte-Carlo, ainsi que J.-L. Marignier et M. Mostavafi (ICP) pour l'accès à la plateforme ELYSE, J.-M. Ortega et P. Maître pour l'accès au laser à électrons libres CLIO (Centre laser infrarouge d'Orsay du ICP) et à la plateforme de spectrométrie de masse SMAS de l'ICP.

[1] A.D. Butterfield,  $\beta$ -amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease, *Chem. Res. Toxicol.*, **1997**, *10*, p. 495-506; A.D. Butterfield, J. Kanski, Methionine residue 35 is critical for the oxidative stress and neurotoxic properties of Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide 1-42, *Peptides*, **2002**, *23*, p. 1299-309.

[2] K.-O. Hiller, K.-D. Asmus, Oxidation of methionine by X<sub>2</sub> in aqueous solution and characterization of some S therefore X three-electron bonded intermediates: a pulse radiolysis

study, *Int. J. Radiat. Biol.*, **1981**, *40*, p. 583-95; J. Mönig, M. Göbl, K.-D. Asmus, Free radical one-electron versus hydroxyl radical-induced oxidation: reaction of trichloromethylperoxyl radicals with simple and substituted aliphatic sulphides in aqueous solution, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, *5*, p. 647-51; K.-O. Hiller, K.-D. Asmus, Ti<sup>2+</sup> and Ag<sup>2+</sup> metal-ion-induced oxidation of methionine in aqueous solution: a pulse radiolysis study, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med.*, **1981**, *40*, p. 597-604.

[3] J. Belloni et al., ELYSE, a picosecond electron accelerator for pulse radiolysis research, *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. A: Accel. Spectrom., Detect. Assoc. Equip.*, **2005**, *539*, p. 527-39.

[4] P. Maître et al., Applications of infrared multiple photon dissociation (IRMPD) to the detection of posttranslational modifications, *Chem. Rev.*, **2020**, *120*, p. 3261-95.

[5] M. Ignasiak et al., Characterisation by mass spectrometry and IRMPD spectroscopy of the sulfoxide group in oxidized methionine and related compounds, *Chem. Phys. Lett.*, **2011**, *502*, p. 29-36; M. Ignasiak, P. de Oliveira, C. Houée-Levin, D. Scuderi, Oxidation of methionine-containing peptides by <sup>•</sup>OH radicals: is sulfoxide the only product? Study by mass spectrometry and IRMPD spectroscopy, *Chem. Phys. Lett.*, **2013**, *590*, p. 35-40; D. Scuderi, M.T. Ignasiak, X. Serfaty, P. de Oliveira, C. Houée-Levin, Tandem mass spectrometry and infrared spectroscopy as a help to identify peptide oxidized residues, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2015**, *17*, p. 25998-6007; B. Gregori et al., One electron oxidation of methionine-containing dipeptides of reverse sequence: sulfur versus sulfoxide characterized by IRMPD spectroscopy, static and dynamics DFT simulations, *J. Phys. Chem. B*, **2017**, *121*, p. 2083-94.

[6] D. Voet, J.G. Voet, *Biochemistry*, 4<sup>th</sup> ed., Wiley & Sons, **2010**.

[7] D.B. Oien, J. Moskovitz, Substrates of the methionine sulfoxide reductase system and their physiological relevance, *Curr. Top. Dev. Bio.*, **2007**, *80*, p. 93-133.

[8] Z.J. Cui, Z.Q. Han, Z.Y. Li, Modulating protein activity and cellular function by methionine residue oxidation, *Amino Acids*, **2012**, *43*, p. 505-17.

[9] J. Bergés, P. de Oliveira, I. Fourré, C. Houée-Levin, The one-electron reduction potential of methionine-containing peptides depends on the sequence, *J. Phys. Chem. B*, **2012**, *116*, p. 9352-62; O. Mozziconacci et al., Methionine residue acts as a prooxidant in the <sup>•</sup>OH-induced oxidation of enkephalins, *J. Phys. Chem. B*, **2012**, *116*, p. 12460-72; P. Archirel, C. Houée-Levin, J.L. Marignier, Radiolytic oxidation of two inverse dipeptides, methionine-valine and valine-methionine: a joint experimental and computational study, *J. Phys. Chem. B*, **2019**, *123*, p. 9087-97.

[10] D. Frenkel, B. Smit, *Understanding Molecular Simulations*, Academic Press, New York, **1996**.

[11] [www.cp2k.org](http://www.cp2k.org)

[12] P. Ungerer, B. Tavitian, A. Boutin, *Applications of Molecular Simulations in the Oil and Gas Industry*, Éditions Technip, Paris, **2005**.

[13] Gaussian 09, Rev. D01, Gaussian Inc., Wallingford, CT 2009.

[14] M. Martinez, M.P. Gaigeot, D. Borgis, R. Vuilleumier, Extracting effective normal modes from equilibrium dynamics at finite temperature, *J. Chem. Phys.*, **2006**, *125*, 144106.

[15] J.M. Bakker, T. Besson, J. Lemaire, D. Scuderi, P. Maître, Gas-phase structure of a  $\pi$ -allyl-palladium complex: efficient infrared spectroscopy in a 7T Fourier transform mass spectrometer, *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*, p. 13415-24; L. Mac Aleese et al., Mid-IR spectroscopy of protonated leucine methyl ester performed with an FTICR or an Paul type ion-trap, *Int. J. Mass Spectrom.*, **2006**, *249*, p. 14-20.

[16] R. Prazeres, F. Glotin, C. Insa, D.A. Jaroszynski, J.M. Ortega, Two-colour operation of a Free-Electron Laser and applications in the mid-infrared, *Eur. Phys. J.*, **1998**, *3*, p. 87-93.

**Debora SCUDERI\***, maître de conférences, **Pierre ARCHIREL**, chercheur honoraire bénévole, **Pedro DE OLIVEIRA**, professeur, **Chantal HOUÉE-LEVIN**, professeure émérite, Institut de Chimie Physique UMR 8000, CNRS, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay Cedex.

\*debora.scuderi@universite-paris-saclay.fr

## La radiolyse de l'ADN : études expérimentales et théoriques

**Résumé** Étant donné les conséquences biologiques des effets du rayonnement ionisant sur l'homme, notamment en ce qui concerne les cancers radio-induits, de nombreux travaux ont été entrepris pour étudier les modifications chimiques radio-induites de l'ADN, molécule support de notre information génétique. La radiolyse de l'ADN a donc consisté à étudier la structure chimique et les mécanismes de formation de ces dommages, appelés lésions, et à les rechercher au niveau cellulaire. Un très grand nombre de lésions différentes ont ainsi été mises en évidence *in vitro* et des propositions ont été faites pour expliquer leur mécanisme de formation impliquant des réactions radicalaires. Des approches de chimie théorique ont alors été d'une grande aide pour confirmer ou infirmer ces mécanismes, montrant qu'une collaboration entre expérimentateurs et théoriciens est primordiale. Cette complémentarité est illustrée par des exemples concrets récents soulignant ainsi la complexité des mécanismes qui peuvent être mis en jeu, notamment au niveau de l'ADN double-brin.

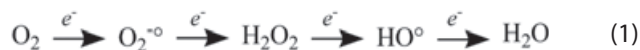
**Mots-clés** Radiolyse, lésions de l'ADN, chimie radicalaire, chimie théorique.

**Abstract** Radiation damage to DNA: experimental and theoretical approaches

Ionizing radiations are harmful to human and in particular are known to induce cancers. Thus, a considerable amount of work has been carried out to determine the effects of ionizing radiation on DNA, the biopolymer that supports our genetic information. Nowadays, several DNA lesions have been identified and works have been initiated to search for the presence of such lesions in cellular DNA. According to experimental data, mechanisms of formation of radiation-induced DNA lesions have been hypothesized. In addition, theoretical approaches were found to be particularly helpful to confirm or not such mechanisms. The complementarity of experimental and theoretical approaches in delineating the mechanism of formation of radiation-induced DNA lesions is illustrated using recent examples highlighting the complexity of radical chemical reactions taking place especially in double-stranded DNA.

**Keywords** Radiation chemistry, DNA damage, radical chemistry, theoretical chemistry.

La molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique), support de l'information génétique, est continuellement modifiée par des agents exogènes ou endogènes, qualifiés d'agents génotoxiques car susceptibles de modifier notre patrimoine génétique. Savoir comment ces modifications chimiques de la molécule d'ADN peuvent être formées suite à un stress est par conséquent une priorité afin de mieux comprendre leurs conséquences biologiques. Parmi tous les agents génotoxiques, une attention particulière a été portée au stress oxydatif. Ce stress peut induire des réactions radicalaires de l'ADN par le biais des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Nos organismes aérobies tirent leur énergie de la réduction de l'oxygène en eau. Cette réduction nécessite quatre électrons et est effectuée dans les mitochondries de nos cellules en plusieurs étapes successives, comme illustré dans l'équation (1) :



La majeure partie de l'oxygène que nous respirons est ainsi réduite en eau, ce qui permet de produire de l'énergie sous la forme d'ATP (adénosine triphosphate). Cependant, une faible proportion de cet oxygène moléculaire n'est pas réduite complètement, conduisant alors à la formation d'ERO telles que le radical superoxyde ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , l'eau oxygénée) et le radical hydroxyle ( $\text{HO}^\bullet$ ). Ces ERO, et notamment  $\text{HO}^\bullet$ , qui sont continuellement produites dans nos cellules, peuvent réagir avec les molécules biologiques et ainsi les endommager en modifiant leur structure chimique ; c'est ce que l'on appelle le stress oxydatif endogène. La réactivité du radical hydroxyle est liée à la présence d'un électron célibataire qui cherche justement à ne pas rester célibataire,

ce qui le rend très réactif. Nos cellules ont développé des systèmes dits « antioxydants », enzymatiques ou non, afin de réduire l'effet délétère de ces ERO pour éviter l'endommagement des biomolécules. En dehors du stress oxydatif endogène, les ERO peuvent également être produites par d'autres processus exogènes, comme la lumière UV-visible ou le rayonnement ionisant. Par exemple, l'oxygène singulet ( $^1\text{O}_2$ ), correspondant à un état excité de l'oxygène moléculaire (qui peut être assimilé à un bi-radical), peut être produit par des réactions de photosensibilisation, impliquant l'excitation par le rayonnement UV ou visible d'une molécule appelée photosensibilisateur. Le photosensibilisateur dans son état excité est alors capable de transférer son excédent d'énergie à l'oxygène moléculaire et ainsi produire l'oxygène singulet.  $^1\text{O}_2$  est réactif vis-à-vis des molécules riches en électrons, comme l'ADN. Le rayonnement ionisant, comme son nom l'indique, est également capable de produire des espèces réactives de l'oxygène via la radiolyse des molécules d'eau, ou peut directement induire une oxydation à un électron des molécules biologiques, notamment l'ADN. Ceci explique que de très nombreux travaux ont été entrepris afin d'étudier les modifications chimiques induites par les ERO sur l'ADN et leurs conséquences biologiques [1-2].

### Études des dommages de l'ADN induits par les radiations ionisantes

#### Approches expérimentales

D'un point de vue moléculaire, les effets d'un rayonnement ionisant peuvent être directs, en induisant une oxydation de l'ADN en une seule étape, par l'éjection d'un électron. Lorsque

cet effet se produit sur les molécules d'eau omniprésentes dans le milieu biologique, l'effet est dit « indirect ». Il conduit à l'ionisation de molécules de H<sub>2</sub>O et à la production d'ERO, notamment du radical hydroxyle. Pour comprendre l'effet du rayonnement ionisant sur l'ADN, il est donc nécessaire d'identifier et d'étudier les modifications chimiques de la molécule d'ADN produites par ces réactions. Dans cet objectif, l'approche expérimentale a été utilisée [3-4]. Elle consistait à étudier les effets des radiations sur les quatre nucléosides impliqués dans l'ADN (deux bases puriniques, adénine et guanine, et deux bases pyrimidiniques, thymine et cytosine) indépendamment les uns des autres. En effet, l'ADN est une chaîne polymère formée de ces quatre motifs élémentaires, répétés des milliards de fois. En pratique, ces nucléosides solubilisés en milieu aqueux étaient irradiés avec des rayonnements ionisants, avec des doses assez élevées pour pouvoir isoler des quantités suffisantes de nucléosides modifiés formés lors de l'irradiation. Les nucléosides chimiquement modifiés, appelés lésions de l'ADN, ont ensuite été séparés par chromatographie. Des techniques de physico-chimie ont aussi été utilisées pour déterminer la structure de ces lésions. La difficulté d'identification des produits radio-induits provenait également de leur faible rendement de formation, du nombre important de produits différents et de leur forte polarité qui les rend difficiles à purifier, notamment par chromatographie liquide (HPLC). Ceux qui ont été isolés en assez grande quantité ont pu être caractérisés et identifiés par des techniques de spectrométrie de masse et de résonance magnétique nucléaire (RMN). En parallèle, des mécanismes réactionnels ont été proposés pour tenter d'expliquer les réactions radicalaires mises en jeu pour former ces différentes lésions. Ces propositions s'appuyaient également sur des résultats de spectrométrie résolue dans le temps pour identifier les espèces radicalaires transitoirement formées lors de l'irradiation [5]. Enfin, des approches analytiques ont été développées [6] pour permettre de rechercher les produits ainsi identifiés dans l'ADN double-brin exposé au rayonnement ionisant (qui était hydrolysé après irradiation en nucléosides), puis, si la sensibilité de la méthode le permettait, dans l'ADN cellulaire après son extraction.

### Approches théoriques

Les méthodes de modélisation moléculaire employées pour étudier les réactions d'endommagement de l'ADN reposent sur l'utilisation de la dynamique moléculaire, dans laquelle l'évolution structurale peut être suivie sur les bases des lois de Newton (mécanique classique) et à l'aide de paramètres spécifiques regroupés dans un champ de forces. Elles permettent de proposer des structures d'oligonucléotides contenant une lésion ou d'oligonucléotides non endommagés mais mis en présence de réactifs oxydants ou de photosensibilisateurs. Il est également possible de décrire une voie réactionnelle en explicitant quels atomes sont traités avec un hamiltonien électronique au moyen de dynamiques multi-échelles [7]. La précision de ces méthodes s'est continuellement améliorée depuis les travaux pionniers de Warshel, Levitt et Karplus et permet désormais la comparaison avec des données expérimentales. Si les dynamiques moléculaires classiques peuvent être menées sur des systèmes comportant des centaines de milliers d'atomes (e.g. un nucléosome), elles restent limitées dans le temps (typiquement de 1 à 10 microsecondes). Des méthodes récentes permettent cependant de biaiser les simulations (métadynamique, échange de répliques...) pour

assurer un meilleur échantillonnage conformationnel. Cela permet de sonder des événements biologiques complexes, comme le repliement de structures originales de G quadruplexes, de tétraboucles d'ADN et des queues d'histones autour du nucléosome [8].

### Réaction de la guanine avec l'oxygène singulet

Pour illustrer la difficulté d'identification des lésions de l'ADN, nous allons nous intéresser dans un premier temps à la réaction de l'oxygène singulet <sup>1</sup>O<sub>2</sub> avec l'ADN. Même si cette ERO n'est pas produite par le rayonnement ionisant, mais plutôt par des réactions de photosensibilisation, son étude paraissait a priori plus simple, notamment parce que dans l'ADN, <sup>1</sup>O<sub>2</sub> ne réagit qu'avec la base guanine. Cependant, la réactivité de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> avec la guanine n'est pas très efficace et les produits formés sont très polaires et donc difficile à isoler. Au début des années 1990, les produits issus de la réactivité de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> avec la 2'-désoxyguanosine (dGuo) ont pu être isolés, notamment en développant de nouvelles conditions de séparation par HPLC [9]. Les deux principaux produits ainsi isolés, qui sont les deux diastéréoisomères de la 4-OH-8-oxodGuo, ont été caractérisés par des approches physico-chimiques incluant la spectrométrie de masse et la RMN de différents noyaux. À partir des résultats de ces analyses, une structure et un mécanisme ont été proposés pour décrire la réactivité de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> avec la dGuo (*figure 1*) [10]. Ce mécanisme implique l'addition de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> sur deux doubles liaisons conjuguées par une addition [2+4] de type Diels-Alder bien établie pour décrire la réactivité de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> avec les diènes conjugués. Le 4,8-endoperoxyde ainsi produit, qui avait été identifié par RMN à basse température [11], est instable à température ambiante et sa décomposition conduit à la formation des deux diastéréoisomères de la 4-OH-8-oxodGuo par rupture de la liaison O-O. Une autre voie de décomposition (rupture de la liaison C-O) peut également expliquer la formation de 8-oxodGuo, modification produite de façon minoritaire au niveau du nucléoside isolé. De plus, il a également été montré que la 8-oxodGuo peut réagir avec <sup>1</sup>O<sub>2</sub> pour former différents nucléosides, et notamment les deux diastéréoisomères des spironucléosides (dSp) indiqués *figure 1*. Comme la 8-oxodGuo est environ cent fois plus réactive que la dGuo, la formation de 8-oxodGuo par réaction de dGuo avec <sup>1</sup>O<sub>2</sub> reste minoritaire alors que ses produits de suroxydation sont formés en quantités non négligeables, ce qui a compliqué l'identification des produits primaires. Cependant, il a été montré expérimentalement que dans l'ADN double-brin, la formation de 8-oxodGuo devient majoritaire.

Tout semblait donc simple et en accord avec la réactivité connue de l'oxygène singulet jusqu'à ce qu'une dizaine d'années plus tard, il soit montré que les deux produits majoritairement formés par réaction de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> avec dGuo sont en fait les deux diastéréoisomères des dSp et non les 4-OH-8-oxodGuo [12]. Ces informations remettaient en question le mécanisme de formation de ces deux nucléosides oxydés impliquant l'oxygène singulet, car si les dSp avaient été identifiés comme étant issus de l'oxydation à un électron de la 8-oxodGuo, expliquer leur formation par réaction de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> avec dGuo n'était pas trivial. La complexité grandissait encore quand il a été montré un peu plus tard que les composés dSp et 4-OH-8-oxodGuo étaient en fait formés conjointement lors de l'oxydation de la dGuo avec l'oxygène singulet, mais qu'il était de surcroît très difficile de les séparer



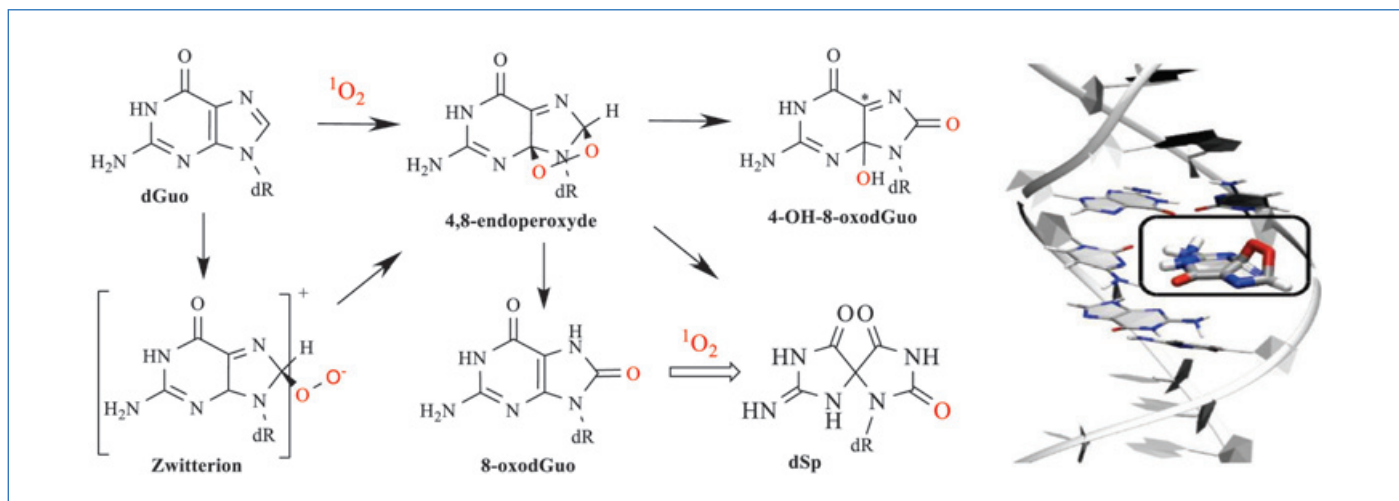


Figure 1 - À gauche : mécanismes réactionnels proposés pour la réactivité de l'oxygène singulet avec la dGuo et son produit d'oxydation, la 8-oxodGuo. À droite : 4,8-endopéroxyde au sein d'une hélice d'ADN, obtenu par simulations QM/MM.

expérimentalement. D'autre part, le mécanisme de formation de 4-OH-8-oxodGuo initialement proposé, impliquant l'addition de  $^1\text{O}_2$  sur la guanine via une réaction type Diels-Alder, n'expliquait pas l'absence de réactivité avec les autres bases puriniques, et en particulier l'adénine qui possède le même cycle imidazole.

Pour mieux comprendre la réactivité de  $^1\text{O}_2$  avec l'ADN, des études théoriques ont alors été initiées et ont apporté de nouvelles informations pertinentes [13-14]. La modélisation a tout d'abord permis de modéliser l'attaque de l'oxygène singulet sur une guanine et une adénine implicitement solvatées, ce qui a mis en évidence une barrière énergétique significativement plus grande pour l'adénine, en lien avec les données expérimentales, et que nous avons pu attribuer à un transfert de charge important entre la guanine et  $^1\text{O}_2$  lors de l'approche de ce dernier, produisant dans un premier temps un zwitterion. La première étape de réaction, qui n'est donc pas de type Diels-Alder, implique l'addition d'un des deux atomes d'oxygène sur le carbone en position 8 de la purine ; le zwitterion ainsi produit est stabilisé par le potentiel d'oxydation bas de la guanine. Ceci permet d'expliquer la réactivité préférentielle de  $^1\text{O}_2$  avec cette base nucléique. L'endopéroxyde est ensuite formé par cyclisation du zwitterion. L'addition de  $^1\text{O}_2$  sur une guanine située au milieu d'un dodécamère en formant un intermédiaire endopéroxyde se fait très facilement, mais l'évolution vers les dérivés spironucléosides est bloquée par l'environnement hydrophobe de l'ADN et par l'éloignement des molécules d'eau que nous avons identifiées comme étant impliquées dans le mécanisme de formation du dérivé dSp (figure 1). Ceci est en accord avec les données expérimentales qui ont montré que dans l'ADN double-brin, contrairement à ce qui est observé avec le nucléoside libre, la formation des dSp est minoritaire par rapport à la 8-oxodGuo.

### Formation des lésions en tandem de l'ADN

Comme mentionné au début, l'identification des lésions de l'ADN a été entreprise en utilisant les nucléosides comme composés modèles. Cette simplification ne permet cependant pas d'étudier les éventuelles réactions des radicaux initialement formés, ou de leurs éventuels intermédiaires de décomposition, avec les nucléosides voisins de l'ADN double-brin.

Par conséquent, il n'est pas exclu que des lésions pouvant se former dans l'ADN double-brin, voire dans l'ADN cellulaire qui est compacté autour de protéines, n'aient pas encore été identifiées.

En effectuant des travaux sur de courts fragments d'ADN appelés oligonucléotides, plusieurs lésions dites « en tandem » ont été identifiées. Ce type de dommage est constitué de deux modifications de bases de l'ADN adjacentes, d'où le nom de « en tandem ». Les premiers travaux sur ces lésions ont montré que leur formation ne résultait pas de deux événements individuels car la quantité formée était proportionnelle à la dose de radiation. Les premières lésions identifiées étaient des pontages covalents entre deux bases nucléiques adjacentes, obtenus par irradiation en absence d'oxygène [15]. Ces travaux montraient donc bien que les radicaux formés dans l'ADN peuvent réagir avec des bases voisines. Ces phénomènes ne pouvaient pas être mis en évidence en travaillant avec les nucléosides isolés. Ainsi, il a été montré qu'il était possible de former un pontage covalent entre une pyrimidine et une purine situées sur le même brin d'ADN (figure 2). Le mécanisme proposé impliquait dans un premier temps la formation d'un radical pyrimidinique, localisé sur le C5 de la cytosine ou sur le groupement méthyle de la thymidine [16]. Ce radical, en absence d'oxygène, peut alors réagir avec le C8 d'une purine adjacente pour former les pontages G<sup>A</sup>T (ou G<sup>A</sup>C), comme illustré dans la figure 2. Néanmoins, il est connu que les radicaux carbo-centrés réagissent rapidement avec l'oxygène, ce qui devrait empêcher la réaction de pontage avec les bases voisines. Cependant, des lésions en tandem impliquant deux bases oxydées de l'ADN positionnées l'une à côté de l'autre ont été également mises en évidence sous irradiation en présence d'oxygène [17]. Dans un premier temps, des lésions en tandem impliquant la formylamine (dF, issue de la décomposition d'une pyrimidine) et la 8-oxodGuo ont été détectées à la suite d'une irradiation de l'ADN double-brin en milieu aéré (figure 2). L'approche analytique mise en œuvre a permis de montrer que la formation de cette lésion en tandem dF/8-oxodGuo représentait environ 10 % de la formation de 8-oxodGuo totale, ce qui semblait être déjà beaucoup. De plus, un fort effet de séquence avait été observé, avec une plus forte proportion de lésions en tandem lorsque la purine oxydée est localisée en 5' de la pyrimidine. Peu après, il a été montré que la formation de lésions en

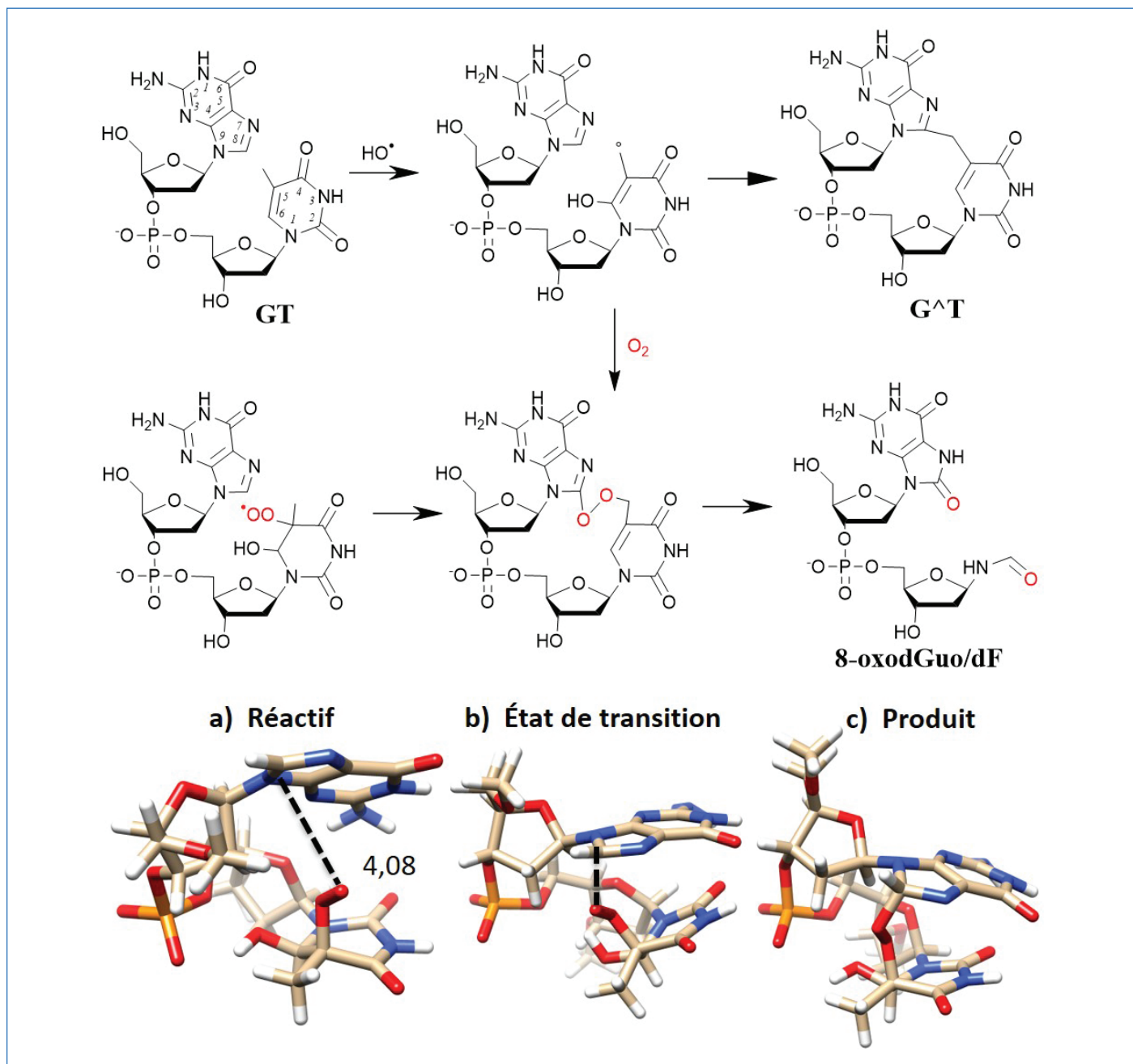


Figure 2 - En haut : mécanismes réactionnels conduisant à la formation de lésions tandem,  $\text{G}^{\text{T}}$  en absence d'oxygène et 8-oxodGuo/dF en présence de  $\text{O}_2$ , dans une séquence d'ADN GC. En bas : formation du pontage entre la 5-hydroperoxythymidine et le carbone C8 d'une purine adjacente.

tandem impliquant la 8-oxodGuo représentait dans l'ADN isolé double-brin au moins 50 % de la formation de la 8-oxodGuo totale. De façon plus générale, il a été même démontré que le mécanisme initialement proposé pour la formation de la 8-oxodGuo impliquant l'addition du radical  $\text{HO}^\bullet$  en position 8 de la base guanine est très minoritaire, car seulement 10 % de la 8-oxodGuo produite est formée par ce mécanisme [18]. Ces informations ont permis pour la première fois d'expliquer la formation majoritaire de 8-oxodGuo par rapport à la 8-oxodAdo. Pour expliquer la formation de ces lésions en tandem, il a été proposé, sans preuve expérimentale, que le radical peroxyde formé par réaction d'un radical pyrimidinique avec l'oxygène moléculaire est capable de s'ajouter sur la position 8 d'une purine voisine. Cette hypothèse a été confortée par des approches théoriques [19-20] qui ont notamment mis en évidence la préférence de réactivité des radicaux peroxyde avec la guanine par rapport à l'adénine et ont permis d'expliquer l'effet de séquence.

L'un des avantages d'une approche numérique a été de comparer au même niveau de théorie trente-deux chemins réactionnels pour appréhender cette chimie combinatoire. La distance d'approche entre le radical initialement formé et le C8 d'une purine s'avère un des facteurs qui induit une première différence de réactivité. Elle vient s'ajouter à des différences de réactivité intrinsèques entre nucléobases (la guanine étant plus réactive que l'adénine), également mises en évidence par les calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Les modélisations permettent notamment de suivre la délocalisation du caractère radicalaire le long du chemin de réaction. Un dernier facteur entrant en jeu pour établir une hiérarchie de la facilité de formation de ces adduits est la contrainte mécanique s'exerçant lors de la formation de la liaison covalente inter-nucléobases. Les simulations multi-échelles soulignent d'ailleurs la flexibilité structurale dont bénéficie l'ADN pour se déformer et ainsi faciliter la formation de ces lésions intra-brins.

## Pontages inter-brins

En utilisant une méthode basée sur la spectrométrie de masse permettant de détecter sans a priori tous les nucléosides, une nouvelle lésion radioinduite de l'ADN, jusqu'alors non encore identifiée, a été mise en évidence dans de l'ADN double-brin exposé au rayonnement ionisant [21-22]. La première surprise était que cette lésion avait un poids moléculaire (341 uma) beaucoup plus élevé que les nucléosides normaux et qu'elle existait sous la forme de quatre diastéréoisomères. Encore plus surprenant, cette lésion de l'ADN n'était pas formée lorsque l'on exposait le mélange des quatre nucléosides constituant l'ADN à du rayonnement ionisant, ce qui signifie que la structure double-brin de l'ADN est nécessaire à sa formation. Identifier cette lésion qui ne pouvait pas être produite en grande quantité n'a pas été simple, de sorte que l'approche a consisté à étudier dans quelles conditions expérimentales la lésion pouvait être produite afin de pouvoir proposer un mécanisme. Le mécanisme émis impliquait la formation transitoire d'un aldéhyde réactif pouvant réagir avec la cytosine pour produire un adduit. L'aldéhyde en

question a alors été synthétisé chimiquement et sa réaction avec la cytosine a permis de confirmer le mécanisme, et également de produire en grande quantité les quatre diastéréoisomères du nucléoside modifié dont la structure a été déterminée à l'aide de la RMN. Le mécanisme de formation de cette lésion, appelée dCyd341, est décrit dans la *figure 3*. Il montre pour la première fois qu'une espèce réactive, ici un aldéhyde, est capable de réagir avec des bases voisines pour former des pontages covalents, notamment avec le brin complémentaire, produisant ainsi des pontages inter-brins, difficilement réparables par les cellules. Néanmoins, l'approche expérimentale qui avait été utilisée ne permettait pas de confirmer que le pontage impliquait les deux brins ; une étude théorique a alors été initiée pour confirmer cette hypothèse et étudier la réactivité de l'aldéhyde au sein d'une double hélice d'ADN [23].

L'hypothèse d'une réaction de l'aldéhyde avec la 2-déoxycytidine (dCyd) a pu être validée par dynamique moléculaire. Nos simulations ont permis de suivre le repositionnement de l'aldéhyde au sein d'un oligonucléotide de treize paires de bases. L'aldéhyde peut soit chercher à créer des interactions

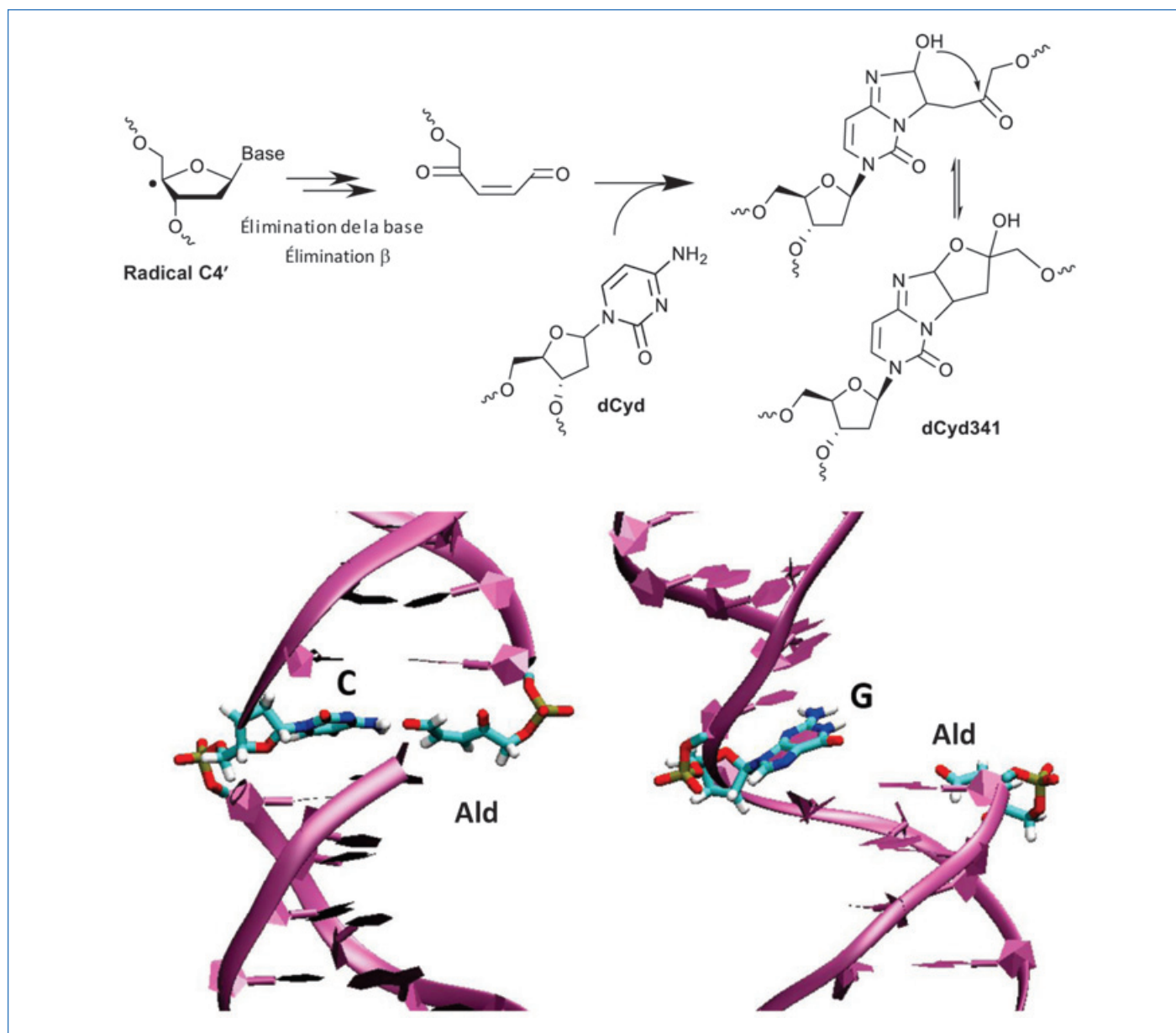


Figure 3 - En haut : mécanisme de formation de la lésion dCyd341 suite à une formation initiale du radical C4' et du dérivé aldéhydique. En bas : positionnement du dérivé aldéhydique (Ald) au sein d'une double hélice d'ADN, contenant sur le brin complémentaire une cytosine (C, à gauche) ou une guanine (G, à droite).

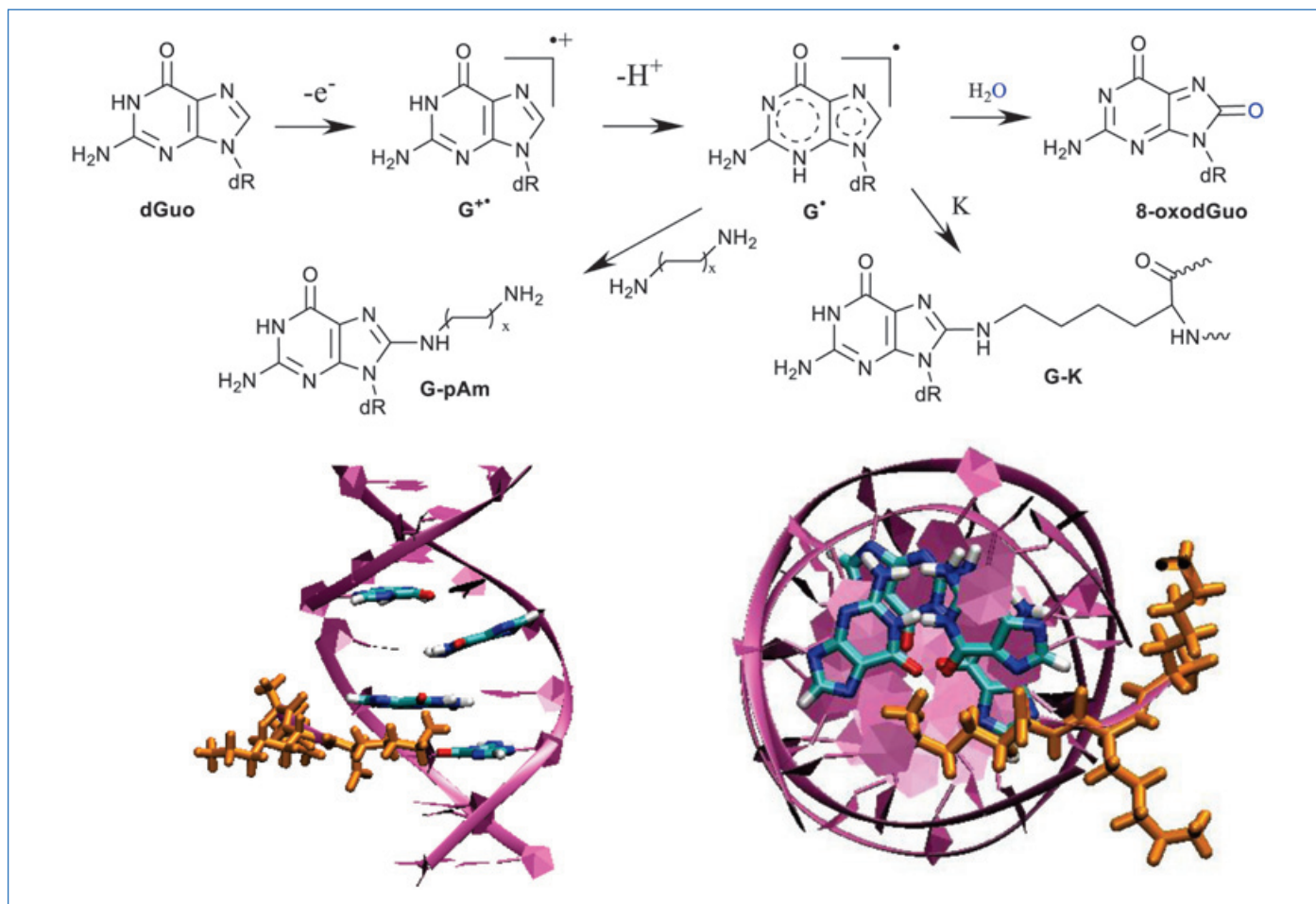


Figure 4 - En haut : réactivité du radical cation de la guanine  $G^{+\bullet}$ , produisant par hydratation la 8-oxodGuo et par addition nucléophile de groupements amino des adduits avec les polyamines (G-pAm) ou avec la lysine (G-K). En bas : interaction d'un peptide trilycine au sein d'une double hélice d'ADN.

non covalentes avec d'autres nucléobases, soit adopter une position extra-hélicale pour bénéficier d'une stabilisation énergétique par solvation. Nos dynamiques moléculaires permettent de « tester » *in silico* cette réponse structurale et de mettre en évidence que la cytosine est la seule nucléobase qui donne lieu à une interaction stable avec deux liaisons hydrogène non Watson-Crick, rendant possible une approche des partenaires propice à la réaction de condensation. A contrario, les purines ne donnent pas lieu à des associations fortes avec l'aldéhyde et ne peuvent que difficilement attaquer l'aldéhyde qui est en moyenne distant de plus de 8 Å.

### Pontages ADN avec d'autres molécules biologiques

Dans la cellule, l'ADN n'est pas nu ; il forme des complexes avec de nombreuses molécules biologiques, notamment des protéines et des polyamines. Ces interactions jouent un rôle dans de nombreux processus biologiques. La formation de pontages covalents radio-induits entre l'ADN et les molécules biologiquement présentes dans le noyau cellulaire ont été peu étudiées du fait de la multitude de mécanismes réactionnels possibles. Une exception concerne l'oxydation à un électron de l'ADN et la possible réactivité du radical cation de la guanine ( $G^{+\bullet}$ ) ainsi produit (figure 4). La guanine a le potentiel d'oxydation le plus bas parmi les constituants de l'ADN. Une oxydation à un électron de l'ADN va potentiellement conduire dans un premier temps à la formation de radicaux cations sur les quatre bases de l'ADN. Ensuite, par un

mécanisme de transfert d'électron à travers le double-brin d'ADN, de la guanine vers les radicaux cations initialement formés, ces derniers vont être alors « réparés » et le radical cation de la guanine ( $G^{+\bullet}$ ) sera majoritairement formé. Il a été montré que ce radical réagit avec l'eau pour former la 8-oxodGuo, qui est donc le principal produit formé par oxydation à un électron de l'ADN double-brin. Il a cependant été montré que cette réaction d'hydratation est en compétition avec l'addition sur le carbone 8 de la guanine de molécules nucléophiles. Ainsi, en utilisant un court oligonucléotide de trois bases de long, TGT, il a été montré expérimentalement que la formation du radical cation au sein de cet oligomère pouvait entraîner la formation de pontages avec la lysine (K) d'un court peptide (KKK) [24]. De la même manière, l'oxydation à un électron de l'ADN en présence de polyamines (pAm) peut entraîner la formation de pontages covalents par addition nucléophile d'une fonction amine des polyamines, sur le C8 de la guanine [25]. Il faut noter cependant que ces réactions de pontage ont été mises en évidence dans l'eau et que l'addition d'eau conduit à la formation de la 8-oxodGuo. Il est donc surprenant de constater que lorsque le radical cation de la guanine est produit en présence de 100  $\mu\text{M}$  de polyamines, la formation de 8-oxodGuo, et donc l'addition d'eau, est complètement inhibée. Ceci suggère que l'addition des polyamines (comme celle de la lysine) est très nettement majoritaire. Pour expliquer ce résultat surprenant, des études théoriques ont été initiées afin d'étudier la réactivité de  $G^{+\bullet}$  au sein d'un duplex d'ADN en présence des polyamines [26] ou de la lysine [27].

La dynamique moléculaire a été mise en œuvre pour proposer une structure représentative de l'association entre des polyamines ou des trilyssines KKK et TGT (soit isolé, soit placé au centre d'une séquence double-brin de quinze paires de bases). Les simulations ont permis de mettre en évidence une association forte, basée sur une complémentarité de charges, mais qui, du point de vue structural, est singulièrement complexe. Nous observons sur les structures représentatives une diminution de l'accessibilité au solvant au voisinage du carbone 8 qui subit l'attaque nucléophile, ce qui constitue un premier facteur pour interpréter une plus forte réactivité des amines par rapport à l'eau a priori omniprésente. L'identification précise des modes d'interaction constitue un point de départ pour les modélisations multi-échelles où une lysine et une guanine sont incluses dans la partie quantique. Ceci a permis de mettre en évidence que l'interaction du radical cation de la guanine avec un groupement amine donne rapidement lieu à un transfert de proton de la guanine vers l'amine pour produire le radical neutre G°. Ceci constitue très probablement la première étape du mécanisme de formation de l'adduit covalent protéine-ADN. De plus, cela permet d'expliquer la préférence d'addition nucléophile de groupements amino en C8 par rapport à l'addition de l'eau.

### Éviter à terme les lésions radio-induites

Les exemples présentés ici illustrent parfaitement les difficultés expérimentales que l'on peut rencontrer lors de l'étude des mécanismes de formation des lésions radio-induites de l'ADN. Cela montre que les approches théoriques sont un apport précieux pour étudier à la fois les mécanismes réactionnels et l'influence de la structure 2D et 3D de l'ADN sur la formation des lésions radio-induites. Cette collaboration entre expérimentateurs et théoriciens est indispensable pour percer les mécanismes réactionnels complexes qui conduisent à la formation de ces dommages chimiques à la molécule d'ADN, dont les conséquences biologiques sont multiples et parfois fatales.

*Ce travail collaboratif entre expérimentateurs et théoriciens a été possible au travers du Labex PRIMES (ANR-11-LABX-0063) porté par l'Université de Lyon.*

[1] J. Cadet *et al.*, Radiation-induced DNA damage: formation, measurement, and biochemical features, *J. Env. Path. Toxicol. Oncol.*, **2004**, *23*, p. 33-43.  
 [2] J. Cadet, T. Douki, J.-L. Ravanat, Oxidatively generated base damage to cellular DNA, *Free Radic. Biol. Med.*, **2010**, *49*, p. 9-21.  
 [3] C. von Sonntag, *The Chemical Basis of Radiation Biology*, Taylor & Francis, New York, **1987**.  
 [4] M. Dizdaroglu, Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin, *Mutat. Res.*, **1992**, *275*, p. 331-42.  
 [5] S. Steenken, Purine bases, nucleosides, and nucleotides: aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cation and e- and OH adducts, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, p. 503-20.  
 [6] J.-L. Ravanat, Chromatographic methods for the analysis of oxidatively damaged DNA, *Free Radic. Res.*, **2012**, *46*, p. 479-91.  
 [7] N. Ferré, X. Assfeld, Les méthodes hybrides : comment modéliser les phénomènes électroniques dans les systèmes complexes de grande taille ?, *L'Act. Chim.*, **2014**, *382-383*, p. 43-48.  
 [8] M. Havrila *et al.*, Structural dynamics of propeller loop: towards folding of RNA G-quadruplex, *Nucleic Acids Res.*, **2018**, *46*, p. 8754-71.

[9] J.-L. Ravanat, T. Douki, M.-F. Incardona, J. Cadet, HPLC separations of normal and modified nucleobases and nucleosides on an amino silica gel column, *J. Liq. Chromatog.*, **1993**, *16*, p. 3185-202.  
 [10] J.-L. Ravanat, J. Cadet, Reaction of singlet oxygen with 2'-deoxyguanosine and DNA. Isolation and characterization of the main oxidation products, *Chem. Res. Toxicol.*, **1995**, *8*, p. 379-88.  
 [11] C. Sheu, C.S. Foote, Endoperoxide formation in a guanosine derivative, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 10446-47.  
 [12] J.C. Niles, J.S. Wishnok, S.R. Tannenbaum, Spiroiminodihydroantoin is the major product of the 8-oxo-7,8-dihydroguanosine reaction with peroxyxynitrite in the presence of thiols and guanosine photooxidation by methylene blue, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, p. 963-66.  
 [13] E. Dumont *et al.*, Singlet oxygen attack on guanine: reactivity and structural signature within the B-DNA helix, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, p. 12358-62.  
 [14] E. Dumont *et al.*, Probing the reactivity of singlet oxygen with purines, *Nucleic Acids Res.*, **2016**, *44*, p. 56-62.  
 [15] H.C. Box, J.B. Dawidzik, E.E. Budzinski, Free radical-induced double lesions in DNA, *Free Radic. Biol. Med.*, **2001**, *31*, p. 856-68.  
 [16] S. Bellon, J.-L. Ravanat, D. Gasparutto, J. Cadet, Cross-linked thymine-purine base tandem lesions: synthesis, characterization, and measurement in gamma-irradiated isolated DNA, *Chem. Res. Toxicol.*, **2002**, *15*, p. 598-606.  
 [17] A.-G. Bourdat, T. Douki, S. Frelon, D. Gasparutto, J. Cadet, Tandem base lesions are generated by hydroxyl radical within isolated DNA in aerated aqueous solution, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 4549-56.  
 [18] F. Bergeron, F. Auvré, J.P. Radicella, J.-L. Ravanat, HO° radicals induce an unexpected high proportion of tandem base lesions refractory to repair by DNA glycosylases, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2010**, *107*, p. 5528-33.  
 [19] C. Patel, J. Garrec, C. Dupont, E. Dumont, What singles out the G[8-5]C intrastrand DNA cross-link? Mechanistic and structural insights from quantum mechanics/molecular mechanics simulations, *Biochemistry*, **2013**, *52*, p. 425-31.  
 [20] C. Dupont, C. Patel, J.-L. Ravanat, E. Dumont, Addressing the competitive formation of tandem DNA lesions by a nucleobase peroxy radical: a DFT-D screening, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *14*, p. 3038-45.  
 [21] P. Regulus *et al.*, Oxidation of the sugar moiety of DNA by ionizing radiation or bleomycin could induce the formation of a cluster DNA lesion, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, *104*, p. 14032-37.  
 [22] P. Regulus *et al.*, Detection of new radiation-induced DNA lesions by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, *Rapid. Commun. Mass Spectrom.*, **2004**, *18*, p. 2223-28.  
 [23] C. Patel, T. Drsata, F. Lankas, E. Dumont, Structure, dynamics and interactions of a C4'-oxidized abasic site in DNA: a concomitant strand scission reverses affinities, *Biochemistry*, **2013**, *12*, p. 8015-25.  
 [24] S. Perrier *et al.*, Characterization of lysine-guanine cross-links upon one-electron oxidation of a guanine-containing oligonucleotide in the presence of a trilyssine peptide, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, p. 5703-10.  
 [25] S. Silerme *et al.*, DNA-polyamine crosslinks generated upon one electron oxidation of DNA, *Chem. Res. Toxicol.*, **2014**, *27*, p. 1011-18.  
 [26] E. Bignon *et al.*, Molecular dynamics insights into polyamine-DNA binding modes: implications for cross-link selectivity, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, p. 12845-52.  
 [27] C.-H. Chan, A. Monari, J.-L. Ravanat, E. Dumont, Probing interaction of a trilyssine peptide with DNA behind formation of guanine-lysine cross-links: insights from molecular dynamics, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2019**, *21*, p. 23418-24.

Jean-Luc RAVANAT<sup>1</sup>, directeur de recherche, et Élise DUMONT<sup>2</sup>, professeure.

<sup>1</sup>Université Grenoble Alpes, CEA, CNRS IRIG/SyMMES/CIBEST, Grenoble.

<sup>2</sup>Université de Lyon, ENS de Lyon, CNRS UMR 5182, Université Claude Bernard Lyon 1, Laboratoire de Chimie.

\*Courriels : jrvanat@cea.fr ; elise.dumont@ens-lyon.fr

### Les actinides, leur interaction avec les processus biologiques : où en sommes-nous ?

**Résumé** Les éléments actinides, tous radioactifs, sont présents sur Terre pour une période supérieure de plusieurs ordres de grandeur au cycle de vie d'un être humain. Leur toxicologie est donc une question sociétale, même en l'absence d'événements nucléaires accidentels. Depuis les premières études menées pendant la Seconde Guerre mondiale, les toxicologues spécialistes des actinides ont étudié leurs taux de rétention et d'excrétion, leur impact physiologique en cas d'exposition et leurs principales cibles biologiques. Avec l'accès croissant aux outils spectroscopiques et analytiques non conventionnels et le rôle croissant de la modélisation et de la biologie structurale, la compréhension de l'impact des actinides sur les organismes vivants au niveau biomoléculaire s'est améliorée. Les modes d'interaction avec les métabolites et les protéines, tant d'un point de vue thermodynamique et structural que de leur activité biologique, ont été de mieux en mieux décrits. Cela signifie également comprendre les mécanismes de complexation et l'influence de la forme physico-chimique sur l'affinité, explorer leurs conséquences sur la fonction des protéines/enzymes pour certaines cibles. Cet article embrasse vingt ans de chimie dite « bioactinidique » avec une sélection d'exemples, illustrant ainsi la complémentarité des disciplines scientifiques impliquées.

**Mots-clés** Radiochimie, actinides, chimie bioactinidique, biochimie, toxicologie nucléaire.

**Abstract** Actinides and their interaction with biological processes: where do we stand?

Actinide elements, all radioactive, are present on Earth for a period of time that is several orders of magnitude longer than the life cycle of a human being. Their toxicology is therefore a societal issue, even in the absence of accidental nuclear events. Since early studies during the Second World War, actinide toxicologists have explored the retention and excretion rates of these elements, their physiological impact in the event of exposure and their main biological targets. With increasing availability of non-conventional spectroscopic and analytical tools, and increasing role of modelling and structural biology, understanding the impact of actinides on living organisms at the biomolecular level has improved. The modes of interaction with metabolites and proteins from both a thermodynamic and structural point of view, as well as from their biological activity have been better and better described. This also means understanding complexation mechanisms and the influence of physico-chemical form on affinity, exploring consequences on protein/enzyme function for some targets. This article covers twenty years of so-called "bioactinidic" chemistry with a selection of examples, illustrating the complementarity of scientific disciplines.

**Keywords** Radiochemistry, actinides, bioactinidic chemistry, biochemistry, nuclear toxicology.

Les complexes d'ions métalliques sont en général essentiels et omniprésents dans les systèmes biologiques et leur diversité est due à la multiplicité des ligands présumés. On désigne sous le vocable « métallome » l'ensemble de ces complexes. En règle générale, la plupart des métaux essentiels au métallome se trouvent dans la partie supérieure du tableau périodique – principalement la première ligne des métaux de transition –, bien qu'il y ait quelques exceptions.

La famille des éléments actinides (An) tient une place particulière dans le tableau de Mendeleïev. Elle est composée de quinze éléments correspondant au remplissage de la couche électronique 5f (de l'actinium,  $Z = 89$ , au lawrencium,  $Z = 103$ ). Du point de vue de la chimie, ils ont une forte tendance à l'hydrolyse et présentent une large gamme de degrés d'oxydation (+III, IV, V et VI pour les plus communs) pour ce qui est de la première partie de la série, du thorium (Th) au curium (Cm). Appelés « acides durs », selon la classification de Pearson, ils ont une affinité particulière pour les bases dures : hydroxyde, carbonate, carboxylate, phosphate, etc. Ils présentent une certaine analogie chimique avec d'autres métaux de transition (affinité pour les bases dures) mais s'en distinguent par leur taille et donc leur coordinence. Du point de vue de la physique, ces éléments ne possèdent pas d'isotope stable – ce sont des radioéléments –, ce qui leur confère une toxicité

radiologique totalement indépendante de leurs propriétés chimiques [1].

Les recherches sur les effets sanitaires liés à la chimie et à l'exposition aux radioéléments ont été initiées en 1942 dès le début du projet Manhattan développé aux États-Unis pour la mise au point de l'arme nucléaire. En 1943, année de la construction du réacteur de production de plutonium (Pu) (réacteur Hanford B, WA, E.-U.), H.C. Hodge à l'Université de Rochester a été chargé d'évaluer les effets potentiellement délétères de l'utilisation de l'énergie atomique sur la santé humaine [2]. Ces premières études ont permis de décrire la rétention ainsi que les taux d'excrétion des actinides en fonction de l'élément, de son état redox et de son mode d'administration (injection, ingestion ou inhalation) [3]. Les principaux organes cibles de ces éléments ont été identifiés, et leur impact toxique a été évalué en fonction de l'exposition ou de la dose d'injection. La sensibilité de divers organismes vivants modèles a également été explorée : souris, rats, lapins, chiens et singes. Sur la base de ces données obtenues dès le début du projet Manhattan, des comités internationaux tels que l'ICRP (International Commission on Radiological Protection), créé en 1928, et l'UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation), créé en 1955, apportent un éclairage constant sur les effets de l'exposition

aux radionucléides et à leur rayonnement et définissent les limites d'exposition aux rayonnements ionisants pour les travailleurs du nucléaire et le public.

Depuis les années 1990, les développements en sciences analytiques et en spectroscopie ont permis d'appréhender plus largement les effets des radionucléides au niveau moléculaire : approches protéomiques, avec en particulier l'essor de la spectrométrie de masse haute résolution pour l'identification des protéines en très faibles concentrations et en mélanges complexes ; approches métallomiques, avec le développement des couplages analytiques et en particulier de la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP/MS) ; utilisation plus large des outils de biologie moléculaire, des spectroscopies avancées comme la spectroscopie d'absorption des rayons X ; possibilité d'étudier des rapports isotopiques qui permettent d'améliorer la connaissance des mécanismes liés à l'internalisation des métaux par les cellules ; et enfin modélisation, voire développement d'approches bio-informatiques dédiées.

L'essor de ces techniques a ainsi permis d'apporter de nouveaux éclairages sur les mécanismes d'action des actinides à l'échelle (bio)moléculaire sur le vivant.

## Les actinides et le métabolome

### Vous avez dit spéciation ?

Quatre milieux sont généralement pris en compte pour l'étude du transfert des actinides et leur spéciation chez l'humain [4] : le sérum sanguin, la salive, le « jus gastrique » et le milieu de culture. Ces quatre milieux ont des potentiels redox voisins (entre 200 et 300 mV/ENH) alors que le pH est bas pour le jus gastrique (de 1,5 à 5,5), intermédiaire pour la salive ( $5,6 < \text{pH} < 7,6$ ) et neutre pour les deux autres (7,4). Les équilibres ionique et acido-basique des milieux biologiques sont assurés principalement par des cations comme par exemple le sodium, le potassium, le calcium et le magnésium, des anions minéraux comme les chlorures, les sulfates, les phosphates, ou organiques comme le citrate, les bicarbonates, le lactate, l'oxalate, ainsi que des protéines très variées dépendantes du compartiment biologique considéré (organe, fluide, cellules etc.).

Établir la spéciation, à savoir la nature chimique des espèces métalliques présentes dans le milieu, nécessite une boîte à outils qui comprend les diagrammes de Latimer (détermination des degrés d'oxydation), la connaissance des constantes de complexation par différents ligands, l'élaboration de modèles structuraux et des modèles physico-chimiques de traitement de l'écart à l'idéalité. Compte tenu des valeurs de pH des milieux biologiques, le premier ligand à considérer est l'anion hydroxyde (hydrolyse). En première approche, avec un potentiel compris entre 200 et 300 mV/ENH, on peut déjà noter que les An sont à des degrés d'oxydation différents : pour Pu majoritairement +IV et dans une moindre mesure +III, avec probablement le degré d'oxydation +V (plutonyle) ; pour U essentiellement +VI (uranyle) ; pour Np, un équilibre entre +V (neptunyle) et +IV ; et pour Am et Cm +III. Il est possible de construire le diagramme de spéciation pour chaque degré d'oxydation lorsque les constantes de complexation sont connues. Si les bases de données sont bien renseignées pour les constantes des ligands inorganiques, ceci est moins vrai pour les petits ligands organiques, et encore moins pour les protéines. À titre d'exemple, dans le milieu sérum sanguin (pH 7,4), pour les deux degrés d'oxydation les plus élevés +IV

et +V, en ne considérant que les anions chlorure, carbonate, phosphate et citrate, on obtient :

- les An(IV) sous forme de complexes tri- ou tétra-hydrogénéphosphate ( $\text{An}(\text{HPO}_4)_3$  ou  $4^{2\text{ ou }4-}$ ) si on considère Th(IV) ou Np(IV), alors que Pu(IV) est sous forme insoluble  $\text{Pu}(\text{OH})_4$  [5] ;
- les An(V) sous forme libre  $\text{AnO}_2^+$  (environ 25 %), de complexes mono-carbonate  $\text{AnO}_2(\text{CO}_3)^-$  (environ 60 %) [6-8], mono-citrato  $\text{AnO}_2(\text{Cit})$  [2-9] et mono-hydrogénéphosphate  $\text{AnO}_2(\text{HPO}_4^{2-})$  (environ 7 % chacun), et une très faible proportion de complexe di-carbonate.

Ces résultats montrent qu'il faut être extrêmement vigilant car ces calculs dépendent de la disponibilité des constantes de complexation et de leur précision, ainsi que de la connaissance des concentrations en constituants biologiques dans le milieu !

### Modélisation de l'interaction

La modélisation de l'interaction est un outil de choix pour l'analyse de la structure moléculaire entre les An et les systèmes biologiques (protéine par exemple), soit à l'aide des méthodes statiques de la chimie théorique, soit à l'aide des techniques de dynamique (dynamique moléculaire quantique). Par rapport à un calcul statique, la dynamique moléculaire possède l'avantage de laisser naturellement évoluer un système au cours du temps dans un solvant (sur quelques dizaines de picosecondes). En général, la simulation dans son ensemble d'un complexe protéine-métal est impossible en raison de la taille importante de celle-ci (grand nombre d'atomes) et un modèle simplifié impliquant seulement les groupes fonctionnels principaux doit être envisagé. Il faut préciser que les An aux degrés d'oxydation +III et +IV ne présentent pas de contrainte stérique autre que la taille de l'ion solvaté, alors qu'aux degrés d'oxydation +V et +VI, la présence du motif trans-dioxo  $\{\text{O}=\text{An}=\text{O}\}^{1,2+}$  impose une coordination uniquement dans le plan équatorial (le plan axial étant défini par la liaison trans-oxo). L'accès à la structure de la première sphère de coordination du cation est souvent rendu possible par des allers-retours entre les mesures de spectroscopie (spectroscopie d'absorption X ou vibrationnelle par exemple) et les simulations.

### Métabolites

Les métabolites sont des petites molécules organiques issues des diverses voies du métabolisme cellulaire ; l'ensemble des métabolites constitue le métabolome. L'analyse de la variation en composition des métabolites permet d'étudier les conséquences d'un stress, d'une contamination par des métaux tels que les An, et d'identifier dans certains cas des biomarqueurs de contamination. Parmi les nombreux exemples d'interactions métabolites-actinides, on peut mentionner les sidérophores bactériens qui jouent un rôle clé dans le transport et la biodisponibilité du fer au niveau des sols et des interactions sol-plantes, et qui peuvent interagir avec les An(IV) et An(VI), comme la desferrioxamine B [10]. Des analyses métabolomiques, associées ou non à d'autres approches « omiques », menées sur des rats ont montré qu'au cours d'une exposition chronique à une faible dose d'uranium, la cible principale de U dans les cellules rénales est le métabolisme du nicotinate/nicotinamide et des acides gras insaturés [11].

Chez les plantes, de nombreuses études montrent une forte interaction entre U(VI) et le métabolisme cellulaire. Par exemple, la présence de U(VI) provoque de nombreux phénomènes : une carence en phosphate qui se traduit par

une diminution considérable des pools des métabolites phosphorylés ; une perturbation des voies de signalisation et d'assimilation de Fe et une modification de sa distribution cellulaire ; ou encore une accumulation principalement au niveau de la paroi pectocellulosique qui semble perturber sa biosynthèse, provoquant par exemple l'accumulation de callose et de lignine qui empêche la propagation du métal toxique dans les racines. Les voies de biosynthèse et de signalisation de l'auxine, hormone impliquée dans de nombreux processus développementaux, sont également altérées, ce qui provoque d'importantes modifications de la croissance racinaire. Enfin, il est important de noter que l'interaction de U(VI) avec les acides organiques (citrate, lactate) dans l'environnement et dans la plante est un facteur majeur dans le contrôle de l'absorption et de la distribution de l'élément dans ses différents organes.

## Peptides

Les peptides sont des outils chimiques performants pour étudier la coordination des métaux par les protéines naturelles, mais aussi pour développer des agents biocompatibles pour la chélation *in vivo* et la décontamination. En effet, ils sont constitués d'acides aminés, les briques élémentaires des protéines, et reproduisent donc de façon simplifiée les sites naturels connus ou prédits dans ces dernières pour lier les ions métalliques [12]. Les bases dures impliquent des donneurs oxygénés des groupes carbonyle du squelette peptidique ou des chaînes latérales des acides aminés : carboxylates des aspartates ou glutamates, C-ter de la chaîne peptidique, phénolate de la tyrosine et les groupes phosphate de la phosphosérine ou de la phosphothréonine. La coordination de l'atome d'azote du cycle imidazole de l'histidine peut également être observée, même si cet azote est un donneur intermédiaire.

Un autre paramètre important dans les interactions des peptides avec les actinides est l'adaptation de la structure tridimensionnelle du peptide à la géométrie de coordination des An, sphérique ou dans le plan équatorial suivant le degré d'oxydation. La sélection de courtes séquences peptidiques présentes dans les protéines liant les An permet de comprendre les interactions mises en jeu ainsi que la capacité du fragment à s'adapter à la géométrie de coordination de l'An. Les peptides linéaires ne présentent en général pas de structure définie ; ils sont dits « random coil » ou non structurés. Ils peuvent donc se replier librement autour de l'ion métallique. Une seconde approche vise à exploiter les contraintes structurales dans les séquences peptidiques pour préorienter les groupes coordonnants vers le cation métallique et ainsi mettre au point des peptides structurés avec des géométries préorganisées pour la chélation. Cette stratégie permet de minimiser la réorganisation structurale du squelette peptidique lors de la complexation et ainsi d'augmenter la stabilité des complexes peptide-actinide formés. Par exemple, les décapeptides cycliques possédant une structure en feuillet  $\beta$  parfaitement adaptée à la coordination de U(VI) dans son plan équatorial peuvent orienter quatre chaînes latérales d'acides aminés dans la même direction de l'espace. La cyclisation du décapeptide selon le schéma présenté *figure 1* a ainsi permis d'obtenir des complexes de U(VI) nettement plus stables que ceux observés avec les peptides linéaires de même séquence.

Le design rationnel de peptides structurés permet ainsi de maîtriser les contraintes géométriques introduites dans le

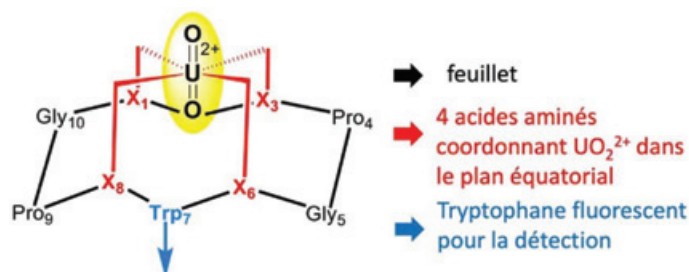


Figure 1 - Un cyclodécapeptide de structure adaptée à la coordination de U(VI) [12].

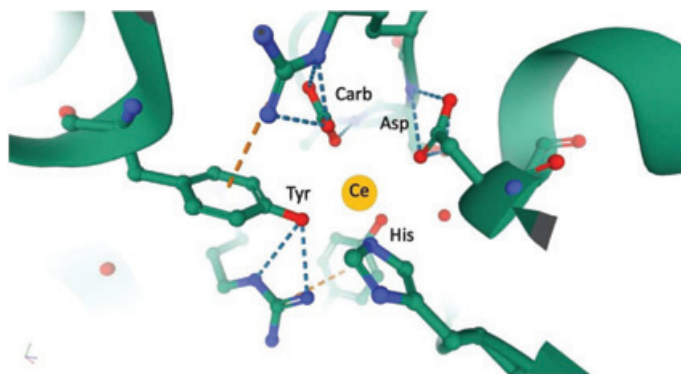


Figure 2 - Représentation du site de complexation du Ce(IV) dans le lobe N de la lactoferrine (d'après la référence PDB 1FCK [13]). Les fonctions complexantes sont un carbonate bidentate (Carb), une tyrosine (Tyr92), une aspartate (Asp60) et une histidine (His253). Notons que Ce(IV) (un lanthanide) est parfois considéré comme un analogue structural de Pu(IV).

squelette peptidique pour stabiliser les complexes métalliques. Cette approche biomimétique conduit donc à la mise au point de complexes actinide-peptide mimant la forme liée de l'An dans la protéine, et donc de proposer et identifier des sites de liaison inconnus des ions An dans leurs protéines cibles.

## Les protéines sont-elles « actinophiles » ?

On estime qu'environ la moitié des protéines exprimées chez l'homme interagissent avec les métaux, constituant le « métalloprotéome ». L'excès comme la carence en métaux sont néfastes pour les cellules et sont à l'origine de dysfonctionnements physiologiques, voire de pathologies. L'homéostasie des métaux est donc finement régulée et met en jeu des systèmes complexes, grâce à des protéines qui les lient pour assurer leur transport et leur stockage éventuel, mais aussi leur approvisionnement pour les métalloprotéines. Certains métaux non physiologiques peuvent se substituer aux métaux essentiels, affectant ainsi la structure, la stabilité et la fonction des protéines, conduisant à des complexes aux structures inadéquates, de stabilité variable et aux propriétés altérées. C'est en particulier le cas des An qui n'ont aucune fonction biologique connue et qui de surcroît présentent une forte radiotoxicité.

Les premières études concernant les cibles protéiques des An se sont orientées vers les protéines sériques, en particulier la transferrine, la ferritine ou l'albumine. Elles ont confirmé la formation de complexes entre la transferrine et plusieurs An dont U(VI) et les An(III) et (IV). Bien qu'aucune structure n'ait été reportée avec les An, un exemple du site de complexation métallique de Ce(IV) avec la lactoferrine est présenté en *figure 2*.

L'albumine forme également des complexes avec Cm(III), qui pourrait se lier dans un site N-terminal. Des tentatives de



rationalisation du comportement des An ont été menées en se focalisant sur les analogies entre certains métaux essentiels et des An : Pu(IV) versus Fe(III), et U(VI) dans  $\text{UO}_2^{2+}$  versus Ca(II). L'interaction de Pu(IV) avec les sites à Fe(III) de la transferrine et celle de U(VI) avec les sites à Ca(II) de la calmoduline étayent ces analogies. Des approches *in silico* ont par ailleurs conduit au développement d'un algorithme qui permet la détermination des sites potentiels de liaison de U(VI) au sein des protéines. Différentes approches expérimentales sans a priori ont également été développées pour identifier les cibles des An. Des études de protéomique réalisées directement à partir de fluides biologiques comme le sérum, la salive ou d'extraits cellulaires ont permis d'identifier des protéines cibles potentielles originales de ces An et montré leur grande diversité. Elles ont pu être regroupées selon quelques critères, comme en particulier leurs capacités à lier un métal, à posséder des phosphorylations, etc.

Dans le cas des plantes, les recherches concernant les protéines cibles de U(VI) sont beaucoup moins avancées et aucune d'entre elles n'a encore été identifiée et caractérisée. Une approche métallogénomique est en cours de développement pour analyser la réponse des cellules d'*Arabidopsis* au stress U [14]. Il a été montré pour la première fois que des pools de protéines d'*Arabidopsis* sont des cibles potentielles de liaison de U(VI) *in vivo*. Les différentes approches biochimiques développées par la suite ont permis d'identifier un taux particulièrement élevé d'acides aminés carboxylés, des zones déstructurées, et/ou des sites multiples de phosphorylation.

En conclusion, les caractéristiques majeures des interactions de U(VI) dans les protéines sont la présence de clusters acides (carboxylates des aspartates et glutamates) et de phosphorylations dans des sites souvent de surface exposés aux solvants. Pour les autres An, la détermination de ces sites de liaison est moins bien renseignée à ce jour. Cependant, ils semblent mettre en jeu tout ou partie des ligands de Ca(II) ou de Fe(III), leur sphère de coordination étant complétée par des molécules d'eau.

### Transferrine, fétuine et calmoduline : des cas particulièrement bien étudiés

La transferrine (Tf) est l'une des toutes premières protéines cibles identifiées et ses modes d'interaction avec les An restent les plus largement explorés à ce jour. Cette glycoprotéine d'environ 79 kDa peut complexer jusqu'à deux cations Fe(III) dans deux lobes différents, conduisant à leur fermeture, assurant ainsi la reconnaissance de la transferrine par son récepteur et son internalisation cellulaire. Cette protéine semble être une cible principale de Pu(IV) et plus généralement des An au degré d'oxydation +IV (Np, Pa et Th), identifiée dès 1965. L'affinité des An(III) (Am, Cm et Cf) est quant à elle plus faible, puisque seulement 30 % de Am(III) et de Cm(III) semblent être associés à la protéine [15]. Enfin, la transferrine ne présente qu'une affinité très limitée pour U(VI), ce dernier se liant à moins de 15 % [16]. Tout au long de ces cinquante dernières années, l'affinité de la transferrine pour les An aux différents degrés d'oxydation a ainsi été établie, les sites de complexation ont été précisés et des similarités avec le comportement du cation Fe(III) mises en évidence. En particulier, les différents travaux réalisés sur la base de mesures par spectroscopie d'absorption X, par spectrophotométrie ou encore par fluorescence ont confirmé un site de complexation commun pour Pu(IV), Np(IV) et Fe(III) – impliquant des

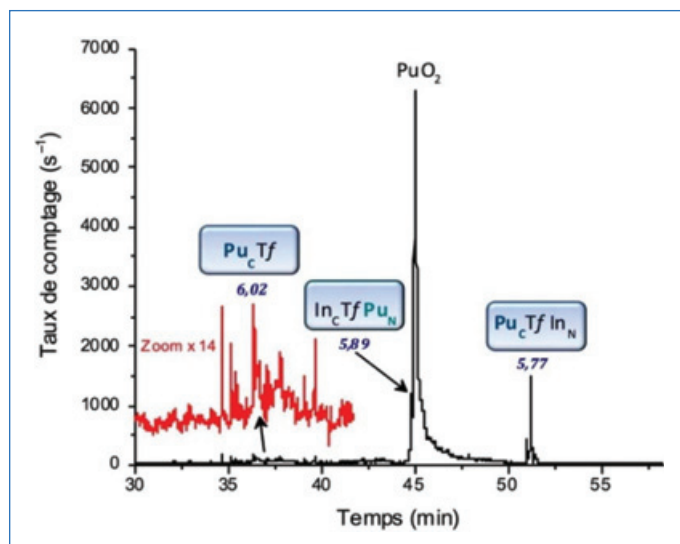


Figure 3 - Exemple de séparation de trois complexes Pu-transferrine par focalisation isoélectrique capillaire et couplage à un spectromètre de masse de type ICP/MS pour la détection spécifique du plutonium. En raison d'interférences isobariques entre le fer et le plasma, le fer a été remplacé par l'analogue In. Trois complexes se distinguent par un point isoélectrique différent (en bleu). L'atome de Pu est détecté, soit sur le lobe C, soit sur le lobe N, avec ou sans atome d'indium présent sur le second site libre [18].

groupements histidine, tyrosine et aspartate [17]. D'un point de vue thermodynamique, les constantes de complexation des An avec la Tf ont été définies, dans un premier temps, sur la base de mesures spectroscopiques, et beaucoup plus récemment en utilisant l'électrophorèse capillaire couplée à la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (EC-ICP/MS) [18] (figure 3).

Les auteurs ont montré en particulier que l'affinité de l'un des lobes de la protéine pour Pu(IV) est beaucoup plus élevée que pour Fe(III), alors qu'elle semble comparable entre ce dernier et Th(IV). Les constantes des An(III), quant à elles, sont sensiblement inférieures à celles des An(IV). Les conséquences de la liaison des An avec la transferrine sur son internalisation cellulaire, quoique moins largement explorée, ont toutefois fait l'objet de travaux de recherche. Ainsi récemment, la possible internalisation cellulaire d'un complexe avec Pu(IV) a été mise en évidence en combinant diffusion des rayons X et microscopie de fluorescence à rayons X [19].

La fétuine A, protéine sérique hyperglycosylée de 48 kDa, est à l'heure actuelle une des protéines présentant la plus forte affinité pour U(VI). Sécrétée par les hépatocytes, son rôle principal est de prévenir les dépôts ectopiques de phosphate de calcium auquel elle se lie et qu'elle transporte vers l'os où se termine son cycle de vie. Elle constitue un quart de la fraction des protéines non collagéniques du squelette. Elle possède trois sites de fixation de cet actinide, dont un site de forte affinité, inférieure au nM. Bien que ce site principal n'ait pas été clairement identifié, plusieurs indices convergent vers sa localisation dans le domaine cystatine 1, riche en clusters acides constitués d'acides aminés aspartate ou glutamate, prédisposés à la complexation d'acides durs. Dans le sang, la présence de carbonates conduit à la formation probable d'un complexe ternaire qui se traduit par une action encore renforcée de la fétuine [20]. Ainsi, malgré une concentration relativement faible dans le sérum en comparaison à celles de la transferrine ou de l'albumine, la fétuine complexe à elle seule plus de 80 % du U(VI) lié aux protéines sériques. Elle possède également une remarquable affinité pour Pu(IV) à pH

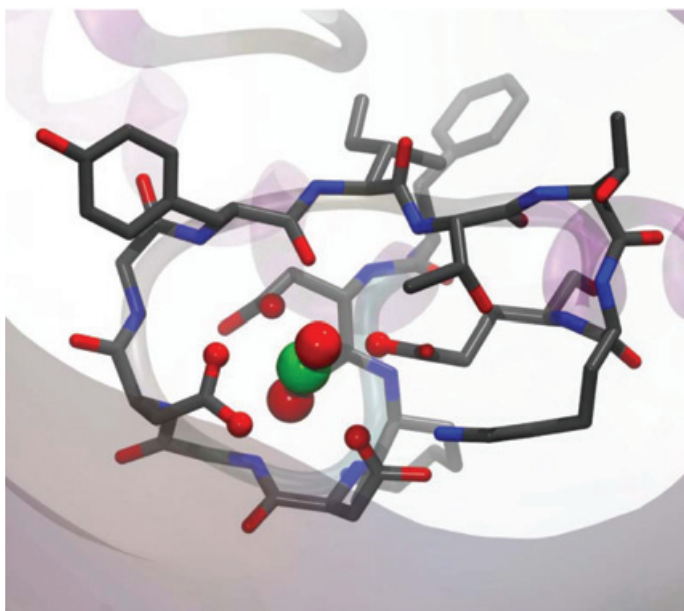


Figure 4 - Modèle structural de la coordination de U(VI) sur le site de fixation du calcium (site 1) de la calmoduline, obtenu par dynamique moléculaire. Une coordination par cinq ligands équatoriaux est soutenue par les données de XAS, tandis que les données de spectroscopie IRTF montrent bien l'implication de ligands carboxylate monodentes et bidentes [23].

physiologique, également établie en EC-ICP/MS, similaire à celle de la transferrine pour ce cation, ce qui pourrait expliquer sa biodistribution osseuse et hépatique.

Enfin, des approches de biochimie *in vitro* ont identifié des protéines ayant un cofacteur calcium parmi la majorité des cibles potentielles de Pu(IV) [21] et certaines de celles de U(VI) [22]. De plus, Pu(IV) mais aussi Np(V) ou U(VI) ainsi que des An trivalents comme Cm(III) se fixent sur le motif canonique des sites de fixation du calcium les plus répandus chez les eucaryotes, le motif hélice-boucle-hélice de la calmoduline, et cela avec une affinité en général plus forte que celle du calcium lui-même. Ce motif, qui fixe le calcium par une boucle contenant douze acides aminés, est présent chez tous les eucaryotes et joue notamment un rôle clé dans la signalisation calcique et la régulation de nombreuses protéines et fonctions cellulaires. C'est la fixation du calcium de façon coopérative sur quatre sites qui permet cette régulation en induisant un changement de conformation de la calmoduline en réponse à une concentration en calcium de l'ordre du micromolaire. Or U(VI) se fixe avec une affinité mille fois supérieure à celle du calcium sur le site 1 de la calmoduline (figure 4).

Cette coordination perturbe le repliement de la protéine et son interaction avec un partenaire modèle, la phosphodiesterase, ce qui indique une toxicité possible par perturbation de la signalisation calcique, comme cela a été observé avec certains lanthanides [24]. L'étude en cours des interactions entre Pu(IV) et des motifs de type hélice-boucle-hélice montre également une très forte affinité de Pu(IV) pour ces sites, comparable pour certains d'entre eux à l'affinité du Pu pour la transferrine [25].

### Quid des protéines phosphorylées ?

Les groupements carboxylate sont largement impliqués dans les sites de complexation des An, identifiés au sein des protéines. Toutefois, en raison de leurs caractéristiques physico-chimiques, les groupements phosphate sont également susceptibles d'intervenir dans l'interaction des protéines avec les An. Si l'on estime que près d'un tiers des protéines

### Protéines et phosphorylations

La cellule doit constamment réagir à des stimulus internes et externes. Afin d'élargir rapidement le champ des fonctionnalités de son protéome, un mécanisme majeur de la régulation de la fonction des protéines consiste à les modifier chimiquement après leur synthèse. Ces modifications post-traductionnelles (MPT) peuvent être multiples pour une même protéine au cours de son cycle de vie. L'augmentation de cette combinatoire accroît la finesse de la régulation de l'homéostasie cellulaire.

Certaines MPT sont réversibles comme les phosphorylations/déphosphorylations, un des processus les plus fréquents (environ un tiers des protéines cellulaires est phosphorylé au cours de son cycle de vie) et les plus puissants de cette régulation. Ces processus sont réalisés par deux types d'enzymes : les kinases assurent l'addition d'un phosphate ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) issu d'un nucléotide triphosphate (comme l'ATP) à une sérine, une thréonine ou une tyrosine de la protéine ; les phosphatases restaurent l'état initial de la protéine en retirant ce groupement.

Ce processus d'addition/retrait induit des changements de conformation qui modifient l'activité et les capacités d'interactions des protéines avec ses partenaires. Le taux moyen de phosphorylation du pool d'une protéine cellulaire est généralement faible. Il existe cependant des protéines dites « hyperphosphorylées » particulièrement riches en acides aminés phosphorylables et qui possèdent naturellement un taux moyen de phosphorylation élevé. Ces protéines ont en particulier des propriétés de fixation des métaux (calcium, magnésium, fer...), comme l'ostéopontine du lait humain qui présente en moyenne 32 phosphorylations sur ses 36 sites possibles.

cellulaires sont phosphorylées (au moins de façon transitoire) afin de moduler des fonctions physiologiques spécifiques, et en considérant que l'interaction des groupements phosphate avec un métal lourd entraîne une détérioration directe de la fonction des protéines, l'étude de la complexation des An par ces groupements fonctionnels devient d'une grande importance (voir encadré). Récemment, plusieurs travaux de recherche ont été consacrés aux sites de complexation de protéines hyper-phosphorylées identifiées pour leur rôle possible dans les mécanismes associés à la toxicité des An, mais également comme modèles d'interaction entre les groupements phosphate et les An [26]. Dans une étude sur l'identification des protéines cibles de U(VI) au sein d'un organisme aquatique modèle (poisson zèbre, *Danio rerio*), les chercheurs ont pu souligner l'importance des phosphorylations dans la capacité des protéines à se lier au U(VI). Une autre étude a permis de mettre en évidence une diminution significative de la production de vitellogénine, l'une des protéines les plus phosphorylées du vivant, chez ce même organisme modèle, lors de l'exposition à U(VI) [27]. Des mesures de spectroscopie ont montré l'importance des groupements phosphate dans l'environnement proche de U(VI) complexé avec la phosvitine, un fragment de la vitellogénine, et très récemment l'interaction de la phosvitine avec U(VI) mais également avec Np(V) a été décrite par spectroscopie d'absorption X [28].

L'ostéopontine, une protéine hyperphosphorylée intrinsèquement désordonnée, est également une cible privilégiée de U(VI). Sécrétée par plusieurs organes, majoritairement les cellules osseuses et les reins, son rôle principal est lié au remodelage osseux. Le squelette étant l'un des organes cibles privilégiés pour l'ensemble des An quel que soit leur état d'oxydation, les propriétés de l'ostéopontine apparaissent

donc importantes dans la compréhension des mécanismes à l'origine de la toxicité chimique des An dans l'os. L'interaction de l'ostéopontine avec U(VI) d'abord, puis avec Th(IV), a été décrite en détail. Dans le cas de U(VI), la présence des groupements phosphate dans la sphère de coordination de U(VI) est confirmée mais apparaît moins importante que dans le cas de Th(IV) qui intègre deux fois plus de ces groupements dans son environnement proche. Cette observation semble donc indiquer une affinité plus importante de Th(IV) – et plus largement des An(IV) – pour les groupements phosphate, en accord avec les études préliminaires qui portaient sur les taux de rétention des An dans le vivant, indiquant des taux d'accumulation des An(IV) pouvant atteindre 70 % au niveau de la matrice osseuse (taux de rétention de 70, 50 et 10-15 %, respectivement pour Th(IV), Pu(IV) et U(VI)). Il est à noter que dans les deux cas, le site de complexation de l'actinide apparaît différent de celui de Ca(II), qui n'implique que des fonctions carboxylate [29].

## Une approche toxicologique à l'échelle cellulaire

### Neurotoxicité de l'uranium, accumulation, impact et fractionnement isotopique

Au cours des dernières années, plusieurs études ont clairement souligné que le cerveau est une cible sensible pour la toxicité de l'uranium. Des modifications au niveau des neurotransmetteurs et de leurs métabolites impliqués dans les voies acétylcholine et dopaminergique ont été observées dans le cerveau des animaux après exposition à U(VI), mais les mécanismes ne sont pas entièrement connus. Des études visant à mieux comprendre ces effets au niveau cellulaire et moléculaire ont été conduites en exposant des cellules dopaminergiques humaines SH-SY5Y différenciées en neurones à des concentrations non toxiques et sub-toxiques de U(VI). Si l'accumulation intracytoplasmique de U est dépendante de sa concentration, l'homéostasie des éléments endogènes (Fe, Cu et Zn) est perturbée aux plus fortes concentrations seulement [30].

Par ailleurs, la mesure de la variation des rapports isotopiques de métaux dans les milieux biologiques par spectrométrie de masse peut apporter des informations sur leur complexation, les mécanismes réactionnels associés et sur leurs voies métaboliques. Ainsi, l'accumulation intracellulaire de U s'accompagne d'une incorporation préférentielle de  $^{235}\text{U}$  par les cellules exposées à des concentrations non toxiques de U(VI), avec un fractionnement isotopique de 0,30-0,35 %, alors qu'aucun fractionnement isotopique significatif n'a été observé à plus fortes concentrations d'exposition [31]. Dans tous les cas, les signatures isotopiques du Cu et du Zn intracellulaires n'ont pas été modifiées. Ces résultats originaux, acquis par une méthodologie innovante, permettent de formuler l'hypothèse de deux voies d'incorporation de U(VI) : une voie spécifique via un transporteur protéique pour les faibles concentrations d'exposition, et une voie non spécifique telle que la diffusion aux concentrations supérieures.

Au niveau moléculaire, l'expression de gènes liés à la dopamine est modulée par U(VI), suggérant que l'inhibition du catabolisme de la dopamine, mais aussi celui d'autres substrats comme la monoamine oxydase B, pourraient constituer des effets sélectifs de la neurotoxicité de l'uranium. Enfin, des protéines intracellulaires liant U(VI) ont été identifiées par protéomique, mettant en évidence quatre voies métaboliques liées au système d'ubiquitination des protéines,

à la gluconéogenèse, à la glycolyse et aux protéines du cytosquelette de l'actine [32].

### Mieux simuler la matrice osseuse

Tous les actinides, quel que soit leur degré d'oxydation, montrent une tendance forte à s'accumuler dans le squelette [33]. S'agit-il d'un processus naturel de défense de l'organisme, qui protège ainsi ses organes mous (foie, reins) plus sensibles, ou alors d'un processus chimique lié aux propriétés physico-chimiques caractéristiques de ces ions, ou finalement d'un processus biologique résultant d'une interférence avec les cellules osseuses ? L'os est en effet un organe bien plus complexe qu'il n'y paraît, hautement vascularisé et en perpétuel remodelage. La dynamique du tissu osseux dépend de l'activité de trois types cellulaires principaux : les ostéoblastes, en charge de la construction et de la minéralisation de la matrice extracellulaire, les ostéoclastes qui résorbent cette matrice osseuse, et les ostéocytes issus de la différenciation des ostéoblastes et qui contrôlent l'activité des deux autres types cellulaires.

L'interaction entre les An et les processus biologiques du remodelage osseux est donc extrêmement complexe à déchiffrer et nécessite la mise au point de modèles chimiques et biologiques, permettant d'appréhender chacune des facettes du problème.

D'un point de vue « chimie des matériaux », l'os est un matériau hybride, composé d'une matrice minérale à base de phosphate de calcium, l'hydroxyapatite carbonatée, non stœchiométrique et peu cristalline, et de protéines, principalement du collagène de type I. La communauté scientifique travaille énormément sur l'interaction entre ces deux composants, qui de manière générale explique la structure micro- et macroscopique de la plupart des organismes vivants. Ces résultats ont servi pour préparer, au laboratoire, des matériaux synthétiques mimés de l'os, afin d'étudier leur interaction avec les An, à commencer par U(VI). Ils présentent les mêmes caractéristiques physico-chimiques que la matrice osseuse et peuvent être préparés sous forme de poudre ou bien de lamelles, supports de culture cellulaire. Contrairement à ce qui était attendu, l'uranium ne s'accumulerait pas dans l'os simplement pour des raisons chimiques, en précipitant sous forme de phosphates ; il aurait plutôt un effet inhibiteur sur la minéralisation de l'apatite. Sa fixation serait donc gouvernée par un mécanisme de sorption, caractérisé par une réversibilité partielle. Une explication possible serait une évolution de la spéciation de U(VI), présent dans le plasma sanguin sous forme de complexes carbonato, puis dans le minéral sous forme de complexes phosphato, qui finiraient par diffuser et intégrer la matrice apatite.

### Les modèles cellulaires osseux

Les échanges possibles de U(VI) entre la matrice osseuse et le milieu biologique impliquent plusieurs niveaux de complexité (figure 5). Au contact des ostéoblastes, U(VI) affecte la capacité de minéralisation, et ce même à des doses dépourvues de toxicité. Par ailleurs, il a été montré pour la première fois dans des cellules eucaryotes que U(VI) se trouve sous forme de méta-autunite (phosphate de U(VI)) après internalisation dans l'ostéoblaste. Il bloque l'autophagie, un processus de dégradation et recyclage du matériel cellulaire dans un but de survie, ce qui participe à sa toxicité [34].

Les ostéocytes, qui sont emmurés dans la matrice osseuse, possèdent une durée de vie de plusieurs années. Ce sont les

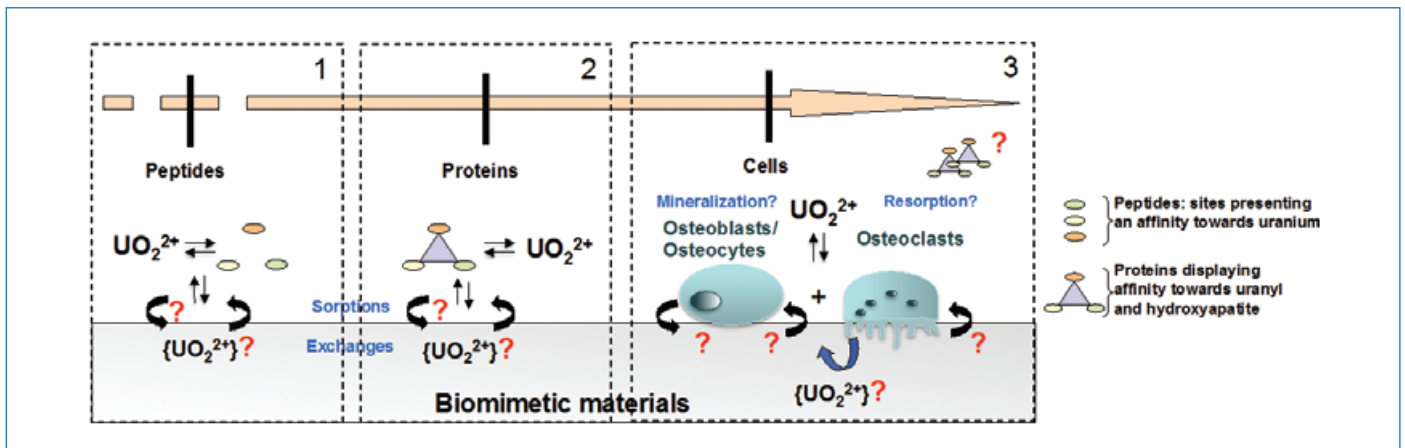


Figure 5 - Les échanges possibles de U(VI) entre la phase minérale osseuse et le milieu biologique aux niveaux moléculaire (1), biochimique (2) et cellulaire (3) [34].

cibles privilégiées lors d'une intoxication chronique à U(VI). Il est donc important de connaître l'effet d'une exposition chronique à de très faibles doses d'uranium lors du processus de minéralisation. Ces concentrations non toxiques affectent la minéralisation de lignées pré-ostéocytaires MLO-A5 dès 2  $\mu\text{M}$ , la quantité de calcium diminuant au profit de U(VI). Par ailleurs, ces faibles concentrations affectent l'expression de certains gènes, suggérant une altération du processus de différenciation [35].

Les ostéoclastes sont de larges cellules multinucléées formées par la fusion de précurseurs mononucléés d'origine hémato-poïétique. Une exposition à 5  $\mu\text{M}$  de U(VI) dans le milieu de culture est suffisante pour inhiber la formation ainsi que la fonction de résorption des ostéoclastes *in vitro*. La diminution des cellules précurseurs disponibles ainsi que la viabilité réduite des ostéoclastes matures semblent expliquer ces effets de U(VI). Concernant les mécanismes moléculaires mis en jeu, une exposition à U(VI) induit une accumulation dose-dépendante de la protéine SQSTM1/p62 pendant la formation des ostéoclastes. SQSTM1/p62 étant un régulateur de la différenciation ostéoclastique, ces résultats suggèrent que son accumulation pourrait contribuer aux effets de U(VI) sur l'ostéoclastogénèse [36].

### Les avancées dans les outils de décorporation

En cas de contamination accidentelle interne, la biodistribution des contaminants dépend de la nature du composé, de sa forme physico-chimique et de la voie d'entrée dans l'organisme. Un composé soluble en milieu physiologique quittera rapidement le site de contamination pour rejoindre le compartiment systémique d'où il sera éliminé dans les urines et/ou retenu dans les organes présentant une affinité pour ce composé. L'approche thérapeutique proposée, appelée décorporation, vise à diminuer la rétention du contaminant et/ou augmenter son excrétion par voie naturelle et utilise des ligands spécifiques des An. Il est admis que l'administration du décorporant doit se faire le plus tôt possible après contamination, lorsque le contaminant est encore accessible. En effet, une fois internalisé dans des cellules ou fixé à des ligands biologiques, l'accessibilité du contaminant aux agents décorporants diminue fortement. Deux objectifs peuvent être recherchés par l'utilisation d'un traitement décorporant : une action au niveau du site de contamination pour éviter le transfert vers le compartiment systémique, ou une action au niveau systémique afin de

limiter la rétention au niveau des organes montrant une affinité pour le contaminant.

Depuis plus de soixante ans, le DTPA (acide diéthylène triamine penta acétique) est utilisé comme traitement décorporant de Pu(IV) et de Am(III). La forme galénique du DTPA disponible en France depuis 2008 (Pharmacie centrale des armées) est une solution injectable de Ca-DTPA. Toutefois, l'efficacité du DTPA demeure limitée, notamment après contamination par des formes peu solubles d'An. Par ailleurs, le DTPA demeure inefficace pour la décorporation de U(VI). Différentes pistes d'amélioration des décorporants ont été explorées ou sont en cours. Elles visent à cibler les compartiments de rétention des An – par exemple les cellules du système réticulo-endoplasmique telles que les macrophages – et à augmenter le temps de résidence du décorporant au niveau local.

Pour ce faire, deux approches complémentaires sont envisagées : améliorer l'efficacité de molécules existantes, comme le DTPA, par des modifications de protocoles d'administration, et/ou utiliser de nouvelles formes galéniques et rechercher de nouvelles molécules décorporantes.

### Le DTPA et ses nouvelles formulations

Des formulations telles que le Ca-DTPA en aérosols de poudre sèche, destinées à l'administration pulmonaire, ont été testées mais celles-ci n'ont révélé une réelle efficacité que sur les formes solubles de Pu déposées dans les poumons. Sur un modèle expérimental de rongeur, la nébulisation de la forme commercialisée a montré une efficacité non seulement sur le dépôt pulmonaire de Pu, mais également sur les dépôts systémiques et plus particulièrement hépatiques et squelettiques [37]. Pour compenser la courte demi-vie biologique du DTPA, des administrations répétées ont été réalisées, entraînant un gain d'efficacité, que ce soit après administration intraveineuse ou pulmonaire. Certaines formes lipophiles de DTPA, ayant des chaînes latérales alkyles de longueurs variables, ont été testées pour leur capacité de pénétration cellulaire accrue. Une autre formulation avancée est le NanoDTPA<sup>®</sup>, une forme encapsulée du DTPA avec de l'acétate de zinc et d'autres activateurs, qui démontre une biodisponibilité orale similaire à celle du DTPA administré par voie intraveineuse chez les chiens pour la décorporation de Am-241. Enfin, des formes liposomales de DTPA ont été développées depuis le début des années 1970. L'utilisation de liposomes unilamellaires encapsulant le DTPA ont permis de décorporer les organes systémiques après contamination par du Pu. L'inhibition des deux

tiers de la rétention hépatique suggère un accès aux cellules du système réticulo-endothélial du foie. Néanmoins, la voie d'administration intraveineuse entrave encore leur utilisation en tant que véritables candidats à une utilisation pratique.

### Quelles sont les autres options ?

Récemment, une approche macromoléculaire a été développée pour la décontamination des An avec des analogues polymères du DTPA [38]. Le PEI-MC (polyéthylène imine-méthylcarboxylate) et le PEI-MP (polyéthylène imine-méthylphosphonate) basés sur un PEI branché commercial de 25 kDa ont clairement démontré leurs capacités à séquestrer à la fois U(VI) et les An(IV) (Pu et Th comme modèle de travail du Pu). Un polymère entièrement fonctionnalisé représente environ 194 analogues de DTPA mais les modes de complexation sont légèrement différents par effet de la chaîne polymère. L'avantage d'un polymère décorporant réside dans le ciblage indirect potentiel des compartiments de rétention biologique des actinides.

On peut également citer des analogues de sidérophores portant différentes sous-unités chélatantes telles que les catécholates (CAM), les hydroxamates, les hydroxypyridonates (HOPO). Le composé de la famille CAM le plus étudié est le 3,4,3-LI-CAM-C. Le préfixe 3,4,3 représente le nombre de méthylènes entre les atomes d'azote du squelette, LI représente une structure « linéaire » et le suffixe (C) indique une carboxylation de la sous-unité chélatante finale. Cette molécule a montré *in vitro* une excellente efficacité pour certaines formes de Pu(IV) et une affinité beaucoup plus élevée que le DTPA [39]. Cependant, les effets secondaires au niveau des reins, dus à la dissociation des complexes d'actinide et donc à la rétention rénale de l'activité, ont limité son développement clinique ultérieur. Dans la famille HOPO, les composés les plus actifs sont le 3,4,3-LI(1,2-HOPO) et le 5-LIO(Me-3,2-HOPO). Le 3,4,3-LI(1,2-HOPO) limite le dépôt osseux de Pu(IV), mais aussi de U(VI) dans les reins et le fémur des rongeurs après une injection intramusculaire.

### De nouveaux outils pour de nouvelles perspectives

Les actinides sont présents sur Terre pour une période qui dépasse de plusieurs ordres de grandeur le cycle de vie d'un être humain. Leur toxicologie est donc une question sociétale, même en l'absence d'événements nucléaires accidentels. Depuis 1943, beaucoup a été entrepris pour comprendre les mécanismes biochimiques de transfert des An dans le vivant et pour le design de décorporants efficaces et ciblés. Mais beaucoup reste à faire pour élucider les mécanismes responsables de la toxicité de ces éléments non essentiels dont la spéciation en milieu biologique est complexe. De nouveaux outils spectroscopiques, d'imagerie – avec notamment l'utilisation du rayonnement synchrotron ou des faisceaux de particules – ou de modélisation sont venus compléter l'outillage des chercheurs. Grâce à ces nouveaux outils de la chimie biomimétique conduisant à l'élaboration de modèles simplifiés des biomolécules cibles, de la biologie cellulaire et de la biochimie structurale, et grâce à la combinaison des données de spectroscopie avec les outils de la modélisation, le rôle des actinides dans les processus biochimiques a pu être mieux perçu. Les mécanismes de complexation, l'influence de la forme physico-chimique sur l'affinité, les conséquences sur la fonction des protéines/enzymes ont été décrits pour certaines cibles, mais c'est en favorisant la synergie entre les techniques

que notre compréhension de la chimie « bioactinidique » sera renforcée. Dans un autre domaine, cette compréhension pourrait d'ailleurs ouvrir les perspectives de la thérapie  $\alpha$ , qui s'inscrit dans les mêmes besoins de compréhension des mécanismes biochimiques de transfert.

Les auteurs remercient le programme de Toxicologie nucléaire du CEA qui a contribué depuis les années 2000 à financer et fédérer la recherche dans ce domaine en France.

\* Annexe téléchargeable librement sur le site [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org) à partir de la page liée à cet article. La liste détaillée des références (avec leurs titres) est incluse dans l'annexe.

- [1] *Toxicologie nucléaire, environnementale et humaine*, M.-T. Ménager, J. Garnier Laplace, M. Goyffon (coord.), Lavoisier, **2009**.
- [2] P.E. Morrow *et al.*, *Toxicol. Sci.*, **2000**, 53, p. 157-58.
- [3] T. Albrecht-Schmitt, Actinides in animals and man, in *The Chemistry of the Actinide and Transactinide Elements*, N. Edelstein, J.J. Katz, J. Fuger, L.R. Mors (eds), Springer, 4<sup>th</sup> ed., **2011**.
- [4] E. Ansoborlo *et al.*, *Biochimie*, **2006**, 88, p. 1605-18.
- [5] J. Rothe *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2004**, 43, p. 4708-18.
- [6] C. Madic *et al.*, *Inorg. Chem.*, **1983**, 22, p. 1494-503.
- [7] D.L. Clark *et al.*, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, p. 25-48.
- [8] J. Aupiais *et al.*, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2020**, 2, p. 216-25.
- [9] O.S. Pokrovsky, G.R. Choppin, *Radiochim. Acta*, **1997**, 79, p. 167-71.
- [10] L. Mullen *et al.*, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2007**, 273, p. 683-88.
- [11] S. Grison *et al.*, *Int. J. Rad. Biol.*, **2019**, 95, p. 737-52.
- [12] A. Garai, P. Delangle, *J. Inorg. Biochem.*, **2020**, 203, 110936.
- [13] H.M. Baker *et al.*, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2000**, 5, p. 692-98.
- [14] M. Sarthou *et al.*, *Metallomics*, **2020**, 12, p. 1302-13.
- [15] J.R. Duffield *et al.*, *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, **1986**, 12, p. 483-87.
- [16] C. Basset *et al.*, *Chem. Res. Toxicol.*, **2013**, 26, p. 645-53.
- [17] A. Jeanson *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, p. 1378-87.
- [18] F. Brulfert, J. Aupiais, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, p. 9994-10001.
- [19] M.P. Jensen *et al.*, *Nature Chem. Biol.*, **2011**, 7, p. 560-65.
- [20] T.N.S. Huynh *et al.*, *Electrophoresis*, **2015**, 36, p. 1374-82.
- [21] B.P. Aryal *et al.*, *J. Proteomics*, **2012**, 75, p. 1505-14.
- [22] A. Dedieu *et al.*, *J. Chromatogr. A*, **2009**, 1216, p. 5365-76.
- [23] S. Sauge-Merle *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, p. 15505-17.
- [24] F. Brulfert *et al.*, *J. Inorg. Biochem.*, **2017**, 172, p. 46-54.
- [25] S. Sauge-Merle *et al.*, *Dalton Trans.*, **2017**, 46, p. 1389-96.
- [26] G. Creff *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2016**, 55, p. 29-36.
- [27] L. Qi *et al.*, *Metallomics*, **2014**, 6, p. 166-76.
- [28] S. Kumar *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2019**, 25, p. 12332-41.
- [29] E. Klänning *et al.*, *Bone*, **2014**, 66, p. 90-95.
- [30] E. Paredes *et al.*, *Sci. Rep.*, **2018**, 8, p. 17163-73.
- [31] E. Paredes *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2016**, 113, p. 14007-12.
- [32] C. Vidaud *et al.*, *Arch. Toxicol.*, **2019**, 93, p. 2141-54.
- [33] C. Vidaud *et al.*, *Chem. Res. Tox.*, **2012**, 25, p. 1161-75.
- [34] V. Pierrefite-Carle *et al.*, *Arch. Toxicol.*, **2017**, 91, p. 1903-14.
- [35] L. Hurault *et al.*, *Toxicol. Sci.*, **2019**, 170, p. 199-209.
- [36] T. Gritsaenko *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, **2017**, 1861, p. 715-26.
- [37] L. Miccoli *et al.*, *Radiat. Res.*, **2019**, 192, p. 630-39.
- [38] F. Lahrouch *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2020**, 59, p. 128-37.
- [39] J.R. Duffield *et al.*, *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, **1986**, 12, p. 483-87.

**C. ALBAN, J. AUPIAIS, M.R. BECCIA, C. BERTHOMIEU, D. BOURGEOIS, J. BOURGUIGNON, C. BRESSON, G.F. CARLE, V. CHAPON, G. CREFF, P. DELANGLE, C. DEN AUWER** (auteur correspondant\*), **C. DI GIORGIO, T. DUMAS, P. GUILBAUD, A. HAGÈGE, V. MALARD, P. MOISY, E. PAREDES, V. PIERREFITE-CARLE, S. RAVANEL, S. SANTUCCI-DARMANIN, S. SAUGE-MERLE, B. SIBERCHICOT, P.L. SOLARI, A. VANDER MEEREN et C. VIDAUD.**

La liste détaillée des autrices et auteurs est donnée dans l'annexe\*.

\*Université Côte d'Azur, CNRS, Institut de Chimie de Nice, 06108 Nice, France.

Courriel : [christophe.denauger@univ-cotedazur.fr](mailto:christophe.denauger@univ-cotedazur.fr)

# radiochimie et chimie sous rayonnement

## vivant et santé

### Comprendre et améliorer les effets cliniques de la hadronthérapie

**Résumé** L'utilisation des faisceaux de particules chargées a amélioré à la fois la sélectivité et l'efficacité des traitements de radiothérapie. Ceux-ci permettent de réduire les toxicités induites dans les organes sensibles, et d'autre part d'augmenter le contrôle local des tumeurs, notamment au niveau des tumeurs radiorésistantes. De meilleures connaissances des effets du transfert d'énergie linéique (TEL), principalement au niveau du pic de Bragg, et de la radiolyse de l'eau ont fait progresser cette méthode de traitement. Cependant, de nombreux verrous scientifiques et techniques doivent encore être levés pour aller vers des traitements de hadronthérapie plus personnalisés. Par exemple, l'efficacité thérapeutique peut encore être améliorée en associant l'utilisation de nanoparticules métalliques à celle de rayonnements de TEL élevé. Les domaines de recherche concernés vont de la physique des particules et la chimie fondamentale jusqu'aux essais cliniques, impliquant différentes communautés de chercheurs à l'international.

**Mots-clés** Hadronthérapie, radiolyse de l'eau, rayonnement ionisant, électron, proton, particule alpha, ions lourds accélérés, pic de Bragg, nanoparticules.

**Abstract** Understanding and improving the clinical effects of hadrontherapy

Charged particles beams allowed to improve targeting and effectiveness of radiotherapy treatments. On the one hand, it reduces toxicities induced in the sensitive organs. On the other hand, it increases local control, in particular of radioresistant cancers. Better knowledge of the effects of linear energy transfer (LET), particularly at the Bragg peak, and of water radiolysis have advanced this treatment method. However, many scientific and technical obstacles still need to be resolved to move towards personalized particle therapy (hadrontherapy) treatments. For example, the effectiveness of treatments can be further improved by associating nanoparticles with elevated LET radiations. The current research ranges from particles physics and fundamental chemistry to clinical trials involving different research teams worldwide.

**Keywords** Water radiolysis, ionizing radiation, electrons, proton, alpha rays, swift heavy ions, Bragg peak, nanoparticles.

### Vers la personnalisation

L'effet des rayonnements, autres que les photons de haute énergie X ou  $\gamma$ , sur la matière vivante a éveillé la curiosité scientifique très tôt après la découverte, il y a plus d'un siècle, de la radioactivité et de ses effets [1]. Ainsi, lorsque la matière vivante est la cible d'une particule alpha, elle subit visiblement des dégâts plus délétères que ceux occasionnés par une irradiation  $\gamma$  [2-4]. Les êtres vivants étant composés au minimum de 70 % d'eau, la recherche s'est naturellement orientée vers l'étude des effets des différents types de particules énergétiques sur l'eau, c'est-à-dire sur les effets du transfert d'énergie linéique (TEL, voir encadré 1). Par définition, le TEL caractérise l'énergie cédée à la matière par unité de longueur. La radiolyse de l'eau, processus physico-chimique dont les recombinaisons primaires comme celle de deux radicaux hydroxyle HO<sup>\*</sup> en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> s'effectuent en moins d'une  $\mu$ s, est notamment caractérisée par des rendements radiolytiques différents lorsque l'on utilise des ions lourds à la place de photons X ou  $\gamma$  [5-6]. Les molécules biologiques telles que les protéines, l'ADN, les membranes, ainsi que les processus biochimiques sont susceptibles d'être affectés par ces rayonnements. Les interactions peuvent être directes si les particules passent à proximité de celles-ci, ou indirectes lorsque les espèces radicalaires produites par la radiolyse de l'eau réagissent avec ces molécules [7].

Les molécules biologiques endommagées vont modifier transitoirement le métabolisme cellulaire normal, conduisant soit à une réparation fidèle des dégâts, soit à une mutation ou à la mort. Les espèces radicalaires de l'oxygène (ERO, en

#### Encadré 1

##### Le transfert d'énergie linéique

Le transfert d'énergie linéique (TEL), autrement appelé pouvoir d'arrêt, est le paramètre qui décrit l'évolution de l'énergie E cédée au milieu traversé sur une épaisseur x par une particule énergétique\*. Cette énergie cédée augmente sur le parcours de la particule au cours des collisions élastiques ou inélastiques ou par effet électrostatique. Le matériau se retrouve alors soit excité électroniquement, soit ionisé. Le TEL (= -dE/dx) régit donc le dépôt de la dose au sein de la matière traversée, le long de l'axe de propagation de la particule ionisante ; il est exprimé en eV/nm ou en keV/ $\mu$ m. Le TEL peut être calculé à partir de la relation de Bethe-Bloch [46]. Les photons X et  $\gamma$ , même énergétiques, sont absorbés par la matière selon une loi exponentielle régie par le processus d'absorption d'énergie. Ces particules ne sont pas arrêtées par la matière, mais absorbées. Cette nuance fait qu'on ne parlera pas de TEL pour les photons ; il concerne uniquement les particules chargées comme les électrons, les protons, les hélions et plus généralement les ions lourds, autrement appelés en physique des particules, les « hadrons », constitués de protons et de neutrons. Les neutrons énergétiques interagissent directement avec les noyaux atomiques ; on parlera alors de TEL nucléaire et cela n'affecte pas directement les ionisations, c'est-à-dire les états électroniques du matériau.

\*On parle ici d'énergie très supérieure à l'énergie d'ionisation du matériau ; souvent les particules issues de fission d'isotopes radioactifs ont des énergies comprises entre quelques keV et des MeV.

anglais ROS) produites peuvent perturber la cellule en engendrant un stress oxydant pouvant également mener à la mort cellulaire.

Tableau I - Quelques exemples de particules ionisantes ayant différentes origines (naturelle ou artificielle), des énergies variées, et avec pour conséquences des parcours différents dans l'eau et des utilisations ou effets très divers.

Type de particules	Origine de production	Énergie maximale (MeV)	TEL moyen dans l'eau (keV/μm)	Parcours (m)	Utilisation/Impact
Électron (e <sup>-</sup> )	Tritium ( <sup>3</sup> H)	0,018	2,6	5,5 x 10 <sup>-6</sup>	Marquage moléculaire
	Soufre ( <sup>35</sup> S)	0,167	0,5	320 x 10 <sup>-6</sup>	
	Accélérateur linéaire	22	0,2	2 x 10 <sup>-2</sup>	Radiothérapie (tumeurs superficielles, protocole flash)
Protons (H <sup>+</sup> )	Van de Graff	3	21	140 x 10 <sup>-6</sup>	Activation / Analyse
	Cyclotron	30	3,5	8,5 x 10 <sup>-3</sup>	
	Cyclotron	200	0,3	20 x 10 <sup>-2</sup>	Protonthérapie (pic de Bragg)
Alpha (α / <sup>4</sup> He <sup>2+</sup> )	<sup>210</sup> Po	5,3	136	38,9 x 10 <sup>-6</sup>	Alpha immunothérapie
	Van de Graff	3	180	17 x 10 <sup>-6</sup>	Activation / Analyse
	Cyclotron	10	92	110 x 10 <sup>-6</sup>	
Ions carbone ( <sup>12</sup> C <sup>6+</sup> )	Cyclotrons	< 1000	30	5-10 x 10 <sup>-3</sup>	Hadronthérapie (pic de Bragg)
<sup>7</sup> Li, noyau de recul	<sup>10</sup> B + n → <sup>7</sup> Li + α	2,31	300	5-9 x 10 <sup>-6</sup>	Thérapie par capture de neutron par le bore (BNCT)
Cocktail de particules (incluant e <sup>-</sup> et H <sup>+</sup> à ions lourds)	Rayonnement cosmique	> 100	-	> 10 <sup>-2</sup>	Interaction avec spationaute
	Interaction laser de haute intensité/ matière	10-200	-	> 10 <sup>-3</sup>	Radiolyse à très haute résolution temporelle ou à débit de dose extrême

La hadronthérapie est une technique de traitement du cancer qui repose sur l'utilisation de faisceaux de particules chargées, comme les protons et les ions carbone. Pour appliquer ces rayonnements de TEL élevé à la radiothérapie, où l'objectif est d'éliminer les cellules tumorales à un stade où elles sont encore localisées, le médecin doit mettre en œuvre une stratégie qui tient compte de multiples paramètres. Ceux-ci sont liés à la cible mais aussi au rayonnement utilisé, choisi en fonction des faisceaux disponibles dans chaque centre de radiothérapie. La proximité d'organes sensibles, les mouvements respiratoires et cardiaques, la faible oxygénation dans le volume tumoral à traiter (appelée hypoxie) ainsi que la radiorésistance due au métabolisme de certains types de tumeur sont autant de paramètres critiques dont on peut maintenant tenir compte. En utilisant un faisceau de particules bien maîtrisé dans l'espace, dans le temps ainsi qu'en énergie, il sera techniquement possible de bénéficier des apports de l'effet FLASH [8]. Ces irradiations à très haut débit de dose permettent de délivrer la dose 600 à 2 000 fois plus rapidement qu'avec les irradiateurs actuels, ce qui a pour conséquence de limiter les effets secondaires aux tissus sains [9]. Tous ces paramètres concourent à rendre la radiothérapie plus personnalisée et plus prometteuse.

Nous allons décrire ici les caractéristiques des faisceaux de particules de TEL élevé, les rendements radiolytiques des entités produites et les conditions dans lesquelles ils sont utilisés en hadronthérapie. Enfin, nous présenterons la possibilité d'amplifier encore leurs effets, notamment par l'addition de nanoparticules métalliques dans la tumeur. Puis nous ferons le point sur les défis à relever pour personnaliser la hadronthérapie du futur.

## Structure des dépôts d'énergie dans l'eau liquide

Les rayonnements nucléaires énergétiques – c'est-à-dire dépassant généralement le keV et souvent le MeV – peuvent ioniser les matériaux comme l'eau. Ces rayonnements peuvent être issus de radioéléments, naturels ou artificiels, dont on connaît l'activité mais que l'on ne peut pas déclencher, seulement *a minima* contrôler. De plus, la chimie de ces radioisotopes peut rendre complexe la compréhension des mécanismes sous rayonnement [10]. Avec les accélérateurs de particules mis au point par les ingénieurs au cours du XX<sup>e</sup> siècle, la chimie sous rayonnement a progressé très vite en permettant aux chercheurs d'analyser uniquement l'effet de la particule sur la matière [11]. Le *tableau I* donne quelques exemples de ces particules, de leur énergie et de la façon dont elles peuvent être produites et utilisées. La valeur moyenne du TEL est également reportée. Celui-ci caractérise notamment la densité des ionisations des molécules rencontrées. Ainsi, dans chaque μm<sup>3</sup> d'eau traversé, les concentrations de H<sub>2</sub>O<sup>+</sup> évoluent localement le long de l'axe de propagation de la particule.

Ceci reflète la variation du TEL le long de la trace [12] : plus le TEL est élevé, plus cette concentration est grande. Ainsi, à TEL élevé, la variation de concentration initiale de H<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (dès le dépôt d'énergie effectué en quelques 10<sup>-16</sup> s) rend le système réactionnel très hétérogène. A contrario, à TEL faible (pour des électrons de 10 MeV par exemple), les molécules ionisées sont réparties rapidement, en 10<sup>-6</sup> s, et de façon homogène. Nous verrons que cela a des répercussions importantes sur le devenir du processus de radiolyse.

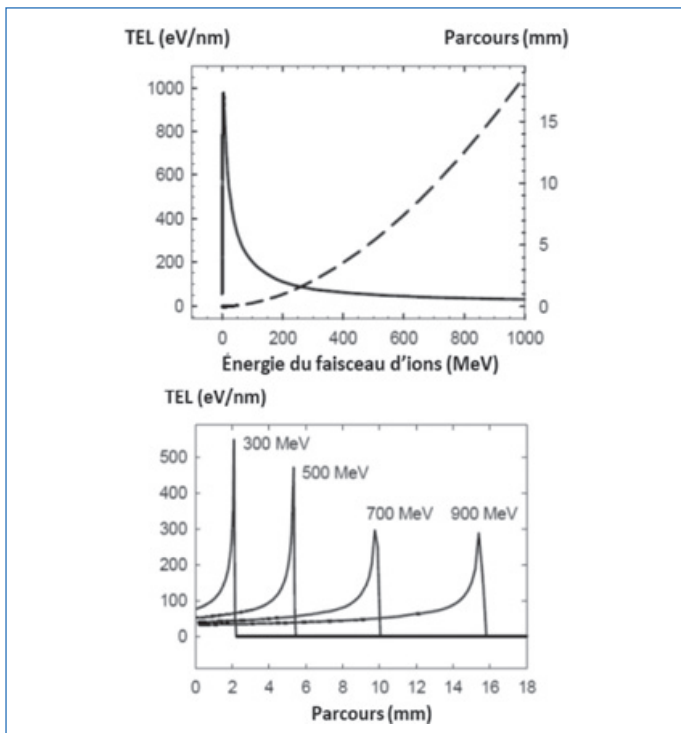


Figure 1 - Simulation des dépôts d'énergie des ions carbone  $C^{6+}$  d'énergie variée et leur parcours dans l'eau. La courbe en tirets est liée au parcours, alors que les courbes pleines donnent la variation du TEL [13].

### Les fins de traces des ions accélérés et pic de Bragg

En traversant la matière, les particules chargées perdent leur énergie cinétique par collisions successives avec les molécules du milieu qu'elles rencontrent. En ralentissant, ces particules cèdent de plus en plus d'énergie et, arrivées à la toute fin de leur parcours, l'ultime dépôt d'énergie est exacerbé : c'est le pic de Bragg. La *figure 1* montre ce phénomène bien connu et qui peut être reproduit par le calcul en utilisant la formule de Bethe-Bloch (*encadré 1* p. 76).

Comme les particules chargées sont freinées jusqu'à l'arrêt, la valeur de leur TEL est maximale au pic de Bragg. La littérature donne généralement la valeur moyenne du TEL le long du parcours, comme on peut le constater dans le *tableau I* [10]. Bien connaître les processus chimiques de radiolyse en jeu en fonction d'une valeur de TEL permettrait de tirer une loi décrivant les concentrations des espèces chimiques en fonction du TEL local, c'est-à-dire pour un point de la courbe de pénétration de la particule et non plus seulement en fonction du TEL moyen. Cependant, les concentrations locales des espèces chimiques produites le long du parcours de la

particule ionisante doivent être mesurées à des temps courts, avant qu'elles n'aient eu le temps de trop diffuser et de réagir. Cela suppose donc une technique d'analyse résolue spatialement et temporellement. Les résolutions nécessaires seraient alors le micromètre pour la dimension spatiale, et la nano-seconde pour la dimension temporelle [14]. On pourrait ainsi distinguer les effets chimiques au pic de Bragg. Ceci est essentiel pour des protons de haute énergie (200 MeV, *tableau I*) qui possèdent des TEL moyens comparables à ceux des électrons ou des photons  $\gamma$ , montrant notamment que la valeur du TEL moyen n'est pas représentative des effets chimiques observés ou recherchés au pic de Bragg [15]. La description des effets du TEL sur le parcours d'une particule demeure donc un défi de taille. Les expériences qui pourraient y être associées nécessitent d'une part des particules de plusieurs centaines de MeV d'énergie pour avoir des parcours suffisants afin de réaliser une détection le long de la trace d'ionisation, et d'autre part générées sous forme d'impulsion très brèves (ns). Il existe quelques essais de rapprochement entre les effets chimiques et les valeurs de TEL, calculées sur des parcours très courts, mais en nombre encore insuffisants pour en tirer une loi [15].

### Rendements radiolytiques des produits formés par radiolyse à TEL élevé

Les paramètres représentant les effets chimiques sont les rendements radiolytiques primaires des espèces formées ou recombinées, exprimés en molécule par 100 eV d'énergie déposée (le système international donne une unité : mole  $J^{-1}$ ) [10]. Ces paramètres sont largement décrits dans la littérature, notamment pour la radiolyse  $\gamma$  de l'eau, « à TEL faible », et leur détermination est rappelée dans ce numéro dans l'article de F. Wang *et coll.* (voir p. 23). Des valeurs de ces rendements sont reportées dans le *tableau II*. Pour les TEL faibles, la distribution spatiale des espèces chimiques devient homogène en quelques dizaines de nanoseconde ( $10^{-9}$  s) par agitation thermique (mouvement brownien) après l'interaction physique des particules avec l'eau. Comme la densité d'ionisation initiale est faible (i.e. TEL faible), les espèces chimiques (radicaux et molécules) interagissent peu pendant leur diffusion et par conséquent, les rendements évoluent peu jusqu'aux valeurs des rendements primaires. Il est possible de définir pour les TEL plus élevés qui produisent initialement des densités d'ionisation très fortes, des rendements radiolytiques primaires différentiels sur le parcours de la particule ionisante. Il n'existe que trop peu de mesures de ces rendements différentiels [16]. Il serait pourtant fort utile de les

Tableau II - Rendements radiolytiques des espèces issues de la radiolyse de l'eau soumise à deux types de particules, de TEL moyens différents.

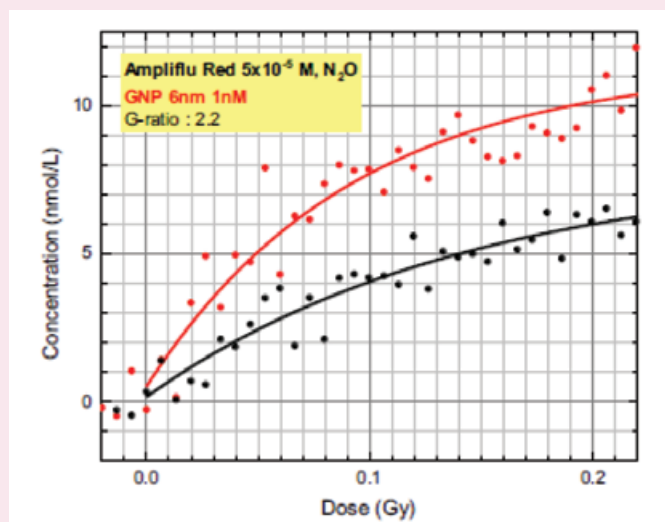
	Trace de 1 $\mu$ m	Rendements primaires ( $\mu$ mol/J)						
		H <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	HO <sup>•</sup>	HO <sub>2</sub> <sup>•</sup> /O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	e <sup>-</sup> <sub>aq</sub>	H <sup>•</sup>	H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>
Trace d'un e <sup>-</sup> de TEL = 0,27 eV/nm		0,05	0,07	0,28	~ 0	0,28	0,06	0,28
Trace d'ion lourd accéléré de TEL > 100 eV/nm		> 0,15	> 0,09	< 0,1	~ 0,01	< 0,10	-	< 0,10



## Encadré 2

### Les méthodes de détermination des rendements radiolytiques primaires et dépendant du temps pour des particules de TEL élevé

Comme pour les TEL faibles, les mesures des rendements radiolytiques se font soit par mesure directe résolue en temps (radiolyse pulsée avec des ions lourds [14], soit par mesure « post mortem » lorsque des molécules stables peuvent être analysées et dosées par des techniques ayant un temps de réponse ou une mise en œuvre plus longue (chromatographie, spectrométrie de masse). En général, ces dernières ont une sensibilité plus poussée mais elles nécessitent soit de connaître le mécanisme chimique ayant conduit à la formation de l'espèce dosée, soit de simplifier le mécanisme chimique en ajoutant des espèces connues pour « capturer » préférentiellement des radicaux. La méthode de capture (en anglais « scavenging ») relie la concentration (C) du capteur au temps (t) de capture par la relation  $t = 1/kC$ , k étant la constante de vitesse de la réaction de capture. Sa mise en œuvre a permis de mettre en évidence les recombinaisons radicalaires dans les traces d'ionisation [47]. Une fois que l'on peut mesurer la concentration d'une espèce, on peut remonter à son rendement de formation primaire (G) par la relation  $C = d \times G$ , où d est la dose. La pente à l'origine de la fonction  $C = f(d)$  donne le rendement primaire G. Cette détermination est représentée dans la figure [30].



Représentation graphique de la concentration de l'espèce formée Résorufine en fonction de la dose en rayonnement alpha, menant à la détermination du rendement primaire : pente à l'origine.

déterminer, notamment au pic de Bragg (voir encadré 2). La description des effets se résume souvent à l'observation de recombinaisons des radicaux libres qui voient leurs rendements baisser. En contrepartie, on constate une augmentation des rendements de  $H_2$  et  $H_2O_2$ . Le rendement du radical superoxyde  $HO_2^*/O_2^-$  s'expliquerait, quant à lui, par la forte densité d'ionisations qui permettrait des multi-ionisations de molécules d'eau [15].

## Application à la hadronthérapie

### Efficacité balistique

Par rapport à la radiothérapie classique qui utilise des rayons X, cette approche présente d'abord une efficacité balistique [17-18]. Comme illustré en figure 2, pour les photons, la dose maximum, qui correspond à l'énergie déposée en profondeur, est atteinte quelques centimètres après la pénétration du faisceau dans le patient. La dose

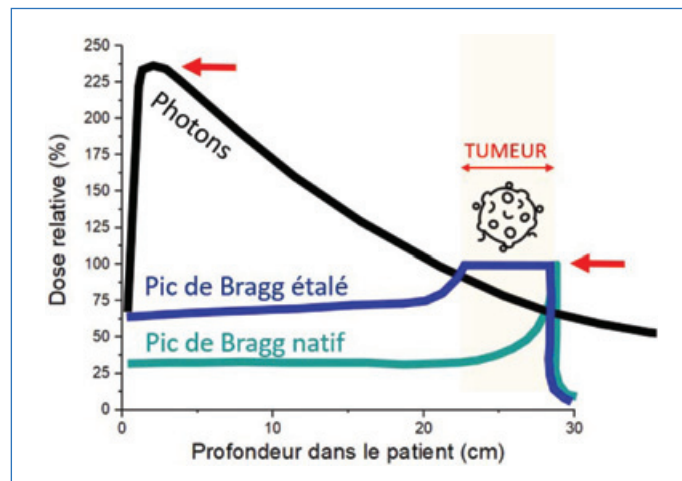


Figure 2 - Dose déposée dans le patient en fonction de la nature du rayonnement (faisceau de photons en noir, faisceau de hadrons natif en vert, faisceau de hadrons étalé en bleu).

déposée dans le patient diminue ensuite progressivement après ce maximum. Ce maximum se trouve bien avant d'atteindre la tumeur pour les tumeurs profondes, ce qui montre que les tissus sains situés en amont de la tumeur sont largement irradiés. D'autre part, le dépôt de dose se poursuit après la tumeur, ce qui fait que les tissus situés derrière reçoivent également une quantité non négligeable de rayonnement. En revanche, le parcours en profondeur des particules de haut TEL dans la matière étant très différent, il permet d'obtenir un traitement qui épouse mieux la forme de la tumeur. D'une part, les faisceaux chargés pénètrent dans le patient pratiquement sans diffusion [19] ; d'autre part, comme introduit précédemment, le dépôt de dose en profondeur est beaucoup plus ciblé et prend la forme du pic de Bragg. En faisant varier l'énergie des particules et donc en superposant successivement ces pics, il est possible d'obtenir un pic de Bragg étalé (appelé SOBPA : « spread out Bragg peak ») afin d'irradier toute la tumeur de façon homogène.

En pratique, il existe deux méthodes pour réaliser cette conformation du faisceau à la tumeur. La première est une **mise en forme passive**. Le faisceau est fixe et produit avec une énergie donnée, puis il est modifié par l'insertion d'éléments sur son trajet (modulateur, diffuseurs, collimateur, compensateurs...) qui vont permettre de couvrir tout le volume tumoral. Cette méthode est la plus ancienne et la plus robuste. La deuxième méthode est plus récente et repose sur une **mise en forme active** du faisceau, qui permet de traiter des tumeurs de différentes tailles sans interposer d'accessoires sur le trajet du faisceau. Il s'agit d'un balayage actif (appelée PBS : « pencil beam scanning ») où, grâce à un système électromagnétique, le faisceau très fin balaie latéralement toute la tumeur. Puis, en faisant varier l'énergie du faisceau (et donc la position du pic de Bragg), toutes les couches de la tumeur sont successivement irradiées. Cette méthode est celle qui se développe le plus car elle permet de délivrer des faisceaux d'intensité modulée. Historiquement, le faisceau était horizontal et ne permettait pas d'autre angle d'irradiation du patient. L'apparition de bras isocentrique permet maintenant de choisir cet angle d'irradiation librement de façon similaire aux installations de radiothérapie classique.

Quelle que soit la méthode de délivrance du faisceau hadronique, ce dépôt d'énergie ciblé induit une densité d'ionisations maximale dans les cellules cancéreuses à détruire et permet d'épargner considérablement les tissus sains,

notamment ceux qui se trouvent derrière la tumeur. De ce fait, les effets secondaires généralement observés avec la radiothérapie, aigus ou tardifs, peuvent être considérablement réduits avec l'utilisation de faisceaux de haut TEL. La *figure 3* présente la comparaison de deux traitements photons ou protons pour un patient atteint d'une tumeur intracrânienne (tumeur supra-sellaire). Dans le cas des protons, on note que la distribution de la dose est beaucoup plus adaptée au volume tumoral, avec une réduction considérable de la dose délivrée aux tissus sains, notamment l'isodose verte représentant 50 % de la dose prescrite recouvre beaucoup plus de tissus sains en traitement photons qu'en protons.

### Efficacité biologique

Outre leur efficacité balistique, les particules de haut TEL ont également une efficacité biologique supérieure à celle des photons. Les dépôts d'énergie localisés dans le pic ont pour conséquence une augmentation de la complexité des dommages provoqués aux cellules tumorales, notamment à leur ADN. Les lésions multiples, qui sont produites et regroupées localement sous forme de grappes [20-21] sont difficilement réparables [22] et conduisent à une instabilité génomique [23-24] augmentant la probabilité de mortalité cellulaire [25] à l'origine de l'effet thérapeutique.

C'est pour rendre compte de la différence d'efficacité entre les rayonnements à l'échelle cellulaire que l'efficacité biologique relative (EBR) a été introduite (voir *encadré 3*). Selon la position de la cellule cible par rapport au pic de Bragg (et selon les TEL des particules la traversant), la capacité à induire la mort cellulaire est 1,1 à 3 fois supérieure pour les ions carbone que pour les photons [26].

Pour les rayonnements photoniques, la quantité d'énergie déposée n'est pas suffisante pour entraîner la mort et il faut plusieurs trajectoires de faisceaux pour que la cellule accumule les dommages et finisse par mourir. En revanche, pour les ions, la quantité d'énergie déposée augmente et il faut moins de trajectoires pour entraîner la létalité, ce qui se traduit par une augmentation de l'EBR [27]. Une EBR maximale est atteinte quand une seule trajectoire délivre en moyenne assez d'énergie pour tuer la cellule. Les rayonnements à haut

TEL sont donc plus agressifs et permettent ainsi d'éradiquer des tumeurs radiorésistantes pour lesquelles les traitements classiques seraient inefficaces [22]. C'est notamment le cas des tumeurs dites « hypoxiques » où la concentration en oxygène est faible (*encadré 3*), ce qui est un facteur d'échec thérapeutique [28-29]. En effet, dans ce type de tumeur, les faisceaux de photons ou de protons sont trois fois moins efficaces. Cette diminution de l'efficacité est réduite à deux lorsque des ions carbone sont utilisés et disparaît quasiment avec des ions encore plus lourds (comme l'argon). On pourrait associer en partie ces différences au pouvoir de produire de l'oxygène moléculaire avec des TEL élevés à partir de la production primaire du radical superoxyde  $O_2^{\cdot-}$ , ou de l'eau oxygénée. De plus, le phénomène de stabilisation des radicaux par  $O_2$  a beaucoup moins d'influence dès lors que des dommages produits sont directement létaux, comme en présence de rayonnement de TEL élevé [30-31].

#### Encadré 3

##### Efficacité biologique relative et effet oxygène

L'efficacité biologique relative (EBR) d'un rayonnement à haut TEL par rapport au rayonnement de référence (rayons X) se définit comme le rapport des doses nécessaires pour produire un effet biologique identique. Cet effet est en général un taux de survie cellulaire égal à 10 %. L'effet oxygène est aussi appelé OER (« oxygen enhancement ratio »). Il représente le ratio entre la dose nécessaire pour atteindre une même réponse biologique, que l'on soit en présence ou en l'absence d'oxygène. Les particules de haut TEL sont moins sensibles à l'effet oxygène.

### Indications

La hadronthérapie présente donc des avantages indéniables. Son efficacité balistique en fait une technique privilégiée pour traiter les tumeurs situées à proximité directe d'organes sensibles comme le tronc cérébral, les nerfs optiques ou la moelle épinière. Il s'agit également d'une technique de traitement particulièrement appropriée pour les cancers pédiatriques car le volume de tissus sains irradiés et la dose totale au patient sont diminués, ce qui limite les toxicités à long terme et le risque de cancer secondaire [28]. D'autre part, son efficacité biologique permet de traiter des tumeurs radiorésistantes pour lesquelles le taux de récives et d'échec thérapeutique sont élevés.

À la fin 2018, 190 000 patients avaient été traités avec des protons à travers le monde, 28 000 avec des ions carbone et 3 500 avec d'autres ions [32]. Le Japon et les États-Unis restent les pays les mieux équipés même si la hadronthérapie se développe progressivement à travers le monde, comme illustré en *figure 4*. En France, un troisième centre de traitement a ouvert à Caen en 2018, après ceux de Nice (2016) et Orsay (2010). Dans notre pays, seuls des traitements par protons sont actuellement proposés, et les indications qui font l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie sont restreintes aux tumeurs primitives de l'œil, chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne et du rachis, ainsi qu'à certaines tumeurs de l'enfant. Les autres indications sont moins consensuelles et font encore l'objet de recherches et de comparaisons [33].

Le principal frein au développement des traitements avec des particules de haut TEL reste la taille et le coût des installations. Les experts ont estimé le coût d'un investissement initial pour un centre de protons entre 40 et 50 millions d'euros,

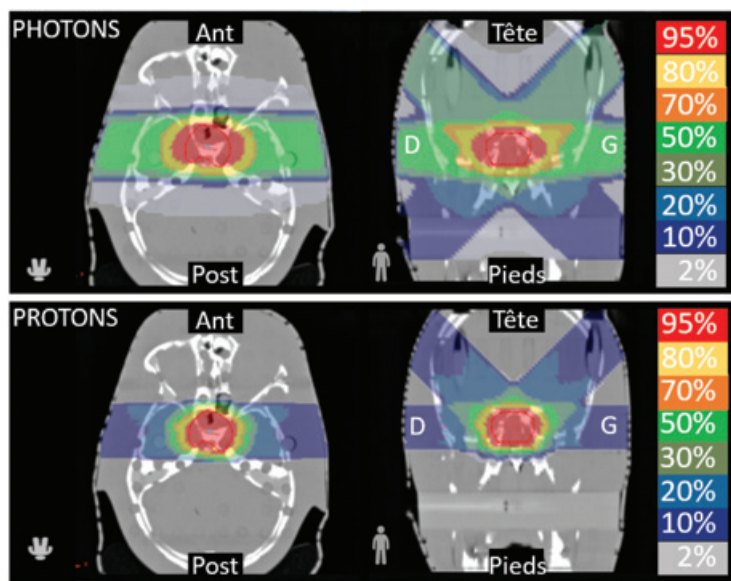


Figure 3 - Comparaison de deux traitements : avec des photons (en haut) et avec des protons (en bas) pour la même tumeur supra-sellaire (crâne) (publié avec l'aimable autorisation de l'Institut Curie, Orsay (CPO)/L. de Marzi).

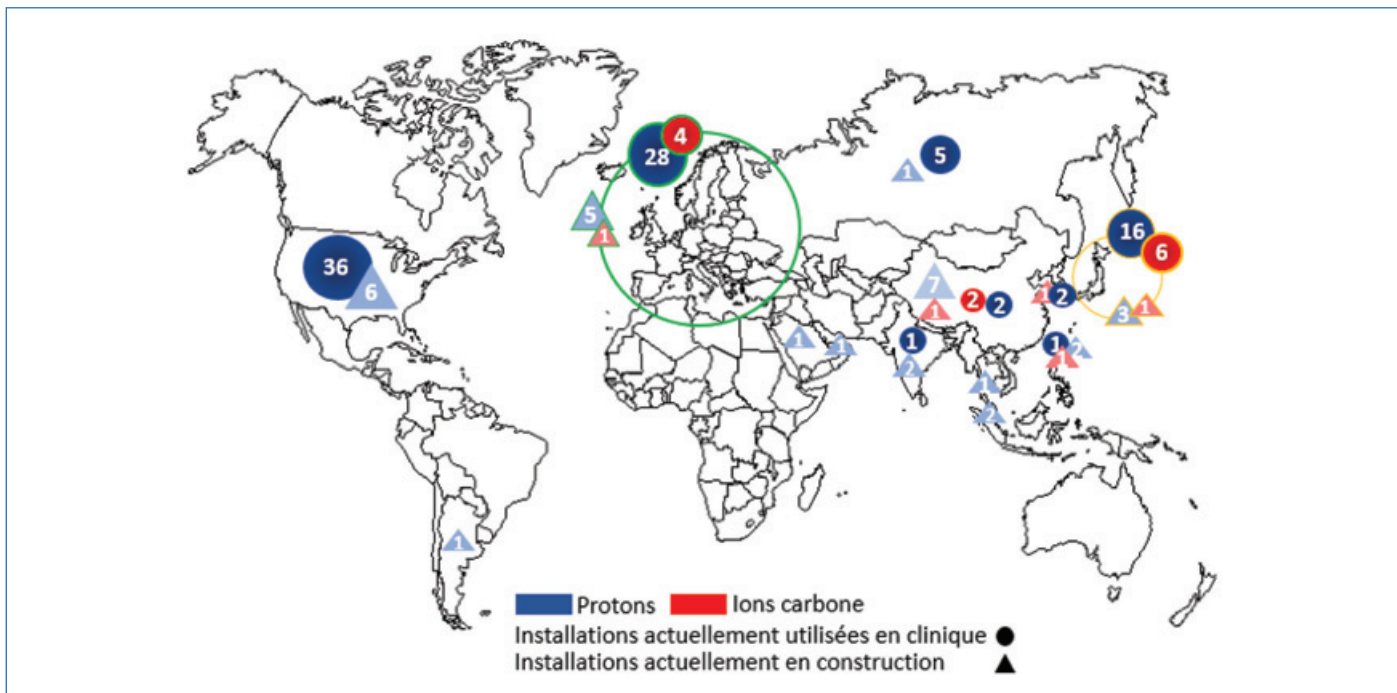


Figure 4 - Installations de hadronthérapie dans le monde (carte établie d'après les données du PTCOG [32]).

c'est-à-dire quatre fois supérieur à celui d'un centre de radiothérapie conventionnel [33]. Les écarts sont encore plus importants lorsqu'il s'agit d'une installation avec des ions carbone.

### Enjeux et recherches

La hadronthérapie fait à l'heure actuelle l'objet de nombreuses recherches et développements.

Les interactions nucléaires qui peuvent se produire dans le patient entre le faisceau d'ions (comme les ions carbone) et les tissus biologiques induisent la production de particules secondaires (protons,  $\alpha$ ...). Ceci se traduit par une queue de fragmentation après le pic de Bragg (*figure 2*) qui doit être prise en compte dans la planification du traitement du patient. Cependant, la production de rayonnements secondaires suite à la fragmentation ouvre des possibilités majeures dans le développement d'une thérapie guidée par l'image et le contrôle des traitements [34]. L'amélioration de l'imagerie clinique, qui est un des enjeux majeurs, est nécessaire pour contrôler la position du patient en temps réel et pouvoir l'irradier de manière précise. Les mouvements du patient, qu'ils soient fortuits (mouvement involontaire) ou non (respiration, battements cardiaques) provoquent un déplacement de la cible qu'il faut gérer. Les irradiations FLASH, mentionnées précédemment, permettraient de limiter les effets secondaires. La réduction de la taille des faisceaux d'irradiation, avec notamment l'utilisation de faisceaux de protons submillimétriques (minibeams) dix fois plus petits que les faisceaux cliniques actuels, permettrait de préserver davantage les tissus sains tout en assurant un contrôle tumoral équivalent ou supérieur à la protonthérapie conventionnelle [35]. En parallèle, l'intégration des données radiobiologiques (et notamment de l'EBR) dans les modèles des systèmes de planification de traitement constitue une avancée. Enfin, le développement de thérapies combinées, notamment avec les nanoparticules, est un axe de recherche fondamental visant à produire un effet différentiel entre la tumeur et les tissus sains situés à proximité.

### L'effet des nanoparticules comme agents théranostiques : radio-amplification et imagerie

Lorsque les tumeurs sont très résistantes, et notamment lorsqu'elles sont très hypoxiques, la hadronthérapie peut ne pas suffire à les éradiquer. L'escalade de dose est limitée par les tissus situés avant la tumeur qui reçoivent une dose non négligeable durant le traitement de la tumeur.

Ainsi, pour amplifier localement l'effet des radiations dans le volume à traiter, une des approches consiste à enrichir les cellules tumorales avec des nanoparticules (NP) constituées d'atomes lourds. Ces composés de matériaux denses (or, gadolinium, platine) sont suivis par imagerie car ils permettent d'augmenter le contraste de la plupart des modalités de diagnostic utilisées en clinique (scanner, IRM...). Le principe radio-amplificateur de ces nanoparticules repose sur une augmentation de l'émission électronique. Suite à leur activation par le rayonnement primaire ou le rayonnement secondaire issu d'ionisations préalables dans le milieu, une désexcitation en cascade s'ensuit, entraînant l'émission de photons de fluorescence et d'électrons secondaires autour de la nanoparticule [36-37].

Une grande partie des électrons émis sont des électrons Auger de basse énergie ( $< 1\text{keV}$ ) [38] issus de la désexcitation des atomes de la nanoparticule que le faisceau chargé avait activée par interaction coulombienne. D'autres processus, comme l'activation plasmonique, peuvent également contribuer à l'émission d'électrons de basse énergie [39]. Ces différentes étapes constituent l'étape physique qui se produit environ 1 femtoseconde après l'interaction du faisceau dans la matière (*figure 5*).

Ces électrons vont interagir avec leur environnement composé d'eau et induire la production de nombreux radicaux. Les nanoparticules ayant perdu de nombreux électrons restent fortement chargées positivement et vont pouvoir également capturer des électrons des molécules d'eau environnantes, entraînant leur dissociation et une

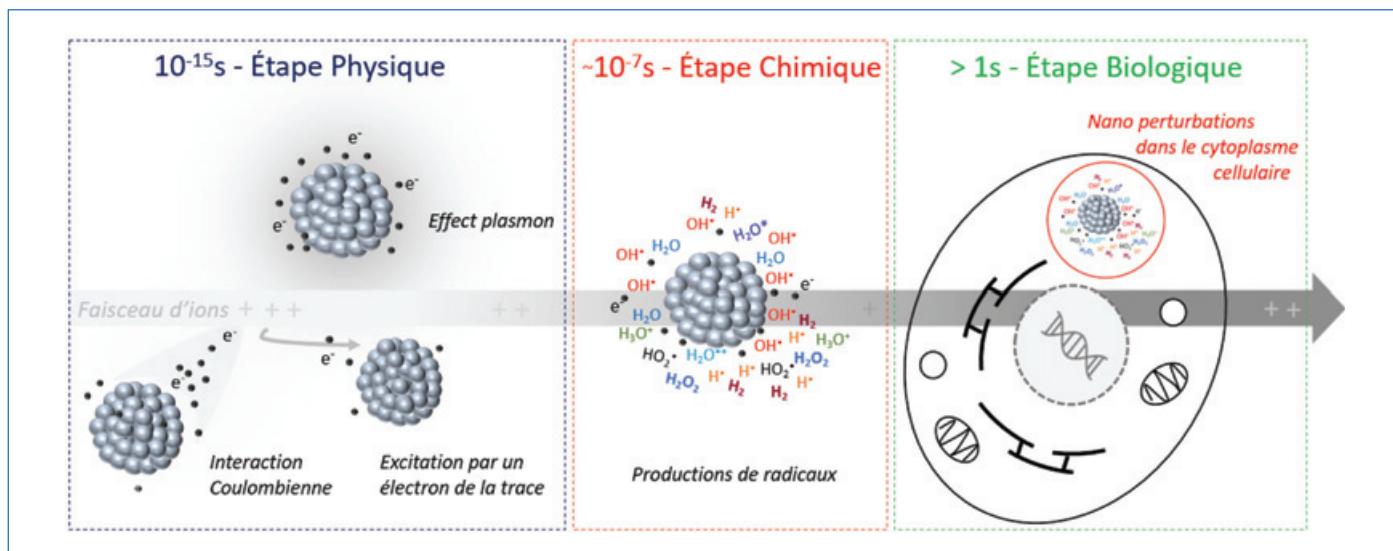


Figure 5 - Déroulé des étapes et des phénomènes intervenant suite à l'interaction d'un faisceau d'ions énergétiques sur une solution aqueuse contenant des nanoparticules métalliques. La production locale de radicaux libres, autour des nanoparticules, est plus importante que dans le solvant seul. Les effets, notamment la radiosensibilisation de la cellule ciblée, sont alors localement amplifiés.

production supplémentaire de radicaux. Ces espèces radicalaires fortement réactives vont créer des dommages biologiques multiples et donc complexes à réparer, dans un volume de quelques  $\text{nm}^3$  autour de la nanoparticule. Par exemple, la présence de NP de platine peut augmenter de 93 % certains dommages moléculaires provoqués par une irradiation de protons de 150 MeV [40]. La quantification de l'augmentation de la production de radicaux en est encore à un stade très préliminaire, mais une étude récente a montré que l'irradiation alpha d'une faible concentration de NP d'or produisait une radiolyse supplémentaire, traduite par une surproduction de radicaux hydroxyle et d'électrons [30]. Ceci corrobore l'étude pionnière menée par Usami *et coll.* [41-42] qui visait à démontrer le rôle majeur des radicaux de l'eau, et notamment  $\text{OH}^\bullet$ , dans l'amplification des dommages biologiques produits en présence de complexes de platine, sous irradiation ionique. L'amplification des dommages par trace d'ions était supérieure en fin de parcours, là où le TEL était le plus haut ; une observation également rapportée par Schlathölder *et coll.* en 2016 [40]. Les nanoparticules métalliques sont localisées dans le cytoplasme cellulaire et n'ont jamais été observées dans le noyau [36, 43-44]. L'effet radio-amplificateur des nanoparticules qui se traduit par une augmentation de la mortalité cellulaire est donc initié dans le cytoplasme. Celui-ci est induit par la production d'amas radicalaires capables de provoquer des perturbations dans leur voisinage immédiat et d'induire des dommages cellulaires complexes.

### Des essais cliniques prometteurs

La physique des particules, la chimie sous rayonnement et la biologie cellulaire partagent des objectifs communs. Parmi ceux-ci se trouve l'objectif de faire progresser la médecine, notamment dans la lutte contre le cancer, en améliorant la qualité des soins apportés aux malades. La hadronthérapie, qui repose sur des interactions à TEL élevé, se situe à l'interface de ces domaines de recherche. Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été accomplis, notamment dans la compréhension des effets du rayonnement sur la matière ou dans l'analyse des mécanismes physico-chimiques impliqués dans la radiolyse de l'eau. Cependant, il reste encore

de nombreux défis, notamment dans la description des effets du TEL le long du parcours des particules. Ceux-ci nécessitent le développement de techniques d'analyse poussées, qui soient résolues spatialement et temporellement, et requièrent en outre des faisceaux de particules très énergétiques. Les efficacités balistique et biologique des hadrons expliquent le développement à travers le monde d'installations cliniques utilisant des protons ou des ions carbone. Ainsi, des dizaines d'essais cliniques sont actuellement réalisés pour démontrer selon les indications la supériorité de la hadronthérapie sur les autres techniques de traitement par rayonnement [45]. En parallèle, les avancées réalisées en termes de délivrance de la dose (thérapies FLASH et minibeam notamment) génèrent de nombreux espoirs pour réduire les effets secondaires du patient et augmenter le contrôle local des tumeurs. Les thérapies combinées, basées sur l'utilisation de nanoparticules métalliques, se développent dans cet objectif, comme en témoignent les différents essais cliniques menés notamment en France, entre autres à Grenoble (métastases cérébrales) et à Villejuif (cancer du col de l'utérus).

Les auteurs remercient l'initiative de Recherche Stratégique NanoTheRad de l'Université Paris-Saclay.

- [1] G. Baldacchino, L'apport des ions accélérés dans l'épopée de la chimie sous rayonnement, *Hist. Rech. Contemp.*, **2017**, 6, p. 47-54, <https://doi.org/10.4000/hrc.2849>
- [2] R.M. Anderson *et al.*, Effect of linear energy transfer (LET) on the complexity of alpha-particle-induced chromosome aberrations in human  $\text{CD}_{34}^+$  cells, *Radiat. Res.*, **2007**, 167, p. 541-50.
- [3] R. Hirayama *et al.*, Contributions of direct and indirect actions in cell killing by high-LET radiations, *Radiat. Res.*, **2009**, 171, p. 212-18.
- [4] A. Ito *et al.*, Contribution of indirect action to radiation-induced mammalian cell inactivation: dependence on photon energy and heavy-ion LET, *Radiat. Res.*, **2006**, 165, p. 703-12.
- [5] A. Appleby, H.A. Schwarz, Radical and molecular yields in water irradiated by  $\gamma$ -rays and heavy ions, *J. Phys. Chem.*, **1969**, 73, p. 1937-41.
- [6] W.G. Burns, R. Barker, Dose-rate and linear energy transfer effects in radiation chemistry, *Radiat. Kinet.*, **1965**, 3, p. 303-68.
- [7] C. Von Sonntag, *The Chemical Basis of Radiation Biology*, Taylor & Francis, **1987**.
- [8] A. Patriarca *et al.*, Experimental set-up for FLASH proton irradiation of small animals using a clinical system, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **2018**, 102, p. 619-26.
- [9] V. Favaudon *et al.*, Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice, *Sci. Transl. Med.*, **2014**, 6, 245ra93.

- [10] J.W.T. Spinks, R.J. Woods, *An Introduction to Radiation Chemistry*, Wiley, **1990**.
- [11] J.F. Wishart, B.S.M. Rao, *Recent Trends in Radiation Chemistry*, World Scientific Publishing Co., **2010**.
- [12] J.A. LaVerne, Track effects of heavy ions in liquid water, *Radiat. Res.*, **2000**, *153*, p. 487-96.
- [13] G. Baldacchino, Y. Katsumura, Chemical processes in heavy ions track, in *Recent Trends in Radiation Chemistry*, J.F. Wishart, B.S. Madhava Rao, World Scientific, **2010**, p. 231-54.
- [14] G. Baldacchino, Pulse radiolysis in water with heavy-ion beams: a short review, *Radiat. Phys. Chem.*, **2008**, *77*, p. 1218-23.
- [15] S. Yamashita, M. Taguchi, G. Baldacchino, Y. Katsumura, Radiation chemistry of liquid water with heavy ions: steady-states and pulse radiolysis studies, in *Charged Particle and Photon Interactions with Matter. Recent Advances, Applications, and Interfaces*, Y. Hatano, Y. Katsumura, A. Mozumder (eds), CRC Press, Taylor and Francis Group, **2011**, p. 325-54.
- [16] S. Yamashita *et al.*, Water radiolysis with heavy ions of energies up to 28 GeV: 1. Measurements of primary *g* values as track segment yields, *Radiat. Phys. Chem.*, **2008**, *77*, p. 439-46.
- [17] W.H. Bragg, R. Kleeman, XXXIX. On the  $\alpha$  particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules, *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, **1905**, *10*, p. 318-40.
- [18] F.H. Attix, *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*, Wiley, **1986**.
- [19] T. Kamada *et al.*, Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years, *Lancet Oncol.*, **2015**, *16*, p. 93-100.
- [20] Y. Hagiwara *et al.*, 3D-structured illumination microscopy reveals clustered DNA double-strand break formation in widespread  $\gamma$ H2AX foci after high LET heavy-ion particle radiation, *Oncotarget*, **2017**, *8*, p. 109370-81.
- [21] Y. Hagiwara *et al.*, Clustered DNA double-strand break formation and the repair pathway following heavy-ion irradiation, *J. Radiat. Res.*, **2019**, *60*, p. 69-79.
- [22] M. Durante, R. Orecchia, J.S. Loeffler, Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **2017**, *14*, p. 483-95.
- [23] E. Sage, N. Shikazono, Radiation-induced clustered DNA lesions: repair and mutagenesis, *Free Radic. Biol. Med.*, **2017**, *107*, p. 125-35.
- [24] M. Durante, F.A. Cucinotta, Heavy ion carcinogenesis and human space exploration, *Nat. Rev. Cancer*, **2008**, *8*, p. 465-72.
- [25] Y. Lorat *et al.*, Nanoscale analysis of clustered DNA damage after high-LET irradiation by quantitative electron microscopy: the heavy burden to repair, *DNA Repair (Amst)*, **2015**, *28*, p. 93-106.
- [26] C. Rodriguez-Lafrasse, J. Balosso, De la trace des ions carbone à l'efficacité thérapeutique de l'hadronthérapie, *Cancer/Radiothérapie*, **2012**, *16*, p. 16-24.
- [27] M. Tubiana, J. Dutreix, A. Wambersie, *Radiobiologie*, Ed. Hermann, **1986**.
- [28] J. Thariat *et al.*, Apports de la protonthérapie à la radiothérapie d'aujourd'hui, pourquoi, comment ?, *Bull. Cancer*, **2018**, *105*, p. 315-26.
- [29] M.R. Horsman, J. Overgaard, The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy, *J. Radiat. Res.*, **2016**, *57*, p. i90-i98.
- [30] G. Baldacchino *et al.*, Importance of radiolytic reactions during high-LET irradiation modalities: LET effect, role of O<sub>2</sub> and radiosensitization by nanoparticles, *Cancer Nanotechnol.*, **2019**, *10*, 3.
- [31] J. Chapman, A. Reuvers, J. Borsa, C. Greenstock, Chemical radioprotection and radiosensitization of mammalian cells growing in vitro, *Radiat. Res.*, **1973**, *56*, p. 291-306.
- [32] Particle Therapy Co-Operative Group ([www.ptcog.ch](http://www.ptcog.ch)).
- [33] *Protonthérapie, indications et capacité de traitement*, Institut national du cancer, **2016**.
- [34] V. Reithinger, Assurance qualité des traitements par hadronthérapie carbone par imagerie de particules promptes chargées, Université Claude Bernard-Lyon I, **2015**.
- [35] Y. Prezado *et al.*, Proton minibeam radiation therapy widens the therapeutic index for high-grade gliomas, *Sci. Rep.*, **2018**, 16479.
- [36] S. Lacombe, E. Porcel, E. Scifoni, Particle therapy and nanomedicine: state of art and research perspectives, *Cancer Nanotechnol.*, **2017**, *8*, 9.
- [37] Z. Kuncic, S. Lacombe, Nanoparticle radio-enhancement: principles, progress and application to cancer treatment, *Phys. Med. Biol.*, **2018**, *63*, 02TR01.
- [38] S.J. McMahon *et al.*, Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles, *Sci. Rep.*, **2011**, *1*, p. 1-10.
- [39] K. Haume *et al.*, Transport of secondary electrons through coatings of ion-irradiated metallic nanoparticles, *Eur. Phys. J. D*, **2018**, *72*, 116.
- [40] T. Schlathöler *et al.*, Improving proton therapy by metal-containing nanoparticles: nanoscale insights, *Int. J. Nanomedicine*, **2016**, *11*, p. 1549-56.
- [41] N. Usami *et al.*, Fast He<sup>2+</sup> ion irradiation of DNA loaded with platinum-containing molecules, *Int. J. Radiat. Biol.*, **2005**, *81*, p. 515-22.
- [42] N. Usami *et al.*, Mammalian cells loaded with platinum-containing molecules are sensitized to fast atomic ions, *Int. J. Radiat. Biol.*, **2008**, *84*, p. 603-11.
- [43] E. Porcel *et al.*, Gadolinium-based nanoparticles to improve the hadrontherapy performances, *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, **2014**, *10*, p. 1601-08.
- [44] G.J. Sánchez *et al.*, Fluorescent radiosensitizing gold nanoparticles, *Int. J. Mol. Sci.*, **2019**, *20*, 4618.
- [45] K. Bettayeb, Les promesses de l'hadronthérapie, *CNRS Le journal*, **2018**, <https://lejournal.cnrs.fr/articles/les-promesses-de-lhadrontherapie>
- [46] J. Lindhard, A.H. Sorensen, Relativistic theory of stopping for heavy ions, *Phys. Rev. A*, **1996**, *53*, p. 2443-56.
- [47] G. Baldacchino *et al.*, Determination of the time-dependent OH-yield by using a fluorescent probe: application to heavy ion irradiation, *Chem. Phys. Lett.*, **2009**, *468*, p. 275-79.

**Pauline MAURY**, doctorante, **Erika PORCEL**, maître de conférences, **Sandrine LACOMBE**, professeure, Université Paris-Saclay<sup>1</sup>, et **Gérard BALDACCHINO\***, ingénieur-chercheur, expert sénior du CEA Paris-Saclay<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Université Paris-Saclay, CNRS, Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay.

<sup>2</sup> Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, LIDYL, Gif-sur-Yvette.

\*gerard.baldacchino@cea.fr

**Congrès SCF2021**

28 - 30 juin 2021

Cité des Congrès de Nantes

Chimie, Lumière, Couleur

Week-end Grand Public  
au Muséum de Nantes : 26-27 juin 2021

[www.scf2021.fr](http://www.scf2021.fr) | [contact@scf2021.fr](mailto:contact@scf2021.fr)

- Ouverture des inscriptions fin novembre 2020
- Date limite de soumission : 15 février 2021

# radiochimie et chimie sous rayonnement

## vivant et santé

### Comment la radioactivité peut-elle soigner les gens ?

**Résumé** La médecine nucléaire utilise des radionucléides pour des applications en imagerie (émetteurs de positons ou de photons  $\gamma$ ) et en thérapie (émetteurs  $\alpha$ ,  $\beta^-$  et d'électrons Auger). La plupart des radionucléides utilisés dans ce contexte sont produits de manière artificielle en faisant appel à la physique nucléaire et la radiochimie pour être en mesure de fournir les activités nécessaires avec une pureté suffisante. En utilisant l'exemple de la production du cyclotron ARRONAX, cet article présente l'ensemble de la chaîne de production des radionucléides médicaux en insistant sur les contraintes de physique et en présentant le panorama des techniques chimiques mises en œuvre.

**Mots-clés** Radiochimie, physique nucléaire, radionucléides, imagerie, thérapie, médecine nucléaire.

**Abstract** How can radioactivity cure people?

Nuclear medicine uses radionuclides for applications in imaging (positrons or  $\gamma$  emitters) and in therapy ( $\alpha$ ,  $\beta^-$  and Auger electrons emitters). Most of the radionuclides used in this context are produced artificially and require the knowledge of many aspects of nuclear physics and radiochemistry to be able to achieve the expected purity for necessary activities. Through the example of the production at the ARRONAX cyclotron, this article presents the entire production chain for medical radionuclides, emphasizing the constraints of physics and presenting the panorama of chemical techniques used.

**Keywords** Radiochemistry, nuclear physics, radionuclides, imaging, therapy, nuclear medicine.

La médecine utilise depuis un siècle les propriétés de désintégration des atomes radioactifs qui, notamment à forte dose, ont des effets délétères sur le vivant. Ainsi, peu de temps après la découverte du radium par Pierre et Marie Curie, celui-ci était utilisé pour soigner les cancers par apposition de sources radioactives sur les tumeurs [1]. Dans les années 1940, l'iode radioactif produit de manière artificielle commence à être utilisé pour le traitement de la thyroïde [2] mais aussi d'autres affections. Petit à petit, une nouvelle spécialité médicale, dont l'objet est l'utilisation des radionucléides en médecine, voit le jour : la médecine nucléaire. Aujourd'hui, de nombreux champs médicaux sont concernés comme la cancérologie, la cardiologie, la neurologie..., et en 2016, près de 35 millions de patients dans le monde ont bénéficié de la médecine nucléaire [2].

La médecine nucléaire intervient à la fois sur des aspects diagnostiques et thérapeutiques. Un radionucléide, selon le type de rayonnement émis lors de sa décroissance radioactive, sera utilisé en médecine nucléaire soit à des fins de diagnostic, soit de thérapie (figure 1). À l'exception de quelques éléments comme l'iode qui se fixe naturellement et préférentiellement sur la thyroïde ou le radium, analogue du calcium, sur les os, il est en général nécessaire de guider le radionucléide jusqu'à sa cible. Pour cela, ce dernier est associé à une molécule dont le rôle est de cibler spécifiquement les cellules d'intérêt. Grâce à ce radiomarquage, la radioactivité optimise son efficacité et limite ses effets délétères (meilleur contraste pour l'imagerie et préservation des tissus sains pour la thérapie). Ces molécules, dites vectrices, peuvent être de nature très différente (molécule, peptide, anticorps, fragment d'anticorps...).

#### Applications à l'imagerie

Pour le diagnostic, l'imagerie nucléaire utilise l'atome radioactif comme un traceur. Les radiations émises par le radionucléide doivent être suffisamment pénétrantes pour sortir quantitativement du corps humain et être détectées par la

caméra placée autour du patient. Les radionucléides sélectionnés sont donc des émetteurs de photons  $\gamma$  (technique de la scintigraphie ou de la tomographie par émission monophotonique, TEMP) ou de particules  $\beta^+$  (tomographie par émission de positons, TEP). Dans le premier cas, un détecteur devant lequel est placé un collimateur permet de déterminer avec précision la direction d'arrivée des photons et ainsi la reconstruction de l'image. On préfère alors travailler avec des photons d'énergie comprise entre 100 et 300 keV. Le radionucléide le plus utilisé pour ce type d'imagerie est le  $^{99m}\text{Tc}$  qui représente près de 90 % de l'ensemble des examens de médecine nucléaire réalisés dans le monde. Dans le second cas, le  $\beta^+$  (positon/antiparticule de l'électron) va interagir avec un électron présent dans le milieu environnant pour s'annihiler en émettant alors deux photons de 511 keV dans des directions opposées. En détectant simultanément cette paire de photons, des lignes de réponses sont enregistrées qui permettent, après un traitement mathématique, de reconstruire l'image. Le radionucléide le plus utilisé pour la TEP est le  $^{18}\text{F}$ , constituant de la molécule fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), qui est le standard diagnostique dans les cancers. Les images ainsi obtenues, qualifiées de fonctionnelles, permettent de suivre le cheminement de la molécule dans le corps et son métabolisme, et sont de nature complémentaire à celles obtenues au moyen d'un scanner (utilisation des rayons X) ou d'une IRM (imagerie par résonance magnétique) qui sont des méthodes dites morphologiques. Il est donc courant de coupler ces deux types d'imagerie pour guider la prise en charge thérapeutique.

#### Applications thérapeutiques

Pour la thérapie, on utilisera les radiations qui interagissent fortement avec la matière comme les électrons ou les particules  $\alpha$ . Le dépôt d'énergie résultant de ces interactions est à l'origine de la destruction cellulaire. Suivant la radiation émise, on aura un transfert d'énergie linéique (TEL) différent [3] : les

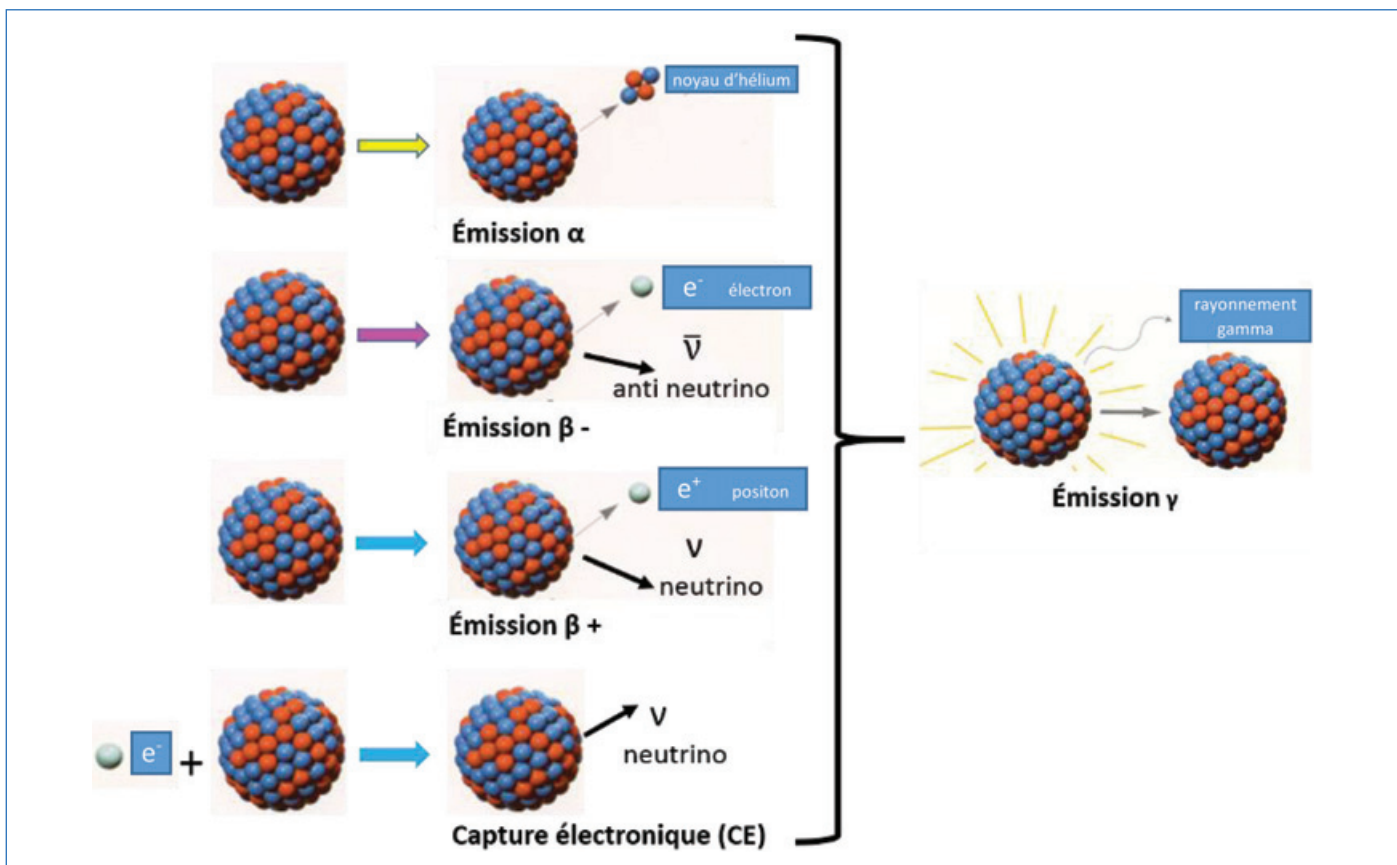


Figure 1 - Les différents mécanismes de décroissance radioactive des noyaux ( $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$  et capture électronique (CE)) sont présentés sur la gauche. Tous peuvent conduire à un noyau fils dans un état excité d'énergie qui se désexcite notamment, par émission  $\gamma$ . Une décroissance radioactive est caractérisée par sa demi-vie, temps au bout duquel la moitié des éléments initiaux a disparu.

électrons issus d'une décroissance  $\beta^-$  ont un TEL inférieur au keV/ $\mu\text{m}$  et déposent leur énergie sur des distances de l'ordre de quelques mm, tandis que les particules  $\alpha$  ou les électrons Auger ont un TEL beaucoup plus important (plusieurs dizaines à une centaine de keV/ $\mu\text{m}$ ) et un dépôt d'énergie sur une distance plus réduite ( $< 1 \mu\text{m}$  pour les électrons Auger et quelques dizaines de  $\mu\text{m}$  pour les particules  $\alpha$ ). Les caractéristiques de ces rayonnements sont clairement complémentaires puisqu'ils permettent la destruction de tumeurs de tailles différentes. Aujourd'hui, seules les particules  $\beta^-$  sont utilisées en routine clinique. Les particules  $\alpha$  sont utilisées dans des études cliniques prometteuses utilisant par exemple  $^{225}\text{Ac}$  ou  $^{211}\text{At}$ , tandis que l'utilisation des émetteurs d'électrons Auger est encore au stade de la recherche académique.

Depuis maintenant dix ans, un nouveau paradigme est apparu en médecine, le théranostic, qui correspond à la contraction de thérapie et diagnostic. Il s'agit de tirer parti des avancées réalisées sur le ciblage en biologie pour développer conjointement les outils diagnostiques et thérapeutiques. Cela permet de sélectionner les patients qui seront répondeurs à une thérapie donnée, de caractériser la réponse attendue, d'adapter la dose à injecter avec la molécule thérapeutique et, si besoin, de suivre l'évolution du traitement. On s'engage ainsi dans une prise en charge personnalisée permettant de réduire les coûts et d'améliorer l'efficacité des traitements. Pour réaliser cela, il est intéressant d'utiliser des radionucléides isotopes d'un même élément ayant des propriétés de décroissance adaptées l'un à l'imagerie et l'autre à la thérapie. On peut citer par exemple les paires  $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$  et  $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ . À défaut, des radionucléides d'éléments chimiquement analogues peuvent permettre de radiomarquer la même molécule

vectrice : la paire  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$  pour laquelle un premier médicament radioactif (un radiopharmaceutique) a été produit et utilisé en routine pour le traitement clinique des tumeurs neuroendocrines [4].

Afin de permettre au médecin de recourir à ces différentes possibilités, il est indispensable de proposer un panel large de radionucléides avec des radiations émises, des propriétés chimiques et des périodes radioactives différentes de manière à répondre au mieux aux différents besoins médicaux. Compte tenu du nombre limité de sites disponibles pour le ciblage sur les cellules d'intérêt, des produits de grande pureté ou d'activité spécifique (activité de l'isotope d'intérêt divisé par la masse des isotopes de l'élément considéré, Bq/g) sont nécessaires pour ne pas saturer les sites par des molécules marquées avec des atomes stables. Nous présentons ci-après les différents aspects liés à la production des radionucléides pour les applications médicales.

### Naturel versus artificiel

Dans la nature, il existe de nombreux radionucléides ( $^{40}\text{K}$ ,  $^{238}\text{U}$ ...) qui ont des demi-vies très importantes (milliards d'années). À ces éléments s'ajoutent leurs descendants en équilibre séculaire et ceux qui sont issus de l'interaction du rayonnement cosmique avec l'atmosphère. Parmi tous ces radionucléides, il n'y en a que très peu qui ont un potentiel médical ( $^{225}\text{Ac}$  et  $^{212}\text{Pb}$ ) [5]. L'immense majorité des radionucléides d'intérêt médical est donc produite de manière artificielle grâce à des réacteurs nucléaires de recherche (comme l'ILL à Grenoble [6]) ou des accélérateurs de particules (comme celui du GIP ARRONAX [7]). Ces deux modes de production

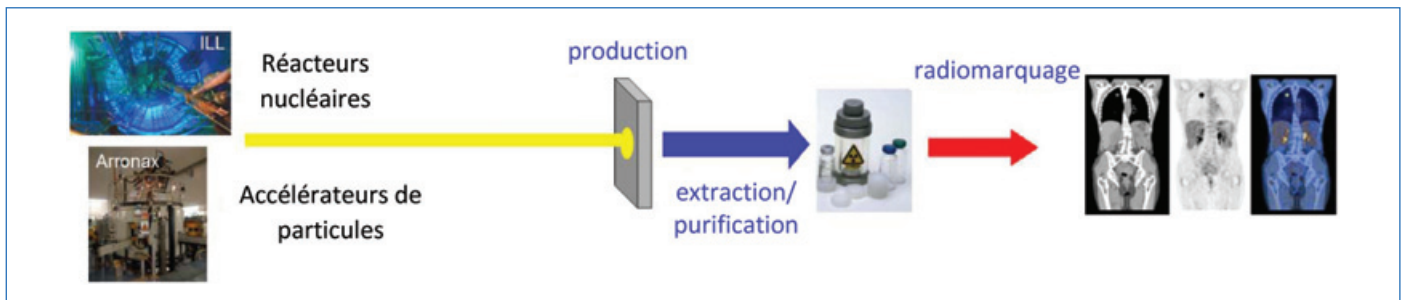


Figure 2 - Production de radionucléides pour la médecine nucléaire (principe).

sont complémentaires : la plupart des radionucléides utilisés en TEP sont produits en accélérateurs tandis que la plupart de ceux utilisés en thérapie  $\beta^-$  le sont en réacteurs nucléaires.

### Production artificielle de radionucléides

La production artificielle de radionucléides (figure 2) s'appuie sur une réaction nucléaire utilisant un projectile énergétique interagissant avec une cible. Chaque réaction nucléaire a une certaine probabilité d'advenir ; elle est représentée par sa section efficace. Les conditions d'irradiation sont alors définies de façon à optimiser la réaction d'intérêt vis-à-vis des réactions parasites. Une fois l'irradiation réalisée, il est donc nécessaire d'extraire et purifier l'élément d'intérêt des éléments constituant la cible et des contaminants qui auront été produits lors de l'irradiation. Le radionucléide purifié ainsi obtenu est alors utilisé soit directement (iode, radium...), soit comme intermédiaire pour la réaction de radiomarquage. Dans ce dernier cas, l'activité spécifique doit être suffisante afin que les atomes stables présents dans la solution finale, qui peuvent entrer en compétition lors du radiomarquage, n'empêchent pas la réaction quantitative. L'ensemble de ces étapes doit se faire dans le cadre des bonnes pratiques de fabrication (BPF, ou GMP en anglais).

### L'irradiation

Le nombre de noyaux radioactifs produits via la réaction choisie est lié aux paramètres d'irradiation par la relation suivante :

$$N = \varphi_0 * \frac{\rho * X}{\lambda * A} e N_A (1 - \exp(-\lambda t)) \sigma(E)$$

où  $\varphi_0$  représente le flux de projectiles,  $\rho$  la masse volumique de la cible,  $X$  le pourcentage d'enrichissement de la cible,  $A$  le nombre de masse de l'atome cible,  $N_A$  la constante d'Avogadro,  $\lambda$  la constante radioactive du noyau produit,  $\sigma(E)$  la section efficace (probabilité) de production pour une énergie cinétique des projectiles  $E$ ,  $e$  l'épaisseur de la cible et  $t$  la durée d'irradiation. À partir de cette équation appliquée à chacune des réactions nucléaires possibles, on peut prédire la production attendue, en optimiser les conditions et limiter, autant que faire se peut, la production des contaminants (radioactifs ou stables).

La production est proportionnelle :

- Au nombre de projectiles sur cible ; il est donc intéressant d'utiliser des installations qui maximisent ce dernier (courants élevés pour les accélérateurs ou haut flux pour les réacteurs nucléaires). Elle est également proportionnelle au nombre de noyaux cibles ( $\frac{\rho * X}{\lambda * A} e N_A$ ). Il est donc intéressant d'avoir des cibles épaisses avec un enrichissement maximum. Pour la production d'astate-211, on est dans le cas le plus favorable

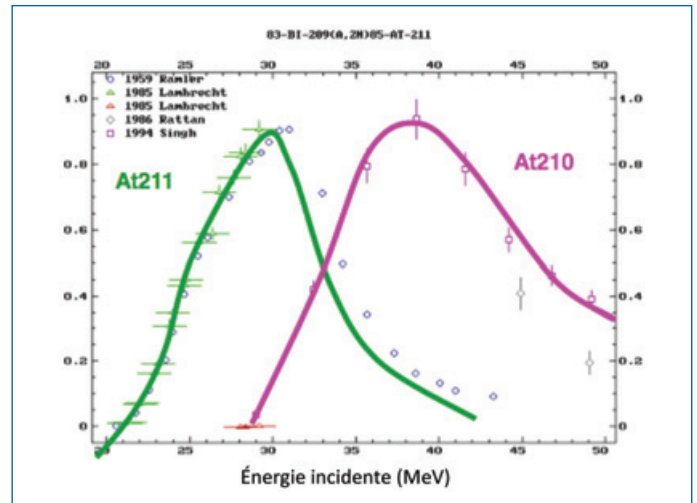


Figure 3 - Évolution des sections efficaces de production de l'astate-211 (courbe verte) et de l'astate-210 (courbe rose) en fonction de l'énergie cinétique des particules  $\alpha$  interagissant avec du bismuth.

comme le bismuth est mono-isotopique (tous les atomes de la cible sont du bismuth-209). En revanche, le nickel-64 utilisé pour produire le cuivre-64 ne représente que 0,9255% du nickel naturel. Il faut donc utiliser une cible enrichie à plus de 99% afin de favoriser l'interaction avec l'isotope de nickel d'intérêt. Les cibles réalisées à partir d'éléments non radioactifs seront favorisées pour faciliter la manipulation et limiter les risques en matière de radioprotection.

- À la durée d'irradiation, jusqu'à atteindre une saturation au bout de cinq fois la demi-vie de l'isotope d'intérêt.

- À la section efficace ; il est donc nécessaire de trouver la réaction la plus probable et de se placer dans la gamme d'énergie la plus favorable. Une attention particulière est portée à limiter en même temps la production de contaminants, notamment les isotopes de l'élément d'intérêt, impossible à séparer par les techniques chimiques conventionnelles. À titre d'exemple, la figure 3 représente la probabilité de production (section efficace) de l'astate-211 via l'irradiation d'une cible de bismuth-209 avec des particules  $\alpha$  (courbe verte) en fonction de l'énergie cinétique du projectile. Le maximum de la probabilité de production se situe autour de 30 MeV. Sur la même figure est représentée la section efficace de production de l'astate-210 à partir de la même cible. L'astate-210 décroît en polonium-210 radioactif de durée de vie longue et qui se fixe sur les os. Pour limiter la production de ce dernier tout en optimisant celle de l'astate-211, des particules  $\alpha$  d'énergie inférieure à 29 MeV sont utilisées. Dans le cas de la production du cuivre-64, l'utilisation des deutérons comme projectiles conduit à la production concomitante de cuivre-65 et de cuivre-63, réduisant ainsi l'activité spécifique



Tableau I - Principales caractéristiques du cyclotron ARRONAX [6].

	Énergie variable	Gamme en énergie	Intensité
Protons (p)	Oui	30 - 70 MeV	< 375 $\mu$ A
Deutérons (d)	Oui	15 - 35 MeV	< 50 $\mu$ A
Particules $\alpha$	Non	68 MeV	< 70 $\mu$ A

de la solution finale. En ajustant la plage en énergie des projectiles, on limite cet effet, ce qui permet d'obtenir un produit aux qualités compatibles avec une utilisation médicale.

### Les installations : exemple du cyclotron ARRONAX

Le GIP ARRONAX est un groupement d'intérêt public créé en 2008 qui regroupe huit tutelles publiques avec pour objectif de développer les activités de recherche autour de la médecine nucléaire, et en particulier la production de radionucléides non conventionnels. Nous avons acquis pour cela un accélérateur de type cyclotron, mis en service en 2010, dont les caractéristiques sont présentées dans le *tableau I*.

Le cyclotron ARRONAX (*figure 4*) permet d'accélérer plusieurs types d'ions (p, d,  $\alpha$ ) à haute énergie (jusqu'à 70 MeV). C'est assez peu conventionnel pour les accélérateurs biomédicaux qui, en général, accélèrent des protons jusqu'à 18 MeV. Cela nous permet d'explorer une gamme de réactions nucléaires étendue et ainsi de produire de nombreux radionucléides exotiques. La possibilité offerte d'irradier à haute intensité permet de produire des radionucléides en quantité suffisante pour permettre la réalisation d'études cliniques. Afin d'accompagner nos partenaires dans cette voie, nous avons mis en place une pharmacie sur le site en partenariat avec le CHU de Nantes, permettant de fabriquer des radiomédicaments stériles injectables à l'homme [8].

Notre liste de priorités de production regroupe des radionucléides d'intérêt pour l'imagerie et la thérapie avec un focus particulier sur les paires théranostiques ( $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ ,  $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ ,  $^{155}\text{Tb}/^{152}\text{Tb}/^{149}\text{Tb}$ ), les générateurs ( $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ ,  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ) et les émetteurs  $\alpha$  ( $^{211}\text{At}$ ).

### Étape 2 : extraction et purification

Une fois la cible irradiée, le radionucléide d'intérêt doit être isolé de la cible et des impuretés présentes issues des divers matériaux utilisés ou produits lors de l'irradiation. Différentes voies peuvent être envisagées en fonction de la nature de la cible et des différents éléments chimiques présents. Certains protocoles s'appuient sur les propriétés physiques (distillation sèche ou humide) comme la purification de l'astate-211 ou du ruthénium-97. La cible irradiée est conditionnée afin de permettre la volatilisation spécifique du radionucléide d'intérêt. Sous entraînement gazeux, ce dernier est ensuite condensé dans la solution souhaitée [9-10].

Lorsque les différences de propriétés physiques ne permettent pas de mettre en place facilement une séparation des différents éléments ou que la transposition en enceintes blindées peut s'avérer compliquée, des techniques chimiques plus courantes sont utilisées comme l'extraction liquide-liquide ou la chromatographie. Sous certaines conditions, l'affinité d'un élément chimique pour une phase donnée au regard des autres éléments présents va permettre de l'isoler. La difficulté tient principalement au fait qu'il faut séparer l'élément constitutif de la cible en quantité macroscopique, de l'élément d'intérêt à l'état de trace. Pour cela, des scénarios en deux étapes sont développés dans la mesure du possible. La première étape consiste à éliminer le matériau de la cible. La seconde va quant à elle permettre d'écarter les dernières traces d'impuretés présentes avec le radionucléide d'intérêt. Cette approche est utilisée aussi bien pour des radionucléides



Figure 4 - Vue du cyclotron ARRONAX dans sa casemate. L'accélérateur mesure 4 m de haut et 4 m de diamètre. Les murs de la casemate sont épais de 3,7 m afin de protéger les personnels des radiations produites lors de son fonctionnement.

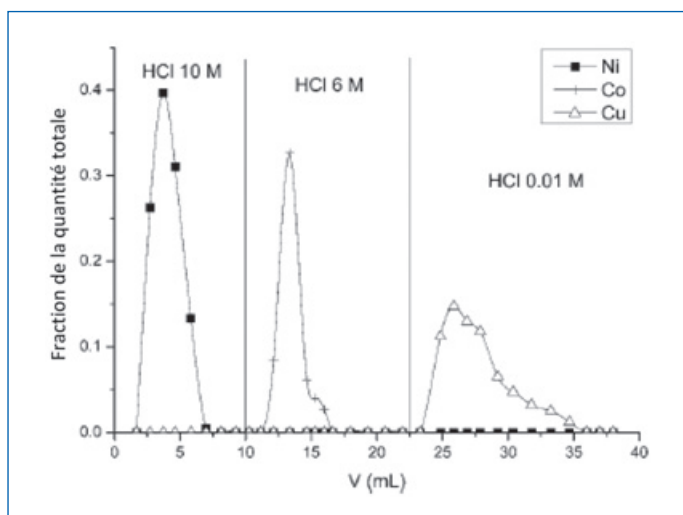


Figure 5 - Profil d'élution d'une purification de cuivre-64 produite à partir de l'irradiation par des deutons ou des protons d'une cible de nickel-64 enrichie [13].

produits en routine comme le strontium-82 [11] que pour ceux encore à l'étude comme le cuivre-64 [12]. Une autre alternative consiste à réaliser deux purifications successives similaires comme pour la production de cuivre-64 à partir de nickel-64 [13-14]. Dans ce cas, la purification est réalisée une deuxième fois après évaporation à sec de la solution de cuivre et reprise dans le milieu adéquate (figure 5).

Enfin, quand les périodes respectives s'y prêtent, il s'avère très intéressant de produire le radionucléide « père » que l'on fixera ensuite sur un support solide afin d'obtenir un générateur. Quelques générateurs sont utilisés en médecine nucléaire soit en routine, soit dans des études cliniques [15-18]. Il faut alors parfaitement maîtriser la chimie des deux radionucléides vis-à-vis du support et de la solution utilisée. En effet, la co-élution (« breakthrough » en anglais) même partielle de l'élément « père » avec le nucléide d'intérêt, compte tenu de sa période radioactive, poserait problème pour une utilisation en médecine nucléaire.

Toutes ces contraintes imposent une très bonne compréhension de la chimie de tous les éléments potentiellement nombreux présents dans une cible irradiée afin de définir les conditions de purification.

Une fois les radionucléides produits et purifiés, l'ultime étape consiste à assurer la qualité du produit fini. Pour cela, les techniques d'analyse chimique traditionnelles sont utilisées. En général, des techniques d'analyse élémentaires – spectrométrie d'émission optique ou de masse à plasma à couplage inductif (ICP-OES ou ICP-MS respectivement), spectrométrie d'absorption atomique (AAS) – permettent de s'assurer de la pureté chimique, et les techniques chromatographiques, de la spéciation des espèces (pureté radiochimique). À cela s'ajoutent des techniques nucléaires (spectrométrie gamma, spectrométrie alpha...) afin de s'assurer de la pureté radiochimique des produits.

## Vers des traitements personnalisés

La médecine nucléaire utilise les radiations émises par des radionucléides pour faire de l'imagerie et de la thérapie. Depuis quelques années, en couplant ces deux modalités, elle permet de mettre en œuvre le concept de « théranostic » au profit des patients : identification des patients répondeurs, stratification des patients, adaptation de la dose injectée à la

réponse de chacun et suivi du traitement. Cette personnalisation des traitements n'est rendue possible que parce que le nombre de radionucléides disponibles s'est accru grâce à un travail important des physiciens nucléaires et des radiochimistes, permettant au médecin de choisir celui qui sera le plus adapté à son application et son vecteur (type de radiation, demi-vie, propriétés chimiques, pureté...). Un premier produit théranostic a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour les tumeurs neuroendocrines en 2016 et plusieurs sont en développement, notamment pour le cancer de la prostate.

Le cyclotron ARRONAX\* (Accélérateur pour la Recherche en Radiochimie et Oncologie à Nantes Atlantique) est soutenu par le CNRS, l'Inserm, l'INCA, l'Université de Nantes, la Région des Pays de Loire, l'État français et l'Union européenne. Ce travail est soutenu par les projets d'investissement d'avenir de l'Agence nationale de la recherche à travers les programmes ANR-11'EQPx-0004, ANR11-LABX-18-01 et ANR-16-IDEX-007.

\*www.ARRONAX-nantes.fr

- [1] <http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/le-radium-d%C3%A9couverte-utilisation-et-danger>
- [2] [www.laradioactivite.com/site/pages/MedecineNucleaire.htm](http://www.laradioactivite.com/site/pages/MedecineNucleaire.htm) (et lien inclus).
- [3] S. Aghevlian *et al.*, Radioimmunotherapy of cancer with high linear energy transfer (LET) radiation delivered by radionuclides emitting  $\alpha$ -particles or Auger electrons, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2017**, 109, p. 102-18, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.003>
- [4] [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera)
- [5] [www.terrapower.com/our-work/other-technologies/medical-isotopes](http://www.terrapower.com/our-work/other-technologies/medical-isotopes); [www.oranomed.com](http://www.oranomed.com)
- [6] [www.ill.eu/fr](http://www.ill.eu/fr)
- [7] F. Haddad *et al.*, ARRONAX, a high-energy and high-intensity cyclotron for nuclear medicine, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2008**, 35, p. 1377-87, <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0802-5>
- [8] A. Vidal *et al.*, ARRONAX cyclotron: setting up of in-house hospital radiopharmacy, *BioMed Res. Int.*, **2020**, 1572841, <https://doi.org/10.1155/2020/1572841>
- [9] S. Lindegren *et al.*, Dry-distillation of astatine-211 from irradiated bismuth targets: a time-saving procedure with high recovery yields, *Appl. Radiat. Isot.*, **2001**, 55, p. 157-60, [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(01\)00044-6](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(01)00044-6)
- [10] E. Baulieu *et al.*, *Ruthenium and other Non-Platinum Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, Springer, **1989**.
- [11] C. Alliot *et al.*,  $^{82}\text{Sr}$  purification procedure using Chelex-100 resin, *Appl. Radiat. Isot.*, **2013**, 74, p. 56-60, <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.10.020>
- [12] S. Mirzadeh, F.F. Knapp, Spontaneous electrochemical separation of carrier-free copper-64 and copper-67 from zinc targets, *Radiochim. Acta*, **1992**, 57, p. 193-99, <https://doi.org/10.1524/ract.1992.57.4.193>
- [13] C. Alliot *et al.*, One step purification process for no-carrier-added  $^{64}\text{Cu}$  produced using enriched nickel target, *Radiochim. Acta*, **2011**, 99, p. 627-30, <https://doi.org/10.1524/ract.2011.1821>
- [14] C. Alliot *et al.*, Cyclotron production of high purity  $^{44\text{m},44}\text{Sc}$  with deuterons from  $^{44}\text{CaCO}_3$  targets, *Nucl. Med. Bio*, **2015**, 42, p. 524-29, <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.03.002>
- [15] *Technetium-99 Pharmaceuticals*, I. Zolle (ed.), Springer, **2007**.
- [16] A. Morgenstern *et al.*, Bismuth-213 and actinium-225: generator performance and evolving therapeutic applications of two generator-derived alpha-emitting radioisotopes, *Curr. Radiopharm.*, **2012**, 5, p. 221-27, <https://doi.org/10.2174/1874471011205030221>
- [17] D.V. Filosofov *et al.*, A  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  radionuclide generator for potential application of  $^{44}\text{Sc}$ -based PET-radiopharmaceuticals, *Radiochim. Acta*, **2010**, 98, p. 149-56, <https://doi.org/10.1524/ract.2010.1701>
- [18] P.P. Boldyrev *et al.*,  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$  generator for nuclear medicine, *Atomic Energy*, **2012**, 111, p. 422-27, <https://doi.org/10.1007/s10512-012-9513-x>

Cyrille ALLIOT, ingénieur de recherche, Inserm et GIP ARRONAX, et Ferid HADDAD, professeur des universités, Subatech et GIP ARRONAX.

\* alliot@arronax-nantes.fr ; haddad@subatech.in2p3.fr

### Radiation chemistry at the core of the spent nuclear fuel recycling

**Abstract** In the current energetic context, nuclear energy plays an important role as a carbon emission abating energy source: a wave of renewed interest has been observed worldwide. To develop a clean and sustainable energy and obtain the general public acceptance, management of the nuclear waste has been optimized by recycling valuable elements such as uranium and plutonium. Since its first industrial implementation in 1954, the PUREX (Plutonium Uranium Redox Extraction) process has been at the center of nuclear industry as a reference for spent nuclear fuel reprocessing. This process is still under development, aiming at recovering the minor actinides, but it always relies on the use of the tributylphosphate (TBP) ion in hydrocarbon solvents and nitric acid as extractant media. For further enhancement of extraction efficiency, separation factors and effective storage of nuclear waste, a predictive understanding of the radiolytic degradation of these solvents is required. This paper presents the ionizing radiation induced chemical processes on these ligands, and the issues posed by the presence of highly reactive intermediate species and/or the generation of degradation products that control for instance the solvent extraction efficiency.

**Keywords** Reprocessing, radiolysis, TBP,  $\text{HNO}_3$ , solvent extraction efficiency, La Hague.

#### Résumé La chimie des rayonnements au cœur du recyclage du combustible nucléaire

Dans le contexte énergétique actuel, l'énergie nucléaire connaît un regain d'intérêt dans le monde entier, qui vient notamment du fait qu'elle émet très peu de gaz à effet de serre. Pour développer une énergie propre et durable et obtenir l'acceptation du public, le recyclage de certains éléments radioactifs du combustible nucléaire des centrales a été mis au point et optimisé. Le procédé PUREX est ainsi devenu le procédé de référence pour le retraitement du combustible nucléaire irradié. Depuis sa première mise en service industrielle en 1954, il repose sur le principe de l'extraction liquide/liquide de l'uranium et du plutonium en milieu acide nitrique par le tributylphosphate (TBP) dissout dans un solvant organique. Pour assurer la sûreté du procédé, remplacer les solvants au moment optimal, améliorer l'efficacité de l'extraction, augmenter les facteurs de séparation et optimiser le stockage des déchets nucléaires, une compréhension fine de la dégradation radiolytique de ces solvants soumis aux rayonnements ionisants des isotopes est nécessaire. Cet article présente les mécanismes chimiques induits par les rayonnements ionisants sur ces ligands, ainsi que les problèmes posés par la présence d'espèces intermédiaires fortement réactives et par la formation de produits de dégradation qui peuvent s'accumuler dans les solvants.

**Mots-clés** Retraitement, radiolyse, TBP,  $\text{HNO}_3$ , solvant, efficacité d'extraction, La Hague.

#### Why choose nuclear energy?

The 2016 Paris agreement signed by 175 countries represents an engagement to strengthen the global response to the threat of global warming and to keep a temperature rise this century of less than 2 °C above the pre-industrial level [1]. By acknowledging the climate change as a common threat for humankind, it draws attention to the need for a new technological framework to be put into place. In accounting for anthropogenic emissions, the largest source of greenhouse gas emissions from human activities is from burning fossil fuel for electricity, heating and transportation, underlining the need for an enhanced deployment of renewable energy. According to the Intergovernmental Panel on Climate Change, worldwide emissions of  $\text{CO}_2$  yield  $27 \times 10^9$  tons (Gt) from multiple sources, with electrical power generation contributing to 10 Gt, or 37% of global emissions, without taking into account an estimated electricity demand increase of 48% over the next 20 years [2]. An assessment of the greenhouse gas emissions of different electricity generation sources (nuclear, coal, natural gas, oil, etc.) has shown that the nuclear energy's lifecycle emissions represents only 7% of the emission intensity of natural gas and 3% of coal based power plants. The European current strategy places renewable energy (wind and solar) in a key role; it represents

about 25% of the electricity production mix today, with its market share predicted to increase. Recent simulations based on 2015 hourly data from France's electricity transmission network operator show that an over-injection of subsidized renewable intermittent energy sources will destabilize the energy market [3]. Therefore, there is a real need for the establishment of a reform of the energy market, where the nuclear energy would still play an important role as a virtually  $\text{CO}_2$  benign source [4], by providing access to clean, reliable and affordable energy. This kind of energy currently supplies 75% of the total electricity in France, and 10% in the world (data in 2019) [2]. Currently, 30 countries use nuclear power and 28 other are considering, planning or actively working on including it in their energy mix. Countries like Bangladesh, Turkey and Egypt have already started to construct nuclear reactors, while Belarus and United Arab Emirates are opening their first reactors in 2020 [5].

Turning to nuclear energy as driver of economic growth and mitigator of climate change means management of increasing spent fuel arising from nuclear power production. This issue is important due to the associated political, economic and societal implications and due to the public acceptance as a critical factor. Proposals set forth by the IAEA (International Atomic Energy Agency) and other different governments or governmental associations worldwide underline the need for

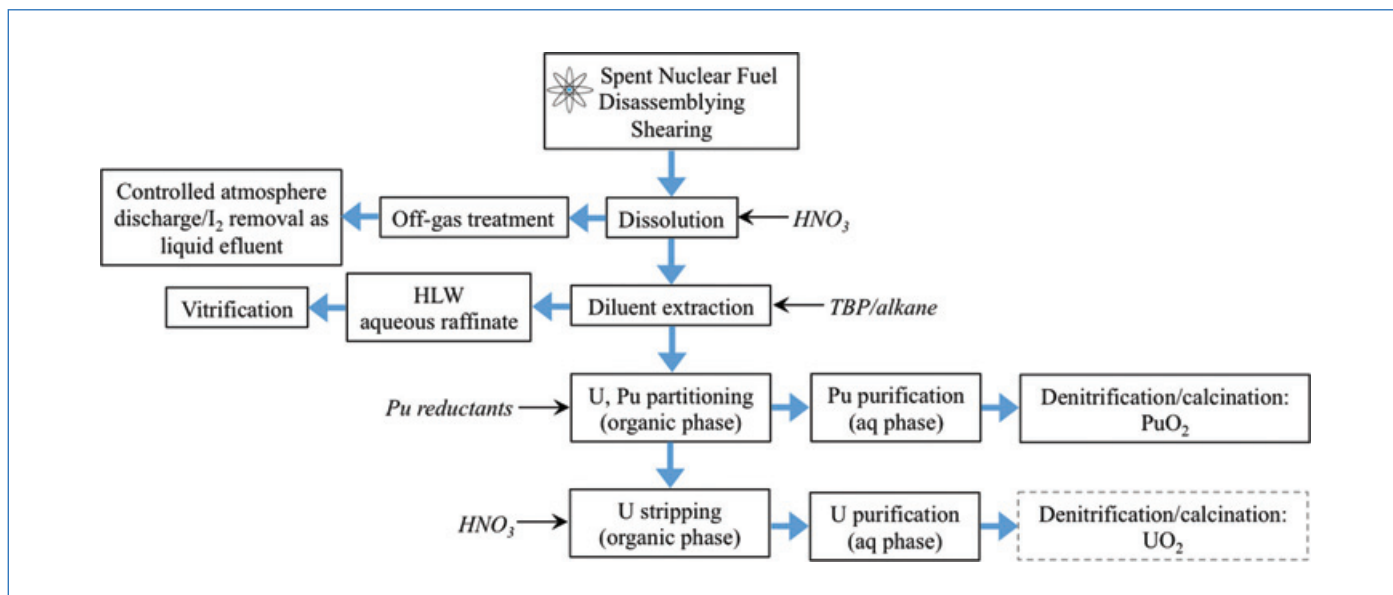


Figure 1 - PUREX technology flowsheet (dashed area: separated U to  $UO_2$  conversion is operating plant-dependent).

development of innovative means for closing (as much as possible) the nuclear fuel cycle for a sustainable nuclear development. The back-end of the fuel cycle concerns the safe, secure and sustainable management of spent fuel, by either storing or disposing it. After withdrawal from the nuclear power plant, spent fuel is reprocessed in order to recycle the valuable uranium and plutonium elements to manufacture new fuel and to vitrify the non-valuable nuclear material to dispose the waste in geological repositories [6].

### Development of reprocessing technologies

Since the 40's, nuclear fuel has been reprocessed for military purposes using the bismuth phosphate ( $BiPO_4$ ) co-precipitation process [7] developed at the University of California Berkley/RadLab. The inability to recover uranium and the large volumes of waste generated using this process shifted the research direction to hydrometallurgical processes. The first redox processes for U/Pu separation used methyl(isobutyl) ketone in aluminum nitrate ( $Al(NO_3)_3$ ) [8-9] and was deployed on an industrial scale in the Hanford plant (Washington, USA). In the UK, the first reprocessing plant started operating in 1952 at Sellafield, using a process based on dibutyl carbitol (Butex process) as solvent and nitric acid [10]. The next step in reprocessing technology was the use of the extractant tri-n-butyl phosphate that has been proved to be a better solvent than the previous ones used. It is moreover relatively cheap, more stable and hardly flammable, yielding better separation factors and limiting the losses of Pu to waste streams [11-12]. The PUREX (Plutonium Uranium Redox Extraction) process, which still remains the industry standard, quickly took over and was used in 1954 at Aiken (South Carolina, USA), and the first commercial reprocessing plant was commissioned in the USA in 1966. Many countries have commissioned their own reprocessing plant: France in 1958, UK in 1964, Russia in 1948 and in 1977, Japan in 1977 and Belgium along with a consortium of 13 OECD countries between 1957 and 1974. Currently, the largest reprocessing capacity exists in France and in the UK. The La Hague site in France consists of two reprocessing plants (UP-2 and UP-3) with a combined capacity of 1700 tHM<sup>(1)</sup>/year. In the UK,

the Thermal Oxide Reprocessing Plant (THORP) and the B205 plant at Sellafield have a nominal capacity of 1200 tHM of LWR (light water reactor) and 1500 tHM/year of Magnox spent fuels, respectively. The composition, heat discharge and radioactivity per tHM of spent fuel depend on the burn-up and on its initial composition, on the design of the pins and the fuel elements, their positions in the reactor during operation, as well as the cooling time after removal from the reactor [13-14].

The PUREX chemical process aims at partitioning and separating the fissile nuclides  $^{235}U$  and  $^{239}Pu$  to be reused for the fabrication of mixed-oxide fuel (MOX) or of inert matrix fuel (IMF) [15]. This process uses tributylphosphate ( $C_{12}H_{27}O_4P$ , TBP) dissolved in an aliphatic diluent (called TPH, a mixture of various alkanes) to co-extract U(VI) and Pu(IV) from a nitric acid solution (3-4 M  $HNO_3$ ) leaving the bulk of the non-volatile fission products, including the trivalent lanthanides, in the aqueous phase [16]. The PUREX process produces two streams: one containing the chemically purified uranium, and the other containing the chemically purified plutonium. The aqueous refining waste stream contains the vast majority of the fission products, the minor actinides, and traces of U and Pu lost during the processing. This aqueous refining waste stream is treated as long-lived high-level nuclear waste (LL-HLW<sup>(2)</sup>): it is evaporated to dryness and the residue is melted with inert glass, forming solid vitreous LL-HLW packages.

The PUREX process starts with the shearing of spent nuclear fuel (SNF), removal of the cladding and dissolution of the oxide fuel in nitric acid [17]. During this step, particles,  $NO_x$  and volatile fission products (Kr, Xe,  $I_2$ , tritium and  $RuO_4$ ) are released and treated in an off-gas scrubber system designed to limit their emissions to legally authorized quantities. The dissolution step in nitric acid is followed by the extraction and partitioning of Pu(IV) and U(VI) in the first extraction cycle using 30% TBP in an alkane diluent; then Pu(IV) and U(VI) are purified using a multiple cycle process. Finally, depending on the operating facility, both U and Pu fractions, or only Pu fraction are converted to oxides by denitrification followed by calcination [18-19]. A simplified diagram of the principles of the PUREX reprocessing technology is presented in figure 1.

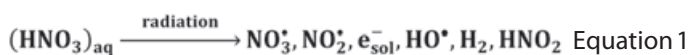
The activity levels associated with the reprocessing of SNF are very high, and the solvents involved in the PUREX process will undergo radiolysis and degrade, leading to modified organic molecules in the process phases and to accelerated corrosion rates of equipment used in the technological process [20-21]. The ionizing radiation comes mainly from the actinides solutions: high activity levels of  $\beta$  and  $\gamma$  radiation are coming from short and intermediate-lived fission products (FP) ( $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ) and high LET<sup>(3)</sup>  $\alpha$  radiation arises from long-lived FP ( $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{237}\text{Np}$ ). However, radiation originates also from the solid phase and the gas phase associated with  $\alpha$  emitters like  $^{242}\text{Cm}$  and  $^{238}\text{Pu}$ .

All these degradation products from the extractant, the organic diluent and  $\text{HNO}_3$  can interfere with the separation process, decreasing fission products decontamination efficiency; this implies that their quantification is necessary for defining safety regulations [22-23]. An efficient partitioning process requires knowledge of the mechanisms and kinetics of radiolysis, the effects of ionizing radiation on the separation process itself and on the materials used in the process: it may be a critical factor in the design of the separation materials and implementation of the process. Two possible pathways have been identified in relation to radiation effects on a solute: direct and indirect radiolysis. Direct radiolysis is characterized by the breaking of bonds in the solute itself by the action of the ionizing rays, whereas in the indirect radiolysis case, the reactive species are created in the solvent and these reactive species diffuse into the bulk solution to react with the solute. In separation processes, the most commonly used solvents are, as mentioned, TBP and  $\text{HNO}_3$ , and in the following we will discuss the radiation chemistry of these two diluents.

## Solvents radiolysis

### Radiolysis of $\text{HNO}_3$

Its redox and metal complexation properties made nitric acid central to the SNF reprocessing technology [24]. In the different stages of the PUREX process,  $\text{HNO}_3$  is in aqueous solutions of concentrations varying from 0.1 to 10 M. With such a concentration range, and as the different by-products of  $\text{HNO}_3$  radiolysis may affect the separation performance, both direct and indirect effects of ionizing radiation need to be understood for optimizing the extraction efficiency. The radiolytic decomposition of  $\text{HNO}_3$  has been extensively investigated and its mechanism has been fully elucidated under low LET irradiation ( $\beta$  and  $\gamma$  rays) [25-26]. Renewed interest in  $\text{HNO}_3$  radiolysis has been observed in the recent years either through the perspective of lack of information on the yields in high LET radiation chemistry [27-29], which makes up a great fraction of SNF, or through the perspective of gaining information on the nitrate radicals ( $\text{NO}_3^\cdot$ ) reaction mechanisms [30-32], as principal driver of chemical change in nitric acid/nitrate solution media. Equation 1 and figure 2 summarize the behavior of aqueous solutions of  $\text{HNO}_3$  under irradiation:



The radiolysis of  $\text{HNO}_3$  solutions leads to the formation of nitrogen oxides, nitrous acid and molecular hydrogen that are important in the context of SNF reprocessing as they can change the physical-chemical properties of aqueous  $\text{HNO}_3$

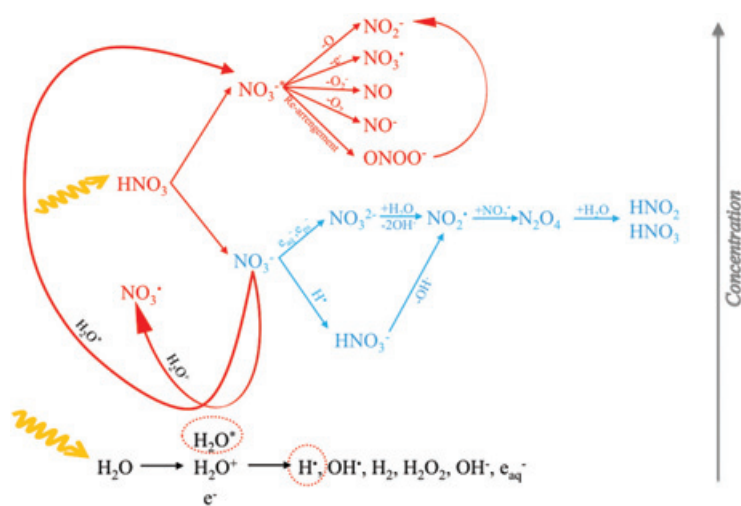


Figure 2 - Time evolution of the various steps of the radiolysis of nitric acid in dilute and concentrated solution.

solutions [33]. Three pathways for the formation of  $\text{NO}_3^\cdot$  radicals have been identified from the earliest studies on the radiolysis of nitric acid: via direct ionization [34], the reaction between  $\text{HO}^\cdot$  radicals and undissociated  $\text{HNO}_3$  molecules [35], or through water hole trapping reaction [36]. Nitrogen dioxide radicals are introduced in the system through hydrolysis of  $\text{NO}_3^{2-}$ , formed by nitrate anion reduction. The radiolytic species formed in the decomposition of  $\text{HNO}_3$  are important as they can diffuse into the organic phase and affect the stability of the ligands, forming secondary radiolytic products or oxidizing important metal ions, that can have deleterious effects on plant operation [37-38]. Nitrogen oxide radicals can undergo H abstraction, charge transfer or addition onto C-centered radicals, accelerating the degradation of ligand or organic molecules, such as TBP.

Uranous nitrate, U(IV) is used to separate U from Pu by the reductive stripping of Pu [39], but accumulation of  $\text{HNO}_2$  can oxidize U(IV) nitrate to U(VI) [39]. At the same time,  $\text{HNO}_2$  formed from  $\text{HNO}_3$  radiolysis can re-oxidize Pu(III) into Pu(IV) through a self-catalyzing reaction that leads to the production of more  $\text{HNO}_2$  than it consumes [40]. As effective extraction and partitioning of U and Pu rely on controlling their oxidation state,  $\text{HNO}_3$  stabilizing agents are introduced in the PUREX process meant to consume the  $\text{HNO}_2$  present in the organic stream. Among the proposed agents we find butyraldehyde oxime, hydrazinium nitrate, hydroxyl-imine alkanolic acids, hydroxylammonium nitrate, hydroxylammonium sulphate and sulphamic acid [41-44]. These anti-nitrous agents have to be radiation resistant and should not interfere with the process operation, and constant efforts are made towards discovering new molecules for this use.

Another radiolytic product closely linked to major safety concerns in the nuclear industry is molecular hydrogen. The yield of  $\text{H}_2$  can be reduced in nitric acid media by the nitrate ions' scavenging capacity. Literature values show a decrease of the yield of  $\text{H}_2$  with increasing concentrations of the nitrate solutions, to its complete suppression in highly concentrated solutions, due to the scavenging of  $\text{H}_2$  precursors by nitrate radicals [45-46].

The complete quantitative characterization of the major radiation effects on  $\text{HNO}_3$  and ligands, their robustness to radiation is critical for optimal plant operation in terms of separation efficiency.

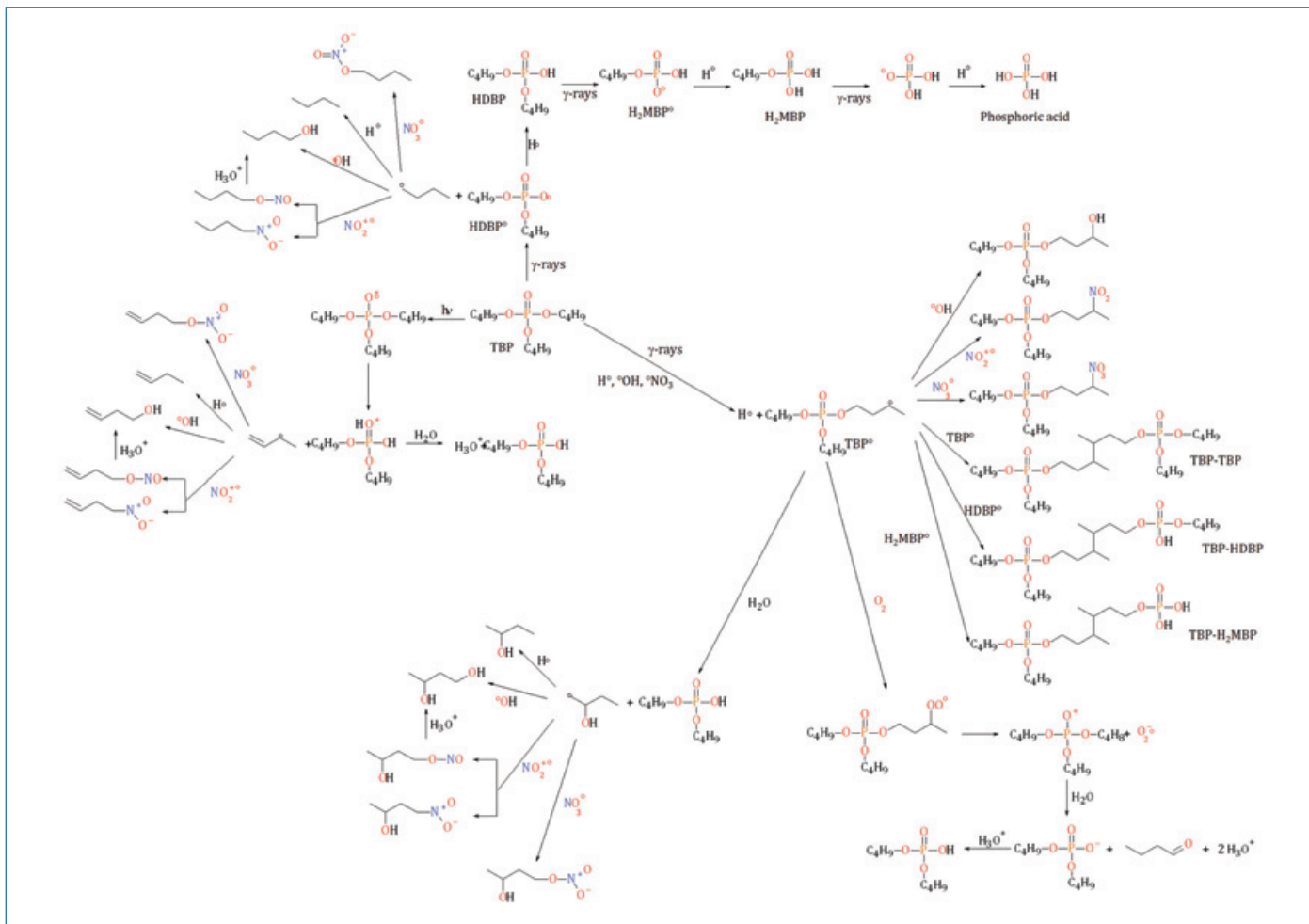


Figure 3 - Non-exhaustive scheme of degradation of TBP/TPH contact with nitric acid.

### Radiolysis of TBP

Tributylphosphate is used in the PUREX process because it is a good and selective extractant for tetra- and hexavalent actinides over the tri- and pentavalent actinides, and because of its stability under strong acidic conditions [47-48]. However, it is radiolytically instable and subsequent degradation products will be released in the solution. Direct radiolysis of TBP leads to the formation of HDBP (dibutyl phosphoric acid), H<sub>2</sub>MBP (monobutyl phosphoric acid), butyl alcohol, butyl ether, phosphoric acid, hydrocarbons and polymer, with hydrogen release; HDBP and H<sub>2</sub>MBP being the main degradation products [49]. When the mixture TBP/TPH is also in contact with nitric acid, additional radiolytic products include alkane oligomers, dodecanols, aliphatic ketones, acids, nitrosoparaffins, nitroparaffins and hydroxamic acids [17, 50]. A non-exhaustive scheme of degradation of TBP/TPH contact with nitric acid is given on *figure 3*.

All these molecules formed under radiolysis are drawbacks to use TBP, because they alter the PUREX process efficiency. HDBP is a strong monoprotic acid that can act as surfactant: the presence of this radiolytic product leads, when accumulated, to the formation of a third stable phase between the organic and the aqueous one. Consequently, this third phase leads to the clogging of the process pipes and of the concentrator plug [48]. It causes also a reduction in the attainable decontamination factor due to the zirconium and niobium complexes which can be formed and cannot be scrubbed out by the nitric acid washes [48-49]. H<sub>2</sub>MBP poses also a very important problem as it forms a complex with plutonium

insoluble in aqueous and in organic solvent phases; this complexes deposition in the process pipes can induce critical problems if not taken into account [49].

Acidic phosphate radiolysis products are removed during process extractions by solvent washing with aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH and dilute acids solutions [17, 20]. The liquid organic waste contains the TBP degradation products, a small amount of actinides (mainly U, Pu) and fission products (mainly Ru, Zr and Nb). This type of waste is disposed of by incineration or decomposed by hydrolysis and pyrolysis, forming inactive hydrocarbons which are distilled, active phosphorous acid being treated together with other aqueous waste [51]. This is the second main drawback of the use of TBP: phosphorous compounds are not incinerable [52] which increases the quantity volume of wastes to be processed, stored and disposed [47-48].

Finally, some of the degradation products, very probably the high molecular weight ones coming from the addition of two molecules of TBP, of HDBP, of alkane solvent radicals and so on [17], are not removed by the solvent recycling. Their accumulation decreases the extraction performance, the phase separation efficiency, the mass transfer coefficient and the separation fission product/actinide separation factors. For instance, TBP dimers and TBP-HDBP adducts have high organic phase solubility and can retain plutonium.

The understanding of the TBP/TPH/nitric acid system degradation mechanism allows optimizing the PUREX process; degradation products are known and quantified, so the number of solvent washing before to change it can be

deduced. This leads to significant gains in safety, in process efficiency and in waste management.

## Best optimization options

Radiation chemistry is the heart of spent nuclear fuel reprocessing understanding and efficiency. This article shows that PUREX is a process which has been optimized as much as possible, from the point of view of the solvent renewal as well as from the safety.

The recycling technology is amendable to further improvement to make the nuclear fuel cycle more sustainable through simplified operations, improved fuel quality and inherent enhanced proliferation resistance. The main driving force is the reduction of the intrinsic radiotoxicity by separation and recovery of the small actinides. Examples of such technologies include UREX1, designed to separate U, Pu, Np, Tc and minor actinides [43], GANEX, designed to separate the actinides from lanthanides/fission products, EXAm extracting americium before the PUREX process, SANEX, separating americium associated with curium before applying PUREX to separate uranium and plutonium, DIAMEX and TRUOX, aiming at separating all transuranic elements and TALSPEAK that involves separation of minor actinides from lanthanides.

For these new processes, to further decrease the quantity of waste to be disposed of, new extractants are under study. Alkylamides and diamines are for instance under evaluation to replace TBP, because of their great efficiency as extractant [53]. They present three non-negligible advantages compared to TBP: their degradation products are harmless in nature (carboxylic acids and amines) [54]; these molecules being only composed of C, H, O, N atoms (called the CHON principle), they are easily incinerable, which greatly simplifies the disposal of the spent fuel solvents [17, 54]; their physical-chemical properties can be managed by the choice of the alkyl groups [54]. Nowadays, one of the most promising N-bearing molecules is DHOA (N,N-dihexyloctanamide). This molecule respects the CHON principle, dissolves easily in dodecane and has no surfactant property; it cannot cause any third phase between the aqueous and the organic phases and its extractant properties have been demonstrated to be better than those of TBP [54].

## Notes and references

La liste détaillée des références (avec leurs titres) est donnée dans l'annexe téléchargeable librement sur [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org) à partir de la page liée à cet article.

(1) tHM : ton of heavy metal.

(2) LL-HLW : for actinides with half-life higher than 31 years.

(3) LET : linear energy transfer.

[1] United Nations Framework Convention on Climate Change. Paris Agreement, United Nations Organization, **2015**.

[2] *Energy, Electricity and Nuclear Power Estimates for the Period up to 2050*, Reference Data Series, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, **2019**.

[3] J. Percebois, S. Pommeret, *Rev. Energ.*, **2016**, 632, p. 287-306.

[4] *The Role of Nuclear Energy in a Low-Carbon Energy Future*, NEA No. 6887, OECD Nuclear Energy Agency, **2012**, p. 96.

[5] *Nuclear Power Reactors in the World*, vol. 2, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, **2019**.

[6] P. Högselius, *Energy Policy*, **2009**, 37, p. 254-63.

[7] G.T. Seaborg, S.G. Thompson, Phosphate method for separation of radioactive elements, US2799553A, July 16 **1957**.

[8] *Hanford Engineer Works Technical Manual. Section C – Separations*, Technical Report HW-10475, Hanford Atomic Products Operation, Richland, WA, USA, **1944**.

[9] *Chemical Processing Department Research and Engineering Operation Monthly Report*, HW-60236, Hanford Atomic Products Operation, Richland, WA, USA, **1959**, p. 20.

[10] C. Phillips, A. Milliken, Reprocessing as a waste management and fuel recycling option. Experience at Sellafield in the UK, WM'00, Tucson, AZ, USA, **2000**.

[11] R.S. Herbst, P. Baron, M. Nilsson, In *Advanced Separation Techniques for Nuclear Fuel Reprocessing and Radioactive Waste Treatment*, Woodhead Publishing Series in Energy, K.L. Nash, G.J. Lumetta (eds), **2011**, p. 141-75.

[12] B.Y. Zilberman, *Radiochemistry*, **2000**, 42, p. 1-14.

[13] H. Feiveson, Z. Mian, M.V. Ramana, F. von Hippel, *Spent Fuel from Nuclear Power Reactors. An Overview of a Study by the International Panel on Fissile Materials*, Program on Science and Global Security, International Panel on Fissile Materials, NJ, USA, **2011**, p. 24.

[14] J. Bruno, R.C. Ewing, *Elements*, **2006**, 2, p. 343-49.

[15] *Spent Nuclear Fuel Reprocessing Flowsheet*, Nuclear Science, NEA/NSC/WPFC/DOC (2012) 15, OECD Nuclear Energy Agency, **2012**, p. 122.

[16] J.S. Lee, *Status and Trends in Spent Fuel Reprocessing*, Nuclear Fuel Cycle and Materials Section, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, **2005**.

[17] B.J. Mincher, In *Comprehensive Nuclear Materials*, R.J.M. Konings (ed.), Elsevier, **2012**, p. 367-88.

[18] M.J. McKibben, *Radiochim. Acta*, **1984**, 36, p. 3-15.

[19] *Handbook of Nuclear Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., A. Vértes, S. Nagy, Z. Klencsár, R.G. Lovas (eds), Springer, **2011**.

[20] *Science and Technology of Tributyl Phosphate, Vol. 3: Applications of Tributyl Phosphate in Nuclear Fuel Processing*, W.W. Schulz, L.L. Burger, J.D. Navratil (eds), CRC Press, **1990**.

[21] G.R. Choppin, M.K. Khankhasayev, *Chemical Separation Technologies and Related Methods of Nuclear Waste Management: Applications, Problems, and Research Needs*, Nato Science Partnership Subseries 2, Springer, **1999**.

[22] N.E. Bibler, In *Nuclear Fuel Cycle and Fuel Materials*, Richland, WA, USA, **1991**.

[23] B.J. Mincher, In *Reprocessing and Recycling of Spent Nuclear Fuel*, R. Taylor (ed.), Woodhead Publishing, **2015**, p. 191-211.

[24] S.A. Stern, J.T. Mullhaupt, W.B. Kay, *Chem. Rev.*, **1960**, 60, p. 185-207.

[25] H.A. Mahlman, *J. Chem. Phys.*, **1961**, 35, p. 936-39.

[26] F.J. Miner, A.R. Kazanjian, A.K. Brown, P.G. Hagan, J.W. Berry, *Radiation Chemistry of Nitric Acid Solutions*, U.S. Atomic Energy Commission Contract AT(29-1)-1106, RFP-1299, The Dow Chemical Company, US, **1969**.

[27] S.P. Mezyk, B.J. Mincher, M. Nilsson, *Alpha Radiolysis of Nuclear Solvent Extraction Ligands Used for An(III) and Ln(III) Separations FY10-15 Final Report*, 10-910, TRN: US1700355, California State University, USA, **2016**.

[28] G.P. Horne et al., *J. Phys. Chem. B*, **2017**, 121, p. 883-89.

[29] C.R. Gregson et al., *J. Phys. Chem. B*, **2018**, 122, p. 2627-34.

[30] A. Balcerzyk, A.K. El Omar, U. Schmidhammer, P. Pernot, M. Mostafavi, *J. Phys. Chem. A*, **2012**, 116, p. 7302-07.

[31] R. Musat, S.A. Denisov, J.-L. Marignier, M. Mostafavi, *J. Phys. Chem. B*, **2018**, 122, p. 2121-29.

[32] R. Musat et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2020**, 22, p. 5188-97.

[33] M. Gill, F. Livens, A. Peakman, Nuclear fission, In *Future Energy: Improved, Sustainable and Clean Options for our Planet*, T.M. Letcher (ed.), Elsevier Science, **2014**, p. 695.

[34] M. Daniels, *J. Phys. Chem.*, **1966**, 70, p. 3022-24.

[35] R.K. Broszkiewicz, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1966**, 18, p. 25-32.

[36] E. Kozłowska-Milner, *Int. J. Rad. Appl. Instrum. A*, **1987**, 38, p. 517-20.

[37] J.L. Swanson, *The Stability of Purex Solvent to Radiation and Chemical Attack*, HW-38263, Hanford Atomic Products Operation, Richland, WA, USA, **1955**, p. 30.

[38] B.J. Mincher, G. Modolo, S.P. Mezyk, *Solvent Extr. Ion Exch.*, **2010**, 28, p. 415-36.

[39] K.V. Bugrov et al., *Procedia Chem.*, **2016**, 21, p. 162-66.

[40] F.J. Miner, J.R. Seed, *Chem. Rev.*, **1967**, 67, p. 299-315.

[41] P. Biddle, J.H. Miles, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1968**, 30, p. 1291-97.

[42] J.L. Swanson, *Destruction of Nitrous Acid and Hydrozoic Acid in Purex Systems*, BNWL-B-121, Pacific Northwest Laboratories, USA, **1971**.

[43] K.N. Dvoeglazov, V.I. Marchenko, *Radiochemistry*, **2005**, 47, p. 58-62.

[44] B. Dinh et al., Use of butyraldehyde oxime as an anti-nitrous agent in an operation for the reductive stripping of plutonium, US 2010/0310438A1, **2010**.

[45] A.R. Kazanjian, F.J. Miner, A.K. Brown, P.G. Hagan, J.W. Berry, *Trans. Faraday Soc.*, **1970**, 66, p. 2192-98.

[46] B. Pastina, J.A. LaVerne, S.M. Pimblott, *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, p. 5841-46.

[47] A.P. Paiva, P. Malik, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2004**, 261, p. 485-96.

[48] J. Veliscek-Carolan, *J. Hazard. Mater.*, **2016**, 318, p. 266-81.

[49] J.P. Holland, J.F. Merklin, J. Razvi, *Nucl. Instrum. Methods*, **1978**, 153, p. 589-93.

[50] S. Mishra et al., *Solvent Extr. Ion Exch.*, **2018**, 36, p. 54-65.

[51] G. Choppin, J.-O. Liljenzin, J. Rydberg, C. Ekberg, In *Radiochemistry and Nuclear Chemistry (4<sup>th</sup> ed)*, G. Choppin, J.-O. Liljenzin, J. Rydberg, C. Ekberg (eds), Academic Press, **2013**, p. 685-751.

[52] C.A. Sharrad, D.M. Whittaker, In *Reprocessing and Recycling of Spent Nuclear Fuel*, R. Taylor (ed.), Woodhead Publishing, **2015**, p. 153-89.

[53] T.H. Siddall, *J. Phys. Chem.*, **1960**, 64, p. 1863-66.

[54] V.K. Manchanda, P.N. Pathak, *Sep. Purif. Technol.*, **2004**, 35, p. 85-103.

**Raluca MUSAT\*** et **Muriel FERRY**, ingénieures de recherche, Service d'Étude du Comportement des Radionucléides (SECR), CEA, Université Paris Saclay, Gif-sur-Yvette.

\*[rmusat@gmail.com](mailto:rmusat@gmail.com)

### La spéciation des actinides

#### Pierre angulaire de la chimie dans le cycle du combustible nucléaire

**Résumé** La France a opté pour une fermeture du cycle du combustible afin de recycler les matières valorisables et limiter la quantité et la nocivité des déchets radioactifs. Sa mise en œuvre industrielle est réalisée selon le procédé PUREX (Plutonium, Uranium, Reduction, EXtraction). Cet article présente quelques travaux de recherche récents, dans le but d'améliorer l'état des connaissances de la chimie des actinides en solution d'un point de vue fondamental et en soutien au développement de procédés industriels. Après un rappel des connaissances de base concernant la spéciation des actinides en solution aqueuse, les principales étapes du procédé industriel de traitement/recyclage du plutonium sont présentées, suivies de quelques exemples récents illustrant l'intérêt de la spéciation pour la compréhension des phénomènes chimiques dans quelques opérations du cycle du combustible nucléaire.

**Mots-clés** Actinides, plutonium, uranium, spéciation, dissolution, séparation.

**Abstract** The speciation of actinides, cornerstone of chemistry in the nuclear fuel cycle

France has opted to close the fuel cycle in order to recycle materials and to limit the quantity of radioactive waste. Its industrial implementation is carried out using the PUREX (Plutonium, Uranium, Reduction, EXtraction) process. This article presents some recent research works, with the aim of improving the knowledge of actinide chemistry in solution from a fundamental point of view and to support the development of industrial processes. After a reminder of the basic knowledge concerning actinide speciation in aqueous solution, the main steps of the industrial process of plutonium treatment/recycling are exposed, followed by some recent examples illustrating the interest of speciation for the understanding of chemical phenomena in some operations of the nuclear fuel cycle.

**Keywords** Actinides, plutonium, uranium, speciation, dissolution, separation.

La production d'électricité en France est majoritairement d'origine nucléaire, c'est-à-dire basée sur la fission des isotopes impairs de l'uranium ( $Z = 92$ ) ( $^{235}\text{U}$ ) et du plutonium ( $Z = 94$ ) ( $^{239}\text{Pu}$  et  $^{241}\text{Pu}$ ) au sein d'une matrice de dioxyde d'uranium ( $\text{UO}_2$ , i.e.  $\text{UOx}$ ) ou de dioxyde mixte à base d'uranium et de plutonium ( $\text{UO}_2\text{-PuO}_2$ , i.e.  $\text{MOX}$ ). Les deux filières électronucléaires exploitées en France utilisent soit la fission par des neutrons lents ou retardés, grâce au choix du modérateur (REP, réacteur à eau sous pression), soit la fission par des neutrons rapides (RNR, réacteur à neutrons rapides). La fission conduit à un dégagement d'énergie colossal que l'on peut transformer puis exploiter sous forme de chaleur, etc. [1]. D'autres réactions nucléaires ont lieu, parmi lesquelles la capture neutronique qui aboutit par le jeu de décroissances radioactives à de nouveaux éléments comme le neptunium ( $Z = 93$ ), l'américium ( $Z = 95$ ) et le curium ( $Z = 96$ ) [2]. On a pour habitude de parler d'actinides majeurs pour l'uranium (U) et le plutonium (Pu), et d'actinides mineurs pour le neptunium (Np), l'américium (Am) et le curium (Cm). Ce sont ces cinq éléments qui font l'objet de cet article. La France a opté pour une fermeture du cycle du combustible [3] afin de recycler les matières valorisables et de limiter la quantité et la nocivité des déchets radioactifs. Sa mise en œuvre industrielle est réalisée selon le procédé PUREX (Plutonium, Uranium, Reduction, EXtraction), développé initialement aux États-Unis (figure 1). Après des premiers développements en 1954 à Fontenay-aux-Roses et une première usine à Marcoule en 1958 (UP1) et à l'APM (atelier pilote de Marcoule) en 1963, ce procédé a été implanté à l'échelle industrielle en 1966 à l'usine de La Hague puis a subi différentes évolutions (UP2, UP2-400, UP3 et UP2-800) – UP pour usine plutonium – [4]. Pour optimiser le procédé à l'échelle industrielle, il est

important de maîtriser les propriétés fondamentales des actinides, et notamment celles qui ont un impact sur leur comportement dans les différentes étapes du procédé PUREX. Cet article présente quelques travaux de recherche récents, dans le but d'améliorer l'état des connaissances de la chimie des actinides (An) en solution, en soutien au développement de procédés industriels. Les opérations visées concernent l'alimentation du cycle fermé par purification de l'uranium naturel en amont de son enrichissement en  $^{235}\text{U}$ , la dissolution du combustible irradié et la séparation/purification des actinides.

#### La spéciation des actinides : ce que l'on connaît

Trois des actinides sont naturels : le thorium, l'uranium et le protactinium (qui, lui, n'est pas primordial) [5]. Toutefois, il est important de signaler qu'une très faible quantité de l'isotope  $^{244}\text{Pu}$  (isotope primordial,  $T_{1/2} = 48,8 \times 10^6$  ans) persiste encore dans la géosphère. Tous les autres isotopes de ces éléments sont artificiels. Tous les isotopes des actinides sont radioactifs. Les trois isotopes naturels de l'uranium sont présents dans des proportions très différentes :  $^{234}\text{U}$  (0,0054 %),  $^{235}\text{U}$  (0,7180 %) et  $^{238}\text{U}$  (99,2766 %). Il faut noter que la très faible abondance isotopique de l'isotope  $^{234}\text{U}$  est associée à une activité importante (voisine de 50 % de celle de l'uranium naturel). La décroissance radioactive des isotopes de l'uranium conduit à l'existence de deux familles radioactives naturelles :  $4n+2$  pour  $^{238}\text{U}$  et  $4n+3$  pour  $^{235}\text{U}$ , comprenant un nombre important d'isotopes et s'achevant par l'accumulation d'isotopes stables de plomb (respectivement  $^{206}\text{Pb}$  et  $^{207}\text{Pb}$ ). Parmi ces isotopes, on retrouve deux radioéléments emblématiques : le radium



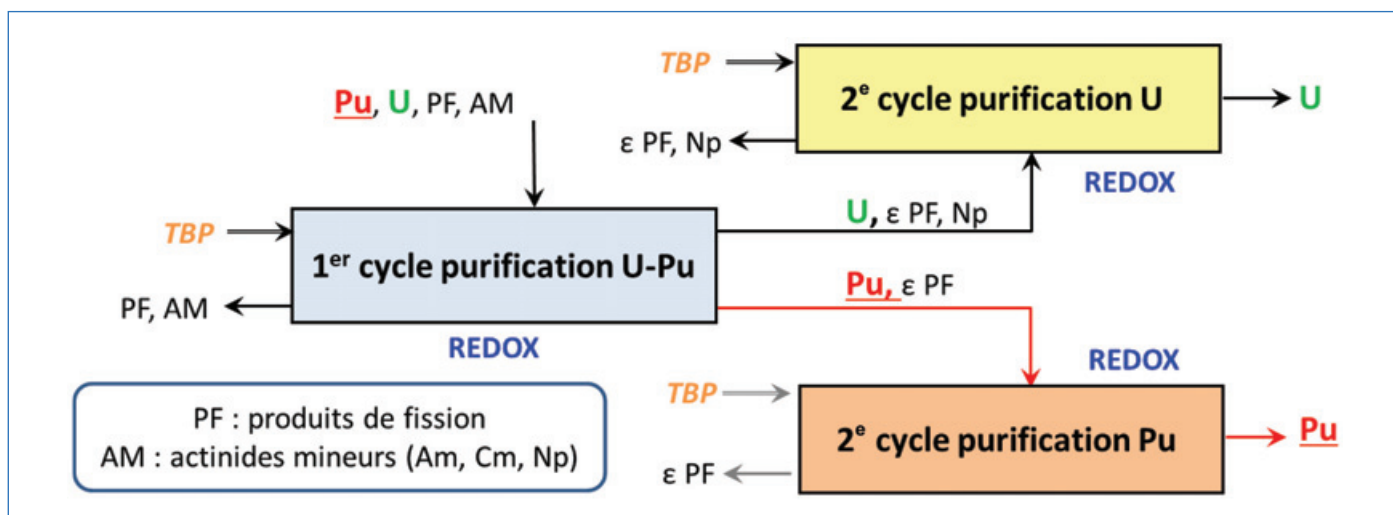


Figure 1 - Procédé PUREX mis en œuvre industriellement.

et le polonium. La plus grande quantité d'uranium se trouve sous forme soluble dans l'eau de mer, avec une concentration comprise entre 1 et 5 microgrammes par litre en milieu océanique ouvert. Les autres formes chimiques dans la géosphère sont solides, essentiellement sous deux degrés d'oxydation : +IV et +VI. Les composés à base d'uranium(IV) sont, par occurrence décroissante, l'uraninite (oxyde d'uranium), la coffinite (silicate d'uranium) puis la brannerite (titanate d'uranium). Sous sa forme oxydée, l'uranium(VI) se combine à de nombreux oxoanions tels que les phosphates, les silicates, les vanadates, les carbonates. Parmi les phases d'occurrence importante, on note l'autunite et la torbernite (phosphate double d'uranyle et de calcium pour la première, d'uranyle et de cuivre pour la seconde), la carnotite (vanadate double d'uranyle et de potassium), ou encore l'uranophane (silicate double d'uranyle et de calcium). La pechblende (dioxyde d'uranium d'oxydation variable,  $\text{UO}_{2+x}$ ) est le principal minerai renfermant de l'uranium.

Les actinides se singularisent par la présence d'électrons  $5f$  [6], à l'origine d'une grande diversité structurale à l'état solide ou en solution et d'une chimie particulièrement riche et complexe. Les liaisons chimiques impliquant des actinides peuvent être ioniques, covalentes ou partiellement covalentes, et la nature de la liaison formée avec une molécule complexante ou extractante peut fortement influencer leur réactivité. Le degré de covalence dans les liaisons actinide-ligand est faible mais essentiel pour expliquer des différences de sélectivité. Il fait encore l'objet de débats dans la littérature. Les méthodes spectroscopiques sont particulièrement utiles pour sonder la nature des liaisons créées avec ces éléments. Parmi celles-ci, on peut citer la spectroscopie d'absorption électronique (UV-visible-PIR), les spectroscopies vibrationnelles (Raman et IR), la RMN. Pour certains actinides, à un degré d'oxydation particulier (U(VI), Am(III) et Cm(III)), la spectroscopie de fluorescence résolue dans le temps (SLRT) apparaît très utile. L'accès aux très grands instruments (TGI) est souvent limité pour les radioéléments présentant de fortes activités spécifiques. Cependant, en Europe, plusieurs lignes de lumière dédiées aux radioéléments sur les synchrotrons SOLEIL à Paris-Saclay (ligne MARS), ESRF à Grenoble (ligne ROBL) et KARA à Karlsruhe (Allemagne) (lignes INE et ACT), permettent de compléter les études expérimentales réalisées au sein des laboratoires habilités à manipuler ces éléments (voir encadré 1 p. 96).

Les actinides peuvent présenter de nombreux degrés d'oxydation en solution, les plus stables étant compris entre +III et +VII en solution aqueuse [6]. On a pour habitude de classer ces ions en trois familles selon le degré d'oxydation : les ions « aquo » pour +III et +IV, « yle » pour +V et +VI et « heptavalent » pour +VII. Dans cette dernière famille (+VII), seul le neptunium est stable en milieu acide et basique alors que Pu(VII) et Am(VII) sont stables uniquement en milieu basique. Ce grand nombre de degrés d'oxydation implique de nombreuses réactions de dismutation. Les cinétiques redox sont lentes lors du passage d'une famille vers l'autre, suite aux réactions chimiques couplées au transfert de charge, complexifiant encore le comportement des actinides. Enfin, il est important de noter que la sphère de coordination est très différente selon la famille. Pour les ions aquo, elle présente une symétrie sphérique avec généralement des nombres de coordination de 8 ou 9 mais qui peuvent s'étendre de 6 à 12. Dans le cas des ions « yle », dont le protactinium ne fait pas partie (voir encadré 2 p. 97), les deux liaisons oxo (transdioxo orientée selon l'axe z) conduisent à une coordination essentiellement dans le plan équatorial avec un nombre de coordination de 5, mais pouvant varier entre 4 et 6. Enfin, dans le cas des ions heptavalents, la coordination semble être axiale car le plan équatorial est bloqué par trois liaisons oxo en milieu acide ( $\text{NpO}_3^+$ ) et quatre liaisons oxo en milieu basique ( $\text{NpO}_4^-$ ). Les cations actinides sont des acides durs (au sens de Pearson) et présentent une plus grande affinité pour les atomes donneurs durs comme les ions fluorure, l'oxygène et, dans une moindre mesure, l'azote [6]. Le caractère fortement acide des cations actinides au degré d'oxydation +IV conduit à une très grande stabilité de complexes hydroxylés. Ces derniers conduisent à la formation d'espèces polynucléaires sous forme colloïdale, lesquelles évoluent vers des formes oxo par déshydratation selon un processus irréversible.

La spéciation d'un élément consiste à identifier puis à caractériser les différentes formes chimiques sous lesquelles il est présent. Dans le cas des actinides, la multitude de degrés d'oxydation complique les diagrammes de spéciation. De nombreuses techniques expérimentales et théoriques permettent d'identifier et de caractériser les espèces en solution. Parmi celles-ci, on peut citer en complément des techniques spectroscopiques déjà énoncées qui permettent une caractérisation à l'échelle moléculaire, des

techniques électrochimiques (en particulier potentiométriques), d'électrophorèse capillaire couplée à une détection de masse, de calorimétrie, ainsi que des techniques de partage (par extractions liquide/liquide ou solide/liquide), etc. Pour le traitement de ces données en solution, les écarts à l'idéalité sont plus ou moins bien traités selon la force des complexes et la composition du milieu avec des modèles bien souvent empiriques. On peut citer ceux issus du formalisme de Debye-Hückel (Davis, SIT...), des équations de Pitzer ou encore du concept des solutions simples. Les grandeurs thermodynamiques (constante de complexation à force ionique nulle, enthalpie de réaction...) sont tabulées dans des bases de données internationales.

Depuis le projet Manhattan, de nombreux travaux ont permis de progresser dans la spéciation des ions actinides en solution aqueuse, en particulier en couplant les approches théoriques et expérimentales, compte tenu de la difficulté à manipuler

ces radioéléments. La connaissance est encore perfectible, notamment pour les ligands dont l'effet de complexation est faible par rapport à l'impact de l'écart à l'idéalité. Parmi les ligands les moins bien connus, on peut citer les ions nitrate ou les ligands polydentes comme les protéines ou les constituants de la biomasse. En revanche, la caractérisation à l'échelle moléculaire et la spéciation des ions actinides dans les milieux complexes comme les phases organiques d'extraction, les milieux naturels ou encore les phases minérales d'adsorption, apparaissent comme de vrais challenges.

### Les grandes opérations de traitement-recyclage du plutonium : quelques rappels

La chimie dans le cycle du combustible nucléaire irradié a pour objectif principal la récupération des actinides, en particulier des deux actinides majeurs que constituent l'uranium et le

#### Encadré 1

### Outils de spéciation du plutonium dans les matrices solides de type oxyde

Établir la spéciation du plutonium dans une matrice oxyde ne consiste pas seulement à caractériser cet élément, mais aussi ses voisins : les atomes d'oxygène et les autres éléments dans le cas d'oxydes mixtes. Ceci requiert de disposer de méthodes d'analyse pour déterminer la composition et l'homogénéité chimique, la composition en termes de phase cristalline ou amorphe avec leurs fractions volumiques et surfaciques relatives, tout en imageant leur morphologie. Ceci doit être possible aussi bien sur des échantillons sous forme de poudre que des échantillons massifs, et quelle que soit leur radioactivité. Dans le cas des échantillons contenant des transuraniens, les moyens de caractérisation sont généralement modifiés/adaptés afin de les utiliser en boîte à gants ou en chaîne blindée. On retrouve notamment ce principe de « nucléarisation » des équipements dans les seize laboratoires et onze chaînes blindées de l'installation ATALANTE du CEA à Marcoule dans laquelle peut être réalisée la quasi-totalité des caractérisations nécessaires. Dans certains cas, si l'activité des échantillons le permet et si ces derniers restent confinés dans un dispositif dédié lors de l'analyse, ils pourront être transportés et caractérisés sur une installation non nucléaire habilitée à les recevoir. Une autre difficulté à prendre en compte lors des études est la stabilité des échantillons, notamment leur propension à s'oxyder dans le cas des oxydes sous-stœchiométriques ou à se modifier, voire se dégrader dans le temps en raison de la forte radioactivité (par ex.  $^{238}\text{Pu}$ ,  $^{241}\text{Am}$ ,  $^{244}\text{Cm}$ ...). Enfin, l'analyse d'échantillons solides implique également des dispositifs adaptés de préparation d'échantillons qui sont souvent difficiles à mettre en œuvre avec des échantillons radioactifs (découpe, polissage, révélation par attaque chimique, métallisation...).

D'un point de vue analytique, la spéciation des composés plutonifères à l'état solide est de plus en plus le fruit du couplage entre les techniques. Parmi celles-ci, on peut indiquer que l'identification des phases cristallographiques est obtenue grâce à la diffraction des rayons X (DRX). L'homogénéité élémentaire à l'échelle du micron est déterminée sur des coupes d'échantillons polis en utilisant la microsonde électronique. Les spectroscopies vibratoires, et plus particulièrement Raman, surtout lorsqu'elles sont couplées à un microscope optique, permettent également d'obtenir à la fois des informations structurales et d'homogénéité chimique. Néanmoins, ces techniques ne permettent pas de réaliser une spéciation complète du plutonium. Par exemple, le degré d'oxydation n'est pas obtenu directement mais par déduction du couplage des données de structure cristallographique et de teneurs élémentaires en métal. Les spectroscopies d'absorption des rayons X (SAX), et plus particulièrement le XANES (« X-ray absorption near edge structure »), en donnant accès à des données de propriétés électroniques et à la symétrie locale pour un élément, permettent d'obtenir directement le ou les degrés d'oxydation du plutonium et des autres actinides présents. On peut citer l'analyse par XANES d'oxalates mixtes  $\text{M}_{2,2}(\text{U},\text{An})_2(\text{C}_2\text{O}_4)_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (An = Pu ou Am et M =  $\text{H}_3\text{O}^+$  et  $\text{N}_2\text{H}_5^+$ ) réalisée aux seuils  $\text{L}_3$  des différents actinides qui a permis de montrer que Am et Pu étaient trivalents et l'uranium tétravalent. Cette technique permet de mettre facilement en évidence la présence de valences mixtes et de les quantifier lorsqu'elle est utilisée en mode haute résolution ou HERFD (« high energy resolved fluorescence detection ») aux seuils  $\text{M}_{4,5}$  des actinides. Ainsi, en complément des caractérisations des analyses DRX et Raman, les analyses HERFD des oxydes mixtes monophasiques  $\text{U}_{1-y}\text{Am}_y\text{O}_{2-x}$  (avec  $y = 0,57$  et  $0,67$ ) ont permis de montrer la coexistence des cations Am(III), Am(IV), U(IV) et U(V) et d'obtenir leurs proportions [a]. Dans le cas des oxydes mixtes  $(\text{U},\text{Pu})\text{O}_{2-x}$ , le couplage DRX et SAX a permis, d'une part, de mettre en évidence que la sous-stœchiométrie était bien portée par une réduction partielle du Pu(IV) en Pu(III), et d'autre part, que le désordre dans la maille cristalline était localisé uniquement autour des cations plutonium. Avec les récents développements technologiques, des dispositifs SAX de laboratoire commencent à se développer dans le monde et un développement spécifique a démontré leur applicabilité pour la spéciation des actinides [b]. L'installation d'un tel dispositif au sein d'un laboratoire d'ATALANTE est actuellement étudiée et permettrait à terme de compléter les outils de spéciation des actinides déjà existants.

Par ailleurs, pour se rapprocher au plus près des conditions d'élaboration des matériaux à base d'actinide, ou d'utilisation, la spéciation doit être réalisée *in situ* en température et sous atmosphère contrôlée. Par exemple, dans le cas des combustibles oxydes mixtes, il faut être capable, quelle que soit la température d'étude, de maintenir constante ou de modifier leur stœchiométrie en oxygène (ou rapport O/M, M étant la fraction molaire en cation du composé). En effet, des propriétés fondamentales des combustibles telles que la conductivité thermique, la température de fusion, la dilatation thermique, la microstructure, les phénomènes de diffusion, etc., dépendent de ce rapport O/M. Les phases observées *in situ* en température permettent d'améliorer les diagrammes de phases ternaires. La DRX haute température est largement utilisée pour l'étude des oxydes mixtes comme  $(\text{U},\text{Pu})\text{O}_{2-x}$  et  $(\text{U},\text{Am})\text{O}_{2-x}$ . Enfin, même si ce type d'expérience est plus complexe à réaliser car nécessitant une installation spécifique, la collecte de données SAX en température sous atmosphère contrôlée sur une ligne synchrotron est également possible. Ainsi, le suivi *in situ* sous atmosphère réductrice jusqu'à 1 265 K du comportement inattendu du sous-réseau de l'oxygène lors de la dilatation thermique de  $\text{UO}_2$  a pu notamment être mis en évidence.

[a] E. Epifano *et al.*, Extreme multi-valence states in mixed actinide oxides, *Commun. Chem.*, **2019**, 2, 59.

[b] R. Bès *et al.*, Laboratory-scale X-ray absorption spectroscopy approach for actinide research: experiment at the uranium L3-edge, *J. Nucl. Mater.*, **2018**, 507, p. 50-53.

## Le protactinium, actinide naturel quasi inconnu depuis 1913 !

Le protactinium ( $Z = 91$ ) est un radioélément naturel. Il est très peu décrit dans la littérature et quand il l'est, c'est toujours un débat acharné ! En solution aqueuse, il peut exister aux degrés d'oxydation +IV, en condition réductrice, et +V. Il est décrit comme une exception dans la famille des actinides car au degré d'oxydation +V, il n'est pas sous forme trans-dioxo mais soit sous forme mono-oxo ( $\text{PaO}^{3+}$ ), soit  $\text{Pa}^{5+}$  en présence de ligands puissants comme les ions fluorure (par exemple  $\text{PaF}_7^{2-}$ ) [a]. Parmi les 29 isotopes connus, trois présentent des propriétés nucléaires compatibles avec des études en chimie : les isotopes naturels  $^{231}\text{Pa}$  et  $^{234}\text{Pa}$ , descendants de  $^{235}\text{U}$  et  $^{238}\text{U}$  respectivement, et l'isotope  $^{233}\text{Pa}$ , produit par irradiation neutronique de  $^{232}\text{Th}$  ou par décroissance de  $^{237}\text{Np}$ .

Le degré d'oxydation +IV est celui qui est le moins décrit car pour le stabiliser, il faut imposer des conditions fortement réductrices, et surtout l'absence d'oxygène. Des travaux récents ont montré qu'en présence d'un réducteur comme la rongalite (formaldéhyde sulfoxylate de sodium), le Pa(IV) se comporte comme les autres actinides +IV [b]. C'est majoritairement le rayon de l'ion hydraté qui contrôle sa chimie de coordination. Au cours de ce travail, les spectres d'émission par SLRT, XANES et EXAFS ont pu être enregistrés. En raison de sa structure électronique ( $5f^1$ ), ce degré d'oxydation présente un intérêt fondamental considérable, mais l'étude de ses propriétés constitue un challenge aussi bien du point de vue expérimental que théorique. Les études thermodynamiques sur la complexation de Pa(IV) à l'échelle des ultra-traces sont encore plus rares et nécessitent la présence d'un réducteur, susceptible d'interférer avec la réaction étudiée [a].

Les travaux concernant la chimie de Pa(V) sont également soit réalisés à l'échelle des ultra-traces (de quelques milliers atomes à  $10^{-10}$  M) avec l'isotope 233 et en macro-concentration avec l'isotope 231. Compte tenu de la rareté de l'isotope 231, très peu de travaux ont été réalisés en macro-concentration. De plus, la très forte hydrolyse et polymérisation de Pa(V) conduit à privilégier les travaux à l'échelle des ultra-traces. En effet, pour pallier l'extrême sensibilité de Pa(V) à l'hydrolyse et à la polymérisation, les études thermodynamiques expérimentales sont souvent réalisées à l'échelle des ultra-traces ou/et en présence d'agents complexants en milieu acide. Les études systématiques par extraction liquide/liquide mettant en jeu une compétition entre extraction en phase organique et complexation en phase aqueuse donnent accès à la stœchiométrie des espèces prédominantes et à leurs constantes de formation conditionnelles [c]. L'étude de l'hydrolyse de Pa(+V) réalisée à l'échelle des indicateurs en utilisant une  $\beta$ -dicétone comme extractant compétiteur a ainsi permis de déterminer les deux premières constantes d'hydrolyse d'espèces monomères pour différentes valeurs de force ionique et de température. De même, la complexation par les ions sulfate a conduit à la détermination des constantes de formation des complexes de stœchiométrie 1:1 à 1:3. Il faut préciser que l'écart à l'idéalité est pris en compte par la TIS (théorie de l'interaction spécifique) afin d'extrapoler ces constantes à force ionique nulle. L'application de la loi de van't Hoff conduit aux variations d'enthalpie et d'entropie standard.

Toutefois, à l'échelle des ultra-traces, l'incertitude sur la composition des espèces à partir de techniques d'extraction liquide/liquide, qui sont définies à une ou plusieurs molécules d'eau près, ainsi que sur la charge moyenne, nécessite de recourir à des techniques complémentaires. Par exemple, dans le cas des complexes avec le DTPA, les résultats obtenus en extraction liquide/liquide, conjugués avec les mesures de mobilités de complexes de Pa(V) par électrophorèse capillaire couplée à l'ICP-MS, ont permis de montrer que le complexe Pa-DTPA était neutre [c].

Les études à l'échelle des ultra-traces sont complétées par des études structurales, expérimentales et théoriques. L'élément est alors en macro-concentration. Par spectroscopie d'absorption des rayons X, on peut décrire la structure des complexes en solution. Dans le cas du ligand sulfate, décrit précédemment, la liaison mono-oxo a été mise en évidence dans le complexe trisulfato. En milieu HF, les espèces observées sont de purs fluoro complexes. Toutefois, cette liaison pourrait exister en milieu fluorhydrique très dilué. Il faut souligner que la préparation délicate d'échantillons de Pa en macro-concentration, l'absence de composés modèles pour l'analyse des spectres EXAFS et de calculs théoriques prédictifs, constituent autant de verrous à lever en vue d'une meilleure compréhension des propriétés chimiques de cet actinide singulier.

[a] R. Muxart, R. Guillaumont, *Protactinium. Compléments au Nouveau Traité de Chimie Minérale*, Masson, 1974.

[b] N. Ial Banik *et al.*, First structural characterization of Pa(IV) in aqueous solution and quantum chemical investigations of the tetravalent actinides up to Bk(IV): the evidence of a curium break, *Dalton Trans.*, 2016, 45, p. 453-57.

[c] C. Le Naour, J. Roques, C. Den Auwer, P. Moisy, J. Aupiais, Protactinium(V) in aqueous solution: a light actinide without actinyl moiety, *Radiochim. Acta*, 2019, 107, p. 979-91.

plutonium, et ainsi de proposer une gestion optimisée des déchets. Les deux grandes opérations chimiques concernent la dissolution du combustible irradié en milieu acide et la séparation de l'uranium et du plutonium de l'ensemble des produits de fission (PF) et des actinides mineurs (Np, Am et Cm).

La dissolution du combustible nucléaire irradié consiste à dissoudre sélectivement et solubiliser les radioéléments/radionucléides qu'il renferme après cisailage des crayons. Il s'agit d'une opération clé car selon la technologie et le procédé de dissolution, les solutions, les gaz et les déchets de structure produits dimensionnent l'ensemble des équipements en aval du procédé de traitement. Elle doit donc être compatible avec les exigences industrielles et réglementaires. Cette opération est réalisée en milieu nitrique à chaud à l'échelle industrielle.

Il s'agit d'une somme de réactions complexes se développant à une interface solide/liquide dans un milieu hétérogène triphasique (solide/liquide/gaz). Ces phénomènes chimiques et hydrodynamiques dépendent de la nature et des propriétés

du combustible (méthode de fabrication, taux de combustion, teneur initiale en Pu...). Par conséquent, les recherches menées sur la dissolution du combustible se focalisent sur l'identification et la compréhension des mécanismes réactionnels, l'acquisition des données cinétiques et thermodynamiques de base, et le développement de la modélisation. Ces études sont basées actuellement sur l'étude de composés modèles de type poudre ou pastille d'oxyde d'uranium ou de thorium ou d'oxyde mixte d'uranium ou de thorium dopés avec un ou plusieurs PF représentatifs, d'oxyde mixte de plutonium (typiquement  $(\text{U,Pu})\text{O}_2$ ) et sur des combustibles réels UOx ou MOX (REP et RNR) non irradiés ou irradiés.

À l'issue de cette étape de dissolution, les actinides sont présents sous forme d'ions (aquo ou nitrate) en milieu acide nitrique, mais de nombreux produits de fission sont également présents. L'extraction liquide/liquide constitue la voie privilégiée pour séparer sélectivement ces actinides dans les procédés industriels. Le choix des systèmes extractants repose sur leur efficacité (pouvoir extractant important pour l'espèce d'intérêt et bonne sélectivité par rapport aux autres éléments

présents dans le milieu (An et PF)), donc sur une sélection pertinente du ou des atomes donneurs, de leur position au sein de la molécule organique et de l'encombrement stérique autour du site donneur. Par ailleurs, des contraintes industrielles fortes sont imposées et donc prises en compte dans le processus d'optimisation de ces extractants : une solubilité faible en phase aqueuse et forte dans les diluants organiques, une importante stabilité chimique et radiolytique, et des propriétés physico-chimiques de la phase organique favorables à la mise en œuvre à l'échelle industrielle (viscosité, masse volumique, tension interfaciale...). L'amélioration de l'efficacité de séparation des actinides entre eux et vis-à-vis des produits de fission requiert une connaissance approfondie de la chimie des actinides mais aussi des PF comme les éléments platinoïdes (Tc, Ru, Pd...), les métaux de transition (Zr, Mo...) et les éléments lanthanides (Ln).

Le développement de systèmes extractants efficaces et robustes et des procédés de séparation associés s'appuie sur une meilleure connaissance de la spéciation des actinides et des PF, et sur une description fine des mécanismes de complexation et d'extraction à l'échelle moléculaire et supramoléculaire. Ceci passe par l'étude de la spéciation moléculaire et supramoléculaire en phase aqueuse et organique et par la mesure de grandeurs macroscopiques. Cette spéciation est délicate en raison de la présence de nombreux composés en solution (diluants, extractants, co-extractants, solutés extraits, cations métalliques, acides inorganiques, ligands...) et des nombreux paramètres (acidité, température...) et processus (radiolyse, oxydo-réduction, transferts biphases...).

## Spéciation des actinides : quelques exemples récents

### Purification de l'uranium des minerais conventionnels

Actuellement, les minerais conventionnels d'uranium sont traités, après lixiviation en tas ou *in situ* par l'acide sulfurique (et parfois en présence d'un oxydant comme le fer(III)), selon un procédé de purification liquide/liquide ou solide/liquide basé sur l'échange d'ions. L'enjeu pour le futur est de réduire l'empreinte environnementale de ces procédés grâce au développement de nouveaux procédés innovants de récupération de l'uranium des minerais. Il s'agit également de mettre au point des méthodes de récupération de l'uranium à partir de sources non conventionnelles ou de minerais complexes qui ne sont pas encore exploités, au regard du coût financier ou de la durabilité chimique parfois trop importante de certaines phases comme par exemple la brannerite. De nouveaux systèmes extractants sont en cours de développement, par la voie liquide/liquide mais également solide/liquide (extraction sur support solide, précipitation sélective...).

À l'issue de son extraction, l'uranium est présent sous la forme des complexes sulfato anioniques d'uranyle  $\text{UO}_2(\text{SO}_4)_2^{2-}$  et  $\text{UO}_2(\text{SO}_4)_3^{4-}$ . Les constantes de formation des complexes sont regroupées dans des bases de données mais, d'une part, elles ne font pas consensus, et d'autre part, les données nécessaires à la prise en compte de l'écart à l'idéalité dans ces milieux concentrés et acides ne sont pas encore disponibles. Les molécules extractantes sont généralement des échangeurs anioniques comme des alkyle-amines. Les autres cations métalliques (tels que les impuretés du concentrat uranifère minier ou le fer) sont soit libres, soit sous forme de complexes sulfato.

Des recherches récentes visant à optimiser la purification de l'uranium par extraction liquide/liquide indiquent l'intérêt d'une nouvelle famille de molécules bifonctionnelles, comportant un motif N-oxyde pyridine associé à un groupement phosphonate acide. Ces molécules présentent une forte affinité pour U(VI) en milieu sulfurique et la famille des NOPMP (N-oxyde pyridineméthylène phosphonate) présente également une sélectivité intéressante U(VI)/Fe(III). Il est à noter que la conception et la sélection de ces molécules extractantes résultent d'une approche combinant des connaissances de la chimie, des critères empiriques et des calculs d'affinité par estimation de l'enthalpie via la chimie quantique (DFT). Pour ces approches, la connaissance de la spéciation est fondamentale.

### Valorisation des minerais phosphatés et récupération de l'uranium

Les minerais phosphatés, servant à la préparation d'acide phosphorique, représentent une seconde ressource significative en uranium. De plus, la purification de cet acide, et notamment sa décontamination en uranium, constitue un atout supplémentaire pour valoriser cet élément. En milieu acide phosphorique concentré, l'uranium est présent au degré d'oxydation +VI, sous la forme de complexes solubles de stœchiométrie encore mal définie. Dans ces milieux, outre la prise en compte délicate des écarts à l'idéalité, ce sont les différentes formes acido-basiques des ions phosphate/hydrogénophosphate qui compliquent grandement les diagrammes de spéciation de U(VI). L'utilisation de l'acide sulfurique pour la dissolution de certains minerais réfractaires (gisements apatitiques) complique encore la spéciation de l'uranium. L'optimisation de molécules extractantes bifonctionnelles, constituées d'une fonction échangeur cationique de type acide phosphonique et d'une fonction neutre de type amide comme le DEHCNPB (butyl-N,N-di(2-éthylhexyl)carbamoyl-nonylphosphonate), a permis d'obtenir un fort pouvoir extractant de U(VI) et une sélectivité U(VI)/Fe(III) de 15 à 50 fois supérieure à celle des systèmes déjà existants. Cette optimisation a notamment mis en évidence l'intérêt des ramifications et du pont espaceur entre les deux fonctions coordinantes (P=O et N-C=O). Des essais à l'échelle pilote réalisés en mélangeurs-décanteurs ont démontré la faisabilité du procédé [7].

### Spéciation de l'uranium et du thorium au sein des phases minérales

La spéciation de l'uranium et du thorium au sein de phases minérales constitue un outil de choix pour analyser la succession de réactions ayant conduit à leur formation, mais également pour appréhender le devenir à long terme de ces deux radioéléments (ainsi que de leurs descendants) en conditions environnementales. Parmi les interactions possibles entre actinides et polyoxoanions, deux familles d'anions, les phosphates et les silicates, font l'objet d'une attention toute particulière en raison de la multitude de combinaisons possibles, mais aussi de la très faible solubilité et de la grande stabilité de la plupart des phases formées. C'est ainsi que plusieurs d'entre elles, dont la monazite, ont été particulièrement étudiées, notamment dans l'optique de l'optimisation de matrices de confinement géoinspirées [8]. En effet, ce phosphate de terres rares, qui constitue également la seconde source de thorium sur Terre, présente une flexibilité chimique surprenante (permettant l'incorporation d'un large panel d'éléments chimiques) et une très grande résistance à

l'altération et à l'irradiation. Malgré la présence de fortes teneurs d'actinides, cette phase minérale a constitué un système clos à l'échelle de temps géologique aussi bien pour le thorium et l'uranium que pour leurs descendants au sein des familles radioactives, autorisant de ce fait des opérations de géochronologie et contribuant à une meilleure compréhension des interactions fortes entre les actinides et les espèces phosphatées.

Dans le même esprit, les interactions actinides-silicate ont été largement débattues dans la littérature depuis de nombreuses décennies. C'est ainsi que la succession d'étapes liées à la formation de la coffinite,  $USiO_4$ , qui constitue pourtant la seconde phase minéralogique porteuse d'uranium(IV) sur Terre après l'uraninite, fait encore actuellement l'objet de débats. L'existence de cette phase métastable par rapport au mélange d'oxydes trouve certainement son origine dans un cycle très complexe d'oxydo-réduction couplé à des réactions de complexation de l'uranium et agissant notamment sur sa mobilité. De même, l'étude de la complexation du thorium, du cérium et du plutonium par les ions silicate, très longtemps sous-estimée, a récemment démontré l'existence de complexes pouvant conduire à la formation de dimères puis de polymères en solution [9]. En premier lieu, ces espèces semblent jouer le rôle de précurseurs des phases cristallines  $AnSiO_4$ , mais elles sont aussi de nature à modifier fortement la mobilité des actinides dans des milieux environnementaux riches en espèces silicatées.

### Dissolution des combustibles nucléaires irradiés

L'une des premières réponses apportées à la problématique de la dissolution du combustible est de déterminer la spéciation des ions actinides et des espèces azotées issues de l'acide nitrique. Les données thermodynamiques associées à la formation des oxydes d'actinides et les diagrammes de Latimer des ions actinides en solution aqueuse sont bien référencés et peuvent être utilisés pour déterminer la spéciation et donc la solubilité des actinides. Par exemple, il est possible de calculer les grandeurs thermodynamiques de dissolution en milieu acide nitrique favorable pour  $UO_2$  ( $\Delta G < 0$ ) et défavorable pour  $PuO_2$  ( $\Delta G > 0$ ).

En revanche, dans ces milieux très complexes (très fortes concentrations d'ions, d'acide nitrique non dissocié, température élevée, radioactivité importante...), il n'est pas possible dans l'état actuel de nos connaissances d'établir la spéciation, notamment d'identifier précisément et de quantifier les complexes nitrato des ions actinides et même de certains PF. Toutefois, les propriétés redox de l'acide nitrique et des espèces en équilibre permettent de prévoir, avec une bonne précision, le degré d'oxydation des actinides et des PF. En revanche, le comportement redox complexe du plutonium et surtout de l'acide nitrique ne permet pas de proposer aisément des chemins réactionnels, et donc des mécanismes de dissolution. L'une des difficultés réside dans la dismutation de l'azote au degré d'oxydation +III ( $HNO_2$ ) en N(II) (NO) et N(IV) ( $N_2O_4$ ). De plus, l'acide nitreux (N(III)) est connu comme un oxydant plus puissant que l'acide nitrique (N(V)). Enfin, les potentiels redox des différents couples de l'azote (de N(V) à N(II)) sont de l'ordre de grandeur des potentiels redox du plutonium (de Pu(III) à Pu(VI)). Il s'ensuit une succession de réactions redox extrêmement complexes. De plus, l'existence sous forme gazeuse d'au moins deux degrés d'oxydation de l'azote (N(II) et N(IV)) conduit rapidement à l'existence d'un équilibre triphasique solide/liquide/gaz. Cette interface

constitue probablement l'une des plus complexes à décrire d'un point de vue chimique mais aussi physico-chimique. Pour être complet, il ne faut pas oublier que les espèces issues du combustible sont radioactives. Elles conduisent donc à des phénomènes radiolytiques d'une complexité ahurissante. Le rôle catalytique potentiel des éléments platinoïdes, présents dans le flux de PF, apporte également une série de complications supplémentaires. Devant cette complexité, on comprend que la construction d'un modèle prédictif demeure lente et difficile.

### Phases néoformées contenant du plutonium

La spéciation des actinides et de certains PF comme le zirconium est également très utile pour comprendre l'inclusion potentielle de plutonium au sein de phases néoformées à l'issue de la dissolution du combustible. En effet, la présence de nombreux PF au sein du combustible et de la solution contribue à complexifier la nature de l'interface solide/solution en cours de dissolution. Ainsi, plusieurs PF tels que le molybdène et le zirconium, produits en grandes quantités lors de la réaction de fission, s'accumulent à l'interface, ce qui peut conduire à des concentrations supérieures au produit de solubilité de certaines phases telles que le molybdate de zirconium. Ces phases néoformées peuvent ainsi précipiter sous forme de molybdate de zirconium [10]. Si la spéciation de Pu(IV) dans le milieu est proche de celle de Zr(IV), alors Pu(IV) peut se substituer à Zr(IV) dans les composés du type  $ZrMo_2O_7(OH)_2(H_2O)_2$  et ainsi entraîner du plutonium.

### Séparation chimique U/Pu

La recherche d'une alternative au procédé PUREX, basé sur la réduction de Pu(IV) en Pu(III) pour l'étape de séparation U/Pu, a conduit au développement de nouvelles molécules extractantes. L'objectif est de permettre une extraction sélective de U(VI) et Pu(IV) à forte acidité nitrique (> 3M) et une séparation de ces deux radioéléments à faible concentration d'acide nitrique (0,5 M) sans mise en œuvre de réactions d'oxydo-réduction. Pour les deux familles de molécules les plus prometteuses (N,N-dialkylamides  $R_1R_2NC(O)R$  et tétraalkyl carbamides  $R_1R_2NC(O)NR_3R_4$ , noté L), une étude de la spéciation de U(VI) et de Pu(IV) en phase organique a été réalisée [11]. Ces travaux ont montré que le complexe neutre de U(VI)  $UO_2L_2(NO_3)_2$  est systématiquement formé avec l'émergence d'un complexe tri-nitrato anionique  $UO_2(NO_3)_3(LH)$  à forte concentration d'acide nitrique avec le ligand en seconde sphère de coordination. Pour Pu(IV), au moins deux complexes sont formés : un complexe neutre  $PuL_2(NO_3)_4$  et un complexe « hexanitrato »  $Pu(NO_3)_6(LH)_2$  (figure 2). La proportion de complexe hexanitrato est très sensible à la structure du ligand et augmente en général à plus forte concentration d'acide nitrique. Ces résultats permettent de mieux caractériser les mécanismes d'extraction mis en jeu et donc de mieux les modéliser les procédés.

### Séparation An(III)/Ln(III)

La séparation An(III)/Ln(III) constitue un enjeu majeur pour la valorisation de l'américium, élément qu'il conviendrait de ne plus incorporer aux déchets de haute activité pour réduire leur toxicité à long terme et leur dégagement thermique [12]. Un procédé dédié a été proposé (EXAm) pour réaliser à la fois la séparation actinides(III)/lanthanides(III), mais aussi la séparation délicate Am(III)/Cm(III). Cette performance a été obtenue grâce à un mélange synergique en phase organique

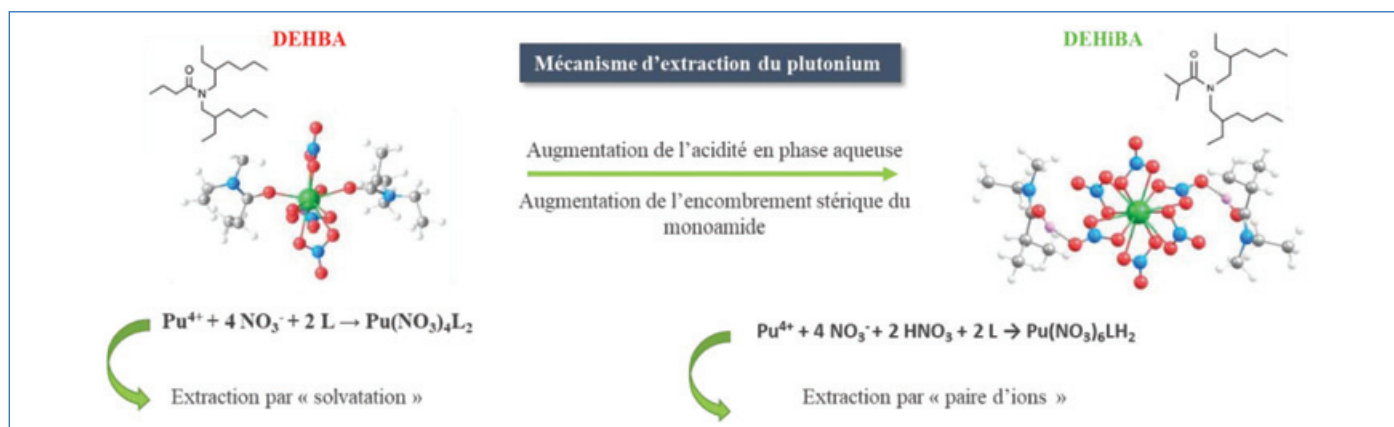


Figure 2 - Mécanisme d'extraction de Pu(IV) par les monoamides.

(malonamide DMDOHEMA et acide di-2-éthyl-hexyl-phosphorique HDEHP) et l'ajout d'un complexant en phase aqueuse (le TEDGA, tétra éthyl diglycolamide) qui exacerbe la séparation. Les performances très satisfaisantes obtenues (récupération de plus de 98 % de Am décontaminé en Cm) ont été expliquées grâce à l'identification des espèces présentes en phases aqueuse et organique. Ainsi, un couplage de méthodes telles que la spectroscopie UV-visible, la microcalorimétrie et la simulation par dynamique moléculaire a permis de décrire la spéciation en phase aqueuse. De plus, une analyse précise réalisée en phase organique a permis d'identifier des complexes ternaires du type  $\text{M}(\text{NO}_3)_{3-y}\text{-malonamide}_x\text{-HDEHP}_y$ . Cette approche a permis de mieux comprendre la séparation entre lanthanides légers (tels que La-Nd) et Am d'une part, et lanthanides lourds (tels que Lu) et Cm d'autre part.

### La chimie des actinides n'a pas dit son dernier mot

La richesse de la chimie des actinides est aussi la source de sa complexité. Celle-ci constitue un atout pour leur séparation car elle offre de nombreuses potentialités que la technologie peut transformer en procédés industriels. La spéciation est un outil extraordinaire qui permet de condenser l'ensemble des connaissances, ce qui est essentiel pour les actinides. En effet, ces éléments présentent de nombreux degrés d'oxydation dont la stabilité dépend énormément des conditions chimiques. Une tentative de rationalisation a conduit à définir trois familles : les ions « aquo », les ions « yle » et les ions « heptavalents ». Les réactions de dismutation et les contraintes cinétiques des réactions couplées au transfert de charge compliquent encore davantage la spéciation redox associée à ces éléments. En effet, pour chaque degré d'oxydation, les nombres de coordination sont souvent élevés et variables, dans des espaces qui peuvent être contraints selon un axe (les ions transdioxo) ou un plan (ions heptavalents) ou non (ions aquo). Le caractère acide de Pearson des ions actinides conduit à des liaisons chimiques majoritairement ioniques, mais pour lesquelles c'est souvent le degré de covalence de la liaison qui autorise la sélectivité.

Dans cet article, il a été choisi d'illustrer l'importance de la spéciation dans quelques opérations du cycle du combustible, comme la purification de l'uranium naturel, la dissolution du combustible nucléaire usé ainsi que la séparation des actinides. Il ne faut pas toutefois que cette focalisation atténue tous les autres domaines de recherche relatifs à la chimie des actinides, et en particulier la chimie du solide de ces

éléments, domaine essentiel pour maîtriser leur conversion et assurer la fermeture du cycle du combustible nucléaire. Ainsi, la spéciation constitue un outil extraordinaire, mais ce n'est pas le seul ! Les collaborations scientifiques sont également essentielles dans ce domaine extrêmement contraint par la radioactivité de tous les isotopes des actinides et la difficulté à décrire le comportement des électrons dans les orbitales 5f, par rapport aux autres éléments de la classification périodique (s, p et d). Enfin, il faut citer des domaines émergents de la chimie organométallique des actinides, ou encore l'étude des espèces ionisées en phase gaz.

- [1] C. Poinssot, S. Bourg, S. Grandjean, B. Boullis, The sustainability, a relevant approach for defining the roadmap for future nuclear fuel cycles, *Procedia Chem.*, **2016**, 21, p. 536-44.
- [2] R. Guillaumont, B. Boullis, C. Poinssot, P. Moisy, Le plutonium, combustible pour l'énergie nucléaire du futur, *L'Act. Chim.*, **2016**, 408-409, p. 100-05.
- [3] P. Rigny, Le cycle du combustible nucléaire : de la mine d'uranium jusqu'au recyclage et aux déchets, *L'Act. Chim.*, **2010**, 345, p. I-XII.
- [4] *Le traitement-recyclage du combustible nucléaire usé : la séparation des actinides – Application à la gestion des déchets*, CEA/DEN, Éditions du Moniteur, **2008**.
- [5] R. Guillaumont, Achèvement et extension du tableau périodique des éléments au-delà de l'uranium, *C. R. Phys.*, **2019**, 20, p. 617-30.
- [6] *The Chemistry of the Actinide and Transactinide Elements*, L.R. Morss, N.M. Edelstein, J. Fuger (eds), 4<sup>th</sup> ed., Springer, **2010**.
- [7] M. Miguiditchian *et al.*, Development of a new solvent extraction process based on butyl-1-[N,N-bis(2-ethylhexyl)carbamoyl]nonyl phosphonic acid for the selective recovery of uranium(VI) from phosphoric acid, *Solvent Extr. Ion Exch.*, **2016**, 34, p. 274-89.
- [8] N. Dacheux, N. Clavier, R. Podor, Monazite as a promising long term radwaste matrix: benefits from high structural flexibility and chemical durability, *Amer. Miner.*, **2013**, 98, p. 833-47.
- [9] P. Estevenon *et al.*, Formation of  $\text{PuSiO}_4$  under hydrothermal conditions, *Dalton Trans.*, **2020**, 49, p. 6434-45.
- [10] S. Jakab-Costenoble, I. Rumaux, E. Odore, S. Picart, Synthesis, characterization and solubility of mixed zirconium-cerium molybdate precipitates, *J. Nucl. Sci. Technol.*, **2018**, 55, p. 1235-44.
- [11] C. Berger *et al.*, Coordination structures of uranium(VI) and plutonium(IV) in organic solutions with amide derivatives, *Inorg. Chem.*, **2020**, 59, p. 1823-34.
- [12] M. Miguiditchian *et al.*, Americium recovery from highly active PUREX raffinate by solvent extraction: the EXAm process. A review of 10 years of R&D, *Solv. Extr. Ion Exch.*, **2020**, 38, p. 365-87, <https://doi.org/10.1080/07366299.2020.1753922>

**Philippe MARTIN**, expert senior au CEA<sup>1</sup>, **Claire LE NAOUR**, chargée de recherche au CNRS<sup>2</sup>, **Marie-Christine CHARBONNEL**, directrice de recherche au CEA<sup>1</sup>, **Stéphane GRANDJEAN**, directeur de recherche au CEA<sup>1</sup>, **Nicolas DACHEUX**, professeur à l'Université de Montpellier<sup>3</sup>, et **Philippe MOISY\***, directeur de recherche au CEA<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>CEA, DES, ISEC, DMRC, Univ. Montpellier, Marcoule, France.

<sup>2</sup>Univ. Paris-Saclay, CNRS/IN2P3, IJCLab, Orsay, France.

<sup>3</sup>ICSM, Univ. Montpellier, CNRS, CEA, ENSCM, site de Marcoule.

\*philippe.moisy@cea.fr

### L'eau tritiée fait sa propre radiolyse

**Résumé** La gestion des déchets nucléaires tritiés est un enjeu majeur pour le développement des futures installations de fusion thermonucléaire comme celle du programme ITER. Afin de pallier les risques de contaminations liées à la manipulation de l'eau tritiée liquide, celle-ci peut être entreposée, adsorbée sur des matrices solides de zéolithe. Comme l'eau tritiée liquide, l'auto-radiolyse de l'eau tritiée adsorbée génère macroscopiquement des produits stables de radiolyse. Pour des zéolithes partiellement hydratées, les interactions entre les atomes de la structure et les espèces produites pourraient jouer un rôle prépondérant dans la disparition en phase gaz des deux principales molécules issues de la radiolyse : H<sub>2</sub> et O<sub>2</sub>. Deux approches complémentaires, expérimentales et numériques, sont mises en place pour mieux comprendre les processus de recombinaison impliqués.

**Mots-clés** Tritium, zéolithe, eau adsorbée, radiolyse, recombinaison.

**Abstract** Self-radiolysis of tritiated water

Storage and control of tritiated waste are major challenges for environmental and safety issues and for the upcoming development of ITER technology. In particular, controlling the consequences of radiolysis is of peculiar interest. As liquid tritiated water, adsorbed water on solid matrix of zeolite produces stable radiolytic products in gas phase. Depending on water loading ratio, interactions between zeolite structure and radiolytic products could play a significant role in reaction processes leading to the disappearance of H<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> in the gas phase. Complementary experimental and numerical studies are conducted to enhance our understanding of the recombination reaction.

**Keywords** Tritium, zeolite, adsorbed water, radiolysis, recombination.

La réduction de l'impact environnemental lié à l'exploitation des installations nucléaires mettant en œuvre du tritium (CEA, ITER...) nécessite des opérations d'épuration de l'atmosphère des enceintes de confinement par des systèmes de détritiation qui conduisent à la formation d'eau tritiée, de faible activité volumique. Étant donné les contraintes opérationnelles d'un entreposage sous forme liquide notamment liées aux risques de contaminations, un procédé d'adsorption de l'eau faiblement tritiée sur un matériau aluminosilicate microporeux (zéolithe 4A) est envisagé (voir encadré 1). Au sein de la structure zéolithique, les molécules d'eau s'adsorbent, en particulier en solvantant les cations compensateurs de charges, Na<sup>+</sup>. En cours d'entreposage, les rayonnements générés *in situ* par la décroissance radioactive du tritium (voir encadré 2) induisent des phénomènes de radiolyse, et en conséquence, la formation d'espèces réactives. Pour améliorer la description des phénomènes et mécanismes à l'œuvre dans ces systèmes, une stratégie couplant des études expérimentales sous atmosphère tritium et sous irradiations externes à des modélisations atomistiques est déployée. Ces études sont menées au sein d'une collaboration entre le CEA Valduc et le laboratoire Chrono-Environnement à l'Université de Bourgogne Franche-Comté.

#### Approche expérimentale

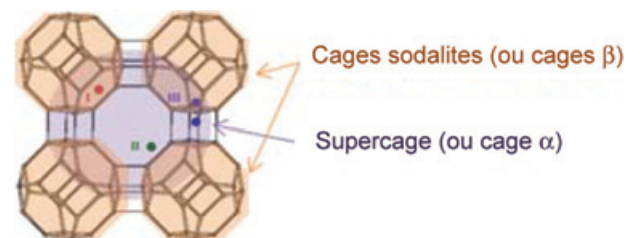
Depuis 2013, une étude expérimentale sous atmosphère tritium a été mise en place au CEA Valduc sur des réservoirs en entreposage en boîte à gants [2]. Les réservoirs contenant de la zéolithe sont chargés en eau d'activité volumique égale à 750 ou 1 620 Ci/L, à des taux de chargement compris entre 4 et 19 % massique, 19 % correspondant à la saturation en eau de la zéolithe 4A (Z4A). Au moment de leur mise en œuvre, les réservoirs en entreposage contiennent un ciel gazeux inerte : 400 mbar d'argon. Pour l'ensemble des

réservoirs, l'évolution de la composition du ciel gazeux est suivie périodiquement par analyse en spectrométrie de masse (analyse de T<sub>2</sub>, DT, D<sub>2</sub>, HD, H<sub>2</sub>, HT, <sup>3</sup>He, <sup>4</sup>He, N<sub>2</sub> + CO, O<sub>2</sub>, Ar, CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, CT<sub>4</sub>). Les productions de dihydrogène et de dioxygène pour les réservoirs chargés entre 4 et 14 % sont reportées dans la figure 1. À ce jour, les réservoirs chargés à 19 % ont un

#### Encadré 1

##### Zéolithe Linde Type A (LTA) [1]

Au sein de la structure zéolithique LTA, les sites cationiques se localisent sur les positions I, II et III entre la supercage et les cages sodalites. Dans le cas de la zéolithe 4A, l'unité cellulaire (UC) est composée de 96 Si, 96 Al, 384 O et 96 Na. 64 cations Na<sup>+</sup> sont localisés en site I, 24 en site II et 8 en site III.



#### Encadré 2

##### Le tritium <sup>3</sup>H

Le tritium est un isotope radioactif de l'hydrogène. Il se désintègre en noyau d'hélium 3 (<sup>3</sup>He) en émettant une particule bêta ( $_{-1}^0\beta$ ) de faible énergie (en moyenne 5,7 keV) avec une demi-vie de 12,32 ans. Son activité massique est de l'ordre de 9 621 Ci/g, soit  $3,56 \times 10^{14}$  Bq/g.

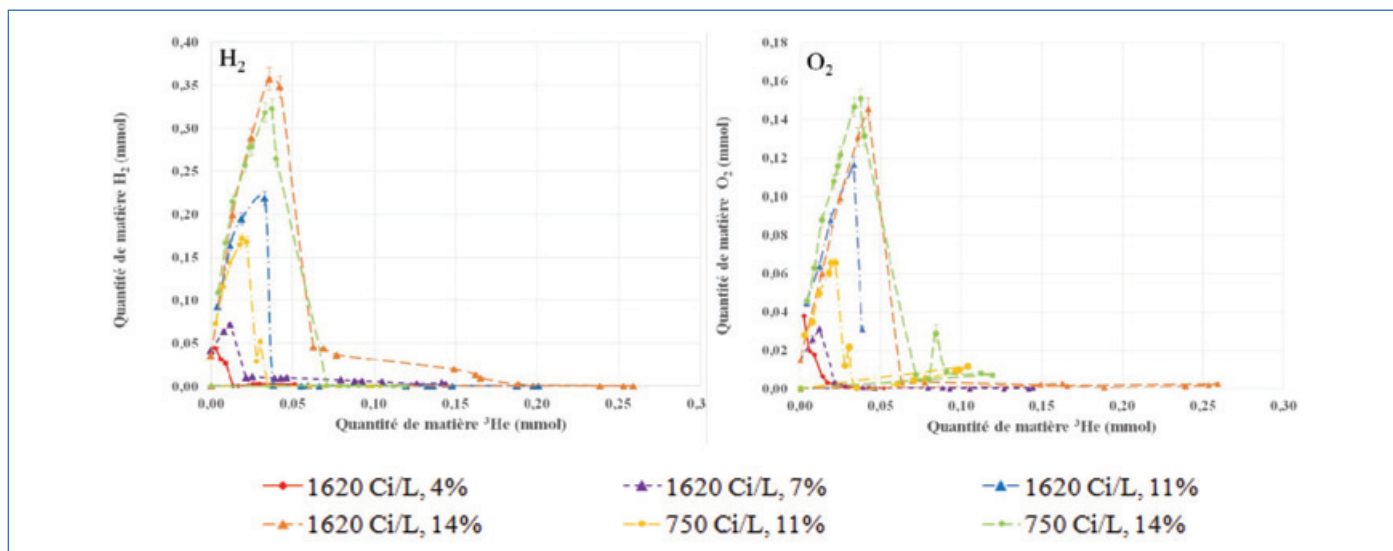


Figure 1 - Évolution des quantités de matière H<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> pour les réservoirs chargés à 4, 7, 11 et 14 % en entreposage en boîte à gants.

comportement asymptotique de production de H<sub>2</sub> et O<sub>2</sub>, similaire à celui de la radiolyse de l'eau libre. Par souci de lisibilité, ces résultats ne sont pas représentés sur le graphique. L'ensemble des résultats est représenté en fonction des quantités de matière en hélium 3 analysées. Cette quantité sont utilisée comme traceur du vieillissement de la zéolithe sous rayonnement β ; elle est directement corrélée à la dose reçue par la zéolithe au sein du réservoir. Elle permet également, par le suivi de son évolution, d'avoir l'assurance de la parfaite étanchéité des réservoirs tout au long du processus. En conséquence des phénomènes de radiolyse, la production de dihydrogène est mise en évidence dans l'ensemble des réservoirs, quel que soit le taux de chargement de la zéolithe. De manière générale, l'analyse des gaz produits lors de la radiolyse de l'eau adsorbée dans les Z4A a mis en évidence une fonction essentielle des zéolithes : elles favorisent le dégagement initial de dihydrogène par rapport à la radiolyse de l'eau libre.

En parallèle, dans la majorité des réservoirs, cette production s'accompagne d'un dégagement de dioxygène. Pour ces réservoirs, le rapport H<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> tend vers 2 après plusieurs semaines de radiolyse.

La radiolyse de l'eau pure H<sub>2</sub>O laisse attendre un rapport H<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> égal à 2, si la décomposition de l'eau est stœchiométrique. Les différences initiales peuvent être observées et associées éventuellement à la formation de groupements silanol ou à un retard de diffusion du dioxygène (par stabilisation des molécules de dioxygène sur les cations sodium), qui augmentent la valeur de ce rapport.

Dans les réservoirs chargés de 4 à 14 %, une diminution des quantités de matières en phase gaz de H<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> est observée et attribuée à une recombinaison entre ces deux molécules, suivant la réaction  $H_2 + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow H_2O$ . Moins le réservoir est chargé en eau, plus cette recombinaison intervient tôt. Il est à noter qu'une fois initiée, la recombinaison ne se réalise pas instantanément, plusieurs jours pouvant être nécessaires avant recombinaison totale des quantités de matières de H<sub>2</sub> et O<sub>2</sub> en phase gaz.

Après recombinaison, les phénomènes de production de H<sub>2</sub> et O<sub>2</sub>, libérés dans la phase gaz, ne se poursuivent pas.

D'après ces résultats, les phénomènes observés au cours de l'entreposage de l'eau tritiée sont similaires quelle que soit l'activité volumique de l'eau considérée.

Compte tenu des contraintes fortes de radioprotection liées à la manipulation contaminante d'eau tritiée sous forme liquide et d'activité volumique élevée, les durées d'entreposage nécessaires à la réalisation de telles expériences sont relativement longues pour atteindre une décroissance importante de l'activité. Afin de répondre à cette problématique, des études sous irradiations externes ont été mises en place en complément des manipulations sous tritium (irradiations externes réalisées aux centres CEA de Saclay et Marcoule). Celles-ci permettent de simuler les phénomènes générés sous rayonnement ionisant sans les contraintes induites par la mise en œuvre de produits radioactifs. Elles permettent également d'atteindre dans des délais raisonnables des doses totales équivalentes à celles déposées dans des systèmes au cours de plusieurs années d'entreposage. La limite de ces études reste le fait que les débits de dose se trouvent être souvent plus importants, jouant ainsi un rôle sur les concentrations locales en espèces réactives. C'est un paramètre qu'il faut prendre soin de surveiller. Des irradiations électroniques (e<sup>-</sup> accélérés de 10 MeV) ont été utilisées afin de confirmer la stabilité de la structure zéolithique sous irradiations pour des doses allant jusqu'à 1 700 kGy. Des irradiations γ (de 662 keV, <sup>137</sup>Cs, et de 1 333 et 1 173 keV, <sup>60</sup>Co) ont été réalisées afin de simuler les phénomènes induits à plus faible dose (phénomènes de radiolyse et de recombinaison). En comparant les résultats obtenus sous <sup>137</sup>Cs et <sup>60</sup>Co, il apparaît que sous irradiations γ, les valeurs des rendements radiolytiques de production de dihydrogène G(H<sub>2</sub>) sont du même ordre de grandeur (pour des débits de doses similaires). En comparant les systèmes exposés aux rayonnements β<sup>-</sup> du tritium ou aux rayonnements γ, les rendements radiolytiques sont très similaires. Les phénomènes engendrés sous irradiations γ sont donc représentatifs de ceux observés lors de l'entreposage à long terme d'eau tritiée.

Sur la figure 2, les rendements radiolytiques apparents, calculés en fonction de l'énergie reçue par l'ensemble du système eau + zéolithe, sont représentés en fonction du taux de chargement en eau pour des zéolithes exposées aux rayonnements γ. Un maximum de dégagement de dihydrogène apparaît pour un taux compris entre 11 et 13 %, ce qui correspond à la configuration pour laquelle le maximum de couverture des surfaces internes de la zéolithe est atteint (cages β saturées et cages α tapissées par les molécules



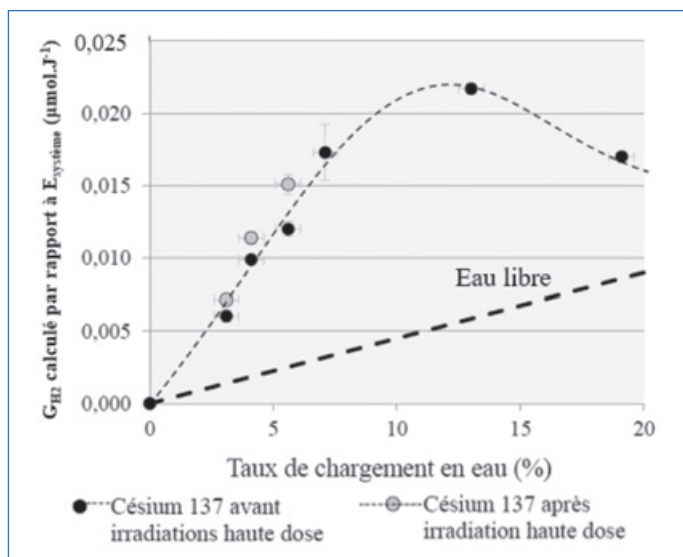


Figure 2 -  $G(H_2)$  apparentes calculées par rapport à l'énergie reçue par le système en fonction du taux de chargement massique [3]. Le rendement radiolytique de l'eau libre est rappelé par une ligne en pointillés.

d'eau – encadré 1). L'efficacité des transferts d'énergie de la matrice à l'eau serait ainsi maximale à ces taux de chargement, ce qui permettrait d'expliquer le rôle catalytique de la Z4A sur la décomposition de l'eau. En effet, la rupture de la liaison covalente H-OH serait facilitée par la formation de liaison hydrogène entre les molécules d'eau et la structure zéolithique. La décomposition de l'eau adsorbée serait ainsi favorisée et induirait une concentration importante en produits primaires de radiolyse, ce qui augmenterait la quantité de produits stables formés.

D'après les résultats expérimentaux, le phénomène de recombinaison, observé pour les faibles taux de chargement en eau, pourrait s'expliquer par la stabilisation des radicaux hydroxyle sur les sites d'adsorption disponibles dans la Z4A, et par la diffusion ralentie des espèces réactives associée à l'immobilisation de l'eau porale.

### Approche par la simulation numérique

Dans le but de mieux comprendre les résultats expérimentaux observés lors de la radiolyse et de la recombinaison de l'eau sous rayonnements ( $\beta$  ou  $\gamma$ ), une étude est conduite en collaboration avec le laboratoire Chrono-Environnement de l'Université de Bourgogne Franche-Comté. Des simulations numériques par méthodes statiques (Monte Carlo, DFT) et dynamique (AIMD) – voir encadré 3 – permettent dans un premier temps de modéliser la localisation des espèces radiolytiques au sein de la structure zéolithique, et dans un second temps quantifieraient leur réactivité.

L'optimisation de la structure de la Z4A a été réalisée en s'appuyant sur des données issues de la bibliographie, et notamment grâce à la base de données de l'IZA (Association Internationale de la Zéolithe) qui regroupe l'ensemble des structures et des modèles numériques des zéolithes. La succession de trois étapes d'optimisation avec des degrés de liberté et des critères de convergence différents est nécessaire pour minimiser l'énergie électronique de la zéolithe compte tenu de la taille importante de la maille unitaire et donc du nombre de degrés de liberté associé au système étudié.

La figure 3 représente la structure de la Z4A après optimisation. À titre de comparaison, les paramètres de maille connus

dans la littérature sont  $a = b = c = 24,555 \text{ \AA}$  et  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$  [5]. Les longueurs et les angles de liaison sont mesurés pour la structure optimisée. Les variations, entre parenthèses, sont calculées par comparaison des résultats obtenus avec ceux issus de la bibliographie [6]. Au sein de la structure, les cations compensateurs de charge peuvent avoir trois positions nommées sur la figure Na(1), Na(2) et Na(3).

Afin de valider la structure préalablement optimisée par DFT, des isothermes d'adsorption d'eau sont calculées par la méthode Monte Carlo (champs de force CLAY et TIP5P). Ces isothermes sont réalisées pour des pressions comprises entre  $10^{-5}$  et 3 kPa, à  $T = 298 \text{ K}$ .

Sur la figure 4, les résultats numériques (en rouge) sont confrontés à ceux obtenus expérimentalement pour la Z4A pure (sans liant, en bleu) et la Z4A expérimentale (commerciale avec liant, en noir). Les différents régimes d'adsorption sont bien modélisés numériquement, la maille optimisée peut être validée qualitativement.

Les études d'adsorption de chaque molécule ( $H_2O$ ,  $H_2$  ou  $O_2$ ) ont été conduites par DFT en statique puis en dynamique AIMD (code VASP). Afin de réduire les durées de calculs AIMD, la maille de substitution ZK4 a été utilisée à la place de la

#### Encadré 3

##### Simulations numériques : méthodes statiques et dynamiques

###### • Méthode Monte Carlo

Méthode statistique basée sur des tirages aléatoires de configurations atomiques, afin de ne retenir que les configurations présentant un minimum d'énergie et de leur associer une probabilité permettant de pondérer leur représentativité. C'est l'algorithme de Metropolis qui effectue de façon préférentielle un échantillonnage dans des configurations qui ont les probabilités les plus significatives. Cet algorithme utilise les chaînes de Markov qui permettent de conserver la configuration la plus stable à chaque tirage. À travers cette méthode de modélisation classique, les interactions intra- et intermoléculaires sont prises en compte par l'utilisation de champs de forces. Ceux-ci permettent de décrire les forces élastiques et harmoniques par une fonction d'énergie potentielle.

###### • Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (« density functional theory », DFT) permet de remplacer la fonction d'onde multi-électronique des méthodes traditionnelles telles que Hartree-Fock par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multi-électronique dépend de  $3N$  variables (où  $N$  est le nombre total de particules du système), la densité est seulement fonction de trois variables de position. La DFT est une méthode de calcul quantique qui permet ainsi l'étude de la structure électronique des systèmes de tailles très variées, allant de quelques atomes à plusieurs centaines. Elle est largement appliquée à l'étude statique des molécules gazeuses piégées dans la Z4A, améliorant notre compréhension de l'origine microscopique de leur piégeage (calculs effectués au Mesocentre de Calcul de l'Université de Franche-Comté, Besançon).

###### • Dynamique moléculaire ab initio (AIMD)

Une étape supplémentaire est franchie, en envisageant cette fois la dynamique de ces espèces au sein des matériaux poreux, c'est-à-dire en introduisant la température de mise en œuvre des entrepôts. Cette méthode mixte permet de traiter les mouvements des électrons de manière quantique et ceux de leurs noyaux classiquement. Des capacités de calcul encore bien supérieures sont nécessaires, ainsi que la réduction de la maille (calculs AIMD effectués au Très Grand Centre de Calcul (TGCC), allocation GENCI, sur la maille réduite ZK4).

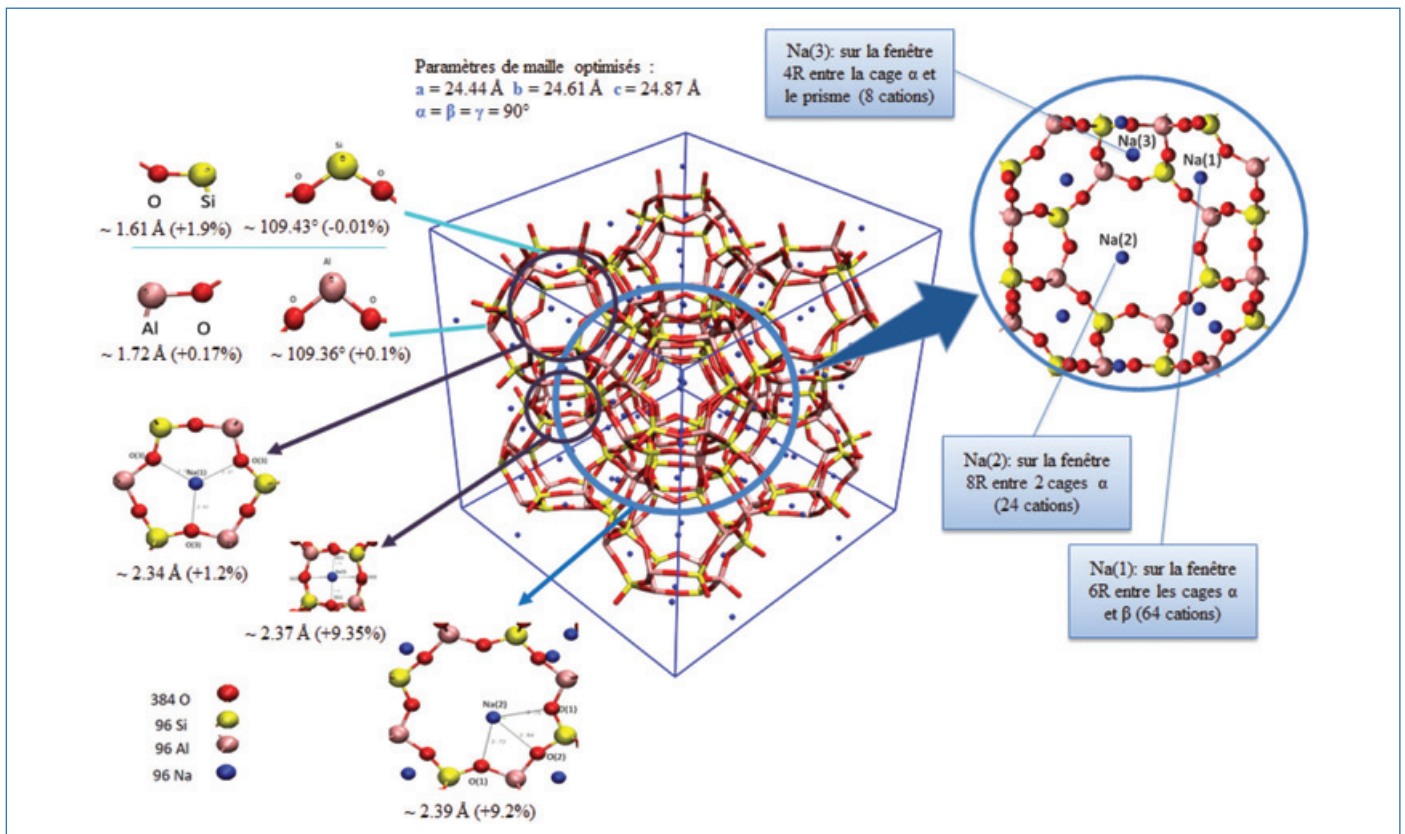


Figure 3 - Optimisation de la structure et du positionnement des cations  $\text{Na}^+$  [4].

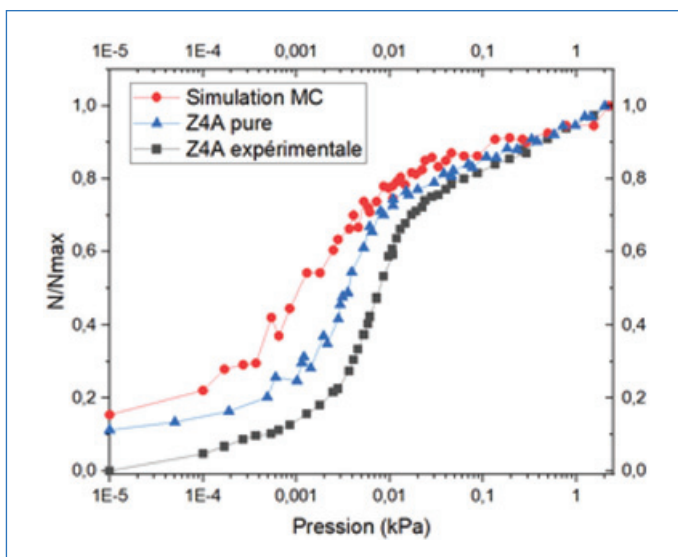


Figure 4 - Comparaison des isothermes calculées numériquement et des isothermes expérimentales.

Z4A [7]. En DFT, des énergies d'adsorption similaires sont calculées pour les deux mailles, validant ainsi l'utilisation de la ZK4.

Les molécules d'eau sont fortement adsorbées au sein de la structure sur quatre sites préférentiels. En plus des interactions fortes avec la structure zéolithique (cations et oxygènes de la maille), les molécules se réorientent pour former des liaisons hydrogène entre elles (figure 5). Les calculs AIMD montrent que les molécules d'eau restent très stables autour de leur position optimisée.

Les études d'adsorption et de co-adsorption des molécules  $\text{O}_2$  et  $\text{H}_2$  (figure 6) montrent que  $\text{O}_2$  est fortement stabilisé au sein de la maille, mais cependant moins que  $\text{H}_2\text{O}$ . En AIMD,

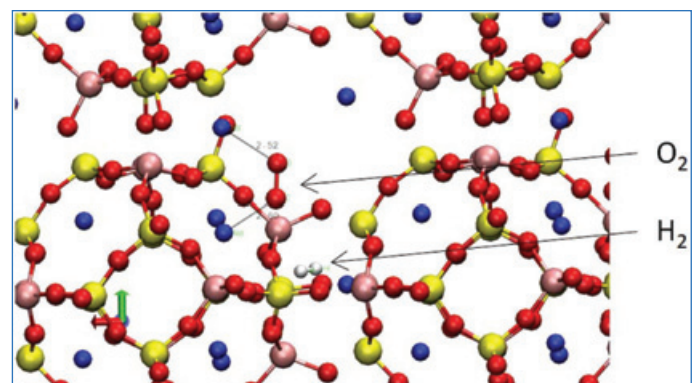


Figure 5 - Adsorption de  $\text{H}_2$  et  $\text{O}_2$  sein de la ZK4.

Site d'adsorption	$E_{\text{ads}}$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )
Dans la cage $\beta$ , à proximité de Na(1)	- 99,5
À proximité de Na(2)	- 97,32
Dans la cage $\alpha$ , à proximité de Na(3)	- 88,73
Dans la cage $\alpha$ (bulk)	- 59,4

Figure 6 - Adsorption de  $\text{H}_2\text{O}$  au sein de la Z4A : réorientation des molécules et calcul des énergies d'adsorption associées.

$\text{O}_2$  reste stable autour de sa position optimisée entre les cations Na(1) et Na(3) ( $E_{\text{ads}} = -31,9 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Son énergie d'adsorption étant plus faible que celle de l'eau,  $\text{O}_2$  se trouve stabilisé plus ou moins fortement en fonction du taux de chargement massique. Cette stabilisation pourrait s'avérer

être une étape initiale essentielle conduisant à la réaction de recombinaison. À saturation, l'hypothèse est que la molécule de O<sub>2</sub> serait moins stabilisée et la réaction ne serait alors pas favorisée.

A contrario, H<sub>2</sub>, dont l'énergie d'adsorption est très faible, diffuse quasi librement au sein de la structure, puisque très sensible à l'agitation thermique à 298 °C.

### Du numérique à l'expérimental : vers une compréhension du mécanisme de recombinaison

Les calculs numériques prédisent une forte stabilisation de H<sub>2</sub>O par les cations Na<sup>+</sup> de la structure. La plus forte interaction est obtenue pour 96 H<sub>2</sub>O UC<sup>-1</sup> (pour 96 Na<sup>+</sup> UC<sup>-1</sup>; UC : « unit cell »), ce qui représente macroscopiquement un taux de chargement massique d'environ 12,7 %. Numériquement et expérimentalement, nous avons également montré qu'il existe une forte corrélation entre le nombre de H<sub>2</sub>O et leur réactivité, le maximum de dégagement de H<sub>2</sub> étant mesuré expérimentalement à un taux compris entre 11 et 13 % (figure 2). Cette coïncidence n'est sûrement pas fortuite.

Par la suite, la résolution de la problématique de la recombinaison passera donc par l'étude de la réactivité des molécules adsorbées – par recherche du chemin de réaction, en utilisant les méthodes de la chimie quantique : GAUSSIAN – ou par l'étude de la dynamique des mélanges gazeux dans la zéolithe et dans son environnement proche, en fonction de son hydratation – en définissant les probabilités de rencontre, par utilisation des méthodes de cinétique Monte Carlo.

[1] D.W. Breck *et al.*, Crystalline zeolites. I. The properties of a new synthetic zeolite, type A, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, p. 5963-72.

[2] L. Frances *et al.*, Self-radiolysis of tritiated water stored in zeolites 4A: production and behavior of H<sub>2</sub> and O<sub>2</sub>, *J. Phys. Chem. C*, **2015**, *119*, p. 28462-69.

[3] L. Frances *et al.*, Hydrogen radiolytic release from 4A zeolite/water systems under  $\gamma$ irradiations, *Rad. Phys. Chem.*, **2015**, *110*, p. 6-11.

[4] J. Randrianandraina *et al.*, Adsorption study of main gas products from water radiolysis on 4A zeolite, by numerical simulations, *Fusion Sci. Technol.*, **2021**, *77*, p. 19-25.

[5] D.A. Faux *et al.*, Molecular dynamics studies of hydrated and dehydrated N<sup>+</sup> zeolite A4, *J. Phys. Chem. B*, **1997**, *101*, p. 1762-68.

[6] M.G. Martin, MCCCSTowhee: a tool for Monte Carlo molecular simulation, *Mol. Simulat.*, **2013**, *39*, p. 1212-22.

[7] K. Yoshida *et al.*, Atomic sites and stability of Cs<sup>+</sup> captured within zeolitic nanocavities, *Sci. Rep.*, **2013**, *3*, 2457.

**Caroline CHAMBELLAND**\*<sup>1</sup>, ingénieure, **Manuel GRIVET**\*<sup>2</sup>, maître de conférences, **Joharimanitra RANDRIANANDRAINA**<sup>2</sup>, doctorant, **Christophe RAMSEYER**<sup>2</sup>, professeur, **Jean-Emmanuel GRÖETZ**<sup>2</sup>, maître de conférences, **Didier DUCRET**<sup>1</sup>, ingénieur, **Bruno CARDEVY**<sup>2</sup>, maître de conférences, et **Freddy TORREALBA ANZOLA**<sup>2</sup>, ingénieur de recherche.

\*Caroline.CHAMBELLAND@cea.fr

<sup>1</sup>CEA, Centre d'études de Valduc, 21120 Is-sur-Tille.

<sup>2</sup>Laboratoire Chrono-Environnement, UMR 6249, Université Bourgogne Franche-Comté.

## TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS ILLUSTRÉS

En 1869, Dmitri Mendeleïev pose les premiers concepts du tableau périodique des éléments, l'alphabet du chimiste. Près de 150 ans de recherche seront nécessaires pour confirmer l'existence des 118 atomes qui le constituent. Associés en une infinité d'assemblages par la nature et le chimiste, ces atomes sont à la base des innovations et des objets de notre quotidien. Derrière ce tableau se cache une modernité que l'on prend plaisir à (re)découvrir.

**LÉGENDE**

- HALOGÈNES
- MÉTAUX ALCALINO-TERREUX
- ACTINIDES
- GAZ NOBLES
- MÉTAUX DE TRANSITION
- AUTRES
- MÉTAUX ALCALINS
- LANTHANIDES

Les cases sans illustration correspondent aux atomes artificiels

Numéro atomique    29    63.55    Masse molaire (g/mol)

**Cu**

Symbole chimique

Nom

CUivre

**LANTHANIDES**

**ACTINIDES**

Pour en savoir plus, [lelementarium.fr](http://lelementarium.fr)

**FRANCE CHIMIE**
**#GracealaChimie**
**#AnneedelaChimie**
Société Chimique de France  
Le réseau des chimistes

### Radiolysis of ionic liquids and molten salts

#### Challenges and successes in the energy domain

**Abstract** Ionic liquids have important potential applications in the recycling of used nuclear fuel, and as battery electrolytes, lubricants and ion thruster fuel in spacecraft. Being comprised entirely of charged species, ionic liquids and molten salts have dramatically different properties than those of conventional molecular liquids. They provide new and unusual environments to test our understanding of physical chemistry phenomena. These unusual properties influence physical and dynamical processes that determine the stability and lifetimes of reactive intermediates and thereby affect the courses of reactions and product distributions that have consequences in multiple areas of primary and applied radiation chemistry. In addition, molten salts are proposed as liquid fuel in a new generation of molten salt nuclear reactors with operational and safety advantages over present systems. In both cases, understanding the effects of radiation exposure (radiolysis) is essential to reliable use in sustainable energy applications.

**Keywords** Ionic liquids, molten salts, radiolysis, radiation chemistry.

#### Résumé La radiolyse des liquides ioniques et des sels fondus : défis et réussites dans le domaine de l'énergie

Les liquides ioniques sont des sels qui fondent en-dessous de 100 °C. Comme les sels fondus (qui fondent à haute température), ils sont composés d'anions et de cations. Ils ont d'importantes applications potentielles dans le recyclage du combustible nucléaire, comme électrolytes de batterie, lubrifiants et carburants pour propulseurs d'ions dans les engins spatiaux. Leurs propriétés sont radicalement différentes de celles des liquides moléculaires conventionnels et ils fournissent des environnements nouveaux et inhabituels pour tester notre compréhension des phénomènes de physico-chimiques. Ces propriétés inhabituelles influencent les processus physiques et dynamiques qui déterminent la stabilité et la durée de vie des intermédiaires réactifs et affectent ainsi le cours des réactions et la distribution des produits. Ceci a des conséquences dans de multiples domaines allant des processus fondamentaux de la chimie sous rayonnement aux applications. En effet, les sels fondus pourraient être des combustibles liquides dans une nouvelle génération de réacteurs nucléaires. Ainsi, la compréhension des effets des rayonnements sur ces sels (la radiolyse) est essentielle pour une utilisation contrôlée dans des applications énergétiques toujours plus durables.

**Mots-clés** Liquides ioniques, sels fondus, radiolyse, chimie sous rayonnements.

#### Ionic liquids and their significance in the energy domain

The last two decades have seen an enormous growth in interest and research in ionic liquids (ILs), which are generally defined as salts that melt below 100 °C. The materials we call ionic liquids usually consist of organic cations and inorganic or organic anions (a variety of representative cations and anions is depicted in *figure 1*), while molten salts are less complex and typically made from inorganic cations and monoatomic (halide, oxide, sulfide) or complex (nitrate, carbonate, sulfate) anions. Nevertheless, they are overlapping parts of the same continuum and they share some common properties and behaviors.

Recently, molten salts have had their own resurgence in the areas of concentrating solar thermal power systems [1] and molten salt nuclear reactors, where molten salt is both the heat transfer fluid and the medium containing the nuclear fuel [2]. In both the solar and nuclear applications, molten salts are attractive because of their high volumetric heat capacities and high boiling points, which allow very high operating temperatures (550-750 °C) that lead to higher thermodynamic efficiency (compared to water-cooled nuclear reactors, for example) while maintaining the significant safety advantage of operating near atmospheric pressure.



Figure 1 - Representative ionic liquid cations (blue) and anions (red). Top from left: imidazolium ( $C_n C_m im^+$ ), pyridinium ( $C_n py^+$ ), pyrrolidinium ( $C_n C_m pyr^+$ ), bis(trifluoromethylsulfonamide) ( $NTf_2^-$ ). Bottom from left: quaternary ammonium ( $N_{nopq}^+$ ), tertiary sulfonium ( $S_{nop}^+$ ), quaternary phosphonium ( $P_{nopq}^+$ ), dicyanamide ( $DCA^-$ ), tetrafluoroborate ( $BF_4^-$ ). Subscripts m, n, o, p, and q represent the lengths of hydrocarbon side chains. Adapted from [35] with permission from The Royal Society of Chemistry.

In this article, we examine the behavior of ionic liquids and molten salts exposed to ionizing radiation in some of their important applications. Ionic liquids are subjected to irradiation when they are used in separations systems for recycling spent nuclear fuel and in spacecraft where they are used as battery electrolytes, lubricants and ionic thruster propellants. Molten salts are irradiated in molten salt reactors and in pyroprocessing baths. Radiolysis is also a good way to mimic material degradation from aging and overstressing

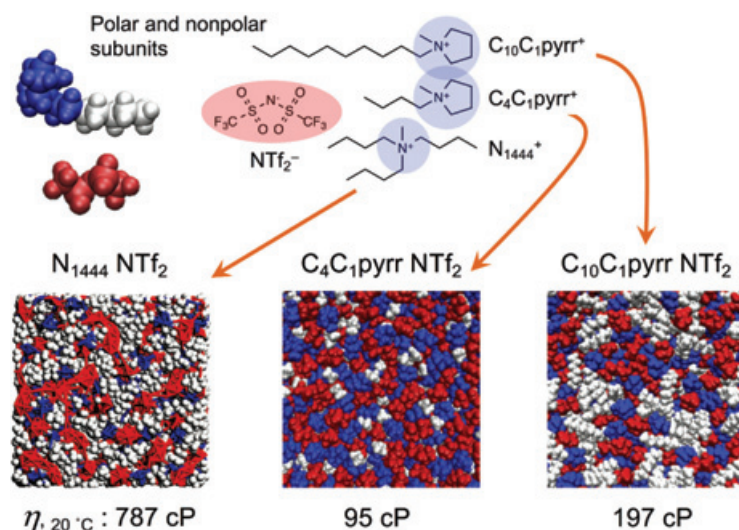
electrochemical systems such as ionic liquid batteries and supercapacitors because degradation and ageing are due mostly to oxidation and involve similar mechanisms to radiolysis [3].

### Distinguishing characteristics of ILs and their radiation chemistry

Ionic liquids derive their interesting and useful properties from their composition, starting with the fact that even in “pure” form they are binary mixtures of cations and anions. Since they are Coulombic fluids, electrostatic attractions keep their vapor pressures low and their boiling points high. Combined with their low melting points, and the tendency of many ILs to deeply supercool, their generally high boiling points mean that ILs are liquid over very wide temperature ranges, which is an advantage for their use as electrolytes, lubricants and functional fluids for example.

Over almost two decades, molecular dynamics (MD) simulations [4-7], in conjunction with experimental probes of IL structure (X-ray and neutron scattering, multidimensional NMR, Raman spectroscopy and atomic force microscopy) have enabled us to understand how the structures of anions, cations and their functional groups contribute to the observable macroscopic physical properties of ILs (viscosity, conductivity, phase behavior) and how they interact with solutes, cosolvents and air, liquid and solid interfaces [8]. *Figure 2* presents snapshots from MD simulations showing how minor changes in the structure of quaternary ammonium cations, combined with the same anion, result in ILs with significantly different structure and behavior. In the center, the simulation of 1-butyl-1-methylpyrrolidinium NTf<sub>2</sub> is dominated by alternating cationic head groups (blue) and NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> anions, with the nonpolar butyl side chains interspersed randomly among them. On the right, increasing the side chain by six carbons makes them long enough to aggregate, resulting in molecular-scale rearrangement into domains of polar (blue-red clusters of ions) and nonpolar phases (white hydrocarbon clusters). Since the polar and nonpolar components are covalently linked, the domains are forced to intertwine. Because of the Coulombic interactions, it is energetically unfavorable for ions to enter the nonpolar phase or for hydrocarbon tails to enter the polar phase. This lowers the diffusion rate of the ions because the dimensionality of the polar network is decreased, restricting the directions available for the ions to move along. Consequently, the viscosity of C<sub>10</sub>C<sub>1</sub>pyrr NTf<sub>2</sub> at 20 °C is over double that of C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>pyrr NTf<sub>2</sub>. N<sub>1444</sub> NTf<sub>2</sub> contains almost the same number of CH<sub>2</sub> groups as C<sub>10</sub>C<sub>1</sub>pyrr NTf<sub>2</sub>, but they are arranged differently around the quaternary ammonium center. As a result, the polar domains are extended into narrow channels, and the viscosity is increased again fourfold.

The remarkable and tunable molecular-scale structure of ILs has consequences for the behavior of solutes, whether they are stable molecules or radical transient species produced by radiolysis. While the diffusion behavior of large molecules is controlled by the viscosity of the IL, the diffusion of molecules that are small compared to the ions of the IL is fast if they are uncharged but slow if they are charged [12]. MD simulations have shown that the local mobility in nonpolar regions is higher than in adjacent polar regions with higher friction, leading to dynamical heterogeneity within ILs on the molecular scale [13-15]. These unique and intriguing



*Figure 2* - Structures of three ionic liquids obtained from molecular dynamics simulations, with their viscosities at 20 °C. Cationic head groups are depicted in blue and nonpolar hydrocarbon side chains in white. NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> anions are depicted in red. N<sub>1444</sub> NTf<sub>2</sub> simulation adapted with permission from [9]. © 2010 American Chemical Society. Space filling ion depictions adapted with permission from [10]. © 2013 American Chemical Society. C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>pyrr NTf<sub>2</sub> and C<sub>10</sub>C<sub>1</sub>pyrr NTf<sub>2</sub> simulations courtesy of Jeevapani Hettige and Claudio Margulis, generated from simulations reported in [11].

dynamical properties of ILs have consequences for chemical reactivity that can be applied to control reaction chemistry and the performance of ILs in practical applications. In particular, the slow and heterogeneous dynamics of ILs, due to their higher viscosities and complex structure, can provide insights into fundamental processes of radiolysis that are very difficult to obtain from conventional molecular liquids.

### Early processes in ionic liquid radiolysis

The radiation chemistry of water has been studied for over a century, but important details about it continue to be revealed. Compared to water's simple elemental and structural composition (H<sub>2</sub>O), ionic liquids are much more complex. Therefore, it helps to divide the radiolysis process and subsequent physics and chemistry into steps, and to treat the IL generically until specifics need to be addressed.

*Figure 3* (p. 108) depicts the physical step of the radiolysis mechanism in ILs, while *figures 4* and *5* (p. 108-109) depict the early chemical steps (up to 10 ns).

At the beginning, ionizing radiation produces three species (*figure 3*). The incident radiation transfers enough energy to eject an electron from a component of the IL. The electron thus liberated is “excess” with respect to the solvent, in that it is in addition to the local solvent's normal complement of electrons. When it comes to kinetic rest it is called a “pre-solvated” electron (e<sub>ps</sub><sup>-</sup>), because the solvent still has to reorganize in multiple dynamical steps in response to the sudden appearance of the electron, eventually reaching a “solvated” state, (e<sub>s</sub><sup>-</sup>). The solvation process localizes the excess electron and reduces its potential energy. This has consequences for its reactivity that will be described below.

The electron vacancy left behind during the ionization event is called a “hole”. The question of whether holes also begin in pre-solvated states and become stabilized by solvation/localization (depicted in *figure 3* as a red hole going to brown) is a matter of active debate and research. In addition to electrons and holes, excited states are generated by direct energy transfer from the radiation. Excited states can

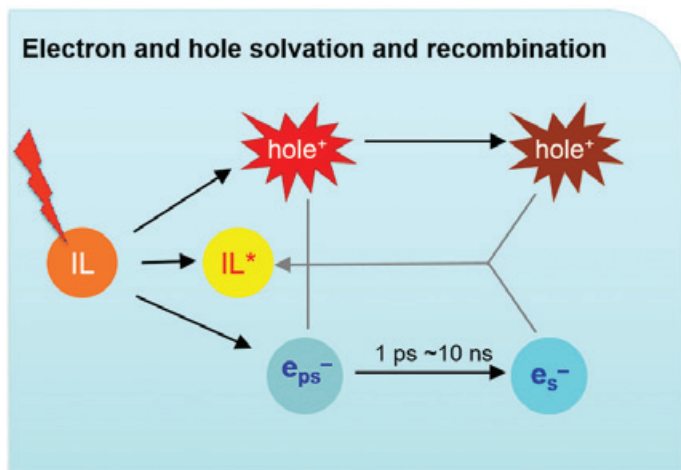


Figure 3 - Early radiolysis processes in ionic liquids. In figures 3-5, "IL" can represent the ionic liquid as a whole.

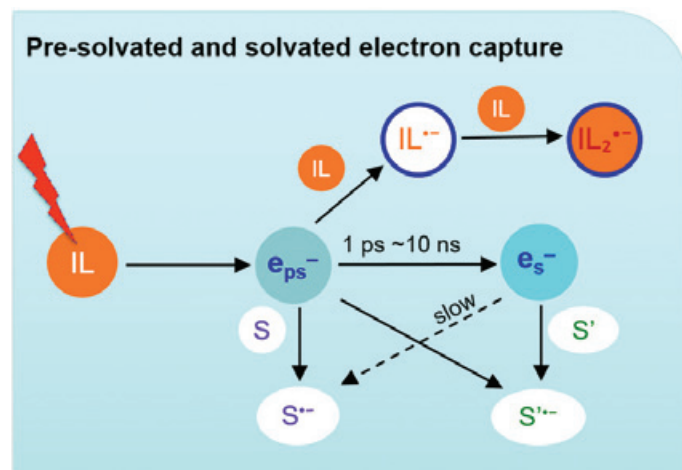


Figure 4 - Reactions of excess electrons in ionic liquids. Electron solvation and scavenging processes compete and produce distributions of products. In some ILs, the excess electron reacts with one of the ions to produce radicals that induce further chemistry.

also be generated by electron-hole recombination. In the radiolysis of neutral molecular solvents, coulombic attraction (attenuated by the dielectric response of the medium) promotes recombination of the ions formed by radiolysis. In ILs, the high density of charges screens the electron and hole (which could be neutral radical or a dication), and recombination occurs by random diffusion. Consequently, a significant fraction of initially-formed electrons and holes avoid recombination and participate in chemical reactivity (below).

### Excess electron reactivity in ILs

The reactivity patterns of excess electrons in ILs are given in figure 4. They depart significantly from those of molecular solvents in two important respects. The first is that pre-solvated electron reactivity plays a larger role in ILs than in conventional solvents, and the second is that diffusive solvated electron reactions are generally slower than one would expect at first glance. Figure 4 shows the competition between the solvation process and pre-solvated electron scavenging. At room temperature, the solvation dynamics of molecular solvents is very fast, leaving only a narrow time window for scavenging before the electrons convert to the less reactive solvated form. In water, solvation occurs in less than a picosecond, while in alcohols it takes only a few picoseconds, e.g., 5.4 ps in methanol and 6.9 ps in ethanol [16]. On the other hand, solvation times in ILs can be 100 to 1 000 times longer, because of the slow dynamics described above [17-19]. When the electrons remain in the pre-solvated state for that long, their higher mobility and chemical potential provides greater opportunity for them to react with scavengers (S or S') to give product distributions and yields that are different from solvated electrons. It is important to consider pre-solvated reactivity when accounting for electron products, otherwise the reaction mechanisms inferred from product distributions could be invalid [20].

Detailed investigations of the electron solvation process in  $C_4C_1\text{pyrr NTf}_2$  revealed two discrete steps: a sub-15 ps component that may be related to a quasi-free electron [21], and a slower, final step ( $\sim 270$  ns average) corresponding to localized but not fully solvated electrons [22]. Direct comparison of the electron solvation dynamics and scavenging kinetics showed that electron scavenging is gated by the solvation process and that each step is associated

with a reaction radius. The apparent rate of a given step was equivalent to the rate of that solvation process and did not change with scavenger concentration, but the amplitude of the scavenging increased as the probability of finding a scavenger within the reaction radius increased. The higher viscosity and slower dynamics of this IL revealed aspects of pre-solvated (often called "dry" in the literature) electron scavenging that were not apparent from many years of studying dry electron reactions in conventional solvents, in particular the important fact that multiple steps can be involved. Actually, using recently-installed near infrared optical fiber single-shot capabilities at the BNL Laser-Electron Accelerator Facility, we are currently able to explore these processes in much more viscous ILs than it was possible before [23].

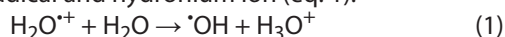
Once the electron becomes solvated in an IL, the nature of its reactivity changes dramatically. Solvated electrons are strongly reducing chemical species, and their reactions with common molecular scavengers in conventional solvents are generally very fast, with second-order rate constants on the order of  $\sim 5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . When they were first measured [24], it was a surprise to learn that diffusion-controlled electron scavenging rate constants in ILs are only on the order of  $(1-5) \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  (depending on the IL), about 100 times slower. As quantum particles, excess electrons diffuse very rapidly in conventional solvents, but in ILs the fact that they are charged means that their motion is coupled to the constituent ions of the IL. In effect, their diffusional properties in ILs are similar to molecular anions, which have similar rate constants for bimolecular electron transfer reactions with the same substrates ( $\sim 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ). Knowing that this is the case is important for predicting and controlling radiolysis product yields in ILs.

In some ILs, the electron reacts quickly with one of the constituent ions, resulting in radical chemistry as depicted in the top part of figure 4. This is a dominant feature of the radiation chemistry of ILs with aromatic cations such as the imidazolium and pyridinium ions. In the imidazolium case, the electron induces a pyramidal distortion of the ring localized at the C-2 carbon between the two nitrogens. This rearrangement induces such radical character at C-2 that it attacks an adjacent imidazolium cation to form a covalent  $(C_nC_m\text{im})_2^{.+}$  dimer [25]. Continued irradiation of imidazolium

ILs leads to polymerization and degradation of the IL. Since imidazolium ILs have been proposed as microsatellite propellants [26], one wonders if this susceptibility to radiation-induced polymerization limits their tolerance to radiation exposure in space. Radiation stability can be increased by substituting a methyl group for the hydrogen at the C-2 position. On the other hand, pyridinium ions form relatively stable neutral radicals when they capture an electron because the electron is well delocalized, sometimes over two pyridinium rings in a charge-resonance state [27].

### Hole reactivity in ILs

The reactivity of radiolytically-produced holes in ILs is shown in figure 5. The transition from the instantaneously-formed hole depicted in red and the "relaxed" hole depicted in brown can represent two different processes. First, in analogy to the excess electron, the hole may become solvated as the surrounding medium reorganizes to the new distribution of charge. In the hole solvation process, bond lengths may change but bonds do not break. The second form of hole relaxation is fragmentation, where bonds are broken and new radical species are formed. Hole fragmentation is very common in liquid radiolysis. The most famous example is the fragmentation of the water cation by proton transfer to form hydroxyl radical and hydronium ion (eq. 1):



Because hydrogen bonding in water makes proton transfer so facile, the lifetime of the elusive water cation is very short and profiling its reactivity is thus very difficult. Progress has been made in recent years using indirect means that involve high concentrations of solutes (halides, mineral acids, DNA) to detect products produced through reactions with the water cation by measuring their excess yield over that produced by direct radiolysis of the solute [28].

Detecting holes and their fragmentation products in ILs by transient absorption spectroscopy is generally more difficult than for electrons and their products, because holes and their products seldom have distinctive absorption features in the UV-Vis-NIR region. Holes or oxidizing radiolysis products have been indirectly detected by the addition of aromatic hydrocarbons, such as pyrene, that have distinctive radical cation absorption features and form dimer radical cations

with characteristic charge-resonance absorption features (e.g., (Pyrene)<sub>2</sub><sup>•+</sup>) at higher aromatic concentrations [20]. Hole-induced fragmentation is a major source of IL radiation damage, leading to a wide array of radical species that depends on the composition of the IL.

Electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy, combined with <sup>1</sup>H-<sup>2</sup>H isotopic substitution, is ideally suited for identifying many types of radicals. The hole-driven radiation damage mechanisms of many families of ILs have been elucidated using EPR [29]. This wealth of mechanistic information has been useful in developing strategies to limit IL radiation damage. As with electron-driven IL damage, delocalization can stabilize excess charges so that they do not induce radical chemistry. For example, substitution of benzyl groups onto pyridinium, imidazolium and pyrrolidinium cations produced ILs that show strong aromatic dimer radical cation (Bz<sub>2</sub><sup>•+</sup>) charge resonance absorption bands when irradiated [27]. Benzylpyridinium cations are thus capable of stabilizing both holes and electrons. They could have future uses as stable redox intermediates for the study of electron transfer processes in ILs.

IL anions also play important roles in radiolytic hole chemistry. Halide anions tend to form high-melting salts, but pseudohalides such as thiocyanate (SCN<sup>-</sup>) and dicyanamide (N(CN)<sub>2</sub><sup>-</sup>) are the basis of many common and useful ILs due to their low melting points, low viscosities and high conductivities. When oxidized, halides and pseudohalides (X<sup>-</sup>) produce radicals (X<sup>•</sup>) that react with another halide or pseudohalide ion to form dimer radical anions (X<sub>2</sub><sup>•-</sup>) that delocalize the hole (eq. 2). Reactive halide dimer radical anions can disproportionate to produce trihalide anions (eq. 3), which are in equilibrium with the diatomic halogen and halide anion (eq. 4):



The hole chemistry of halide salts plays a critical role in the operation of dye-sensitized solar cells (DSSCs, also called Grätzel cells) [30]. These cells contain large concentrations of iodide anions, which are used to re-reduce the sensitizer dye molecules that were oxidized by excited-state electron transfer to the TiO<sub>2</sub> photoanode. Once the dye has transferred the hole to I<sup>-</sup>, reactions 2 and 3 occur, and the triiodide anion I<sub>3</sub><sup>-</sup> diffuses to the cathode, where it is reduced to 3I<sup>-</sup> to complete the electrical circuit. Ionic liquids are popular electrolytes for use in DSSCs because their volatility is low and their boiling points are high. Optimized electrolyte formulations typically contain a high proportion of iodide and triiodide ions, with the addition of other anions (SCN<sup>-</sup>, B(CN)<sub>4</sub><sup>-</sup>, NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>) to improve transport properties and a mixture of short-chain imidazolium cations to frustrate crystallization and increase the liquid range of the IL.

### Renewed interest in molten salt radiation chemistry

The radiation chemistry of halide salts has been receiving much more attention recently because of the development of molten salt nuclear reactor (MSR) concepts [2], which use molten salts as the reactor coolant fluid for high thermal efficiency and safety advantages. Several companies are actively developing MSR technologies that are based on fluoride or chloride salt systems, and in most of those cases the fissile nuclear fuel will be dissolved directly in the molten salt

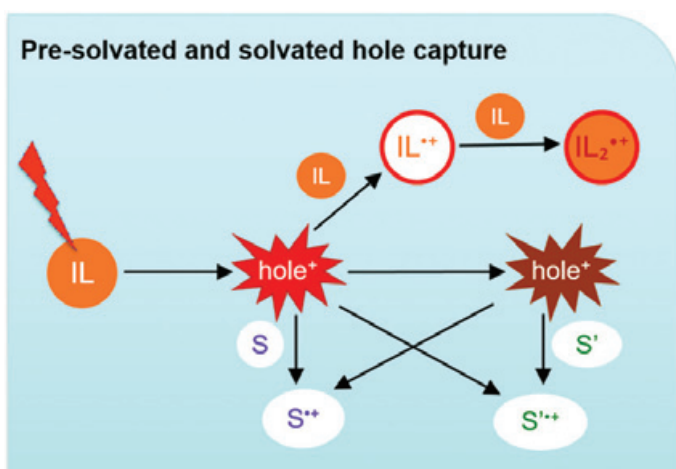


Figure 5 - Reactions of holes in ionic liquids. There is increasing evidence that holes undergo a solvation process similar to electrons, which would have mechanistic consequences for their reactions with scavengers. In some ILs, the hole localizes on one of the ions to produce a radical that induces further chemistry, or in some cases the hole is stabilized by excess charge delocalization via dimer formation.

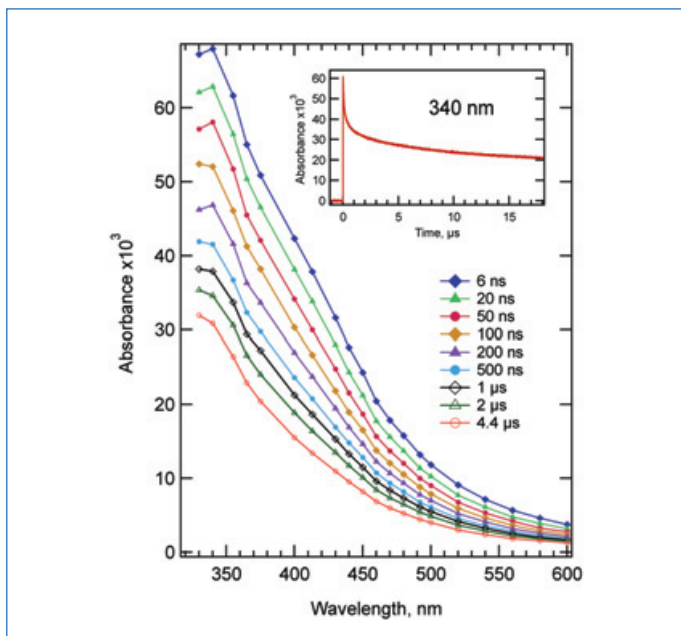


Figure 6 - Transient absorption spectra at indicated delays after pulse radiolysis of pure molten  $\text{ZnCl}_2$  at 340 °C. Inset: transient absorption kinetics at 340 nm.

coolant fluid rather than being used in a solid form. The molten salt in MSRs will be subjected to high levels of radiation, thus it is necessary to understand not only the radiation chemistry of the salt itself but also the reactivity of salt radiolysis products with the dissolved actinide fuel, as well as with the many elements generated by fission and the transition metals that enter the salt from corrosion of reactor components.

Pioneering experiments in molten salt pulse radiolysis at elevated temperature ( $\leq 800$  °C) were performed by Russian and Japanese groups in the 1970s-1980s [31-32]. Most of the experiments were on alkali chlorides, which are much easier to handle than fluorides. Both groups detected broad solvated electron spectra in the visible-NIR region in molten pure or mixed alkali halide salts and observed that the electron reacts with dissolved metal ions, but due to the limitations of the experiments, reliable rate constants were not obtained. They also observed an absorption peaking at 340 nm that they attributed to  $\text{Cl}_2^{\cdot-}$ , which decayed by a second-order process (eq. 3).

In preparation for a large project on the radiation chemistry of molten salts to support the development of MSRs, we constructed a high-temperature sample holder for the LEAF accelerator [23]. Figure 6 shows the results of a preliminary experiment on the pulse radiolysis of molten  $\text{ZnCl}_2$  at 340 °C, showing the transient spectra at different delays after the electron pulse. The solvated electron spectrum is not observed because electrons are very rapidly captured by the  $\text{Zn}^{2+}$  ions to produce a product that absorbs weakly in the UV region. This permits the  $\text{Cl}_2^{\cdot-}$  absorption signal to be observed clearly as it decays via eq. 3 to produce  $\text{Cl}_3^-$ , which absorbs further towards the UV. The kinetics of the decay are shown in the inset.

A much larger effort to understand the radiation chemistry of molten salts is now underway as part of the Molten Salts in Extreme Environments Energy Frontier Research Center [33], a U.S. Department of Energy-funded collaboration of 18 principal investigators who are studying molten salt structure, dynamics and reactivity in the bulk molten salt,

including the effects of solutes and radiation, and at liquid-solid interfaces representative of reactor materials. As part of that effort, our team is investigating the yields and reactivity of primary molten salt radiolysis products and their reactions with metal ions, in order to understand the effects of radiation on the salt matrix as it evolves over time.

## Ionic liquids for a more sustainable society

The substantial attention that ionic liquids have enjoyed in recent years has overshadowed the large body of earlier work on higher-temperature molten salts. This article presents just a brief glimpse into the diverse and fascinating behavior of ionic liquids, and how that behavior affects their radiation chemistry. Because there are so many possibilities to make ionic liquids from widely different components, it is not possible to make generalizations without an infinite number of exceptions. Early ionic liquid science was loaded with empirical observations, which developed into rules of thumb that seldom endured. Fortunately, a tremendous amount of insight into the workings of ILs has been obtained through increasingly sophisticated molecular dynamics simulations over the past 15 years. This has enabled a growing mechanistic framework for rational design and predictive capability of ionic liquid properties and radiation chemistry. The experience that has been gained from ionic liquids is now being applied to the domain of molten salts.

Their low melting points (compared to mineral salts) result from purposefully combining anions and cations with various kinds of asymmetry, side groups and charge delocalization that reduce their coulombic interactions and thereby destabilize their solid crystalline forms. While the early expectations that ILs could replace volatile organic solvents in many widespread applications have not been fulfilled, the particular and distinct properties of ILs have enabled numerous innovations with technological impact [34-38].

Ionic liquids contribute to making our society more sustainable through advancements in the production, storage and utilization of energy. In the domain of production this includes the removal of sulfur and mercury from fuels,  $\text{CO}_2$  capture, photoelectrochemical cells, conversion of biomass and biopolymers to fuel and valuable materials, and the collection, transport and storage of solar thermal energy. Ionic liquids contribute to more efficient energy utilization through their uses in supercapacitors and batteries, fuel cells, catalysis, chemical separations (e.g., gases and hydrocarbons), metallurgical extraction and nuclear separations, and their high performance as non-volatile lubricants, functional fluids, performance additives, and even as propellants for microsatellite thrusters (for review see [26, 34-38]).

*This work was supported by the U.S. Department of Energy (DOE) Office of Science, Office of Basic Energy Sciences, Division of Chemical Sciences, Geosciences and Biosciences under contract DE-SC0012704.*

[1] A.G. Fernandez, J. Gomez-Vidal, E. Oro, A. Kruiženga, A. Sole, L.F. Cabeza, Mainstreaming commercial CSP systems: a technology review, *Renew. Energy*, **2019**, *140*, p. 152-76.

[2] J. Serp *et al.*, The molten salt reactor (MSR) in generation IV: overview and perspectives, *Prog. Nucl. Energy*, **2014**, *77*, p. 308-19.

[3] D. Ortiz *et al.*, Radiolysis as a solution for accelerated ageing studies of electrolytes in lithium-ion batteries, *Nat. Commun.*, **2015**, *6*, 6950.

[4] J.N. Canongia Lopes, A.A.H. Padua, Nanostructural organization in ionic liquids, *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, p. 3330-35.



- [5] C.E.S. Bernardes *et al.*, Structure and aggregation in the 1,3-dialkyl-imidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide ionic liquid family: 2. From single to double long alkyl side chains, *J. Phys. Chem. B*, **2014**, *118*, p. 6885-95.
- [6] K. Shimizu, C.E.S. Bernardes, J.N. Canongia Lopes, The complex structure of ionic liquids at an atomistic level: from "red-and-greens" to charge templates, *Pure Appl. Chem.*, **2014**, *86*, p. 119-33.
- [7] H.K. Kashyap, H.V.R. Annapureddy, F.O. Raineri, C.J. Margulis, How is charge transport different in ionic liquids and electrolyte solutions?, *J. Phys. Chem. B*, **2011**, *115*, p. 13212-21.
- [8] R. Hayes, G.G. Warr, R. Atkin, Structure and nanostructure in ionic liquids, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, p. 6357-426.
- [9] K. Shimizu, A.A.H. Pádua, J.N. Canongia Lopes, Nanostructure of trialkylmethylammonium bistriflamide ionic liquids studied by molecular dynamics, *J. Phys. Chem. B*, **2010**, *114*, p. 15635-41.
- [10] H.K. Kashyap *et al.*, Structure of 1-alkyl-1-methylpyrrolidinium bis(trifluoromethylsulfonyl)amide ionic liquids with linear, branched, and cyclic alkyl groups, *J. Phys. Chem. B*, **2013**, *117*, p. 15328-37.
- [11] H.K. Kashyap, J.J. Hettige, H.V.R. Annapureddy, C.J. Margulis, SAXS anti-peaks reveal the length-scales of dual positive-negative and polar-apolar ordering in room-temperature ionic liquids, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 5103-05.
- [12] A. Kaintz, G. Baker, A. Benesi, M. Maroncelli, Solute diffusion in ionic liquids, NMR measurements and comparisons to conventional solvents, *J. Phys. Chem. B*, **2013**, *117*, p. 11697-708.
- [13] J.C. Araque, S.K. Yadav, M. Shadeck, C.J. Maroncelli, How is diffusion of neutral and charged tracers related to the structure and dynamics of a room-temperature ionic liquid? Large deviations from Stokes-Einstein behavior explained, *J. Phys. Chem. B*, **2015**, *119*, p. 7015-29.
- [14] R.P. Daly, J.C. Araque, C.J. Margulis, Communication: Stiff and soft nano-environments and the "Octopus Effect" are the crux of ionic liquid structural and dynamical heterogeneity, *J. Chem. Phys.*, **2017**, *147*, 061102.
- [15] J.C. Araque, C.J. Margulis, In an ionic liquid, high local friction is determined by the proximity to the charge network, *J. Chem. Phys.*, **2018**, *149*, 144503.
- [16] P.K. Walhout *et al.*, Direct pump/probe spectroscopy of the near-IR band of the solvated electron in alcohols, *Chem. Phys. Lett.*, **1995**, *232*, p. 135-40.
- [17] A. Samanta, Solvation dynamics in ionic liquids: what we have learned from the dynamic fluorescence Stokes shift studies, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2010**, *1*, p. 1557-62.
- [18] S. Arzhantsev, H. Jin, G.A. Baker, M. Maroncelli, Measurements of the complete solvation response in ionic liquid, *J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111*, p. 4978-89.
- [19] H. Jin, G.A. Baker, S. Arzhantsev, J. Dong, M. Maroncelli, Solvation and rotational dynamics of coumarin 153 in ionic liquids: comparisons to conventional solvents, *J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111*, p. 7291-302.
- [20] J. Grodkowski, P. Neta, J.F. Wishart, Pulse radiolysis study of the reactions of hydrogen atoms in the ionic liquid methyltributylammonium bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]imide, *J. Phys. Chem. A*, **2003**, *107*, p. 9794-99.
- [21] F. Molins i Domenech, B. FitzPatrick, A.T. Healy, D.A. Blank, Photodetachment and electron reactivity in 1-methyl-1-butyl-pyrrolidinium bis(trifluoromethylsulfonyl)amide, *J. Chem. Phys.*, **2012**, *137*, 034512.
- [22] J.F. Wishart, A.M. Funston, T. Szreder, A.R. Cook, M. Gohdo, Electron solvation dynamics and reactivity in ionic liquids observed by picosecond radiolysis techniques, *Faraday Discuss.*, **2012**, *154*, p. 353-63.
- [23] J.F. Wishart, A.R. Cook, J.R. Miller, The LEAF picosecond pulse radiolysis facility at Brookhaven National Laboratory, *Rev. Sci. Instrum.*, **2004**, *75*, p. 4359-66.
- [24] J.F. Wishart, P. Neta, Spectrum and reactivity of the solvated electron in the ionic liquid methyltributylammonium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, p. 7261-67.
- [25] I.A. Shkrob, T.W. Marin, S.D. Chemerisov, J.L. Hatcher, J.F. Wishart, Radiation induced redox reactions and fragmentation of constituent ions in ionic liquids. 2. Imidazolium cations, *J. Phys. Chem. B*, **2011**, *115*, p. 3889-902.
- [26] A.B. Tolstogouzova *et al.*, Ion-beam sources based on room-temperature ionic liquids for aerospace applications, nanotechnology, and microprobe analysis (review), *Instrum. Exp. Tech.*, **2015**, *58*, p. 1-14.
- [27] I.A. Shkrob *et al.*, Radiation stability of cations in ionic liquids. 2. Improved radiation resistance through charge delocalization in 1-benzylpyridinium, *J. Phys. Chem. B*, **2013**, *117*, p. 14385-99.
- [28] J. Ma, F. Wang, M. Mostafavi, Ultrafast chemistry of water radical cation,  $H_2O^+$ , in aqueous solutions, *Molecule*, **2018**, *23*, 244.
- [29] I.A. Shkrob, J.F. Wishart, Free radical chemistry in room-temperature ionic liquids, In *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, C. Chatgililoglu, A. Studer (eds), John Wiley & Sons, **2012**, p. 433-48.
- [30] S.M. Zakeeruddin, M. Gratzel, Solvent-free ionic liquid electrolytes for mesoscopic dye-sensitized solar cells, *Adv. Funct. Mater.*, **2009**, *19*, p. 2187-202.
- [31] A.K. Pikaev, Makarov I.E., Zhukova T.N., Solvated electron in irradiated melts of alkaline halides, *Radiat. Phys. Chem.*, **1982**, *19*, p. 377-87.
- [32] H. Hagiwara, S. Sawamura, T. Sumiyoshi, M. Katayama, Pulse radiolysis study of transient species in LiCl-KCl melt, *Radiat. Phys. Chem.*, **1987**, *30*, p. 141-44.
- [33] J.F. Wishart, Molten salts in extreme environments, [www.bnl.gov/moltsalts](http://www.bnl.gov/moltsalts)
- [34] N.V. Plechkova, K.R. Seddon, Applications of ionic liquids in the chemical industry, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, p. 123-50.
- [35] J.F. Wishart, Energy applications of ionic liquids, *Energy Environ. Sci.*, **2009**, *2*, p. 956-61.
- [36] D.R. MacFarlane *et al.*, Energy applications of ionic liquids, *Energy Environ. Sci.*, **2014**, *7*, p. 232-50.
- [37] T.J.S. Schubert, Current and future ionic liquid markets, In *Ionic Liquids: Current State and Future Directions*, M.B. Shiflett, A.M. Scurto (eds), Amer. Chem. Soc., **2017**, vol. 1250, p. 35-65.
- [38] M.B. Shiflett, *Commercial Applications of Ionic Liquids*, Springer, **2020**.

**James WISHART\***, Senior Chemist and Director of the Molten Salts in Extreme Environments Energy Frontier Research Center, and **Furong WANG**, Postdoctoral Research Associate, Chemistry Division of Brookhaven National Laboratory\*.

\*Chemistry Division, Brookhaven National Laboratory, Upton, NY 11973 USA.  
[wishart@bnl.gov](mailto:wishart@bnl.gov) ; [fwang1@bnl.gov](mailto:fwang1@bnl.gov)



### Comment décontaminer des effluents liquides et des surfaces solides radioactifs ?

**Résumé** Afin d'effectuer les opérations de décontamination d'effluents radioactifs et de solides nécessaires à la maintenance ou au démantèlement des installations nucléaires, le CEA Marcoule conduit des travaux de R & D visant à améliorer les procédés existants ou à développer de nouvelles techniques. Ces procédés (gels, mousses) doivent permettre de réduire la dose sur les chantiers afin de faciliter les interventions et déclasser les déchets solides ou liquides vers les filières existantes, grâce à des opérations de décontamination à coût maîtrisé, tout en optimisant les impacts environnementaux radiologiques et/ou chimiques et en limitant les volumes de déchets ultimes générés.

**Mots-clés** Décontamination, procédés, filtration, échange ionique, gels, mousses.

**Abstract** How to decontaminate liquid effluents and radioactive solid surfaces?

Decontamination operations of radioactive liquid effluents and solid surfaces are key steps for the maintenance as well as in the frame of dismantling of nuclear installations. In this way, the CEA of Marcoule leads R&D developments of innovative decontamination processes (gels, foams). Such processes have to reduce the dose rate on the different work sites in order to facilitate the operator interventions and declassify the produced solid and liquid waste to existing disposal. For that purpose, cost saving processes which limit the radiological and chemical environmental impacts and decrease the generated ultimate waste have been developed.

**Keywords** Decontamination, processes, filtration, ion exchange, gels, foams.

Les opérations de décontamination radiologique sont effectuées pour la maintenance d'installations ou d'équipements (boîtes à gants, cellules blindées, gaines de ventilation par exemple) ou pour le démantèlement d'installations nucléaires (réacteurs, cuves, chaînes procédés...). Les objectifs de diminution de l'activité radiologique s'accompagnent d'une optimisation de la gestion des déchets générés, notamment en minimisant leur volume et leur radiotoxicité, mais également de la protection accrue des opérateurs humains en diminuant les débits de dose reçus sur les chantiers. En ce sens, les travaux de recherche et développement actuels visent à proposer des procédés de décontamination peu coûteux, facilement déployables et ne produisant qu'une faible quantité de déchets secondaires compatibles avec les exigences des filières de stockage.

Nous présentons dans cet article les procédés actuellement étudiés pour traiter les effluents liquides. Grâce à leur complémentarité, ces procédés permettent la décontamination radioactive d'effluents complexes comportant différentes formes de contamination telles des particules solides ou de la contamination ionique dissoute en solution aqueuse et éventuellement complexée par un composé organique. Puis nous décrivons des procédés de décontamination de surface utilisant des gels et des mousses. Bien que de nombreux procédés de décontamination de surface existent, un focus est réalisé sur ces procédés chimiques utilisant des fluides complexes qui permettent de diminuer fortement les volumes de déchets secondaires générés par une opération de décontamination.

#### Développement de procédés pour la décontamination des effluents liquides

Les effluents liquides peuvent contenir trois types de contamination radioactive qu'il convient de traiter avec des procédés et des matériaux adaptés. On trouve ainsi de la contamination

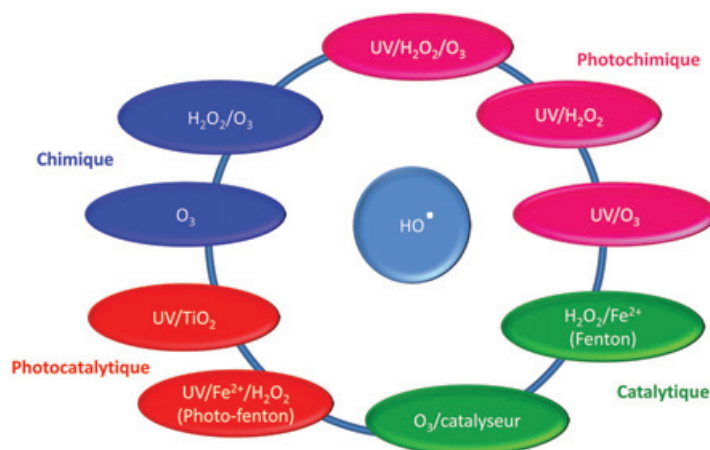


Figure 1 - Principaux procédés d'oxydation avancée (POA).

radioactive complexée par un composé organique, généralement sous forme de traces, de la contamination solide sous forme de particules en suspension, ainsi que de la contamination ionique dissoute en solution aqueuse.

Pour le cas où les contaminants (notamment les émetteurs alpha) sont complexés par des traces d'espèces organiques, l'utilisation de procédés d'oxydation avancés (POA) est préconisée. Il existe plusieurs types de POA qui sont résumés figure 1 selon les réactifs mis en jeu. Le principe commun de ces procédés est de générer des radicaux hydroxyle HO<sup>•</sup>, oxydants puissants, capables de dégrader les espèces organiques. Ces radicaux peuvent ainsi être produits suite à des réactions chimiques mais également catalytiques. L'efficacité de ce type de procédé peut notamment être accrue grâce à l'utilisation de rayonnements UV. La dégradation des espèces organiques complexantes permet alors la re-solubilisation des éléments radioactifs [1]. Ces éléments solubilisés sont finalement traités selon les procédés décrits par la suite pour la décontamination des espèces solubles.

Dans la majorité des cas, les effluents contiennent également des particules en suspension pouvant contenir une partie de la contamination radioactive. Le choix de la technologie pour les opérations de séparation solide/liquide (S/L) repose sur une connaissance approfondie de la physico-chimie de la suspension en milieu radioactif, et plus particulièrement ses propriétés de filtrabilité comme la résistance à la filtration ou la perméabilité du gâteau de filtration [2]. La difficulté des études relatives à la mise en place d'un procédé adapté réside en partie dans la capacité à simuler une suspension en laboratoire inactif. Ainsi, plusieurs procédés peuvent être utilisés selon la nature de la suspension, l'activité du milieu et les critères des exutoires déchets, solides et liquides : filtration frontale ou tangentielle, centrifugation, floculation, décantation... Nous avons mis au point une méthodologie d'approche pour la sélection et la qualification de procédés de séparation S/L, notamment dans le cas de la reprise de boues historiques de haute activité, pour des opérations d'assainissement/démantèlement. La distribution de la taille des particules solides, la vitesse de décantation des boues, la perméabilité et la compressibilité des gâteaux de filtration sont des paramètres essentiels pour distinguer les différentes technologies de séparation S/L à mettre en œuvre. Des suspensions modèles ont ainsi été réalisées grâce à la sélection de simulants appropriés basée sur des comparaisons avec des caractéristiques physicochimiques spécifiques (distribution granulométrique, densité, filtrabilité, compressibilité), ainsi que sur les propriétés du liquide de la suspension (densité, force ionique, viscosité, etc.). Les essais sur simulant doivent être effectués sur des dispositifs construits à une échelle au moins 1/5 par rapport aux appareils qui seront utilisés dans les environnements radioactifs, afin de limiter tout risque d'erreur lors de l'extrapolation de la taille. Les paramètres à vérifier incluent les performances de séparation, la qualité du produit filtré (humidité résiduelle), les durées de mise en œuvre, l'efficacité de rinçage, mais aussi l'endurance (fiabilité, robustesse) [3].

La dernière étape de décontamination des effluents aqueux est relative à l'extraction des espèces solubles par un procédé permettant de transférer cette contamination de la phase liquide vers un solide compatible avec les exutoires déchets solides actuels. L'objectif est de réduire le volume de déchet et d'éviter sa dispersion en cas de rupture de confinement par rapport à un déchet liquide. Cette étape est la plus importante et permet de réduire drastiquement la contamination des effluents aqueux. Les méthodes utilisées dépendent à la fois de la nature des radionucléides mais également de la matrice aqueuse. Le procédé de référence le plus souvent utilisé est un procédé de traitement chimique par précipitation ou co-précipitation par ajout de réactifs spécifiques ou par variation de pH. Selon la composition du milieu, nous pouvons sélectionner les ajouts pour rendre ce procédé sélectif vis-à-vis de l'élément à extraire. On peut citer par exemple l'ajout de sulfate de sodium et de nitrate de baryum pour faire précipiter sélectivement le sulfate de strontium en cas de contamination par  $^{90}\text{Sr}$ , ou l'ajout de particules d'hexacyanoferrates de nickel (ppFeNi) pour la décontamination en  $^{137}\text{Cs}$ . Cette méthode est utilisée actuellement industriellement dans les stations de traitement des effluents de certaines installations. La modélisation de la co-précipitation du strontium par le sulfate de baryum a permis d'optimiser la technologie de mise en œuvre. Cela a conduit à proposer une intensification du procédé par l'utilisation d'une technologie continue de

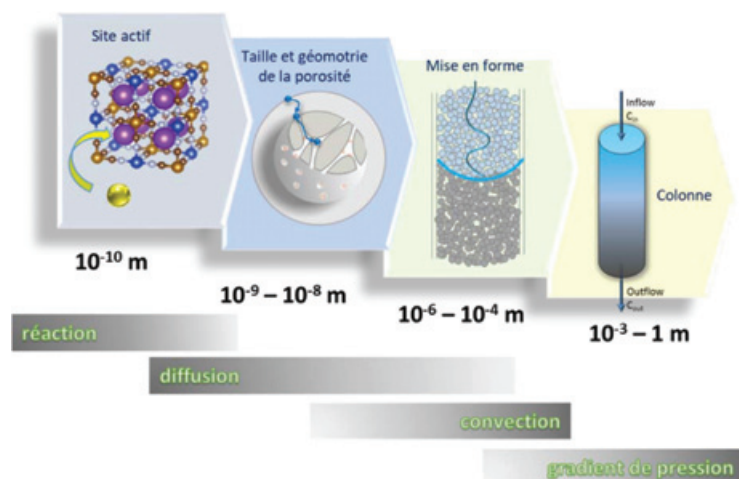


Figure 2 - Propriétés des matériaux adsorbants à différentes échelles de taille.

« réacteur-décanteur » permettant de réduire considérablement la quantité de boue générée, et donc la quantité de déchets radioactifs produits, sans nuire au temps de traitement [4-5].

Le second procédé utilisé pour le transfert des espèces solubles sur un solide est l'échange d'ions qui consiste à échanger un ion non radioactif présent dans une structure cristalline bien définie avec l'ion radioactif présent dans la solution aqueuse à traiter. L'échange s'effectue sans détérioration du matériau, ni modification de la concentration totale en ions. Ce procédé a l'avantage d'être compact et de réduire grâce à une meilleure sélectivité la quantité de déchets secondaires générés par rapport aux procédés de précipitation. Le solide contaminé peut également être récupéré très facilement car mis en œuvre généralement en lit fixe (colonne) ou lit fluidisé. Il existe un très grand nombre de matériaux naturels ou synthétiques échangeurs d'ions plus ou moins sélectifs et adaptés à chaque type d'ion radioactif à extraire [6]. Pour être mis en œuvre industriellement, ces matériaux échangeurs ioniques doivent répondre *a minima* à deux conditions complexes majeures : d'une part extraire des éléments présents en concentration trace dans une solution saline pouvant contenir des ions compétiteurs en concentration pondérale (on peut parler d'un ion radioactif dans une mer d'ions compétiteurs) ; d'autre part avoir des caractéristiques structurales (taille, porosité) bien précises pour pouvoir être utilisés dans un procédé continu sur lit fixe ou lit fluidisé. La *figure 2* résume les propriétés nécessaires attendues par ces matériaux.

Les études de la littérature relatives à ce type de matériaux échangeurs ioniques sont très nombreuses. Toutefois, il faut prendre avec prudence les conclusions apportées, car souvent tronquées ou réalisées dans des conditions très éloignées d'un cas réel de contamination radioactive. Récemment, nous avons montré la nécessité de conduire les études de ces matériaux selon une méthodologie bien adaptée afin de les comparer de façon objective et pertinente [7]. Le but de cette étude était de mettre en évidence les facteurs clés qui déterminent l'efficacité d'un sorbant pour la décontamination des éléments à l'état de trace dans les effluents. Nous y décrivons la série d'expériences qui doit être effectuée pour caractériser des sorbants sélectifs du césium et illustrons cela en comparant trois d'entre eux – une zéolite, un matériau à base de silico-titanate et un matériau contenant des nanoparticules d'hexacyanoferrates. Nous montrons ainsi que la cinétique

d'échange d'ions et la sélectivité à faible concentration, déterminée grâce aux mesures de coefficient de distribution (ratio de concentration du césium entre la phase solide et la phase liquide à l'équilibre) en  $^{137}\text{Cs}$  (état trace) sont deux paramètres beaucoup plus pertinents à prendre en compte que la capacité d'extraction maximale. Or la plupart des études se concentrent uniquement sur la capacité de sorption maximale des matériaux. Cette étude montre ainsi que même si le matériau développé par le CEA et Orano (SORBMATECH® [8]) a une capacité de sorption maximale peu élevée, sa cinétique d'échange et sa sélectivité sont très favorables pour la décontamination par traitement sur colonne d'effluents contaminés en césium à l'état de traces.

### Formulation de fluides complexes (mousses, gels, pâtes) pour la décontamination des matrices solides

Lors des opérations d'assainissement (en vue du démantèlement ou de la maintenance des installations), les principaux types de matériaux contaminés rencontrés sont les métaux et les bétons. Pour les métaux (aciers inoxydables, aluminium, plomb...), les radiocontaminants (Cs notamment) sont le plus souvent fixés dans une couche de graisse en surface, un dépôt de précipités ou une couche d'oxyde ; ceci rend inefficaces les procédés d'usage commun comme l'aspiration et les lingettes humides qui sont dédiées à la contamination dite « labile ». Pour les bétons de structure, la contamination a pu migrer en profondeur dans le matériau. Les bétons sont donc particulièrement complexes à décontaminer car ils possèdent une large gamme de taille de pores ainsi qu'une importante réactivité chimique engendrant la rétention des contaminants sur des sites spécifiques. La décontamination des solides consiste ainsi à transférer la contamination, homogène ou localisée sous forme de points chauds, vers une autre phase, solide, liquide ou gazeuse, plus facile à traiter, tout en minimisant le volume de déchets générés. Pour la contamination fixée, le CEA met à profit, depuis plus de vingt ans, les propriétés viscoélastiques des fluides complexes comme les mousses et les gels aqueux afin de développer des procédés de décontamination répondant aux besoins de démantèlement ou de maintenance des industriels du nucléaire. Plus récemment, le CEA (ISEC, Marcoule) s'intéresse également à la formulation de pâtes de décontamination permettant l'extraction de contaminants incrustés au sein de matériaux poreux tels que les bétons (voir encadré).

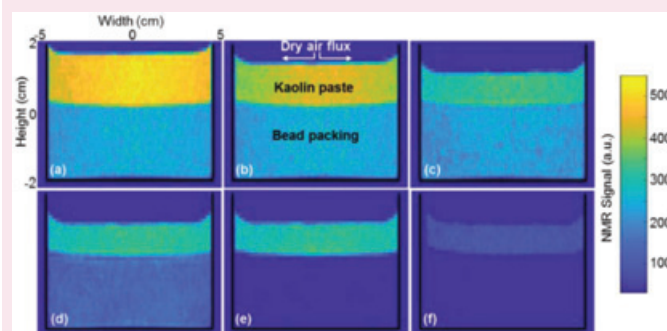
### Des mousses de remplissage « gélifiées » pour la décontamination des grands volumes de forme complexe (cuves de produit de fission, générateurs de vapeur, boîtes à gants...)

Les mousses aqueuses sont des fluides complexes viscoélastiques qui contiennent des bulles de gaz (de l'air le plus souvent) dispersées dans une phase liquide aqueuse continue. Elles peuvent également être triphasiques et contenir des particules solides. La complexité de leur composition chimique en matière de tensioactifs, de particules ou de gaz leur confère des propriétés de stabilité et rhéologiques très variées qui sont mises à profit dans diverses applications. Ainsi, on peut citer de manière non exhaustive et à titre illustratif la mousse éphémère de shampooing qui se forme et s'écoule rapidement sous la contrainte manuelle, les mousses à raser qui adhèrent en couche sur la peau malgré l'effet de la gravité, les mousses stables et élastiques de l'agroalimentaire

### Des pâtes à base d'argile pour la décontamination des bétons

Le CEA développe actuellement un nouveau procédé de décontamination de bétons utilisant des pâtes humides, principalement constituées d'argiles et d'eau, directement applicables en surface du matériau [23]. Dans un premier temps, la pâte, sursaturée en eau, imbibé le substrat poreux. De ce fait, les contaminants présents dans les pores du matériau vont être solubilisés. Puis le séchage du système pâte/substrat via l'interface air/pâte va engendrer des forces de rééquilibrage capillaire ainsi qu'un nouveau transfert de l'eau imbibée du substrat poreux vers la pâte, et donc l'extraction des contaminants par advection.

Les premières études académiques ont démontré la pertinence d'un tel procédé grâce à l'utilisation d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ayant permis de visualiser les transferts de fluides qui ont lieu lorsqu'une pâte est placée sur un substrat poreux modèle (voir figure) et d'en identifier les mécanismes physiques [24-25]. Les études portent actuellement sur la transposition de ces travaux au traitement des bétons en observant l'effet d'agents chélatants pour favoriser la libération des contaminants fixés, ainsi que les spécificités des transports de fluides au sein des bétons.



Suivi par IRM du séchage d'une pâte (« kaolin paste ») déposée sur un substrat poreux (« bead packing »). L'intensité du signal RMN augmente avec la quantité d'eau (la couleur jaune indique une forte présence en eau et la couleur bleu foncé l'absence d'eau).

(mousses au chocolat ou chantilly) qui ne coulent pas et adhèrent à la cuillère, les mousses de flottation qui s'élèvent dans une colonne et transportent des particules grâce à la viscoélasticité des bulles.

Pour la décontamination nucléaire, les mousses aqueuses sont dites « humides » et contiennent une fraction liquide volumique supérieure à 5 %. Le plus souvent, elles contiennent environ 90 % d'air et 10 % de liquide solubilisant au moins un tensioactif moussant permettant de stabiliser suffisamment les bulles d'air afin de générer une mousse et un ou plusieurs réactifs chimiques pour dissoudre/corroder la surface de la paroi à traiter. Les radionucléides sont ainsi transférés dans la phase liquide de la mousse. La décontamination par mousse permet de diminuer la quantité de réactifs utilisés en phase liquide et le volume de déchets produits. Les mousses de manière générale peuvent être mises en œuvre de trois manières :

- en pulvérisation sur les surfaces à traiter pour la maintenance des installations (nombreuses références commerciales) ;
- en circulation dans les tuyauteries à traiter, comme dans le réseau de transfert pneumatique de la Hague [9] ou la décontamination de boîtes à gants en Russie pour le démantèlement [10] ;
- en remplissage statique de grands volumes de forme complexe, développées notamment pour la décontamination



Figure 3 - Mousse de remplissage sur une cuve type SPF en inactif de 20 m<sup>3</sup>.

des cuves de produits de fission (SPF, *figure 3*) et les générateurs de vapeurs (GV).

Pour le formulateur en amont, chaque mousse de décontamination nécessite une durée de vie et des propriétés rhéologiques adaptées à l'application visée. Depuis les années 2000, le CEA s'intéresse plus particulièrement aux mousses de remplissage pour la décontamination d'une installation de grand volume et de forme complexe (SPF, GV) qui nécessite des durées de vie de mousse accrues de quelques heures. Ces mousses (dites « gelifoam »), à durée de vie contrôlée de quelques minutes à plusieurs heures, sont stabilisées par de faibles quantités (2 à 5 g L<sup>-1</sup>) de tensioactifs moussants tels les polyglucosides d'alkyl biodégradables (sucres) et par un viscosant rhéofluidifiant de type gomme de xanthane (1 à 3 g L<sup>-1</sup>). Elles constituent la principale invention CEA par rapport à l'état de l'art [11-12]. En 2010 notamment, l'opération de décontamination d'un GV de la Marine a été effectuée avec succès par le procédé mousse en remplissage statique [13] et cette famille de mousses dites « gélifiées » est encore étudiée en 2020 par le CEA et Orano (ex Areva) afin d'améliorer leur polyvalence d'utilisation.

Pour agir sur la paroi à décontaminer, ces mousses contiennent aussi un réactif de décontamination (acide, alcalin ou oxydant) qui agit sur la contamination fixée. Lors du remplissage de l'objet, la mousse apporte le réactif de décontamination par l'intermédiaire d'un film de mouillage sur toutes les surfaces (parois internes, tubes, serpentins...) en contact avec la mousse. Le film de mouillage est le siège de la réaction de décontamination. La durée et l'efficacité de la réaction de décontamination sont uniquement contrôlées par la durée de vie du film de mouillage de la mousse. Son épaisseur est dépendante de la fraction liquide et de la durée de vie de

la mousse [11]. Avec le xanthane notamment, les mousses peuvent mouiller plusieurs heures la surface à traiter, de manière à dégraisser, dissoudre un dépôt irradiant ou une couche d'oxyde en surface sur une durée contrôlée. L'efficacité du traitement, pour un mouillage total de la surface par la mousse, peut ainsi être équivalente à celle obtenue pour une même concentration de réactif en phase liquide (concentration en excès pour ne pas épuiser les réactifs).

La stabilité des mousses de remplissage a particulièrement été étudiée ces dernières années au CEA. Lors du remplissage statique d'un objet par la mousse, cette dernière prend appui sur la paroi (friction) et est soumise à la contrainte faible de la gravité. La configuration de remplissage statique est sans doute la plus étudiée par les physico-chimistes, notamment dans le cas du drainage gravitationnel libre des mousses [14]. Cependant, les corrélations entre modèles de cinétiques de drainage et formulations restent encore peu nombreuses. Le Laboratoire des Procédés Supercritiques et de Décontamination (LPSD) étudie toujours à ce titre les mécanismes de drainage de mousses modèles stabilisées par le xanthane, fluide rhéofluidifiant à faible contrainte seuil qui permet une excellente stabilisation de la mousse. Il cherche à qualifier le comportement du xanthane au sein du réseau liquide percolant entre les bulles (rhéologie en milieu confiné) et à prédire la fraction liquide locale d'une colonne de mousse afin d'optimiser le mouillage local et l'efficacité de décontamination.

Enfin, afin de limiter les teneurs en additifs organiques chargés de stabiliser ces mousses, et simplifier le traitement ultérieur des effluents générés, des voies de stabilisation des mousses par des particules ont été étudiées en vue de remplacer notamment le xanthane. Une première possibilité peut être de remplacer le xanthane par des particules hydrophiles, tout en conservant le tensioactif moussant. Des nanoparticules de silice hydrophile pyrogénées (diamètre moyen 7 nm) aux propriétés de gélification connues colmatent de manière surprenante en milieu confiné les films et les canaux liquides inter-bulles et bloquent le drainage des mousses [15] (*figure 4*).

Un tel blocage du drainage se traduit par un temps de contact et un mouillage accrues entre les surfaces contaminées et les mousses, réservoirs de réactifs de décontamination. Une seconde possibilité est de supprimer les molécules organiques (tensioactif et xanthane) et de générer des mousses avec des particules d'alumine hydrophobisées pour s'adsorber directement sur les bulles d'air à la place des

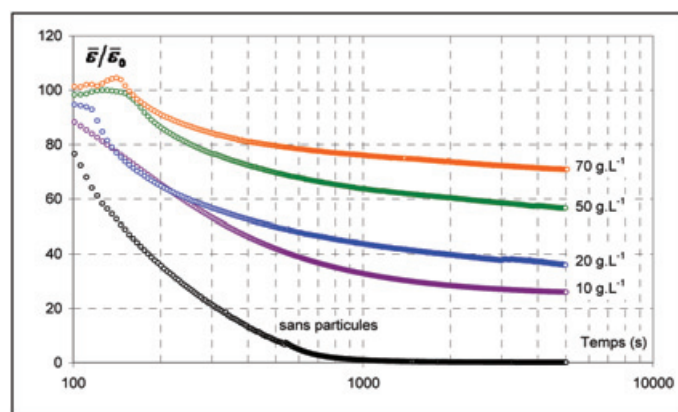


Figure 4 - Évolution de la fraction liquide globale normalisée pour des mousses générées à partir des suspensions à pH 7 sans particules, à 10, 20, 50 et 70 g L<sup>-1</sup> de silice AEROSIL® 380.

tensioactifs [16]. Les nanoparticules d'alumine sont rendues hydrophobes par greffage covalent de molécules fluorées à leur surface. Elles permettent d'obtenir des mousses de remplissage très stables sur plusieurs heures, mais le drainage reste trop rapide pour obtenir un mouillage stable et durable des surfaces et une efficacité suffisante en décontamination. Néanmoins, ces mousses servent de modèles dans le domaine de la compréhension de la stabilisation des mousses par des particules aux interfaces.

Le thème de la stabilisation des mousses de remplissage reste un enjeu majeur pour le développement de leurs applications et de nouvelles formulations moussantes sont actuellement étudiées avec Orano, notamment afin de faciliter leur utilisation et la gestion des effluents liquides secondaires générés.

### **Utilisation de gels colloïdaux « aspirables » pour la décontamination de larges surfaces (murs, plafonds...)**

La technologie des gels aspirables est issue des laboratoires du CEA et a été développée conjointement avec Orano [17]. C'est aujourd'hui la société FEVDI qui commercialise ces produits sous le nom d'ASPIGEL®. Ces gels sont des suspensions colloïdales concentrées dans l'eau constituées de particules minérales (silice ou alumine) jouant le rôle de gélifiant, d'un ou plusieurs réactifs de décontamination et éventuellement de co-viscosants (tensioactifs). Ces différents constituants permettent de formuler un gel que l'on peut pulvériser en couches minces (environ de 0,5 à 2 mm) sur tous types de surface contaminée qui adhèrent à une paroi verticale ou un plafond sans couler. Le réactif de décontamination se trouve ainsi en contact prolongé avec la surface contaminée, engendrant une corrosion homogène sur quelques  $\mu\text{m}$  de profondeur et libérant les contaminants incrustés en subsurface. Les contaminants sont alors solubilisés et absorbés au sein du gel et la surface est décontaminée sans altération de ses propriétés mécaniques. Finalement, le gel sèche, se fracture, et produit des résidus solides non pulvérulents, appelés « paillettes », contenant la contamination radioactive. Ces paillettes se détachent très facilement du substrat et peuvent être récupérées par brosse et/ou aspiration pour être directement évacuées et conditionnées. L'utilisation de gel de décontamination permet d'éviter les projections de solutions liquides sur les surfaces, qui vont alors produire d'importantes quantités d'effluents radioactifs en raison du faible temps de contact avec les surfaces. Ce procédé est ainsi dit par « voie sèche » et simplifie la gestion des déchets secondaires engendrés par l'opération de décontamination.

La formulation de gels de décontamination repose sur un dosage adapté des concentrations entre viscosant, co-viscosant (tensioactifs) et réactif de décontamination. Ce dernier doit notamment être compatible avec la nature de la surface à traiter. Par exemple, la décontamination d'une surface métallique nécessitera la présence de composés acides et oxydants alors que des solutions basiques seront préférées pour des opérations de dégraissage. Cependant, l'ajout de composés ioniques au sein d'une suspension colloïdale concentrée peut modifier ses propriétés rhéologiques et induire parfois sa déstabilisation. La stabilité de gels colloïdaux peut être décrite en utilisant la théorie DLVO (Derjaguin Landau Verwey Overbeck), définissant les interactions entre particules comme la somme de l'attraction de van der Waals et des forces de répulsion électrostatiques dues aux charges présentes sur

chaque surface [18-19]. Les valeurs des différents potentiels d'interaction vont donc être fortement dépendantes de la nature de la solution de décontamination (pH, force ionique...). C'est pourquoi l'ajout d'additifs tels que des tensioactifs non moussants ou des sels ioniques [20] s'avère le plus souvent nécessaire pour ajuster la rhéologie du gel.

La maîtrise des propriétés rhéologiques d'un gel aspirable est une étape clé du processus de formulation. Ces gels sont constitués de particules de silice pyrogénées ou d'alumine, jouant le rôle de gélifiant. Ils présentent des comportements non newtoniens et sont rhéofluidifiants : leur viscosité décroît fortement lorsque le taux de cisaillement augmente. En effet, les interactions entre particules au sein du gel sont faibles et peuvent être facilement détruites sous cisaillement. Cette propriété est cruciale pour leur mise en œuvre, les gels devant pouvoir se comporter « comme des liquides » pour faciliter leur pulvérisation (pompage du réservoir puis passage à grande vitesse dans des buses de pulvérisation). Après leur pulvérisation, les gels possèdent une reprise de viscosité quasi instantanée afin d'éviter qu'ils ne s'écoulent sur les surfaces verticales. Ce phénomène est possible grâce à la restructuration du réseau colloïdal, du fait de la nature des interactions (faibles mais réversibles) existantes entre les particules au sein du gel. Les gels aspirables présentent ainsi un caractère dit « thixotrope » (évolution des propriétés rhéologiques au cours du temps suite à une sollicitation externe) et leur réseau colloïdal se restructure très rapidement.

L'efficacité du procédé est également fortement dépendante du séchage du film de gel déposé. Il convient donc d'en connaître parfaitement les mécanismes. La *figure 5* présente l'évolution de la vitesse d'évaporation de la solution d'un gel aspirable au cours de son séchage pour différentes épaisseurs déposées, ainsi que des images des paillettes obtenues en fin de séchage.

Après une période de mise à l'équilibre, une première phase, dénommée CRP (« constant-rate period ») est caractérisée par une vitesse de séchage constante fixée par les conditions aux limites du gel (à la surface libre). Lors de cette phase, des forces de rééquilibration capillaire permettent au liquide de remonter à la surface libre avant de s'évaporer. Ces forces capillaires tendent de plus à agglomérer les particules, engendrant de cette manière une contraction et une rigidification de la couche de gel et piégeant les contaminants absorbés. Au cours de cette phase, le réactif de décontamination est au contact de la surface et la corrosion du substrat peut avoir lieu. On observe que lorsque l'épaisseur de gel déposée augmente, la durée de CRP est plus longue. Augmenter l'épaisseur de gel permet d'augmenter la durée de la décontamination, et donc de corroder davantage et décontaminer une surface sur une plus grande profondeur.

En fin de séchage, une phase dite FRP (« falling-rate period ») est caractérisée par une chute considérable de la vitesse de séchage. Le réseau de particules s'est densifié et les forces capillaires ne sont plus capables de déplacer le liquide jusqu'à la surface (l'évaporation a dorénavant lieu à l'intérieur de la couche de gel). Ces forces capillaires vont de plus créer d'importantes tensions mécaniques au sein du réseau rigide (formé au cours de la CRP), engendrant alors l'apparition de craquelures. Ce sont ces craquelures qui vont être les précurseurs de la formation de paillettes en fin de séchage. Les tensions mécaniques internes vont également déclencher une délamination de la couche de gel au niveau de ces craquelures, ce qui va faciliter le détachement des paillettes du

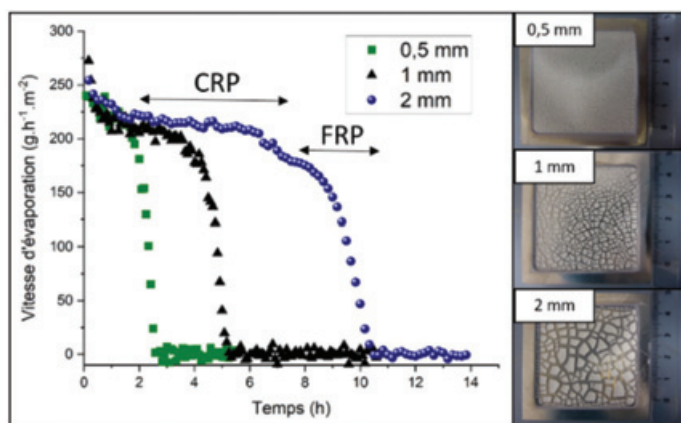


Figure 5 - Évolution de la vitesse d'évaporation de la solution d'un gel aspirable en fonction de l'épaisseur de gel déposée et photographies des paillettes obtenues en fin de séchage.

substrat en fin de séchage. On observe sur la *figure 5* que l'épaisseur de gel déposée influence significativement la granulométrie des paillettes formées (<0,1 mm jusqu'à quelques mm selon l'épaisseur), phénomène pouvant une nouvelle fois s'expliquer par des considérations mécaniques. De fines épaisseurs de gel vont former de petites paillettes fortement adhérentes (faible délamination), alors que des épaisseurs importantes permettront la formation de paillettes millimétriques facilement détachables du support [21]. En résumé, la compréhension des propriétés rhéologiques d'un gel et de son comportement au séchage est primordiale pour formuler un gel de décontamination. Si l'épaisseur de gel déposée est trop faible, l'efficacité de décontamination ne sera pas satisfaisante et le déchet solide formé après séchage restera fortement adhérent au substrat et pourrait se trouver sous une forme pulvérulente une fois détaché. A contrario, si l'épaisseur de gel est trop importante, des coulures risquent d'apparaître, particulièrement sur des surfaces verticales. Généralement, une épaisseur comprise entre 0,5 et 2 mm est préconisée pour l'utilisation optimale d'un gel aspirable.

## Des gels aux pâtes

Les gels aspirables sont aujourd'hui des produits matures et commercialisés (gamme ASPIGEL®, FEVDI). Cependant, le CEA développe toujours régulièrement de nouvelles formulations pour répondre à des besoins de plus en plus spécifiques de décontamination de surface tels que le traitement de petites pièces métalliques à géométrie complexe [22] ou l'élimination de fines couches de bitume adhérentes [19]. Une attention particulière est par ailleurs portée sur le développement de pâtes pour répondre à la problématique du traitement des bétons en profondeur (voir encadré).

Une partie de ces travaux a été réalisée grâce au programme d'investissement d'avenir (PIA) du gouvernement français via le projet DEMETERRES (ANR-11-RSNR-005) et grâce au soutien financier du projet RDAAD CEA-ORANO.

- [1] E. Drinks *et al.*, UV-a photocatalytic degradation of the radionuclide complexants tributylphosphate and dibutylphosphate, *Chem. Eng. J.*, **2018**, *352*, p. 143-50.  
 [2] J.P. Feraud, D. Bourcier, D. Ode, F. Puel, New filterability and compressibility test cell design for nuclear products, *Nucl. Eng. Des.*, **2013**, *265*, p. 288-93.

- [3] E. Cantrel, J. Mascarade, Methodology for the selection and qualification of a liquid/solid separation process for HL radioactive sludge, in DEM 2018 Conference – Dismantling challenges: industrial reality, prospects and feedback experience, Avignon, **2018**.  
 [4] J. Flouret, Y. Barre, H. Muhr, E. Plasari, Design and implementation of an intensified coprecipitation reactor for the treatment of liquid radioactive wastes, in ASME, Amer. Soc. Mechanical Engineers, New York, **2013**.  
 [5] J. Flouret, Y. Barre, H. Muhr, E. Plasari, Design of an intensified coprecipitation reactor for the treatment of liquid radioactive wastes, *Chem. Eng. Sci.*, **2012**, *77*, p. 176-83.  
 [6] K. Vellingiri, K.H. Kim, A. Pournara, A. Deep, Towards high-efficiency sorptive capture of radionuclides in solution and gas, *Prog. Mater. Sci.*, **2018**, *94*, p. 1-67.  
 [7] A. Grandjean *et al.*, Comparing hexacyanoferrate loaded onto silica, silicotitanate and chabazite sorbents for Cs extraction with a continuous-flow fixed-bed setup: methods and pitfalls, *Process Saf. Environ. Protect.*, **2020**, *134*, p. 371-80.  
 [8] C. Michel *et al.*, Ion exchange and structural properties of a new cyanoferrate mesoporous silica material for Cs removal from natural saline waters, *J. Environ. Chem. Eng.*, **2017**, *5*, p. 810-17.  
 [9] B. Fournel, M. Faury, J.-M. Le Samedy, Method for generating and circulating a foam in an installation and device for carrying out said method, Brevet WO 036165, **1999**.  
 [10] P.P. Poluektov, L.P. Sukhanov, M.A. Chernikov, A.A. Chizhov, M.A. Felitsyn, Decontamination and decommissioning of radioactively contaminated rooms and equipment at the Bochvar All-Russia Research Institute of Standardization in Machine Engineering, *Atom. Energy*, **2008**, *105*, p. 60-64.  
 [11] S. Faure, B. Fournel, P. Fuentes, Composition, foam and method for surface decontamination, Brevet WO 008463, **2004**.  
 [12] C. Dame, C. Fritz, O. Pitois, S. Faure, Relations between physicochemical properties and instability of decontamination foams, *Colloid Surf. A-Physicochem. Eng. Asp.*, **2005**, *263*, p. 210-18.  
 [13] J.M. Corrieu, S. Faure, E. Herms, Nettoyage par un procédé mousse innovant d'un échangeur de chaleur encrassé, *Research, Publication DCSN*, **2013**, *1*, p. 58-59.  
 [14] D.L. Weaire, S. Hutzler, *The Physics of Foams*, Clarendon Press, **1999**.  
 [15] S. Guignot, S. Faure, M. Vignes-Adler, O. Pitois, Liquid and particles retention in foamed suspensions, *Chem. Eng. Sci.*, **2010**, *65*, p. 2579-85.  
 [16] S. Faure, S. Volland, Q. Crouzet, G. Boutevin, C. Loubat, Synthesis of new fluorinated foaming particles, *Colloid Surf. A-Physicochem. Eng. Asp.*, **2011**, *382*, p. 139-44.  
 [17] S. Faure, P. Fuentes, Y. Lallot, Gel aspirable pour la décontamination de surfaces et utilisation, Brevet WO 039598, **2007**.  
 [18] R.L. Castellani *et al.*, Apport de la rhéologie dans l'élaboration et l'étude des gels de décontamination nucléaire, *Rhéologie*, **2014**, *25*, p. 26-48.  
 [19] L. Lemesre, F. Frances, A. Grandjean, A. Gossard, Hybrid colloidal suspensions tailored as gels to remove radioactive bitumen stains, *J. Environ. Manage.*, **2019**, *232*, p. 660-65.  
 [20] R. Castellani, A. Poulesquen, F. Goettmann, P. Marchal, L. Choplin, Ions effects on sol-gel transition and rheological behavior in alumina slurries, *Colloid Surf. A-Physicochem. Eng. Asp.*, **2013**, *430*, p. 39-45.  
 [21] A. Gossard, C. Lepeytre, An innovative green process for the depollution of Cr(VI)-contaminated surfaces using TiO<sub>2</sub>-based photocatalytic gels, *J. Environ. Chem. Eng.*, **2017**, *5*, p. 5573-80.  
 [22] R. Castellani, A. Poulesquen, F. Goettmann, P. Marchal, L. Choplin, A topping gel for the treatment of nuclear contaminated small items, *Nucl. Eng. Des.*, **2014**, *278*, p. 481-90.  
 [23] A. Gossard, N. Ben Abdelouahab, P. Cousot, Pâte de décontamination et procédé de décontamination d'un substrat et un matériau solide utilisant cette pâte, Brevet FR 1872500, **2018**.  
 [24] N. Ben Abdelouahab *et al.*, Controlled imbibition in a porous medium from a soft wet material (poultice), *Soft Matter*, **2019**, *15*, p. 6732-41.  
 [25] N. Ben Abdelouahab, A. Gossard, S. Rodts, B. Coasne, P. Cousot, Convective drying of a porous medium with a paste cover, *Eur. Phys. J. E*, **2019**, *42*, art. 66.

**Alban GOSSARD\***, ingénieur chercheur CEA, **Agnès GRANDJEAN**, directrice de recherche CEA, et **Sylvain FAURE\***, expert sénior, CEA, DES, CEA Marcoule, ISEC, DMRC, STDC, LPSD Laboratoire des Procédés Supercritiques et de Décontamination.

\* alban.gossard@cea.fr ; sylvain.faure@cea.fr

### Des complexes moléculaires aux polymères de coordination d'actinides

#### De la brique à la charpente, un véritable travail d'architecte

**Résumé** Le développement de nouvelles architectures contenant des assemblages de cations d'actinides associés à des ligands organiques connaît actuellement un très fort engouement. Il vise à acquérir de nouvelles connaissances fondamentales sur les modes de connexion de cette famille d'éléments 5f dans des systèmes moléculaires ou condensés, à ouvrir de nouvelles solutions pour leur gestion de retraitement ou décontamination dans la géosphère, et à parfaire la modélisation des procédés de retraitement du combustible dans lequel ces espèces peuvent apparaître. Avec des exemples s'appuyant sur les éléments thorium, uranium, neptunium ou plutonium, il est possible de décrire des espèces mononucléaires bien définies et stabilisées par divers complexants (nitrate, carboxylate...), puis de suivre leur évolution par l'intermédiaire de réactions contrôlées d'hydrolyse (olation/oxolation) vers des systèmes organisés sous la forme de clusters oxo/hydroxo polynucléaires. L'emploi adéquat de molécules organiques polyfonctionnelles permet la génération de réseaux hybrides infinis de dimensions multiples (1D, 2D, 3D), élaborés par connexion de nœuds inorganiques de centres actinide. Dans certains cas, il en résulte des charpentes mixtes actinide-organique présentant une grande porosité liée à l'existence de systèmes de cavités/tunnels. Ainsi, un travail d'architecte de la matière depuis une brique moléculaire établie jusqu'à l'établissement d'une charpente hybride, peut se réaliser pour les actinides.

**Mots-clés** Actinide, complexe de coordination, cluster polynucléaire, polymère de coordination.

**Abstract** **From molecular complexes to coordinating actinide polymers: from brick to frame, a true architect's job**  
The development of new molecular architecture made of actinide cation assembly connected through organic ligands presents a regain of interest. These researches aim at gathering new fundamental knowledge concerning the coordination modes of the 5f elements in molecular systems, at paving the way to new solutions for reprocessing or decontamination in the environment, and at improving the spent fuel reprocessing process modelling in which these species can be involved. With examples based on the thorium, uranium, neptunium and plutonium elements, it is possible to describe well-defined mononuclear species stabilized by various complexing agents (nitrate, carboxylate, etc.), then to follow their evolution via controlled hydrolysis reactions (olation/oxolation), towards organized assemblies in the form of polynuclear oxo/hydroxo clusters. The appropriate use of poly-functionalized organic molecules allows the generation of infinite hybrid networks with multiple dimensions (1D, 2D, 3D), developed by connection of actinide center inorganic nodes. In some cases, this results in mixed actinide-organic frameworks with a high porosity based on the existence of cavity/tunnel systems. Thus, the work of an architect of matter from an established molecular brick to the generation of a hybrid framework can be carried out for actinides.

**Keywords** Actinide, coordination complex, polynuclear clusters, coordination polymer.

#### Entre la solution et l'oxyde, les clusters d'actinide cherchent leur équilibre de coordination

De configuration électronique générale  $[Rn]5f^n6d^m7s^2$ , les actinides apparaissent à la fin du tableau périodique en tant qu'éléments de transition interne correspondant au remplissage de la sous-couche 5f. Les couches 5f et 6d confèrent aux actinides des propriétés physico-chimiques particulièrement riches dont témoignent les variations des degrés d'oxydation observables en solution [1]. Ainsi, de l'uranium au plutonium, les degrés d'oxydation stabilisés en solution aqueuse vont de +III à +VI. Le thorium, en début de série, n'est stable qu'au degré +IV. À partir de l'américium, c'est le degré +III qui gouverne majoritairement leur chimie, à l'image des lanthanides. Nous nous intéressons ici principalement aux degrés d'oxydation +IV dont les propriétés d'acide de Lewis particulièrement fortes confèrent à ces ions un comportement singulier dans la série des éléments f.

#### L'hydrolyse : un moteur pour la formation d'espèces polynucléaires

En solution, les actinides tétravalents ( $An^{4+}$ ) réagissent avec l'eau pour former spontanément des complexes aquo,  $An(H_2O)_x$ . À l'exception de conditions extrêmement acides, les propriétés d'acide de Lewis fort des ions  $An^{4+}$  conduisent à la dissociation d'une ou plusieurs molécules d'eau coordonnées qui perdent un proton. Cette réaction est appelée hydrolyse du cation (figure 1, réaction a), qui prend alors la forme  $An(OH)_x(H_2O)_y^{(4-x)+}$ . Fait remarquable, ce phénomène intervient dès que la concentration de  $H_3O^+$  de la solution est inférieure à  $0,7 \text{ mol L}^{-1}$  pour les ions  $An^{4+}$  et constitue donc la réaction majoritaire observée en solution aqueuse. Le plus souvent, ces complexes hydroxo réagissent entre eux et peuvent polymériser. Cette réaction, appelée condensation, peut se faire par olation (réaction d'un complexe hydrolysé avec un complexe aquo) ou par oxolation (réaction de deux complexes hydrolysés entre eux), respectivement par



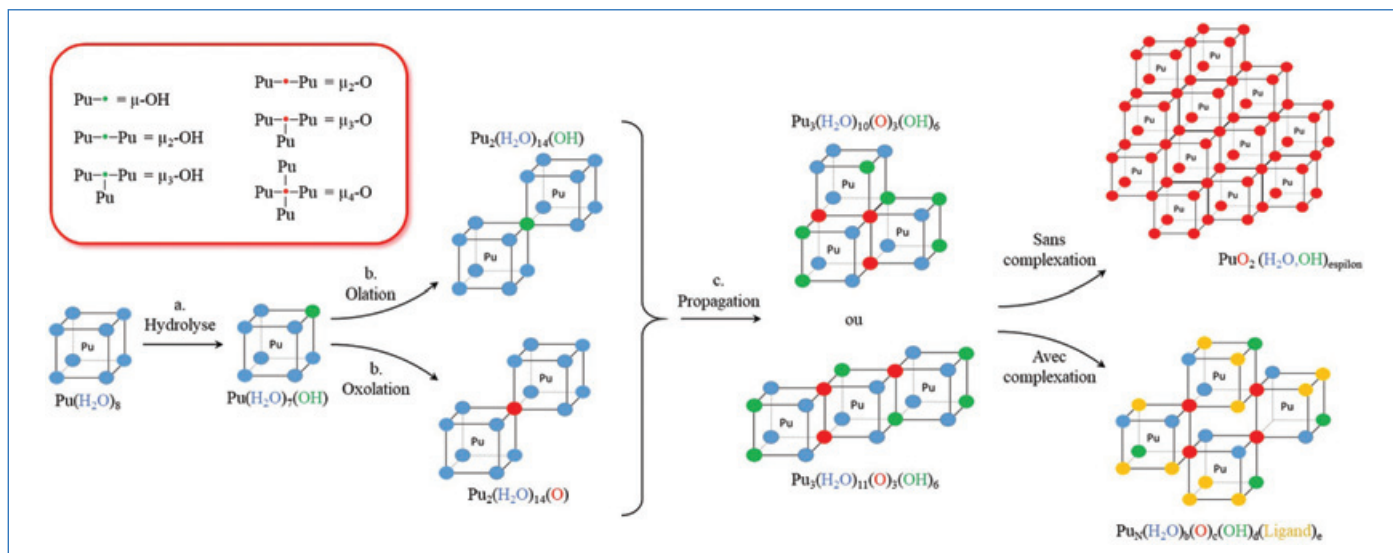


Figure 1 - De l'hydrolyse à la formation de polymères de coordination.

formation de ponts oxo (-O-) ou hydroxo (-OH-) (figure 1, réaction b). Ces réactions successives conduisent *in fine* à la déshydratation des ions An<sup>4+</sup> par formation de ponts oxo ou hydroxo de denticité<sup>(1)</sup> supérieure (μ<sub>2</sub>-OH et μ<sub>2</sub>-O deviennent μ<sub>3</sub>-OH et μ<sub>3</sub>-O)<sup>(2)</sup> lors de la propagation. Puis dans une ultime étape, ces ponts sont substitués par des groupements oxo (μ<sub>4</sub>-O), ce qui aboutit à la précipitation d'oxydes d'actinide sous forme solide ou colloïdale.

Il est cependant possible d'interférer dans ces réactions à l'aide d'un ligand qui, en limitant l'hydrolyse ou la propagation, permet de contrôler la croissance (figure 1, réaction c). La compétition entre la complexation et l'hydrolyse permet ainsi la formation d'espèces polynucléaires finies dont la dimension et la géométrie varient selon les conditions de synthèse ; ce sont des clusters poly-oxo/hydroxo (désignés par le terme « clusters »<sup>(3)</sup>).

## De la brique...

Ces dernières années, une grande variété d'arrangements et nucléarités<sup>(4)</sup> (N : nombre d'actinides) ont été mises en évidence. Des ligands organiques ou inorganiques ont été mis en œuvre (Cl<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, R-COO<sup>-</sup>...) pour aboutir à des arrangements géométriques d'une grande richesse (figure 2) [2-3]. C'est principalement la synthèse de ces composés sous forme monocristalline et leur étude cristallographique qui ont permis de les révéler et c'est cet aspect structural qui sera traité ici. L'étude de la formation et de la stabilité de ces clusters en solution aqueuse est également traitée dans l'encadré p. 120. Si les études étaient focalisées dans un premier temps sur des simulants de Pu<sup>4+</sup> tels que U<sup>4+</sup>, Th<sup>4+</sup>, Ce<sup>4+</sup> ou Zr<sup>4+</sup>, ce n'est plus le cas aujourd'hui du fait de la limitation de la similitude entre les cations d'une part, et du développement d'outils adaptés à la caractérisation d'éléments fortement radioactifs d'autre part.

À l'origine donc, l'ion aquo An(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub><sup>4+</sup> est largement décrit en solution mais est finalement mal caractérisé à l'état solide et hydrolysé. Peu d'espèces hydrolysées ont été reportées et toutes sont stabilisées grâce à la complexation d'un ligand organique. Cette espèce présente un ou deux groupements hydroxo dans une sphère de coordination<sup>(5)</sup> complétée par des ligands donneurs. L'empilement de cations An<sup>4+</sup> reliés entre eux par des ponts oxo ou hydroxo, [An<sub>N</sub>(OH)<sub>y</sub>(O)<sub>z</sub>]<sup>4N-y-2z</sup>

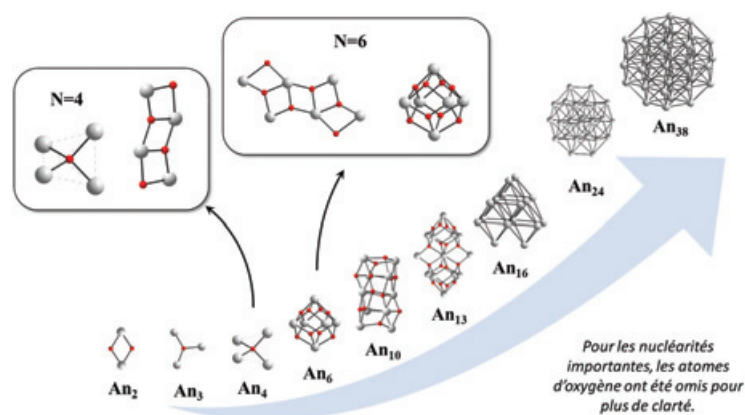


Figure 2 - Diversité des nucléarités décrites dans la littérature pour les actinides (+IV). Il y a plusieurs géométries possibles pour une nucléarité donnée. Par exemple, les différentes géométries rapportées pour les deux nucléarités, N = 4 et N = 6 sont reportées.

permet ensuite la formation de cluster. La sphère de coordination est complétée par les ligands qui limitent le phénomène d'hydrolyse et la polymérisation (figure 1). Pour les nucléarités comprises entre 2 et 5, les synthèses sont généralement fortuites et la sphère de coordination est complétée par des ligands variés allant du nitrate, chlorure, triflate aux grosses molécules organiques de type porphyrine, en passant par les acides carboxyliques divers. De nombreuses structures de dimères ont été recensées avec les unités structurales suivantes : [An<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>]<sup>6+</sup>, [An<sub>2</sub>O]<sup>6+</sup>, [An<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>4+</sup>. Les trimères forment des triangles dont le nombre et la nature des ponts peuvent varier : [Th<sub>3</sub>(OH)<sub>6</sub>]<sup>6+</sup> où les actinides sont reliés par deux ponts hydroxo, [Th<sub>3</sub>(O)<sub>3</sub>]<sup>6+</sup> dans lequel un pont μ<sub>2</sub>-oxo forme chaque côté du triangle, et [U<sub>3</sub>(O)]<sup>10+</sup> dont le seul pont μ<sub>3</sub>-oxo central coordonne les trois actinides simultanément. Pour les nucléarités de 4, trois géométries distinctes ont été décrites (voir figure 2) :

- un tétraèdre, [An<sub>4</sub>(O)]<sup>14+</sup>, avec un seul pont μ<sub>4</sub>-oxo central ;
- un plan carré, [An<sub>4</sub>(O)<sub>4</sub>]<sup>8+</sup>, où les quatre ponts μ<sub>2</sub>-oxo forment les côtés du carré ;
- un losange, [An<sub>4</sub>(O)<sub>2</sub>]<sup>12+</sup>, avec deux μ<sub>3</sub>-oxo au centre de deux triangles adjacents.

Les clusters à six centres métalliques (N = 6), [An<sub>6</sub>(OH)<sub>4</sub>(O)<sub>4</sub>]<sup>12+</sup> ou [An<sub>6</sub>(O)<sub>8</sub>]<sup>8+</sup> ou [An<sub>6</sub>(OH)<sub>8</sub>]<sup>16+</sup>, sont de très loin les plus représentés [2, 4-6]. Les six cations dessinent une géométrie

octaédrique avec des ponts  $\mu_3$ -oxo et hydroxo au centre des huit faces. Ces entités moléculaires hexanucléaires sont principalement stabilisées par des ligands présentant des fonctions acide carboxylique qui coordonnent deux cations le long des arêtes de l'octaèdre. Curieusement, une autre structure a également été observée avec une géométrie d'octaèdre dépliée (figure 2) [7]. Ce motif octaédrique est donc particulièrement stable et continue d'apparaître dans les structures de nucléarités supérieures.

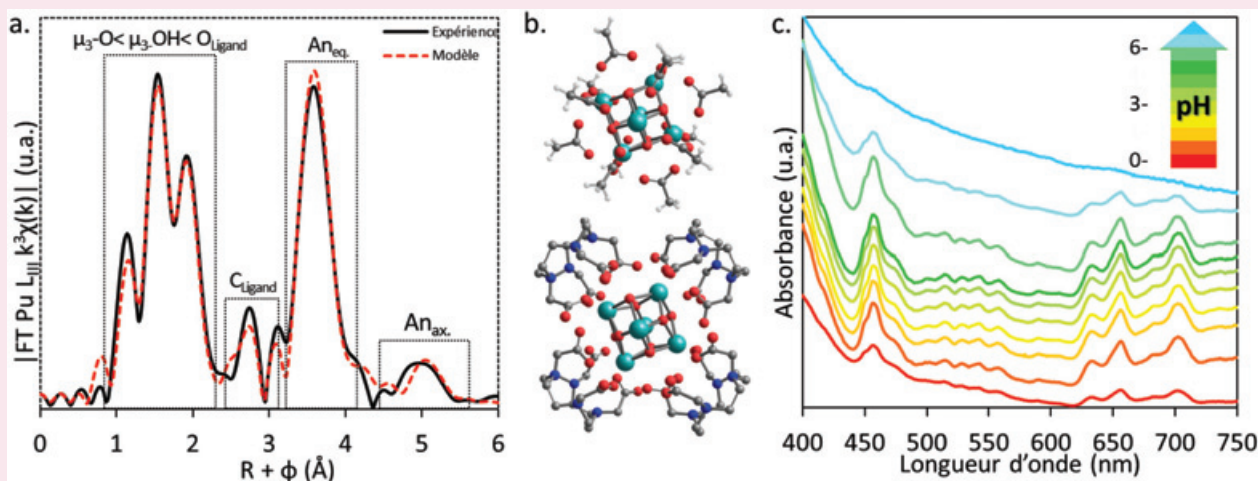
### ...en passant par des systèmes moléculaires à nucléarité élevée...

À partir de 2008, les équipes américaines de Soderholm et Burns ont franchi un palier significatif avec l'identification inattendue de clusters moléculaires géants comprenant 38 centres cationiques Pu(IV) (ou {Pu<sub>38</sub>}), en isolant les espèces Li<sub>14</sub>[Pu<sub>38</sub>O<sub>56</sub>Cl<sub>54</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub>].20H<sub>2</sub>O et Li<sub>2</sub>[Pu<sub>38</sub>O<sub>56</sub>Cl<sub>42</sub>(H<sub>2</sub>O)]·15H<sub>2</sub>O [8]. Leurs deux arrangements cristallins consistent en un assemblage d'un motif central [Pu<sub>14</sub>O<sub>28</sub>], identique à celui rencontré dans la structure fluorine des oxydes d'actinide (ici PuO<sub>2</sub>). Chacune des faces du cœur cubique [Pu<sub>14</sub>O<sub>28</sub>] est décorée par six sous-unités tétranucléaires [Pu<sub>4</sub>(O,H<sub>2</sub>O,Cl)<sub>x</sub>], au sein desquelles la coordinance du plutonium(IV) est complétée par les groupements chlorure et aquo à la périphérie. La particularité de ces espèces réside dans leur

préparation, réalisée exclusivement en milieu aqueux par addition d'une solution de LiCl sur une solution colloïdale de plutonium(IV), par exemple. Des entités moléculaires analogues seront ensuite obtenues avec les actinides parents uranium(IV) et neptunium(IV) en explorant d'autres voies de synthèse, s'appuyant sur l'emploi de solvants organiques (tétrahydrofurane, acétonitrile, pyridine, isopropanol...) et en jouant sur l'effet de l'hydrolyse par ajout contrôlé d'eau. Une série de clusters [U<sub>38</sub>O<sub>56</sub>] a ainsi été obtenue par chauffage modéré (70-130 °C) en présence d'acide benzoïque, qui stabilise ces entités moléculaires en se fixant à la périphérie par l'intermédiaire de la pince carboxylate [7, 9]. Un autre type de cluster [U<sub>38</sub>O<sub>56</sub>] fut obtenu à l'aide de la réaction lente d'estérification d'un alcool (isopropanol) et d'un acide carboxylique produisant une quantité contrôlée d'eau, à l'origine des réactions d'oxolation pour la formation de cette espèce moléculaire polynucléaire [10]. Pour cette dernière, on observe la présence de molécules d'isopropanol en périphérie du cluster [U<sub>38</sub>O<sub>56</sub>] se substituant aux groupements benzoate. Enfin, les protocoles de synthèse ont été dupliqués avec succès en utilisant le tétrachlorure de neptunium(IV) ; les entités [Np<sub>38</sub>O<sub>56</sub>] ont ainsi été mises en évidence dans des systèmes polynucléaires stabilisés par l'acide benzoïque ou isopropanol [11]. Pour le moment, la nucléarité de 38 semble être le nombre le plus élevé pour les espèces moléculaires d'actinide.

### Les clusters d'actinides : comme des poissons dans l'eau ?

Dès 2009, des études combinant spectroscopie visible et EXAFS<sup>(6)</sup> ont confirmé la présence en solution de clusters hexanucléaires (Th, U et Np) stabilisés par les anions glycinate, formiate et acétate [13]. Depuis, des clusters de plutonium en solution ont également été mis en évidence [14]. Le signal EXAFS permet de caractériser la structure du cluster par identification des distances dans la sphère de coordination des An(IV) (figure a). Pour ces clusters, deux distances courtes (ponts  $\mu_3$ -O) et six distances An-O plus longues ( $\mu_3$ -OH, H<sub>2</sub>O et ligands) sont observées. En seconde sphère de coordination, deux distances An-An sont identifiées : quatre liaisons An-An courtes et une cinquième liaison plus longue conformément à la structure octaédrique du cluster. Il est ensuite possible d'identifier le cluster en spectrophotométrie, de mesurer sa concentration et d'étudier des paramètres tels que le pH (figure c), la concentration en ligand ou en actinide et sa cinétique de formation. Ces paramètres impactent la stabilité des clusters en solution mais il semble aussi que la nature du ligand soit primordiale. Par exemple, la DOTA, un ligand polyaminocarboxylate, favorise la formation de clusters hexanucléaires qui restent stables pour des gammes de pH allant de 0,5 à 6 [6]. Dans ce cas, la nature polydentate du ligand (4 carboxylates), la géométrie (orientation des carboxylates) et la présence de fonctions amine (propriétés acido-basiques) sont autant de facteurs qui stabilisent le cluster (figure b). À l'inverse, un cluster hexanucléaire analogue formé avec un ligand formate (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), ne sera stable que dans un domaine de pH limité (2 < pH < 4) [13]. L'identification de ces espèces en solution est un enjeu crucial car il est ici question du rôle des fonctions carboxylates – présentes dans des composés tels que les peptides, les protéines ou dans la matière organique naturelle – et la prise en compte de clusters est susceptible de modifier certains modèles thermodynamiques établis initialement sur la base de complexes monomères.



a) Fonction de distribution pseudo radiale (EXAFS) d'un cluster hexanucléaire en solution aqueuse (en noir) et simulation obtenue à partir de la structure cristallographique (en rouge). b) Exemples de clusters hexanucléaires [An<sub>6</sub>(OH)<sub>4</sub>(O)<sub>4</sub>]<sup>12+</sup> stabilisés par les ligands formiate (en haut) et DOTA (en bas). c) Spectres d'absorption visible obtenus pour un cluster hexanucléaire à différents pH montrant la stabilité du cluster stabilisé par la DOTA en fonction des conditions chimiques.

Cependant, au cours de la dernière décennie, la littérature s'est enrichie de plusieurs espèces intermédiaires entre l'hexamère et l'entité  $[An_38O_{56}]$ , notamment pour la chimie de l'uranium(IV). Il a ainsi été identifié des espèces avec des nucléarités diverses  $\{U_{10}\}$ ,  $\{U_{12}\}$ ,  $\{U_{13}\}$ ,  $\{U_{16}\}$ ,  $\{U_{24}\}$ , qui possèdent pour la plupart d'entre elles des cœurs avec des arrangements de type fluorine  $[U_nO_{2n}]$  (par exemple  $[UO_2]$  pour  $\{U_{13}\}$ ,  $[U_4O_8]$  pour  $\{U_{16}\}$  ou  $[U_6O_{12}]$  pour  $\{U_{24}\}$ ) [7]. Malgré le travail pionnier sur le cluster  $\{Pu_{38}\}$ , la chimie du plutonium(IV) est moins étudiée en raison des difficultés de manipulation. Mais de récentes études ont permis l'identification de nouvelles espèces du type  $\{Pu_{16}\}$  et  $\{Pu_{22}\}$ , avec chacune des cœurs fluorine respectivement de  $[Pu_4O_8]$  et  $[Pu_6O_{12}]$  [12]. Dans ces séries de clusters d'actinide, il est intéressant de constater que le réseau de cations peut se définir à partir de la combinaison d'un certain nombre de sous-unités correspondant à la brique hexamère  $[An_6(O,OH)_8]$ . Cette observation suggère un mécanisme réactionnel se réalisant à partir de l'assemblage de ces unités hexamères, présentes en solution, comme brique de base pour la construction de molécules à nucléarité plus élevée. Enfin, cette chimie moléculaire n'est pas observée avec le thorium(IV), du fait de son caractère d'acide de Lewis plus faible. Pour celui-ci, les plus gros clusters sont rapportés dans les espèces  $\{Th_8\}$  ou  $\{Th_9\}$  [2].

### ... à la charpente

Dans un certain nombre de cas, ces entités moléculaires, avec une nucléarité multiple, peuvent s'associer via des ligands organiques polyfonctionnels pontants conduisant à la formation de réseaux hybrides infinis de type polymère de coordination ou MOF (« metal-organic framework »). Les clusters deviennent alors la brique élémentaire d'espèces plus complexes.

#### Association de cluster avec $N = 1$ : vers le polymère

Lorsque le ligand pontant lie des monomères composés d'un seul actinide ( $N = 1$ ), un réseau souvent infini de dimension variable appelé polymère de coordination est formé. Diverses études récentes décrivent les nombreuses topologies possibles obtenues par association d'un cation actinide avec des ligands organiques ou inorganiques, illustrant la richesse de la chimie de coordination des actinides. Au sein de ces ligands, les polyacides carboxyliques sont largement représentés, et parmi eux, l'acide oxalique  $H_2C_2O_4$ , le diacide le plus simple et le plus petit, joue un rôle particulier. En effet, cette molécule est dotée de propriétés acide-base, redox et surtout complexantes uniques, en particulier vis-à-vis des actinides aux degrés d'oxydation III et IV. L'acide oxalique présente un intérêt particulier pour la radiochimie puisqu'il est utilisé en tant qu'agent précipitant permettant l'isolation et la purification d'actinides (III et IV). Les composés ainsi formés sont des précurseurs d'oxydes  $AnO_2$  ou  $An_2O_3$ , matériaux constitutifs du combustible nucléaire, obtenus par simple traitement thermique grâce à la bonne labilité thermique des oxalates. Dans la suite, nous avons choisi d'illustrer cette partie autour des composés oxalate.

Les ions oxalate sont des ligands rigides qui présentent des modes de coordination versatiles et nombreux entraînant la formation d'architectures structurales variées présentant des dimensions différentes : 0D association finie de monomère ; 1D si obtention de chaîne linéaire ; 2D si formation de feuillet ; 3D en cas de synthèse d'un composé présentant un réseau

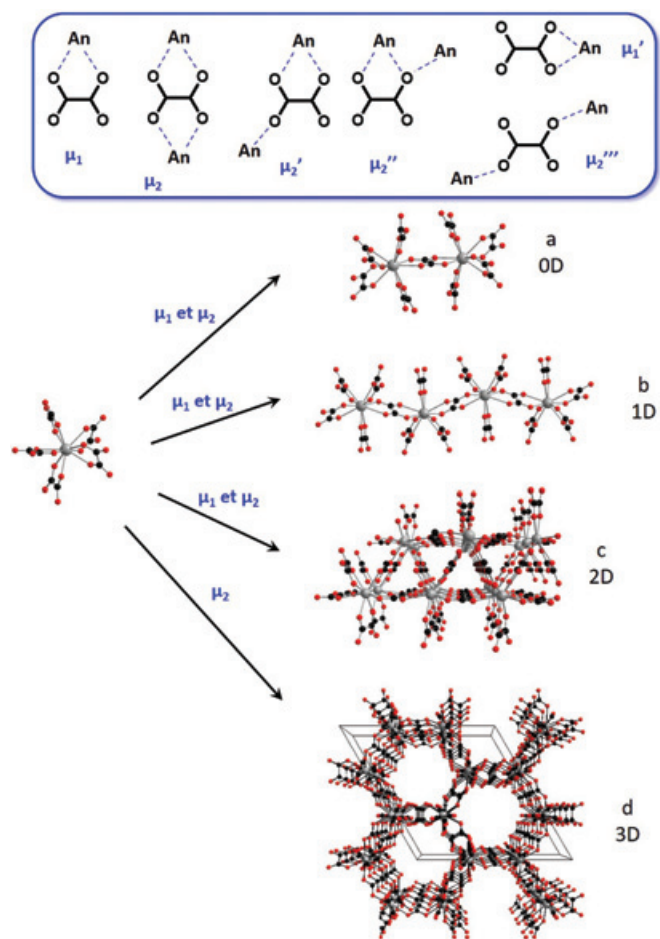


Figure 3 - Association du monomère  $[An(C_2O_4)_5]$  en fonction de la denticité du ligand oxalate autorisant la formation (a) d'un dimère  $[Th_2(C_2O_4)_9]^{10-}$  dans  $M_3Ca[Th(C_2O_4)_{4.5}] \cdot nH_2O$ , (b) d'une chaîne linéaire infinie  $[An(C_2O_4)_4]^{4-}$  dans  $K_4[An(C_2O_4)_4] \cdot 4H_2O$  ( $An(IV) = U, Th$ ) et  $[C(NH_2)_3]_4[An(C_2O_4)_4] \cdot 2H_2O$  ( $An(IV) = Th, U, Np, Pu$ ), (c) de feuillet  $[U_2(C_2O_4)_6]^{4-}$  dans  $Na_2U_2Fe(C_2O_4)_6(H_2O)_4$ , (d) d'un arrangement 3D en nid d'abeille dans  $H_2Np_2(C_2O_4)_5 \cdot nH_2O$  ou  $(NH_4)_2U_2(C_2O_4)_5 \cdot nH_2O$  (d'après [15]).

infini dans les trois dimensions de l'espace [15]. En guise d'exemple, pour les  $An(IV)$ , différents arrangements obtenus par association de  $[An(C_2O_4)_5]^{6-}$  sont présentés figure 3. Outre l'analyse fondamentale de ces structures, il y a un réel avantage pour les opérations de procédés de retraitement (notamment lors de la conversion en oxyde) à comprendre l'architecture de ces composés puisque de par leur structure différente, ils présentent des caractéristiques morphologiques et donc des propriétés physico-chimiques distinctes. La conservation de la morphologie entre le précurseur oxalate et l'oxyde correspondant fait que la structure du composé oxalate contribue à orienter le comportement lors des opérations de fabrication du combustible (pastillage/frittage). Le choix de la phase oxalate formée n'est donc pas anodin.

#### Vers des réseaux hybrides organisés tridimensionnels à charpente ouverte : association de clusters avec $N > 1$

La cristallographie des actinides associés à des ligands organiques autres que les oxalates (principalement O-donneur du type acide carboxylique) est très documentée dans la littérature et concerne particulièrement l'utilisation d'actinides légers, tels que le thorium et l'uranium naturels [16]. Ces investigations ont notamment suivi l'engouement des recherches sur la synthèse de systèmes hybrides organiques-inorganiques de type polymères de coordination poreux (PCP) ou charpentes MOF, offrant des réseaux tridimensionnels de cavités et de tunnels bien définis, avec des

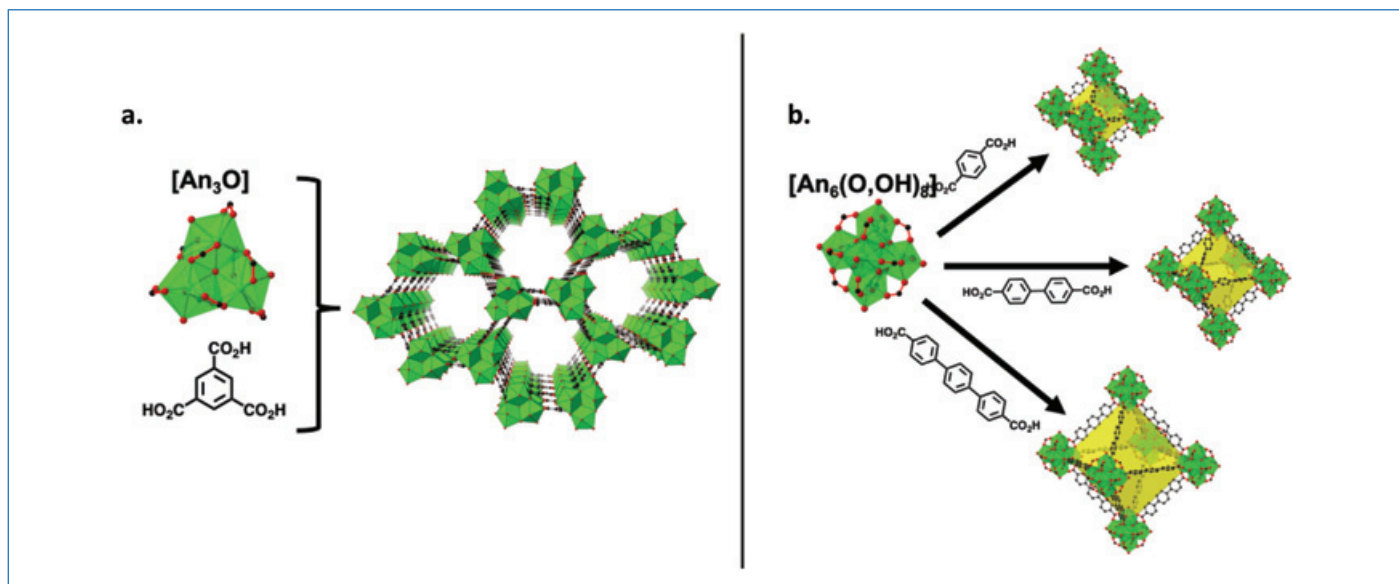


Figure 4 - a) Représentation de la structure du trimésate d'uranium(IV)  $[U_3O(btc)_3(OH)(H_2O)] \cdot (solvant)_x$ , montrant une charpente en « nid d'abeille », construite à partir de l'unité trinucéaire liée par l'intermédiaire du groupement trimésate. b) Vue schématique du motif polyédrique hexanucléaire  $[An_6(O,OH)_8]^{2-}$  ( $An = Th^{4+} \rightarrow Pu^{4+}$ ) associé à différents ligands acide dicarboxylique (1,4-benzènedicarboxylique (haut), 4,4'-biphényledicarboxylique (milieu) et terphényldicarboxylique (bas)) pour la génération de réseaux 3D, délimitant des cavités octaédriques (topologie de charpente MOF du type UiO-n).

propriétés de porosité exceptionnelles. Ces matériaux cristallisés connaissent ainsi un succès retentissant depuis plus de vingt ans, en raison de leurs innombrables propriétés, extrêmement attrayantes dans des domaines très variés (adsorption et séparation moléculaire, catalyse, nanomédecine...). Cette chimie s'applique à un très grand nombre de métaux du tableau périodique, et notamment aux actinides. Pour ces derniers, on note, à partir de 2003, les désignations de « uranium (ou uranyl)-organic framework » (UOF), « thorium-organic framework » (TOF), « transuranium metal-organic framework » (TRU-MOF), ou encore le terme générique « actinide-organic framework » (AnOF) pour les solides cristallisés répondant à la définition des polymères de coordination incorporant les métaux 5f.

Les polymères de coordination incorporant l'ion uranyle ( $UO_2^{2+}$ ) constituent certes la plus importante bibliothèque de composés de type AnOF, en raison du degré d'oxydation hexavalent stable pour cet élément et de la très grande variété de ligands polycarboxylates employés [17]. Cependant, nous nous intéresserons plus particulièrement ici à l'emploi des actinides tétravalents pour la génération d'édifices tridimensionnels. Ils permettent un type de coordinance proche de celui rencontré avec les lanthanides, caractérisé par des polyèdres de coordination d'antiprismes à base carrée ou prismes trigonaux capés. Cette géométrie est ainsi propice à la génération de charpentes tridimensionnelles à l'aide de ligands polycarboxylates. Les premiers exemples concernent des polymères de coordination 3D oxyfluorés, reportés en 2003 et 2008, avec l'utilisation du thorium(IV) associé aux ligands 3,5-pyridinedicarboxylate et 1,3,5-benzènetricarboxylate (trimésate), laissant apparaître un réseau hexagonal de tunnels arrangés en nid d'abeille. En présence d'uranium(IV), un type de réseau hexagonal similaire a été isolé avec le ligand trimésate [16]. Il s'agit d'un assemblage de briques de construction trinucéaires d'uranium(IV) mettant en commun un pont central  $\mu_3$ -oxo, et qui occupent chaque nœud de l'édifice hexagonal alvéolaire, reliées entre elles par les molécules de trimésate. La charpente résultante  $[U_3O(btc)_3(OH)(H_2O)] \cdot (solvant)_x$  délimite ainsi un système de

tunnels 1D avec une taille de 11 Å (figure 4), piégeant des molécules d'eau et de solvants (ici *N,N*-diméthylformamide), employés au cours de la synthèse.

La stratégie d'interconnexion d'unités polynucléaires bien définies, par l'intermédiaire de molécules organiques polydentates de type carboxylate, a ensuite été suivie avec succès avec le motif hexanucléaire  $[An_6O_4(OH)_4]$ , préalablement investigué en solution et cristallisant dans des assemblages moléculaires. Cette brique est bien connue dans la topologie des composés MOF et constitue le nœud inorganique de la structure de type UiO-66, découverte par une équipe de chercheurs norvégiens à Oslo en 2008. Initialement observée avec le zirconium(IV) associé à des ligands aromatiques carboxylates ditopiques de longueurs variables (comprenant 1, 2 ou 3 cycles benzéniques), cette architecture se décline aussi avec le hafnium(IV) et le cérium(IV). Le solide originel incorporant un élément actinide a été décrit avec l'uranium(IV), en utilisant le protocole de synthèse du composé au zirconium. L'article pionnier [18] rapporte l'emploi d'acide téréphtalique, 2,6-naphtalènedicarboxylique ou 4,4'-biphényledicarboxylique, en présence d'une source  $UCl_4$ , qui donne lieu à la formation de cristaux octaédriques, typiques de la topologie UiO-66, en conditions solvothermales. L'édifice résultant  $([U_6O_4(OH)_4(L)_6(H_2O)_6]) \cdot (solvant)_x$ ;  $L =$  ligand ditopique) présente un assemblage de nœuds hexanucléaires  $[U_6O_4(OH)_4(H_2O)_6]$ , interconnectés par les ligands ditopiques, dans un réseau cubique, avec un empilement rappelant celui observé dans l'archétype *ZnS-Blende* (cubique face centrée). L'arrangement de ces hexamères délimite deux types de cavités (tétraédriques et octaédriques), avec des dimensions corrélées à la taille du ligand organique espaceur (de 5,4 à 14 Å) (figure 4). Le motif inorganique hexanucléaire étant décrit avec les actinides tétravalents parents (Th, Np et Pu), cette charpente UiO-66 a donné lieu à plusieurs investigations. Ainsi, très logiquement, le matériau analogue a été identifié avec le thorium(IV) [19] en utilisant des ligands organiques dicarboxylates aromatiques similaires. Le premier composé MOF incorporant un élément transurannique fut mis en œuvre avec le neptunium (à partir d'une source

de  $^{237}\text{NpCl}_4$ , en déployant une méthode de synthèse solvo-thermale (solvant : *N,N*-diméthylformamide) [20] en condition douce ( $T = 130\text{ }^\circ\text{C}$ ). Le motif  $[\text{Np}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]$  fut ainsi identifié à l'état solide en association avec des groupements dicarboxylate. Ce n'est que très récemment que le dernier membre de cette famille UiO-66 fut découvert en utilisant une source de nitrate de plutonium(IV) ( $^{239}\text{Pu}$ ) [21] dans les conditions de chauffage similaires. Pour certains d'entre eux, les surfaces spécifiques ont été mesurées et des valeurs de 730 et 709  $\text{m}^2\text{ g}^{-1}$  ont été respectivement estimées pour les téréphthalates de thorium(IV) et plutonium(IV), montrant des capacités d'adsorption moléculaires significatives. En association avec des groupements bidentates (carboxylate), cette brique particulière hexanucléaire ( $\text{An}_6\text{O}_4(\text{OH})_4$ ) constitue donc un invariant pour les métaux tétravalents du bas du tableau périodique, notamment pour les actinides ( $\text{Th}^{4+} \rightarrow \text{Pu}^{4+}$ ). Il est fascinant de constater que cette espèce moléculaire observée en solution peut se retrouver comme brique de construction au sein de réseaux étendus pour la génération de composés MOF. Plus particulièrement, la topologie cubique face centrée du type UiO-66 est relativement flexible quant à la nature du métal rentrant dans la composition du nœud hexamère. Cette modularité peut ainsi être mise à profit pour une utilisation de ces solides poreux MOF, comme matrice de confinement d'actinides. Il a été montré [17] que cette charpente peut piéger des actinides (par exemple des cations uranyle) à proximité du motif hexanucléaire, en jouant sur les défauts de la structure, corrélés à des lacunes de ligands organiques, inhérentes à ce type de réseau. Une autre stratégie consiste à procéder à l'échange des cations de la brique hexamère. Par exemple, le solide type UiO-66 à base de  $\text{U}^{4+}$  peut être échangé jusqu'à 95 % par le cation voisin  $\text{Th}^{4+}$ , par simple imprégnation du solide de départ dans une solution de  $\text{ThCl}_4$  dans le *N,N*-diméthylformamide. Ces expériences ouvrent la voie d'applications innovantes pour les polymères de coordination poreux insérant les actinides, offrant des potentialités intéressantes pour leur capture dans des environnements contaminés.

## Au-delà de l'hydrolyse

Cette revue succincte a montré l'extraordinaire complexité topologique des espèces d'actinides stabilisées par différents ligands, à partir de systèmes moléculaires à nucléarités multiples vers des assemblages multidimensionnels. La diversité de la chimie de coordination des actinides ne s'arrête pas à ces quelques illustrations. On peut en effet citer une autre spécificité dérivant de cette chimie, avec l'élaboration de clusters géants d'ions uranyle ( $\text{UO}_2^{2+}$ ) liés entre eux par des ponts peroxyde. Ce mode de connexion permet de former une myriade de motifs moléculaires possédant une large gamme de nucléarités, allant de 16 à 124 centres uranyle, décrits dans des entités construites autour d'une cage nanométrique, le plus souvent [3]. Le ligand peroxyde possède également la propriété de former des ponts avec les ions  $\text{An}^{4+}$ . Jusqu'alors, la formation de ces ponts peroxyde conduisait uniquement à l'assemblage de structures moléculaires de petite taille ( $N = 2$  ou 3). Cependant, il est apparu récemment qu'un enchaînement de ponts peroxyde, d'ions  $\text{Th}^{4+}$  et d'ions sulfate permet la formation de fils moléculaires [22]. À l'image des clusters de peroxyde d'uranyle, cette nouvelle famille de polymères de coordination sera probablement l'objet de futures études.

## Notes et références

- (1) *Denticité* : nombre d'atomes d'un ligand pouvant se lier à un atome central.
- (2)  $\mu_i$  : préfixe associé à un ligand pontant indiquant le nombre *i* de cations métalliques coordonnés à ce ligand.
- (3) *Cluster* : assemblage composé de plusieurs centres métalliques liés entre eux soit par des liaisons métal-métal, soit par un ligand pontant.
- (4) *Nucléarité* : nombre d'atomes d'actinide constitutifs du cluster.
- (5) *Sphère de coordination* : ensemble des atomes liés au cation métallique considéré.
- (6) *EXAFS* (« extended X-ray absorption fine structure ») : technique d'analyse de spectrométrie d'absorption des rayons X qui utilise principalement le rayonnement synchrotron.
- [1] G.T. Seaborg, Overview of the actinide and lanthanide (the *f*) elements, *Radiochim. Acta*, **1993**, 61, p. 115-22.
- [2] K.E. Knope, L. Soderholm, Solution and solid-state structural chemistry of actinide hydrates and their hydrolysis and condensation products, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, p. 944-94.
- [3] J. Qiu, P.C. Burns, Clusters of actinides with oxide, peroxide, or hydroxide bridges, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, p. 1097-120.
- [4] K.E. Knope, L. Soderholm, Plutonium(IV) cluster with a hexanuclear  $[\text{Pu}_6(\text{OH})_4\text{O}_4]^{12+}$  core, *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, p. 6770-72.
- [5] K.E. Knope *et al.*, Mononuclear to polynuclear  $\text{U}^{\text{IV}}$  structural units: effects of reaction conditions on U-furoate phase formation, *Chem. Eur. J.*, **2020**, 26, p. 5872-86, <https://doi.org/10.1002/chem.201905759>
- [6] C. Tamain, T. Dumas, C. Hennig, P. Guilbaud, Coordination of tetravalent actinides ( $\text{An} = \text{Th}^{\text{IV}}, \text{U}^{\text{IV}}, \text{Np}^{\text{IV}}, \text{Pu}^{\text{IV}}$ ) with DOTA: from dimers to hexamers, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, p. 6864-75.
- [7] L. Chatelain, R. Faizova, F. Fadaei-Tirani, J. Pécaut, M. Mazzanti, Frontispiece: structural snapshots of cluster growth from  $\{\text{U}_6\}$  to  $\{\text{U}_{38}\}$  during the hydrolysis of  $\text{UCl}_4$ , *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, p. 3021-26.
- [8] L. Soderholm, P.M. Almond, S. Skanthakumar, R.E. Wilson, P.C. Burns, The structure of the plutonium oxide nanocluster  $[\text{Pu}_{38}\text{O}_{56}\text{Cl}_{54}(\text{H}_2\text{O})_8]^{14+}$ , *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, p. 298-302.
- [9] C. Falaise *et al.*, Isolation of the large {actinide}<sub>38</sub> poly-oxo cluster with uranium, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, p. 15678-81.
- [10] N.P. Martin *et al.*, Formation of a new type of uranium(IV) poly-oxo cluster  $\{\text{U}_{38}\}$  based on a controlled release of water via esterification reaction, *Chem. Sci.*, **2018**, 9, p. 5021-32.
- [11] N.P. Martin *et al.*,  $\{\text{Np}_{38}\}$  clusters: the missing link in the largest poly-oxo cluster series of tetravalent actinides, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, p. 10060-63.
- [12] G.E. Sigmon, A.E. Hixon, Extension of the plutonium oxide nanocluster family to include  $\{\text{Pu}_6\}$  and  $\{\text{Pu}_{22}\}$ , *Chem. Eur. J.*, **2019**, 25, p. 2463-66.
- [13] K. Takao, S. Takao, A.C. Scheinost, G. Bernhard, C. Hennig, Formation of soluble hexanuclear neptunium(IV) nanoclusters in aqueous solution: growth termination of actinide(IV) hydrous oxides by carboxylates, *Inorg. Chem.*, **2012**, 51, p. 1336-44.
- [14] C. Tamain, First evidence of a water-soluble plutonium(IV) hexanuclear cluster, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, 22, p. 3536-40.
- [15] F. Abraham, B. Arab-Chapelet, M. Rivenet, C. Tamain, S. Grandjean, Actinide oxalates, solid state structures and applications, *Coord. Chem. Rev.*, **2014**, 266-267, p. 28-68.
- [16] T. Loiseau, I. Mihalcea, N. Henry, C. Volkringer, The crystal chemistry of uranium carboxylates, *Coord. Chem. Rev.*, **2014**, 266-267, p. 69-109.
- [17] E.A. Dolgoplova *et al.*, Multifaceted modularity: a key for stepwise building of hierarchical complexity in actinide metal-organic frameworks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, p. 16852-61.
- [18] C. Falaise *et al.*, Three-dimensional MOF-type architectures with tetravalent uranium hexanuclear motifs ( $\text{U}_6\text{O}_8$ ), *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, p. 5324-31.
- [19] C. Falaise, J.-S. Charles, C. Volkringer, T. Loiseau, Thorium terephthalates coordination polymers synthesised in solvothermal DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  system, *Inorg. Chem.*, **2015**, 54, p. 2235-42.
- [20] N.P. Martin *et al.*, Synthesis and structural characterization of the first neptunium based metal-organic frameworks incorporating  $\{\text{Np}_6\text{O}_8\}$  hexanuclear clusters, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, p. 6979-82.
- [21] A.M. Hastings *et al.*, Advancement of actinide metal-organic framework chemistry via synthesis of Pu-UiO-66, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, p. 9363-71.
- [22] L. Bonato *et al.*, Deciphering the crystal structure of a scarce 1D polymeric thorium peroxy sulfate, *Chem. Eur. J.*, **2019**, 25, p. 9580-85.

**Christelle TAMAIN\* et Thomas DUMAS,**

Chercheurs au CEA, DES, ISEC, DMRC, Univ. de Montpellier, Marcoule, France.

**Christophe VOLKRINGER,**

Membre Junior de l'Institut Universitaire de France, professeur à Centrale Lille Institut, Unité de Catalyse et Chimie du Solide – UMR 8181.

**Thierry LOISEAU\*,**

Chargé de mission à l'Institut de chimie du CNRS, directeur de recherche au CNRS, Unité de Catalyse et Chimie du Solide – UMR 8181, Université de Lille.

\* [christelle.tamain@cea.fr](mailto:christelle.tamain@cea.fr) ; [thierry.loiseau@univ-lille.fr](mailto:thierry.loiseau@univ-lille.fr)

### Nanoparticules métalliques et rayonnements ionisants

**Résumé** La radiolyse est une puissante méthode de synthèse des nanoparticules métalliques en solution ou dans des milieux hétérogènes permettant un contrôle de la taille et de la forme. La présence de ligands, polymères ou supports utilisés pour stabiliser les nanoparticules joue un rôle important pour des applications potentielles en biologie, médecine, catalyse, photocatalyse, énergie...

**Mots-clés** Nanoparticules, réduction, nucléation-croissance, propriétés optiques et d'oxydo-réduction, photocatalyse, énergie, radiothérapie.

**Abstract** **Metallic nanoparticles and ionizing radiation**

Radiolysis is a powerful method to synthesize metallic nanoparticles in solution or in heterogeneous media allowing to control size and shape. The presence of ligands, polymers or supports to stabilize the nanoparticles plays an important role for potential applications in biology, medicine, catalysis, photocatalysis, energy...

**Keywords** Nanoparticles, reduction, nucleation-growth, oxidation-reduction and optical properties, photocatalysis, energy, radiotherapy.

Les nanoparticules métalliques correspondent à des assemblages de centaines voire de milliers d'atomes avec des tailles allant du nanomètre (1 nm = 1 milliardième de mètre) à quelques centaines de nanomètres. Elles constituent un état de la matière intermédiaire entre les atomes ou petits agrégats de quelques atomes et le matériau massif. Leurs faibles dimensions leur confèrent des propriétés originales, différentes de celles du métal solide, ce qui fait que leur étude constitue un domaine de recherche très actif aujourd'hui, avec des applications dans différents domaines tels que biologie, médecine, catalyse, photocatalyse, énergie [1-4].

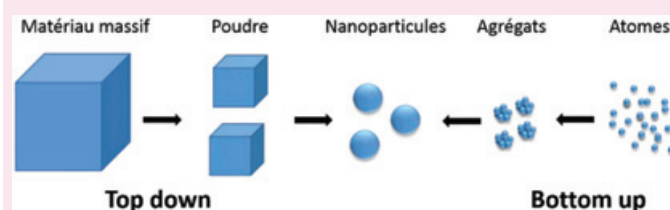
Les propriétés spécifiques des nanoparticules (NP) métalliques sont très fortement influencées par leur taille, leur morphologie ou encore leur environnement. Prenons comme exemple l'or : ce métal noble inerte à l'état massif acquiert des propriétés catalytiques remarquables à l'échelle nanométrique ; les NP d'or peuvent en effet oxyder le monoxyde de carbone (très toxique) en dioxyde de carbone à température ambiante. L'or change aussi de couleur à l'échelle nanométrique, les NP d'or sphériques étant rouges en solution – leur dépôt sur support tel que la silice ou l'alumine induit une coloration rouge ou rose de la poudre en fonction de la teneur. Cette dépendance des propriétés avec la taille et la forme des NP a motivé le développement de nombreuses méthodes de synthèse qui peuvent être regroupées en deux grandes approches : l'approche descendante (« top down ») et l'approche ascendante (« bottom up ») (voir encadré 1). Parmi les méthodes de l'approche ascendante, la synthèse radiolytique est une méthode de choix pour la synthèse de NP métalliques en solution ou milieux hétérogènes car elle permet des synthèses à température et pression ambiantes, sans ajout de réducteur chimique pour réduire les ions métalliques précurseurs. La présence de ligands, polymères ou supports permet de contrôler la taille et la forme des NP synthétisées et de les stabiliser, et joue également un rôle pour leurs applications que nous détaillerons dans cet article.

#### Synthèse radiolytique de nanoparticules métalliques

Le principe de la synthèse de NP métalliques par voie radiolytique consiste en l'irradiation par des rayonnements ionisants

#### Encadré 1

##### Deux approches pour la synthèse de nanoparticules



L'approche descendante « top down » consiste à produire les nanoparticules à partir d'un substrat massif, en en arrachant ou en en coupant des parties élémentaires (atomes, agrégats). Il s'agit principalement de techniques de mécanosynthèse, d'usinage ou encore de lithographie.

L'approche ascendante « bottom up » consiste à générer les nanoparticules à partir des éléments les constituant, c'est-à-dire en rassemblant des atomes, molécules ou petits agrégats les uns aux autres. La synthèse chimique par réduction d'ions ou complexes métalliques en solution est la méthode la plus commune et la plus couramment utilisée, mais il y a aussi les techniques d'évaporation/condensation ou plasma thermique en phase gazeuse.

d'une solution d'ions métalliques précurseurs dissous dans un solvant polaire, en présence de ligands ou supports, ayant pour but de limiter la croissance et l'agrégation des NP synthétisées (figure 1) [5]. La particularité de la synthèse radiolytique réside dans la combinaison des mécanismes d'origine radiolytique (radiolyse du solvant générant les espèces réductrices) et des mécanismes d'agrégation et d'oxydo-réduction.

#### Réduction des ions métalliques

Comme dans le cas de la synthèse par réduction chimique, les solutés, précurseurs des nanoparticules, sont des ions ou complexes métalliques  $M^{2+}$ , qui peuvent être multivalents, et qui sont réduits en atomes par les espèces réductrices produites sous rayonnement.

Lors de l'irradiation d'un milieu liquide polaire, la pénétration du rayonnement ionisant provoque principalement l'excitation et l'ionisation des molécules de solvant. Les électrons

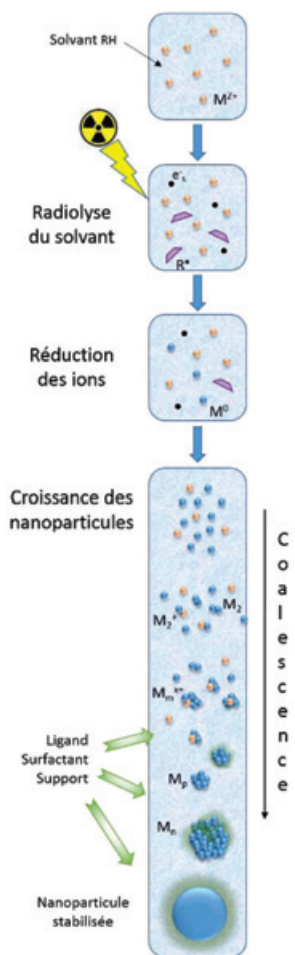
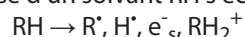


Figure 1 - Schéma de la synthèse de nanoparticules par des rayonnements ionisants. Les rayonnements induisent la radiolyse du solvant et forment des espèces réductrices (électrons solvatés et radicaux alcool) qui vont réagir avec les ions métalliques pour donner *in fine* des atomes de métal. Ceux-ci vont ensuite s'associer et former progressivement des agrégats puis des nanoparticules qui vont être stabilisées par des ligands, surfactants ou supports présents en solution. © I. Lampro.

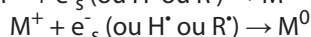
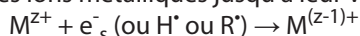
« arrachés » aux molécules de solvant lors de l'irradiation de l'échantillon vont perdre progressivement leur énergie en provoquant à leur tour sur leur passage une cascade d'excitations et d'ionisations des autres molécules. Lorsque leur énergie cinétique atteint le même ordre de grandeur que l'énergie thermique contenue dans le milieu, les électrons se thermalisent et se solvantent. Les cations primaires formés lors de l'ionisation subissent des réactions ion-molécule et donnent naissance à des radicaux. Après quelques nanosecondes, toutes ces espèces dites primaires ont diffusé suffisamment dans le milieu et peuvent alors réagir selon les lois de la cinétique homogène avec les solutés présents dans le milieu [6]. Le bilan des étapes primaires de la radiolyse d'un solvant RH s'écrit :



Parmi les espèces créées, l'électron solvaté,  $e_s^-$ , et l'atome d'hydrogène,  $H^\bullet$ , sont des espèces réductrices ayant un potentiel d'oxydo-réduction très négatif – par exemple dans l'eau  $E^\circ(H_2O/e_{aq}^-) = -2,87 V_{ENH}$ ,  $E^\circ(H_3O^+/H^\bullet) = -2,3 V_{ENH}$  – et pouvant donc réduire aisément, même à température ambiante, un grand nombre d'ions métalliques. En fonction du solvant polaire utilisé, les radicaux  $R^\bullet$  produits peuvent être réducteurs (cas des alcools) ou oxydants (cas de l'eau). En solution aqueuse, les radicaux hydroxyle  $^{\bullet}OH$  produits étant très oxydants ( $E^\circ(^{\bullet}OH/H_2O) = 2,73 V_{ENH}$ ), il est nécessaire de les éliminer pour éviter toute réoxydation des atomes

formés. Pour cela, des alcools secondaires ou des ions formiate sont ajoutés à la solution ; ceux-ci vont réagir avec les radicaux hydroxyle et donner des radicaux alcool ou formyle réducteurs qui vont pouvoir également participer à la réduction des ions métalliques.

Ainsi, les électrons solvatés et les radicaux réducteurs assurent la réduction des ions métalliques jusqu'à leur valence nulle :

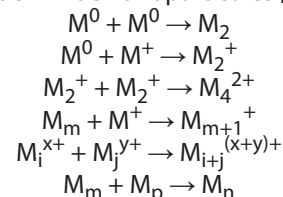


Pour éviter l'oxydation des atomes formés, le dioxygène est également chassé par bullage de la solution en utilisant un gaz inerte (argon ou diazote) et en maintenant une atmosphère inerte pendant l'irradiation.

### Mécanisme de nucléation-croissance

Les effets exercés par les rayonnements ionisants, en tous points du solvant, de manière homogène, induisent une dispersion initiale homogène des espèces réductrices, et par conséquent des atomes de métal précurseurs des futurs agrégats. Les énergies de liaison entre atomes de métal ou

entre atomes et ions métalliques étant plus importantes que les énergies de liaison avec le solvant ou les ligands, les atomes et les ions vont s'associer quand ils vont se rencontrer. Par des phénomènes de coalescence et d'associations progressives, il va y avoir formation de dimères, puis d'agrégats et enfin de nanoparticules [5] (figure 1) :



Les indices  $i, j, m, p$  et  $n$  représentent la nucléarité des agrégats, à savoir le nombre de noyaux métalliques associés (atomes ou ions), alors que les exposants  $x$  et  $y$  indiquent la charge liée à la présence d'ions.

La radiolyse impulsive permet de suivre les mécanismes de coalescence et de mettre en évidence les premières associations, dimères et petits agrégats [7]. Par exemple, la réduction des ions argent  $Ag^+$  libres ou complexés avec différents ligands a été largement étudiée dans divers solvants et les espèces transitoires  $Ag^0$ ,  $Ag_2^+$  et  $Ag_4^{2+}$  ont été caractérisées par leurs spectres d'absorption [8]. La radiolyse impulsive permet également d'étudier la réactivité et les propriétés d'oxydo-réduction des espèces transitoires. Il a ainsi été montré que le potentiel d'oxydo-réduction des agrégats augmente avec leur nucléarité : il devient plus facile de réduire les ions lorsqu'ils se trouvent à la surface d'un agrégat de plus en plus gros [9]. Ainsi, des espèces réductrices (autres que l'électron solvaté) dont le potentiel d'oxydo-réduction n'est souvent pas assez négatif pour réduire les ions isolés peuvent réduire les ions présents à la surface des agrégats induits par radiolyse et contribuer au grossissement des nanoparticules par un phénomène de développement chimique [5, 7, 10] (figure 2c).

Il est à noter que du fait que les espèces réductrices produites par radiolyse, et donc les germes, sont générés de façon homogène dans la solution, il s'en suit une croissance similaire

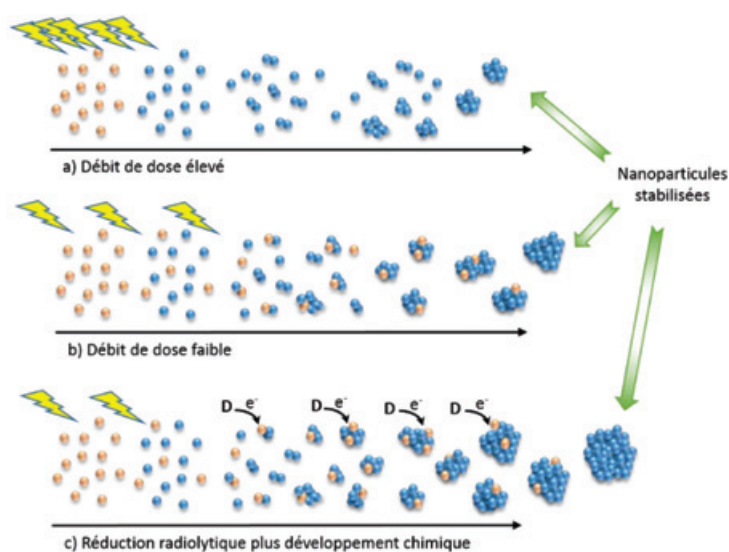


Figure 2 - Effet du débit de dose, élevé (a) ou faible (b-c), et de la présence d'un agent réducteur D (c) sur la croissance des nanoparticules. À débit de dose élevé, de nombreux ions sont réduits simultanément, générant beaucoup de germes pour l'agrégation et favorisant de petites tailles de nanoparticules. À débit de dose faible, il y a peu d'ions réduits simultanément, donc peu de germes que les phénomènes de coalescence vont faire grossir. Le grossissement est accentué en présence d'un agent réducteur. © I. Lampro.

des agrégats pour aboutir à des nanoparticules monodisperses (très homogènes en taille).

### Effet de débit de dose

La réduction des ions métalliques dépend de la quantité des espèces réductrices produites par les rayonnements ionisants, à savoir la dose d'énergie absorbée par le milieu : il faut que celle-ci soit suffisante pour que tous les ions puissent être réduits à leur degré d'oxydation zéro. Mais la vitesse à laquelle ces espèces réductrices sont produites a aussi un effet car les réactions de réduction sont en compétition avec les phénomènes de coalescence et d'associations. La croissance des agrégats et donc la formation des nanoparticules dépendent ainsi du débit de dose, quantité d'énergie absorbée par unité de temps.

À débit de dose élevé – en général supérieur à quelques dizaines de Gy/s, mais cela dépend du précurseur métallique –, la réduction des espèces est très rapide. De nombreux atomes sont produits simultanément, qui vont être le point de départ (germes) de nombreux agrégats qui vont peu grossir lors des étapes de coalescence. Par contre, à faible débit de dose (inférieur à quelques Gy/s), la réduction est plus lente. Peu d'atomes sont produits en même temps, il y a donc moins de germes d'agrégats qui vont grossir ; dans ce cas, l'association des ions  $M^+$  avec les atomes et agrégats métalliques est plus rapide que la vitesse de production des radicaux réducteurs et la réduction des ions  $M^+$  se produit dans la plupart des cas à la surface des agrégats  $M_i^{x+}$  déjà formés. En conséquence, à faible débit de dose, la taille des nanoparticules obtenues est en général plus grosse que celle des NP générées à haut débit de dose [7] (figure 2).

Dans le cas de synthèse de NP bimétalliques, le débit de dose peut aussi avoir une influence sur la structure des NP formées : cœur-coquille ou alliage. En effet, dans le cas d'un mélange équimolaire de deux sels métalliques  $M^+$  et  $M'^+$ , les probabilités pour que les ions soient réduits par les espèces réductrices issues de la radiolyse sont égales. Mais lors de l'association avec les ions, un transfert d'électron peut se produire d'un atome du métal le moins noble (par exemple  $M'$ ) vers un ion du métal le plus noble, favorisant ainsi la réduction du métal le plus noble :



Les ions du métal le moins noble servent de relais lors de la réduction ; les agrégats du métal  $M$  se forment en premier, et lorsque tous les ions  $M^+$  sont réduits, les ions  $M'^+$  sont alors réduits à la surface des agrégats  $M_n$ . Les nanoparticules obtenues sont alors de type cœur-coquille avec le métal le plus noble recouvert par le second métal. Si les ions sont multivalents, des transferts d'électron sont aussi possibles entre les basses valences des ions, augmentant la probabilité de ségrégation entre les deux métaux. La vitesse du transfert d'électron intermétallique dépend des métaux. Si ce transfert n'est pas trop rapide, il peut être évité par une irradiation à haut débit de dose. Dans ce cas, un grand nombre d'ions sont réduits simultanément, ce qui favorise la coalescence mixte des atomes  $M$  et  $M'$  et la formation d'alliages [9] (figure 3). Cet effet a été mis en évidence dans le cas de solutions aqueuses mixtes de sels d'or,  $KAuCl_4$ , et d'argent,  $Ag_2SO_4$ . Quand les solutions sont irradiées par des rayons  $\gamma$  avec un faible débit de dose (1,06 Gy/s), les NP obtenues ont une structure cœur-coquille avec l'or au centre. En revanche, quand les mêmes solutions sont irradiées avec un débit de dose plus élevé par rayonnement  $\gamma$  (9,7 Gy/s) ou par faisceau d'électrons

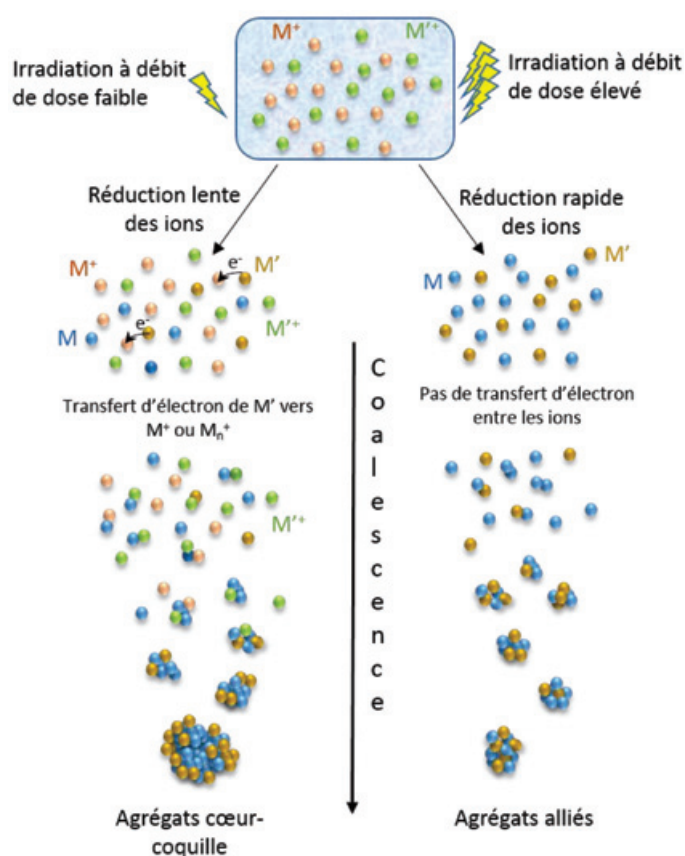


Figure 3 - Influence du débit de dose sur la structure des nanoparticules bimétalliques. À faible débit de dose, les processus de coalescence et de transfert d'électron entre les ions sont en compétition et favorisent la formation des structures cœur-coquille avec le métal le plus noble au centre ( $M$  ici). À débit de dose élevé, tous les ions étant réduits quasi simultanément, il n'y a pas de transfert d'électron et les atomes s'agrègent en donnant des structures alliées. © I. Lampre.

(2 194 Gy/s), alors des nanoparticules alliées sont produites [10].

### Stabilisation et supports

La synthèse radiolytique de nanoparticules peut être effectuée dans différents environnements. Néanmoins, il est nécessaire de limiter la coalescence pour pouvoir contrôler la taille finale des nanoparticules, voire leur forme. Pour cela, de nombreux stabilisants (ligands, polymères, surfactants ou supports) peuvent être utilisés, faisant intervenir des forces de répulsion électrostatique, stérique, ou les deux [11] (figure 4). Il faut toutefois faire attention au choix des espèces, en particulier à leurs propriétés réductrices qui pourraient influencer la croissance des NP lors de la coalescence par développement chimique (par réduction chimique des ions métalliques adsorbés sur des agrégats) (figure 2c).

En solution, de « grandes » molécules (comme le cetyltriéthyl ammonium,  $CTA^+$ ) ou des polymères (comme l'alcool polyvinylique, PVA) possédant des groupements fonctionnels ayant une bonne affinité pour le métal peuvent se fixer à la surface des agrégats ou nanoparticules et ainsi empêcher leur coalescence, les uns avec les autres, par répulsion électrostatique, encombrement stérique, ou les deux. De petits ligands, comme les ions  $CN^-$ , sont capables de stabiliser de petits agrégats d'or ou d'argent, sans ajout de polymère, par répulsion électrostatique en raison des fortes interactions les liant aux agrégats. Sous atmosphère de CO, de petits arrangements d'atomes de platine, les agrégats (ou clusters) de Chini,  $[Pt_3(CO)_6]_n^{2-}$ , ont été obtenus par réduction radiolytique, leur



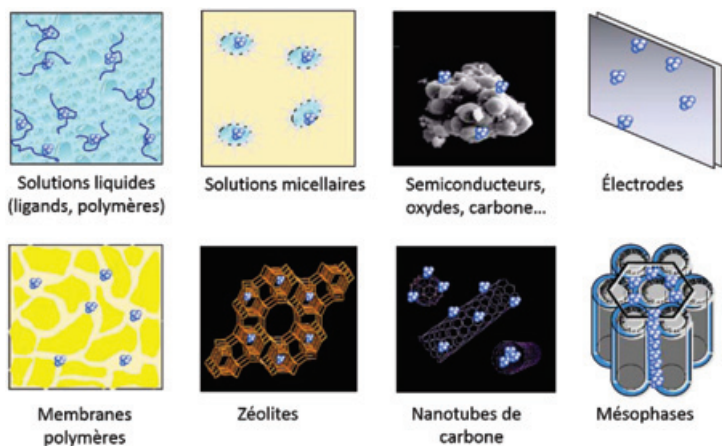


Figure 4 - Nanoparticules générées par des rayonnements ionisants dans différents milieux (homogènes ou hétérogènes) et stabilisées par divers moyens (ligands, polymères, supports) [11]. © J. Belloni.

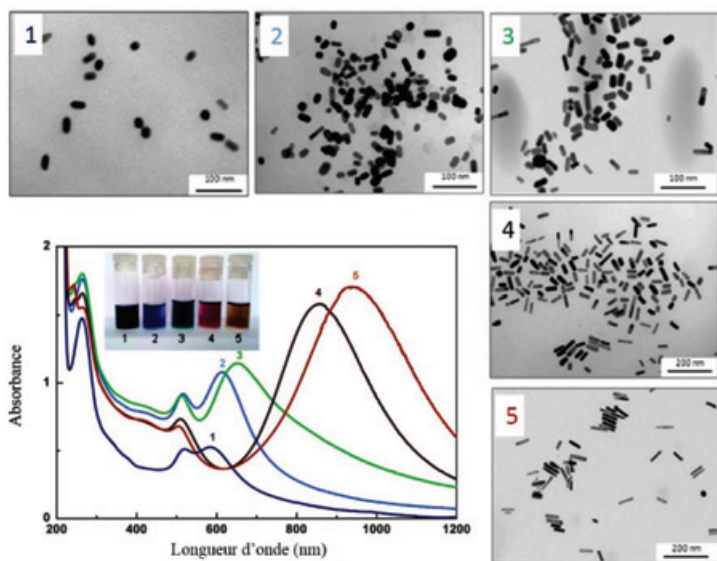


Figure 5 - Spectres d'absorption UV-visible et images de microscopie électronique en transmission (MET) de nano-bâtonnets d'or avec différents rapports d'aspect (rapport longueur sur diamètre) synthétisés par radiolyse. Encart : photographie des flacons contenant les nano-bâtonnets en solution [14]. Les nano-bâtonnets d'or sont obtenus par réduction radiolytique totale d'ions  $Au^{III}$  en présence d'ions  $Ag^I$  en solutions micellaires formées par le bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB, surfactant) et contenant du bromure de tétraoctylammonium (TOAB), du cyclohexane et de l'acétone ; le surfactant CTAB est utilisé pour promouvoir la croissance 1D et l'augmentation de la quantité d'ions  $Ag^I$  permet d'accroître le rapport d'aspect. © I. Lampre.

taille  $n$  ( $n = 3$  à  $10$ ) dépendant de la dose absorbée [12]. Plus récemment, les macrocycles, comme les cyclodextrines ou les calixarènes, sont apparus comme des stabilisants intéressants. En effet, leur couronne donne des possibilités de fonctionnalisation qui peuvent servir d'ancrage et permettre des applications, en particulier en catalyse car l'accessibilité à la surface des nanoparticules demeure [13].

L'utilisation de solutions micellaires permet de contrôler la taille mais aussi la forme des nanoparticules obtenues. Ainsi, la synthèse de nano-bâtonnets d'or avec un rapport d'aspect (rapport longueur sur diamètre) contrôlé a pu être réalisée par radiolyse en une seule étape (figure 5) [14], alors que les synthèses par voie chimique en nécessitent deux, synthèse de germes puis croissance contrôlée.

La forte pénétration des rayonnements ionisants permet de réaliser des réductions d'ions métalliques en solution

homogène, mais aussi dans des milieux hétérogènes (sol-gel, cristaux liquides...) ou sur des matériaux poreux (zéolites par exemple). Dans ce dernier cas, la diffusion et la coalescence des atomes sont alors limitées à l'intérieur de volumes des pores. Les cristaux liquides ou mésophases proposant diverses structures – lamellaires, hexagonales – constituent des milieux privilégiés car ils peuvent servir de moules pour générer des nanoparticules (dans les domaines confinés) ayant des structures à une, deux ou trois dimensions avec des paramètres ajustables (figure 6). Des NP bimétalliques de porosité contrôlée ont ainsi été obtenues [15].

Pour certaines applications, il est souvent utile d'avoir des NP déposées sur des supports. Elles peuvent être produites en solution par les rayonnements ionisants puis ensuite transférées sur un support plus ou moins poreux par des techniques de dépôt/imprégnation. Il est aussi possible d'effectuer les synthèses directement en présence du support ; les ions métalliques se déposent à la surface du matériau mais peuvent également diffuser dans les pores. Les rayonnements ionisants étant très pénétrants, les atomes sont générés à la surface mais aussi à l'intérieur des pores et les petites nanoparticules se forment *in situ*. Ces NP sont principalement stabilisées par les interactions avec la surface sans ajout de stabilisant, ce qui laisse leur surface accessible, en particulier pour la catalyse de réactions.

## Propriétés et applications des nanoparticules

Comme nous l'avons vu, la radiolyse est une méthode très puissante pour synthétiser des nanoparticules mono- et bimétalliques de taille et forme contrôlées pour différentes applications. La radiolyse impulsionnelle permet d'étudier les premières étapes de réduction et nucléation ainsi que les propriétés des agrégats métalliques qui changent avec la taille. Ainsi, l'apport de la radiolyse à l'étude des propriétés d'oxydo-réduction, optiques, catalytiques, photocatalytiques et électrocatalytiques des nanoparticules a été considérable. De plus, la synthèse de nanoparticules et nanomatériaux par radiolyse est une technique propre chimiquement qui trouve aussi des applications en nanomédecine.

## Photographie argentique

Les propriétés redox des métaux changent quand ils sont à l'état d'atomes ou d'agrégats de quelques atomes [5, 7-8]. Les travaux pionniers de l'équipe de J. Belloni ont permis d'établir la variation en solution de leurs propriétés d'oxydo-réduction

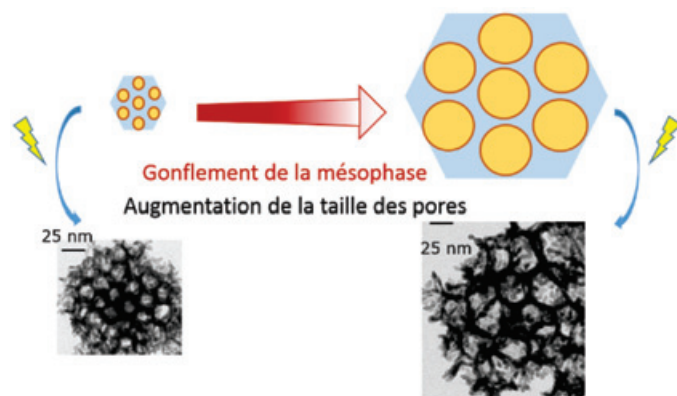


Figure 6 - Synthèse radiolytique de nano-balles de Pt-Pd dans des mésophases hexagonales. La taille des pores des nano-balles métalliques synthétisées sous irradiation varie en fonction du diamètre des tubes de la structure mésophase [15]. © I. Lampre.

avec le nombre d'atomes dans un agrégat, d'expliquer le principe du développement dans la photographie argentique et de mettre au point un procédé – basé sur le dopage au formiate des émulsions photographiques d'halogénure d'argent – permettant de décupler la sensibilité des pellicules photographiques [5, 7, 16].

### Propriétés optiques et applications

À l'échelle nanométrique, de nouvelles propriétés apparaissent, comme des propriétés optiques qui dépendent du métal et changent avec la taille et la forme des nanoparticules. Ces propriétés optiques sont liées à la résonance de plasmon de surface (RPS) localisée (voir encadré 2) [17].

Les premières synthèses contrôlées de NP bimétalliques, notamment Ag-Au, ont été réalisées par radiolyse et ont permis d'étudier les propriétés optiques qui changent avec la composition et la structure (nano-alliages sous forme de solution solide ou de cœur-coquille) [5, 10-11]. Les nanoparticules anisotropes ont également suscité beaucoup d'intérêt à cause de leurs propriétés optiques. Par exemple, les nano-bâtonnets d'or présentent, en plus de la bande de RPS à 520 nm, dite transverse, une deuxième bande de RPS décalée vers les plus grandes longueurs d'onde, dite bande longitudinale. Plus les nanoparticules sont allongées (plus le rapport d'aspect augmente), plus la bande de résonance de plasmon longitudinale est décalée vers les grandes longueurs d'onde (figure 5). Une absorption intense dans le proche infrarouge est intéressante pour des applications dans différents domaines, en particulier des applications biomédicales.

Par ailleurs, les propriétés optiques des NP étant liées à un phénomène de surface, elles dépendent donc de l'environnement des nanoparticules et peuvent être utilisées comme sondes de changements locaux du milieu : variations locales de température, modifications locales de la morphologie de

ce dernier... Par exemple, le décalage en longueur d'onde de la bande de plasmon longitudinale de nano-bâtonnets d'or a été utilisé pour détecter la présence de molécules non absorbantes à leur surface [18].

En plus des propriétés optiques, les propriétés thermiques qui en résultent sont également intéressantes. En effet, l'énergie des photons absorbée par les NP peut être convertie en énergie thermique. Ce processus de conversion est très efficace lorsque la fréquence du rayonnement lumineux correspond à la RPS des nanoparticules : l'absorption importante de la lumière à la fréquence de résonance induit une élévation de la température de la NP qui peut ensuite transférer de l'énergie thermique au milieu qui l'entoure. Il est ainsi possible d'envisager des matériaux ou dispositifs dont la fonctionnalité serait activée et contrôlée uniquement par la lumière.

### Catalyse

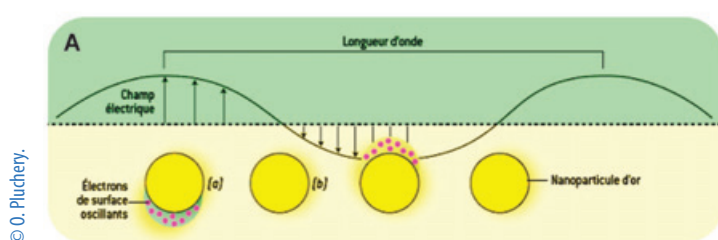
Les réactions chimiques ont lieu à la surface des nanoparticules et, en catalyse hétérogène, les catalyseurs solides sont dans une phase liquide ou gazeuse. La catalyse est d'autant plus efficace que la surface de réaction est grande. Diminuer la taille des NP permet d'augmenter la surface spécifique (surface par unité de volume) et le nombre de sites de basse coordination (souvent plus actifs pour les adsorptions ou processus catalytiques) ; cela permet en général d'augmenter l'activité tout en limitant la quantité de matériau et en réduisant ainsi le coût.

La radiolyse permet la synthèse contrôlée de très petites nanoparticules bien dispersées sur différents supports (alumine, silice, dioxyde de titane, etc.). Le fort pouvoir réducteur des électrons solvatés permet de réduire efficacement à température ambiante des métaux difficiles à réduire par synthèse chimique tels que le nickel par exemple. Des

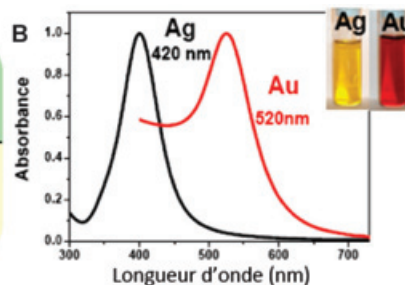
#### Encadré 2

#### Résonance de plasmon de surface localisée

Lorsqu'une nanoparticule métallique est éclairée par de la lumière visible, soit une onde électromagnétique, ses électrons libres (ou électrons de conduction) de surface sont alors soumis au champ électrique de l'onde lumineuse et se mettent à osciller en phase avec celui-ci (figure A) [17]. Comme tout système oscillant, cet ensemble d'électrons a une fréquence de résonance, appelée fréquence de résonance de plasmon de surface (RPS). Quand la fréquence de la lumière lui est égale, le système des électrons de surface entre en résonance, ce qui se traduit par une forte absorption de l'onde lumineuse incidente. Dans le cas de nanoparticules sphériques d'or en suspension dans l'eau, par exemple, la résonance de plasmon se situe pour des longueurs d'onde autour de 520 nm, soit autour de la couleur verte ; il y a donc une bande d'absorption intense sur le spectre d'absorption UV-visible et la solution de nanoparticules apparaît rouge, couleur complémentaire de celle absorbée. Dans le cas de nanoparticules sphériques d'argent, la bande de résonance de plasmon de surface se situe autour de 400 nm et la solution des nanoparticules apparaît jaune (figure B).



Effet d'un champ électrique sur les électrons de surface d'une nanoparticule



Spectres d'absorption UV-visible de solutions aqueuses contenant des nanoparticules sphériques d'argent ou d'or ; encart : photographie des fioles contenant ces solutions

catalyseurs de nickel sur dioxyde de titane ( $\text{Ni}/\text{TiO}_2$ ) synthétisés par radiolyse ont montré une meilleure efficacité pour l'hydrogénation du benzène que les catalyseurs obtenus de manière conventionnelle [19]. Une réduction plus complète du nickel et une meilleure dispersion sur  $\text{TiO}_2$  ont été obtenues en comparaison avec la réduction conventionnelle par l'hydrogène. L'activité plus importante a été attribuée à la présence de phases intermétalliques Ni-Ti ( $\text{Ni}_{2,66}\text{Ti}_{1,33}$  et  $\text{Ni}_3\text{Ti}$ ) (mise en évidence par diffraction des rayons X, DRX), alors que les catalyseurs obtenus par calcination et réduction par  $\text{H}_2$  contiennent de manière prédominante la phase oxydée  $\text{Ni}_5\text{TiO}_7$  où le nickel est en forte interaction avec le support. Des agrégats de cuivre, d'argent ou encore de platine ont été synthétisés par radiolyse dans des zéolites [20]. Ces nanomatériaux peuvent avoir des applications en catalyse par exemple.

Les nanoparticules bimétalliques sont très intéressantes en catalyse car des effets de synergie avec deux métaux peuvent être obtenus : on peut ainsi non seulement augmenter l'activité mais aussi la sélectivité et la durabilité des catalyseurs. Des NP bimétalliques Pd-Au et Pd-Ag de composition et structure contrôlées ont été par exemple synthétisées par radiolyse pour l'hydrogénation sélective d'hydrocarbures [21]. Des synthèses de NP bimétalliques Pt-Au de structures contrôlées par radiolyse ont permis d'étudier les effets électroniques impliqués dans l'oxydation du monoxyde de carbone (CO) en dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) et d'expliquer l'augmentation de l'activité en associant le platine à l'or [22].

### Électrocatalyse

Les nanoparticules à base de platine sont très efficaces pour la plupart des réactions électrocatalytiques impliquées dans les piles à combustible. L'empoisonnement du platine par le monoxyde de carbone limite la durée de vie des électrocatalyseurs. L'association du platine avec un autre métal comme le ruthénium ou l'or permet d'éviter (ou limiter) cet empoisonnement et d'augmenter la durée de vie du catalyseur. Des nanoparticules bi- et tri-métalliques Pt-Ru, Pt-Ru-Sn, Pt-Au de quelques nanomètres synthétisées par radiolyse et déposées sur du carbone (Vulcan) ont donné des résultats prometteurs pour l'électro-oxydation du méthanol [5]. Le palladium est plus abondant et moins cher que le platine et les NP à base de palladium synthétisées par radiolyse (Pd sur nanotubes de carbone, NP bimétalliques Pd-Au) se sont avérées très actives pour l'électro-oxydation de l'éthanol en milieu basique [23].

La radiolyse a aussi permis la synthèse en une étape de NP bi- et tri-métalliques à base d'or sur de l'oxyde de graphène réduit (rGO) – réduction simultanée des précurseurs métalliques et de l'oxyde de graphène utilisé comme support. Ces nanoparticules sont par exemple très actives pour l'électro-oxydation du glucose [24].

### Photocatalyse

Un photocatalyseur est un semi-conducteur qui utilise la lumière pour effectuer des réactions chimiques à sa surface. La photocatalyse peut être aussi utilisée comme procédé d'oxydation avancée pour la dépollution de l'eau ou de l'air, pour des surfaces autonettoyantes, pour la génération d'hydrogène (ou autre combustible solaire) ou encore la réduction du dioxyde de carbone. Le dioxyde de titane ( $\text{TiO}_2$ ) est un semi-conducteur employé pour des applications en photovoltaïque, pour des surfaces autonettoyantes et des applications en dépollution (air et eau). Il est très étudié pour

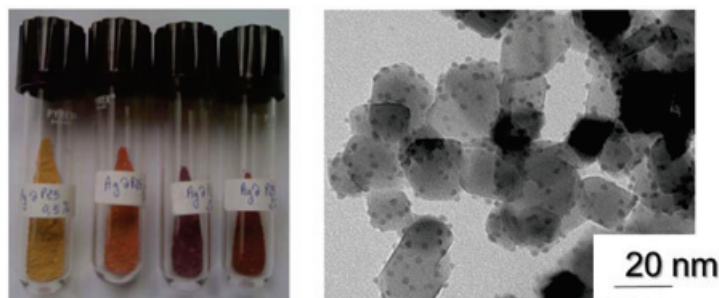


Figure 7 - À gauche : poudres de  $\text{TiO}_2$  (commercial P25 de chez Evonik) modifiées par des nanoparticules d'argent (1-2 nm) induites par radiolyse avec des teneurs croissantes en argent (0,5 ; 1 ; 2 ; et 2,5 % en masse). À droite : image de microscopie électronique en transmission montrant des nanoparticules d'argent sur des nanoparticules de  $\text{TiO}_2$  (1 % en masse en argent). © H. Remita.

ses propriétés photocatalytiques. Excité par la lumière – avec des photons d'énergie supérieure à l'énergie de la bande interdite ou « band gap » –, des électrons et des trous sont générés dans le semi-conducteur. En présence de  $\text{O}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ , les porteurs de charge photogénérés dans  $\text{TiO}_2$  (quand ils échappent à la recombinaison) forment les radicaux libres  $\cdot\text{OH}$  et  $\text{HO}_2\cdot$  (ou  $\text{O}_2\cdot^-$ ) qui sont des espèces très oxydantes susceptibles de dégrader la plupart des polluants organiques, et souvent de les décomposer totalement jusqu'à former  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  (minéralisation). Néanmoins,  $\text{TiO}_2$  présente deux inconvénients pour des applications en photocatalyse : les fortes recombinaisons électron-trou y sont importantes ; et il n'absorbe qu'une très faible partie du spectre solaire, les ultraviolets (UV). Il est donc important d'augmenter son absorption dans le visible ainsi que son rendement quantique de conversion de la lumière solaire.

La modification en surface de semi-conducteurs comme  $\text{TiO}_2$  par des nanoparticules métalliques plasmoniques induites par radiolyse telles que l'or, l'argent ou le cuivre (figure 7) a permis non seulement d'augmenter l'activité photocatalytique dans l'UV – les NP métalliques captent les électrons et de ce fait les recombinaisons électrons-trous sont diminuées –, mais aussi dans le visible – en mettant à profit la bande de RPS des nanoparticules métalliques [25]. Il a été montré aussi un effet de synergie par une co-modification de  $\text{TiO}_2$  par des NP d'argent et de  $\text{CuO}$  radiogénérées pour des applications en dépollution et pour des surfaces autonettoyantes, grâce à leurs propriétés photocatalytiques, antibactériennes et antifongiques.

Afin de pallier l'intermittence des énergies renouvelables, l'utilisation d'un vecteur énergétique tel que le dihydrogène ( $\text{H}_2$ ) semble une solution idéale. La génération de  $\text{H}_2$  par photocatalyse est un domaine de recherche en plein essor. Les électrons photogénérés dans le photocatalyseur (tel que  $\text{TiO}_2$ ), quand ils échappent à la recombinaison, peuvent être utilisés pour réduire des protons en  $\text{H}_2$ . Cependant, ces rendements sont faibles et pour rendre cette génération de  $\text{H}_2$  plus efficace, des co-catalyseurs tels que des NP métalliques sont utilisés. La radiolyse de solutions de sels métalliques en présence du photocatalyseur ( $\text{TiO}_2$ , polymères conjugués nanostructurés, etc.) permet de synthétiser des NP mono- et bimétalliques de tailles homogènes et bien dispersées sur le support. Des effets de synergie avec deux métaux ont été observés et étudiés avec des NP bimétalliques telles que Pt-Ni ou Pt-Au [26]. Les recherches récentes portent sur le développement de co-catalyseurs à base d'éléments abondants tels que Cu, Ni, C (« carbon dots ») etc.

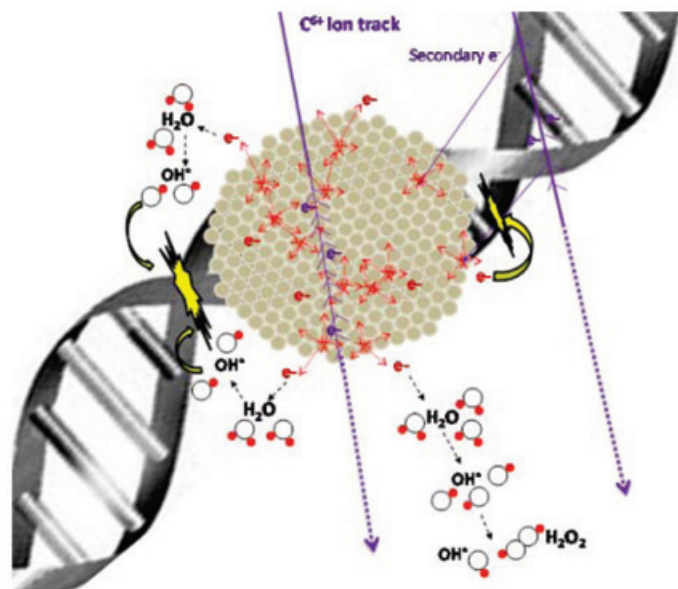


Figure 8 - Processus électroniques induits par une nanoparticule de platine en contact avec de l'ADN et irradiée par un faisceau d'ions lourds [25]. © IOP Publishing, reproduit avec permission, tous droits réservés.

### Radiothérapie et hadronthérapie

Récemment, le développement des nanosciences a permis d'envisager une amélioration des performances et du ciblage des traitements en associant des nanoparticules aux thérapies par radiations avec des rayons X (radiothérapie) ou des faisceaux de particules (hadronthérapie). L'association de la hadronthérapie et de la nanomédecine est une stratégie très prometteuse pour l'amélioration des traitements.

L'association de NP d'or aux traitements anticancéreux fait l'objet de nombreux travaux et les résultats sont très prometteurs. Des recherches ont notamment porté sur la possibilité d'améliorer leurs effets thérapeutiques et le ciblage des tumeurs en leur associant des co-agents ou en adsorbant des molécules actives à la surface des particules. L'association de NP d'atomes de numéro atomique  $Z$  élevé (or et platine) à des rayonnements ionisants permet d'exalter l'effet de la radiothérapie ou de l'hadronthérapie [27] (figure 8). Des NP de platine stabilisées par du polyéthylène glycol (PEG) et synthétisées par radiolyse sont non toxiques et permettent une forte augmentation de l'effet du rayonnement sur les cellules cancéreuses [28]. Il a été montré que les nanoparticules amplifiaient l'effet du rayonnement, en particulier l'induction de dommages à l'échelle nanométrique ( $> 2$  nm) qui sont les plus létaux pour les cellules. Leur utilisation est une stratégie prometteuse non seulement pour tuer plus efficacement les cellules cancéreuses par la radiothérapie ou hadronthérapie, mais aussi pour améliorer le ciblage des tumeurs car elles peuvent être fonctionnalisées. Par ailleurs, il a aussi été mis en évidence par l'équipe de S. Lacombe que des NP de platine associées aux rayonnements ionisants permettent de tuer des bactéries radio-résistantes [29].

### Thérapie par hyperthermie

Dans le domaine des thérapies anticancéreuses, les NP d'or peuvent aussi détruire les tumeurs par photothermie. Les cellules humaines ont en effet la propriété de s'auto-détruire spontanément quand elles sont soumises à des températures dépassant de six à huit degrés la température du corps ( $37^\circ\text{C}$ ). Les cellules cancéreuses sont encore plus sensibles à une telle hausse de la température. Les nanoparticules métalliques

soumises à un rayonnement électromagnétique ont en effet la capacité de se comporter comme des sources nanométriques de chaleur grâce à une succession d'échanges énergétiques internes. Les NP d'or en contact avec des cellules tumorales et excitées par un laser – dont la longueur d'onde correspond à la bande de RPS – vont chauffer le milieu. Un réglage approprié de l'intensité du laser permet de chauffer (et détruire) seulement les cellules tumorales, sans endommager les cellules saines environnantes. Les NP d'or anisotropes (nanobâtonnets, nano-étoiles ou bipyramides) peuvent être utilisées car elles présentent une deuxième bande de plasmon de résonance dans le proche infrarouge qui est la fenêtre spectrale de transparence des tissus biologiques ( $650$  à  $900$  nm) [14]. Le ciblage d'une tumeur solide (cancer de la peau par exemple) puis sa régression peuvent donc être induits par son irradiation lumineuse.

### Autres applications biomédicales

L'application des nanoparticules d'or en imagerie médicale est aussi prometteuse, car ces nano-objets font un bon agent de contraste en microscopie, en imagerie par rayons X ou encore en imagerie par résonance magnétique (IRM). L'utilisation de NP pour la thérapie et le diagnostic simultanés (la théranostique) permet d'accélérer le pas vers la médecine personnalisée de demain.

Des NP de palladium synthétisées par radiolyse ont récemment permis d'effectuer des réactions catalytiques de Suzuki-Miyaura (couplage C-C) pour des modifications intracellulaires sélectives de protéines sur la thyroglobuline humaine (Tg) (une protéine iodée naturelle produite par la glande thyroïde). Ce résultat représente le premier exemple de modification chimio-sélective de protéine native en utilisant des NP métalliques, ouvrant un nouveau champ thérapeutique [30].

### Radiolyse et nanomatériaux : un vaste domaine

L'apport de la chimie sous rayonnement à l'étude des propriétés des nanoparticules qui varient avec la taille et la forme est considérable. La radiolyse est aussi une technique puissante pour synthétiser (sans ajout de réducteur chimique) des NP mono- et multi-métalliques de taille, forme, composition et structure contrôlées en solution, dans des milieux hétérogènes et sur des supports pour des applications dans différents domaines tels que la catalyse, l'électrocatalyse, la photocatalyse, la nanomédecine, ou encore dans le domaine des capteurs ou des encres conductrices. Cette technique de synthèse peut être utilisée par l'industrie avec une mise à l'échelle (« scale up ») puisque de grands volumes peuvent être traités. Comme plusieurs sociétés dans le monde proposent des services d'irradiation (par exemple Ionisos en France), le développement de protocoles de synthèse radiolytique de matériaux à base de nanoparticules métalliques (comme les matériaux catalytiques ou électrocatalytiques par exemple) peut être transposé à la production industrielle. Enfin, la radiolyse ne permet pas que la synthèse de NP métalliques : elle permet aussi la synthèse de nanostructures de polymères, de semi-conducteurs (quantum dots tels que ZnS, CdS, PbS) et nanomatériaux hybrides avec des applications potentielles dans de très nombreux domaines.

[1] M.-C. Daniel, D. Astruc, Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 293-346.

- [2] L.-M. Lacroix, S. Lachaise, J. Carrey, M. Respaud, B. Chaudret, Les nanoparticules de fer de taille contrôlée : une avancée dans le traitement des tumeurs par hyperthermie, *L'Act. Chim.*, **2011**, 351, p. 28-35.
- [3] K.H. Kumar, N. Venkatesh, H. Bhowmik, A. Kuila, Metallic nanoparticles: a review, *Biomed. J. Sci. & Tech. Res.*, **2018**, 4, p. 3765-75.
- [4] H. Guesmi, O. Pluchery, Bienvenue dans le monde de l'or nanométrique ! Regards croisés des chimistes, physiciens et biologistes, *L'Act. Chim.*, **2018**, 425, p. 15.
- [5] J. Belloni, M. Mostafavi, H. Remita, J.-L. Marignier, M.-O. Delcourt, Radiation-induced synthesis of mono- and multi-metallic clusters and nanocolloids, *New J. Chem.*, **1998**, 22, p. 1239-55.
- [6] J. Belloni, M.-O. Delcourt, Interaction rayonnement ionisant-matière condensée, in *Réactions ultrarapides en solution, approches expérimentales et théoriques*, T. Gustavsson, M. Mostafavi (eds), CNRS Éditions, **2006**, p. 33-55.
- [7] J. Belloni, M. Mostafavi, Les agrégats, précurseurs des nanoparticules, *L'Act. Chim.*, **2011**, 348-349, p. 13-20.
- [8] A. Heinglein, Electronics of colloidal nanometer particles, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **1995**, 99, p. 903-13.
- [9] J. Belloni, Nucleation, growth and properties of nanoclusters studied by radiation chemistry: application to catalysis, *Catal. Today*, **2006**, 113, p. 141-56.
- [10] M. Tréguer *et al.*, Dose rate effects on radiolytic synthesis of gold-silver bimetallic clusters in solution, *J. Phys. Chem. B*, **1998**, 102, p. 4310-21.
- [11] J. Belloni, H. Remita, Metal clusters and nanomaterials, in *Radiation Chemistry*, M. Spothin-Maurizot, M. Mostafavi, T. Douki, J. Belloni (eds), EDP Sciences, **2012**, p. 97-116.
- [12] M. Tréguer *et al.*, Redox kinetics of Chini-type Platinum clusters studied by time-resolved pulse radiolysis, *J. Phys. Chem. A*, **2001**, 105, p. 6102-08.
- [13] P. Ray *et al.*, Stabilisation of small mono- and bimetallic gold-silver nanoparticles using calix[8]arene derivatives, *New J. Chem.*, **2018**, 42, p. 14128-37.
- [14] W. Abidi *et al.*, One-pot radiolytic synthesis of gold nanorods and their optical properties, *J. Phys. Chem. C*, **2010**, 114, p. 14794-803.
- [15] A. Lehoux *et al.*, Tuning the porosity of bimetallic nanostructures by a soft templating approach, *Adv. Funct. Mater.*, **2012**, 22, p. 4900-08.
- [16] J. Belloni, M. Tréguer, H. Remita, R. De Keyser, Enhancement yield of photoinduced electrons in doped silver halide crystals, *Nature*, **1999**, 402, p. 865-67.
- [17] K. Fajerberg, H. Remita, O. Pluchery, Nanoparticules d'or pour susciter des rencontres entre sciences et société, *L'Act. Chim.*, **2018**, 425, p. 29-32.
- [18] P. Zijlstra, P.M.P. Paulo, M. Orrit, Optical detection of single non-absorbing molecules using the surface plasmon resonance of a gold nanorod, *Nat. Nanotechnol.*, **2012**, 7, p. 379-82.
- [19] S. Chettibi, N. Kéghouche, Y. Benguedouar, M.M. Bettahar, J. Belloni, Structural and catalytic characterization of radiation-induced Ni/TiO<sub>2</sub> nanoparticles, *Catal. Lett.*, **2013**, 143, p. 1166-74.
- [20] I. Yordanov *et al.*, Elucidation of Pt clusters in the micropores of zeolite nanoparticles assembled in thin films, *J. Phys. Chem. C*, **2010**, 114, p. 20974-82.
- [21] T. Redjala *et al.*, Bimetallic Au-Pd and Ag-Pd clusters synthesized by  $\gamma$ -radiolysis or electron beams and study of the reactivity/structure relationships in the selective hydrogenation of buta-1,3-diene, *Oil Gas Sci. Technol.*, **2006**, 61, p. 789-97.
- [22] R.P. Doherty *et al.*, On the promoting effect of Au on CO oxidation kinetics of Au-Pt bimetallic nanoparticles supported on SiO<sub>2</sub>: an electronic effect?, *J. Catal.*, **2012**, 287, p. 102-13.
- [23] N. Mackiewicz *et al.*, Supramolecular self-assembly of amphiphiles on carbon nanotubes: a versatile strategy for the construction of CNT/metal nanohybrids, application to electrocatalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 8110-11.
- [24] H. Holade *et al.*, Advances in electrocatalysis for energy conversion and synthesis of organic molecules, *ChemPhysChem*, **2017**, 18, p. 2573-605.
- [25] H. Remita, M. Méndez Medrano, C. Colbeau-Justin, Effect of modification of TiO<sub>2</sub> with metal nanoparticles on its photocatalytic properties studied by time resolved microwave conductivity, in *Visible-Light-Active Photocatalysis: Nanostructured Catalyst Design, Mechanisms, and Applications*, S. Ghosh (ed.), Wiley-VCH, **2017**, p. 129-64.
- [26] A.L. Luna *et al.*, Photocatalytic hydrogen evolution using Ni-Pd/TiO<sub>2</sub>: correlation of light absorption, charge-carrier dynamics and quantum efficiency, *J. Phys. Chem. C*, **2017**, 121, p. 14302-11.

**Du 20 au 22 mai 2021**

# CHIMIE & TERROIR

Osez l'expérience

Espace André LEJEUNE  
à GUERET

ATELIERS, ANIMATIONS &  
RENCONTRES

Entrée libre et gratuite

[www.chimieetsociete.org](http://www.chimieetsociete.org)





- [27] E. Porcel *et al.*, Platinum nanoparticles: promising material for future cancer therapy?, *Nanotechnology*, **2010**, 21, p. 1-7.
- [28] D.E. Salado Leza, H. Remita, E. Porcel, S. Lacombe, Synthèse par chimie verte de nanoparticules pour la radiothérapie, INPI, FR1900008, **2019**.
- [29] S. Li *et al.*, Platinum nanoparticles: an exquisite tool to overcome radioresistance, *Cancer Nanotechnol.*, **2017**, 8, p. 1-15.
- [30] A. Peramo *et al.*, Selective modification of a native protein in a patient tissue homogenate using palladium nanoparticles, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, p. 15121-24.

**Isabelle LAMPRE\***, professeure des universités, et **Hynd REMITA\***, directrice de recherches au CNRS, Université Paris-Saclay.

\*Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie Physique (ICP), UMR 8000, Faculté des sciences d'Orsay, 91405 Orsay Cedex.  
Courriels : [isabelle.lampre@universite-paris-saclay.fr](mailto:isabelle.lampre@universite-paris-saclay.fr) ;  
[hynd.remita@universite-paris-saclay.fr](mailto:hynd.remita@universite-paris-saclay.fr)

### La radiolyse comme outil de modification des matériaux d'électrode en vue d'améliorer leurs propriétés

**Résumé** L'action des rayonnements ionisants sur les électrolytes des batteries Li-ion permet d'étudier de façon accélérée leurs phénomènes de dégradation. La radiolyse peut aussi modifier la surface des matériaux d'électrodes. En effet, lors du fonctionnement d'une batterie, les électrolytes se décomposent pour former une couche de passivation à la surface des électrodes. Cette couche, appelée « interphase entre l'électrolyte et la surface » (SEI) est cruciale pour garantir les performances et la sécurité de la batterie tout au long de son utilisation. L'action des rayonnements ionisants sur des suspensions de nanoparticules dans l'électrolyte a permis de mettre en évidence la formation d'une SEI à la surface des particules. Elle a aussi montré que la présence d'un additif dans l'électrolyte peut modifier fortement la couverture, totale ou non, du matériau actif par cette SEI. Dans le cas de nanoparticules de carbone servant à modéliser le matériau de l'anode, les caractérisations électrochimiques ont montré que la SEI produite par la radiolyse améliore significativement l'efficacité du premier cycle de charge/décharge de la batterie. Ainsi, il apparaît intéressant d'utiliser l'irradiation comme un outil favorisant la formation artificielle d'une SEI contrôlée et pour produire des matériaux d'anode aux performances améliorées.

**Mots-clés** Batterie Li-ion, électrolyte, dégradation, radiolyse, matériau d'électrode, nanoparticules.

**Abstract** Radiolysis: a tool for modifying electrode materials to improve their properties

Radiolysis allows the accelerated study of degradation phenomena occurring in the electrolytes of lithium-ion batteries. It also changes the surface of the electrode materials. Indeed, during the operation of a battery, the electrolytes decompose to form a passivation layer on the surface called "interphase between the electrolyte and the surface" (SEI). A "good" SEI is crucial for battery performance and safety. The irradiation of nanoparticles/electrolyte suspensions has enabled demonstrating the formation of an SEI on the surface of the particles under ionizing radiation. Moreover, under irradiation, the presence of an additive in the electrolyte has significant consequences on the SEI coverage (total or not) at the surface of the particles. In the case of carbon nanoparticles, considered as a model of the anode material, the electrochemical characterizations have shown that the SEI generated by radiolysis, considerably improves the efficiency of the first charge/discharge cycle. Thus, irradiation can be interesting for the controlled formation of SEI and for the production of anode materials with improved performance.

**Keywords** Li-ion battery, electrolyte, degradation, radiolysis, electrode material, nanoparticles.

La mise en œuvre réussie des énergies renouvelables intermittentes (éolien, solaire...) est cruciale pour la transition énergétique. Cependant, elle est fortement liée à la capacité de stockage de l'électricité qui doit utiliser des dispositifs fiables, performants et robustes. De ce point de vue, les batteries Li-ion apparaissent particulièrement intéressantes [1-2]. Ces systèmes permettent en effet de stocker une densité d'énergie élevée et ont une durée de vie longue par rapport aux autres dispositifs rechargeables. La remise du prix Nobel de chimie en 2019 à J. Goodenough, M. Whittingham et A. Yoshino pour leurs travaux sur ces batteries montre bien l'intérêt qu'elles suscitent [3-4]. En général, elles sont composées d'une anode carbonée, d'une cathode en oxyde de métal de transition lithié, d'un électrolyte organique liquide et d'un séparateur [5]. Les électrolytes utilisés dans les batteries Li-ion sont le plus souvent constitués d'un sel de lithium,  $\text{LiPF}_6$ , à une concentration de  $1 \text{ mol L}^{-1}$ , dissout dans un mélange de solvants organiques. Ce mélange est constitué de carbonates linéaires comme le carbonate de diéthyle (DEC,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOOC}_2\text{H}_5$ , figure 1), de carbonates cycliques comme le carbonate d'éthylène (EC, figure 1) et d'un additif, présent à moins de 5 % en masse, comme le carbonate de fluoroéthylène (FEC); dans ce carbonate fluoré, un atome d'hydrogène de EC a été substitué par un atome de fluor. En effet, les propriétés requises de l'électrolyte, telles que la conductivité ou la viscosité, peuvent être optimisées en

combinant des solvants de natures différentes. La stabilité d'un électrolyte dépend fortement de la valeur des potentiels des électrodes. Au-delà d'une tension maximale, l'électrolyte commence à se décomposer par oxydation (courant de charge); inversement, en dessous d'une tension minimale, il se décompose par réduction (courant de décharge). Ces réactions de décomposition provoquent la formation d'une couche de passivation à la surface des électrodes, appelée « interphase entre l'électrolyte et la surface » (SEI en anglais) [6]. Cette SEI est composée de nombreuses espèces chimiques, dont certaines piègent des ions lithium, ce qui réduit la capacité de stockage d'énergie de la batterie. Une SEI stable et bien formée est donc cruciale pour les performances et la sécurité de la batterie. En effet, sans elle, la décomposition continue de l'électrolyte conduirait à une défaillance du dispositif et à la formation de dihydrogène explosif et de gaz corrosifs comme HF [7]. Il est donc crucial d'obtenir une SEI stable et les fabricants de batteries appliquent des protocoles de charge/décharge sur les cellules avant distribution afin d'obtenir ce résultat, ce qui prend des jours, voire des semaines. Outre la perte de capacité initiale, ces protocoles impliquent des coûts énergétiques et de production importants répercutés sur le prix du produit final [8]. Un procédé passivant les matériaux d'anode rapidement avant la fabrication des cellules pourrait ainsi fournir des cellules plus sûres avec une capacité accrue et des coûts réduits.

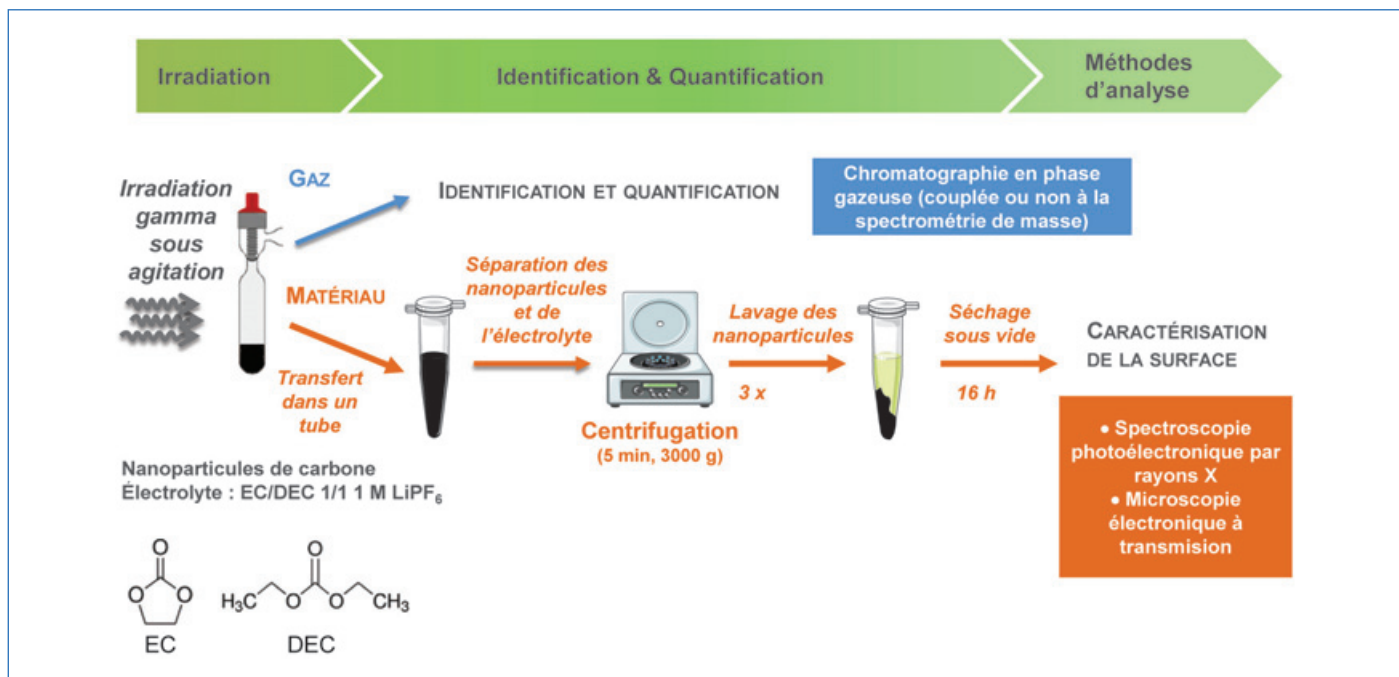


Figure 1 - Protocole d'irradiation des suspensions de nanoparticules de carbone dans un électrolyte, traitement et analyses correspondantes. La formule chimique des deux carbonates utilisés – le carbonate d'éthylène (EC) et le carbonate de diéthyle (DEC) – est donnée. Seule la partie correspondant aux études de caractérisation de surface est présentée dans cet article.

## La radiolyse comme outil de vieillissement accéléré

Les phénomènes de dégradation dans les batteries Li-ion sont spécifiques à la combinaison des matériaux utilisés (matière active/solvants/sel de Li) et concernent l'évolution de la surface des électrodes (phase solide), mais aussi les produits de dégradation de l'électrolyte formés dans les phases liquide et gazeuse. Des études de vieillissement spécifiques sont donc traditionnellement réalisées sur différents systèmes électrode/électrolyte afin d'établir des classements de ces différentes combinaisons. Cependant, ces études sont longues, coûteuses, et le plus souvent purement qualitatives [9]. Dans ce contexte, nous avons récemment démontré que la radiolyse – ensemble des processus chimiques résultant de l'interaction de rayonnements ionisants avec un matériau – pouvait être un outil puissant pour identifier rapidement (de quelques minutes à quelques jours) les produits de dégradation formés habituellement dans l'électrolyte lors des cycles de charge et décharge des batteries [10-13]. En effet, les espèces chimiques réactives créées dans la solution irradiée sont les mêmes que celles obtenues lors de la charge d'une batterie Li-ion utilisant des solvants similaires [11]. Après ces premières études qui s'intéressaient uniquement au comportement de l'électrolyte, l'objectif a été d'évaluer si en présence de rayonnement ionisant, le matériau de l'électrode se recouvrait d'une couche similaire à la SEI, et si cela pouvait conférer des propriétés intéressantes au matériau ainsi modifié.

Dans un premier temps, nous avons ainsi irradié des suspensions de nanoparticules de carbone amorphe, d'environ 80 nm de diamètre, dans un électrolyte EC/DEC/LiPF<sub>6</sub> 1M (figure 1) [14]. Ces particules ont été synthétisées par pyrolyse laser (voir encadré). Ce matériau est considéré comme modèle des anodes à base de carbone utilisées dans l'industrie. En outre, la présence de nanoparticules permet d'augmenter le rapport surface/volume, et donc de mieux mettre en évidence les phénomènes ayant lieu sur les surfaces. Les différentes expériences d'irradiation, de traitement après irradiation ainsi que les analyses réalisées sur ces nanoparticules de carbone

## La pyrolyse laser : synthèse des nanoparticules de carbone et silicium comme modèles de matériau d'anode

La pyrolyse laser permet de synthétiser des nanoparticules après interaction d'un précurseur avec un faisceau laser de haute puissance (voir [a] pour une présentation plus détaillée). Un schéma de principe et les principaux éléments sont présentés sur la figure. La réaction se passe dans un réacteur à pression ambiante. Les réactifs (éthylène pour la fabrication des nanoparticules de carbone, silane pour celle de silicium) sont introduits dans le réacteur où ils rencontrent le faisceau laser. La réaction se produit avec apparition d'une flamme. Un gaz de confinement empêche l'interaction avec les parois du réacteur. Ce gaz sert aussi à extraire les particules pour les conduire vers un filtre sur lequel elles sont collectées. Cette réaction « sans parois » permet d'obtenir des produits dont la pureté chimique est limitée essentiellement par la pureté des réactifs. Cet aspect est particulièrement intéressant pour la synthèse des matériaux modèles souhaités ici.

[a] N. Herlin-Boime, Y. Leconte, D. Porterat, C. Reynaud, O. Sublemontier, La pyrolyse laser : une méthode souple de production de nanopoudres, *L'Act. Chim.*, **2008**, *317*, p. 14-15.

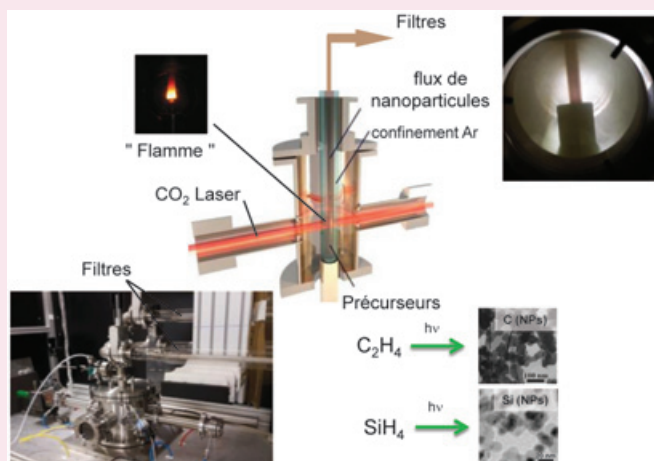


Schéma de principe et images de l'appareil permettant la synthèse de nanoparticules (NPs) par pyrolyse laser.

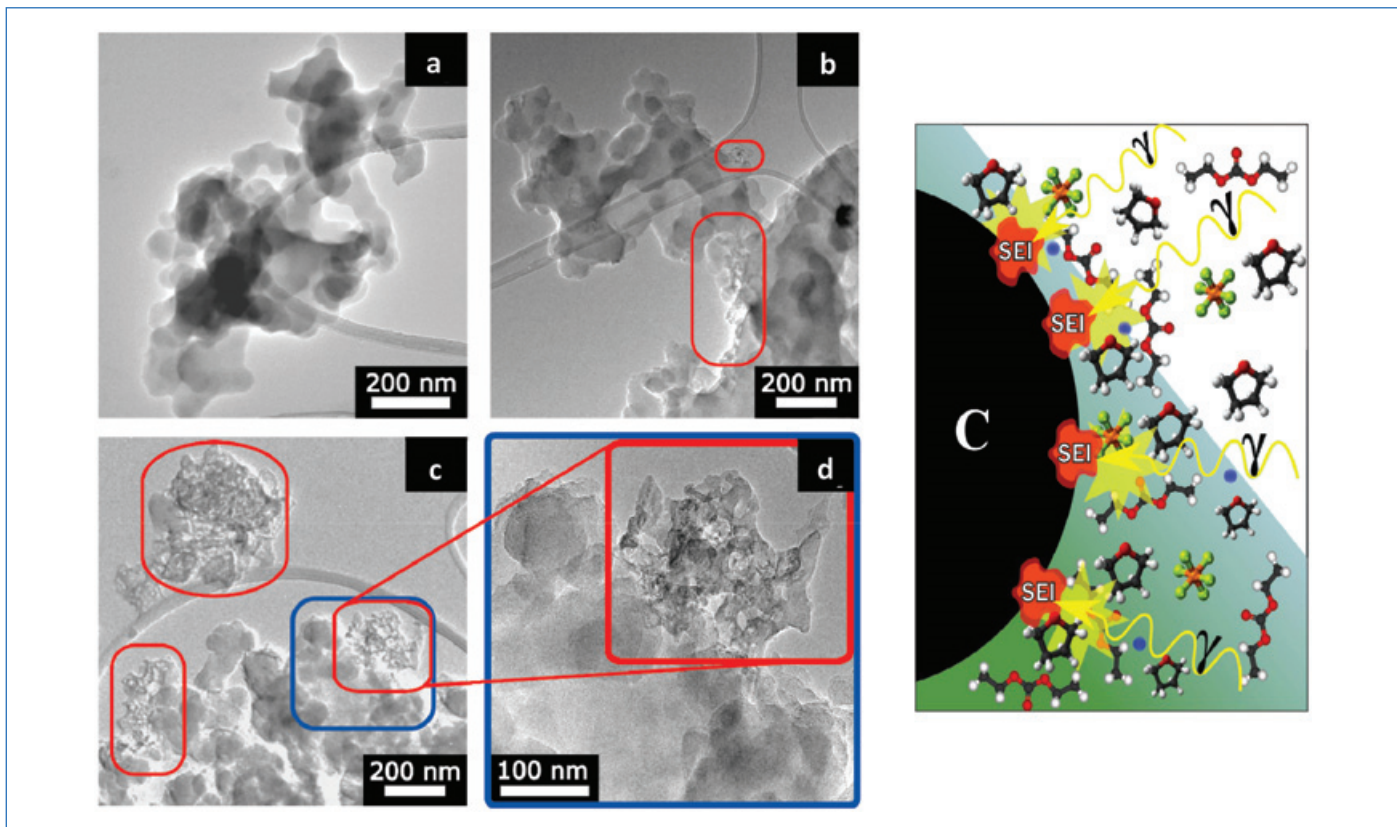


Figure 2 - À gauche, images par microscopie électronique à transmission des nanoparticules exposées à l'électrolyte : a) non irradiées ; b) après irradiation à une dose de 55 kGy ( $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J kg}^{-1}$ ) et c) après une irradiation à une dose de 93 kGy. d) Agrandissement de la partie encadrée en bleu dans c). Les parties encadrées en rouge indiquent la présence d'agglomérats de produits de dégradation. À droite : schéma de la formation de SEI sur les nanoparticules de carbone sous l'action des rayonnements ionisants. Figures issues de [14], reproduites avec l'autorisation de la Royal Society of Chemistry.

sont schématisées sur la *figure 1*. Notons que les travaux décrits ici font partie d'un programme de recherche associant notamment un laboratoire spécialisé en chimie sous rayonnement (NIMBE, CEA/Saclay), un autre en caractérisation des surfaces (DEC/SCCME, CEA/Saclay) et plusieurs spécialisés dans les phénomènes physico-chimiques se produisant dans les batteries Li-ion (LITEN/DEHT/SCGE, CEA/Grenoble ; LPMC, École Polytechnique et ICMMO, Université Paris Saclay).

### Évolution de la surface des nanoparticules de carbone après irradiation

La formation d'agglomérats à la surface des nanoparticules a été observée par microscopie TEM (*figure 2*). La quantité de ces agglomérats croît avec la dose d'irradiation. Cette dose est fournie par un irradiateur gamma abritant une source  $^{60}\text{Co}$ . La dose (D) correspond à l'énergie cédée par les photons gamma au milieu qu'ils traversent. Elle s'exprime en Gray (Gy) ( $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J kg}^{-1}$ ). La nature chimique de ces agglomérats a également été étudiée par spectroscopie photoélectronique par rayons X (XPS). Cette technique permet de mettre en évidence les liaisons chimiques présentes sur les surfaces. Cette étude a montré que les produits de décomposition de l'électrolyte sont chimiquement similaires à la SEI habituellement formée par voie électrochimique sur les nanoparticules de carbone [15]. Ceci souligne à nouveau que des mécanismes de dégradation similaires se produisent par radiolyse ou dans les batteries en fonctionnement. Fondamentalement, les rayonnements gamma excitent l'électrolyte en présence du matériau de l'anode, permettant ainsi à une SEI de se former spontanément (*figure 2*).

Comme décrit dans l'introduction, le premier cycle d'une batterie, souvent appelé « étape de formation », est utilisé pour générer une SEI stable qui passive les surfaces des électrodes. C'est une étape importante pour les performances et la sécurité de la cellule pendant toute sa durée de vie. Elle a un coût relativement élevé, notamment en termes de temps. Une formation préalable de SEI pourrait ainsi s'avérer particulièrement intéressante. Afin de savoir si la SEI formée sous irradiation présente des fonctionnalités intéressantes, des électrodes ont été fabriquées à partir de plusieurs types d'échantillons contenant des nanoparticules de carbone : des nanoparticules non irradiées (échantillon de référence) et des nanoparticules irradiées à des doses croissantes. Des piles boutons ont été fabriquées à partir de ces matériaux et ont été cyclées. Le premier cycle de charge/décharge réalisé en utilisant l'échantillon de référence ou deux échantillons irradiés à des doses croissantes est représenté sur la *figure 3*. Le temps limite de 60 heures programmé pour le cyclage est obtenu pour l'échantillon de référence et celui irradié à 92 kGy sans que le potentiel nul soit atteint. En revanche, dans l'expérience avec l'échantillon irradié à 202 kGy, la valeur de potentiel égale à 0 V est obtenue (*figure 3*). Lors de la formation de la SEI, qui a principalement lieu sur le plateau entre 0,6 et 0,8 V, l'échantillon irradié à la plus forte dose est celui qui présente la plus faible consommation de courant total. Le matériau de référence (non irradié) est celui qui consomme le plus de courant lors de la formation de la SEI [14]. Par ailleurs, ces résultats montrent, à partir des courants spécifiques intégrés de lithiation et de délithiation, une amélioration de 170 % de l'efficacité coulombique du premier cycle entre les matériaux irradiés et le matériau de référence. Dans ce cas, l'irradiation



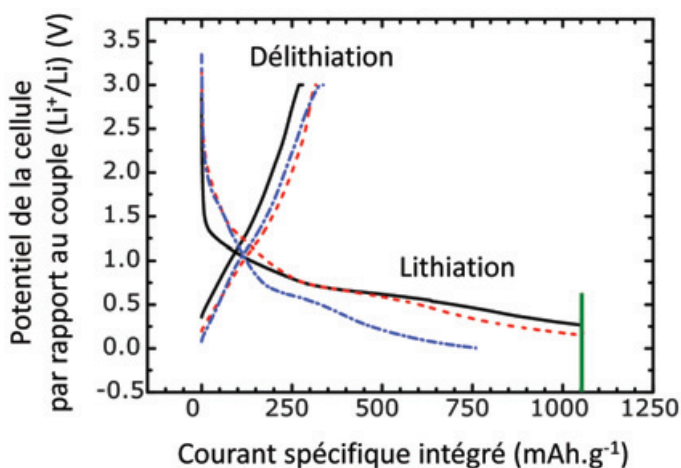


Figure 3 - Premier cycle de charge/décharge (cyclage galvanostatique) réalisé à courant constant entre 0 et 3 V pour l'échantillon de référence (trait plein noir) et deux échantillons irradiés des doses croissantes : 92 kGy (tirets rouges) et 202 kGy (points-tirets bleus). La ligne verticale verte correspond au temps limite de l'expérience (60 heures). Figure issue de [14], reproduite avec l'autorisation de la Royal Society of Chemistry.

préalable des matériaux de l'anode conduit donc à une amélioration des performances de la batterie.

La radiolyse est un outil puissant pour donner rapidement une image des phénomènes se déroulant dans les batteries Li-ion. En outre, le traitement par irradiation est une méthode prometteuse pour conditionner *ex situ* des matériaux d'électrode. En effet, l'irradiation des matériaux d'électrodes avant leur mise en œuvre dans les batteries pourrait considérablement réduire les coûts de fabrication associés à l'étape de formation électrochimique de la SEI. Ces effets de la radiolyse peuvent être obtenus en utilisant différents types de rayonnements ionisants ( $\gamma$ ,  $\beta$ ...) couramment utilisés dans les hôpitaux, par l'industrie alimentaire ou médicale pour la stérilisation, ou encore pour le traitement de l'eau [16].

### Étude des suspensions contenant des nanoparticules de silicium : importance du rôle joué par l'additif dans l'électrolyte

La capacité de charge relativement faible des anodes à base de graphite ( $370 \text{ mAh g}^{-1}$ ) est un facteur limitant l'énergie pouvant être stockée par la batterie [17]. Parmi les divers matériaux d'anode, le silicium apparaît comme un matériau prometteur [18], avec une capacité gravimétrique théorique environ dix fois supérieure à celle du graphite ( $\sim 3580 \text{ mAh g}^{-1}$ ) [19]. Cependant, lors des processus de lithiation/délithiation, le silicium subit d'importants changements de volume ( $> 300\%$ ), ce qui entraîne des contraintes et des fissurations importantes de la SEI [20]. Cette fissuration conduit à exposer davantage de silicium nu à chaque cycle, à la formation de toujours plus de SEI, et finalement à une défaillance du dispositif [18]. Afin de surmonter ces problèmes, plusieurs solutions ont été explorées comme :

- la synthèse de matériaux à base de silicium à l'échelle nanométrique, qui a donné des résultats intéressants en termes de capacité et de durée de vie, car le silicium nanométrique réduit les contraintes mécaniques et s'adapte aux changements de volume survenant lors du cycle, stabilisant ainsi la SEI [21] ;

- l'étude et l'utilisation de nouveaux électrolytes et additifs [22].

Nous avons irradié des suspensions de nanoparticules de silicium de 15 nm de diamètre environ, synthétisées par pyrolyse laser, dans un électrolyte contenant EC et DEC, avec une concentration du sel  $\text{LiPF}_6$  molaire, et en option FEC (2 %) comme additif [23]. L'évolution de la morphologie des nanoparticules avec l'irradiation a été suivie par microscopie électronique en transmission à balayage (STEM) (figure 4). Après la procédure de nettoyage et de séchage des électrolytes, des résidus de carbone apparaissent sur les nanoparticules de silicium dans tous les échantillons (figure 4a et c). La figure 4b montre les nanoparticules de silicium après une irradiation de 190 kGy, dans l'électrolyte ne contenant pas d'additif. Dans ce cas, des « patches » de carbone sont détectés à la surface des nanoparticules. En revanche, pour une irradiation à une dose similaire (200 kGy) dans l'électrolyte contenant du FEC, une couche homogène contenant du carbone et ayant une épaisseur d'environ 2,5 nm se forme à la surface des nanoparticules (figure 4d). Ces images fournissent des preuves du rôle crucial joué par l'additif dans la formation sous radiolyse d'une couche continue.

D'autres expériences ont permis d'identifier les produits formés dans la phase solide. Ces produits sont semblables à ceux obtenus durant le cyclage des batteries :  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Li}_x\text{PF}_y\text{O}_z$  en présence d'électrolyte sans FEC, et  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{LiF}$ ,  $\text{Li}_x\text{PO}_y$  et des composés présentant des liaisons  $-\text{Si}-\text{F}$  pour des irradiations réalisées dans l'électrolyte contenant le FEC. De plus, dans les deux cas, un polymère est formé à la surface des nanoparticules lors de l'irradiation. Des résultats de spectroscopie infrarouge, obtenus sur ces mêmes systèmes et non présentés ici, ont mis en évidence que le FEC favorise la formation d'un polymère présentant des propriétés élastomériques. Ces résultats sont cohérents avec des études antérieures qui

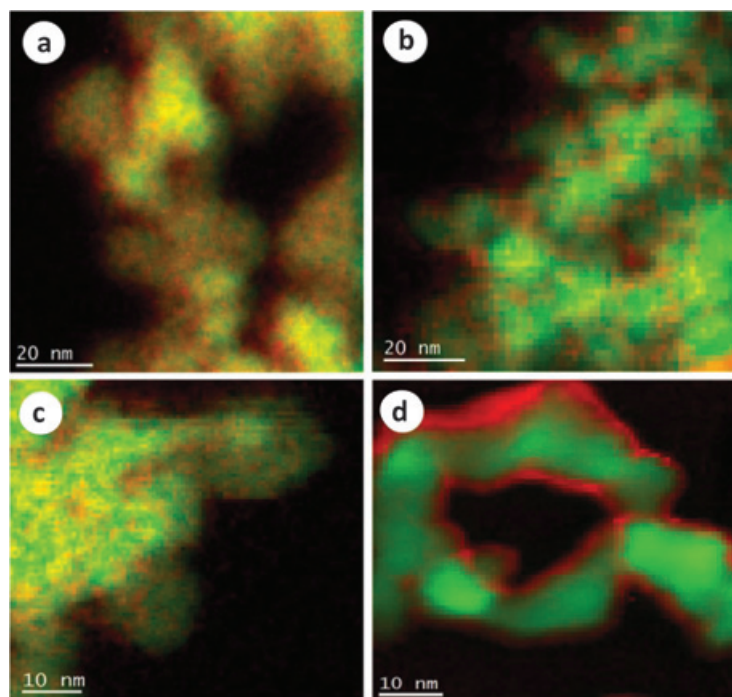


Figure 4 - Images STEM et cartographie par spectroscopie de perte d'énergie électronique (EELS) de nanoparticules de Si après : a) exposition à l'électrolyte EC/DEC/ $\text{LiPF}_6$  ; b) irradiation à 190 kGy dans un électrolyte EC/DEC/ $\text{LiPF}_6$  ; c) exposition à l'électrolyte EC/DEC/FEC/ $\text{LiPF}_6$  ; d) irradiation à 200 kGy dans un électrolyte EC/DEC/FEC/ $\text{LiPF}_6$ . La couleur verte représente le silicium et la rouge le carbone. La couleur jaune provient de régions comportant moins de carbone que les régions indiquées en rouge. Figure issue de [23], reproduite avec l'autorisation de l'American Chemical Society.

montrent que le polymère formé en présence de FEC se réticule lors des cyclages électrochimiques [24]. Ceci explique donc le fait qu'en présence de l'électrolyte contenant du FEC, une couverture totale de la surface des nanoparticules soit observée. En revanche, et contrairement à ce qui a été observé avec les nanoparticules de carbone, l'irradiation ne conduit pas à des matériaux aux propriétés améliorées. En effet, cette SEI artificiellement formée conduit à la diminution du transfert des ions lithium entre les électrodes, comme montré par spectroscopie d'impédance [23].

Même si une optimisation de cette couche est nécessaire pour obtenir des propriétés intéressantes, la couverture complète de la surface des nanoparticules suggère que dans ce cas aussi, la radiolyse est une méthode prometteuse pour former une SEI artificielle *ex situ*. Bien sûr, davantage de travail est requis afin d'optimiser les conditions expérimentales en vue d'améliorer le plus possible les propriétés des matériaux obtenus. Le présent travail ouvre cependant la voie à l'utilisation des processus de radiolyse pour la « fabrication » de matériaux présentant une SEI artificielle.

- [1] J.-M. Tarascon, M. Armand, Issues and challenges facing rechargeable lithium batteries, *Nature*, **2001**, 414, p. 359-67.
- [2] D. Larcher, J.-M. Tarascon, Towards greener and more sustainable batteries for electrical energy storage, *Nat. Chem.*, **2015**, 7, p. 19-29.
- [3] M.S. Whittingham, Electrical energy storage and intercalation chemistry, *Science*, **1976**, 192, p. 1126-27.
- [4] M.S. Whittingham, Lithium batteries and cathode materials, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, p. 4271-302.
- [5] K. Xu, Nonaqueous liquid electrolytes for lithium-based rechargeable batteries, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, p. 4303-418.
- [6] K. Xu, Electrolytes and interphases in Li-ion batteries and beyond, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, p. 11503-618.
- [7] D. Aurbach, Review of selected electrode-solution interactions which determine the performance of Li and Li-ion batteries, *J. Power Sources*, **2000**, 89, p. 206-18.
- [8] S.J. An *et al.*, The state of understanding of the lithium-ion-battery graphite solid electrolyte interphase (SEI) and its relationship to formation cycling, *Carbon*, **2016**, 105, p. 52-76.
- [9] G. Gachot *et al.*, Deciphering the multi-step degradation mechanisms of carbonate-based electrolyte in Li batteries, *J. Power Sources*, **2008**, 178, p. 409-21.


- [10] D. Ortiz *et al.*, Radiolysis as a solution for accelerated ageing studies of electrolytes in lithium-ion batteries, *Nat. Commun.*, **2015**, 6, 6950.
- [11] D. Ortiz *et al.*, Electrolytes ageing in lithium-ion batteries: a mechanistic study from picosecond to long timescales, *ChemSusChem*, **2015**, 8, p. 3605-16.
- [12] D. Ortiz *et al.*, Role of PF<sub>6</sub><sup>-</sup> in the radiolytical and electrochemical degradation of propylene carbonate solutions, *J. Power Sources*, **2016**, 326, p. 285-95.
- [13] S. Le Caër, La radiolyse comme outil de vieillissement accéléré des électrolytes utilisés dans les batteries lithium-ion, *L'Act. Chim.*, **2017**, 416, p. 26-31.
- [14] F. Varenne *et al.*, *Ex situ* solid electrolyte interphase synthesis via radiolysis of Li-ion battery anode-electrolyte system for improved coulombic efficiency, *Sustain. Energy Fuels*, **2018**, 2, p. 2100-08.
- [15] S. Malmgren *et al.*, Comparing anode and cathode electrode/electrolyte interface composition and morphology using soft and hard X-ray photoelectron spectroscopy, *Electrochim. Acta*, **2013**, 97, p. 23-32.
- [16] *Applications of Ionizing Radiation in Materials Processing*, Y. Sun, A.G. Chmielewski (eds), Vol. 2, Warszawa: Institute of Nuclear Chemistry and Technology, **2017**, p. 516.
- [17] M.T. Armand, J.-M. Tarascon, Building better batteries, *Nature*, **2008**, 451, p. 652-57.
- [18] H. Wu, Y. Cui, Designing nanostructured Si anodes for high energy lithium ion batteries, *Nano Today*, **2012**, 7, p. 414-29.
- [19] M.N. Obrovac, L. Christensen, Structural changes in silicon anodes during lithium insertion/extraction, *Electrochem. Solid-State Lett.*, **2004**, 7, p. A93-96.
- [20] A Wang, S. Kadam, H. Li, S. Shi, Y. Qi, Review on modeling of the anode solid electrolyte interphase (SEI) for lithium-ion batteries, *Npj Comput. Mater.*, **2018**, 4, 15.
- [21] M. Ge, X. Fang, J. Rong, C. Zhou, Review of porous silicon preparation and its application for lithium-ion battery anodes, *Nanotechnology*, **2013**, 24, 422001.
- [22] S. Zhang, M. He, C.-C. Su, Z. Zhang, Advanced electrolyte/additive for lithium-ion batteries with silicon anode, *Curr. Opin. Chem. Eng.*, **2016**, 13, p. 24-35.
- [23] C.S. Bongu *et al.*, Artificial solid electrolyte interphase formation on Si nanoparticles through radiolysis: importance of the presence of an additive, *J. Phys. Chem. C*, **2019**, 123, p. 28550-60.
- [24] Y. Jin *et al.*, Understanding fluoroethylene carbonate and vinylene carbonate based electrolytes for Si anodes in lithium ion batteries with NMR spectroscopy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, p. 9854-67.

**Nathalie HERLIN-BOIME\***, directrice de recherche au CEA, et **Sophie LE CAËR\***, directrice de recherche au CNRS, NIMBE, UMR 3685, CNRS, CEA, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette.

\* [nathalie.herlin@cea.fr](mailto:nathalie.herlin@cea.fr) ; [sophie.le-caer@cea.fr](mailto:sophie.le-caer@cea.fr)

## Suivez les actus de la SCF, du RJ-SCF et de la chimie

 Facebook Société Chimique de France

 Facebook Réseau des Jeunes Chimistes-SCF

 Twitter@reseauSCF

 Twitter@RJ\_SCF

### Marquage isotopique des médicaments et des nanoparticules

**Résumé** Le marquage isotopique repose sur un savoir-faire historique prenant sa source dans les travaux pionniers de Irène et Frédéric Joliot-Curie. Il est souvent et à juste titre associé au développement de médicaments car il offre aux chercheurs un moyen quantitatif et hautement sensible d'évaluer le devenir *in vivo* de molécules d'intérêt biologique. Les isotopes de l'hydrogène ( $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ) et du carbone ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ) sont des références en termes de traceurs mais leur incorporation au sein des molécules par radiosynthèse peut se révéler complexe et coûteuse. Pour contourner ces problématiques et répondre à des applications toujours plus nombreuses, de nouvelles méthodes de marquage rapides et efficaces doivent être développées. Depuis plusieurs années, le CEA met en place des techniques de marquage au tritium et au carbone 14 dont l'efficacité et l'ubiquité permettent d'étendre leur champ d'application à des domaines plus larges et d'intérêt général.

**Mots-clés** Marquage isotopique, catalyse, médicaments, nanoparticules, suivi pharmacocinétique.

**Abstract** Isotopic labelling of drugs and nanoparticles

Isotope labelling lays on the historical know-how and the pioneering studies of Irène and Frédéric Joliot-Curie. It is often and rightly associated with drug development as it offers researchers a tool of high sensitivity to assess *in vivo* monitoring of molecules of biological interest. In this context, hydrogen ( $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ) and carbon isotopes ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ) are indeed considered as gold standard for tracers but their incorporation by radiosynthesis remains difficult and expensive. In order to overcome these problems and to respond to an ever-increasing number of applications, new rapid and efficient labelling methods must be developed. For many years now, the CEA has been implementing new tritium and carbon-14 marking techniques whose effectiveness make possible to extend their applications to wider fields of general interest.

**Keywords** Isotope labelling, catalysis, drugs, nanoparticles, pharmacokinetic studies.

Toutes les molécules du vivant possèdent des atomes de carbone et d'hydrogène. Pouvoir remplacer, de manière choisie et ciblée, l'un de ces atomes par un isotope stable ou radioactif – on parle alors de marquage isotopique – est de première importance dans de nombreux secteurs scientifiques tels que le développement des médicaments ou de nouveaux outils de diagnostic pour l'imagerie médicale, les études de biologie/toxicologie ou encore les matériaux. Pourtant, d'un point de vue chimique, insérer ou échanger un atome d'hydrogène ou de carbone dans des molécules complexes telles que des médicaments présente des difficultés majeures. Outre la nécessité d'installations spécifiques et dédiées pour l'utilisation des isotopes radioactifs – tritium et carbone 14 –, il faut également avoir la capacité d'innover et de développer de manière constante de nouvelles méthodologies de marquage, ouvrant ainsi le champ des possibles en termes de positions sur une molécule cible et de compatibilité avec les fonctions chimiques portées par la molécule d'intérêt. L'hydrogène ( $Z=1$ ) possède trois isotopes naturels : le protium  $^1\text{H}$ , le deutérium  $^2\text{H}$  ou D, et le tritium  $^3\text{H}$  ou T, qui diffèrent par leurs nombres de neutrons. Le protium possède seulement un proton, le deutérium un proton et un neutron, et le tritium un proton et deux neutrons. Sur ces trois isotopes, deux sont stables (protium et deutérium) et un est radioactif (tritium).

Le deutérium a été découvert en 1931 à l'Université de Columbia par Harold Clayton Urey, ce qui lui valut le prix Nobel de chimie en 1934. Son abondance naturelle est faible (0,015 % par rapport au protium) et on le retrouve principalement dans l'eau de mer (HDO). À titre d'exemple, un litre d'eau de mer contient près de 33 mg de deutérium. Il est utilisé de nos jours sous forme d'eau lourde en tant que modérateur de neutrons dans certains réacteurs nucléaires,

ou sous forme de solvants deutérés pour les études de résonance magnétique nucléaire (RMN). Il est également un des deux combustibles pour les futurs réacteurs à fusion nucléaire contrôlée (ITER par exemple). Toutes ces applications en font une matière nucléaire dont la détention est réglementée.

Le tritium est produit naturellement en très faible quantité dans la stratosphère terrestre où des neutrons libérés par la spallation des rayons cosmiques entrent en collision avec de l'azote  $^{14}\text{N}$  pour créer du carbone  $^{12}\text{C}$  et du tritium. Il est également produit de manière artificielle dans les réacteurs nucléaires par irradiation neutronique de composés contenant de hauts pourcentages de lithium  $^6\text{Li}$ . Son abondance naturelle est très faible (environ 1 atome de tritium pour  $10^{18}$  atomes de protium) et il existe communément sous deux états : gazeux ( $\text{T}_2$ ) et liquide (HTO).

Sa désintégration en hélium 3 ( $^3\text{He}$ ) entraîne l'émission d'un rayonnement  $\beta^-$ . Cette réaction libère une énergie maximale de 18,6 keV et une énergie moyenne de 5,7 keV. Le rayonnement  $\beta^-$  étant de faible énergie, les électrons émis ne peuvent pénétrer plus de 6 mm dans l'air. Toutefois, la plupart des produits tritiés peuvent être absorbés à travers la peau, les membranes ou les tissus biologiques, les rendant de ce fait contaminants et potentiellement dangereux par inhalation ou ingestion par exemple. La demi-vie du tritium est de 12,32 ans et son activité spécifique est de  $3,59 \times 10^{14}$  Bq/g, soit  $9,7 \times 10^3$  Ci/g ou 29 Ci/mmol. Cette valeur signifie qu'un milligramme de tritium génère plus de 300 milliards de désintégrations par seconde. Pourtant, le tritium ne délivre (en moyenne, par personne au voisinage des installations concernées) qu'une dose annuelle d'environ 1 microsievert ( $\mu\text{Sv}$ ), mille fois moins élevée que le seuil limite pour le public qui est de 1 millisievert (mSv).

Des quatre isotopes principaux du carbone ( $Z = 6$ ), trois sont naturels : le carbone 12 ( $^{12}\text{C}$ ), le carbone 13 ( $^{13}\text{C}$ ) et le carbone 14 ( $^{14}\text{C}$ ), et un est artificiel : le carbone 11 ( $^{11}\text{C}$ ). Deux sont stables ( $^{12}\text{C}$  et  $^{13}\text{C}$ ) et deux sont radioactifs ( $^{11}\text{C}$  et  $^{14}\text{C}$ ).

Découvert en 1929, le carbone 13 a une abondance naturelle de 1,1 % par rapport au carbone 12. Cet isotope a une importance majeure en chimie : c'est un outil fondamental de caractérisation de molécules organiques par la RMN et il est couramment employé pour l'étude de mécanismes réactionnels. Cependant, la séparation isotopique du  $^{13}\text{C}$  est un formidable défi : de nos jours, elle est faite par distillation cryogénique du monoxyde de carbone. De ce fait, le  $[\text{C}^{13}]\text{CO}$  est la source isotopique fondamentale (i.e. toute molécule marquée par le  $^{13}\text{C}$  dérive de ce synton) ainsi que la plus économique. Le  $^{13}\text{C}$  est aussi couramment utilisé dans le test respiratoire à l'urée marquée  $^{13}\text{C}$  pour détecter la présence d'*Helicobacter pylori* (à l'origine d'ulcères gastriques) et en imagerie par résonance magnétique (IRM) grâce au développement d'une technique d'hyperpolarisation émergente, la DNP (« dynamic nuclear polarization »).

Le carbone 14 a été découvert il y a 80 ans, en 1940, par Martin Kamen et Sam Ruben à l'Université de Californie à Berkeley. Dès sa découverte, des avancées majeures ont vu le jour grâce à ce radioisotope à vie longue, dont la demi-vie est de 5 730 ans. En 1950, en utilisant le  $[\text{C}^{14}]\text{CO}_2$ , il fut enfin possible d'élucider le mécanisme de fixation du  $\text{CO}_2$  par photosynthèse, ce qui valut le prix Nobel de chimie en 1961 à Melvin Calvin, pour la découverte du « cycle de Calvin ». L'année précédente, en 1960, le prix Nobel de chimie fut attribué à Willard Libby pour ses travaux sur la datation par le carbone 14, qui ont apporté un progrès significatif en archéologie et en paléanthropologie. Dans d'autres travaux pionniers, le marquage par le  $^{14}\text{C}$  a été utilisé pour la compréhension de mécanismes réactionnels, dont le réarrangement de Claisen [1], et il a permis de prouver l'existence du benzyne comme intermédiaire réactionnel [2]. De même que pour le tritium, le  $^{14}\text{C}$  est produit naturellement en faible quantité dans la stratosphère pour former du  $[\text{C}^{14}]\text{CO}_2$ . Il est produit artificiellement dans les réacteurs nucléaires par irradiation neutronique de composés azotés – tels que le nitrate d'ammonium ou le nitrure d'aluminium et béryllium – pour générer le  $[\text{C}^{14}]\text{BaCO}_3$  et, après acidification, le  $[\text{C}^{14}]\text{CO}_2$ , qui représente la source isotopique fondamentale.

De par sa désintégration, le  $^{14}\text{C}$  entraîne l'émission d'un rayonnement  $\beta^-$ , un atome d'azote 14 ( $^{14}\text{N}$ ) et un antineutrino. L'énergie moyenne de cette radiation  $\beta^-$  est de 56 keV et son

parcours dans l'air de 2 cm. De par sa longue demi-vie, l'activité molaire du  $^{14}\text{C}$  est modérée : 62,4 mCi mmol $^{-1}$ .

Le carbone 11 est le deuxième isotope radioactif du carbone. Produit artificiellement par irradiation avec des protons à haute énergie sur une cible d'azote gazeux à l'aide d'un cyclotron, il a une demi-vie très courte de 20,38 minutes, et à la différence du tritium et du carbone 14, c'est un émetteur de positons ( $\beta^+$ ). Le  $^{11}\text{C}$  est aujourd'hui très utilisé dans le développement de traceurs pour l'imagerie médicale par tomographie à émission de positons (TEP). De par sa courte demi-vie et sa désintégration  $\beta^+$ , ses applications se différencient considérablement du tritium et du  $^{14}\text{C}$ , et de ce fait, il ne sera pas traité ici.

Les isotopes de l'hydrogène et du carbone peuvent être détectés par au moins quatre méthodes :

- Spectrométrie de masse ;
- Spectroscopie RMN (pour le deutérium, le tritium et le  $^{13}\text{C}$ ) ;
- Scintillation liquide (pour le tritium et le  $^{14}\text{C}$ ), qui consiste à mélanger la solution radioactive à mesurer à un liquide scintillant. Les rayonnements produits, consécutifs aux désintégrations radioactives, vont alors être transformés en lumière détectable et quantifiable ;
- Autoradiographie et imagerie  $\beta$  (pour le tritium et le  $^{14}\text{C}$ ) ; l'imagerie  $\beta$  utilise de moins en moins de films ou d'émulsions photographiques au profit de  $\beta$ -imageurs très performants d'une grande sensibilité (figure 1).

### Principales applications du marquage par les isotopes de l'hydrogène et du carbone

L'utilisation du tritium et du carbone 14 reste la méthode de référence pour permettre le suivi et la quantification absolue *in vivo* ou *ex vivo* de molécules marquées chez l'animal, et ainsi déterminer avec une précision inégalée les propriétés ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) d'un candidat médicament [3]. Des informations cruciales, nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'un candidat médicament, ne peuvent être obtenues que par l'intermédiaire de l'utilisation d'un produit marqué isotopiquement. Cette étape est traditionnellement réalisée en phase préclinique. Néanmoins, l'utilisation du  $^{14}\text{C}$  est également requise dans les phases de développement clinique, pour la détermination de la pharmacocinétique et l'ADME humaines [4]. Grâce à la grande stabilité métabolique de la liaison C-C, par rapport à la liaison C-H, ainsi qu'à son effet isotopique négligeable, l'utilisation du  $^{14}\text{C}$  est quasi exclusif

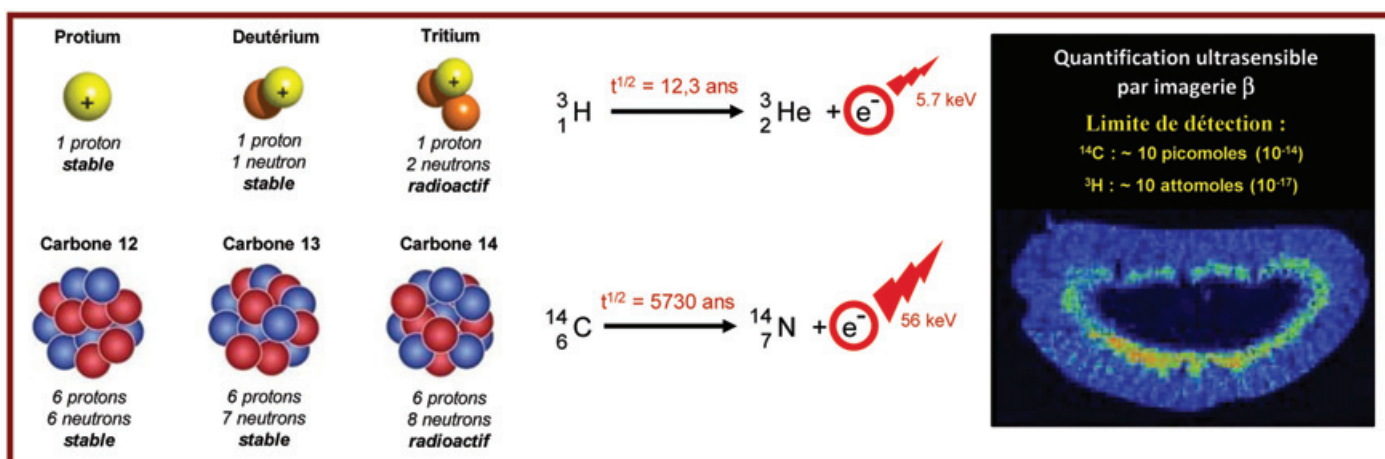


Figure 1 - Isotopes de l'hydrogène et du carbone et imagerie.

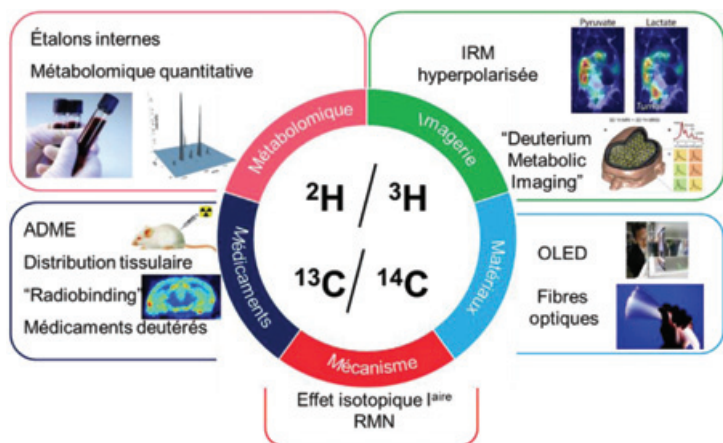


Figure 2 - Applications des isotopes de l'hydrogène et du carbone.

dans cette phase avancée de développement du médicament. Outre le domaine pharmaceutique, la demande de radiotraceurs  $\beta^-$  est obligatoire et réglementée pour le développement de produits vétérinaires et phytosanitaires (comme les pesticides), les études de sécurité sanitaire des aliments et les études environnementales (figure 2).

D'autre part, l'utilisation de deutérium ou de carbone 13 (isotopes stables) est couramment requise pour la préparation d'étalons pharmaceutiques, ces derniers étant indispensables pour la quantification absolue par spectrométrie de masse de médicaments ou de ses métabolites dans des échantillons biologiques complexes. La demande en molécules deutérées a récemment fortement augmenté en raison de leur utilisation en métabolisme quantitative où elles sont utilisées en tant que standards internes pour la quantification rapide de métabolites (ex : acides aminés, sucres, acides gras) par analyse LC/MS de fluides ou de tissus biologiques. En outre, les molécules deutérées sont couramment utilisées pour l'étude des mécanismes enzymatiques et chimiques [5].

De façon parallèle à ces utilisations classiques des isotopes de l'hydrogène et du carbone, de nouvelles applications ont récemment été explorées, notamment avec des molécules deutérées. Des applications tirant profit de l'effet cinétique isotopique primaire ont ainsi motivé le développement de méthodes de marquage efficaces de molécules de natures diverses, comme l'amélioration des performances des matériaux présents dans les diodes électroluminescentes (OLED), les cellules photovoltaïques ou encore les fibres optiques [6]. En effet, les processus de dégradation des molécules au cours du fonctionnement de ce type de dispositifs mettent souvent en jeu des réactions d'oxydation impliquant la rupture de liaisons C-H en tant qu'étape cinétiquement déterminante. Ainsi, le remplacement des liaisons C-H par des liaisons C-D permet dans certains cas d'augmenter de manière significative la durée de vie de ce type de dispositifs. De la même manière, il est possible d'augmenter le temps de demi-vie, mais aussi de réduire les effets secondaires d'un principe actif [7]. Ce concept évoqué pour la première fois il y a une cinquantaine d'années semble arriver aujourd'hui à maturité avec la mise sur le marché du premier médicament deutéré, la deutétabénazine (Austedo®), qui a reçu l'approbation de la FDA en 2017. Le deutérium peut en effet substituer de manière avantageuse un atome d'hydrogène pour conférer à la molécule en développement une stabilité métabolique augmentée. Ces marqueurs sont ainsi utilisés pour développer de nouveaux traceurs pour l'imagerie diagnostique IRM

et TEP. Très récemment, des travaux ont mis en évidence l'intérêt d'utiliser des molécules deutérées pour étudier le métabolisme de certaines molécules (glucose, pyruvate) *via* l'imagerie IRM du deutérium (technique nommée DMI pour « deuterium metabolic imaging ») [8].

Le marquage radioactif au tritium et carbone 14 permet aussi de répondre à des questions de santé publique, par exemple avec l'étude de l'impact de (micro ou nano) particules sur l'environnement ou la santé humaine. Les molécules tritiées sont également utilisées dans le développement de nouveaux candidats médicaments pour des études de radiobinding, de distribution tissulaire ou d'autoradiographie quantitative du corps entier. Les études de radiobinding permettent de déterminer et localiser des récepteurs cibles et d'identifier de nouvelles molécules (ligands) interagissant avec ces cibles. L'autoradiographie quantitative du corps entier est une méthode d'imagerie *in vivo* permettant l'obtention d'informations qualitatives et quantitatives de la distribution d'un candidat médicament et son suivi pharmacocinétique en mesurant la quantité de radioactivité issue de coupes.

## Le renouveau du marquage isotopique

S'il est indéniablement utile, le marquage isotopique est aussi difficile à mettre en œuvre en raison des nombreuses contraintes qui lui sont associées, tout particulièrement dans le cas du marquage par les isotopes radioactifs : contraintes d'infrastructure, réglementaires mais aussi chimiques. La principale contrainte chimique réside dans le faible nombre ainsi que le coût des matières premières disponibles. Dans le cas du tritium, la matière première de choix est le tritium gaz ; dans celui du carbone, il s'agit du gaz  $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ . C'est à partir de ces molécules très simples qu'il faudra construire les molécules marquées. Traditionnellement, ces réactifs sont transformés en synthons plus élaborés, finalement utilisés pour construire la molécule cible *via* des processus multi-étapes. Outre le temps nécessaire à de telles radiosynthèses totales, le coût associé et le volume de déchets (radioactifs dans le cas du marquage tritium ou carbone 14) sont souvent très (voire trop) élevés. À ceci vient s'ajouter une demande croissante du monde industriel pour le marquage de molécules toujours plus complexes. L'avènement des « biologics » tels que les anticorps thérapeutiques ou les conjugués anticorps-cytotoxiques est un exemple flagrant de l'inclinaison actuelle de l'industrie pharmaceutique pour des principes actifs dont la complexité moléculaire ne permet pas un marquage par les voies classiques (figure 3).

Afin de limiter les temps et les coûts de synthèse, mais aussi pour augmenter l'étendue des molécules pouvant être marquées, de nouvelles approches de marquage isotopique ont été développées depuis une dizaine d'années dans le cas du tritium et de façon plus récente dans le cas du carbone. Ces approches visent à obtenir le composé final marqué en une seule étape en utilisant des matières premières les moins chères possible, et ceci dans des conditions douces et compatibles avec le plus grand nombre de fonctionnalités chimiques.

## Activation C-H : la voie royale pour le marquage au deutérium et au tritium

L'activation C-H peut être vue comme une transformation où un métal de transition (Pd, Cu, Rh, Ru, Ni pour les plus

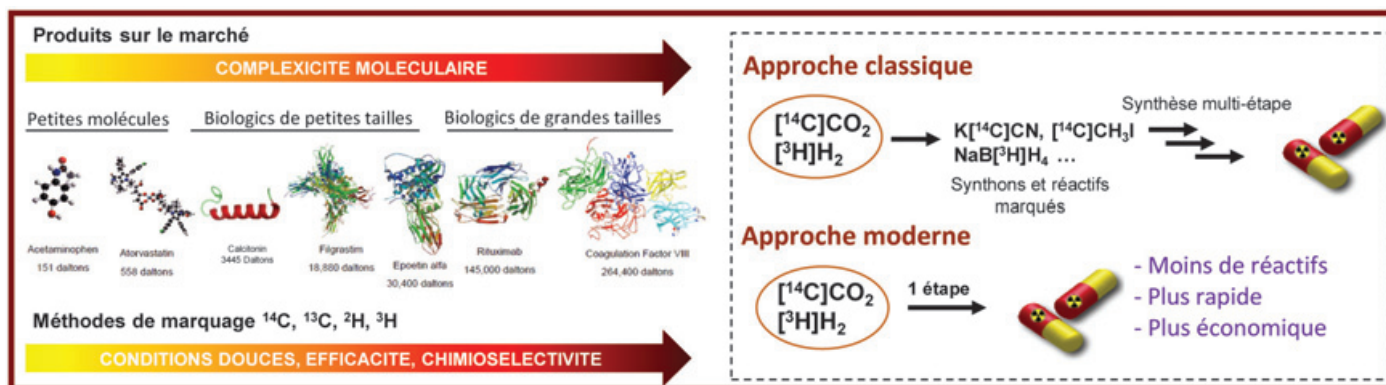


Figure 3 - Nouvelle approche de marquage isotopique pour répondre aux demandes du marché.

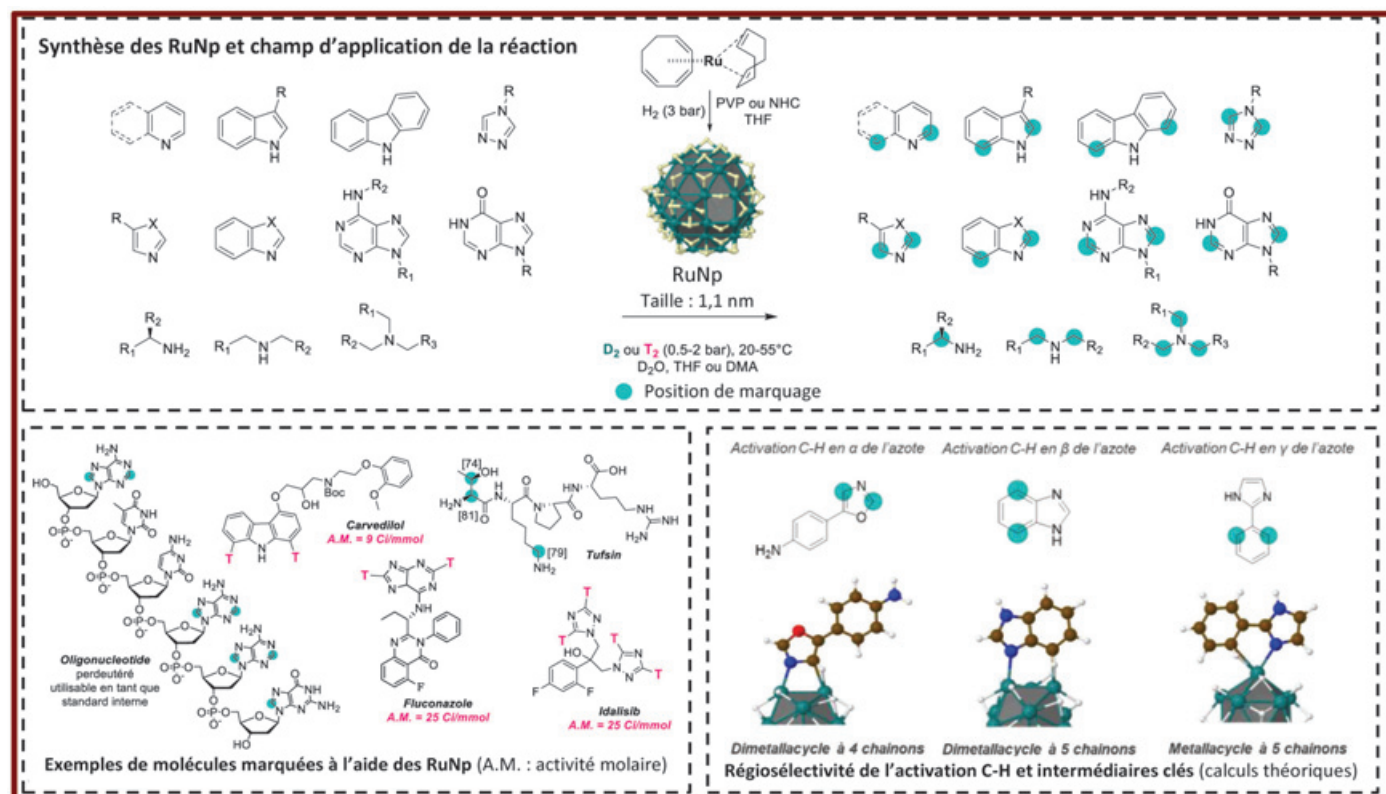


Figure 4 - Réactions d'échange H/D et H/T catalysées par des nanoparticules de ruthénium.

communs) s'insère dans une liaison carbone-hydrogène usuellement considérée comme non ou peu réactive. Ainsi, le remplacement d'une liaison C-H par une liaison C-D ou C-T peut être considéré comme la réaction de C-H fonctionnalisation la plus élémentaire. Ce type de réaction fait partie de ce que l'on nomme les « réactions d'échange d'isotopes de l'hydrogène » qui permettent le transfert d'un ou plusieurs isotopes de la source isotopique (qui peut être un liquide ou un gaz isotopiquement marqué) vers la molécule d'intérêt à l'aide d'un catalyseur. Ces transformations présentent l'avantage par rapport à la synthèse multi-étape classique de permettre d'obtenir les molécules deutérées ou tritiées en une seule étape à partir de la molécule d'intérêt. En raison des nombreuses applications des molécules marquées par des isotopes de l'hydrogène évoquées plus haut, de nombreux travaux de recherche fondamentale ont été entrepris récemment afin de trouver de nouvelles réactions catalytiques permettant d'activer une ou plusieurs liaisons C-H dans une molécule complexe et de la ou les remplacer par des liaisons C-D ou C-T. Dans ce cadre, nous avons démontré récemment,

en collaboration notamment avec l'équipe de Bruno Chaudret (Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse), que certaines nanoparticules métalliques pouvaient être considérées comme des outils puissants pour réaliser des réactions de C-H deutération/tritiation utilisant  $\text{D}_2$  ou  $\text{T}_2$  gaz comme source isotopique [9]. Par exemple, des nanoparticules de ruthénium (RuNp, figure 4), obtenues par décomposition d'un précurseur de Ru(0) sous atmosphère d'hydrogène, ont permis de marquer un grand nombre de sous-structures récurrentes dans les molécules pharmaceutiques : des hétérocycles (azine, indole, carbazole, imidazole, triazole...) via l'activation de liaisons de type  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ , mais aussi des motifs alkylamine via l'activation de liaison  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  dans des conditions douces (figure 4) [10].

Des calculs DFT, réalisés en collaboration avec l'équipe de Romuald Poteau (Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse) ont permis de proposer des intermédiaires clés pour expliquer la régiosélectivité de l'incorporation des isotopes (figure 4, en bas à droite). Ces nanocatalyseurs permettent d'incorporer des isotopes de l'hydrogène sur des

carbones asymétriques d'aminoacides ou de peptides avec une rétention totale de configuration *via* un processus de C-H activation énantiospécifique [10b], de synthétiser des oligonucléotides deutérés utilisables en tant que standards internes pour la quantification LC/MS [10c], ou encore d'obtenir des molécules pharmaceutiques complexes tritiées, possédant des activités molaires compatibles avec une utilisation dans les études ADME [10c-d] en une étape de synthèse. En utilisant d'autres types de nanocatalyseurs, il a été possible de développer d'autres réactions d'échanges isotopiques d'intérêt. Tout d'abord, le ruthénium sur charbon (Ru/C) commercial a été utilisé comme catalyseur pour mettre au point l'unique réaction permettant le marquage deutérium et tritium de motifs thioéthers (*figure A1* en annexe\*, à gauche) par échange isotopique direct [11]. Même si les résultats en termes d'enrichissements isotopiques sont dans l'ensemble moins satisfaisants que ceux obtenus avec les composés azotés, cette méthode a pu être appliquée à la synthèse de standards internes pour la quantification LC/MS (en réalisant plusieurs cycles de catalyse) et au marquage de molécules complexes par le tritium (*figure A1\**, à gauche). Plus récemment, en collaboration notamment avec Volker Derdau de Sanofi Francfort, nous avons synthétisé des nanoparticules d'iridium qui se sont montrées très efficaces pour le marquage de motifs anilines dans des molécules complexes [12]. Ici, la conception des nanocatalyseurs a permis de mettre au point la première méthode de C-H deutération/tritiation applicable à des anilines fonctionnalisées utilisant le D<sub>2</sub> ou le T<sub>2</sub> gaz comme source isotopique (*figure A1\**, à droite).

## La chimie du CO<sub>2</sub> pour le marquage par les isotopes du carbone

Le dioxyde de carbone est une petite molécule stable et relativement inerte. Depuis quelques années, elle est pourtant au centre des réflexions et des recherches menées par la communauté scientifique. En effet, le CO<sub>2</sub> pourrait être utilisé comme source de carbone pour la synthèse de produits à haute valeur ajoutée et commercialisables dans différents secteurs de l'industrie chimique. Ainsi, un nombre spectaculaire de nouvelles réactions utilisant le CO<sub>2</sub> comme matière première sont apparues dans la littérature cette dernière décennie. Outre le fait que le CO<sub>2</sub> soit responsable d'une partie importante du réchauffement climatique, il se trouve être également le matériel de base des synthèses de molécules marquées par les radioisotopes du carbone. De ce fait, les réactions chimiques développées dans le contexte du cycle du carbone trouvent également une application potentielle dans le cadre du marquage isotopique. Cependant, seulement très peu de ces réactions peuvent réellement être utilisées pour du marquage car la plupart sont développées en excès de CO<sub>2</sub>, ce qui est inconcevable dans le cas du marquage isotopique pour des raisons de coûts et de déchets. Elles doivent donc être adaptées ou réinventées pour trouver une réelle utilité dans le cadre du marquage.

C'est ainsi qu'en utilisant les très anciennes réactions de Staudinger et d'Aza-Wittig, une nouvelle méthodologie de marquage efficace a vu le jour [13]. Cette méthodologie consiste à marquer des urées cycliques en une étape, à partir de précurseurs azido-aminés en présence d'une phosphine appropriée et en utilisant le CO<sub>2</sub> comme réactif limitant (voir *figure A2* en annexe\*). Dans ce cadre, l'utilisation contrôlée de [<sup>14</sup>C]CO<sub>2</sub> est un point d'une importance fondamentale, car ce

précurseur est très onéreux (1 600 €/mmol en 2020). Pour ce faire, nous utilisons des appareils spécifiquement conçus pour le transfert de quantités minimales de gaz carbonique tels que le banc de carboxylation Tritec (*figure A2\** en haut). Après optimisation, nous avons pu marquer une large série d'urées cycliques et ceci dans des conditions très douces : seulement 5 minutes à température ambiante. L'un des avantages de cette méthodologie réside dans le marquage de molécules d'intérêt (médicaments, polypeptides...) en dernière étape de synthèse, ce qui permet de réduire de manière drastique la quantité de déchets radioactifs produits ainsi que les coûts de retraitement. Le marquage a été réalisé en utilisant le carbone 13, le carbone 14, mais également le carbone 11. En effet, la rapidité de la réaction permet d'utiliser cet isotope à temps de vie court (t<sub>1/2</sub> : 20 min). L'intérêt est d'autant plus grand que celui-ci est couramment utilisé comme radioisotope pour marquer des molécules en TEP. Ce travail a été effectué en collaboration avec Fabien Caillé du Service hospitalier Frédéric Joliot d'Orsay (SHFJ, CEA).

Si le concept d'échange isotopique proton/deutérium ou proton/tritium fait partie depuis longtemps des outils permettant d'obtenir des molécules marquées, il n'a été introduit que très récemment pour le marquage par les isotopes du carbone. Ce n'est pas sans raison : ce concept implique que dans la même opération chimique, une liaison C-C soit rompue et une nouvelle créée. Le coût énergétique nécessaire à une telle opération chimique est très important. Néanmoins, ce concept a vu très récemment le jour et est devenu en seulement deux ans l'une des approches les plus attractives et efficaces pour le marquage d'acides carboxyliques.

Dans ce cadre, nous avons démontré récemment, en collaboration avec l'équipe de Thibault Cantat (IRAMIS, CEA), un premier exemple d'échange isotopique carbone 12/carbone 13 ou carbone 12/carbone 14 [14]. Cette méthodologie de marquage s'applique sur des sels de carboxylates de césium (hétéro)aromatiques en présence d'un catalyseur au cuivre et de [<sup>13</sup>C]CO<sub>2</sub> ou [<sup>14</sup>C]CO<sub>2</sub> comme source isotopique. Cette transformation, qui se base sur un couplage décarboxylatif suivi d'une étape de carboxylation, a permis de marquer une librairie de substrats, incluant des médicaments. Par rapport à l'état de l'art, cela représente une avancée notable, en évitant des radiosynthèses multi-étapes chronophages tout en réduisant la génération de déchets radioactifs. Le marquage de la fluméquine, un antibiotique de la classe des quinolones, illustre bien ce propos : cette molécule, précédemment marquée par le carbone 14 en dix étapes à partir du [<sup>14</sup>C]CO<sub>2</sub>, a pu être obtenue en une seule étape avec cette nouvelle méthode (*figure A3* en annexe\*).

Si cette stratégie d'échange isotopique par le carbone n'avait pas été explorée avant cette étude, deux autres approches complémentaires ont vu le jour par la suite en seulement quelques mois. Le groupe de Phil Baran en collaboration avec les laboratoires Bristol-Myers Squibb et celui de Ruben Martin en collaboration avec notre service au CEA ont décrit un échange isotopique d'acides carboxyliques en présence de nickel et [<sup>14</sup>C]CO<sub>2</sub> [15]. Même s'il est alors nécessaire d'opérer une étape supplémentaire d'activation de l'acide (en ester NHP), ces nouvelles méthodologies permettent un marquage direct d'acides carboxyliques aliphatiques (*figure A4a* en annexe\*).

Les laboratoires Merck ont également proposé un échange isotopique innovant, en utilisant le monoxyde de carbone comme source isotopique [16]. Cette transformation, qui est

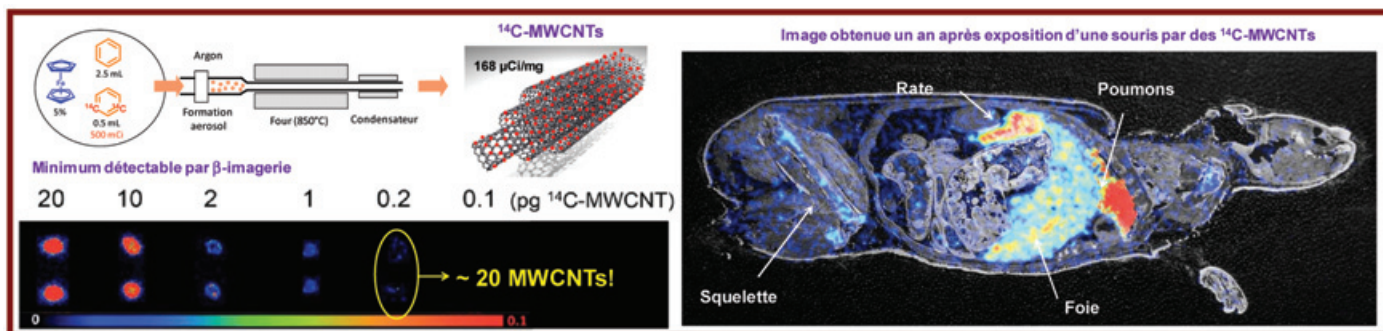


Figure 5 - Synthèse et biodistribution chez l'animal de nanotubes de carbone multi-parois (MWCNT) marqués au carbone 14.

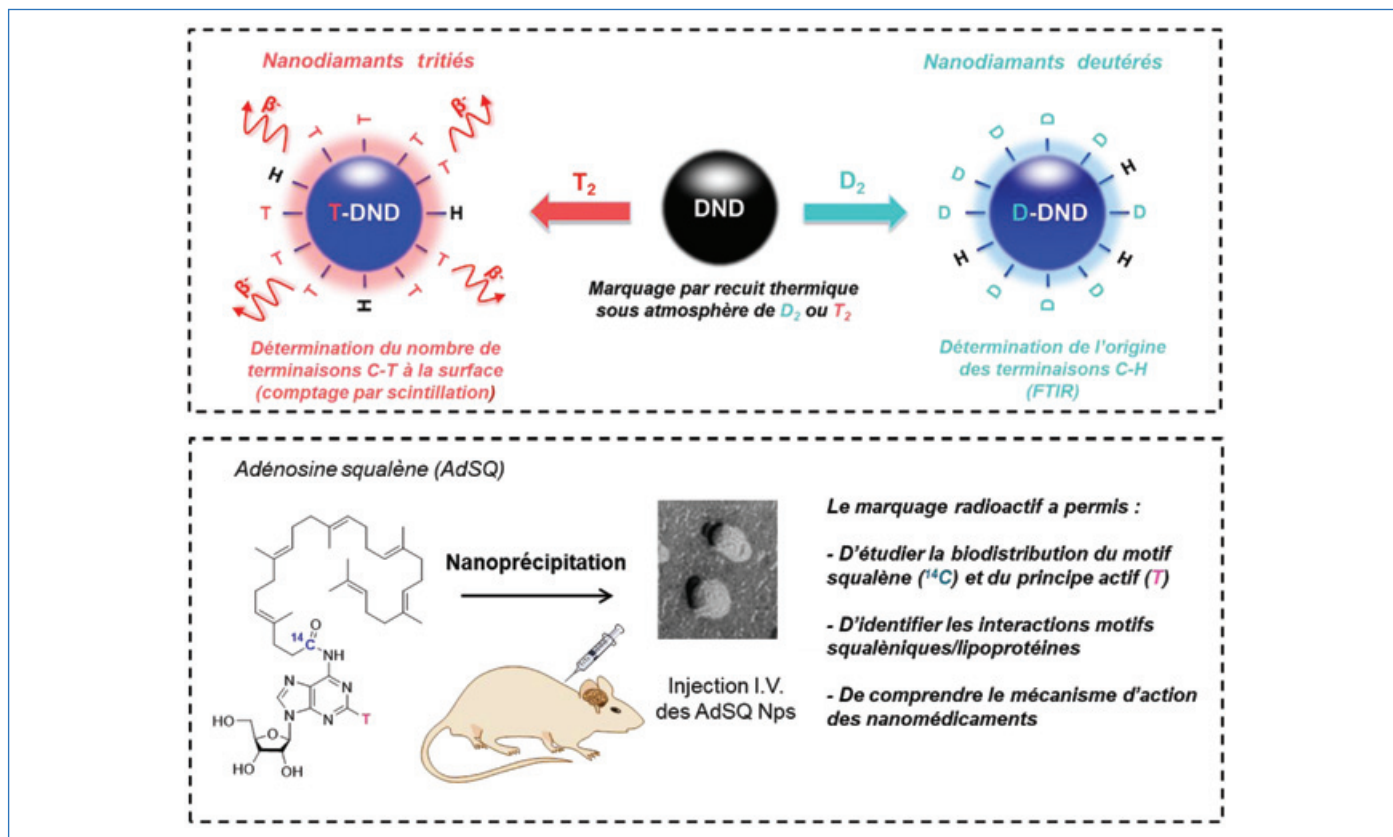


Figure 6 - Marquage deutérium et tritium de nanodiamants et utilisation du double marquage  $^{14}\text{C}$  et  $^3\text{H}$  pour étudier le mécanisme d'action de nanomédicaments.

catalysée par le palladium, a montré une étendue réactionnelle impressionnante avec de bons enrichissements isotopiques et permet de plus le marquage de chlorures d'acides aliphatiques aussi bien qu'aromatiques (figure A4b\*). Seul problème, le  $^{14}\text{C}$ CO est une molécule radioactive peu stable, qui se dégrade rapidement par radiolyse, et qui par conséquent doit être fraîchement générée avant chaque utilisation.

### Étude du devenir *in vivo* des nanoparticules radiomarquées

Le marquage radioactif ne sert pas qu'à suivre des molécules *in vivo* ; il peut également servir de traceur pour des nanoparticules, dans le but notamment d'étudier leur impact sur la santé et l'environnement. La question de cet impact s'est particulièrement posée dès le début des années 2000 dans le cas des nanotubes de carbone, nanoparticules fibrilleuses entièrement constituées de carbone, dont la similarité morphologique avec l'amiante était porteuse de beaucoup d'angoisses. C'est ainsi qu'en association étroite avec les équipes de Martine Mayne et Mathieu Pinault (IRAMIS/CEA),

nos équipes ont pu, pour la première fois, marquer au carbone 14 les acides carboxyliques présents sur la structure des nanotubes de carbone [17]. Quelques années plus tard, toujours grâce aux procédés développés par l'IRAMIS, notre équipe a pu synthétiser des nanotubes à partir du  $^{14}\text{C}$ -benzène, contenant un grand nombre d'atomes de carbone 14, ce qui a permis leur détection avec une très grande sensibilité [18] (figure 5). Grâce à ces nanotubes radiomarqués, l'équipe de Vincent Dive (SIMOs/CEA) a pu déterminer la pharmacocinétique de ces nanoparticules chez l'animal après contamination pulmonaire. Les résultats ont ainsi démontré une forte biopersistance des nanotubes, une très faible élimination et une translocation lente des poumons vers des organes périphériques, en particulier la rate et le foie, pouvant atteindre jusqu'à la moelle osseuse (figure 5).

Les nanoparticules hydrogénées constituent quant à elles une classe importante de nanomatériaux et sont impliquées dans des domaines aussi variés que la catalyse, l'énergie et la santé. Dans le cadre d'une étude menée au sein de nos laboratoires (figure 6), de nouvelles conditions expérimentales pour



la synthèse de nanodiamants deutérés et tritiés ont pu être développées [19]. Les isotopes introduits ont permis de caractériser de manière fine la surface de ces nanomatériaux en combinant les analyses RMN  $^3\text{H}$ , Raman, DLS et FTIR (spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier). En effet, il est possible par exemple d'utiliser la fréquence de vibration moins élevée de la liaison C-D par rapport à la liaison C-H (environ  $800\text{ cm}^{-1}$  d'écart pour une liaison C-H alkyle) pour identifier les liaisons C-H provenant du nanodiamant natif et celles introduites par le processus de recuit thermique. Le marquage tritium a permis quant à lui d'étudier leur distribution tissulaire, élimination et efficacité en tant que nanovecteurs de principe actif (siRNA) dans le cadre du traitement potentiel du sarcome d'Ewing avec des résultats prometteurs [20].

Dans le cadre d'un projet porté par Patrick Couvreur (Université Paris-Saclay) visant à l'utilisation de l'assemblage de terpénoïdes pour assurer le transport et la délivrance contrôlée de substances actives, diverses synthèses de bioconjugués squaléniques radiomarqués par le tritium et le carbone 14 ont été entreprises. Les nanoparticules, formées par nanoprecipitation (figure 6), possèdent un fort potentiel d'application dans le cadre du traitement de nombreuses maladies. Les particules d'adénosine squalène (AdSQ) ont démontré une efficacité thérapeutique pour la réparation de lésions post-attaques cérébrales ou de la moelle épinière [21]. Le marquage de ces molécules a permis à l'équipe de Patrick Couvreur d'étudier notamment la biodistribution de la partie squalénique marquée au  $^{14}\text{C}$  et du principe actif marqué au tritium après injection en intraveineuse chez la souris [21a-b] et de mieux comprendre leur mécanisme d'action [21c]. Les particules de gemcitabine squalène sont quant à elles efficaces en tant qu'agents anticancéreux. Le marquage tritium a notamment permis de contribuer à mettre en évidence l'interaction de ce type de dérivés squaléniques avec des lipoprotéines [22].

### Quid du devenir *in vivo* ?

Le marquage isotopique représente un enjeu important dans la recherche liée à la santé, que ce soit en milieu académique ou industriel. Les isotopes de l'hydrogène et du carbone jouent un rôle fondamental pour l'étude des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des candidats médicaments, mais pas seulement. En effet, le développement de nouvelles méthodologies de marquage innovantes et efficaces, comme l'utilisation de nanoparticules de ruthénium pour l'incorporation sélective de deutérium/tritium, ou encore l'utilisation de  $\text{CO}_2$  et de CO marqués aux carbones 11 et 14 pour la synthèse et le marquage de molécules d'intérêt, contribuent au renforcement de l'innovation thérapeutique sur la scène mondiale. Le marquage de nanomatériaux tels que les nanodiamants, les nanotubes ou le graphène, mais également de nanoparticules dans le cadre du projet ITER,

permettant l'étude de leur devenir *in vivo*, participent également à l'évaluation de leur impact qui pose encore beaucoup de questions en termes de santé publique, dans un contexte où leur commercialisation et utilisation deviennent réalité. Nous assistons donc clairement aujourd'hui à la renaissance d'un pan primordial de la chimie, et son utilisation pourrait avoir un impact important et positif sur le plan humain, industriel et social.

\* Annexe téléchargeable librement sur le site [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org) à partir de la page liée à cet article. La liste détaillée des références (avec leurs titres) est incluse dans l'annexe.

- [1] J.P. Ryan, P.R. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, p. 5866-69.
- [2] J.D. Roberts, H.E. Simmons, L.A. Carlsmith, C.W. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, p. 3290-91.
- [3] J. Atzrodt, V. Derdau, W.J. Kerr, M. Reid, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, p. 1758-83; W.D. Lehmann, *Mass Spec. Rev.*, **2017**, 36, p. 58-85.
- [4] a) E.M. Isin, C.S. Elmore, G.N. Nilsson, R.A. Thompson, L. Weidolf, *Chem. Res. Toxicol.*, **2012**, 25, p. 532-42; b) N. Penner, L. Xu, C. Prakash, *Chem. Res. Toxicol.*, **2012**, 25, p. 513-31; c) N. Penner, L.J. Klunk, C. Prakash, *Biopharm. Drug Dispos.*, **2009**, 30, p. 185-203.
- [5] P.F. Fitzpatrick, *Biochim. Biophys. Acta*, **2015**, 1854, p. 1746-55.
- [6] M. Shao *et al.*, *Nat. Commun.*, **2014**, 5, 3180.
- [7] T.G. Gant, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, p. 3595-611.
- [8] H.M. De Feyter *et al.*, *Sci. Adv.*, **2018**, 4, 7314.
- [9] a) B. Chaudret *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 7584-93; b) P. Lara, O. Rivada-Wheelaghan, S. Conejero, R. Poteau, K. Philippot, B. Chaudret, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 12080-84.
- [10] a) G. Pieters *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, p. 230-34; b) C. Taglang *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, p. 10474-77; c) A. Palazzolo *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 131, p. 4945-49; d) V. Pfeifer *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2020**, 26, p. 4988-96.
- [11] L. Gao *et al.*, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, p. 2986-89.
- [12] M. Valero *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, p. 3517-22.
- [13] A. Del Vecchio *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, p. 9744-48.
- [14] a) D. Audisio, T. Cantat, G. Destro, EP18305407, **2018**, WO 2019/193068 A1; b) G. Destro *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, p. 780-84.
- [15] a) C. Kingston *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, p. 774-79; b) A. Tortajada *et al.*, *ACS Catal.*, **2019**, 9, p. 5897-901.
- [16] D.R. Gauthier Jr. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, p. 15596-600.
- [17] D. Georgin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 14658-59.
- [18] B. Czarny *et al.*, *ACS Nano*, **2014**, 8, p. 5715-24.
- [19] E. Nehlig *et al.*, *Nanoscale*, **2019**, 11, p. 8027-36.
- [20] S. Claveau *et al.*, *Nanomaterials*, **2020**, 10, 553.
- [21] a) A. Gaudin *et al.*, *Nature Nanotech.*, **2014**, 9, p. 1054-62; b) A. Gaudin *et al.*, *J. Controlled Release*, **2015**, 212, p. 50-58; c) M. Rouquette *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2019**, 369, p. 144-51.
- [22] a) D. Sobot *et al.*, *Nat. Commun.*, **2017**, 15678; b) D. Sobot *et al.*, *Mol. Therapy*, **2017**, 25, p. 1596-605.

**Sophie FEULLASTRE, Grégory PIETERS, Antoine SALLUSTRAU, Davide AUDISIO**, chercheurs CEA, **Bernard ROUSSEAU**, conseiller scientifique CEA, et **Frédéric TARAN\***, chercheur CEA, chef du Service de Chimie Bioorganique et de Marquage CEA-Saclay.

\*Frederic.Taran@cea.fr

# radiochimie et chimie sous rayonnement

## positionnement français

### L'enseignement de la chimie sous rayonnement ionisant en France

#### Le rôle clé de certains enseignants

**Résumé** Cet article décrit l'histoire de l'enseignement de la chimie sous rayonnement en France, depuis la fondation de cette discipline jusqu'à nos jours. Contrairement à l'activité de recherche dans le domaine, pour laquelle l'analyse des articles, de rapports et de quelques biographies de personnalités scientifiques permet d'avoir une idée plus claire sur les différentes contributions, les indices sur l'activité d'enseignement sont parcellaires. Quelques éléments ont pu être reconstitués à travers des discussions avec plusieurs collègues.

**Mots-clés** Chimie sous rayonnement, enseignement, histoire.

**Abstract** **Players involved in the teaching of radiation chemistry in France**

This article describes the history of the teaching of radiation chemistry in France, from the foundation of this discipline to the present day. Contrary to the research activity in the field, for which the analysis of articles, reports and some biographies of scientific personalities gives a clearer idea of the different contributions, the clues on the teaching activity are fragmentary. Some elements have been reconstituted through discussions with several colleagues.

**Keywords** Radiation chemistry, teaching, history.

#### Les pionniers

La France a joué un rôle de premier plan dans le développement de la chimie sous rayonnement dans le monde grâce aux pionniers Henri Becquerel et Pierre et Marie Curie, qui ont fait naître ce domaine de la recherche très vite après la découverte de la radioactivité à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, activité poursuivie par leurs élèves, notamment Jean Perrin. La mise au point de sources diverses d'ionisation a déclenché une nouvelle recherche autour des effets observés [1]. L'Institut du Radium a été créé en 1909 à la demande de Marie Curie par la Faculté des sciences de Paris et l'Institut Pasteur comme laboratoire de recherche sur la radioactivité [2]. Une partie des chercheurs a commencé une activité de recherche dans le domaine de l'effet des rayonnements ionisants sur la matière, les systèmes inertes ou biologiques. C'est l'émergence de cette activité très riche, en parallèle avec celle de la radiochimie et de la physique nucléaire, qui a peu à peu donné naissance à une nouvelle discipline avec des formations à l'université et des livres dédiés [3]. Mais c'est surtout après la Seconde Guerre mondiale et cette première phase de développement de la recherche, avec un niveau important de connaissances en chimie sous rayonnement et un nombre croissant d'étudiants, que la nécessité de mettre en place un enseignement spécifique est devenue incontournable.

#### Les fondateurs : Moïse Haïssinsky et Michel Magat

Les deux personnalités fondatrices de l'enseignement de la chimie sous rayonnement en France sont sans conteste Moïse Haïssinsky (1898-1976, originaire d'Ukraine) et Michel Magat (1908-1978, originaire de Russie). Le premier avait été depuis 1930 l'assistant de Marie Curie et le deuxième, qui a effectué sa thèse à Berlin, avait rejoint en 1932 le laboratoire de Paul Langevin, ancien collaborateur de Pierre Curie, et Edmond Bauer à Paris. La guerre arrête leur activité ; Michel Magat s'exile alors aux États-Unis et Moïse Haïssinsky entre en

clandestinité. Ils reprennent tous deux leur activité après la guerre, Haïssinsky à l'Institut du Radium et Magat au Laboratoire de Chimie Physique de Paris. Maîtrisant plusieurs langues, ils établissent de multiples et excellentes relations avec des chercheurs d'autres pays – américains, russes, allemands, polonais, israéliens... – et leur expertise internationalement reconnue attirera de nombreux étudiants étrangers.

Haïssinsky devient directeur scientifique au CNRS et professeur de radiochimie de 1957 à 1962 à la Faculté des sciences de Paris (future Université Pierre et Marie Curie) pour remplacer Irène Joliot-Curie, décédée en 1956, dans ses enseignements. En 1957, il publie un livre très complet, *La Chimie nucléaire et ses applications* (voir encadré), traduit aussi en anglais. De 1955 à 1971, il dirige une collection de quinze volumes intitulée *Actions Chimiques et Biologiques des Radiations* à laquelle contribuent les meilleurs experts mondiaux du domaine. Il a beaucoup étudié la radiolyse des solutions aqueuses et a établi les rendements radiolytiques des espèces radicalaires et des molécules stables dans différentes conditions. Moïse Haïssinsky enseignait la *chimie sous rayonnement* dans le cadre du DEA\* « Radiochimie et chimie nucléaire » de la Faculté des sciences de Paris, en interaction avec l'INSTN (Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires) de Saclay et l'Institut du Radium où il menait ses activités de recherche. Il était entouré, entre autres, de quatre éminentes futures personnalités françaises de la chimie sous rayonnement qui vont promouvoir plus tard son enseignement en France : Jean-Pierre Adloff, Marc Lefort, Christiane Ferradini et Jacqueline Belloni.

#### Enseignement à Strasbourg

Jean-Pierre Adloff (disparu en 2019) développa la chimie sous rayonnement à Strasbourg, en particulier pour l'étude des rendements de scintillation déjà mis en place par un ancien élève d'Haïssinsky, André Coche, au Centre de recherches nucléaires de Strasbourg qui avait été créé par Marguerite



**Marguerite  
Perey**  
(1949)



**Moïse  
Haïssinsky**  
(1949)



**Michel  
Magat**  
(1970)



**Marc Lefort**



**Jean-Pierre  
Adloff**



**Christiane  
Ferradini**



**Jacqueline  
Belloni**  
(1988)

Perey (1909-1975), elle-même radiochimiste, élève de Marie Curie et collaboratrice d'Irène Joliot-Curie, et qui avait découvert le francium en 1939. En 1949, Marguerite Perey occupe la chaire de chimie nucléaire créée à son intention à la Faculté des sciences de Strasbourg. Elle y organise un enseignement de *chimie et physique nucléaires*, de second cycle d'abord, puis de troisième cycle. L'activité de l'interaction rayonnement-matière à Strasbourg a continué avec René Voltz puis Jean-Marc Jung sur les scintillateurs, et avec Jean-Charles Abbé et Gilles Duplâtre sur les processus radiolytiques du positron (antimatière de l'électron). L'activité actuelle de recherche du groupe, réuni comme le groupe radiochimie dirigé par Rémi Barillon, est centrée davantage autour de la radiochimie, la spéciation et la dosimétrie. L'enseignement de la chimie sous rayonnement proprement n'a plus lieu, mais en revanche, l'interaction rayonnement-matière est enseigné en M2 Chimie physique et l'effet des rayonnements sur la matière biologique est enseigné en particulier dans le cadre du Master Physique, parcours physique des rayonnements, détecteurs, instrumentation et imagerie.

### **Première formation de DEA partagée Faculté des sciences de Paris/ Faculté des sciences d'Orsay**

Embauché, après sa démobilisation, au CNRS par Irène Joliot-Curie en 1946, Marc Lefort (disparu en février 2021) étudie l'action des rayonnements sur les solutions aqueuses sous la direction de Moïse Haïssinsky et Paul Bonét-Maury jusqu'en 1957, date à laquelle il transfère toute son activité à l'Institut de physique nucléaire d'Orsay (IPN) où il crée un groupe de chimie nucléaire qui jouera un rôle essentiel pour le développement de la physique des ions lourds en France. Lorsque la Faculté des sciences d'Orsay se sépare de celle de Paris, elle met en place un 3<sup>e</sup> cycle ; Marc Lefort et Georges Bouissières, qui avait succédé à Haïssinsky sur la chaire de radiochimie (Faculté des sciences de Paris, puis la chaire est rattachée à l'Université Paris 6), acceptent d'être responsables à tour de rôle du DEA « Radiochimie et chimie nucléaire ». Lefort donnait un cours sur le passage des rayonnements dans la matière et un autre sur les réactions nucléaires, leurs applications et leurs conséquences à l'échelle atomique. Professeur de chimie à l'Université Paris-Sud de 1963 à 1985, il est l'auteur de plusieurs ouvrages scientifiques (voir *encadré*). Il a progressivement orienté son domaine en s'impliquant très fortement dans la construction de l'accélérateur ALICE à Orsay, puis du GANIL à Caen, dont il fut le premier directeur.

### **Université René Descartes**

Christiane Ferradini (1924-2002) et Jacques Pucheault ont développé la chimie sous rayonnement à la Faculté de médecine de l'Université René Descartes (Paris V) depuis 1973, en particulier la radiolyse des solutions aqueuses d'intérêt biologique au Laboratoire de Chimie Physique qu'ils ont créé. Lorsqu'elle était au laboratoire de Moïse Haïssinsky, Ferradini a enseigné la *chimie sous rayonnement* à la Faculté des sciences de Paris après Haïssinsky à partir de 1963. Plus tard, elle a continué cet enseignement à l'IPN à l'Université Paris-Sud dans le cadre du DEA 3R : « Radioactivité, radioélément et radiochimie » qui était co-habilité avec l'Université Paris VI et l'INSTN, où Marc Lefort donnait aussi des cours. Le livre *Biologie de l'action des rayonnements ionisants* (1982) qu'elle a rédigé avec Pucheault est un manuel toujours très utilisé par les étudiants en chimie et biochimie sous rayonnement. Après le décès de Christiane Ferradini en 2002, l'enseignement de la chimie sous rayonnement à l'Université René Descartes est organisé au niveau de la Licence et de la Maîtrise de chimie par sa collaboratrice, Zohreh Abedinzadeh, jusqu'en 2005, date de son départ à la retraite ; ce cours est repris par Samy Remita jusqu'en 2007. Chantal Houée-Levin, aussi collaboratrice de Ferradini, quitte le laboratoire de Paris V juste après le départ de cette dernière de la direction du laboratoire en 1992, pour rejoindre le Laboratoire de physico-chimie des rayonnements à Orsay, alors dirigé par Jacqueline Belloni. Pendant deux ans, le cours de Ferradini du DEA 3R est dispensé par Abedinzadeh puis repris par Houée-Levin. Samy Remita rejoignant le CNAM, l'activité de formation à l'Université de Paris V sur la chimie sous rayonnement s'arrête ainsi vers 2007 ; quant à l'activité de recherche, elle prend fin en 2010 avec le départ de Monique Gardès-Albert, dernière directrice du Laboratoire de Chimie Physique de l'Université Paris Descartes.

### **Université Paris-Sud**

L'équipe de Michel Magat au Laboratoire de Chimie Physique de la Faculté des sciences de Paris (dirigé par Jean Perrin, puis par Edmond Bauer et ensuite par Yvette Cauchois) étudiait la chimie induite par l'action de rayonnements ionisants sur des composés organiques, et interagissait par des séminaires communs avec le groupe d'Haïssinsky de l'Institut du Radium voisin qui travaillait à cette époque sur la chimie sous rayonnement de l'eau et des solutions aqueuses. En 1960, Magat prend la direction d'un nouveau Laboratoire de Physico-Chimie des Rayonnements à Orsay, où le premier accélérateur d'électrons

est installé en 1968 par Pierre Cordier et Jacques Delaire pour réaliser des expériences de radiolyse pulsée. En 1971, Jacqueline Belloni, de l'équipe d'Haïssinsky, rejoint le laboratoire de Magat après la retraite de ce dernier. En 1973, c'est elle qui reprend le cours qu'il avait créé sur *l'Interaction rayonnement-matière condensée* au DEA « Chimie physique » de l'Université Paris-Sud et elle le développe jusqu'en 1990, quand elle prend la direction du laboratoire et élabore le projet d'acquisition d'un tout nouvel accélérateur d'électrons, avec des impulsions de quelques picosecondes. Marie-Odile Delcourt, Jean-Louis Marignier, puis Mehran Mostafavi, membres de l'équipe de Belloni, lui succèdent pour cet enseignement à l'Université Paris-Sud, tandis qu'elle le dispense dans le DESS\* « Structures et analyse des matériaux plastiques à usage pharmaceutique » à la Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry entre 1992 et 1999. Mostafavi continue d'enseigner la *chimie sous rayonnement* en Master de chimie et dans deux autres formations internationales de l'Université Paris-Sud : les Masters « Nuclear energy » et « Surface electrochemistry radiation and photochemistry » (SERP-Chem+).

## Université de Nantes

À l'Université de Nantes, suite au démarrage du cyclotron ARRONAX et au renforcement de l'activité de la radiochimie dans le laboratoire Subatech, l'enseignement de la *radiochimie et chimie sous rayonnement (option 3R : radionucléides, radioprotection et radiochimie)* a été dispensé depuis 2005 par Massoud Fattahi-Vanani, mais faute d'étudiants, cette formation s'est arrêtée provisoirement depuis trois ans. En revanche, il existe un enseignement de la chimie sous rayonnement au niveau de la L3 « Radioprotection et environnement » et une option au niveau du Master « Physique nucléaire pour la médecine nucléaire et le cycle du combustible ».

## L'enseignement aujourd'hui

Comme nous le constatons au cours de cette brève histoire, l'enseignement *ex cathedra* de la chimie sous rayonnement en France est concentré actuellement dans les formations de 3<sup>e</sup> cycle, parfois internationales, à l'Université de Paris-Saclay (ex Paris-Sud). Les aspects reliés à la dosimétrie et à la radioprotection ainsi qu'à la radiobiologie, la radiothérapie et la cancérologie sont enseignés dans des universités plus nombreuses, ou bien dans le cadre des formations de l'INSTN (CEA). Mais dans ce cas, les vitesses de réactions chimiques et biochimiques et les mécanismes radicalaires qui, grâce à la radiolyse pulsée, sont les contributions les plus marquantes de la recherche en chimie sous rayonnement à la chimie et à la biologie, sont pratiquement absents de ces enseignements. Néanmoins, grâce aux moyens d'accès modernes, les ouvrages (voir encadré), les chapitres de revues ou les tables de constantes publiés par des spécialistes continuent à en diffuser largement les bases.

*L'auteur remercie ses collègues Zohreh Abedinzadeh, Jacqueline Belloni, Chantal Houée-Levin et Jean-Marc Jung à travers les discussions desquels il a pu reconstituer une grande partie de l'histoire de cet enseignement.*

## Livres liés (totalement ou en partie) à l'enseignement de la chimie sous rayonnement par les enseignants français

- M. Curie, *La Radioactivité*, Vol. 1-2, 1935, Hermann, Paris. Ce manuscrit manuel, imprimé juste après la mort de Marie Curie, est basé en partie sur les conférences données jusqu'en 1906 à l'Université de Paris par Pierre Curie auquel Marie a succédé.
- M. Haïssinsky (ed.), *Actions chimiques et biologiques des radiations*, vol. I à XV, Masson, Paris, 1955-1971.
- M. Haïssinsky, *La Chimie nucléaire et ses applications*, Masson, Paris, 1957, traduit en anglais.
- M. Lefort, *Les radiations nucléaires, Que sais-je ?*, N° 844, Presses Universitaires de France, Paris, 1959, traduit en plusieurs langues.
- M. Lefort, M. Duquesne, R. Grégoire, *Travaux Pratiques de Physique Nucléaire et de Radiochimie*, Masson & Cie, Paris, 1960.
- M. Lefort, *La Chimie nucléaire*, Dunod, Paris, 1966.
- M. Tubiana (chercheur en biologie et cancérologue, membre de l'Académie nationale de médecine), *Introduction to Radiobiology*, CRC Press, 1990 (l'un des ouvrages parmi les plus utilisés par les étudiants aux États-Unis et en Europe).
- C. Ferradini, J. Pucheault, *Biologie de l'action des rayonnements ionisants*, Masson, Paris, 1983.
- C. Ferradini, J.-P. Gerin, *Cahiers de Radiobiologie : Aspects Physiques, Chimiques et Biologiques*. Il s'agit d'une revue périodique commencée en juin 1995 dans le domaine de la radiobiologie et des sciences des radiations. Quatorze numéros ont été publiés jusqu'en juin 2003 ; le dernier fit suite au décès du Prof. Ferradini. Intitulé « Hommages à Christiane Ferradini », il fut co-édité avec Zohreh Abedinzadeh (Université René Descartes, Paris).
- J.-P. Adloff, R. Guillaumont, *Fundamentals of Radiochemistry*, CRC Press, 1993.
- B. Tilquin, *Actions biologique et chimique des radiations ionisantes*, B. Tilquin (dir.), Nauwelaerts, Belgique, 2001.
- *Radiation Chemistry: From basics to applications in material and life sciences*, M. Spothheim-Maurizot, M. Mostafavi, T. Douki, J. Belloni (eds), L'Actualité Chimique Livres/EDP Sciences, 2008.
- M. Mostafavi, *Cinétique et dynamique chimique*, EDP Sciences, 2015. Un chapitre est consacré à la chimie sous rayonnement.
- J. Bonin, R. Atlani, *Rayonnements ionisants - Des principes physiques à la médecine nucléaire*, Ed. Robert Atlani, Paris, 2017.

\* DEA : diplôme d'études approfondies ; DESS : diplôme d'études supérieures spécialisées (équivalents aujourd'hui à une 2<sup>e</sup> année de master).

[1] Dossier : Réactions induites par les rayonnements, étudiées en France du XIX<sup>e</sup> siècle à nos jours, *Histoire de la recherche contemporaine*, 2017, VI(1).

[2] *Les rayons de la vie. Une histoire des applications médicales des rayons X et de la radioactivité en France (1895-1930)*, M. Bordri, S. Boudia (dir.), Institut Curie, Paris, 1998.

[3] J. Belloni, Historic landmarks in radiation chemistry since early observations by Marie Skłodowska-Curie and Pierre Curie, *Nukleonika*, 2011, 56, p. 203-211.

### Mehran MOSTAFAVI,

Professeur à l'Université Paris-Saclay, responsable de l'équipe « Actes chimiques élémentaires en phase condensée » à l'Institut de Chimie Physique, CNRS-Université Paris-Saclay, Orsay, et directeur adjoint scientifique au CNRS en charge de la Chimie moléculaire et réactivité, Chimie physique et analytique et Chimie théorique.

\*mehran.mostafavi@universite-paris-saclay.fr

### L'enseignement de la radiochimie

#### Quoi de neuf depuis Jules Ferry... Euh non... Marie Curie !

**Résumé** Cet article présente l'enseignement supérieur en France dans le domaine de la radiochimie. Les spécificités de ce domaine particulier de la chimie sont rappelées et expliquent la focalisation de cet enseignement sur seulement quelques grands organismes (universités, écoles de chimie...). Le panorama en France, en Europe et à l'international en général indique le rôle important de ces formations pour les étudiants de troisième cycle et aussi en tant que maillon essentiel de compréhension des enjeux sociétaux, notamment dans le domaine de l'énergie.

**Mots-clés** Radiochimie, enseignement supérieur, cycle du combustible nucléaire.

**Abstract** Teaching radiochemistry: what's new since Jules Ferry... No... Marie Curie!

This article describes the main MSc and BSc formations dedicated to radiochemistry, distributed between only few universities and high schools in chemistry due to the specific character of the teachings. It also underlines the very important contribution of these formations involved in the training of MSc and PhD students, to better understand several important societal issues, especially in the field of energy.

**Keywords** Radiochemistry, higher education, nuclear fuel cycle.

La radiochimie concerne la chimie de la matière radioactive; c'est une discipline encore jeune, comparée à la chimie. On peut la dater des premiers travaux de Marie Curie sur la séparation des éléments radioactifs naturels (figure 1). C'est un domaine scientifique comme les autres, avec « les puristes », ceux issus du « sérail », et de nouveaux arrivants... Il est donc vivant et de plus en plus en interaction prégnante avec les autres disciplines: de la physique à la biologie,

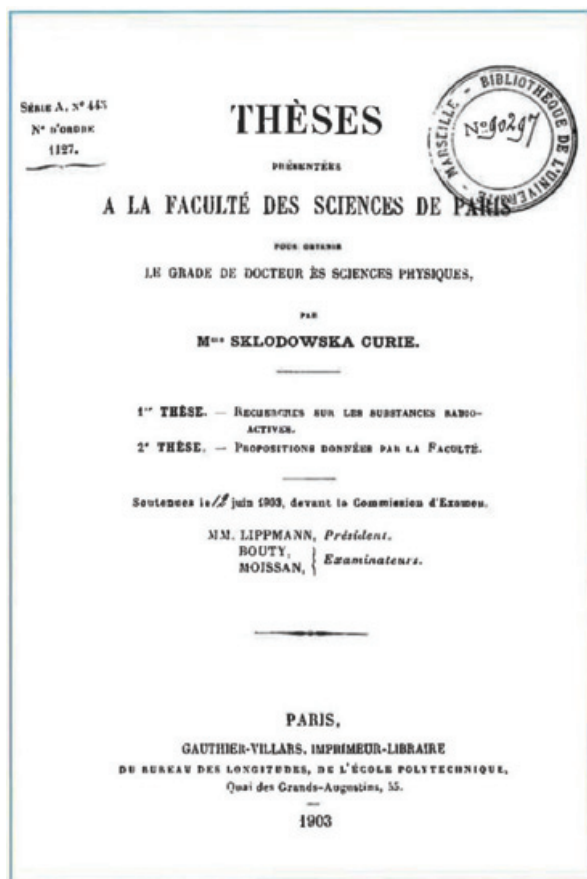


Figure 1 - « Recherches sur les substances radioactives », thèse de M<sup>me</sup> Skłodowska Curie à la Faculté des sciences de Paris.



Figure 2 - Réplique d'une chambre à brouillard fabriquée pour les TP de physico-chimie de niveau L3 à l'Université Côte d'Azur (Institut de chimie de Nice). Les étudiants placent une source d'uranium ou de thorium naturel au centre de la chambre refroidie à l'azote liquide. La trajectoire des particules  $\alpha$  et  $\beta$  est visible autour de la source lorsque le brouillard (ici d'éthanol) est métastable. Les étudiants peuvent ensuite calculer l'énergie des particules  $\alpha$  et estimer à l'aide de la formule de Bethe l'énergie déposée dans le brouillard (et donc la taille des trajectoires).

en passant par la géologie, la géochimie, les sciences analytiques et la chimie sous rayonnement. Ces nombreuses interfaces constituent indéniablement une richesse, mais aussi une première difficulté pour son enseignement. En effet, la radiochimie nécessite des prérequis comme toutes les autres disciplines, mais ils sont le plus souvent peu (ou pas) enseignés dans le premier cycle universitaire (L1 à L3). L'enseignement de la radiochimie ne débute généralement qu'à partir du master ou dans le cadre de licences professionnelles. Il est donc proposé à un nombre limité d'étudiants. En outre, l'expérimentation en radiochimie porte majoritairement sur des éléments/isotopes radioactifs qui doivent être manipulés avec précaution, dans le cadre de consignes de sécurité strictes et souvent difficiles à mettre à disposition des étudiants (figure 2). De ce fait, l'organisation de travaux pratiques appliquant les différentes techniques

radiochimiques constitue un second verrou important pour l'enseignement de cette discipline.

## Un enseignement qui répond aux enjeux sociétaux

Ces formations constituent un maillon essentiel dans la transmission des connaissances au sein d'une discipline qui devra, dans le futur, continuer à répondre aux questionnements liés à des enjeux sociétaux de premier ordre, tels que le rôle de l'énergie nucléaire dans le mix énergétique futur, le devenir à long terme des déchets radioactifs ou des radionucléides dans l'environnement. Enfin, dans un monde où les interfaces entre disciplines sont de plus en plus nombreuses et nécessaires, la radiochimie apportera les notions les plus fondamentales sur la chimie à l'échelle de quelques milliers d'atomes et le couplage entre physique et chimie dans les milieux les plus complexes.

## L'Enseignement en France



L'enseignement de la radiochimie est actuellement porté en France par deux pôles universitaires : l'Université de Montpellier associée à l'ENSCM, et les grands acteurs académiques de la région parisienne (Université Paris-Saclay, Chimie ParisTech...), tous les deux en partenariat avec l'Institut National des Sciences et Techniques Nucléaire (INSTN [1]). Ces deux formations permettent de former annuellement une cinquantaine d'étudiant-es et d'élèves, lesquels se dirigent naturellement vers des carrières d'ingénieur-es et de chercheur-ses au sein des différents acteurs académiques et industriels français et étrangers œuvrant dans des domaines fortement liés à la radiochimie. L'enseignement de la radiochimie a pour objectif de mettre à la disposition des étudiants des connaissances à la fois fondamentales et appliquées nécessaires au développement d'activités humaines bénéfiques, maîtrisées et raisonnées, et évidemment l'activité industrielle est un pôle d'attraction structurant de l'enseignement. Les « besoins » du monde industriel lié à la radioactivité ont pour effet d'élargir les thématiques enseignées au-delà de celles plus directement liées de la radiochimie fondamentale. Elles concernent plusieurs applications civiles ou militaires. Par exemple, de nombreuses formations d'ingénieurs proposent des options au sein desquelles est développée la radiochimie dans l'énergie nucléaire, les matériaux, la médecine, l'environnement, et plus récemment dans l'assainissement et le démantèlement des installations nucléaires.

## Masters et licences professionnelles

• L'Université de Montpellier propose un master de chimie dont l'un des parcours est entièrement dédié aux thématiques relevant de la radiochimie et de la chimie séparative : **Chimie Séparative, Matériaux et Procédé (CSMP)** [2]. Il est structuré sur les deux années de M1 (pour moitié mutualisé avec

d'autres parcours en chimie, en physique pour le médical et l'énergie) et de M2. L'année de M2 est quant à elle très largement mutualisée (environ 300 heures) avec l'option CNE (Chimie pour le Nucléaire et l'Environnement) de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM).

Les matières abordées dans ce master sont centrées sur la radiochimie avec des enseignements sur la radioactivité, la chimie à l'échelle des traces et des indicateurs, la chimie des solutions, la chimie de coordination des éléments 5f, la chimie séparative, etc. Elles constituent une partie du cœur de ce master. Les disciplines liées aux applications nucléaires, en particulier celles relevant du cycle du combustible, constituent le second volet. On retrouve par exemple la chimie analytique (notamment pour le dosage des traces et les analyses statistiques), la chimie et la physico-chimie des matériaux d'intérêt pour le nucléaire (combustibles, matériaux pour le confinement ou la décontamination, gestion des déchets en conditions de stockage ou d'entreposage...) ou encore l'assainissement-démantèlement. Les enseignements sont complétés par des travaux encadrés de recherche (TER) – correspondant à une initiation à la recherche bibliographique –, et surtout par deux stages en M1 et M2, pour une durée totale de 28 à 40 semaines, qui sont l'occasion pour les étudiants de développer un travail personnel dans des laboratoires de R & D académiques et industriels.

Le champ des possibles est large, avec des stages en France (Université, CNRS, CEA, EdF, ORANO...), en Europe (Allemagne, Suède, Angleterre...) et aux États-Unis. La labellisation par l'Institut international de l'énergie nucléaire (I2EN [3]) en novembre 2019 apporte à ce master une dimension internationale. Depuis 2018, les supports de cours sont majoritairement en anglais, ainsi que le TER. Enfin, il faut préciser que ce master est co-accrédité depuis sa création en 2006 par l'INSTN et depuis 2009 par l'ENSCM.

• Le **Master « Nuclear Energy » (MNE)** [4], proposé par les grands acteurs académiques de la **région parisienne** (Université Paris-Saclay, Écoles de ParisTech, CentraleSupélec) dispose d'un parcours traitant des activités autour de la radiochimie. Le M1 est commun à l'ensemble de la formation de chimie et de physique et le module « Fuel cycle » en M2 est dédié à la radiochimie. Ces deux masters sont co-habilités par l'INSTN.

À travers l'option « Fuel cycle » en deuxième année, ce master présente une structure différente. L'année de M1 est focalisée sur l'énergie nucléaire (de la physique nucléaire au génie électrique). L'option « Fuel cycle » de M2 intègre le confinement des radionucléides préalable à l'entreposage et au stockage, le développement de nouveaux matériaux et la compréhension des mécanismes chimiques et géochimiques qui gouvernent l'évolution des entreposages et stockages géologiques. Dans cette formation, les possibilités de stage sont également nombreuses pour les étudiants. L'enseignement est intégralement réalisé en anglais.

• Au niveau bac + 3, il existe deux **licences professionnelles** : CPAC2N (Chimie et Procédés Appliqués au Cycle du Combustible Nucléaire) à l'Université de Montpellier, et MCN (Métrologie Chimique et Nucléaire) à l'Université de Nantes. À Montpellier, la licence CPAC2N offre aux étudiants une formation complète, incluant tous les aspects de la chimie associée au cycle du combustible nucléaire, de l'amont à l'aval, de l'extraction et du recyclage au confinement à long terme des radionucléides/radioéléments de longue période. À Nantes, la licence MCN est une formation transversale

multi-compétences, ouverte exclusivement à l'alternance, en contrats d'apprentissage ou de professionnalisation, qui allie les domaines de la métrologie, la chimie analytique, la radiochimie et la radioprotection.

### Autres formations

L'offre globale est complétée par d'autres formations dispensées par des universités et des écoles de chimie. Elles ne sont pas spécialisées en radiochimie mais proposent des parcours ciblés sur le nucléaire, avec un enseignement significatif de la radiochimie. On peut citer les parcours « Material science for Nuclear Energy » (MaNuEn) à l'INP-Phelma de Grenoble, « CERAMiques industrielles » (CERAM) à l'ENSIL-ENSCI de Limoges, « SYNthèse, Vieillessement et Caractérisation des matériaux du nucléaire » (SYVIC) à l'UCBL/INSA de Lyon, « Génie des procédés » à l'Université Aix-Marseille, « Decommissioning and Waste Management » (DWM) à l'École des Ponts ParisTech.

L'INSTN propose des formations diplômantes, comme le génie atomique et le génie des installations nucléaires (en association avec l'École des Mines de Saint-Étienne), pour lesquelles l'enseignement de la radiochimie est important. D'autres parcours, en phase de restructuration, existent comme « Matériaux et procédés Avancés Pour l'Énergie et le nucléaire (MAPE) des Arts et Métiers ParisTech à Aix-en-Provence, « Chimie et Matériaux du Nucléaire » (CMN) à l'Université de Lille 1 ou le parcours « Radiochimie, Rayonnements, Radioprotection (3R) de l'Université de Nantes.

Des formations continues ciblées sont proposées par l'INSTN, généralement sous forme de session de formation (chimie de l'uranium et du plutonium, traitement du combustible nucléaire irradié, chimie des traces...) et au CNAM (cycle du combustible nucléaire).

Il existe aussi de nombreuses actions d'enseignement transverse et très utiles pour les étudiants en troisième cycle comme le MOOC « Chimie séparative » de l'ICSM, ou l'« International School in Nuclear Engineering » proposé par l'INSTN avec six modules, dont un lié à la radiochimie, « Nuclear fuel cycle ».

Enfin, l'École doctorale « Sciences chimiques Balard » (ED 459) dispose d'une spécialité « Chimie séparative, matériaux et

procédés » qui englobe tous les aspects traités dans le périmètre de la radiochimie.

### Et à l'international ?

Le lecteur intéressé pourra consulter les sites de l'Institut international de l'énergie nucléaire (I2EN) [3] et des réseaux « European Nuclear Education Network » (ENEN) [5] ou « Modular European Education and Training – Concept In Nuclear and radio Chemistry » (MEET-CINCH) [6].

Enfin, l'Institut franco-chinois de l'énergie nucléaire (IFCEN) dispense une solide formation en radiochimie [7]. Cet institut est la concrétisation d'une coopération impliquant plusieurs écoles françaises (ENSCM à Montpellier, Subatech à Nantes, Chimie ParisTech (ENSCP), INPG à Grenoble) et l'INSTN.

Les auteurs remercient chaleureusement le Professeur Robert Guillaumont pour sa relecture approfondie de l'article et ses conseils avisés.

[1] [www-instn.cea.fr](http://www-instn.cea.fr)

[2] <http://master-chimie.umontpellier.fr>

[3] <http://i2en.fr>

[4] [www.master-nuclear-energy.fr](http://www.master-nuclear-energy.fr)

[5] <http://enen.eu>

[6] [www.cinch-project.eu](http://www.cinch-project.eu)

[7] <http://ifcen.sysu.edu.cn/en>

**Philippe MOISY<sup>1</sup>, Christophe DEN AUWER<sup>2</sup>, Jean AUPIAIS<sup>3</sup> et Nicolas DACHEUX<sup>4</sup>, professeurs.**

<sup>1</sup>INSTN, CEA, DES, ISEC, DMRC, Université de Montpellier, Marcoule.

[philippe.moisy@cea.fr](mailto:philippe.moisy@cea.fr)

<sup>2</sup>Université Côte d'Azur, CNRS, Institut de Chimie de Nice.

[christophe.denauger@univ-cotedazur.fr](mailto:christophe.denauger@univ-cotedazur.fr)

<sup>3</sup>INSTN, CEA, DAM, DIF, Arpajon.

[jean.aupiais@cea.fr](mailto:jean.aupiais@cea.fr)

<sup>4</sup>Université de Montpellier, ICSM, CNRS, CEA, ENSCM, Site de Marcoule.

[nicolas.dacheux@umontpellier.fr](mailto:nicolas.dacheux@umontpellier.fr)

**CHIMACTIV** Pour les enseignants et les apprenants

Ressources pédagogiques numériques interactives dans l'analyse chimique de milieux complexes

- Un contenu riche et varié (apports théoriques, photos, vidéos, animations, quizz, mini-jeux...)
- Une interactivité conservée sur tous supports de consultation

30 fiches | 5 thèmes

Thèmes : Sécurité, Méthodologie, Aliments, Médicaments, B.A.B.A.

Contact : [chimactiv.agroparistech.fr](http://chimactiv.agroparistech.fr)  
[chimactiv@agroparistech.fr](mailto:chimactiv@agroparistech.fr)

Digital Learning Excellence Awards  
 Lauréat 2019 Catégorie éducation

Créé et conçu par : université PARIS-SACLAY

### Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

#### Bilan des approbations FDA en janvier 2021

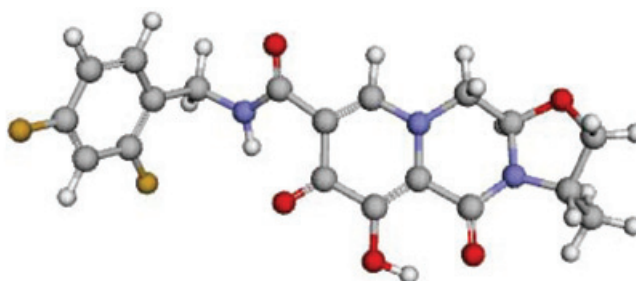
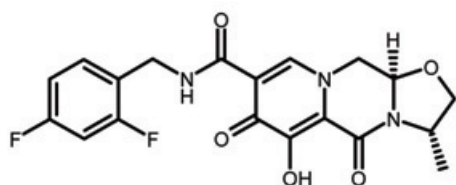
Au cours de cette période, trois nouvelles molécules de synthèse ont été approuvées (une avec une double approbation, seule et en association). Aucune nouvelle molécule biologique n'a été approuvée.

#### Molécules de synthèse

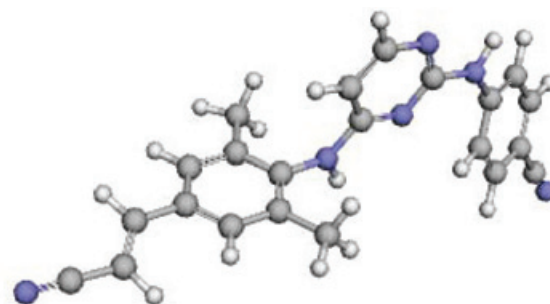
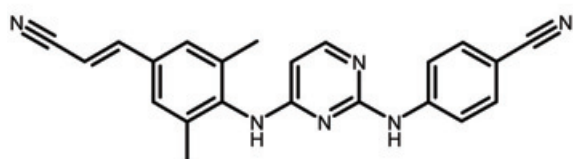
Principe actif	Compagnie	Indication
Vericiguat	Merck Sharp and Dohme	Insuffisance cardiaque
Cabotegravir sodium	ViiV Healthcare	Sida
Cabotegravir ; rilpivirine	ViiV Healthcare	Sida
Voclosporin	Aurinia Pharmaceuticals Inc.	Néphrite lupique

Le **cabotégravir**, un inhibiteur de la reverse transcriptase du virus VIH, a obtenu deux approbations : une pour une administration isolée dans un contexte de trithérapie, l'autre en association avec la **rilpivirine**, une autre molécule inhibitrice de la reverse transcriptase déjà sur le marché. L'association avec la rilpivirine en injection mensuelle est comparable à une trithérapie par voie orale quotidienne classique. L'association de cabotégravir et de rilpivirine en injection est destinée au traitement d'entretien des adultes dont le taux de VIH dans le sang est indétectable.

<sup>(1)</sup> DrugBank est une banque de données sur les principes actifs accessible sur Internet : D.S. Wishart et al., DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, *Nucleic Acids Res.*, **2018**, 46, p. D1074-82, <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>



**Structure du cabotégravir.** N° CAS : 1051375-10-0 ; nom IUPAC : (3S,11aR)-N-(2,4-difluorobenzyl)-6-hydroxy-3-méthyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazine-8-carboxamide. La représentation 3D provient du site Drugbank<sup>(1)</sup> ([https://go.drugbank.com/structures/small\\_molecule\\_drugs/DB11751](https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB11751)).



**Structure de la rilpivirine.** N° CAS : 500287-72-9 ; nom IUPAC : 4-[[4-[(E)-2-Cyanovinyl]-2,6-diméthylphényl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonnitrile. La représentation 3D provient du site Drugbank<sup>(1)</sup> ([https://go.drugbank.com/structures/small\\_molecule\\_drugs/DB08864](https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB08864)).



# Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

## Retraits d'AMM

Le *Bulletin* du mois de février de l'ANSES rapporte un très grand nombre de suppressions dans les substances phytopharmaceutiques. La mesure, amorcée depuis plus d'une décennie, touche en effet ce mois-ci cinquante herbicides, cinq adjuvants, vingt-huit fongicides, deux substances de croissance, un régulateur de croissance aussi fongicide, cinq insecticides et un molluscicide, tous à usages professionnels.

Les substances actives des produits retirés du marché sont la pendiméthaline, le métazachlore, l'ester 1-méthylheptylique du fluroxypyr, le florasulame, le cloquintocet-mexil, l'halauxifène-méthyl, le difénoconazole, le propizamide, le prothioconazole, le fludioxonil, le captane, la trifloxystrobine, le flufenacet, l'amidosulfuron, l'iodosulfuron-méthyl-sodium, le prosofocarbe, le propaquizafop, la fluoxastrobine, le krésoxime-méthyl, la prohexadione-calcium, le chlorure de mépiquat, le quinmérac, le metconazole, le metsulfuron-méthyl, le tébuconazole, le diflufénicanil, la zéta-cyperméthrine, la bêta-cyfluthrine, le fluaziname, l'isoxabène, le mésosulfuron-méthyl, le méfenpyr, la fluxapyroxade, le benzovindiflupyr, la lambda-cyhalothrine, le fludioxonil, la métribuzine, le pyrimicarbe, le napropamide, le cyazofamide, la propoxy-carbazone, le prothioconazole, l'imazalil, l'aminopyralide sous forme de triisopropanolammonium, le phenmédiaphame, le fluopyram, le bixafène, le rimsulfuron, le trinépac-éthyl, la fluxapyroxade, le phosphate de Fe(III) hydraté (molluscicide), les amines grasses de sulf éthoxylées, la triéthanolamine associée à des polymères complexes d'éthylène et de propylène, et une préparation à base de *Laminaria digitata* (algue) comme adjuvants.

## Nouvelles autorisations

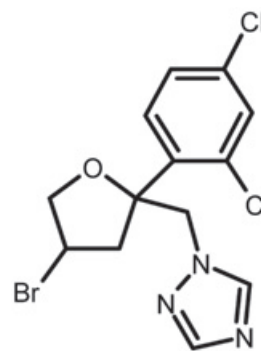
Elles concernent des usages professionnels. Sont autorisés six nouveaux fongicides, un attractif phéromone agissant par confusion sexuelle et un herbicide. Les fongicides sont à base de boscalide associé à la pyraclostrobine (2) (en granulés dispersables pour toutes cultures autres que grandes cultures et viticulture, et en suspension concentrée pour grandes cultures, cultures légumières et cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires), de difénoconazole (concentré émulsionnable pour toutes cultures), de dithianon (en granulés dispersables pour l'arboriculture), de bromuconazole (sous forme de concentré émulsionnable, en grandes cultures), et tébuconazole (émulsion aqueuse pour grandes cultures, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires); l'herbicide est à base de fluroxypyr-meptyl associé au flurasulame en suspo-émulsion pour grandes cultures; l'attractif est à base d'acétate de (E,Z)-7,9-dodécadién-1-yle sous forme de diffuseur de vapeur utilisable en viticulture.

Cinq modifications d'AMM concernent un herbicide à base de metsulfuron-méthyl associé au diflufénicanil pour réexamen après renouvellement d'approbation d'une substance active; un fongicide à base d'azoxystrobine pour extension d'usage mineur; un fongicide à base de fluopicolide associé au fosétyl-Al, prolongé; un régulateur de croissance à base

d'ester méthylique d'acide 2,5-dichlorobenzoïque, prolongé. Le seul produit pour usages amateurs est un insecticide à base d'abamectine et cinérine, qui est prolongé.

Nous donnons la formule du **bromuconazole**, fongicide systémique utilisé en applications foliaires, de la famille des triazoles (classe des oxolanes). C'est un mélange de deux diastéréoisomères (54/46). Développé par Rhône-Poulenc Agrochimie, il a été commercialisé pour la première fois en France en 1992. Il agit comme inhibiteur de la C-14 alpha-déméthylase qui intervient dans la biosynthèse de l'ergostérol.

Associé au tébuconazole, le produit est déjà utilisé en France en grandes cultures et cultures porte-graines de maïs, contre les fusarioses, rouilles, septoriose... Il est commercialisé par Nufarm SAS/Philagro France.



Formule du bromuconazole. N° CAS : 116255-48-2; nom IUPAC : 1-[(2RS,4RS;2RS,4SR)-4-bromo-2-(2,4-dichlorophényl) tétrahydrofuryle]-1H-1,2,4-triazole ou 1-[[4-bromo-2-(2,4-dichlorophényl)oxolan-2-yl]méthyl]-1,2,4-triazole.

Les lecteurs me permettront d'ajouter, en hommage à tous les chimistes qui ont œuvré à la synthèse et à la formulation de pesticides, que pendant les quelque soixante-dix ans que l'agriculture professionnelle et les institutions en charge de la santé publique ont utilisé des pesticides de synthèse, et la pharmacologie des médicaments de synthèse, nos santé et longévités se sont plutôt globalement beaucoup améliorées. Sans les progrès de productivité auxquels la protection chimique des cultures a contribué et sans la limitation des vecteurs de maladies parasitaires due aux insecticides, beaucoup de personnes dans le monde n'auraient jamais atteint l'âge adulte, encore moins le grand âge qu'on constate aujourd'hui.

Je m'interroge aussi sur le caractère écologique du biocontrôle qui implique des déplacements et concentrations d'espèces en dehors de leurs densités et habitats naturels. Un numéro en préparation de *L'Actualité Chimique* sur les substances naturelles et la chimie durable nous proposera un bilan informé et des réponses à nos questions.

**Josette Fournier**

Cette rubrique est coordonnée et alimentée par **Josette FOURNIER**, qui a présidé de 2007 à 2010 le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) (josette.fournier4@orange.fr), et **Jean-Marc PARIS**, ancien directeur de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc et ancien directeur scientifique de la chimie organique et biotechnologies de Rhodia (jeanmarc.paris@free.fr).

## Distinctions

### Prix L'Oréal-UNESCO

#### « Pour les Femmes et la Science » 2021



© Fondation L'Oréal.

La Fondation L'Oréal et l'UNESCO ont dévoilé le palmarès de la 23<sup>e</sup> édition de ce prix international prestigieux qui met chaque année à l'honneur cinq éminentes femmes scientifiques issues de cinq régions du monde. Depuis sa création en 1998 – dans l'objectif d'améliorer la représentation des femmes dans les carrières scientifiques en mettant en lumière leurs contributions aux progrès de la science et de sensibiliser les jeunes femmes à la vocation scientifique –, 117 femmes ont ainsi été récompensées, cinq d'entre elles ayant reçu un prix Nobel par la suite – dont Ada Yonath, Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna en chimie.

Les lauréates 2021 sont récompensées pour leurs parcours d'exception et l'excellence de leurs travaux de recherche en sciences de la matière, mathématiques et informatique. Deux chimistes figurent parmi elles :

- la Kényane **Catherine Ngila** (pour l'Afrique et les États arabes), pour ses travaux exceptionnels sur la qualité et la gestion des ressources en eau sur le continent africain. Grâce à des méthodes d'analyse innovantes fondées sur les nanotechnologies, elle a mis au point de nouveaux moyens de filtrage des polluants industriels. L'innovation centrale développée par Catherine Ngila repose sur l'usage de nanofibres, de nano-absorbants et de membranes nanocomposites (issues de résines chimiques et de matériaux de biomasse) pour détecter et extraire les substances chimiques toxiques et les traces de métaux (comme le plomb, le zinc et l'aluminium). Les modèles de traitement des eaux usées développées par son équipe permettent à des millions de familles de bénéficier d'eau potable et sont notamment utilisés pour éviter le rejet d'effluents des usines d'épuration de Johannesburg. Son travail innovant est d'une importance vitale pour le développement de la gestion des ressources en eau d'une manière écologiquement durable.

- la Japonaise **Kyoko Nozaki** (pour l'Asie et le Pacifique), pour ses recherches pionnières et sa contribution majeure à la chimie synthétique. Ses travaux ont permis d'élaborer des catalyseurs moléculaires pour développer de nouveaux types de synthèses organiques et de polymères. Cela a notamment facilité le développement de modes de production plus efficaces et durables, qui contribuent à augmenter la productivité de nombreuses entreprises, tout en économisant de l'énergie et en réduisant leur volume de déchets. Les catalyseurs pour la polymérisation développés par Kyoko Nozaki favorisent notamment des avancées essentielles en termes de performance et de qualité écologique du polyéthylène et du polypropylène, deux des plastiques les plus utilisés dans le monde. Son expertise unique permet actuellement de développer un polypropylène polaire haute performance pour l'industrie automobile. Recyclable, il maximise aussi l'efficacité du carburant et peut être fabriqué sans ajout de produits chimiques lourds. Elle a également réalisé des travaux fondateurs sur la synthèse des plastiques à partir de ressources renouvelables, notamment le dioxyde de carbone. Notons que la lauréate pour l'Europe est l'astrophysicienne Française Combes, Médaille d'or du CNRS 2020.

• Source : Fondation L'Oréal, 11/02/2021.

### Prix Pierre Potier 2022

#### Appel à candidatures

Sous le patronage du Ministère de l'Économie et des Finances, la Fondation internationale de la Maison de la Chimie et France Chimie organisent la 15<sup>e</sup> édition du prix Pierre Potier. Ce prix annuel a pour objectif de valoriser et encourager les innovations des entreprises de la chimie en faveur du développement durable. Créé en 2006, il a acquis une grande notoriété et sert de référence auprès des organismes de soutien des entreprises, contribuant à aider celles-ci dans leur politique de développement.

Les entreprises qui candidatent peuvent également, si elles le souhaitent, participer à la 4<sup>e</sup> édition du prix Pierre Potier des lycéens, inspiré du « Goncourt des lycéens ». Cette démarche éducative permet de sensibiliser un public de lycéens à la démarche scientifique et aux enjeux de l'innovation dans le secteur de la chimie.

**Date limite d'envoi des dossiers : 30 avril 2021.**

• Dossier et informations :

[www.francechimie.fr/prix-pierre-potier](http://www.francechimie.fr/prix-pierre-potier)

### Grand prix Émile Jungfleisch 2021

#### Appel à candidatures

Ce prix biennal créé en 1923, d'un montant de 90 000 €, est destiné à récompenser un-e scientifique ayant effectué des travaux dans un laboratoire français et à son équipe dans le domaine de la chimie organique et/ou de la biochimie. Ce prix pourra exceptionnellement être partagé ; un tiers du montant du prix sera destiné au responsable scientifique de l'équipe et les deux tiers restants serviront à promouvoir le travail de l'équipe.

**Date limite pour candidater : 6 avril 2021.**

• [www.academie-sciences.fr/fr/Appel-a-candidature/prix-emile-jungfleisch.html](http://www.academie-sciences.fr/fr/Appel-a-candidature/prix-emile-jungfleisch.html)

### Master Chimie verte et éco-innovations



MASTER CHIMIE VERTE  
& ECO-INNOVATIONS

Le nouveau Master « Chimie verte et éco-innovations » de l'Université Savoie Mont Blanc accueillera sa première promotion d'étudiant-es de M1 à la rentrée de septembre 2021. Les étudiant-es y seront formé-es à une chimie plus verte et plus durable, s'inscrivant dans un contexte d'économie circulaire et de bioéconomie en lien avec les problématiques environnementales, actuelles et futures. Un socle général basé sur la chimie organique, la chimie des matériaux et la chimie des polymères, associé à l'utilisation de nouveaux outils analytiques, numériques et technologiques pour la chimie, sera complété par une approche transversale sur les impacts possibles de la chimie aux niveaux environnementaux, sociétaux et économiques. Toutes les industries de la chimie et de ses applications sont concernées: chimie fine, agroalimentaire, pharmaceutique, agriculture, cosmétique, nutraceutique, peintures, encres, colles, adhésifs, parfums, huiles essentielles, produits d'entretien, engrais, emballages alimentaires, déchets, biotechnologies, matériaux pour la dépollution, aéronautique, automobile, plasturgie, etc.

Sous la responsabilité de Grégory Chatel, la formation sera orientée en fonction du projet professionnel de l'étudiant-verse vers le secteur industriel ou la recherche académique. Ces études sont ouvertes en formation initiale classique, en formation par alternance (contrat d'apprentissage et contrat de professionnalisation), ainsi qu'en formation continue pour certains modules d'enseignement.

Des étudiant-es chimistes ou biochimistes avec un bon niveau de licence en chimie organique, chimie inorganique et chimie analytique sont attendu-es. Un fort intérêt pour la chimie verte sera demandé pour s'inscrire. Le recrutement est sélectif (24 places en M1 à la rentrée 2021), sur analyse des dossiers des étudiant-es.

Pour les étudiant-es intéressé-es, rendez-vous en ligne\* pour en savoir plus sur le contenu de la formation, les métiers visés, les sujets de stages et d'alternances possibles ainsi que les modalités de candidatures. La période de **recrutement** en ligne sera ouverte **du 19 avril au 30 mai 2021**.

Pour les entreprises intéressées par un partenariat, une intervention, le recrutement de stagiaires et d'alternants ou le suivi d'une partie du Master par leurs employé-es via la formation continue, voir\*\*.

\* [www.univ-smb.fr/master-chimie](http://www.univ-smb.fr/master-chimie)

\*\* [www.univ-smb.fr/master-chimie-entreprises](http://www.univ-smb.fr/master-chimie-entreprises)

### Chimie et agriculture durable pour tous

#### Cycle de vidéos pour lycéens et citoyens

En attendant le colloque reporté à novembre 2021, la Fondation de la Maison de la Chimie lance une série de vidéos\* qui constituent une ressource utile pour le milieu éducatif (enseignants et élèves) et le grand public.

Au XXI<sup>e</sup> siècle, face aux besoins planétaires en termes d'alimentation et aux risques qui pèsent sur notre environnement, il est urgent de développer une agriculture raisonnée qui limite la pollution des sols, des eaux et de l'air, qui préserve la biodiversité et qui consomme moins d'énergie. Ces enjeux impliquent

### Chimistes sans frontières : appel à bénévoles



L'association « Chimistes sans frontières », dont la Société Chimique de France est adhérente, vise à contribuer à la diffusion des savoirs essentiels de chimie et à promouvoir l'implication des chimistes dans des actions humanitaires. Elle réalise des outils pédagogiques adaptés, conduit des interventions de solidarité internationales où le recours à des compétences de chimie est nécessaire et participe à des actions menées par d'autres organisations humanitaires intéressées par ces compétences.

Elle a vu officiellement le jour il y a trois ans et ces années ont confirmé en particulier les importantes attentes des pays du Sud. La situation sanitaire retarde évidemment certains projets engagés, mais prochainement, ils seront complétés par de nouveaux sujets qui nécessiteront le renforcement des équipes. Alors n'hésitez pas à rejoindre l'association pour œuvrer ensemble au service de l'humain et de la planète !

• [www.chimistessansfrontieres.fr](http://www.chimistessansfrontieres.fr)

une information du citoyen, et notamment des jeunes, sur les apports récents de la recherche et de l'innovation dans ce domaine.

Chimistes, agronomes, biologistes... cette série de vidéos donne la parole à des scientifiques de disciplines et de points de vue différents pour évaluer rationnellement l'agriculture de demain, tout en tenant à distance les croyances et les partis pris idéologiques et financiers.

\* [www.mediachimie.org/ressource/vid%C3%A9os-s%C3%A9rie-chimie-et-agriculture-durable-pour-tous](http://www.mediachimie.org/ressource/vid%C3%A9os-s%C3%A9rie-chimie-et-agriculture-durable-pour-tous)

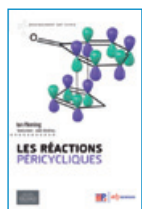
[www.youtube.com/playlist?list=PL\\_2\\_MQVjgfb4Ghzpq3eHknSB0faVXWx0](https://www.youtube.com/playlist?list=PL_2_MQVjgfb4Ghzpq3eHknSB0faVXWx0)

### Médaille de la médiation scientifique

En 2021, le CNRS décernera ses premières Médailles de la médiation scientifique. Elles honoreront des femmes et des hommes – chercheur-ses, ingénieur-es, personnels d'appui et de soutien à la recherche – qui ont mis en place une action ponctuelle ou un dispositif pérenne de médiation à destination du grand public, mais aussi de scolaires, d'étudiants, de décideurs ou d'industriels. Chaque année, seront récompensé-es entre deux et quatre lauréat-es, ainsi qu'un collectif ou une équipe qui a initié ou qui contribue à un outil (action ou support) de médiation scientifique. Comme les autres médailles du CNRS, cette récompense ne sera pas réservée aux seuls agents du CNRS, mais à des membres des unités mixtes du CNRS et de ses partenaires, et ne sera pas dotée financièrement.

Outil de diffusion de la culture scientifique, la médiation scientifique nécessite du temps et repose souvent sur la volonté individuelle de s'impliquer. Cette médaille vient donc valoriser une vraie compétence, en pleine évolution en raison des attentes des citoyens, mais aussi de la fragilisation de la parole scientifique menacée par les « fake news » et le poids des réseaux sociaux.

• [www.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/une-nouvelle-medaille-pour-valoriser-la-mediation-scientifique](http://www.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/une-nouvelle-medaille-pour-valoriser-la-mediation-scientifique)



## Les réactions péricycliques

I. Fleming (trad. A. Rodney)

138 p., 20 € (ebook 13,99 €)

EDP Sciences

Coll. Enseignement Sup Chimie, 2020

Cet ouvrage d'enseignement pour étudiants en licence ou master est la traduction de la seconde édition du « petit livre » de Ian Fleming publiée en 2015 par Oxford University Press. Un gros effort pédagogique y est fourni : chaque chapitre est suivi de références pour approfondir les connaissances, d'exercices d'applications dont les corrigés sont donnés en annexe, d'un résumé très bien rédigé, et un glossaire de quatre pages termine le livre. L'avant-propos de l'auteur présente de manière précise l'historique des interprétations mécanistiques correspondantes.

Les réactions étudiées sont bien sûr les cycloadditions, puis les réactions électrocycliques, de transposition sigmatropique, et enfin celles de transfert de groupe. Le lecteur peut être surpris de voir le chapitre sur les cycloadditions traité de manière mécanistique classique avec des flèches, sans allusion aux orbitales moléculaires. Il est à signaler une remarque importante sur les sens des expressions réaction stéréosélective et réaction stéréospécifique.

Le chapitre 3 est entièrement consacré aux règles de Woodward-Hoffmann et aux orbitales moléculaires. L'accent est mis sur les diagrammes de corrélation et j'ai apprécié la présentation très pédagogique de l'auteur instaurant un véritable dialogue entre lui et le lecteur ! La réaction de Diels-Alder sert de support à la démonstration avec huit conseils pratiques, crayon à la main si j'ose dire, qui permettent de construire pas à pas le diagramme de corrélation orbitale. Je mentionnerais ici pour indiquer la clarté de la méthode pédagogique développée la phrase suivante : « *Quand on réussit à faire un bon dessin, la bataille est à moitié gagnée, à la condition qu'il représente de façon réaliste une structure de transition et mette en évidence*



## À paraître prochainement

### Étonnante chimie

#### Découvertes et promesses du XXI<sup>e</sup> siècle

C.-M. Pradier (dir.)

F. Teyssandier, O. Parisel (coord.)

CNRS Éditions

Ce livre rassemble les contributions d'une cinquantaine de chercheuses et chercheurs, ingénieur-es, mais aussi d'artistes que la chimie passionne. Cet ouvrage, qui s'adresse aux curieux comme aux amoureux des sciences, vous étonnera. Il vous montrera combien nous, qui avons tant besoin de batteries autonomes pour nos téléphones, de soigner nos maux, de voir avancer nos voitures électriques ou à hydrogène, nous le devons à la chimie. Cette science a l'art de transformer la matière, d'aborder des systèmes de plus en plus variés, complexes : elle aspire à mimer et réparer le vivant, à faire de nos déchets des sources d'énergie, à aider notre génération et à résister à l'énorme appétit de nos sociétés. En bref, elle vise à aider notre génération et celles qui suivront à disposer des meilleures solutions et outils de décision. La chimie s'ancre plus que jamais dans notre quotidien et notre avenir. Légère aussi, la chimie vous fera humer les parfums antiques, voyager dans des tableaux de grands maîtres, dans les nuages, et vous fera rêver...

• [www.cnrseditions.fr/catalogue/chimie/etonnante-chimie](http://www.cnrseditions.fr/catalogue/chimie/etonnante-chimie)

*le recouvrement qui pourrait bien être à l'origine du développement d'une nouvelle liaison.* » Signalons au passage que les notations des cycloadditions sont bien expliquées. La distinction entre les adjectifs « concerté » et « synchrone » est très bien présentée ; ce qui permet à l'auteur d'écrire : « *La plupart des réactions péricycliques sont concertées mais asynchrones dans la mesure où ces réactions ne possèdent pas de composants symétriques, ce qui explique qu'il existe une continuité entre les réactions péricycliques et les réactions pas à pas, avec une frontière floue entre elles.* » Il est rappelé que les carbènes et les cétènes ne donnent pas de réactions péricycliques au sens strict avec des alcènes en raison de recouvrement d'orbitales orthogonales concernées.

Le chapitre 4 sur les réactions électrocycliques présente les définitions et les caractéristiques des réactions disrotatoires et conrotatoires avec des figures très claires. L'application des règles de

Woodward-Hoffmann aux réactions électrocycliques thermiques et photochimiques à deux, quatre, six, huit électrons avec des exemples est résumée dans un tableau très pratique. Par ailleurs, il est rappelé que les règles de Baldwin ne s'appliquent pas aux réactions péricycliques. Dans le chapitre 5, un tableau synthétique illustre les transpositions sigmatropiques autorisées de l'atome de carbone [1,n] avec n variant de 3 à 7. Dans le chapitre 6 sur les réactions de transfert de groupe, l'accent est porté sur la réaction « ène » qui met en jeu, par exemple, un alcène avec un atome d'hydrogène de type allylique et un alcène muni d'un substituant électroattracteur.

En conclusion, un bon livre pour bien comprendre les réactions péricycliques qui occupent une grande place dans les ouvrages (traduits) de Oxford University Press !

Jean-Pierre Foulon

## Bulletin de l'Union des professeurs de physique et de chimie (« Le Bup »)

La rédaction de *L'Actualité Chimique* a sélectionné pour vous les articles suivants :



### N° 1031 (février 2021)

- Composition finale d'un système chimique à l'aide d'un langage de programmation : affichage et impression du tableau d'avancement, par O. Oreggia.
- Dosage par spectroscopie infrarouge, par S. Clède.
- Liaison collège-lycée dans l'enseignement de la physique-chimie : mise en parallèle des programmes de cycle 4 et de seconde générale et technologique, par M. Biet et F. Goitia.

• [Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur www.udppc.asso.fr](http://www.udppc.asso.fr)

# Agenda

23 mars 2021

## Eco-chimie pour des produits durables

Webinaire

[www.weezevent.com/webinaire-eco-chimie-pour-des-produits-durables-23-mars-2021](http://www.weezevent.com/webinaire-eco-chimie-pour-des-produits-durables-23-mars-2021)

23 mars 2021

## Mini-symposium DCO-EurJOC

Online

<https://dco-eurjoc2021.sciencesconf.org>

25 mars 2021

## Femmes en chimie

Séminaire du RJ-SCF

Online

[rj\\_idf@societechimiquedefrance.fr](mailto:rj_idf@societechimiquedefrance.fr)

30 mars 2021

## L'ammoniac : vecteur énergétique pour demain ?

Webinaire

Inscription gratuite obligatoire.  
<https://survey.cnrs-dir.fr/index.php/863583?lang=fr>

30 mars 2021

## Synthèse des principes actifs

*Une stratégie de relocalisation en France par l'innovation*

Webinaire

[www.unafic.org/wp-content/uploads/sites/4/2021/02/Invitation-webinar-Unafic-30-mars-2021.pdf](http://www.unafic.org/wp-content/uploads/sites/4/2021/02/Invitation-webinar-Unafic-30-mars-2021.pdf)

20 avril 2021

## 27<sup>e</sup> Journée de la chimie SCF-PACA

Webinaire

Voir p. 157.  
[http://journées-chimie-paca.fr/JCPaca\\_2021.html](http://journées-chimie-paca.fr/JCPaca_2021.html)

27 avril 2021

## SCF-ChemBio - ChemBioChem e-symposium

Voir n° 459, p. 61.

[www.workcast.com/register?cpak=7054213175859028&referrer=Societies](http://www.workcast.com/register?cpak=7054213175859028&referrer=Societies)

4-5 mai 2021

## NFC3 conference

*Nuclear fuel cycle: a chemistry conference*

Virtual event

[www.geniors.eu/nfc3conference](http://www.geniors.eu/nfc3conference)

16-21 mai 2021

## SECO 58

*Semaine d'étude de chimie organique*

Bussang

Voir p. 157.

[www.congres-seco.fr](http://www.congres-seco.fr)

20-22 mai 2021

## Chimie & Terroir

Guéret

Voir p. 157.

[www.chimieetsociete.org/gueret-2021/inscription-t.html](http://www.chimieetsociete.org/gueret-2021/inscription-t.html)

31 mai-3 juin 2021

## GECat 2021

*Congrès du Groupe d'études en catalyse*

Hendaye

Voir p. 158.

<http://gecat-2020.crihan.fr/gecat-2021>

2-3 juin 2021

## JPFSA

*4<sup>e</sup> Journées pratiques francophones de sciences analytiques*

Marrakech (Maroc)

[www.jpfsa.com](http://www.jpfsa.com)

14, 22 et 30 juin 2021

## ICTAC 2021

*International conference on theoretical aspects of catalysis*

Virtual event

<http://ictac2021.univ-lyon1.fr/fr>

14-18 juin 2021

## 25<sup>th</sup> Annual green chemistry & engineering conference

Virtual event

[www.gcande.org](http://www.gcande.org)

14-18 juin 2021

## Spectr'atom 2021

*Le rendez-vous de la spectrométrie atomique*

Pau

Voir n° 447, p. 60.

[www.spectratom.fr](http://www.spectratom.fr)

15 juin 2021

## Recyclage et biodétérioration des plastiques

Romainville

<https://asso.adebiotech.org/valorisation-et-recyclage-des-plastiques>

23-25 juin 2021

## Iseki-Food 2021

*Sustainable development goals in food systems*

Virtual event

<https://iseki-food2020.isekiconferences.com>

28-30 juin 2021

## SCF 2021

Nantes

<http://scf2021.fr>

1<sup>er</sup> juillet 2021

## Approches innovantes dans la lutte contre l'antibiorésistance

Romainville

<https://asso.adebiotech.org/approches-innovantes-dans-la-lutte-contre-lantibioresistance>

1<sup>er</sup> juillet 2021

## GECOMMini

Nantes

Voir p. 158.

<https://gecomconcoord21.sciencesconf.org>

4-10 juillet 2021

## 13<sup>th</sup> Post-graduate summer school on green chemistry

Venise (Italie) & online

[www.greenchemistry.school](http://www.greenchemistry.school)

5-9 juillet 2021

## RIE III

*3<sup>rd</sup> International radiocarbon in the environment conference*

Gliwice (Pologne) ou online

<https://c14env.polsl.pl>

9-14 octobre 2021

## 32<sup>nd</sup> Miller conference on radiation chemistry

Furiani

<https://miller2021.sciencesconf.org>

En raison des mesures sanitaires liées au Covid-19, certaines manifestations peuvent être annulées et/ou reportées.

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : [www.societechimiquedefrance.fr](http://www.societechimiquedefrance.fr), rubrique Manifestations.

## En direct du Bureau

### La SCF au Collège des sociétés savantes académiques de France

Depuis deux ans, des sociétés savantes académiques, regroupant plusieurs dizaines de milliers de professionnels de la recherche et de l'enseignement supérieur, ont commencé à travailler ensemble et à coordonner leurs activités. Cette démarche a abouti à la tenue, le 6 février dernier, de l'assemblée constitutive d'une association loi 1901 nommée « Collège des sociétés savantes académiques de France », indépendante de tout groupe d'intérêt politique, syndical ou économique.

Les 49 sociétés fondatrices, dont fait partie la SCF, ont également mis en place un Conseil d'administration dans lequel a été élu un membre de notre association (Marc Taillefer).

Ce collège présente un large spectre de disciplines couvrant les sciences et technologies, les sciences humaines, langues et lettres, ainsi que les sciences du vivant. Il inclut des associations à l'interface entre le monde académique et la société française. Il a pour objectifs de renforcer le dialogue entre les champs disciplinaires, de porter une réflexion de fond sur les enjeux, les moyens et l'organisation de la recherche, et de rendre compte aux citoyen-nes et aux responsables politiques, administratifs et économiques des différentes options concernant les grands enjeux de demain et de leurs conséquences sur l'avenir de notre pays.

Les statuts, le règlement intérieur et la composition du Conseil d'administration sont consultables en ligne\*.

\* <https://societes-savantes.fr>

### La campagne des Prix 2021 est lancée

Comme chaque année, la SCF lance sa campagne d'appel à propositions afin de décerner ses Grands Prix – Prix Joseph Achille Le Bel, Prix Pierre Süe – et 2021 étant une année impaire, les Prix binationaux franco-américain, franco-britannique, franco-italien et franco-polonais.

Toutes les propositions de candidatures doivent transiter obligatoirement par les Bureaux des divisions, groupes et sections régionales (transmission des propositions au secrétariat de la SCF **avant le 15 mai**).

Une attention toute particulière sera portée sur la parité.

• [www.societechimiquedefrance.fr/Distinctions.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/Distinctions.html)

## Prix des divisions

### Chimie de coordination

#### Prix de thèse 2020



#### • Étienne Gauthier

Étienne Gauthier a effectué sa thèse intitulée « Chiral complexes based on helicenic *N*-heterocyclic carbenes: synthesis, structure, photophysical and chiroptical properties » à l'Institut des sciences chimiques de Rennes,

sous la direction de Jeanne Crassous et Ludovic Favereau.

### SCF2021 : inscrivez-vous !



Tarifs préférentiels pour les membres de la SCF et les étudiants jusqu'au 2 mai 2021.

• <http://scf2021.fr>

Les hélicènes sont des molécules composées de  $n$  cycles aromatiques ou hétéroaromatiques *ortho*-fusionnés. Ils présentent une topologie hélicoïdale qui leur confère une chiralité inhérente ainsi que des propriétés chiroptiques remarquables, notamment des forts pouvoirs rotatoires, un dichroïsme circulaire intense et des propriétés d'émission de lumière circulairement polarisée. En parallèle, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC en anglais) sont des ligands riches en électrons, fortement  $\sigma$ -donneurs, capables de former des liaisons carbone-métal très stables avec une large variété de métaux de transition. La combinaison des hélicènes et des ligands NHC apparaît donc comme une stratégie attrayante pour synthétiser de nouvelles structures organométalliques chirales aux propriétés innovantes. Dans ce contexte, les travaux de thèse d'Étienne Gauthier concernaient la diversification de ligands possédant des structures variées (mode de coordination monodente ou bidente, position de l'unité hélicénique *ortho*-fusionnée au carbone ou substituée sur le carbone) et la coordination à des métaux de transition comme le rhénium, le cuivre ou l'or. Par exemple, des complexes de rhénium à base de NHC hélicoïdaux ont été préparés et ont présenté de la phosphorescence circulairement polarisée dans le vert avec des temps de vie particulièrement longs de l'ordre de la dizaine à la centaine de microsecondes. En dehors d'applications en tant qu'émetteurs chiraux, ces nouveaux complexes pourraient trouver un intérêt en catalyse asymétrique ou pour la fonctionnalisation de surfaces métalliques.

### Chimie industrielle

#### Prix de thèse 2021

##### Appel à candidatures

La DCI attribuera ce prix à un jeune docteur ayant accompli un travail remarquable en collaboration avec une entreprise industrielle en chimie (codirection, cofinancement...). Le candidat devra avoir soutenu sa thèse en 2020 et être membre de la SCF.

Le dossier de candidature, comprenant CV (1 p. max.), résumé des travaux réalisés (2 p. max.), liste des publications et brevets, lettre de recommandation du directeur de thèse (codirecteur ou co-encadrant) et d'un responsable de l'entreprise ayant soutenu ou participé aux travaux, devra être adressé **au plus tard le 31 mai** au président de la division\*.

Le lauréat recevra 1 000 € et une inscription pour participer au prochain congrès de la DCI (« French Industrial Chemistry Symposium »).

\* [scf.chimie.industrielle@gmail.com](mailto:scf.chimie.industrielle@gmail.com)

## Chimie organique

### Prix industriel Yves Chauvin 2019



#### • Fabrice Gallou

Après son doctorat à l'Université d'État de l'Ohio (2001) dans le domaine de la synthèse totale des produits naturels, Fabrice Gallou a rejoint le département de développement chimique de Boehringer Ingelheim aux États-Unis, où il a travaillé en tant que chimiste des procédés, responsable du repérage des voies de synthèse et de l'approvisionnement des programmes de première phase. Il a ensuite rejoint en 2006 le groupe Novartis, en Suisse, en tant que chimiste spécialisé dans le développement de procédés, et est devenu en 2008 responsable des activités scientifiques au niveau mondial, supervisant le développement et la mise en œuvre de procédés chimiques durables et économiques pour la production à grande échelle de principes actifs. Ses intérêts de recherche portent sur la recherche et le développement de méthodologies synthétiques durables destinées à une mise en œuvre à grande échelle.

Il a publié plus de 150 articles, des chapitres de livres et des brevets et a remporté de nombreux prix, dont en 2019 le prix industriel senior de la Société suisse de chimie.

\* Le prix industriel Yves Chauvin de la DCO est remis tous les deux ans à un chimiste développant ses travaux en milieu industriel. Les candidatures pour les prix 2021 de la DCO sont à adresser jusqu'au 31 mars prochain à midi ([www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/appelexprixdcoscf-2021-2.pdf](http://www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/appelexprixdcoscf-2021-2.pdf)).

## Chimie physique

### Prix 2021

#### Appel à candidatures

Comme chaque année, la DCP, division commune à la Société Chimique de France et à la Société Française de Physique, décernera ses prix de thèse, prix Jeune chercheur-euse et Chercheur-euse confirmé-e.

**Date limite pour candidater : 4 mai 2021.**

• Modalités et dossiers de candidature :

<https://divchimiephysique.wixsite.com/sitedcp/prix>

## Subdivision Electrochimie

### Prix L3, M1, M2

#### Appel à candidatures

La subdivision reconduit cette année ses prix destinés à promouvoir l'électrochimie au niveau de son enseignement. Trois prix récompenseront les meilleurs travaux de fin d'étude, présentés pendant l'année académique en cours (2020-2021) par des licence 3 et masters 1 et 2, étudiants d'universités et de grandes écoles françaises.

**Envoi des candidatures avant le 16 juillet 2021.**

• [www.societechimiquedefrance.fr/spip.php?page=news-entite&id\\_rubrique=167](http://www.societechimiquedefrance.fr/spip.php?page=news-entite&id_rubrique=167)

## Manifestations

### 20 avril 2021

#### 27<sup>e</sup> Journée de la chimie SCF-PACA

##### Webinaire

Ce congrès aura lieu sur une demi-journée à partir de 13 h. L'inscription est gratuite et les non-membres souhaitant y participer sont vivement incités à adhérer à la SCF.

## Les « Jeudis de la chimie du solide »

La division Chimie du solide lance son séminaire mensuel en distanciel. Il se tiendra tous les premiers jeudis de chaque mois à 13 h 30 et durera une heure (45 min d'exposé + 15 min de questions). Vous pourrez retrouver toutes les informations nécessaires à votre connexion sur le site de la SCF\* 24 ou 48 heures avant la prise de parole.

La première intervention, qui a eu lieu le 4 mars, sur les nouveaux matériaux hors équilibre par cristallisation du verre ou du liquide fondu par Mathieu Allix (CEMHTI, Orléans), sera suivie par celles : le 1<sup>er</sup> avril de Vincent Hardy (CRISMAT, Caen) sur l'état de spin/état de valence dans les oxydes de cobalt ; le 6 mai de Danielle Laurencin (ICGM, Montpellier) (thème à venir) ; le 3 juin de Jean Daou (IS2M, Mulhouse) sur la mise en forme de zéolithes pour le piégeage de composés organiques volatils ; et le 1<sup>er</sup> juillet de Laurence Croguennec (ICMCB, Bordeaux) (thème à venir).

\* [www.societechimiquedefrance.fr/Jeudis-de-la-Chimie-du-Solide.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/Jeudis-de-la-Chimie-du-Solide.html)

Le programme est ouvert à tous les acteurs de la chimie de la région. L'ensemble des domaines seront abordés, notamment la chimie organique et bio-organique, la chimie physique et analytique, la chimie médicinale, la chimie de l'environnement et des matériaux.

Le programme comprendra deux conférences plénières, deux conférences invitées, deux communications orales des lauréats du prix de thèse 2020 et 2021 et douze communications orales devant mettre en avant les travaux de jeunes chercheurs.

• [http://journées-chimie-paca.fr/JCPaca\\_2021.html](http://journées-chimie-paca.fr/JCPaca_2021.html)

### 16-21 mai 2021

#### SECO 58

##### Semaine d'étude de chimie organique

##### Bussang

Lancé à l'initiative de Guy Ourisson, ce congrès est organisé par des doctorants pour des doctorants depuis maintenant 58 ans. À cette occasion, des doctorants français et européens ainsi que des conférenciers venant d'institutions publiques ou d'entreprises privées viennent échanger en toute convivialité à propos de leurs récents travaux en chimie organique. C'est une occasion unique d'acquiescer un point de vue global sur la recherche moderne en chimie organique, académique ou industrielle\*.

Conférenciers au programme de cette nouvelle édition : Philippe Barthélémy (Univ. Bordeaux), Christine Gérardin (Univ. Lorraine), Valérie Heitz (Univ. Strasbourg), Marcel Hollenstein (Institut Pasteur), Samir Jegham (Sanofi), Stéphanie Norsikian (Univ. Paris-Saclay) et Jean-François Poisson (Univ. Grenoble Alpes).

\* Voir l'article sur les SECO paru en 2020 :

[www.lactualitechimique.org/La-SECO-temoignages-de-participants](http://www.lactualitechimique.org/La-SECO-temoignages-de-participants)

• [www.congres-seco.fr](http://www.congres-seco.fr)

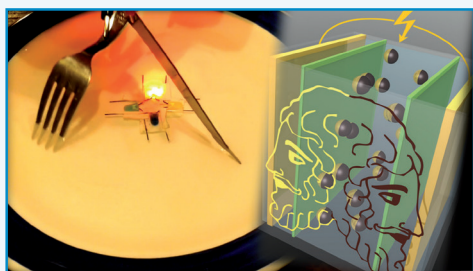
### 20-22 mai 2021

#### Chimie & Terroir

##### Guéret

Ces rencontres, qui ont débuté en 2008 à Brive-la-Gaillarde (Limousin), ont lieu chaque année dans une région différente. Leur objectif est de mettre en relation les jeunes et le grand public avec des chimistes pour promouvoir les études scientifiques et répondre aux interrogations du public sur la chimie et ses applications. Pendant trois journées, des démonstrations et des ateliers sont proposés par des chimistes académiques et industriels aux élèves et au grand public.

## Nouveau témoignage de chimistes



### L'électrochimie bipolaire à l'ISM de Bordeaux

Alexander Kuhn, Laurent Bouffier et Dozi Zigah, chercheurs à l'Institut des Sciences Moléculaires de Bordeaux\* (ISM) – groupe NanoSystèmes Analytiques (NSysA), École nationale supérieure de chimie, de biologie et de physique de Bordeaux (ENSCBP) – et leurs étudiant-es présentent l'électrochimie bipolaire : concept original et manipulations visuelles et ludiques. Cette technique d'électrochimie en plein essor et prometteuse permet déjà des applications innovantes (dépollution de l'eau...) et attire des chimistes du monde entier.

\* [www.ism.u-bordeaux.fr](http://www.ism.u-bordeaux.fr)

• [https://youtu.be/Un0ca1Tj1\\_k](https://youtu.be/Un0ca1Tj1_k)

Retrouvez l'ensemble des vidéos sur la chaîne YouTube de la SCF :  
[www.youtube.com/user/SocChimFrance](http://www.youtube.com/user/SocChimFrance)

Cette année, le pilotage des rencontres est effectué par Récréasciences - CCSTI Limousin, correspondant de la commission Chimie et Société pour la Nouvelle-Aquitaine Limousin. Les classes seront accueillies les 20 et 21 mai (sur inscription) et le tout public le 22 mai.

• Présentation, programme et inscriptions :

[www.chimieetsociete.org/gueret-2021/inscriptionc-t.html](http://www.chimieetsociete.org/gueret-2021/inscriptionc-t.html)

### 31 mai-3 juin 2021

#### GECat 2021

Hendaye

Le congrès du Groupe d'études en catalyse se tiendra autour de trois thèmes :

1. Préparation innovante de catalyseurs, introduit par C. Lamonier (UCCS).
2. Catalyse bifonctionnelle, introduit par S. Loridant (IRCELYON).
3. CO<sub>2</sub> : capture et conversion, introduit par H. Petitjean (ICGM).

• <http://gecat-2020.crihan.fr/gecat-2021>

### 1<sup>er</sup> juillet 2021

#### GECOMMini

Nantes

Le GECOM-CONCOORD (Groupe d'étude de chimie organo-métallique et de concertation en chimie de coordination), initialement prévu en mai 2020 puis repoussé en mai 2021, est finalement annulé au regard de la situation sanitaire.

Cependant, une journée scientifique intitulée GECOMMini se tiendra en prolongement de SCF 2021, le congrès de la SCF, autour de 25 communications orales et deux conférenciers invités (Sophie Carencio et Loïc Charbonnière).

Elle sera l'occasion pour de nombreux jeunes chercheurs d'échanger autour de leurs travaux.

• <https://gecomconcoord21.sciencesconf.org>

## Chemistry Europe : bilan et nouvelles revues

Chemistry Europe<sup>(1)</sup> publie actuellement dix-neuf revues (dont quatre en open access), avec quatre nouvelles venues lancées en 2020 et qui sortent en ce début d'année 2021 : **Analysis & Sensing**<sup>(2)</sup>, **Analytical Science Advances (ANSA)**<sup>(3)</sup>, **Chemistry - Methods**<sup>(4)</sup> et **Electrochemical Science Advances (ELSA)**<sup>(5)</sup>.



À cela, il faut ajouter **ChemistryViews**, magazine créé en 2010 qui a pour vocation de promouvoir le consortium et ses activités. Cette revue en ligne est un élément clé de l'avenir de Chemistry Europe, et nous vous invitons à **remplir l'enquête ouverte jusqu'au 31 mars**<sup>(6)</sup> pour aider à renforcer les liens de notre communauté de chimistes en Europe.

(1) <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com>

(2) <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/journal/26292742>

(3) <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/journal/26285452>

(4) <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/journal/26289725>

(5) <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/journal/26985977>

(6) [https://wiley.qualtrics.com/jfe/form/SV\\_ey5iC8NDVAMWA6?List=France](https://wiley.qualtrics.com/jfe/form/SV_ey5iC8NDVAMWA6?List=France)

	Année de lancement	Open access	Impact factor 2019
<i>Chemistry - A European Journal</i>	1995		4,857
<i>European Journal of Inorganic Chemistry</i>	1998		2,529
<i>European Journal of Organic Chemistry</i>	1998		2,889
<i>ChemBioChem</i>	2000		2,576
<i>ChemPhysChem</i>	2000		3,144
<i>ChemMedChem</i>	2006		3,124
<i>ChemSusChem</i>	2008		7,962
<i>ChemCatChem</i>	2009		4,853
<i>ChemistryOpen</i>	2012	X	2,370
<i>ChemPlusChem</i>	2012		2,753
<i>ChemElectroChem</i>	2014		4,154
<i>ChemistrySelect</i>	2016		1,811
<i>ChemPhotoChem</i>	2017		2,838
<i>Batteries &amp; Supercaps</i>	2018		
<i>ChemSystemsChem</i>	2019		
<b>Analysis &amp; Sensing</b>	<b>2021</b>		
<b>Analytical Science Advances</b>	<b>2021</b>	X	
<b>Chemistry - Methods</b>	<b>2021</b>	X	
<b>Electrochemical Science Advances</b>	<b>2021</b>	X	



## Lumière sur les débuts de la vie

La question de savoir comment, où et quand la vie est apparue sur notre planète constitue l'une des interrogations les plus fondamentales de notre espèce. Pendant plus de la moitié de l'histoire terrestre, la vie s'est limitée à des formes microscopiques, parentes anciennes de nos bactéries actuelles. Si l'on réduisait à 365 jours les 4,6 milliards d'années écoulées depuis la formation de la Terre, les premières formes de vie, les microbes, seraient apparues au début du mois de mars. Les microorganismes seraient restés l'unique forme de vie jusqu'à la mi-août, lorsque les premiers organismes multicellulaires – initialement encore microscopiques – seraient apparus. La vie complexe avec coquilles et squelettes aurait commencé à se développer à la mi-novembre et les mammifères à la mi-décembre. L'extinction des dinosaures aurait eu lieu à Noël et les êtres humains ne seraient apparus que pour le réveillon à 23 h 25. Du fait de leur ancienneté et de leur diversité, il est donc fondamental d'étudier les fossiles microbiens pour comprendre l'apparition et l'évolution de la vie sur Terre et pour guider la recherche de possibles formes de vie extraterrestre. Le rover *Perseverance*, lancé par la NASA en août 2020 et qui a atteint Mars le 18 février dernier, a pour objectifs d'y rechercher des traces de fossiles microbiens et de vie existante et de sélectionner des roches qui seront envoyées sur Terre pour y être étudiées avec les méthodes les plus avancées.

La période géologique antérieure à 541 millions d'années est appelée le Précambrien. Les roches précambriennes abritent les plus anciens microorganismes fossiles de la Terre, qui peuvent remonter à plus de 3,4 milliards d'années [1-2]. Une bactérie est environ dix à cent fois plus petite qu'une cellule humaine. Ces formes microscopiques observées dans des roches ont été « cuites » à des températures supérieures à 100 °C, substituées par des minéraux et maintenues sous pression pendant des milliards d'années. Un obstacle majeur à leur étude est donc la difficulté à prouver leur *biogénicité*, c'est-à-dire leur origine biologique. D'importantes controverses scientifiques font débat depuis plusieurs décennies, comme celle concernant les structures vieilles d'environ 3,46 milliards d'années de la formation d'Apex Chert en Australie depuis 1993 [3-4].

### De nouvelles méthodes de rayons X

Les méthodes de spectroscopie et d'imagerie par rayons X reposent sur l'interaction d'un faisceau avec le cortège électronique des atomes de l'échantillon. Lorsque le signal de rayons X est détecté, seule l'intensité du champ électromagnétique peut être enregistrée et la phase du signal est perdue. Ce « problème des phases » rend impossible la résolution du problème inverse, qui permettrait de calculer directement la densité électronique. Afin de contourner ce problème, une famille entière de méthodes est en cours de développement : imagerie sans lentille, imagerie par diffraction cohérente, imagerie interférométrique, ptychographie. Ces méthodes reposent sur deux atouts majeurs : la production de faisceaux X de phase bien définie, dits « cohérents », à partir de sources de rayonnement de petite taille obtenues notamment sur grands instruments (synchrotrons, lasers à électrons libres), et la surdétermination du système d'équations à résoudre par superposition de données sur l'objet. Dans le cas de la ptychographie aux rayons X (du grec πτυχή, « pli »), c'est la collecte d'images sur des zones de l'échantillon se chevauchant partiellement qui apporte cette surdétermination et permet ainsi de reconstruire conjointement amplitudes et phases par itérations algorithmiques (figure 1). Il est ainsi possible d'en déduire les atténuations et les déphasages induits par l'échantillon à des résolutions spatiales nanométriques. Ce processus peut être répété en faisant tourner l'échantillon sous différents angles pour obtenir une reconstruction du volume 3D de l'objet, dite tomographie.

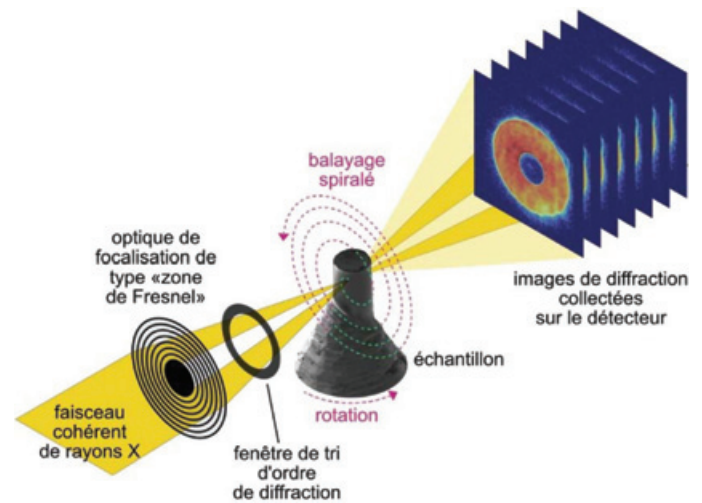


Figure 1 - Schéma de principe de l'imagerie par ptychographie 3D mise en œuvre sur la ligne de lumière cSAXS à la *Swiss Light Source* de l'Institut Paul Scherrer. Des images successives sont collectées (balayage spirale), en veillant à ce que les domaines imagés se chevauchent. Ce processus est répété en faisant tourner l'échantillon selon un axe perpendiculaire au faisceau pour permettre une reconstruction 3D.

Cette approche a récemment été appliquée à des microfossiles vieux de 1,88 milliard d'années provenant de la formation de Gunflint en Ontario au Canada [5]. Ce site est emblématique de la fossilisation exceptionnelle et de la diversité des microbes préservés du Précambrien : il a donné la première preuve indubitable de la préservation de formes de vie microbiennes de cette période [6]. Des fossiles provenant de deux localités ont été étudiés : des microfossiles à paroi organique bien conservés de Schreiber Beach, et des structures substituées par des oxydes de fer bien moins préservées de Mink Mountain. Alors que les microfossiles à parois organiques sont difficiles à imager aux rayons X de par leur faible contraste avec la matrice rocheuse, les fossiles plus dégradés sont un exemple typique de structures dont la biogénicité est très difficile à évaluer. L'équipe a extrait des cylindres micrométriques de roche contenant des microfossiles par sonde ionique focalisée (figure 2b). Ces cylindres ont été scannés sur la ligne de lumière cSAXS du synchrotron *Swiss Light Source* entre Bâle et Zurich. L'imagerie ptychographique révèle des détails à l'échelle nanométrique des cellules fossiles et la distribution des différents minéraux et composés organiques du fossile et de la roche encaissante. Elle procure également un accès direct à la densité électronique des différents matériaux pour estimer leur densité, indice précieux pour identifier les différentes phases minérales et organiques des fossiles.

### Un mécanisme de fossilisation inconnu ?

Contrairement aux études précédentes qui indiquaient que les fossiles de Mink Mountain étaient entièrement substitués par de l'hématite (oxyde de fer,  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ , de structure corindon), des masses compactes de kérogène fissuré, invisibles au microscope optique, sont observées au sein des fossiles (figure 2). Matière organique amorphe, le kérogène se forme à partir des composés organiques d'organismes vivants et précède la formation des combustibles fossiles ; la température atteinte durant la diagenèse conditionne sa composition et sa densité. La morphologie et la densité des kérogènes des fossiles de Mink Mountain sont typiques d'une température moyenne de maturation, comme anticipé pour ce site. La densité mesurée des cristaux d'oxyde de fer associés à la matière

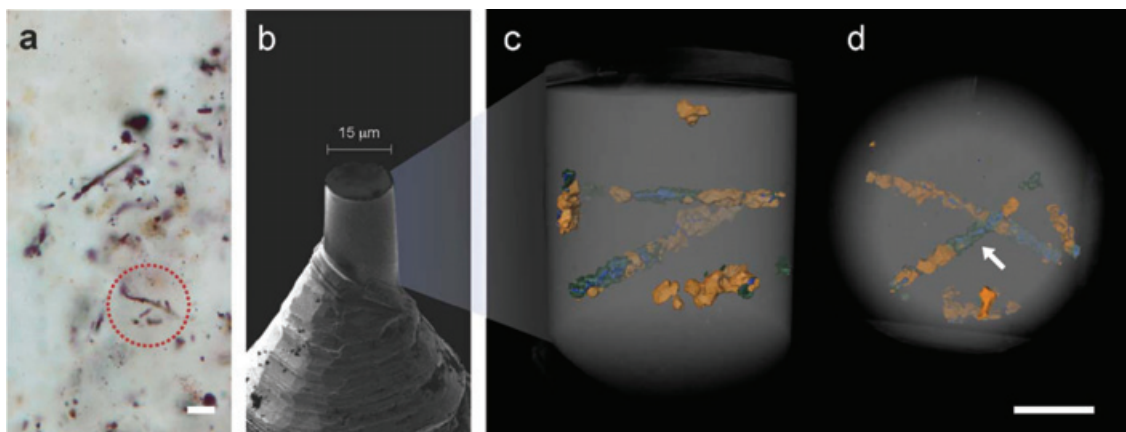


Figure 2 - Analyse de microfossiles du site de Mink Mountain. a) Image de microscopie optique montrant les fossiles sélectionnés pour l'analyse (cercle rouge). b) Pilier extrait de l'échantillon observé par microscopie électronique à balayage. c) Image 3D du même pilier observé enptychographie et révélant les fossiles dans la roche. d) Vue de dessus de la reconstruction montrant les filaments fossiles montrés en (a). La flèche pointe vers la matière organique, indiscernable par microscopie optique (a).

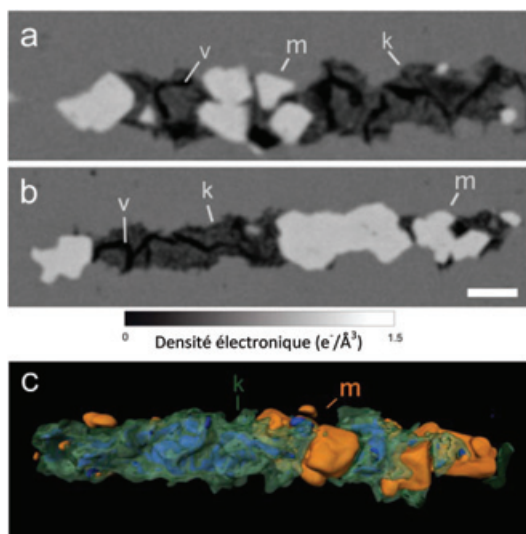


Figure 3 - Vue détaillée de microfossiles du site de Mink Mountain. a-b) Images tomographiques montrant le kérogène (k) avec des vides de maturation (v) associé à des cristaux de maghémite (m). c) Représentation des résultats en 3D.

organique est significativement inférieure à celle de l'hématite (figure 3). Elle est, par contre, très proche de celle de la maghémite, autre oxyde de fer de même formule chimique que l'hématite, dont le nom vient de la contraction de « magnétite » et « hématite ». La maghémite ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) possède une structure spinelle inverse très similaire à celle de la magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), mais de structure lacunaire : des sites en cation sont libres alors que structurellement, ils sont occupés dans la magnétite. Un processus inconnu de fossilisation est donc mis en évidence. Bien que l'hématite soit très répandue à grande échelle dans la roche, la présence et la maturation de la matière organique ont dû affecter la minéralogie du fer à l'échelle nanométrique, donnant naissance à de la maghémite, au lieu de l'hématite, dans les fossiles. La maghémite est un minéral métastable, rencontré comme intermédiaire réactionnel dans l'oxydation de la magnétite en hématite, rarement observé dans de tels contextes. Les microcristaux associés aux fossiles ont retenu des morphologies cubiques et octaédriques caractéristiques de l'habitus cristallin de la magnétite (on parle alors de pseudomorphisme), confirmant que ce minéral en était le précurseur. L'oxydation de la magnétite est due à la matière organique issue des cellules des microorganismes. Les températures de maturation atteintes, insuffisantes pour une

conversion complète en hématite observée dans d'autres localités de la formation Gunflint [7], ont entraîné la formation de maghémite à micro-échelle.

La compréhension fine des mécanismes de préservation des microorganismes et de leur composition chimique est nécessaire pour rechercher des formes de vie passées dans les plus vieilles roches de la Terre, et constitue un enjeu phare pour les communautés des matériaux anciens [8]. Une observation 2D seule peut conduire à des interprétations erronées : comme en radiographie, la superposition des structures imagées peut amener à une mauvaise interprétation des formes 3D. En outre, l'imagerie 2D ne permet pas de mesurer certaines caractéristiques morphométriques telles que le volume, l'épaisseur des enveloppes cellulaires ou la sphéricité, qui sont autant d'indices de biogénicité. Caractériser en détail la morphologie des fossiles en 3D au niveau infracellulaire apporte un atout essentiel pour étudier les structures controversées. L'estimation de la densité est clé pour identifier la nature chimique des phases et peut aussi être mise en œuvre avec des méthodes tomographiques classiques [9]. Le couplage de ces deux informations – morphologie 3D et densité – permet de confirmer la présence de matière organique – un caractère biogénique fondamental – et d'identifier les minéraux associés. Dans les prochaines décennies, avec le retour des échantillons de Mars sur Terre, savoir identifier sans équivoque un possible microbe fossile présent dans ces roches sans le détruire sera crucial. L'exploration de ces nouvelles méthodes à haute résolution et haute sensibilité pourrait se révéler fondamentale pour étudier des échantillons parmi les plus précieux de l'histoire de l'humanité.

La FAPESP (agence de financement de la recherche de l'État de São Paulo) a soutenu ce projet à travers les contrats 2015/21810-6 et 2016/25681-9.

[1] M.S. Dodd *et al.*, Evidence for early life in Earth's oldest hydrothermal vent precipitates, *Nature*, **2017**, *543*, p. 60-64.

[2] E.J. Javaux, Challenges in evidencing the earliest traces of life, *Nature*, **2019**, *572*, p. 451-60.

[3] J.W. Schopf *et al.*, SIMS analyses of the oldest known assemblage of microfossils document their taxon-correlated carbon isotope compositions, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2018**, *115*, p. 53-58.

[4] M.D. Brasier, J. Antcliffe, M. Saunders, D. Wacey, Changing the picture of Earth's earliest fossils (3.5-1.9 Ga) with new approaches and new discoveries, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2015**, *112*, p. 4859-64.

[5] L. Maldanis *et al.*, Nanoscale 3D quantitative imaging of 1.88 Ga Gunflint microfossils reveals novel insights into taphonomic and biogenic characters, *Sci. Rep.*, **2020**, *10*, 8163.

[6] E.S. Barghoorn, S.A. Tyler, Microorganisms from the Gunflint Chert, *Science*, **1965**, *147*, p. 563-75.

[7] R.S. Shapiro, K.O. Konhauser, Hematite-coated microfossils: primary ecological fingerprint or taphonomic oddity of the Paleoproterozoic?, *Geobiology*, **2015**, *13*, p. 209-24.

[8] Voir par exemple les travaux du DIM Matériaux anciens et patrimoniaux, réseau d'excellence en sciences du patrimoine ([www.dim-map.fr](http://www.dim-map.fr)).

[9] C. Reynaud *et al.*, In-place molecular preservation of cellulose in 5,000-year-old archaeological textiles, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2020**, *117*, p. 19670-76.

Cette fiche a été réalisée par **Loïc BERTRAND**, physico-chimiste, chercheur à l'Université Paris-Saclay (PPSM, ENS Paris-Saclay/CNRS, [loic.bertrand@ens-paris-saclay.fr](mailto:loic.bertrand@ens-paris-saclay.fr)), et **Lara MALDANIS**, paléontologue, postdoctorante à l'Université Grenoble Alpes (ISTerre, CNRS/Univ. Savoie Mont Blanc/IRD/Univ. Grenoble Alpes, [lara.maldanis@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:lara.maldanis@univ-grenoble-alpes.fr)).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON ([jp foulon@wanadoo.fr](mailto:jp foulon@wanadoo.fr)). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur [www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11](http://www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11).

## Abonnez-vous pour un an (numéros spéciaux inclus)

Cochez la case qui correspond à l'abonnement auquel vous voulez souscrire :

	Abonnement papier + électronique*			Abonnement électronique seul*	
	France métropolitaine	DROM-COM / Zone 1**	Zone 2**	France / Étranger	
Particuliers	<input type="checkbox"/> 105 €	<input type="checkbox"/> 145 €	<input type="checkbox"/> 160 €	<input type="checkbox"/> 55 €	
Lycées	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 160 €	<input type="checkbox"/> 175 €	<input type="checkbox"/> 70 €	
Institutions	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 245 €	<input type="checkbox"/> 260 €	<input type="checkbox"/> 155 €	

\* Courriel obligatoire \*\* Zone 1 : Union européenne, Royaume-Uni et Suisse; Zone 2 : reste du monde.

## Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)

Tous les articles et numéros de plus de cinq ans sont téléchargeables gratuitement

**Numéros spéciaux** également disponibles en **version électronique** sur le site à un tarif préférentiel

### Dernières parutions :

- Radiochimie et chimie sous rayonnement (mars-avril 2021) : 32 €
- Le jubilé du Groupe Français d'Études & d'Applications des Polymères (nov.-déc.-janv. 2020-2021) : 32 €
- Pigments et colorants (oct.-nov. 2019) : 32 €
- La montée en puissance de la RPE (sept. 2019) : 20 €
- Les applications actuelles de la calorimétrie (juin 2019) : 20 €
- Quelles réponses aux menaces chimiques, biologiques et radiobiologiques ? (mai 2019) : 20 €
- Les startups de la chimie (mars-avril 2019) : 32 €
- La chimie supramoléculaire (juin-juil.-août 2018) : 32 €
- Chimie et développement durable (mars-avril 2018) : 32 €
- Polymères de demain, boosters d'innovations (oct.-nov. 2017) : 32 €
- Chimie et miniaturisation (mai-juin 2017) : 32 €
- La sonochimie, ou comment les ultrasons font vibrer la chimie ! (sept. 2016) : 20 €
- Chimie et transition énergétique (juin-juil.-août 2016) : 32 €
- L'électrochimie au cœur des sciences (oct.-nov. 2015) : 32 €
- La chimie fête la lumière (juin-juil. 2015) : 32 €
- Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI<sup>e</sup> siècle (fév.-mars 2015) : 32 €
- La chimie et la ville de demain. Colloque Recherche de la Fédération Gay-Lussac (nov. 2014) : 24 €
- 2014, Année internationale de la cristallographie (juil.-août-sept.-oct. 2014) : 32 €



### Collection "Chimie et...", co-éditée et diffusée par EDP Sciences

#### Dernières parutions :

- Chimie et lumière (janv. 2021) : 25 €
- Chimie et nouvelles thérapies (sept. 2020) : 25 €
- Chimie et Alexandrie dans l'Antiquité (janv. 2020) : 25 €
- Chimie, nanomatériaux, nanotechnologies (sept. 2019) : 25 €
- Chimie et biologie de synthèse - Les applications (janv. 2019) : 25 €
- Chimie, aéronautique et espace (sept. 2018) : 25 €
- La chimie et les sens (janv. 2018) : 25 €
- La chimie et les grandes villes (sept. 2017) : 25 €
- Chimie, dermo-cosmétique et beauté (janv. 2017) : 25 €
- Chimie et changement climatique (sept. 2016) : 25 €
- Chimie et expertise : santé et environnement (janv. 2016) : 25 €



À commander  
chez votre libraire  
ou directement sur  
[laboutique.edpsciences.fr](http://laboutique.edpsciences.fr)



## Bon de commande

Nom ..... Prénom .....

Adresse (pour les particuliers, préciser l'adresse personnelle) .....

Code postal ..... Ville ..... Pays .....

Tél ..... Courriel .....

Adresse IP (pour l'abonnement multiple).....

**Montant total de la commande (frais de port inclus) :**

### Mode de règlement

- sur facturation (joindre obligatoirement le bon de commande)
- par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SCF  souhaite recevoir une facture acquittée
- par virement bancaire ou postal  
France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90  
Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp
- par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard)   Validité /  
Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos)

L'Actualité Chimique

SCF, Service Abonnement, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris - Tél. : 01 40 46 71 66/60.

[abonnement@lactualitechimique.org](mailto:abonnement@lactualitechimique.org) - [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)

# Congrès SCF2021



28 – 30 juin 2021

**Cité des Congrès  
de Nantes**

Chimie, Lumière, Couleur

**Week-end Grand Public  
au Muséum de Nantes :  
26-27 juin 2021**

[www.scf2021.fr](http://www.scf2021.fr) | [contact@scf2021.fr](mailto:contact@scf2021.fr)