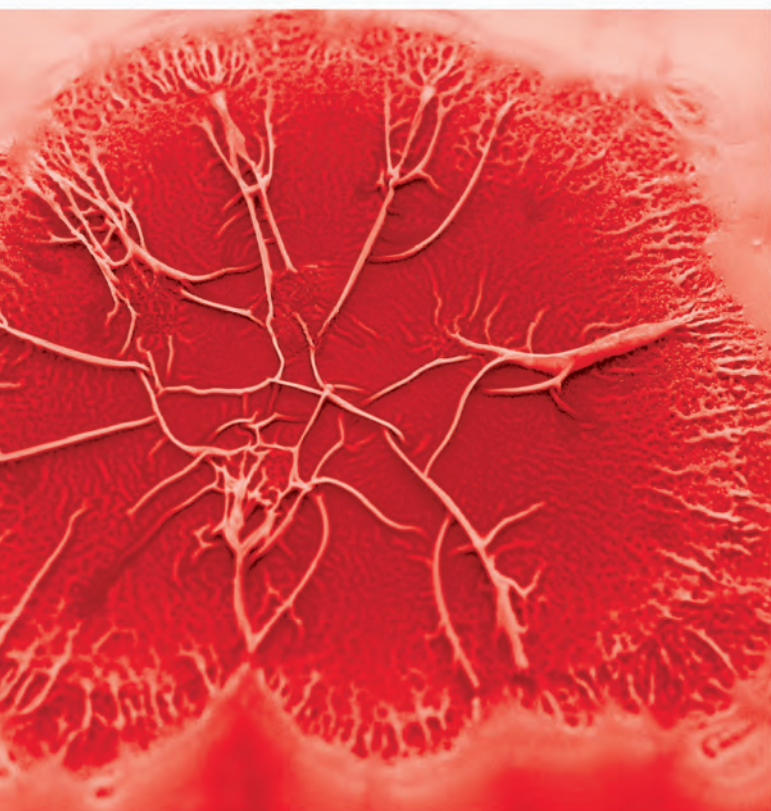


N° 440 - MAI 2019

l'actualité chimique

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE



**RÉPONDRE
AUX MENACES**

À PROPOS
DE L'EAU

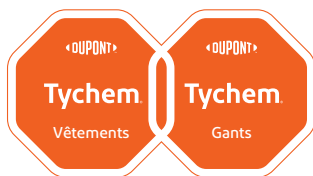
PRINCIPES ET
SUBSTANCES
ACTIFS



Tychem® Système de Protection Chimique Fiable

Trouver la bonne compatibilité entre gants et combinaison de protection chimique n'a jamais été aussi simple.

Les vêtements de protection chimique Tychem® de DuPont sont reconnus pour leur fiabilité contre l'exposition dangereuse aux produits chimiques organiques et inorganiques. Pour garantir une protection maximale jusqu'au bout des doigts, DuPont étend ses solutions de protection chimique avec sa nouvelle gamme de gants Tychem®, qui offre ainsi une compatibilité parfaite avec ses combinaisons.



www.safespec.fr

Consultez notre site en ligne SafeSPEC™ afin de déterminer la solution de protection la plus adaptée pour votre corps et pour vos mains en fonction de votre risque d'exposition, parmi plus de 1000 scénarios.



PROTECTION SIMPLE ET SANS COMPROMIS



DuPont Personal Protection
DuPont de Nemours (Luxembourg) S.à r.l.
Contern - L-2984 Luxembourg

Service clientèle
T. +352 3666 5111
mycustomerservice.emea@dupont.com

tychemgloves.dupont.com
www.safespec.fr



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

28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris
Tél. : 01 40 46 71 64 – redaction@lactualitechimique.org
www.lactualitechimique.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
Rubrique Livres : Yves Dubosc
Secrétariat : Martine Maman
Webmestre : Pierre Miquel

COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, E. Bordes-Richard, C. Cartier Dit Moulin, P. Colomban, C. de Novion, K. Fajerberg, D. Fauque, S. Félix, J.-P. Foulon, J. Fournier, Y. Génisson, T. Hamaide, A. Hervé, C. Houée-Levin, F. Launay, J. Livage, V. Marvaud, M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, 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 60/66
abonnement@lactualitechimique.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, fortinprimerie@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 2019 – Tous droits de reproduction réservés
Dépôt légal : mai 2019

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.



ÉDITORIAL

Science ouverte, par **P. Pineau**

CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE

À propos de l'eau, par **P. Avenas**

CHRONIQUE

Des histoires belges..., par **J.-C. Bernier**

À PROPOS DE

Un maître, professeur et chercheur de la catalyse, par **J. Barrault, J. Barbier et J. Bousquet**

Vous pouvez le dire en français... : une nouvelle liste de termes sur les nanomatériaux et les machines moléculaires, par **C. Andrieux**

QUELLES RÉPONSES AUX MENACES CHIMIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOBIOLOGIQUES ?

Coordinateurs : *Michel Drouet et Marie-Thérèse Ménager*

Quelles réponses aux menaces chimiques, biologiques et radiobiologiques ?, par **M. Drouet et M.-T. Ménager**

Détection – Identification

Triage tools to cope with radiological or nuclear event, par **M. Port, M. Valente, P. Ostheim, M. Majewski, J. Haupt et M. Abend**

Les biomarqueurs de l'intoxication à l'ypérite, par **C. Piérard, N. Taudon, F. Fenaille et T. Douki**

Dévoiler l'arsenal des bactéries de la menace, par **F. Neulat-Ripoll et J. Armengaud**

Protection – Décontamination

Prise en charge thérapeutique suite à une contamination radiologique, par **A. Van der Meeren et C. Le Gallic**

Décontamination des agents chimiques : les nanoparticules à l'œuvre, par **M.A. Bolzinger, A. Salerno, G. Magnano, T. Devers, I. Pitault et S. Briançon**

Des mousses aqueuses « sèches » pour la décontamination biologique des infrastructures, par **F. Gas, E. Le Toquin et S. Faure**

Contre-mesures médicales

Thérapie cellulaire des lésions radio-induites : cellules souches mésenchymateuses et cellules MUSE, par **S. François, S. Cavallero, P.H. Romeo, M. Drouet et D. Riccobono**

Contre-mesures médicales des agents chimiques de guerre et de terrorisme, par **F. Dorandeu, F. Nachon, X. Brazzolotto et J. Dias**

Diagnostic ultra précoce de l'infection par le bacille du charbon, par **C. Rougeaux, F. Becher, P. Goossens et J.-N. Tournier**

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Principes et substances actifs : approbations récentes

Principes actifs pharmaceutiques

Substances actives phytopharmaceutiques

EN BREF

AGENDA

ACTUALITÉS DE LA SCF

UN POINT SUR

Fiche n° 66 : Un nouveau supraconducteur non toxique !, par **S. Tencé**

Couverture :

Culture en boîte de Petri de *Burkholderia pseudomallei* façon pop art. Visuel © David Bois/IRBA.

Conception graphique : Mag Design (www.magdesign.fr)

*Under the High Patronage of
Mr Emmanuel MACRON
President of the French Republic*



PARIS, FRANCE

EARLY BIRD REGISTRATION: deadline May 31st

50th General Assembly
& 47th IUPAC World
& Chemistry Congress

“Frontiers in Chemistry:
Let’s create our Future!
100 years with IUPAC ”

**JULY
5-12
2019**

IUPAC will celebrate its Centenary
holding its General Assembly
and World Congress in Paris,
France, along with dedicated
sessions and events.



IUPAC PARIS 2019

www.iupac2019.org

Science ouverte

Le libre accès

Dans le numéro de février dernier, nous avons publié un mini dossier sur l'« open access », très lié à l'« open science » que la Commission européenne présente comme une révolution : « Cette révolution de la science ouverte repose sur de nouveaux outils numériques de collaboration scientifique, d'expérimentation et d'analyse qui permettent aux professionnels et au grand public d'accéder plus facilement au savoir scientifique, partout, à tout moment. »

Il s'ensuit un impact pour les éditeurs scientifiques : est-il positif ou négatif ? Le nombre d'articles n'a cessé de croître entre 2004 et 2014 [1] (voir *tableau*), et il en va de même pour le lectorat [2]. Donc la confiance reste intacte, mais l'écosystème de financement doit évoluer car les attentes des auteurs augmentent – plus lu, plus partagé, plus cité – et celles des lecteurs aussi – articles accessibles partout, tout le temps. Les éditeurs s'y retrouveront à condition d'embrasser tout l'écosystème de l'open access : l'« open data », l'« open practice », l'« open collaboration » et l'« open reward and recognition ».

Nous suivrons cette évolution et partagerons avec vous les avancées et décisions politiques et financières.

Face aux menaces

Au cœur de ce numéro, une vision optimiste de la lutte contre les menaces chimiques, biologiques et radiobiologiques, plus communément appelées le terrorisme biologique et chimique et illustrées par des catastrophes humaines historiques et récentes. Un ensemble de chercheurs participant à la conférence internationale « CBRNE Research & Innovation », à Nantes du 20 au 23 mai, partage les avancées, les contre-mesures, et surtout l'arsenal des solutions...

Autre menace souvent à la une : l'absence de médicaments pour lutter contre des maladies. Il y a beaucoup à dire sur ce sujet alors nous y consacrons une nouvelle rubrique : les fiches des substances et principes actifs récemment approuvés. Une véritable source d'optimisme que nous égrènerons tous les mois grâce à Josette Fournier, Claude Monneret et Jean-Marc Paris.

L'innovation avant tout

Ce numéro apporte aussi des témoignages qui mettent la chimie à l'honneur. Incarnés par des femmes et des hommes, jeunes chercheurs comme Sophie Tencé, émérite et disparu comme Raymond Maurel, chroniqueurs comme Pierre Avenas et Jean-Claude Bernier, militant des nomenclatures comme Claude Andrieux. Nous les remercions tous.

Enfin un dernier message : n'oubliez pas que le congrès mondial de la chimie, IUPAC 2019, aura lieu à Paris du 5 au 12 juillet prochain. Pour celles et ceux qui ne pourront pas s'y rendre, nous vous préparons un numéro spécial qui paraîtra en juillet.

Vive la chimie !

Patricia Pineau
Rédactrice en chef

[1] White K.E., Robbins C., Khan B., Freyman C., Science and engineering publication output trends: 2014 shows rise of developing country output while developed countries dominate highly cited publications, *NSF InfoBriefs*, oct. 2017, www.nsf.gov/statistics/2018/nsf18300/nsf18300.pdf

[2] Par exemple, le lectorat des journaux publiés par Wiley a crû en moyenne de 14 % dans le monde entre 2015 et 2016 (source Wiley).

Pays	2004	2014	Croissance annuelle moyenne (%)	Part mondiale en 2014 (%)
Total monde	1 272 362	2 290 294	6,1	100
États-Unis	336 194	431 623	2,5	18,8
Chine	110 388	395 588	13,6	17,3
Allemagne	72 177	107 747	4,1	4,7
Inde	28 752	106 574	14,0	4,7
Japon	95 999	103 793	0,8	4,5
Royaume-Uni	75 119	101 536	3,1	4,4
France	53 375	74 269	3,4	3,2
Italie	42 647	70 453	5,1	3,1
Corée du Sud	27 029	63 748	9,0	2,8
Canada	40 624	60 916	4,1	2,7
Espagne	30 977	56 604	6,2	2,5
Brésil	18 814	53 152	10,9	2,3
Australie	26 277	52 269	7,1	2,3
Russie	26 869	43 487	4,9	1,9
Iran	4 952	36 539	22,1	1,6

L'avenir de l'édition scientifique : ensemble des articles scientifiques et technologiques publiés entre 2004 et 2014, toutes disciplines confondues, par pays [1].

À propos de l'eau

L'eau est bien un composé chimique et H_2O est sans doute la plus célèbre des formules chimiques, qui n'a pourtant été établie qu'à la fin du XVIII^e siècle, grâce au génie de Lavoisier. Avant lui en effet et dès l'Antiquité, l'eau n'était pas un composé mais un élément. Pour Thalès de Milet (v. 625-547 av. J.-C.), c'est même l'élément premier, celui qui a engendré toutes les substances de l'univers. Puis pour Empédocle (v. 490-435 av. J.-C.), l'eau n'est plus que l'un des quatre éléments primordiaux, avec le feu, l'air et la terre, une conception qui restera en vigueur jusqu'à sa remise en cause par Lavoisier.



Icosaèdre de Platon pour représenter l'eau.

Ensuite, dans sa théorie des polyèdres, Platon (v. 427-347 av. J.-C.) associe l'eau à l'icosaèdre, formé de vingt (*eikosi* en grec) triangles équilatéraux : c'est le polyèdre régulier le plus proche d'une sphère, qui roule comme l'eau coule. Enfin pour Aristote (384-322 av. J.-C.), l'eau est celui des quatre éléments qui combine l'humide et le froid. Quant aux alchimistes, ils représentaient

les quatre éléments par des symboles basés sur le triangle équilatéral, celui de l'eau étant ce triangle pointant vers le bas (voir figure).

Venons-en au nom de l'eau, qui en grec ancien était *hudôr* (ὕδωρ), mais en latin *aqua*, visiblement d'une autre origine. Les noms de l'eau en Europe se rattachent en effet à plusieurs racines indo-européennes différentes, relatives à l'eau de différents points de vue.



Symbole de l'eau selon les alchimistes.

L'eau en tant qu'élément

La racine indo-européenne **wodōr* représente l'eau en général. S'y rattachent les noms de l'eau en grec ancien, *hudôr*, dans les langues germaniques (l'anglais *water*, l'allemand *Wasser*...), dans les langues celtiques (le gaélique *uisce*) et dans les langues slaves, presque partout sous la forme *voda*, comme en polonais ou en russe (водá).



Même si on prend le whisky sec, son nom vient de celui de l'eau...

Le comble, c'est qu'en grec moderne l'eau se dit *nero*, du grec *nearon hudôr*, « eau douce », du neutre de *nearos*, « nouveau, frais » : l'idée est que l'eau douce issue d'une source est nouvelle (cf. en anglais *fresh water*), pure par opposition à l'eau de mer.

On s'éloigne de l'eau pure avec l'*eau-de-vie*, qui serait une invention celtique car *whisky* vient du gaélique *uisce*, « eau », ou bien russe car *vodka* dérive de *voda*.

Enfin, on trouve en latin, à côté de *aqua*, un mot qui se rattache à la racine **wodōr*, *unda*, qui désigne l'eau agitée, les remous, les vagues. De là viennent en français le mot *onde*, désignant



Des ondes de nature étymologique.

l'eau en langage poétique ou littéraire, et des mots relatifs à l'eau : *ondée*, *inonder* (du latin *inundare*), *ondoyer* (avec l'eau baptismale), et aussi des mots abstraits issus du vocabulaire de l'eau comme *abonder*, *abondance* (du latin *abundare*, à l'origine « être riche en eau ») et *redondance* (du latin *redundare* à l'origine « déborder d'eau »). Mais on s'éloigne également de l'eau en ne considérant que ses vagues, sa houle, sa surface sinueuse, pour ne pas dire sinusoïdale, lorsqu'elle est agitée : le mot *onde* prend alors un sens général en physique, pour les ondes de toutes natures, par exemple sonores ou électromagnétiques. D'où aussi *onder*, *onduler*, *ondelette*...

L'eau courante des rivières et des fleuves

Le latin *aqua*, « eau », se rattache à une autre racine indo-européenne, **akwā-*, qui représente plus particulièrement l'eau courante, celle des cours d'eau. La consonne [k] du latin est renforcée dans le nom de l'eau en italien, *acqua*, et atténuée en espagnol, *agua*, mais en français l'évolution phonétique est plus radicale.

Le latin *aqua*, « eau », est devenu *egua*, puis *ewe*, prenant surtout dans l'ouest de la France la forme *eve*, qui subsiste dans le nom de l'*évier*, et plus largement la forme *eaue*, et enfin *eau*. Par ailleurs, dans le Midi, on employait le nom *aigue* (cf. le provençal *aigo*, « eau »), qui transparait dans le nom d'une *aiguière*, un vase à eau, ou dans celui de l'*aigue-marine*, de la couleur de l'eau de mer. La forme *aigue* se retrouve dans une multitude de toponymes comme *Aigues-Mortes*, *Aigues-Vives*, *Aiguebelle*... à côté des noms comme *Aix*, *Ax* qui viennent directement d'*aqua* (par son ablatif pluriel *aquis*).

Épilogue aqueux

Peu de chimie dans cet article, dira-t-on. Ce serait oublier l'importance de toutes sortes d'eaux en chimie, comme l'*eau de chaux*, l'*eau oxygénée*, l'*eau-forte*, l'*eau lourde*, l'*eau de Javel* ou la plus sympathique *eau de Cologne*, sans parler de l'*eau-de-vie*, déjà évoquée plus haut, une référence dont il ne faudrait pas abuser.

Pierre AVENAS*,
ex directeur de la R & D dans l'industrie chimique.

*pier.avenas@orange.fr

Des histoires belges...



Le 26 février dernier, mon ami Louis D., professeur émérite de l'Université de Liège, grand spécialiste des spectroscopies infrarouge et Raman avec lequel nous avons confronté il y a plus de quarante ans nos mesures sur les oxydes spinelles, et moi profitons du soleil printanier en terrasse. C'est alors qu'il me dit s'être passionné pour la météo depuis qu'il était « pensionné ». « Sais-tu, me dit-il, alors que radio et télé soulignaient les records de température en France, qu'ils oublient qu'à la même date, le 26 février 2018, vous frissonniez et que la neige revêtait la Provence et la Côte d'Azur ? Mon neveu « bénéficiait » hier à Montréal d'une température de - 17 °C après un hiver canadien des plus rigoureux et neigeux. »

Oui, lui répondis-je. Il est cependant vrai que la température globale de la Terre augmente régulièrement.

Oh, protesta-t-il, ne crois pas trop les médias ; alors qu'on se gèle au Canada et que les Australiens subissent la canicule, comment veux-tu définir une température globale ou moyenne au centième de degré, alors qu'elle n'est que la moyenne des températures mesurées par divers moyens au demi-degré près au moins ? Dans ma petite station météo à Ostende où j'ai une villa, je constate des variations de plus de dix degrés entre le matin et l'après-midi, et je suis pourtant en bordure de mer : comment définir une température moyenne ?

J'objectais alors que les météorologues et climatologues disposaient de milliers de données, de satellites et de calculateurs, avec des logiciels auxquels je faisais plutôt confiance.

Alors, reprit-il, je vais te raconter une histoire qui, bien qu'américaine, ressemble beaucoup à une histoire belge telle que vous les qualifiez, vous les Français.

En 1971, deux chercheurs du prestigieux Goddard Institute for Space Studies de la NASA, dont le jeune Stephen Schneider (qu'on retrouvera plus tard comme rapporteur au GIEC), publient dans *Science* un article remarqué qui conclut à un refroidissement probable de 3 à 5 °C d'ici 2100 [1]. Il faut se rappeler qu'à cette période, les climatologues s'intéressaient beaucoup aux aérosols et particules en suspension dans l'atmosphère, et plusieurs scientifiques américains, japonais et australiens publiaient à la même époque sur le sujet. En 1972, les actes d'un colloque intitulé « When will the present interglacial end? » sont aussi publiés dans *Science* et font état des préoccupations des climatologues [2] ; on y lit : « *Le refroidissement actuel qui a inversé la tendance des années 1940 est toujours à l'œuvre...* »

Plusieurs contributions sur les neiges permanentes, les glaces polaires près de l'Islande, la flore et les espèces migrant vers le sud, viennent étayer cette tendance. Une étude du très sérieux National Center for Atmospheric Research met en évidence que les températures légèrement supérieures constatées sur la première partie du XX^e siècle et dans la décennie des années 1940 ont été remplacées à partir de 1949 par une évolution qui les ramène à celles des décennies 1850-1900. Plusieurs scientifiques expriment alors des craintes que ces diminutions engendrent des événements climatiques extrêmes, l'année 1973 ayant battu des records en nombre de tornades aux États-Unis.

Se mettent alors sur les rangs les experts de la CIA qui, par référence aux chercheurs du groupe CLIMAP (Climate: Long range Investigation, Mapping, and Prediction) financé par la National Science Foundation (NSF), annoncent « un changement climatique global promettant faim et famines dans de nombreuses régions du monde par analogie aux calamités ayant frappé l'Europe du Nord pendant le petit âge glaciaire vers 1845 » [3]. Le Britannique John T. Houghton, qui présidera un des « working groups » des trois premiers rapports du GIEC [4] a écrit : « *La période froide des années 1960 à 1970 a alimenté la spéculation que le monde se dirigeait vers un âge glaciaire.* » La télévision et la presse s'en saisissent et dès 1975, ils doutent que les leaders politiques aient la volonté de prendre des mesures pour compenser ou alléger les conséquences de ce changement climatique : à quarante ans de distance, cela te rappelle-t-il quelques opinions d'actualité ? L'année 1983 a vu le paroxysme monter d'un cran avec la décision du président Reagan de lancer le programme IDS (initiative de défense stratégique), dit aussi « guerre des étoiles », qui réactive les modélisations sur « l'hiver nucléaire » où des nuages géants de poussière occasionneraient des températures négatives pendant des mois. Toute cette agitation climatique a entraîné à la fin des années 1970 et au début des années 1980 la création d'un comité et d'un plan national de recherche sur le climat financé par l'État fédéral avec l'Académie des sciences, la NSF et le NOAA (National Oceanic and Atmospheric Administration). Avoue qu'il est amusant que ce plan de recherche, qui aboutira à la création par l'ONU du groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (IPCC, Intergovernmental Panel on Climate Change) ou en français GIEC, a démarré sur les signes d'un refroidissement climatique !

Mais alors, comment le « global change » a changé de signe pour devenir le « global warning » ? lui demandais-je.

C'est la seconde histoire belge, enchaîne Louis. Nous sommes le 23 juin 1988 ; le sénateur démocrate Tim Wirth [5], avec l'appui d'un autre sénateur, Al Gore (qui sera vice-président de 1993 à 2001 sous la présidence de Bill Clinton), organise l'audition auprès de la commission sénatoriale d'un scientifique toujours respecté, James Hansen, qui a dirigé le Goddard Institute for Space Studies de la NASA jusqu'à sa retraite en 2014. Ils ont choisi le jour statistiquement le plus chaud à Washington et rendu la climatisation quasi inopérante dans la salle. Avec les caméras de télévision, la chaleur est intense, et James Hansen, tout en s'épongeant le front, fait un show convaincant auprès des sénateurs en bras de chemise de la commission :

- la Terre est plus chaude en 1988 qu'elle ne l'a jamais été ;
- les émissions de gaz à effet de serre sont responsables du réchauffement ;
- les simulations sur ordinateur montrent que la température globale va monter et que la probabilité de canicules ou de sécheresses comme en cet été 1988 va s'accroître.

Ce témoignage est relayé par la presse, et le *New York Times* va titrer « Le réchauffement climatique a commencé » : c'est un moment clé. Dans le mois qui suit, le GIEC est financé sous couvert de l'ONU ; la dynamique est lancée qui conduira le président Bush senior au sommet de la Terre à Rio en 1992. Al Gore sera vice-président des États-Unis en 1993. Il va créer en 2004 « Generation Investment Management », spécialisé dans les développements durables, qui draine des milliards de dollars. En 2006, il produit le documentaire *Une vérité qui dérange*, qui sera vu dans de nombreux pays et fera plus de cent millions de dollars de bénéfice.

Tu ne vas pas me dire que ces joyeux farceurs sont à l'origine de cette formidable croisade du « global warning » ?

D'abord, ce ne sont pas des farceurs, mais un très bon scientifique

et un politicien avisé. Mais les preuves scientifiques n'étant pas encore suffisamment nettes pour qu'on puisse affirmer que ce changement climatique n'est qu'un avatar de la variabilité naturelle, ils vont recevoir un coup de pouce décisif. Il est apporté en 1998 par un jeune docteur de l'Université du Massachusetts, Michael E. Mann, qui, avec deux co-auteurs publie dans *Nature* la reconstruction des températures globales depuis les années 1400 [6]. Cette reconstruction est faite à l'aide de « proxies » dans ce cas : l'examen de collections de cernes de troncs d'arbres dont les tailles sont jugées proportionnelles aux variations de températures. Il établit que les années récentes de la décennie 1990 ont été les plus chaudes depuis six cent ans. Avec une seconde publication en 1999 au *Geophysical Research Letters* [7], il publie la fameuse courbe en forme de crosse de hockey reproduite de nombreuses fois dans les rapports du GIEC et dans la presse internationale. Avec une échelle des températures bien choisie, elle a tout ce qu'il faut pour alarmer le monde médiatique et politique. Mann est promu auteur principal du chapitre paléoclimat du troisième rapport du GIEC, quasi scientifique américain de l'année en 2002, habitué des journaux et plateaux de télé, dans une stratégie de communication remarquable de l'Université du Massachusetts.

Mais assez vite, des climatologues (des jaloux ?) s'interrogent sur la signification de la courbe ; le mélange de données issues de « proxies » et de mesures thermométriques des cent-cinquante dernières années choque les spécialistes. Wallace Smith Broecker (prix Crafoord 2006, l'une des plus hautes distinctions scientifiques), qui est de plus à l'origine de l'expression « global warning », critique l'utilisation des anneaux de croissance des arbres pour l'évolution des températures à long terme et s'étonne que Mann n'utilise pas les très belles analyses issues des carottes glaciaires du Groenland qui montrent scientifiquement l'existence de températures élevées lors de l'optimum médiéval (1000 à 1400) et basses lors du petit âge glaciaire (1800-1850) [8].

S'en suit durant plusieurs années une bataille sanglante où les arguments de Mann et de ses supporters s'opposent à ceux de géophysiciens, climatologues ou mathématiciens (Steve McIntyre, Ross McKittrick, Hans von Storch, Tim Osborn, Phil Jones) [9]. Se greffe en 2009 l'« affaire de climategate » qui jette la suspicion sur le laboratoire CRU (Climate Research Unit) de l'Université britannique d'East Anglia où un hacker (probablement interne) dévoile des mails sans ambiguïtés sur les efforts faits pour négliger, cacher ou supprimer certaines données gênantes. Bien que le CRU et son directeur, Phil Jones, soient blanchis par l'Université, *Nature* et son éditeur publient deux mises au point et la courbe de la polémique disparaît des derniers rapports du GIEC. Ce qui est un peu dommage dans cette histoire, c'est que de bons scientifiques emportés par la passion de démontrer la thèse du réchauffement ont pu être accusés de tordre des données ou d'en ignorer volontairement certaines, alors que d'autres bons paléontologues ou historiens reconnus les utiliseront pour démontrer une autre interprétation. Toute cette saga s'est accompagnée d'écrits et de conférences, voire de pétitions, où l'anathème et la diabolisation de l'adversaire ont nuï à la vérité scientifique, si elle existe !

In fine, tu crois à ces augmentations de température et aux courbes montrant leur cause, c'est-à-dire les gaz à effet de serre et surtout le CO₂ ?

Qu'il y ait un réchauffement depuis la fin du XIX^e siècle, c'est incontestable ; que les émissions de CO₂ en soient responsables, c'est une question très délicate qui partage toujours le monde scientifique en deux camps qui s'opposent. Pour comprendre le sujet complexe de l'effet de serre, il faut se rappeler que dans l'atmosphère existent plusieurs molécules pouvant être excitées par le rayonnement infrarouge : la vapeur d'eau et le dioxyde de carbone

étant les principales. La vapeur d'eau a un spectre d'absorption entre les longueurs d'onde 4 à 8 μm et au-delà de 16 μm . Le CO_2 a un maximum d'absorptivité entre 5 et 15 μm . C'est le Suédois Arrhenius qui le premier, en 1896, a émis l'hypothèse des hausses de température dues au CO_2 dans l'atmosphère. Quelques années plus tard, Knut Ångström montre que l'absorptivité ne change plus au-delà d'une certaine valeur (200 ppm) [10] : c'est la saturation de l'absorption. Jusqu'ici, tout le monde est d'accord ; c'est après qu'on diverge. D'un côté, le modèle de Manabe-Strickler admet que malgré la saturation, les additions de CO_2 continuent à augmenter la température, car il y a déficit d'émission de la Terre vers l'espace suivant l'altitude. D'autres pensent que la saturation de l'absorption et son corollaire, celle de l'émissivité, ne peuvent entraîner de réchauffement par supplément de CO_2 . Une publication très claire de Jean-Louis Dufresne et Jacques Treiner explique très bien la différence entre l'effet de serre provoqué par l'augmentation de concentration de la vapeur d'eau dans la basse atmosphère et celui du CO_2 dans la troposphère en montrant l'existence d'un gradient vertical de l'altitude d'émission [11]. Ils développent l'argumentation par analogie à un modèle de serre à N vitres qui peut simuler, même imparfaitement, les échanges radiatifs entre les différentes couches de la troposphère. D'autres argumentent sur le fait qu'une molécule de CO_2 excitée retombe à l'état fondamental en émettant un photon de même longueur d'onde, et que le temps entre excitation et désexcitation est extrêmement court, comparé aux temps séparant les collisions entre molécules et donc aux effets de convection radiative [12]. Je pense que l'interprétation d'un système complexe à plusieurs gaz recevant un rayonnement qui va de l'ultraviolet au proche infrarouge pouvant être soumis à des rétroactions est très difficile.

Donc, tu ne tranches pas vraiment sur le rôle du dioxyde de carbone...

Non, mais ce qui pourrait me convaincre, ce sont les résultats expérimentaux. Les premiers sont les très beaux résultats des analyses isotopiques des microbulles d'air contenues dans des carottes de glace issues des forages au Groenland et en Antarctique [13]. Ils montrent qu'au cours des 700 000 dernières années, les anomalies de températures élevées et les teneurs en CO_2 ont été très voisines. Bien que ce soit difficile à voir, il semble que les augmentations de concentrations en CO_2 ont suivi celles des températures. Il y a donc ambiguïté à savoir si c'est la température qui entraîne les variations de CO_2 , ou si c'est l'augmentation de CO_2 qui entraîne la variation de température. En tant que chimiste et connaissant la forte variation des concentrations en acide carbonique dans l'eau entre 10 et 20 $^{\circ}\text{C}$, je pourrais pencher pour la première hypothèse. Les seconds sont issus des mesures de températures, hélas seulement depuis les années 1975, par les satellites UAH et RSS qui sont munis de nombreux capteurs à haute résolution (AVHRR) calés sur plusieurs longueurs d'ondes infrarouges, avec des algorithmes d'évaluation des émissivités permettant de connaître les températures de la surface des mers, du sol et des différentes altitudes de la troposphère. Les publications de John Christy de l'Université d'Alabama qui donnent ces mesures comparées à celles de ballons-sondes sont tout à fait instructives [14]. Tu peux même aller voir sur le site de l'Université les valeurs mensuelles de la température de basse atmosphère de la version 6 de l'UAH/MSU/AMSU des mesures satellitaires [15] ; elles montrent que depuis plus de trente ans, les températures s'écartent notablement des prévisions des divers modèles d'extrapolation faites par les experts du GIEC, plutôt plus basses, avec une augmentation moyenne de 0,12/0,11 $^{\circ}\text{C}$ par décennie, ce qui conduirait à environ 1 $^{\circ}\text{C}$ en 2100, à peu près comme au XX^e siècle.

Tu te rends compte alors que tu penches plutôt pour une variabilité naturelle du climat ?

Oui, peut-être accélérée ou peut-être pas par nos émissions de gaz à effet de serre, sans être manichéen comme certains collègues, mais en affirmant cela, je me rends compte que je suis en contradiction avec l'immense croyance d'une « vérité révélée » de centaines de milliers de politiques et de journalistes, de braves quidam et de jeunes qui ont bravement pétitionné ou généreusement marché sur les pavés, comme le faisaient leurs ancêtres en 1694 à Paris pour implorer Dieu et sainte Geneviève de faire cesser la canicule et la sécheresse [16]. « *Dat is water in een mand pompen* », comme on dit en Flandres⁽¹⁾. Ceci dit, en tant que scientifique et chimiste, je me dis que ce n'est pas la première fois qu'une erreur peut apporter de bons enseignements et de nouveaux comportements. Si on peut aller vers une industrie durable plus économe, soucieuse de l'environnement et de la pollution, si on peut économiser les ressources carbonées non renouvelables, voilà une bonne nouvelle pour la pétrochimie. Plutôt que de brûler les hydrocarbures, on pourra en faire des tissus, des plastiques, des cosmétiques, des médicaments, à nettement plus haute valeur ajoutée. La R & D en chimie sera indispensable pour les énergies décarbonées, les nouveaux réacteurs nucléaires, le rendement du photovoltaïque, les aimants des éoliennes et des moteurs électriques embarqués, le stockage électrochimique de l'électricité, la chimie de la biomasse. Évidemment, tout cela exigera des milliards d'investissements et augmentera nos factures d'énergie et de transport en sacrifiant notre niveau de vie, mais contribuera au business ; ce n'est ni Hansen ni Al Gore qui me contrediraient !

Arrêtons de dire des âneries. Il semble que les rives de l'Atlantique cet hiver ont été fraîches ; les huitres sont magnifiques et je ne sais pas si c'est le réchauffement climatique mais j'ai un blanc, superbe médaille d'or de la Coopérative de Ré. Allons goûter tout ça !

Jean-Claude Bernier

Avril 2019

(1) « C'est comme pomper de l'eau dans un panier percé ».

[1] Rasool S.I., Schneider S.H., Atmosphere carbon dioxide and aerosols: effects of large increases in global climate, *Science*, **1971**, 173, p. 138.

[2] Kukla G.J., Matthews R.K., When will the present interglacial end?, *Science*, **1972**, 178, p. 190.

[3] Study of climatological research as it pertains to intelligence problems, CIA reports, **1974**.

[4] *Britannica Book of the year 1975: events of 1974*, Encyclopædia Britannica, William Benton, **1975**.

[5] Voir l'interview de Timothy Wirth, *Frontline, Hot politics*, avril **2007**, www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/hotpolitics/interviews/wirth.html

[6] Mann M.E., Bradley R.S., Hughes M., Global-scale temperature patterns and climate forcing over the past six centuries, *Nature*, **1998**, 392, p. 779.

[7] Mann M.E., Bradley R.S., Hughes M., Northern hemisphere temperatures during the past millennium: inferences, uncertainties, and limitations, *Geophys. Res. Lett.*, **1999**, 26, p. 759.

[8] Broecker W., Was the medieval warm period global?, *Science*, **2001**, 291, p. 1497.

[9] Pour se faire une idée de la bataille de chiffonniers : Hockey stick controversy, https://en.wikipedia.org/wiki/Hockey_stick_controversy

[10] Ångström K., Über die Bedeutung des Wasserdampfes und der Kohlensäure bei der Absorption der Erdatmosphäre, *Annalen Phys.*, **1900**, 308, p. 720.

[11] Dufresne J.-L., Treiner J., L'effet de serre atmosphérique : plus subtil qu'on ne le croit !, *La Météorologie*, **2011**, 72, p. 31.

[12] Bonnamy J.-M., *Réchauffement climatique : le pavé dans la mare !*, L'Harmattan, **2018**.

[13] Jouzel J., Debroise A., *Le défi climatique - Objectif : 2 $^{\circ}\text{C}$!*, Dunod, **2014**.

[14] Testimony of John R. Christy, figure 1 (p. 2), U.S. House Committee on Science, Space & Technology, **2016**, <https://docs.house.gov/meetings/SY/SY00/20160202/104399/HHRG-114-SY00-Wstate-ChristyJ-20160202.pdf>

[15] Spencer R., Global temperature UAH version 6, **2019**, www.drroyspencer.com/2019/02/uah-global-temperature-update-for-january-2019-0-37-deg-c

[16] Garnier E., Fluctuations climatiques extrêmes et sociétés au cours du dernier millénaire, in *Chimie et changement climatique*, M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier, P. Rigny (coord.), EDP Sciences, **2016**, p. 67-84.

Un maître, professeur et chercheur de la catalyse



Raymond Maurel (au centre) au cours de « Heterogeneous catalysis and fine chemicals » en 1990 à Poitiers.

Au cours de la seconde moitié du XX^e siècle, la structuration de la recherche académique dans le domaine de la catalyse hétérogène a progressé rapidement pour donner à cette discipline un positionnement scientifique partout reconnu, en interaction puissante avec un monde industriel qui se développait fortement.

Bien évidemment, l'École Lyonnaise initiée par Marcel Prettre et son équipe avait conduit à la création en 1958 de l'Institut de Recherche sur la Catalyse (IRC), grâce à une implication forte du CNRS. Et cependant, au cours de cette même période, deux normaliens – Raymond Maurel en 1951 et François Gault, associés plus tard à Michel Blanchard venant de l'ENSCL, tous trois inspirés dans le sillage de Jean Eugène Germain – avaient constitué à l'ENS puis à Lille un groupe fort de recherche, délibérément dédié à l'étude et au développement de la catalyse (surtout hétérogène) appliquée à la chimie organique.

Le LACCO

En 1959, Raymond Maurel soutenait sa thèse de doctorat en sciences puis décidait de partir pour Poitiers en 1965. Il y sera rejoint en 1967 par Michel Blanchard, et créera alors un laboratoire dit de « catalyse en chimie organique » (LACCO) qui sera associé au CNRS au début des années 1970. On peut dire qu'à cette époque, la « chimie poitevine universitaire » a été dynamisée par le développement de ce LACCO dont la qualité et le rayonnement se sont vite manifestés tant dans le domaine de la formation que dans celui de la recherche

scientifique, non seulement fondamentale mais aussi appliquée car menée en étroite collaboration avec les chercheurs des grands industriels nationaux (Elf-Aquitaine, Rhône-Poulenc, Renault automobiles, Roquette...). Dans le LACCO comme à Lille auparavant, Raymond Maurel a toujours cherché à démontrer que l'approche complexe « chimique », « cinétique » et « mécanistique » de la réaction catalytique était une priorité. Elle permettait, avec le concours des spécialistes de la physique des surfaces, de comprendre et d'améliorer significativement les performances des procédés en associant compréhension des mécanismes réactionnels, cinétique des réactions et nature des sites actifs. Si initialement, les applications concernaient le raffinage pétrolier, la pétrochimie, le gaz naturel, les domaines de l'énergie, de la dépollution mais aussi de la chimie fine (thiochimie notamment), on ne peut que constater que toutes ces méthodologies sont restées des outils indispensables pour mener encore actuellement des programmes de recherche innovants, destinés aujourd'hui à la valorisation des ressources renouvelables.

Dynamiser les rapprochements

En 1980, Raymond Maurel a quitté Poitiers pour prendre en charge la direction du département de chimie du CNRS, poste qu'il occupera jusqu'en 1984 et auquel il se consacra sans relâche, soucieux comme toujours de comprendre et dynamiser toutes les disciplines représentées dans ce vaste département et de développer dans chacune d'entre elles le plus haut niveau d'excellence possible. Au cours de cette période de quatre années seulement, on retiendra quelques actions marquantes. Par exemple, la création du PIRSEM, des clubs CRIN favorisant les relations entre les milieux scientifiques et industriels, d'un club Catalyse (depuis 1968, il n'existait en effet que le Groupe d'étude de la catalyse (GeCat) à l'origine duquel se trouvait Raymond Maurel assisté de L. Sajus (IFP Paris), R. Gauguin (Pechiney) et P. Trambouze (IFP Solaize).

Dans ce même esprit, le professeur Maurel a toujours encouragé et quelquefois créé des programmes thématiques à grand enjeu, souvent énergétique, motivé par l'impact qu'ont eu les chocs pétroliers subis par nos pays dans les années 1970-80. C'était par exemple le cas du programme national sur l'hydrotraitement des produits lourds du pétrole (en liaison avec le pilote ASVAHL), mais aussi du programme Actane, ainsi que du thème sur les microémulsions.

C'est en 1984 que Raymond Maurel a accepté – avec beaucoup d'émotion devant le Comité National – de devenir directeur de l'Institut de Recherches sur la Catalyse à Villeurbanne, réunissant ainsi par sa personne une synthèse des deux

Écoles originelles françaises de recherche en catalyse hétérogène (celle de Prettre et celle de son maître Germain). Un IRC dont il héritait et au sein duquel son influence sur l'évolution de ce laboratoire propre du CNRS a été particulièrement stimulante.

On peut dire que pendant toute sa carrière, Raymond Maurel a milité pour le rapprochement de deux communautés scientifiques : celle des laboratoires de recherche académique et celle des centres de recherche industriels. Très rapidement nommé conseiller scientifique à la SNPA, il est resté longtemps impliqué dans des programmes de recherche souvent très originaux, menés notamment en thiochimie à Lacq, puis conseiller pour l'ensemble du groupe Elf-Aquitaine au sein duquel il jouait un rôle éminent auprès des Directions Recherches Raffinage et Chimie, couvrant ainsi des activités allant depuis l'amont pétrolier jusqu'à des chimies fines ou de spécialités. Quand il a pris des responsabilités nationales au sein du CNRS, il a élargi ses relations avec le monde industriel, construisant ainsi un véritable réseau dense de relations avec des décideurs industriels. Il justifiait cette politique en disant souvent que « *nul mieux qu'un industriel ne pouvait pointer du doigt de vraies questions de recherche* » et concluait en citant l'industrie comme un générateur de programmes de recherche.

Un génie catalyseur, universel

À partir des années 1980, le mode initial de relations par contrats bilatéraux s'est généralisé et il est devenu possible de réfléchir et de créer ce qui a été nommé « unités mixtes CNRS-Industrie ». C'est précisément dans ces conditions que Raymond Maurel, immergé dans le « milieu catalytique lyonnais », est devenu conscient que la recherche en catalyse hétérogène devait gagner en performances en associant dans la réflexion l'acte catalytique proprement dit – le fonctionnement du réacteur dans lequel le catalyseur travaille –, allant même jusqu'à étudier l'art consistant à préparer ce dernier. C'est donc cette prise de conscience qui l'a amené à créer à Lyon trois unités mixtes dites de « génie catalytique » associant des chercheurs catalyistes académiques, leurs homologues industriels et des doctorants, chacun de ces trois groupes travaillant dans les centres de recherche de Elf, Rhône-Poulenc et

IFP respectivement. Une telle expérimentation a duré le temps de deux contrats de quatre ans et a finalement abouti à la création du LGPC (Laboratoire de Génie des Procédés Catalytiques) logé actuellement au sein de l'ESCPe et associé au CNRS. Au début des années 1950 et dans le domaine particulier de la catalyse dédiée à la pétrochimie et à l'énergie, les échanges internationaux étaient focalisés sur les pays occidentaux (États-Unis, Royaume-Uni). Avec le développement et la reconnaissance de la catalyse française au cours des années suivantes, de nombreuses actions bilatérales avec des pays européens, des pays d'Amérique latine, l'URSS, les pays du Maghreb, ont été créées ou amplifiées. Le LACCO à Poitiers sous la direction du professeur Maurel a largement contribué à ces collaborations et à la tenue de colloques bilatéraux dans le domaine de la catalyse.

Passionné de chimie... et de vie

D'aucuns diront que toutes ces actions ont été menées avec une froide assurance. On devrait d'abord compléter cette phrase par le mot passion, car Raymond Maurel était passionné pour tout ce qu'il entreprenait. Et c'est vrai que certaines réunions de travail et discussions de congrès pouvaient être assez animées et pas toujours confortables en raison de son esprit vif et toujours clairvoyant.

En réalité, l'exigence de rigueur qu'il demandait à tous ses proches collaborateurs et qui était reconnue de tous a fortement contribué à la reconnaissance scientifique de ses analyses et de son équipe, voire de l'ensemble de la chimie française. La recherche de l'excellence était l'une de ses priorités, que dire de plus !

Aveyronnais de toujours, Toulousain de lycée, Poitevin d'adoption, Raymond Maurel était très proche des préoccupations sociétales, environnementales, donc humaines... Ce pouvait être là aussi des discussions animées et argumentées..., mais quel plaisir de finir une réunion de comité ou de séminaire avec la joie de parler de choses très simples, tout en dégustant (pour finir) quelques spécialités d'un producteur de fromage rare ou d'un assemblage pas banal de certains cépages..., sans oublier les écrevisses.

**Joël BARRAULT, Jacques BARBIER
et Jacques BOUSQUET**



Vous pouvez le dire en français...

Une nouvelle liste de termes sur les nanomatériaux et les machines moléculaires

L' *Actualité Chimique* publie régulièrement les listes préparées par le Collège d'experts en terminologie et néologie de la chimie et des matériaux à l'intérieur du dispositif d'enrichissement de la langue française [1].

Une nouvelle liste a été publiée au *Journal Officiel* le 22 mars 2019 [2]. Elle concerne des termes de domaines particulièrement importants aujourd'hui : les nanomatériaux et les machines moléculaires. Y figurent plusieurs termes du domaine des machines moléculaires, résultant des travaux de Jean-Pierre Sauvage, prix Nobel de chimie en 2016.

Ces nouveaux termes ont été ajoutés à la base de données FranceTerme [3].

Claude Andrieux*,

président du Collège d'experts de terminologie et de néologie de la chimie et des matériaux

* claud.andrieux@univ-paris-diderot.fr

[1] Andrieux C., *Vous pouvez le dire en français...* : une nouvelle liste de termes généraux de la chimie, *L'Act. Chim.*, **2018**, 429, p. 14.

[2] www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038258514

[3] www.culture.fr/franceterme

Vocabulaire de la chimie et des matériaux : liste de termes, expressions et définitions adoptés (NOR: CTNR1907300K)

Termes et définitions

- cage moléculaire

Domaine : Chimie.

Définition : Arrangement d'entités moléculaires liées de façon à définir un espace clos pouvant contenir un atome, un ion ou une petite molécule.

Note : On trouve aussi, dans le langage professionnel, le terme « capsule moléculaire ».

Équivalent étranger : molecular cage.

- caténane, n.m.

Domaine : Chimie.

Définition : Assemblage moléculaire constitué de macrocycles engagés les uns dans les autres à la manière des maillons d'une chaîne.

Note :

1. Un caténane constitué de n macrocycles est noté « [n]caténane ».

2. Les macrocycles d'un caténane ne peuvent être séparés que par coupure d'une liaison covalente.

Voir aussi : liaison covalente, macrocycle.

Équivalent étranger : catenane.

- graphène, n.m.

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Variété allotropique du carbone, qui se présente sous la forme d'un feuillet constitué d'un pavage hexagonal régulier d'atomes de carbone.

Note :

1. Un feuillet de graphène est un nanoobjet.

2. Un feuillet de graphène est un système conjugué.

3. L'extension du terme « graphène » à un empilement de quelques feuillets de graphène est à proscrire.

Voir aussi : conjugaison, graphite, nanoobjet.

Équivalent étranger : graphene.

- graphite, n.m.

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Variété allotropique du carbone, qui se présente sous la forme d'un empilement d'un grand nombre de feuillets de graphène.

Voir aussi : graphène.

Équivalent étranger : graphite.

- machine moléculaire

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Nanoobjet que sa composition chimique rend sensible à un stimulus externe déclenchant des mouvements.

Note :

1. Des machines moléculaires peuvent être construites à partir de caténanes ou de rotaxanes.

2. Les stimulus les plus utilisés sont la lumière, un courant électrique, un réactif chimique ou un changement de température.

3. On trouve aussi, dans l'usage, le terme « nanomachine ».

Voir aussi : caténane, muscle moléculaire, nanoobjet, rotaxane.

Équivalent étranger : molecular machine.

- macrocycle, n.m.

Domaine : Chimie.

Définition : Longue chaîne fermée d'atomes liés entre eux par des liaisons covalentes ou des liaisons de coordination ; par extension, molécule qui contient une telle chaîne.

Note : Les composés en couronne sont des macrocycles.

Voir aussi : composé en couronne, liaison covalente, liaison de coordination.

Équivalent étranger : macrocycle, molecular ring.

Attention : Cette publication annule et remplace celle du *Journal Officiel* du 1^{er} mars 2002.

- matériau nanocomposite

Forme abrégée : **nanocomposite**, n.m.

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Matériau nanostructuré composé de plusieurs phases dont une au moins présente des éléments structuraux de dimension nanométrique.

Note : Les os des vertébrés ainsi que les polymères renforcés par des nanotubes de carbone sont des exemples de matériaux nanocomposites.

Voir aussi : matériau nanostructuré, nanotube.

Équivalent étranger : nanocomposite (n. ou adj.).

- **matériau nanoporeux**

Forme abrégée : **nanoporeux**, n.m.

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Matériau nanostructuré qui présente des pores de dimension nanométrique.

Note : Certaines zéolithes, utilisées dans la séparation des gaz, sont des exemples de matériaux nanoporeux.

Voir aussi : matériau nanostructuré.

Équivalent étranger : nanoporous.

- **matériau nanostructuré**

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Nanomatériau dont certains éléments structuraux sont de dimension nanométrique.

Note :

1. Les éléments structuraux d'un matériau nanostructuré sont, par exemple, des pores, des feuilletés ou des fibres.

2. Les nanocomposites et les nanoporeux sont des exemples de matériaux nanostructurés.

Voir aussi : matériau nanocomposite, matériau nanoporeux, nanomatériau.

Équivalent étranger : nanostructured material.

- **muscle moléculaire**

Domaine : Chimie.

Définition : Machine moléculaire capable de se contracter ou de s'étirer sous l'action d'un stimulus externe.

Voir aussi : machine moléculaire.

Équivalent étranger : molecular muscle.

- **nanocapsule**, n.f.

Domaine : Matériaux-Chimie/Chimie pharmaceutique.

Définition : Nanoparticule qui présente une cavité destinée à contenir une substance chimique ou biochimique, libérée ensuite au niveau d'une cible.

Note : Les nanocapsules sont utilisées principalement pour le ciblage pharmacologique.

Voir aussi : ciblage pharmacologique, nanoparticule.

Équivalent étranger : nanocapsule.

- **nanomatériau**, n.m.

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Matériau dont tous les constituants ou certains éléments structuraux sont de dimension nanométrique.

Note : Les nanomatériaux sont soit des matériaux entièrement constitués de nanoobjets, soit des matériaux nanostructurés.

Voir aussi : matériau nanostructuré, nanoobjet.

Équivalent étranger : nanomaterial.

- **nanomatériau hybride minéral-organique**

Forme abrégée : **matériau hybride minéral-organique**.

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Matériau nanocomposite constitué d'au moins une phase minérale et une phase organique.

Note :

1. Les os des vertébrés ainsi que les caoutchoucs renforcés par des nanoparticules de silice, qui sont utilisés dans les pneumatiques, sont des exemples de nanomatériaux hybrides minéraux-organiques.

2. On trouve aussi le terme « matériau hybride organo-minéral ».

Voir aussi : matériau nanocomposite, nanoparticule.

Équivalent étranger : organic-inorganic hybrid material.

- **nanooobjet**, n.m.

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Assemblage d'atomes ou de molécules, dont au moins une dimension externe est nanométrique.

Note :

1. Les nanoobjets sont les constituants de certains nanomatériaux.

2. Les nanotubes, les nanoparticules et les machines moléculaires sont des exemples de nanoobjets.

Voir aussi : machine moléculaire, nanomatériau, nanoparticule, nanotube.

Équivalent étranger : nano-object.

- **nanoparticule**, n.f.

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Nanoobjet dont toutes les dimensions externes sont nanométriques.

Note :

1. Les nanocapsules sont des nanoparticules.

2. Les nanoparticules d'argent sont utilisées pour leurs propriétés bactéricides dans certains textiles.

Voir aussi : nanocapsule, nanomatériau, nanoobjet.

Équivalent étranger : nanoparticle.

- **nanotube**, n.m.

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Nanoobjet tubulaire dont le diamètre est de dimension nanométrique.

Note :

1. La paroi d'un nanotube est constituée soit d'une couche monomoléculaire, soit de plusieurs couches monomoléculaires cylindriques coaxiales.

2. Les nanotubes de carbone présentent une résistance mécanique très élevée.

Voir aussi : couche monomoléculaire, nanomatériau, nanoobjet.

Équivalent étranger : nanotube.

- **rotaxane**, n.m.

Domaine : Chimie.

Définition : Assemblage constitué d'au moins un macrocycle et d'une entité moléculaire en forme d'haltère qui le traverse, sans lui être liée de façon covalente, et qui ne peut s'en dégager en raison de la forme et de la dimension de ses extrémités.

Note : L'entité moléculaire peut tourner et glisser à l'intérieur du macrocycle.

Voir aussi : entité moléculaire, liaison covalente, macrocycle.

Équivalent étranger : rotaxane.

Table d'équivalence

A - Termes étrangers		
TERME ÉTRANGER (1)	DOMAINE/SOUS-DOMAINE	ÉQUIVALENT FRANÇAIS (2)
catenane	Chimie	caténane , n.m.
graphene	Chimie-Matériaux	graphène , n.m.
graphite	Chimie-Matériaux	graphite , n.m.
macrocycle, molecular ring	Chimie	macrocycle , n.m.
molecular cage	Chimie	 cage moléculaire
molecular machine	Chimie-Matériaux	 machine moléculaire
molecular muscle	Chimie	 muscle moléculaire
molecular ring, macrocycle	Chimie	macrocycle , n.m.
nanocapsule	Matériaux-Chimie/Chimie pharmaceutique	nanocapsule , n.f.
nanocomposite (n. ou adj.)	Chimie-Matériaux	matériau nanocomposite, nanocomposite , n.m.
nanomaterial	Chimie-Matériaux	nanomatériau , n.m.
nano-object	Chimie-Matériaux	nanoobjet , n.m.
nanoparticle	Chimie-Matériaux	nanoparticule , n.f.
nanoporous	Chimie-Matériaux	matériau nanoporeux, nanoporeux , n.m.
nanostructured material	Chimie-Matériaux	matériau nanostructuré
nanotube	Chimie-Matériaux	nanotube , n.m.
organic-inorganic hybrid material	Chimie-Matériaux	nanomatériau hybride minéral-organique, matériau hybride minéral-organique
rotaxane	Chimie	rotaxane , n.m.
B - Termes français		
TERME FRANÇAIS (2)	DOMAINE/SOUS-DOMAINE	ÉQUIVALENT ÉTRANGER (1)
 cage moléculaire	Chimie	molecular cage
caténane , n.m.	Chimie	catenane
graphène , n.m.	Chimie-Matériaux	graphene
graphite , n.m.	Chimie-Matériaux	graphite
 machine moléculaire	Chimie-Matériaux	molecular machine
macrocycle , n.m.	Chimie	macrocycle, molecular ring
matériau hybride minéral-organique, nanomatériau hybride minéral-organique	Chimie-Matériaux	organic-inorganic hybrid material
matériau nanocomposite, nanocomposite , n.m.	Chimie-Matériaux	nanocomposite (n. ou adj.)
matériau nanoporeux, nanoporeux , n.m.	Chimie-Matériaux	nanoporous
matériau nanostructuré	Chimie-Matériaux	nanostructured material
 muscle moléculaire	Chimie	molecular muscle
nanocapsule , n.f.	Matériaux-Chimie/Chimie pharmaceutique	nanocapsule
nanocomposite , n.m., matériau nanocomposite	Chimie-Matériaux	nanocomposite (n. ou adj.)
nanomatériau , n.m.	Chimie-Matériaux	nanomaterial
nanomatériau hybride minéral-organique, matériau hybride minéral-organique	Chimie-Matériaux	organic-inorganic hybrid material
nanoobjet , n.m.	Chimie-Matériaux	nano-object
nanoparticule , n.f.	Chimie-Matériaux	nanoparticle
nanoporeux , n.m., matériau nanoporeux	Chimie-Matériaux	nanoporous
nanotube , n.m.	Chimie-Matériaux	nanotube
rotaxane , n.m.	Chimie	rotaxane
(1) Il s'agit de termes anglais, sauf mention contraire.		
(2) Les termes en caractères gras se trouvent dans la partie « Termes et définitions ».		

Quelles réponses aux menaces chimiques, biologiques et radiobiologiques ?

Abstract What responses to chemical, biological and radiobiological threats?

From the early 21st century, terrorism has become a durable fact and CBRNE threat is now regularly used or seen as a challenge for democratic states. National and international programs have been identified to cope with toxic agent detection, protection/damage mitigation as well as environmental depollution following attack. In this domain civil-military research is a French expertise and asset mainly based on interdisciplinary translational research highly valuable in the context of NATO involvement in civilian crisis management. CBRNE « research and innovation » is a French initiative to gather every two years international experts, responders in the field and industrialists. The third edition will take place in Nantes from 20 to 23 May 2019.

Keywords Terrorism, CBRNE, civil-military research, NATO.

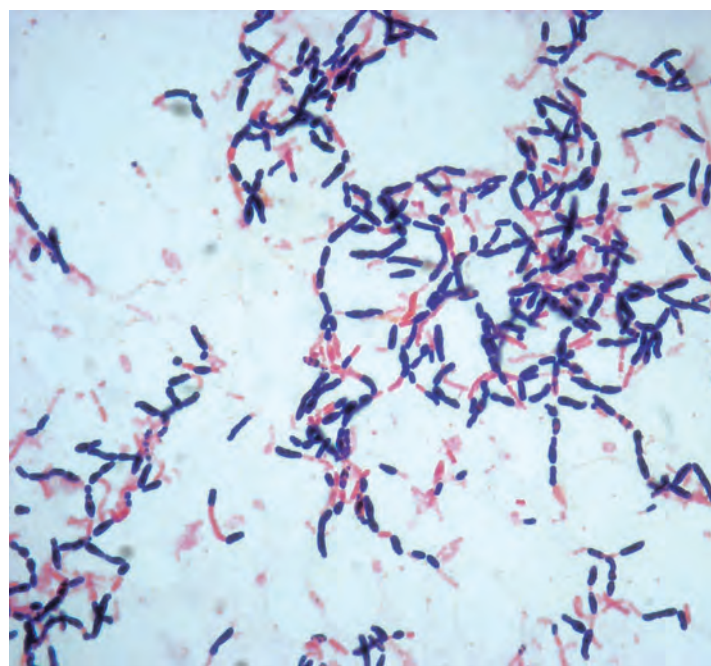
Mots-clés Terrorisme, NRBC-E, recherche civilo-militaire, OTAN.

Le fait terroriste devenu omniprésent à l'orée du XXI^e siècle s'inscrit désormais dans la durée. Le terrorisme NRBC-E – nucléaire, radiologique, biologique, chimique et explosif – teste désormais la résilience nationale des sociétés démocratiques. Face à cette menace, les États ont réagi en procédant à la mise en place de programmes nationaux et internationaux pour la détection des agents, la protection et le traitement des victimes, ainsi que pour la gestion des environnements pollués après attaque. La recherche civilo-militaire interdisciplinaire et transversale représente un pôle d'excellence nationale à valoriser dans un contexte européen marqué par une préoccupation croissante de l'OTAN vis-à-vis de la gestion des crises affectant les populations civiles.

Dans leur article paru en 2015 dans *Biofutur* [1], Gillet et Bossuet ont rappelé l'histoire de la mise en place des programmes nationaux de recherche dans le domaine du NRBC-E⁽¹⁾. Sous l'égide du Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale (SGDSN), et en liaison avec la direction générale de l'armement (DGA), le programme interministériel NRBC est lancé en 2005 pour doter l'État de moyens de lutte contre les risques émergents dans les domaines du nucléaire, du radiologique, du biologique et du chimique. Les risques explosifs ont été rajoutés au programme dès 2008 mais ne seront pas abordés dans ce dossier de *L'Actualité Chimique*.

Dans ce contexte, l'attaque au neurotoxique Novitchok perpétrée en 2018 au Royaume-Uni [2] nous rappelle que la menace NRBC – étatique ou non – représente désormais une réalité sur le sol européen et qu'elle se prête, au-delà de son efficacité médiatique, à des stratégies de manipulation des opinions publiques. La perspective d'une utilisation des toxiques, notamment chimiques, n'est plus restreinte aux conflits dits périphériques tel le théâtre syrien ; elle s'élargit. La découverte de tutoriels de fabrication d'explosifs en France et d'un laboratoire de production de ricine en Allemagne en 2018 montre qu'en dépit de son caractère encore artisanal, la menace biologique suit la même tendance [3].

Désormais, maintenant qu'un ancrage terroriste simple constitue un fait acquis, la menace NRBC s'immisce au sein du concept de guerre asymétrique/hybride [4]. Dans un tel



Bacillus anthracis. © IRBA.

contexte d'instabilité entretenue, la résilience des nations au risque NRBC constitue un enjeu majeur et représente un pilier de la défense des pays occidentaux, justifiant une perception accrue par les pays membres de l'alliance atlantique (OTAN). C'est la raison pour laquelle s'est récemment déroulé en Norvège un exercice majeur intégrant des scénarios d'agressions complexes où la coordination NRBC civilo-militaire des participants et de la nation hôte a été mise à l'épreuve [5].

Au niveau national, une collaboration active entre les différents acteurs institutionnels – tout particulièrement les organismes de recherche tels que l'IRBA (Institut de recherche biomédicale des armées) pour le SSA (Service de santé des armées) et le CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) –, les industriels de la défense orchestrés par la DGA (Direction générale de l'armement) et les acteurs de terrain, notamment des SDIS (Services départementaux d'incendie et de secours)⁽²⁾, a été initiée et mise en œuvre depuis une dizaine d'années. Elle a déjà permis l'établissement de partenariats fructueux.

Ainsi le SSA, au sein du ministère des Armées, joue un rôle crucial dans la réponse au risque NRBC : prise en charge initiale de toutes les victimes d'un acte terroriste à travers ses médecins déployés au sein de la Brigade des sapeurs-pompiers de Paris et des sapeurs-pompiers de Marseille ; services spécialisés tel le service de protection radiologique des armées, partie prenante des équipes déployées au Japon lors de la catastrophe de Fukushima ; chaîne des antidotes et pharmacie centrale des armées ; équipes de prises en charge radiologiques des Centres de traitements pour blessés radiocontaminés ; « trauma center » de l'hôpital Percy à Clamart ; expertise et recherche grâce aux départements spécifiquement dédiés de l'IRBA.

De son côté, le CEA est en charge du pilotage du programme interministériel de R & D NRBC-E. Les recherches menées par une centaine de chercheurs, ingénieurs et techniciens visent une meilleure connaissance des risques actuels et émergents, ainsi qu'au développement de technologies innovantes commercialisables et utilisables sur le terrain par les unités primo-intervenantes ou en laboratoires spécialisés. La pluridisciplinarité est à l'œuvre au sein du programme puisque les interfaces entre chimie/biologie/physique/informatique sont sollicitées en permanence. Le contact avec les primo-intervenants permet de proposer des technologies opérationnelles sur le terrain, déployables dans le réseau industriel du domaine. Le programme interministériel a fait l'objet d'un article détaillé [6].

Le dossier publié ici est essentiellement consacré aux résultats des travaux des équipes françaises. Il présente une sélection des avancées récentes issues de partenariats entre le CEA et l'IRBA dans les domaines de la détection-identification, de la protection-décontamination et des contre-mesures médicales.

Dans le domaine nucléaire et radiologique (domaine NR), les « bombes sales » contaminantes et les sources de forte activité dissimulées représentent les menaces principales identifiées et les enjeux actuels de la gestion d'un afflux de victimes irradiées portent sur la mise à disposition d'une nouvelle génération d'outils de triage, notamment au sein des structures hospitalières (triage secondaire ; voir l'article de Port *et coll.*). Les recherches se poursuivent également tant pour optimiser l'efficacité des approches actuelles de décorporation (Van der Meeren et Le Gallic) que pour la diffusion de la thérapie cellulaire réparatrice des dommages radio-induits (François *et coll.*).

En ce qui concerne la chimie (domaine C), la physiopathologie des intoxications à l'ypérite constitue un axe de recherche prioritaire (Piérard *et coll.*). Ceci est étonnant compte tenu de l'ancienneté de l'agent vulnérant, mais apparaît justifié par une utilisation sur le terrain toujours d'actualité. La gestion de la décontamination des agents toxiques chimiques en général reste difficile et des approches novatrices doivent être proposées (Bolzinger *et coll.*), le volet décontamination d'agents biologiques étant étudié par ailleurs (Gas *et coll.*). Enfin, de nouveaux moyens d'identification de terrain, plus spécifiques, sont en cours de développement.

La mise au point de contre-mesures médicales adaptées reste également un challenge comme le démontre la récente utilisation au Royaume-Uni d'agents neurotoxiques qui nécessite la poursuite des efforts de recherche dans ce domaine (Dorandeu *et coll.*).

Pour la biologie (domaine B), le risque infectieux naturel et le risque provoqué s'interpénètrent et doivent être abordés comme constituant une seule menace. La précocité du diagnostic, par exemple pour le bacille du charbon (Rougeaux *et coll.*), et la caractérisation précise de l'agent en cause et de son potentiel de virulence sont cruciales pour prévenir et gérer les crises potentielles (Neulat-Ripoli et Armengaud).

Au vu de ces études, il apparaît clairement que l'établissement de relations pérennes et un décloisonnement accru entre les différents segments que représentent acteurs de terrain, chercheurs et industriels de la défense sont plus que jamais nécessaires pour faciliter la levée des freins à l'innovation. Amener l'excellence scientifique aux acteurs de terrains et aux industriels du secteur, sensibiliser les scientifiques aux défis quotidiens que ceux-ci doivent relever, tel est le projet poursuivi depuis 2015 par la conférence internationale « CBRNE Research & Innovation » dont la troisième édition se déroulera à Nantes du 20 au 23 mai⁽³⁾.

Notes et références

(1) NRBC-E : programme interministériel de recherche et développement contre les risques nucléaire, radiologique, biologique, chimique et explosifs.

(2) En France, les SDIS (service départemental d'incendie et de secours) sont des établissements publics à caractère administratif dotés d'une assemblée délibérante gérant les sapeurs-pompiers au niveau d'un département. Chaque SDIS est désigné en lui ajoutant le numéro de son département.

(3) <https://cbrneconference.fr>

[1] Gillet D., Bossuet C., Dix années de recherche française en biodéfense, *Biofutur*, 2015, 363, p. 26.

[2] Déclaration commune entre les dirigeants français, allemand, américain, canadien et britannique, sept. 2018, www.elysee.fr/emmanuel-macron/2018/09/06/declaration-commune-entre-les-dirigeants-francais-allemand-americain-canadien-et-britannique

[3] Conduite à tenir lors d'un événement biologique ou chimique - Fiche pratique à destination des responsables de sécurité et de sûreté des établissements recevant du public, 2018, www.ain.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_vigipirate_evenement_biologique_ou_chimique.pdf

[4] Metz S., Mariën-Casey C. (trad.), La guerre asymétrique et l'avenir de l'Occident, Politique étrangère, 2003, 68, p. 25, www.persee.fr/doc/polit_0032-342x_2003_num_68_1_1177

[5] TRIDENT JUNCTURE 2018 : exercice NRBC pour le 2^e régiment de Dragons, www.defense.gouv.fr/operations/otan/actualites-otan/trident-juncture-2018-exercice-nrbc-pour-le-2e-regiment-de-dragons

[6] Bossuet C., Le programme interministériel R & D NRBC-E, *Biofutur*, 2017, 384, p. 30.

Michel DROUET,

chef du département « Effets biologiques des rayonnements », Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA).

Marie-Thérèse MÉNAGER,

direction de la recherche fondamentale, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA).

* Courriels : michel1.drouet@intradef.gouv.fr ;
marie-therese.menager@cea.fr

Triage tools to cope with radiological or nuclear event

Abstract In the case of radiological or nuclear events (RN), radiation exposed individuals might require either early intensive therapy, early radionuclide decorporation treatment or psychological support. It is also important to identify individuals who got no exposure. The sorting of and allocation of treatment to patients (triage) in large scale RN scenarios is challenging. This manuscript describes established concepts to facilitate triage in RN situations. They are either based on exposure/dose estimation or on disease prediction. The contribution of these concepts for triage purposes is critically examined and some outlook on future developments and requirements are provided. An important example is the development of new generation tools to use in the field.

Keywords Prodomi, ARS, gene expression, peripheral blood, qRT-PCR, TREX, NGS.

Résumé Outils de triage pour faire face à un accident radiologique ou nucléaire

Dans le cas d'événements nucléaires ou radiologiques (NR), il peut être nécessaire d'engager un traitement précoce intensif, un traitement précoce de décorporation de radionucléides ou un soutien psychologique. Il est également important d'identifier les individus impliqués mais non exposés. Le triage et l'attribution de traitement dans ce contexte d'afflux de victimes sont difficiles. Dans ce manuscrit sont décrits les concepts établis pour faciliter le triage lors d'événements NR. Ces concepts sont basés sur une estimation de l'exposition/dose ou sur une prédiction de la maladie. Leur contribution à des fins de triage est examinée de façon critique. Enfin est abordée l'évolution des besoins et des procédures de diagnostic précoce des victimes, en particulier l'adaptation au terrain des outils de nouvelle génération.

Mots-clés Prodrome, ARS, expression du gène, sang périphérique, qRT-PCR, TREX, NGS.

Triage in RN scenarios, where do we stand?

Triage describes "...the sorting of and allocation of treatment to patients and especially battle and disaster victims according to a system of priorities designed to maximize the number of survivors" (*Webster Dictionary*).

In the case of radiological or nuclear events (RN), radiation exposed individuals might absorb high doses so that they suffer from what is called the "acute radiation syndrome" (ARS). This is a disease summarizing symptoms originating from different affected organ systems (mainly the hematopoietic, gastrointestinal and nervous systems). The pathomechanism is a massive cell death associated with an organ function deficit. For instance, the haematological acute radiation syndrome (HARS) is characterized by pancytopenia (global decrease of blood cell count: white cells, red cells and platelets) and a consecutive immune deficiency and haemorrhage. ARS patients require early diagnosis and treatment and under these prerequisites their chances to survive are high. The advances in intensive care medicine, transplantation and especially new therapies based on animal experiments did not only lead to a major increase of the lethal dose (LD50/60) from 4 to about 8 Gy [1], but also paved the way to innovative and highly sophisticated treatments like stem cell treatments for local injuries [2] or the use of cytokines to prevent or overcome the HARS [3]. The usage of the latter, with the granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) filgrastim approved as first drug to treat the H-ARS by the FDA (Food and Drug Administration). The disease follows four phases, starting with prodromi (early symptom warning of the onset of a disease like nausea, vomiting or diarrhea), a latency period (lasting dose dependently over days or weeks), the manifestation of the disease and either the recovery or the patient's death. Hence, ARS is life threatening, but not an emergency such as the obstruction of the trachea. It also

develops after high doses (≥ 1 Gy) so that e.g. stem cells are dying. Hence, radiological scenarios, where radionuclides are released in the environment probably don't lead to an ARS (absorbed doses are not high enough due to the dispersion of the radionuclides), but nuclear events do.

Although ARS patients don't represent an emergency, for improvements in prognosis an early diagnosis, early medication, early hospitalization and early intensive care are mandatory. Predictions on the patient's clinical outcome can be either performed by doing an exposure estimation (dose-to-effect association), or by predicting the clinical outcome based on some clinical or biological parameter (bioindicator-to-effect prediction). Also, three areas of diagnosis have been established over time which are entitled "physical dosimetry", "biological dosimetry/biological effect prediction" and "clinical dosimetry/clinical effect prediction". These different approaches will be addressed in the following chapters.

Exposure/dose estimation versus clinical outcome (effect) prediction

"All things are poison, and nothing is without poison, the dosage alone makes it so a thing is not a poison" (Paracelsus). Clearly, the higher the dose, the greater the damage and the more aggravated the ARS. This association of the exposure with an effect even represents one of the most important Bradford Hill criteria established for causality check [2, 4]. However, estimating the absorbed dose becomes difficult when dealing with heterogeneous instead of homogeneous radiation exposures, as well as in the case of partial-body irradiation (PBI) vs. total-body irradiation (TBI). When dealing with stochastic effects (random mutations and other cell changes leading to cancerogenesis for example), the International Commission on Radiological Protection (ICRP) suggested tissue weighting factors so that by multiplication of the equivalent dose with

the locally irradiated tissue an effective dose could be calculated. Through the effective dose, local exposures can be compared with each other and made comparable with a whole-body exposure. Weighting factors such as that are missing for deterministic effects where cell death mechanisms predominate and not mutations. Hence, the conversion of a local exposure into a whole-body equivalent becomes challenging. Also, when dealing with different dose rates or different radiation exposure qualities (gamma, alpha, neutron), or combined internal (incorporation of radionuclide) or external radiation exposure, the determination of the whole exposure will be challenging and time consuming. For instance, the first dose estimates of the Fukushima accident from 11th March 2011 were published about one year later [5]. And even a single whole-body exposure of 1-5 Gy was of limited value for medical decision-making regarding, e.g., hospitalization for clinically relevant HARS and treatment decisions, thereby challenging an individual recommendation based solely on dose [6]. This recent work performed on Chernobyl clean-up worker is in particular interesting, because the 1-5 Gy dose band reflects the dose, where individuals might respond differently to the same radiation dose due to inter-individual differences in radiosensitivity. That is reflected by the LD50/60, estimated to be between 3-4 Gy, as well, because without therapy 50% (the more radiosensitive individuals) will die, but the other more radioresistant individuals will survive. Clearly, individual responses to radiation exposure cannot be deduced even when knowing the exposure. That is a limitation to bear in mind. Otherwise the recent work on the Chernobyl clean-up worker demonstrated that in most cases, no clinically relevant ARS severity at exposures ≤ 1 Gy are observed. But almost all individuals exposed to ≥ 5 Gy develop a high HARS severity degree. Hence, at this dose, all individuals respond in the same way, since cells are dying massively in each individual – the exposure overruns differences in radiosensitivity at this exposure height. In other words, exposure height has a value at the extremes, but is challenged by inter-individual radiosensitivity in the middle dose band ranging between 1-5 Gy (whole body exposure). When consulting the doctor, he will ask for symptoms (clinical parameter or bioindicator of effect prediction) and from there the medical doctor will conclude about the disease. This very well accepted procedure in medicine became recently reinvented in radiobiology [7-8]. Radiobiology traditionally has a strong interphase to physics, but in particular nowadays it is missing a link to medicine, although with the ARS we are facing a disease and a medical problem. Hence, using e.g. prodromi such as vomiting or diarrhea for ARS (effect) prediction or other molecular changes occurring after exposure and leading finally to an effect (disease) along a so called “causal pathway” represents an approach alternative to the dose estimation (figure 1). It is more reflecting the “conventional” medical procedure and it avoids the challenges associated with the exposure estimation (individual differences in radiosensitivity), but it also opens other sources of limitations. Clearly, no method is perfect, but combining different approaches improves the prediction.

Physical dosimetry

Initial irradiation after a nuclear atomic bomb or by a hidden Cs-137 source can be measured with a dosimeter. The dosimeter doesn't discriminate partial from whole body

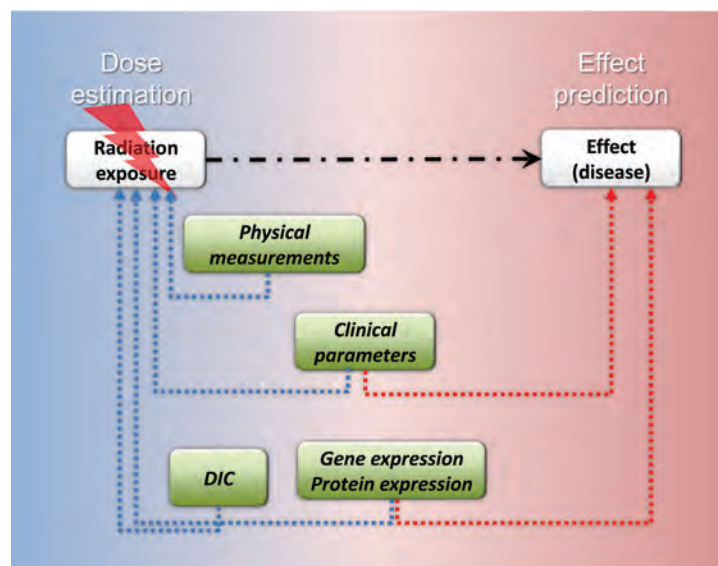


Figure 1 - Two approaches facilitate the triage under RN conditions, namely dose estimation and effect prediction. Radiation exposure along a causal pathway (black arrow) leads to certain effects such as the acute radiation syndrome (ARS). Physical measurements, clinical parameter (e.g. vomiting or diarrhea) or biological changes such as DIC (dicentric chromosomal aberrations) or gene and protein expression changes can be used for both, dose estimation (blue arrows) and/or effect prediction (red arrows).

exposure, which is important for a meaningful effect prediction. However, additional questions explaining details of the exposure situation (e.g. shielding by houses) will help to define the exposure situation. If irradiation took place in the absence of dosimeters, it is still possible to perform physical dosimetry on some biological tissues that can capture radicals, like bone and teeth enamel using electron paramagnetic resonance (EPR) techniques. Those are nowadays forward deployable and can be used *in vivo* (teeth don't have to be extracted for this technique anymore) [9-11].

The Institute of Radiobiology (Germany) has a mobile medical task force (TF) which provides medical expertise in a R/N scenario. It comprises dosimeters and mobile gamma spectroscopy for identification of released radionuclides as well (figure 2). Radionuclide identification and decontamination of patients can be performed by the medical TF by decontamination measures and an immediate start of a radionuclide decorporation therapy using chelating agents and others. Hence, physical dosimetry supports a triage (initial irradiation) under certain prerequisites (wearing dosimeters during the event). With regard to radionuclide identification and consecutive early treatment decisions (radionuclide decorporation therapy) and guidance of limited resources (e.g. chelating agents are not available in the high amounts required), it surely adds to the triage in this context.

Biological dosimetry and effect prediction

Following the scenario outlined above, with no dosimeter measurements available after exposure, quantifying radiation-induced biological changes can come into play. Ionizing radiation induces DNA damage in a dose-dependent manner and the incorrect repair of these DNA damages can generate chromosomal aberrations. Therefore, the rate of chromosomal aberrations (observable by cytogenetic techniques) correlates with exposure dose. Cytogenetic changes such as the induction of unstable (e.g. dicentric chromosomal aberrations, DCA) or stable chromosomal aberrations (translocations) are

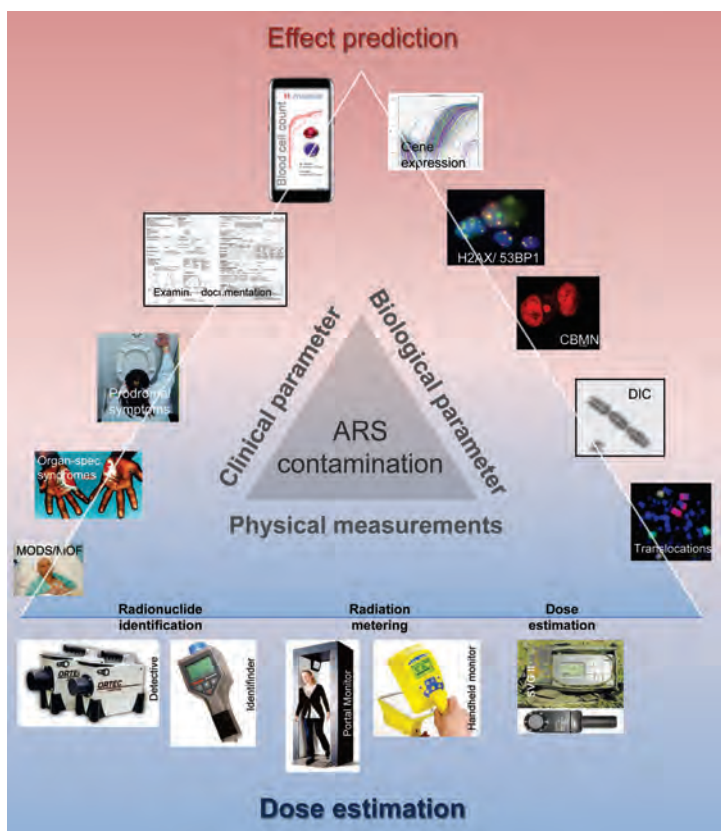


Figure 2 - Use of different assays and instruments for dose estimation or effect prediction of the acute radiation syndrome (ARS) and the detection of radionuclide decontamination by the German Medical RN Task Force. These assays or instruments do fall in the three categories clinical or biological parameter and physical measurements.

well established assays for biodosimetry [12-13]. The DCA represents the gold-standard in biodosimetry (figure 2). It provides hints for a whole or partial body exposure [14-15]. Still, these techniques are too slow to produce results to be used in the first triage. This is caused by the biological manipulations required to do the measurements on peripheral blood lymphocytes: the structure of dicentric chromosomes is easier to distinguish in the metaphase stage of dividing cells and it takes at least two days in optimized culture conditions to obtain a sufficient amount of lymphocytes in metaphase. Furthermore, the microscope analysis that follows can be time-consuming and require highly trained experts.

Currently, radiation-induced gene expression changes measured in the peripheral blood are being considered to be used for triage. Different scientific groups identified either promising single genes (e.g. *FDXR*, *DDB2*, *P21*) [16] or complex gene signatures (comprising dozens or hundreds of genes) which can be applied for biodosimetry purposes, but also for the effect prediction of clinical outcomes (e.g. *WNT3*, *POU2AF1*) [17]. Those genes are deregulated even within hours after exposure (unpublished own results) and the quantification after blood draw takes only a few hours. The potential for early diagnosis (a prerequisite for triage) of this approach has been shown in several independent studies and by different groups [18-19]. Recently, a study was finished in order to examine the high-throughput potential of gene expression measurements for biodosimetry purposes as well as the prediction of clinical outcomes such as the requirement for hospitalization or the prediction of the HARS severity (manuscript in preparation). The authors conclude that with a low number of genes (*FDXR*, *DDB2* and *POU2AF1*), clinically

relevant decisions regarding hospitalization and the identification of the HARS severity category could be accomplished with an overall agreement between 90-97% for 1,000 samples within 30 hours. However, this required an experienced team of six technicians and a senior scientist as well as special laboratory equipment in high quantity (e.g. seven Qiasymphony robots for RNA isolation and three MiSeq NGS machines to run targeted next generation sequencing). Employing a well-established workflow and routine are prerequisites that need to be considered as well. Currently, different laboratories worldwide are working on a "point of care" (POC, to be used on the field) diagnosis based on radiation-induced gene expression changes and employing e.g. microfluidics. Running the appropriate tests in hospitals is another prerequisite for a triage. Sending samples to few specialized laboratories in the world appears challenging when considering the chaos and the likely breakdown of the infrastructure in the context of RN scenarios.

Hence, in particular molecular biological driven approaches such as early radiation-induced gene expression changes measured in the peripheral blood do have the potential to facilitate the triage, but e.g. an established POC represents a prerequisite.

Clinical dosimetry and clinical effect prediction

Clinical signs and symptoms are evaluated for decades to be used as early diagnostic tools for clinical dosimetry. The "intermediate dose program" in particular reflects the radiation-induced onset and intensity of prodromi such as vomiting or diarrhea with increasing dose and is used for dosimetry purposes [20] (figure 2). Prodromi occurs within the first 24-48 h after irradiation. That makes them an ideal tool for triage purposes. However, these are unspecific symptoms and very common for many other less harmful diseases which has to be considered.

These prodromi symptoms are also used in order to predict the later occurring ARS [20]. In combination with simple and omnipresent blood cell count laboratory test including sequential diagnostics they gave guidance for the treating physicians in many significant accidents in the past [21]. The METREPOL (MEDical TREATment ProtocOLs) document and the related concept developed by Fliedner is a nucleus of the clinical effect prediction. METREPOL for instance categorizes HARS into five classifications of severity based on blood cell count changes in the weeks after exposure: no HARS (H0), low (H1), medium (H2), severe (H3) and fatal (H4) HARS. Only H2-4 HARS severity degrees require early hospitalization and early onset of intensive therapy. Surveillance for H1 severity HARS is recommended, because lower radiation exposures where cells survive increase the risk for chronic diseases such as cancer or non-cancer diseases (e.g. cardiovascular disease). METREPOL also considers other prodromi associated to the dermatological (e.g. erythema), gastro-intestinal (e.g. diarrhea) and neurovascular syndrome (e.g. vomiting).

Several software tools were developed in order to take advantage of prodromi as well as early changes in blood cell counts for biodosimetry purposes or effect prediction. These applications clearly represent a step towards triage, because of their immediate availability at the POC and the fast use (enter the clinical parameter into the software and receive results immediately). Two of them are BAT and WinFRAT [22]. These programs provide either a dose estimate only (BAT)

or deduce clinically relevant information from the dose estimate (WinFRAT). Another software currently in development is the H-module App (a beta version will be released in early 2019). Contrary to BAT or WinFRAT, the H-module uses changes in blood cell counts (BCC, lymphocytes, granulocytes and, if available, thrombocytes) only as input data and from there it deduces clinically relevant recommendations on hospitalization requirement and provides therapeutic options as well as specialized infrastructure (e.g. ICU).

A three-day workshop will be organized at the French Armed Forces Biomedical Research Institute (IRBA, Brétigny/Paris, 9-11 October 2019) focusing on an early and high-throughput ARS diagnostic using these software tools. This practical workshop ends with an exercise using 191 case histories. After the workshop, all these materials will be given to the participants for teaching purposes (teach the teacher).

Future requirements

A triage of individuals exposed to RN scenarios can be facilitated by taking advantage of different tools combined. These can be based on physical measurements (e.g. mobile gamma spectroscopy for internal contamination and decorporation therapy), biological measurements (e.g. changes in gene expression) or the use of early clinical signs and symptoms after irradiation comprising erythema, vomiting or diarrhea and changes in blood cell counts. Early diagnosis and early and innovative treatment capabilities do not only save thousands of lives in a mass casualty radiation scenario but also minimize late effects e.g. by applying highly effective radionuclide decorporation treatment.

Emergency medical doctors are not used to triage in a RN scenario. A training and in particular the awareness and an introduction into already existing software tools to deal with this kind of exposure is absolutely required.

A triage without treatment options due to limited amounts of stockpiled drugs is meaningless. Clearly, Nations have to work on stockpiling strategies, because ARS countermeasures or radionuclide decontamination therapy requires thousands of units for treatment.

Existing promising molecular biology driven approaches for early and high-throughput diagnostic have to be developed to a POC to make them early available at the place where they are required.

The scientific and medical society should further follow the two approaches of dose estimation and effect prediction which together facilitate a triage.

[1] Anno G.H., Young R.W., Bloom R.M., Mercier J.R., Dose response relationships for acute ionizing-radiation lethality, *Health Phys.*, **2003**, *84*, p. 565.

[2] Hill A.B., The environment and disease: association or causation?, *J. R. Soc. Med.*, **1965**, p. 295.

[3] Farese A.M. et al., Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates, *Radiat. Res.*, **2013**, *179*, p. 89.

[4] Fedak K.M., Bernal A., Capshaw Z.A., Gross S., Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology, *Emerg. Themes Epidemiol.*, **2015**, *12*, doi:10.1186/s12982-015-0037-4.

[5] World Health Organization (WHO), *Preliminary dose estimation from the nuclear accident after the 2011 Great East Japan Earthquake and Tsunami*, **2012**.

[6] Port M. et al., Correlation of radiation dose estimates by DIC with the METREPOL hematological classes of disease severity, *Radiat. Res.*, **2018**, *189*, p. 449.

[7] Port M., Abend M., Clinical triage of radiation casualties: the hematological module of the Bundeswehr Institute of Radiobiology, *Radiat. Prot. Dosimetry*, **2018**, *182*, p. 90.

[8] Dörr H. et al., Using clinical signs and symptoms for medical management of radiation casualties: 2015 NATO exercise, *Radiat. Res.*, **2017**, *187*, p. 273.

[9] Brady J.M., Aarestad N.O., Swartz H.M., In vivo dosimetry by electron spin resonance spectroscopy, *Health Phys.*, **1968**, *15*, p. 43.

[10] Demidenko E., Williams B.B., Sucheta A., Dong R., Swartz H.M., Radiation dose reconstruction from L-band in vivo EPR spectroscopy of intact teeth: comparison of methods, *Radiat. Meas.*, **2007**, *42*, p. 1089.

[11] Chumak V., Sholom S., Pasalskaya L., Application of high precision EPR dosimetry with teeth for reconstruction of doses to Chernobyl populations, *Radiat. Prot. Dosimetry*, **1999**, *84*, p. 515.

[12] Beinke C. et al., Laboratory intercomparison of the dicentric chromosome analysis assay, *Radiat. Res.*, **2013**, *180*, p. 129.

[13] Lloyd D.C., Dolphin G.W., Radiation-induced chromosome damage in human lymphocytes, *Br. J. Ind. Med.*, **1977**, *34*, p. 261.

[14] Darroudi F. et al., Detection of total- and partial-body irradiation in a monkey model: a comparative study of chromosomal aberration, micronucleus and premature chromosome condensation assays, *Int. J. Radiat. Biol.*, **1998**, *74*, p. 207.

[15] Liniecki J., Bajerska A., Wyszynska K., Dose-response relationships for chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes after whole- and partial-body irradiations. II. Decline of aberration-carrying cells in blood with time post-exposure, *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, **1983**, *110*, p. 103.

[16] O'Brien G. et al., FDXR is a biomarker of radiation exposure in vivo, *Sci. Rep.*, **2018**, *8*, art. 684, doi:10.1038/s41598-017-19043-w.

[17] Port M. et al., First generation gene expression signature for early prediction of late occurring hematological acute radiation syndrome in baboon, *Radiat. Res.*, **2016**, *186*, p. 39.

[18] Badie C. et al., Laboratory intercomparison of gene expression assays, *Radiat. Res.*, **2013**, *180*, p. 138.

[19] Abend M. et al., Examining radiation in vivo and in vitro gene expression changes of the peripheral blood in different laboratories for biodosimetry purposes: first RENE gene expression study, *Radiat. Res.*, **2016**, *185*, p. 109.

[20] *Medical Management of Radiation Accidents – Manual of the Acute Radiation Syndrome*, T.M. Fliedner, I. Friesecke, K. Beyrer (eds), The British Institute of Radiology, **2001**; Shimazawa R., Ikeda M., Medical management of the accurate radiation syndrome, *Ann. Intern. Med.*, **2011**, *155*, p. 135.

[21] Azizova T.V. et al., Predictability of acute radiation injury severity, *Health Phys.*, **2008**, *94*, p. 255.

[22] Sandgren D.J. et al., Biodosimetry assessment tool (BAT) software-dose prediction algorithms, *Health Phys.*, **2010**, *99*(Suppl. 5), p. 171.

**Matthias PORT¹, Marco VALENTE², Patrick OSTHEIM¹,
Matthäus MAJEWSKI¹, Julian HAUPT¹ and Michael ABEND^{1*}.**

¹ Bundeswehr Institute of Radiobiology, Munich, (Germany).

² Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Brétigny-sur-Orge (France).

* e-mail: michaelabend@bundeswehr.org

Les biomarqueurs de l'intoxication par l'ypérite

Résumé L'ypérite est un toxique de guerre endommageant les yeux, les poumons et la peau. Dans cette dernière, elle induit de graves brûlures qui la classent parmi les agents vésicants. Très réactive, elle possède des capacités d'alkylation de nombreuses biomolécules. Les produits qui en dérivent peuvent être utilisés, principalement en employant des méthodes de chimie analytique, comme biomarqueurs d'exposition ou d'effet. L'ypérite perturbe également fortement le métabolisme et l'induction de protéines. Ces réponses sont utilisables pour mettre en évidence des effets à plus long terme.

Mots-clés Ypérite, menace chimique, glutathion, protéines, ADN, métabolomique.

Abstract **Biomarkers of sulfur mustard intoxication**

Sulfur mustard is a chemical warfare agent that damages the eyes, lungs and skin. In the latter, it induces severe burns that classify it as vesicant agents. Highly reactive, sulfur mustard has the ability to alkylate many biomolecules. The products derived from these reactions can be used, mainly using analytical chemistry methods, as biomarkers of exposure or effect. Sulfur mustard also greatly disrupts metabolism and protein induction. These responses can be used to highlight longer-term effects.

Keywords Sulfur mustard, chemical threat, glutathione, proteins, DNA, metabolomics.

Malgré l'entrée en vigueur de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques (CIAC) [1], ratifiée à l'heure actuelle par 192 pays, la menace chimique reste toujours d'actualité comme en témoignent les événements récents au Moyen-Orient. Parmi les agents chimiques de la menace, les vésicants sont des composés persistants qui provoquent des brûlures, des vésications et des nécroses des tissus vivants. Le principal représentant en est l'ypérite, dont l'exposition est associée aux conflits armés, à des actions terroristes ou à une exposition accidentelle à d'anciennes munitions chimiques. Bien que les mécanismes d'action biologique de l'ypérite ne soient pas complètement élucidés, un certain nombre de cibles cellulaires sont connues. Ceci rend possible la détermination de biomarqueurs moléculaires qui revêtent un intérêt à plusieurs titres : d'un point de vue médico-légal – pour apporter une preuve de la contamination –, d'un point de vue diagnostique, d'un point de vue pronostique, et pour le développement de stratégies thérapeutiques spécifiques et plus efficaces que les traitements actuels (similaires à ceux des brûlures thermiques). Ces biomarqueurs peuvent être détectés à court ou moyen terme, soit de quelques heures à quelques semaines après l'exposition, ou sur une échelle de plusieurs années.

Caractéristiques de l'ypérite

Le bis(2-chloroéthyl) sulfure (figure 1) a été synthétisé dès 1822 par le chimiste français César Despretz (1791-1863). Il fut utilisé sur un champ de bataille pour la première fois à Ypres en Belgique contre les troupes anglaises le 12 juillet 1917, ville dont il tire son nom [2]. Son odeur caractéristique de moutarde ou d'ail lui valut un autre nom : le gaz moutarde. L'ypérite est un liquide huileux incolore à brun en fonction de sa pureté, plus dense que l'eau, émettant rapidement des vapeurs plus denses que l'air. Elle est très peu soluble dans l'eau, mais soluble dans les graisses et les solvants organiques. L'utilisation de l'ypérite par l'État islamique en août 2015 a réaffirmé le potentiel de ce toxique comme agent de la menace chimique et terroriste, car elle possède la plupart

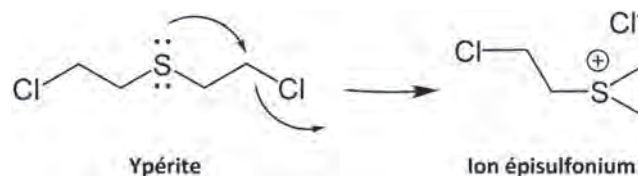


Figure 1 - Structures chimiques de l'ypérite et de sa forme intermédiaire réactive épisulfonium issue d'une cyclisation intramoléculaire.

des caractéristiques qui en font un agent d'intérêt pour des terroristes [3] :

- facile à se procurer dans d'anciens stocks d'armes (ex-URSS, Irak, Lybie, Syrie) ;
- facile à synthétiser à partir d'éthanol, de soufre et de chlore ;
- facile à disséminer et persistance dans l'environnement, rendant compliquée l'action des secours, ce qui en fait une « arme de désorganisation massive » ;
- caractère très insidieux : l'ypérite est presque incolore et inodore lorsqu'elle est pure et ses premiers symptômes n'apparaissent que plusieurs heures après la contamination ;
- absence d'antidote et de traitement spécifique à ce jour ;
- comme tout agent chimique : fort impact psychologique sur les populations, lié aux lésions impressionnantes et visibles durablement.

Toxicité et prise en charge

L'ypérite possède une toxicité cutanée, oculaire, pulmonaire et systémique. Elle entraîne de plus des effets à long terme, physiques et psychiques, et possède un pouvoir carcinogène et mutagène. Ses effets systémiques amènent à considérer une personne exposée comme un sujet immunodéprimé. L'ypérite possède malgré tout une létalité relativement faible (1 à 3 %). Sa DL50 (dose létale médiane) chez l'homme est estimée à 100 mg/kg par voie cutanée (l'équivalent d'une cuillère à café pour un homme de 70 kg). L'ypérite est caractérisée par un pouvoir de pénétration très rapide de la barrière cutanée : l'épiderme est traversé en deux minutes, le derme en trente minutes. Une exposition cutanée peut ainsi entraîner des dommages systémiques et dans les organes internes.

En l'absence d'antidote et de traitement spécifique, la prise en charge actuelle se limite à un traitement symptomatique et à des soins de support, analogues à ceux des brûlures thermiques, ayant pour objectif une cicatrisation et une récupération fonctionnelle optimales. La guérison des lésions cutanées est particulièrement longue et difficile et des séquelles au niveau des articulations sensibles sont souvent présentes.

Biomarqueurs moléculaires à court et moyen termes

L'ypérite est un agent alkylant bifonctionnel puissant, qui réagit rapidement dans des conditions physiologiques avec de nombreuses molécules nucléophiles telles que l'eau, le glutathion, l'ADN et les protéines, par l'intermédiaire de l'ion épisulfonium (figure 1). Les transformations chimiques des biomolécules sont des réactions d'addition et leurs produits sont qualifiés d'adduits ou de conjugués dans le cas du glutathion (GSH). C'est donc sous des formes transformées qu'il faut rechercher l'ypérite afin de définir des biomarqueurs.

Hydrolyse et oxydation de l'ypérite

Au contact de la peau et des muqueuses, l'ypérite est hydrolysée en thiodiglycol (TDG), ou bien oxydée, tout d'abord sous forme sulfoxyde (TDGO), puis sous forme sulfone. Le TDG et le TDGO peuvent être quantifiés avec un seuil de détection de 1 ng/mL par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), et de 0,1 ng/mL par GC couplée à la spectrométrie de masse en mode tandem (GC-MS/MS). Bien que ces deux composés soient présents à l'état physiologique, ils peuvent tout de même être utilisés comme biomarqueurs à des fins de dépistage. Ils ne sont détectables que pendant environ une semaine dans les exsudats des phlyctènes et les urines [4]. Une méthode d'analyse rapide faisant appel à la GC-MS avec ionisation chimique du bis-chloroéthyl sulfoxyde (SMO) dans le plasma, en tant que biomarqueur d'exposition à l'ypérite, a été développée récemment. Elle permet le diagnostic d'une intoxication par l'ypérite en moins de quinze minutes, y compris pendant la phase asymptomatique [5]. Des essais ont également été menés pour quantifier l'ypérite dans les cheveux [6].

Conjugués au glutathion

Le glutathion est l'une des cibles privilégiées de l'ypérite dans l'organisme. Ce tripeptide joue un rôle majeur de protection des cellules contre le stress oxydant et contre les molécules et métabolites électrophiles. La diminution très importante de la quantité de glutathion causée par l'ypérite est l'un des mécanismes conduisant à la mort cellulaire et à la dégradation des tissus touchés. L'ypérite s'additionne sur le groupement thiol du glutathion.

Plutôt que de doser le conjugué GSH-ypérite initialement formé, des méthodes ont été développées pour cibler ses produits d'oxydation et de coupure par la β -lyase. Cette réaction enzymatique conduit à quatre produits différents : SBSNAE, SBMTE, MSMTSE et SBMSE (figure 2). Une méthode d'analyse rapide donne accès simultanément à sept métabolites de l'ypérite, dont les trois métabolites de la β -lyase (SBMTE, MSMTSE et SBMSE), ainsi qu'à TDG et TDGO. Cette méthode fait appel à la chromatographie liquide ultra-haute performance (UHPLC) couplée à la MS/MS [7]. L'intérêt de ces marqueurs urinaires est leur précocité d'apparition, permettant ainsi une détection rapide de l'intoxication. Le SBMTE présente

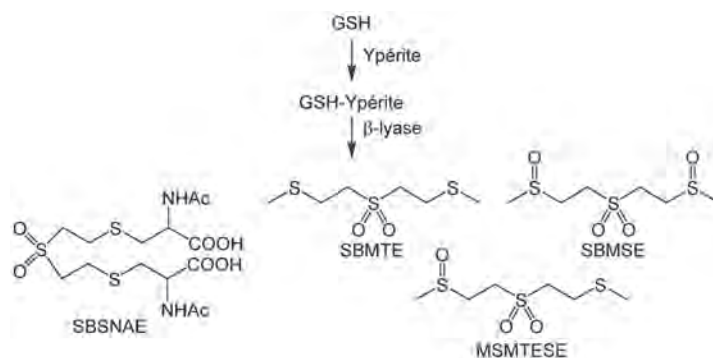


Figure 2 - Devenir des conjugués de l'ypérite avec le glutathion (GSH) après action de la β -lyase, adduits d'ADN et oxydation.

un pic de concentration quatre heures après exposition (entre huit et dix heures pour le SBMSE et le MSMTSE), puis une décroissance régulière. Les métabolites de la β -lyase peuvent être détectés dans les urines au maximum pendant dix jours après intoxication, pendant une semaine dans le sang et six jours dans les exsudats de phlyctènes [4].

Un adduit spécifique d'intérêt, mais thermolabile, est issu de la réaction de deux molécules de glutathion et du dérivé sulfone de l'ypérite. Il peut être dosé par HPLC-MS [8]. Des développements sont en cours dans nos équipes pour détecter les adduits d'un stimulant de l'ypérite, le (chloroéthyl)éthyl-sulfure (CEES), au glutathion, à la cystéine et à la N-acétylcystéine par HPLC-MS/MS (figure 3).

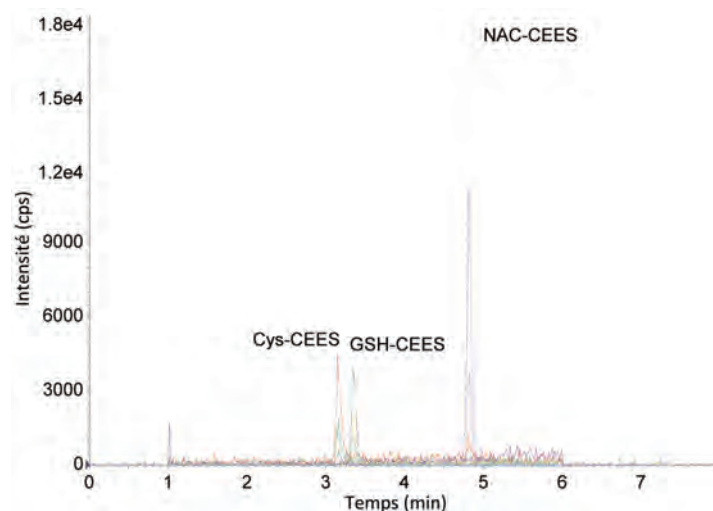


Figure 3 - Chromatogrammes obtenus lors de la détection par HPLC-MS/MS de 100 fmol des adduits du CEES au glutathion (GSH), à la cystéine (Cys) et à la N-acétylcystéine (NAC). La détection est réalisée en mode « multiple reaction monitoring » dans lequel seules les intensités de quelques fragments des ions moléculaires sont suivies, apportant ainsi sensibilité et spécificité.

Adduits à l'ADN

L'ADN est également une cible majeure de l'ypérite. Ce sont en particulier les bases puriques (adénine et guanine) qui sont les plus réactives en formant des adduits avec l'ypérite. Ces composés, qui sont liés à l'agent génotoxique, sont des marqueurs beaucoup plus spécifiques que les produits d'oxydation par exemple. Ce sont également des marqueurs d'effets puisqu'une voie de cytotoxicité de l'ypérite implique une suractivation de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) en réponse aux dommages de l'ADN, conduisant à une perturbation du métabolisme énergétique cellulaire. Les adduits sont également impliqués dans les propriétés mutagènes et cancérogènes de l'ypérite. La N7-hydroxyéthylthioéthyl-guanine (HETE-N7Gua) est le plus abondant des différents adduits de

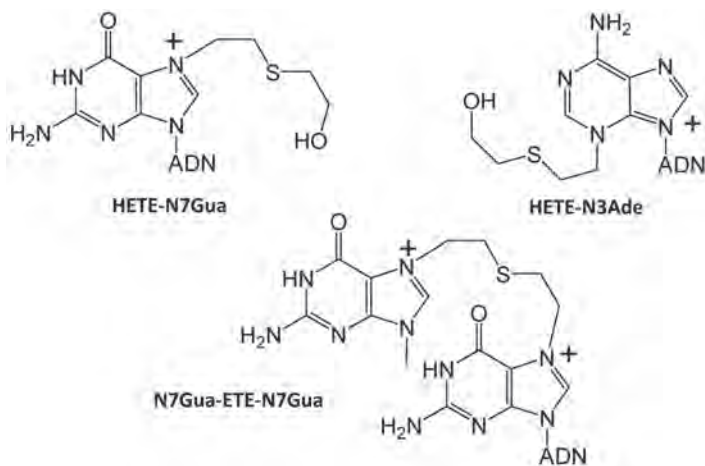


Figure 4 - Structures chimiques des adduits de l'ypérite et de l'ADN. En haut, deux monoadduits sur bases puriques : HETE-N7Gua (N7-hydroxyéthylthioéthyl-guanine) et HETE-N3Ade (N3-hydroxyéthylthioéthyl-adenine). En bas, bisadduit entre les N7 de deux guanines : N7Gua-ETE-N7Gua (bis(N7guanine-éthyl)sulfide).

l'ypérite dans l'ADN (figure 4) [9-10]. Si des approches par immunodétection ont été proposées pour quantifier ces adduits [11], l'analyse par HPLC-MS/MS de l'ADN hydrolysé en monomères s'impose comme un outil plus spécifique et sensible [9, 12].

Cette approche a été utilisée chez l'animal exposé à l'ypérite de façon topique. Il a été montré que la cinétique de formation dans la peau des adduits d'ADN et d'ypérite est dose-dépendante et corrélée avec l'apparence des cellules en apoptose. Ces adduits étaient encore détectables dans la peau 21 jours après exposition [9], et entre 14 et 30 jours dans le sang et les urines [4]. La quantification de ces adduits dans plusieurs organes internes a aussi permis de confirmer la diffusion rapide de l'ypérite à travers la peau [12]. Le cerveau et les poumons sont ainsi les organes ayant la plus forte concentration d'adduits. La persistance des adduits de l'ADN n'est pas la même dans les différents organes, le poumon étant celui qui affiche la plus longue persistance.

Adduits aux protéines

Comme l'ADN, les protéines contiennent des sites nucléophiles qui sont susceptibles de réagir avec l'ypérite. Les protéines de la circulation sanguine sont particulièrement intéressantes pour un dosage peu invasif de biomarqueurs. Plusieurs méthodologies ont ainsi été développées.

L'hémoglobine humaine est une première cible étudiée. Elle comporte 46 sites potentiels d'alkylation. Toutefois, en raison de sa structure quaternaire, seuls dix sites subissent une alkylation. L'adduit de l'ypérite sur la valine N-terminale [13] est quantifié en libérant les différents acides aminés de l'hémoglobine par une dégradation modifiée d'Edman puis par analyse par GC-MS ou GC-MS/MS. L'alkylation de la valine N-terminale ne représentant au maximum que 2 % des alkylations, une autre méthode a été mise au point pour détecter l'ensemble des alkylations après digestion de l'hémoglobine par la pronase E. L'intérêt des adduits ypérite-hémoglobine est leur facilité d'accès : un simple prélèvement de sang périphérique est suffisant. Il s'agit d'un biomarqueur sensible puisque 25 % de l'ypérite arrivant dans le sang se lie à l'hémoglobine. D'autre part, l'adduit ypérite-hémoglobine est le biomarqueur présentant la plus grande persistance parmi les biomarqueurs sanguins et urinaires de l'ypérite car il peut être détecté pendant toute la durée de vie de l'hématie, c'est-à-dire 120 jours [4].

L'adduit de l'albumine est le second biomarqueur d'intérêt de l'ypérite, puisque 20 % de la dose d'exposition se lie à l'albumine. Contrairement à l'hémoglobine, l'albumine n'a qu'un seul résidu susceptible d'être alkylé par l'ypérite : la cystéine 34. La plupart des techniques analytiques utilisent la dégradation de l'albumine sérique humaine par la pronase, afin de former le tripeptide alkylé à l'ypérite HETE-Cys-Pro-Phe qui est ensuite dosé par HPLC-MS/MS ou par UHPLC-MS-MS [14]. La méthionine 329 a été récemment identifiée comme un autre site d'alkylation de la sérum albumine humaine par l'ypérite ; cependant, sa persistance *in vitro* et *in vivo* est limitée à cinq jours [15].

L'alkylation d'autres protéines par l'ypérite a aussi été étudiée. Ainsi, des adduits obtenus par réaction de l'ypérite avec les acides aspartiques et glutamiques contenus dans l'ensemble des protéines sanguines peuvent être mis en évidence jusqu'à 45 jours après exposition chez l'animal [8]. Par ailleurs, il a été montré que l'ypérite réagit fortement avec la kératine, souvent l'une des premières molécules avec laquelle elle entre en contact. La kératine est capable de réagir avec 20 % de la dose d'exposition. Les adduits peuvent être mis en évidence par spectrométrie de masse ou western blot [16].

Biomarqueurs à plus long terme

De nombreuses tentatives ont été entreprises sur des victimes iraniennes du conflit avec l'Irak dans les années 1980 afin de caractériser des biomarqueurs à long terme d'une intoxication par l'ypérite, en lien avec une atteinte générale, pulmonaire ou oculaire. En particulier, une grande étude de cohorte, « Sardasht-Iran Cohort Study » (ICS), a concerné 500 personnes, dont 372 exposées en 1986, soit vingt ans avant leur inclusion dans l'étude ; 93 paramètres biologiques ont été recueillis sur chaque sujet. Trois cytokines ont été trouvées fortement modifiées chez les sujets intoxiqués, dont l'interleukine 8. Elles pourraient permettre de dépister la persistance d'effets généraux à long terme et orienter ainsi vers une prise en charge spécifique. De plus, l'immunoglobuline A salivaire se trouve significativement augmentée dans la salive de victimes contaminées. Cependant, ces biomarqueurs ne sont pas spécifiques de l'ypérite.

Une autre étude iranienne [17] a été conduite chez 84 victimes intoxiquées en 1986. Après extraction d'ARN à partir d'échantillons de sérum et réaction en chaîne par polymérase (PCR) quantitative, il a été montré que certains microARN, qui régulent de nombreuses voies métaboliques, peuvent être des biomarqueurs des complications à long terme de l'ypérite. Parmi ceux-ci, le miR-143-3p semble être le plus pertinent chez des patients modérément ou sévèrement intoxiqués. Le miR-148a-3p semble quant à lui spécifique des séquelles respiratoires à long terme. D'autres paramètres en lien avec une atteinte pulmonaire, mais non spécifiques de l'ypérite, ont été modifiés, dont les IgM et IgG4 sériques, la métalloprotéinase-1 (atteinte sévère) et 2 (atteinte moyenne), le Fas-ligand. Les sélectines sont des glycoprotéines appartenant à la famille des lectines. Elles sont exprimées par les leucocytes (L-sélectines), les plaquettes (P-sélectines) et les cellules endothéliales (E-sélectines et P-sélectines). Les concentrations sériques de L-sélectine et de P-sélectine sont diminuées, tandis que la E-sélectine est augmentée chez les personnes exposées à l'ypérite. La diminution de P-sélectine et de L-sélectine favorise la survenue d'une atteinte oculaire. Les sélectines sont donc des biomarqueurs prédictifs de possibles complications

oculaires. Leur dosage régulier pourrait ainsi permettre de planifier une surveillance ophtalmologique adaptée au risque du patient [18].

Les analyses protéomiques ou métabolomiques pourraient également permettre de mettre en évidence de nouveaux biomarqueurs d'exposition ou d'effet consécutivement à une intoxication par l'ypérite. Ces approches sont basées sur l'analyse comparative de jeux de données très conséquents puisque souvent obtenus à grande échelle. En effet, l'analyse métabolomique consiste en l'analyse de l'ensemble des molécules organiques de petite taille (< 1 500 Da), ou métabolites, présents dans un système biologique donné (cellule, tissu, organisme). Elle vise à une meilleure compréhension de ces systèmes biologiques en mettant en évidence des interrelations métaboliques – via le suivi de plusieurs centaines de descripteurs moléculaires – qui n'auraient pu être détectés par des approches biochimiques conventionnelles. Une telle abondance d'informations pourrait également permettre de constituer des profils d'évolution (péjorative dans le cas de l'ypérite) de ces composés, de préciser ainsi voire même de prédire l'origine de l'atteinte, et potentiellement de mettre en évidence des biomarqueurs « long terme » d'une exposition à l'ypérite. Quelques études récentes soulignent de façon assez préliminaire l'intérêt de ces approches pour diagnostiquer des patients exposés à de l'ypérite par rapport à des individus sains, avec notamment un impact notable et durable sur le métabolisme des acides aminés [19-20].

L'ypérite, des pistes à explorer

Plus de cent ans après sa première utilisation au cours de la Première Guerre mondiale, l'ypérite demeure un agent de la menace terroriste et de guerre chimique. La recherche de biomarqueurs spécifiques et rémanents s'est montrée particulièrement active ces dernières années. De nombreuses méthodes ont ainsi été mises au point pour quantifier des produits de dégradation de diverses biomolécules. Les données montrant l'impact persistant de l'ypérite sur certaines protéines cutanées comme la laminine-5 [21] ou la métalloprotéase-9 (MMP-9) [22] pourraient ouvrir la voie à de nouveaux types de biomarqueurs. L'évolution des techniques va permettre l'accès à de nouvelles informations. Ainsi, des méthodes de séquençage de nouvelle génération (« next-generation sequencing » ou NGS) sont récemment apparues, qui permettent de détecter non seulement les adduits d'ADN, mais également les mutations, les variations structurales de chromosomes, ainsi que les aberrations épigénétiques après intoxication par l'ypérite [23]. Le recours à des méthodes de protéomique ou de génomique commence également à se développer. Un dernier point à mentionner est l'apport probable des techniques de métabolomique sur les effets d'une molécule touchant un grand nombre de cibles cellulaires et susceptible de perturber de nombreuses voies métaboliques à plus long terme.

[1] Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication, du stockage et de l'emploi des armes chimiques et sur leur destruction (CIAC), éditée par l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC). Voir le dossier « Les armes chimiques et l'OIAC, prix Nobel de la paix 2013 », L'Act. Chim., 2014, 391, p. 1-XXIV, www.lactualitechimique.org/Dossier-Les-armes-chimiques

[2] Avenas P., À propos de l'ypérite, L'Act. Chim., 2018, 433, p. 4 ; Fournier J., Il y a cent ans : la guerre chimique, L'Act. Chim., 2014, 391, p. VI.

[3] Rouche E., Les biomarqueurs d'exposition à l'ypérite : connaissances actuelles et applications, Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie, Université Claude Bernard-Lyon 1, 2016.

[4] Xu H. et al., Four sulfur mustard exposure cases: overall analysis of four types of biomarkers in clinical samples provides positive implication for early diagnosis and treatment monitoring, Toxicol. Rep., 2014, 1, p. 533.

[5] Manandhar E., Pay A., Veress A.L., Logue B.A., Rapid analysis of sulfur mustard oxide in plasma using gas chromatography-chemical ionization-mass spectrometry for diagnosis of sulfur mustard exposure, J. Chromatogr. A, 2018, 1572, p. 106.

[6] Spiandore M., Piram A., Lacoste A., Josse D., Doumenq P., Hair analysis as a useful procedure for detection of vapour exposure to chemical warfare agents: simulation of sulphur mustard with methyl salicylate: sorption of a sulphur mustard simulant on hair, Drug Test. Anal., 2014, 6, p. 67.

[7] Li C., Chen J., Liu Q., Xie J., Li H., Simultaneous quantification of seven plasma metabolites of sulfur mustard by ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, J. Chromatogr. B, 2013, 917-918, p. 100.

[8] Orlova O.I., Saveleva E.I., Khlebnikova N.S., Methods for the detection of sulfur mustard metabolites in biological materials: an analytical review, J. Anal. Chem., 2013, 68, p. 4.

[9] Batal M. et al., Temporal and spatial features of the formation of DNA adducts in sulfur mustard-exposed skin, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2013, 273, p. 644.

[10] Batal M. et al., A guanine-ethylthioethyl-glutathione adduct as a major DNA lesion in the skin and in organs of mice exposed to sulfur mustard, Toxicol. Lett., 2015, 233, p. 1.

[11] Kehe K., Schrettl V., Thiermann H., Steinritz D., Modified immunoblot assay to detect hemi and sulfur mustard DNA adducts, Chem. Biol. Interact., 2013, 206, p. 523.

[12] Batal M. et al., DNA damage in internal organs after cutaneous exposure to sulphur mustard, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2014, 278, p. 39.

[13] Black R.M., Harrison J.M., Read R.W., Biological fate of sulphur mustard: in vitro alkylation of human haemoglobin by sulphur mustard, Xenobiotica, 1997, 27, p. 11.

[14] Liu C.C. et al., An improved method for retrospective quantification of sulfur mustard exposure by detection of its albumin adduct using ultra-high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry, Anal. Bioanal. Chem., 2015, 23, p. 7037.

[15] Siegert M. et al., Methionine³²⁹ in human serum albumin: a novel target for alkylation by sulfur mustard, Drug Test. Anal., 23 nov. 2018, doi: 10.1002/dta.2548.

[16] Dillman J.F., McGary K.L., Schlager J.J., Sulfur mustard induces the formation of keratin aggregates in human epidermal keratinocytes, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2003, 193, p. 228.

[17] Gharbi S. et al., MicroRNA expression in serum samples of sulfur mustard veterans as a diagnostic gateway to improve care, PLoS One, 22 mars 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0194530.

[18] Yaraee R. et al., Alterations in the serum levels of soluble L, P and E-selectin 20 years after sulfur mustard exposure: Sardasht-Iran Cohort Study, Int. Immunopharmacol., 2009, 9, p. 1477.

[19] Nobakht B.F. et al., NMR spectroscopy-based metabolomic study of serum in sulfur mustard exposed patients with lung disease, Biomarkers, 2017, 22, p. 413.

[20] Zamani Z. et al., Serum metabolomic profiling of sulphur mustard-exposed individuals using ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy, Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 2016, 1, p. 77.

[21] Jin X., Ray R., Leng Y., Ray P., Molecular determination of laminin-5 degradation: a biomarker for mustard gas exposure diagnosis and its mechanism of action, Exp. Dermatol., 2007, 17, p. 49.

[22] Shakerjian M.P. et al., Preferential expression of matrix metalloproteinase-9 in mouse skin after sulfur mustard exposure, J. Appl. Toxicol., 2006, 26, p. 239.

[23] Panahi Y. et al., Next-generation sequencing approaches for the study of genome and epigenome toxicity induced by sulfur mustard, Arch. Toxicol., 2018, 92, p. 3443.

Christophe PIÉRARD, responsable de l'Unité de recherche Vésicants, D.TRC, Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA), Brétigny-sur-Orge.

Nicolas TAUDON, responsable de l'Unité de recherche Développements analytiques et bioanalyse, D.PRT, IRBA, Brétigny-sur-Orge

François FENAILLE, ingénieur-chercheur au CEA, responsable du Laboratoire d'étude du métabolisme des médicaments, Service de pharmacologie et d'immunoanalyse, CEA, INRA, Université Paris Saclay, MetaboHUB, Gif-sur-Yvette.

Thierry DOUKI*, directeur de recherche au CEA, INAC-SYMMES-CIBEST, Université Grenoble Alpes, CEA, CNRS, Grenoble.

* thierry.douki@cea.fr

Dévoiler l'arsenal des bactéries de la menace

Résumé La protéogénomique est une science qui regroupe les approches omiques telles que la génomique, la transcriptomique et la protéomique et qui a pour objectif d'améliorer la compréhension des systèmes biologiques complexes. Cet article montre comment l'étude des marqueurs de virulence et d'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes peut être améliorée par de telles approches intégratives, en se basant sur *Burkholderia pseudomallei* comme exemple. En effet, le génome bactérien (génomique), sa régulation transcriptionnelle (transcriptomique) et le phénotype résultant des protéines clés (protéomique) peuvent être aujourd'hui établis pour plusieurs souches, mais toutes ces données complémentaires peuvent surtout être mieux exploitées en synergie pour comprendre la spécificité de chacune de ces souches. De nouveaux biomarqueurs bactériens spécifiques liés aux caractéristiques de résistance aux antibiotiques ou de niveau de virulence envers leurs hôtes peuvent être définis. De tels biomarqueurs peuvent faciliter un diagnostic plus précoce, et donc une réponse thérapeutique plus adaptée et rapide afin de contrer ces pathogènes.

Mots-clés **Protéogénomique, génomique, transcriptomique, protéomique, *Burkholderia pseudomallei*, résistance, antibiotiques, virulence, biomarqueurs, souches.**

Abstract **Unveiling the arsenal of dangerous bacteria**

Proteogenomics is the integration of multi-omics approaches including genomics, transcriptomics and proteomics which as a whole improves our understanding of complex biological systems. This article shows how the study of virulence factors and antibiotic resistance markers of pathogenic bacteria can be fostered by such state-of-the-art integrative approach, taking *Burkholderia pseudomallei* as example. Indeed, the bacterial genome (genomics), its transcriptional regulation (transcriptomics) and the key protein phenotype (proteomics) can be today established for various strains, but more importantly these merged complementary data bring synergy into our knowledge of the specificities of each strain. New specific bacterial biomarkers related to antibiotic resistance characteristics or virulence towards their hosts can be defined. Such biomarkers may facilitate earlier diagnostics and consequently earlier therapeutic response to face these pathogens.

Keywords **Proteogenomics, genomics, transcriptomics, proteomics, *Burkholderia pseudomallei*, resistance, antibiotics, virulence, biomarkers, strains.**

Les approches multi-omiques

Un des problèmes de santé publique, en France et dans le monde, est l'émergence, le développement et la dissémination de bactéries multirésistantes aux antibiotiques. En Europe 33 000 décès par an sont directement imputables à des infections dues à ces bactéries multirésistantes, responsables de nombreux échecs thérapeutiques. Il est estimé qu'en 2050, dans le monde, dix millions de personnes par an pourraient décéder d'une infection causée par une bactérie multirésistante aux antibiotiques [1]. Ce phénomène de multirésistance, préoccupant en santé publique, pourrait l'être tout autant pour les bactéries dites de la menace. Responsables de la maladie du charbon (*Bacillus anthracis*) [2], de la peste (*Yersinia pestis*) [3], de la tularémie (*Francisella tularensis*) [4], de la mélioïdose* (*Burkholderia pseudomallei*) [5] et de la morve (*Burkholderia mallei*) [6], ces bactéries pourraient être utilisées de manière intentionnelle comme armes bactériologiques. Mieux comprendre les mécanismes de résistance aux antibiotiques mais aussi ceux impliqués dans la virulence bactérienne est essentiel afin de développer des contre-mesures médicales efficaces contre ces pathogènes bactériens.

Le développement des nouvelles technologies dites « omiques », telles que le séquençage complet de l'ADN (génomique*), l'étude de l'expression des gènes ou régulation transcriptionnelle* (transcriptomique*) et l'identification de l'ensemble des protéines (protéomique*), expliquant le phénotype qui caractérise les données observables d'un système

Glossaire

Les termes suivis par un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

Génome : ensemble du patrimoine génétique d'un organisme vivant codé sur la double hélice d'ADN. Son séquençage a pour objectif de connaître les gènes qui y sont codés.

Mélioïdose : maladie endémique en zone subtropicale due à la bactérie *Burkholderia pseudomallei*, encore appelé bacille de Withmore. L'homme peut s'infecter par voie cutanée, inhalation ou ingestion. La maladie peut se présenter sous forme aiguë, subaiguë ou chronique et conduit à des infections pulmonaires, cutanées ou à des septicémies foudroyantes. *B. pseudomallei* est classée dans les risques NRBC en tant qu'agent potentiel du bioterrorisme.

Protéome : ensemble des protéines produites par un organisme et présentes à un moment donné dans un échantillon.

Régulation transcriptionnelle : système qui contrôle et régule l'expression des gènes d'un organisme.

Transcriptome : ensemble des ARN transcrits correspondant aux messages des gènes utilisés par l'organisme à un moment donné.

biologique comme sa forme, sa couleur, révolutionne les recherches sur les agents pathogènes. En effet, ces dernières années, des progrès techniques spectaculaires ont été effectués en matière de séquençage des acides nucléiques. La technologie miniaturisée « MinION » de Oxford Nanopore Technologies (figure 1) permet désormais, avec un séquenceur de la taille d'une clé USB, d'obtenir à partir d'une seule molécule



Figure 1 - Nouveaux outils pour le séquençage des acides nucléiques et l'identification des protéines. En haut : séquenceur nanopore type MinION de la société Oxford Nanopore Technologies ; en bas : spectromètre de masse à haute résolution de la société Thermo incorporant un analyseur orbitrap couplé à une chaîne de chromatographie liquide à très faible débit.

trou nanométrique et de permettre au passage de chacun des quatre possibles nucléotides leur détection grâce à un signal électrique. Concernant la protéomique, les nouveaux spectromètres de masse à très haute résolution, comme le Q-Exactive (figure 1), permettent de mesurer la masse des protéines sous une forme ionisée et d'obtenir des signaux sur des dizaines de milliers de peptides en quelques heures. Il est donc ainsi possible d'explorer le protéome global d'une bactérie dans différentes conditions physiologiques (différents milieux de culture, différentes températures, présence ou absence d'antibiotiques, etc.). L'étude du protéome d'un nouvel isolat microbien consiste à extraire les protéines et à les découper en petits peptides qui sont de petits fragments de protéines constitués d'un assemblage d'acides aminés. Des enzymes, plus précisément des protéases telles que la trypsine, sont utilisées pour fragmenter les protéines et les petits peptides ainsi obtenus sont alors identifiés par spectrométrie de masse. La protéogénomique regroupe l'ensemble des données obtenues par ces différentes approches afin de mieux comprendre le système biologique à étudier. Les informations sur les protéines détectées par spectrométrie de masse en tandem à haute résolution peuvent être utilisées afin d'améliorer l'annotation d'un génome en repérant les véritables démarrages de traduction, en découvrant de nouveaux gènes, ou à l'inverse en infirmant des données prédictives d'annotation [7-8]. Comme décrit dans la figure 2, le génome d'un nouvel isolat microbien peut être séquencé et annoté automatiquement par des logiciels (étape 1). Des informations supplémentaires peuvent être incorporées dans l'analyse telles que par exemple les données sur les peptides observés par spectrométrie de masse (étape 2). Certains peptides confirment que des gènes codent bien pour de réelles protéines, mais d'autres révèlent la présence de nouveaux gènes codants des polypeptides ou corrigent certaines structures (étape 3). Il est même possible que l'analyse des peptides montre que certains gènes doivent être lus sur l'autre brin complémentaire du génome. En effet l'ADN est constitué de deux brins : le brin

la séquence complète d'un génome bactérien en vingt minutes. Le principe de ce séquenceur est de forcer de manière séquentielle le passage du fragment d'ADN dans un

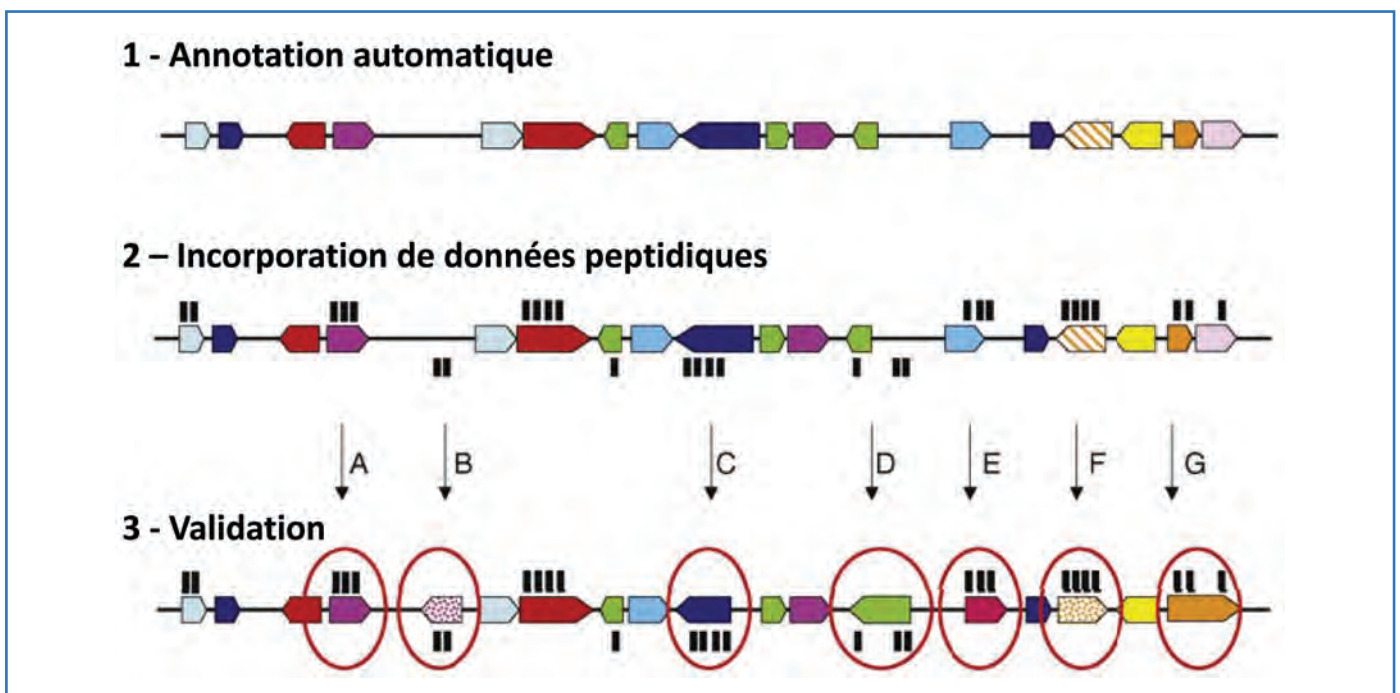


Figure 2 - Annotation des génomes améliorée par l'incorporation de données protéomiques (d'après [7]). Les trois étapes comprennent un assemblage des données de séquençage des génomes et une annotation automatique par des logiciels (étape 1), un appariement sur la séquence nucléotidique des séquences de peptides déterminés par spectrométrie de masse (étape 2), et enfin une validation par le contexte biologique (étape 3).

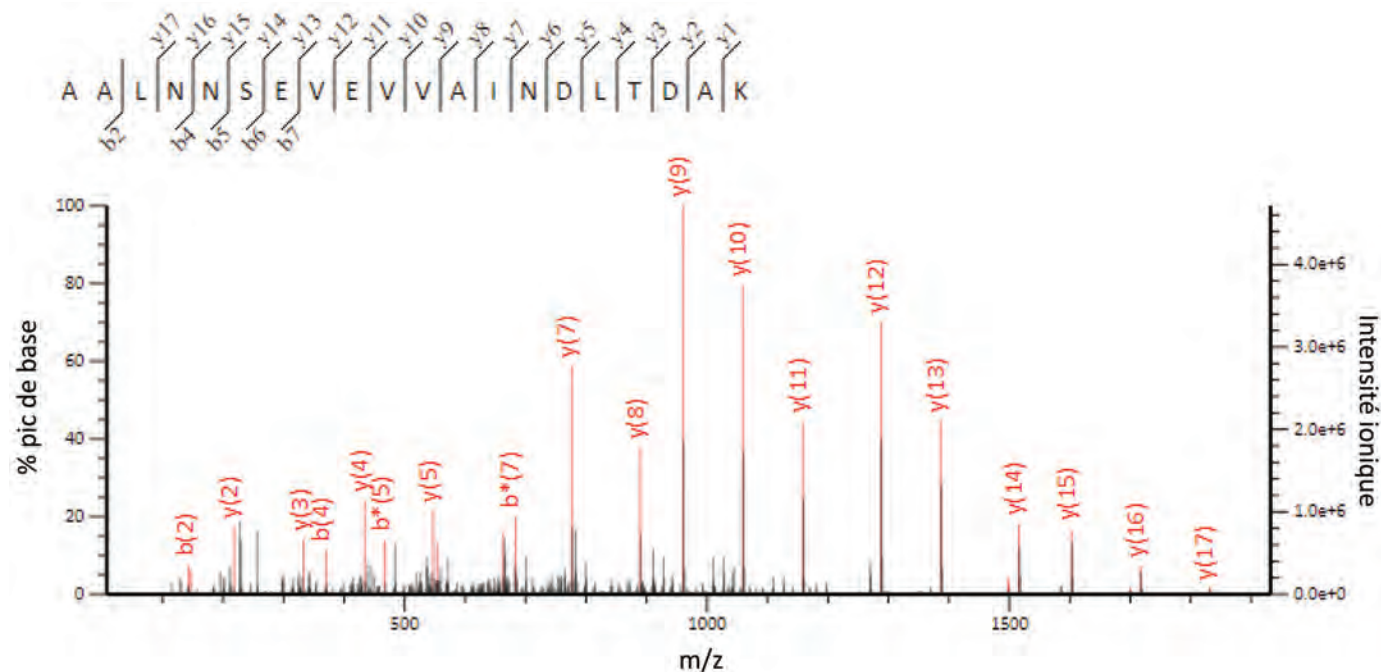


Figure 3 - Spectre MS/MS d'un peptide correspondant à la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase de *Bacillus cereus* (souche ATCC 14579). Le graphe présente les intensités d'ions en ordonnée en fonction des rapports masse sur charge de ces ions (m/z) en abscisse. La séquence du peptide, en haut à gauche, est déduite des différents ions de fragmentation mesurés qui sont indiqués sur le spectre. De plus, la masse mesurée pour ce peptide correspond à celle calculée théoriquement (2085,0589 Da).

sens et le brin complémentaire, et des gènes peuvent être présents sur ces deux brins.

De plus, les analyses des protéines sécrétées par la bactérie et qui se retrouvent dans le milieu extérieur renseignent sur les facteurs de virulence [9], mais leur identification n'est possible qu'après avoir séquencé le génome de la souche étudiée.

Ainsi, ces approches globales permettent de mieux caractériser l'arsenal offensif et les systèmes de défense de nombreuses souches, et d'en évaluer les spécificités en termes de protéines ou de régulation de leur synthèse.

Des études de protéomique, avec une stratégie sans *a priori*, conduites sur la bactérie *Bacillus cereus*, bacille de l'environnement, proche cousin de *B. anthracis*, ont permis d'explorer son protéome dans des conditions expérimentales simulant celles rencontrées lors de son transit dans le tube digestif de l'homme [10-13], de lister de nouveaux facteurs de virulence et de montrer l'importance de nouveaux régulateurs pour leur production [10, 14]. Nous avons découvert que le stress oxydant intracellulaire résultant des conditions métaboliques de ces bactéries peut avoir un rôle dans la virulence de celles-ci [13, 15]. Cette dernière expérience repose sur l'analyse d'un jeu de données de 200 746 spectres MS/MS acquis à haute résolution par spectrométrie de masse et assignés à des séquences de peptides. Cette assignation est réalisée sur la base de la masse globale du peptide et des masses de ces fragments qui dépendent de sa composition en acides aminés et de leur enchaînement. À titre illustratif, la figure 3 présente l'un de ces très nombreux spectres ainsi que la séquence peptidique correspondante. Ce jeu de données impressionnant est disponible pour d'autres chercheurs pour d'éventuelles analyses comparatives [16].

Développement de contre-mesures

Mieux caractériser les facteurs de virulence et les mécanismes de résistance aux antibiotiques chez plusieurs souches des agents de la menace est d'intérêt primordial pour mieux les

combattre. Un travail collaboratif entrepris par le CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) et l'IRBA (Institut de recherche biomédicale des armées) porte sur l'identification de ces facteurs et la définition de biomarqueurs d'intérêt pour le diagnostic chez *Burkholderia pseudomallei*. Cette bactérie est responsable de la mélioïdose, maladie endémique dans la zone subéquatoriale infectant 165 000 personnes par an et causant 89 000 décès par an [17] (figure 4). De nombreuses régions sont touchées et le réchauffement climatique global pourrait contribuer à son expansion. En France, des cas ont été déclarés dans les Antilles et à La Réunion, et depuis quelques années, de plus en plus de cas d'importation de la mélioïdose par des ressortissants revenant de zone d'endémie sont recensés. L'homme peut s'infecter directement au contact de diverses sources environnementales contaminées, par le biais de lésions cutanées, ou indirectement par ingestion d'aliments contaminés ou inhalation d'aérosols infectés. En raison de son fort pouvoir infectieux, de sa grande persistance, de sa capacité à survivre dans l'environnement, des différentes voies possibles d'infection, du faible nombre d'antibiotiques actifs du fait de sa multirésistance naturelle [18-19] et en l'absence de vaccins, *B. pseudomallei* est considérée comme agent de la classe B de la menace biologique par les CDC (Centers for Diseases Control and Prevention). En France, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a classé *B. pseudomallei* comme agent « MOT ». Ces agents sont des micro-organismes et toxines hautement pathogènes soumis à un régime d'autorisation pour toute opération de production, fabrication, transport, importation, exportation, détention, offre, cession, acquisition et emploi.

Dans le but de développer des contre-mesures médicales vis-à-vis de la mélioïdose et de lister de nouvelles cibles moléculaires pour le développement de nouvelles thérapies, il est indispensable de comprendre ses mécanismes de résistance et de virulence, et en premier lieu d'identifier précisément les acteurs moléculaires impliqués. Dans ce but, nous avons dans

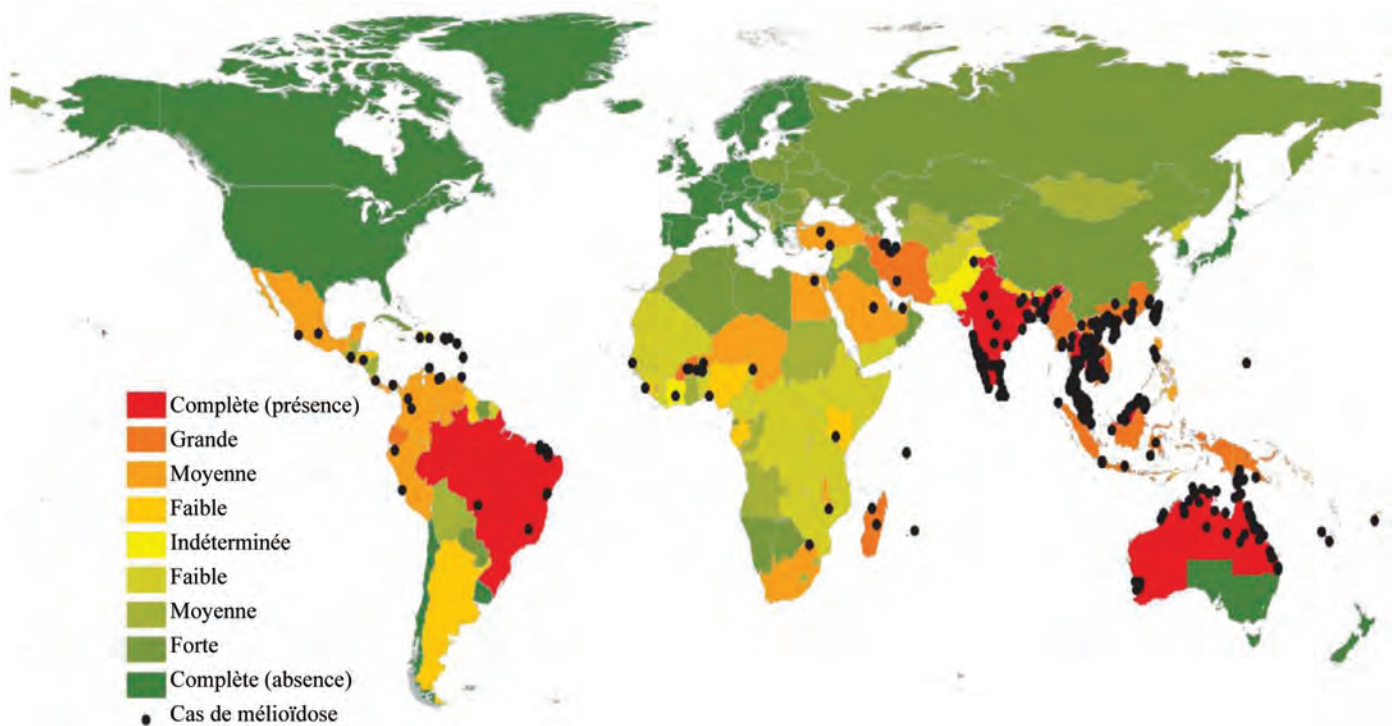


Figure 4 - Localisation géographique et occurrence des cas de mélioiïdose entre 1910 et 2014 (d'après [17]). En vert : régions sans mélioiïdose ; en rouge : présence de mélioiïdose. Les points noirs représentent les cas identifiés de mélioiïdose.

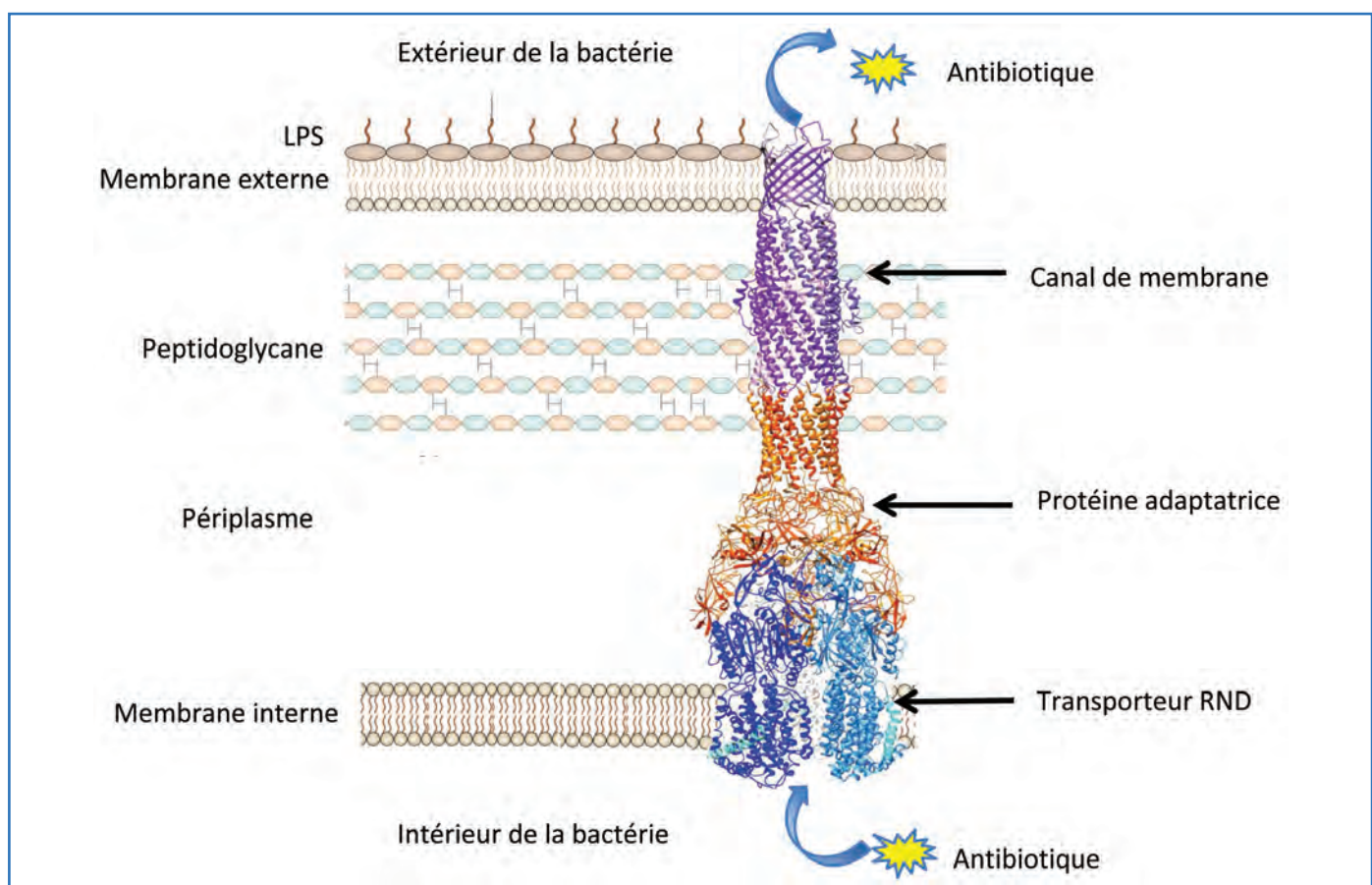


Figure 5 - Pompe d'efflux : protéine membranaire tripartite qui utilise la force proton motrice (H^+) pour fonctionner. L'antibiotique qui se trouve dans la bactérie est « capté » par le transporteur RND, puis relargué dans le milieu extérieur (d'après [20]).

un premier temps, par des analyses génomiques et transcriptomiques, pu montrer pour des souches cliniques que la multi-résistance à certains antibiotiques de *B. pseudomallei* pouvait être transitoire et médiée par la régulation de protéines membranaires : les pompes d'efflux (figure 5). Ces pompes d'efflux

sont des protéines formées de trois parties : un canal membranaire, un transporteur et une protéine adaptatrice qui se trouve dans l'espace périplasmique. Pour fonctionner, elles utilisent la force proton motrice, c'est-à-dire l'énergie fournie par gradient de proton (H^+) qui se trouve dans la bactérie.

Elles sont spécifiques à une ou plusieurs classes d'antibiotiques et expulsent les antibiotiques qui se trouvaient dans la bactérie vers le milieu extérieur. La protéogénomique nous permettra de confirmer ce système de régulation spécifique des pompes d'efflux, mais également de voir s'il existe une régulation plus globale impliquant d'autres gènes dans ces mécanismes de résistance bactérienne. Dans un futur proche, lorsque les mécanismes moléculaires seront bien identifiés et leurs rôles bien définis, une des stratégies de lutte contre la multirésistance serait de développer de nouvelles molécules « potentialisatrices » d'antibiotiques. Ces molécules sont administrées en même temps que les antibiotiques afin d'augmenter leur efficacité. Elles peuvent par exemple bloquer l'activité des pompes d'efflux chez les bactéries, diminuant ainsi ce mécanisme de résistance.

La course contre la montre

De plus, une fois identifiés et caractérisés, tous ces acteurs moléculaires impliqués dans la résistance aux antibiotiques et la virulence pourront être spécifiquement utilisés comme biomarqueurs pour établir pour chaque nouvelle souche un diagnostic précoce en termes taxonomique, ainsi qu'une caractérisation précise de son niveau de résistance aux antibiotiques, de son agressivité en termes de facteurs de virulence et de son pouvoir pathogène. Ce diagnostic approfondi permettra de mettre en place, le plus rapidement possible, un traitement adapté et à façon contre la mélioiïdose, et assurera ainsi une meilleure prise en charge thérapeutique des patients.

- [1] de Kraker M.E.A., Stewardson A.J., Harbarth S., Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050?, *PLoS Med.*, **2016**, 13(11): e1002184.
- [2] Moayeri M., Leppla S.H., Vrentas C., Pomerantsev A.P., Liu S., Anthrax pathogenesis, *Annu. Rev. Microbiol.*, **2015**, 69, p. 185.
- [3] Stenseth N.C. et al., Plague: past, present, and future, *PLoS Med.*, **2008**, 5(1): e3.
- [4] Ellis J., Oyston P.C., Green M., Titball R.W., Tularemia, *Clin. Microbiol. Rev.*, **2002**, 15, p. 631.
- [5] Wiersinga W.J. et al., Melioidosis, *Nat. Rev. Dis. Primers*, **2018**, 4, p. 17107.
- [6] Jones B.V., Glanders and history, *Vet. Rec.*, **2016**, 178, p. 664.
- [7] Armengaud J., A perfect genome annotation is within reach with the proteomics and genomics alliance, *Curr. Opin. Microbiol.*, **2009**, 12, p. 292.
- [8] Reeves G.A., Talavera D., Thornton J.M., Genome and proteome annotation: organization, interpretation and integration, *J. R. Soc. Interface*, **2009**, 6, p. 129.
- [9] Armengaud J., Dupont C., Exoproteomics of pathogens: analysis of toxins and other virulence factors by proteomics, *Methods Enzymol.*, **2017**, 586, p. 211.
- [10] Clair G., Lorphelin A., Armengaud J., Dupont C., OhrA functions as a redox-responsive system controlling toxinogenesis in *Bacillus cereus*, *J. Proteomics*, **2013**, 94, p. 527.
- [11] Clair G., Roussi S., Armengaud J., Dupont C., Expanding the known repertoire of virulence factors produced by *Bacillus cereus* through early secretome profiling in three redox conditions, *Mol. Cell. Proteomics*, **2010**, 9, p. 1486.
- [12] Laouami S., Clair G., Armengaud J., Dupont C., Proteomic evidences for rex regulation of metabolism in toxin-producing *Bacillus cereus* ATCC 14579, *PLoS One*, **2014**, 9(9): e107354.
- [13] Madeira J.P., Alpha-Bazin B., Armengaud J., Dupont C., Time dynamics of the *Bacillus cereus* exoproteome are shaped by cellular oxidation, *Front. Microbiol.*, **2015**, 6, p. 342.
- [14] Omer H., Alpha-Bazin B., Brunet J.L., Armengaud J., Dupont C., Proteomics identifies *Bacillus cereus* EntD as a pivotal protein for the production of numerous virulence factors, *Front. Microbiol.*, **2015**, 6, p. 1004.
- [15] Madeira J.P., Alpha-Bazin B.M., Armengaud J., Dupont C., Methionine residues in exoproteins and their recycling by methionine sulfoxide reductase AB serve as an antioxidant strategy in *Bacillus cereus*, *Front. Microbiol.*, **2017**, 8, p. 1342.

- [16] Madeira J.P., Alpha-Bazin B., Armengaud J., Dupont C., Time-course proteomics dataset to monitor protein-bound methionine oxidation in *Bacillus cereus* ATCC 14579, *Data Brief.*, **2018**, 18, p. 394.
- [17] Limmathurotsakul D. et al., Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis, *Nat. Microbiol.*, **2016**, 1(1): 15008.
- [18] Jenney A.W., Lum G., Fisher D.A., Currie B.J., Antibiotic susceptibility of *Burkholderia pseudomallei* from tropical northern Australia and implications for therapy of melioidosis, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2001**, 17, p. 109.
- [19] Thibault F.M., Hernandez E., Girardet M., Cavallo J.D., Antibiotic susceptibility of 65 isolates of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* to 35 antimicrobial agents, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2004**, 54, p. 1134.
- [20] Du D., Wang-Kan X., Neuberger A., van Veen H.W., Pos K.M., Piddock L.J.V., Luisi B.F., Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation, *Nat. Rev. Microbiol.*, **2018**, 16, p. 523.

Fabienne NEULAT-RIPOLL*,
chercheuse, cheffe de projet, Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA).
Jean ARMENGAUD,
directeur de recherche, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA).

* fabienne.ripoll@def.gouv.fr

Prise en charge thérapeutique suite à une contamination radiologique

Résumé Une contamination interne par une substance radioactive peut survenir suite à acte de malveillance (« bombe sale »), un accident d'installation nucléaire ou médicale. Ainsi, dans un contexte de menace NRBC-E, une contamination d'un grand nombre de personnes (public ou premiers intervenants) est une éventualité à considérer. La prise en charge thérapeutique des victimes vise à limiter la rétention des contaminants dans l'organisme et à favoriser leur excrétion. L'efficacité des traitements repose sur une bonne connaissance du type de contaminant (nature, forme physico-chimique) et le mode d'exposition afin de cibler, par les traitements, les compartiments de rétention des contaminants.

Mots-clés Contamination interne, radionucléides, NRBC, contre-mesures médicales, décontamination.

Abstract Countermeasures following radiological contamination

Following a radiological or nuclear emergency, such as malevolence act or accident in medical or research nuclear facilities, internal contamination with radioactive substances may occur. Both public and first responders may be affected. Medical countermeasures aim at decreasing the retention of the radiocontaminant and increasing the rate of elimination. Efficacy of the treatment depends on a good knowledge of the contaminant nature and physic-chemical properties, as well as the portal of entry to target the retention compartments.

Keywords Internal contamination, radionuclides, CBRN, countermeasures, decorporation.

Les probabilités d'accidents radiologiques impliquant la dissémination de substances radioactives, bien que faibles, ne doivent pas être négligées. Lorsqu'ils surviennent, ces incidents ne concernent généralement qu'une personne, ou un nombre limité de travailleurs de l'industrie nucléaire, de la recherche ou du milieu médical et se déroulent dans un environnement contrôlé. Toutefois, les actes de malveillance utilisant des substances radioactives ne peuvent être exclus. Dans ce cas, la population générale pourrait être impactée et l'attaque, en fonction du scénario, pourrait entraîner la contamination interne et/ou externe d'un grand nombre d'individus.

La dissémination de substances radioactives par un explosif conventionnel, l'épandage de substances radioactives, l'attaque aérienne d'un réacteur nucléaire ou d'un lieu de stockage de matière nucléaire font partie des scénarios envisagés. Suite à une explosion, les personnes les plus impactées seraient celles se situant à proximité du lieu de l'évènement. Cependant, une propagation de la contamination par voie aérienne et l'épandage de substances radioactives pourraient entraîner des contaminations de populations plus éloignées, ainsi qu'une contamination durable des végétaux et des animaux. Les voies de contamination interne* sont l'inhalation, la blessure et l'ingestion. Des contaminations cutanées sont également attendues. Si la majeure partie de la radioactivité déposée sur la peau ou les vêtements peut être éliminée par une décontamination* par un déshabillage et un lavage de la peau, il n'en est pas de même pour la contamination interne (figure 1). Ainsi, un traitement spécifique à chaque situation devra être envisagé.

L'observation d'effets aigus résultant d'une exposition à des radionucléides est peu vraisemblable. En effet, bien que les radioéléments potentiellement utilisés pour des actes de malveillance soient de nature et de caractéristiques variables, la contamination interne entraîne principalement des effets à long terme, conséquences des irradiations chroniques.

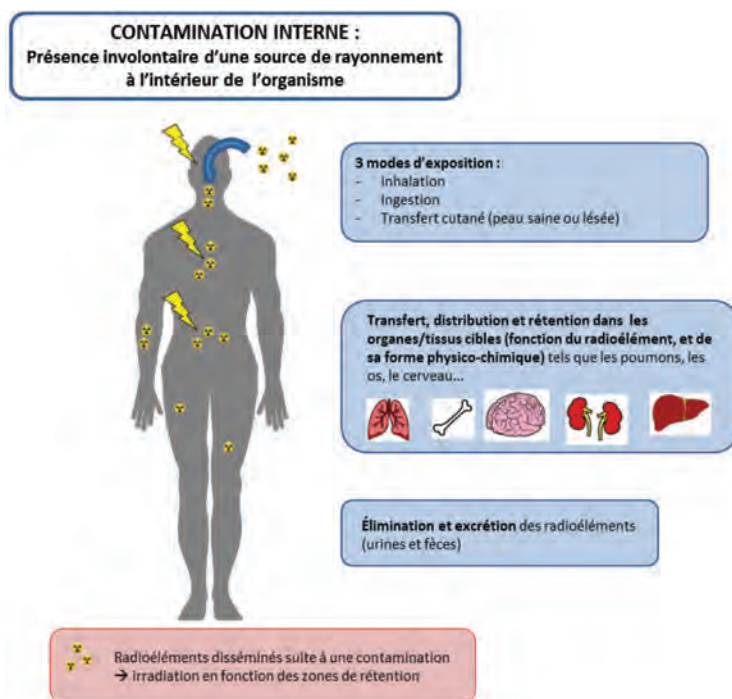


Figure 1 - Les différentes étapes suite à une contamination interne. Trois voies d'exposition sont représentées : l'inhalation, l'ingestion et le transfert cutané. En fonction de la structure physico-chimique du radionucléide incorporé, les organes cibles ainsi que les modes d'élimination sont différents.

Outre les conséquences pathophysiologiques, l'impact psychologique d'un acte de malveillance impliquant des substances radioactives est un paramètre indispensable à prendre en compte dans la gestion des populations concernées [1]. L'entrée dans l'organisme d'un radionucléide et sa rétention dépendent de la voie d'entrée (inhalation, ingestion, absorption après dépôt cutané, blessure) de l'élément (émetteurs α , β , γ), de son isotope (demi-vie) et de sa forme physico-chimique. De plus, certains radionucléides présentent un tropisme particulier pour certains organes ou tissus, comme

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

Calixarènes : macrocycles composés de n unités phénoliques et possédant des cavités hydrophobes leur permettant ainsi d'agir comme chélateurs de petites molécules ou d'ions.

Contamination interne : introduction involontaire dans l'organisme d'une substance radioactive qui n'est pas déjà présente dans l'organisme à l'état naturel.

Décontamination : processus d'élimination de substance sur les surfaces, organes où elle est fixée tels que la peau.

Décorporation : augmentation de l'élimination ou excrétion de radionucléides absorbés, inhalés ou ingérés.

Demi-vie biologique : temps au bout duquel la moitié de la quantité ingérée ou inhalée de radionucléide est éliminée de l'organisme.

Émétiques (ou vomitifs) : substances capables de provoquer un vomissement.

Excrétas : substances rejetées hors de l'organisme, consistant principalement en déchets de la nutrition et du métabolisme (féces, urine, sueur, matière sébacée, gaz carbonique, etc.).

c'est le cas par exemple de l'affinité du plutonium (Pu) et de l'américium (Am) pour le squelette et le foie, ou encore de l'iode vis-à-vis de la thyroïde (voir *tableau*).

Approches thérapeutiques

L'objectif premier des contre-mesures médicales suite à une contamination interne est de limiter la dose engagée et ainsi les potentiels effets physiopathologiques. Toutefois, il est important de noter que les traitements médicaux d'urgence priment toujours sur la prise en charge de la contamination

radiologique [3]. Les contre-mesures seront d'autant plus efficaces qu'elles seront appliquées précocement après la contamination.

Décontamination cutanée

La décontamination cutanée a pour objectif d'éviter et de limiter au maximum le transfert du contaminant au travers de la peau. Les premières actions consistent à procéder au déshabillage de la victime et au lavage des zones contaminées à l'eau, additionnée de savons ou de gels nettoyants (Trait rouge® par exemple). Une approche plus spécifique du contaminant peut être réalisée par application d'autres dispositifs médicaux tels que des émulsions lavantes contenant du calixarène* utilisés pour la décontamination de l'uranium [4-5] (*figure 2A*).

Des gels contenant du DTPA (acide diéthylène triamine penta-acétique, *figure 2B*) sont quant à eux utilisés expérimentalement pour la décontamination des actinides [6]. Cependant, la réalisation d'un simple lavage peut s'avérer problématique lorsque l'accès à de l'eau propre et non contaminée est limité, comme cela a été le cas après l'accident de Fukushima.

Traitements décorporants* : différents mécanismes d'action

La première difficulté rencontrée suite à une contamination interne est la connaissance des contaminants incriminés et de leurs caractéristiques physico-chimiques. En l'absence de connaissances sur la forme physico-chimique du contaminant, le traitement doit être initié en prenant l'hypothèse d'une contamination par une forme soluble, identifiée comme la forme pour laquelle l'élément « diffuserait » rapidement dans l'organisme entier. L'évaluation dosimétrique est basée sur la mesure externe des rayonnements émis après contamination interne et/ou sur les niveaux d'activité retrouvés dans les

Tableau - Principaux radionucléides pouvant entrer dans la composition d'une bombe sale (adapté de [2]).

La demi-vie biologique est donnée ici à titre indicatif. En effet, cette période peut varier considérablement en fonction de la forme physico-chimique du contaminant et de sa voie d'entrée dans l'organisme.

**Les organes de rétention de ce tableau représentent les organes de rétention après le passage dans le sang et ne prennent pas en compte la voie d'entrée dans l'organisme.

Isotope	Rayonnement	Demi-vie radiologique	Demi-vie biologique (ans)*	Organes de rétention majoritaires**	Origine
²⁴¹ Am	α, γ	433 ans	45 ans	Os, foie, poumons	Industrie nucléaire
²⁵² Cf	α , neutrons	2,6 ans	2,5 ans	Os, foie	Industrie nucléaire, médicale
⁶⁰ Co	α, β	5,3 ans	1,6 ans	Reins, et corps entier	Industrie nucléaire, médicale
¹³⁷ Cs	β, γ	30 ans	110 jours	Nombreux (analogue du potassium \rightarrow muscles)	Industrie nucléaire, médicale
¹³¹ I	β, γ	8 jours	30 jours	Thyroïde	Industrie nucléaire, médicale
¹⁹² Ir	β, γ	74 jours	8 jours	Rate	Industrie nucléaire
²³⁸ Pu	α	87,7 ans	50 ans	Os, foie, poumons	Industrie nucléaire
²³⁹ Pu	α	24 000 ans	50 ans	Os, foie, poumons	Industrie nucléaire, usage militaire
²²⁶ Ra	α, γ	1 600 ans	44 ans	Os	Industrie nucléaire, usage médical
⁹⁰ Sr	β, γ	28,2 ans	4,6 ans	Os	Industrie nucléaire
²³⁵ U	α, γ	7×10^8 ans	15 jours	Os, reins	Industrie nucléaire
²¹⁰ Po	α	138,4 ans	37 jours	Os	Industrie nucléaire
³ H	β	12,3 ans	8 jours	Corps entier	Industrie nucléaire, usage militaire
⁹⁰ Y	β	64 heures	2,7 jours	Os	Industrie nucléaire, médecine nucléaire



Figure 2 - Structures du calixarène et du DTPA, deux agents chélatants utilisés pour la décontamination des actinides.

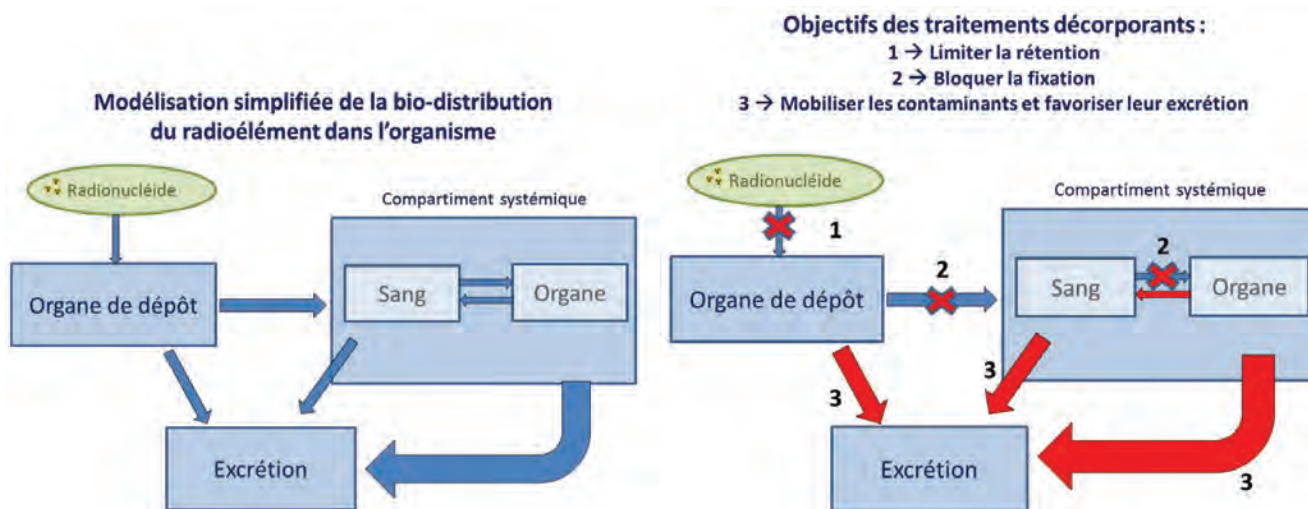


Figure 3 - Mécanismes d'action des agents décorporants. De façon schématique, les traitements décorporants disponibles agissent sur trois paramètres : la rétention, la fixation et la mobilisation des radioéléments.

excréta*. Bien qu'elle soit le gage d'une bonne prise en charge thérapeutique, cette évaluation ne peut souvent être réalisée que plusieurs jours, voire semaines après l'exposition. Ce délai est incompatible avec la nécessité de démarrer le traitement au plus tôt après la contamination. Un compromis doit donc être suivi.

L'arsenal thérapeutique actuellement disponible permet d'agir sur le contaminant à trois niveaux :

- sur la limitation de l'absorption (du site d'entrée vers la circulation sanguine) ;
- sur la translocation (du sang vers les organes de rétention) ;
- sur l'augmentation de l'excrétion à partir des tissus de rétention ou du compartiment systémique.

Schématiquement, trois catégories de traitements peuvent être distinguées. Dans chacune d'elle, des approches non spécifiques ou spécifiques du radiocontaminant ou de la voie d'entrée sont proposées. De plus, certains traitements peuvent agir par plusieurs mécanismes (figure 3).

• Limiter la rétention des radionucléides et augmenter l'élimination naturelle

L'objectif est de limiter la rétention des radionucléides au site de contamination avant que ceux-ci n'atteignent les organes cibles, à partir desquels ils seront plus difficilement éliminés. Après contamination par blessure (débris provenant de l'explosion d'une bombe sale par exemple), le temps de rétention peut être très long, induisant ainsi une irradiation chronique des tissus avoisinant le site blessé. Dans certaines situations, la chirurgie peut être un moyen de limiter la quantité d'activité au site de blessure.

Dans le cas d'une contamination pulmonaire particulièrement importante (pouvant entraîner de façon certaine un détrimen

sanitaire) par des composés de demi-vie radiologique et biologique* longues, un lavage broncho-alvéolaire peut représenter une option thérapeutique [7].

Après ingestion, des traitements non spécifiques du radiocontaminant peuvent être préconisés, tels que des agents émétiques* ou laxatifs afin de diminuer le temps de résidence dans le tractus digestif, ou des agents alcalinisants pour favoriser l'hydrolyse de certains radionucléides, comme les actinides, et limiter leur absorption.

Après contamination par le strontium (Sr), on peut citer également dans cette catégorie l'utilisation de sulfate de magnésium qui diminue la solubilité du strontium et favorise son excrétion fécale, ou l'alginate de sodium (Gaviscon®) qui limite son absorption intestinale.

Des traitements plus spécifiques de radiocontaminants sont également concernés, tels que le bleu de Prusse (Radiogardase®), un colorant d'hexacyanoferrate de fer, qui permet l'élimination du césium (Cs) dans les fèces en captant le contaminant dans le compartiment sanguin par un mécanisme d'échange d'ions.

Des agents mobilisants peuvent être utilisés afin d'augmenter l'élimination naturelle des contaminants. Citons par exemple l'utilisation de chlorure d'ammonium qui, par acidification, mobilise le strontium osseux et favorise son élimination urinaire. Le bicarbonate de sodium est également utilisé pour augmenter le pH sanguin et limiter la rétention de l'uranium lorsque celui-ci passe dans le système rénal.

• Empêcher la fixation des radionucléides

Il est possible de limiter la fixation du radionucléide par l'utilisation d'agents bloquants (isotopes stables ou analogues métaboliques non radioactifs) qui peuvent saturer les sites

de liaison sur les tissus ou organes ou les processus métaboliques.

L'exemple le plus représentatif est celui de l'administration d'iodure de potassium (KI) par voie orale qui permet de saturer les sites de liaison de la thyroïde et de procéder à une dilution isotopique après exposition à de l'iode radioactif. Toutefois, KI doit être administré soit en préventif, soit le plus tôt possible après la contamination pour une bonne efficacité. Un autre exemple est celui du tritium, dont l'élimination peut être accélérée par l'administration de grandes quantités d'eau.

Lorsque le contaminant ne possède pas d'isotope stable, il est toutefois possible de limiter sa fixation sur les organes cibles par l'utilisation d'analogues. C'est par exemple le cas du gluconate de calcium qui entre en compétition avec le strontium pour sa fixation dans le tissu osseux. L'administration de strontium stable ou de cobalt stable (Oligosol) peut également être recommandée.

• Chélater les radionucléides

La formation du complexe chélateur-contaminant va permettre de décorporer les radionucléides en agissant avec une combinaison des mécanismes décrits ci-dessus. Le radionucléide, une fois complexé, ne pourra pas se fixer sur les sites habituels de fixation, permettant ainsi une augmentation de son excrétion. Toutefois, ces traitements ne sont efficaces que lorsque le contaminant se trouve dans le sang ou les fluides extracellulaires. En effet, une fois liés à des composés biologiques ou piégés dans des cellules, les radionucléides sont plus difficiles à décorporer. Il est donc important de prendre en compte les données de biocinétique des radiocontaminants, afin de faire coïncider au mieux la biodistribution du contaminant et du chélatant, et ainsi optimiser l'efficacité du traitement administré.

Les agents chélatants restent la voie la plus prometteuse de décorporation après contamination interne par des radionucléides. Parmi ces agents, on citera le Ca/Zn-DTPA pour le plutonium et l'américium, ou encore l'EDTA et la déféroxamine pour le cobalt. Cependant, ces chélatants ne montrant pas de spécificité stricte pour le métal à décorporer, l'éventualité d'une déplétion en ions métalliques essentiels est à prendre en compte. À ce jour, il n'est pas reporté de toxicité sévère de l'utilisation de DTPA (sous forme Ca ou Zn, sur près de 4 500 administrations) [8]. Par ailleurs, le risque d'une relocalisation des radionucléides vers d'autres sites de stockage doit être évalué.

Vers des contre-mesures plus adaptées

La prise en charge de la contamination interne aux radioéléments est complexe et fonction du ou des éléments incriminés. À l'heure actuelle, les traitements sont principalement développés pour la décontamination ou la décorporation des actinides, et ils sont pour la plupart encore à l'état de recherche expérimentale sur des modèles animaux.

Décontamination cutanée

De nouvelles formulations sous forme de gels sont proposées, telles que des hydrogels contenant des biphosphonates [9-10], ou des préparations de nanoémulsions de calixarènes* [11]. L'utilisation de nanoémulsions permet d'augmenter la stabilité des composants et leur accessibilité, renforçant ainsi leur efficacité.

Décorporation

Le développement de nouvelles formes galéniques de composés facilement administrables représente un challenge à relever pour l'application des thérapeutiques à un plus grand nombre de victimes. Il s'agit notamment de formes permettant une administration de DTPA transdermique [12] ou orale [13]. L'administration de bleu de Prusse sous forme d'aérogel par voie orale est également proposée pour la décorporation du césium [14].

Une autre voie d'amélioration des traitements concerne l'augmentation du temps de résidence des chélatants dans l'organisme, ainsi que des formulations leur permettant d'accéder à des compartiments de rétention, non accessibles aux traitements disponibles actuellement. On peut citer l'utilisation de liposomes ou de nanoparticules contenant du DTPA [15] ou d'autres ligands [16-17]. Ces derniers pouvant être administrés par inhalation, ils présentent des perspectives intéressantes pour la décorporation des actinides, notamment au niveau pulmonaire. Les nanoparticules permettent notamment d'augmenter le temps de résidence du DTPA dans les tissus. En effet, la forme nanoparticulaire est reconnue par certains types cellulaires tels que les macrophages. Ceci permet au chélatant d'accéder au milieu intracellulaire, compartiment de stockage important pour les contaminants peu solubles. L'identification de nouvelles molécules, alternatives au DTPA ou montrant une affinité pour des contaminants pour lesquels il n'existe pas de solution thérapeutique actuellement, représente également un véritable challenge thérapeutique. À l'heure actuelle, à notre connaissance, aucune avancée notable n'a été publiée.

La caractérisation du type de contaminant et le mode d'exposition restent des éléments clés pour l'optimisation de la prise en charge suite à une contamination interne par des radionucléides. De même, la question concernant le délai entre la contamination avérée ou supposée et l'administration du ou des traitements reste ouverte [18]. La prise en charge rapide des victimes permet de les rassurer et de limiter le détriment psychologique, paramètre non négligeable lors d'un accident radiologique ou nucléaire [19]. Les contre-mesures médicales « idéales » dans le cas de contaminations d'un grand nombre de victimes devraient posséder les caractéristiques décrites dans la figure 4.



Figure 4 - Les critères auxquels doivent répondre les contre-mesures médicales dans le cas d'un acte de malveillance impliquant de nombreuses victimes.

[1] Klumpp J.A. *et al.*, Mitigating the psychological harm from actinide intakes, *Health Phys.*, **2018**, *115*, p. 397.

[2] Rump A. *et al.*, Medical management of victims contaminated with radionuclides after a "dirty bomb" attack, *Mil. Med. Res.*, **2018**, *5*, p. 27.

[3] Guide national de l'intervention médicale en cas d'évènement nucléaire ou radiologique, ASN, **2008**.

[4] Phan G. *et al.*, Calixarene cleansing formulation for uranium skin contamination, *Health Phys.*, **2013**, *105*, p. 382.

[5] Grivès S. *et al.*, Compared in vivo efficiency of nanoemulsions unloaded and loaded with calixarene and soapy water in the treatment of superficial wounds contaminated by uranium, *Chem. Biol. Interact.*, **2017**, *267*, p. 33.

[6] Tazart A. *et al.*, Actinide-contaminated skin: comparing decontamination efficacy of water, cleansing gels, and DTPA gels, *Health Phys.*, **2018**, *115*, p. 12.

[7] Morgan C. *et al.*, Therapeutic whole lung lavage for inhaled plutonium oxide revisited, *J. Radiol. Prot.*, **2010**, *30*, p. 735.

[8] Grappin L. *et al.*, Treatment of actinide exposures: a review of Ca-DTPA injections inside CEA-COGEMA plants, *Radiat. Prot. Dosimetry*, **2007**, *127*, p. 435.

[9] Xu K. *et al.*, Bisphosphonate-containing supramolecular hydrogels for topical decorporation of uranium-contaminated wounds in mice, *Int. J. Radiat. Biol.*, **2008**, *87*, p. 353.

[10] Zhang Y. *et al.*, Radionuclide decorporation: matching the biokinetics of actinides by transdermal delivery of pro-chelators, *AAPS Journal*, **2013**, *15*, p. 1180.

[11] Shilova E., Viel P., Gros G., Martini C., Schulz E., Abdellah I., Huc V., AJELIS et NOVECAL - Des molécules-cages aux fibres extractantes et à la catalyse, *L'Act. Chim.*, **2019**, *438-439*, p. 30.

[12] Wilson J.P. *et al.*, Decorporation of systemically distributed americium by a novel orally administered diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) formulation in beagle dogs, *Health Phys.*, **2015**, *108*, p. 308.

[13] Shankar G.N. *et al.*, Efficacy of a novel orally administered formulation of DTPA tablets for decorporating an intravenously injected radionuclide: a comparison with intravenously administered licensed DTPA, *Drug Dev. Res.*, **2012**, *73*, p. 290.

[14] Lee I. *et al.*, Porous 3D Prussian blue/cellulose aerogel as a decorporation agent for removal of ingested cesium from the gastrointestinal tract, *Sci Rep.*, **2018**, *8*, p. 4540.

[15] Grémy O. *et al.*, Delivery of DTPA through liposomes as a good strategy for enhancing plutonium decorporation regardless of treatment regimen, *Radiat. Res.*, **2018**, *189*, p. 477.

[16] Chen S. *et al.*, Encapsulated 3,4,3-li(1,2-hopo) in chitosan nanoparticles for decorporation via inhalation, *Radiat. Prot. Dosimetry*, **2018**.

[17] Léost L. *et al.*, Towards the development of chitosan nanoparticles for plutonium pulmonary decorporation, *Dalton Trans.*, **2018**, *47*, p. 11605.

[18] Rump A. *et al.*, Reconsidering current decorporation strategies after incorporation of radionuclides, *Health Phys.*, **2016**, *111*, p. 204.

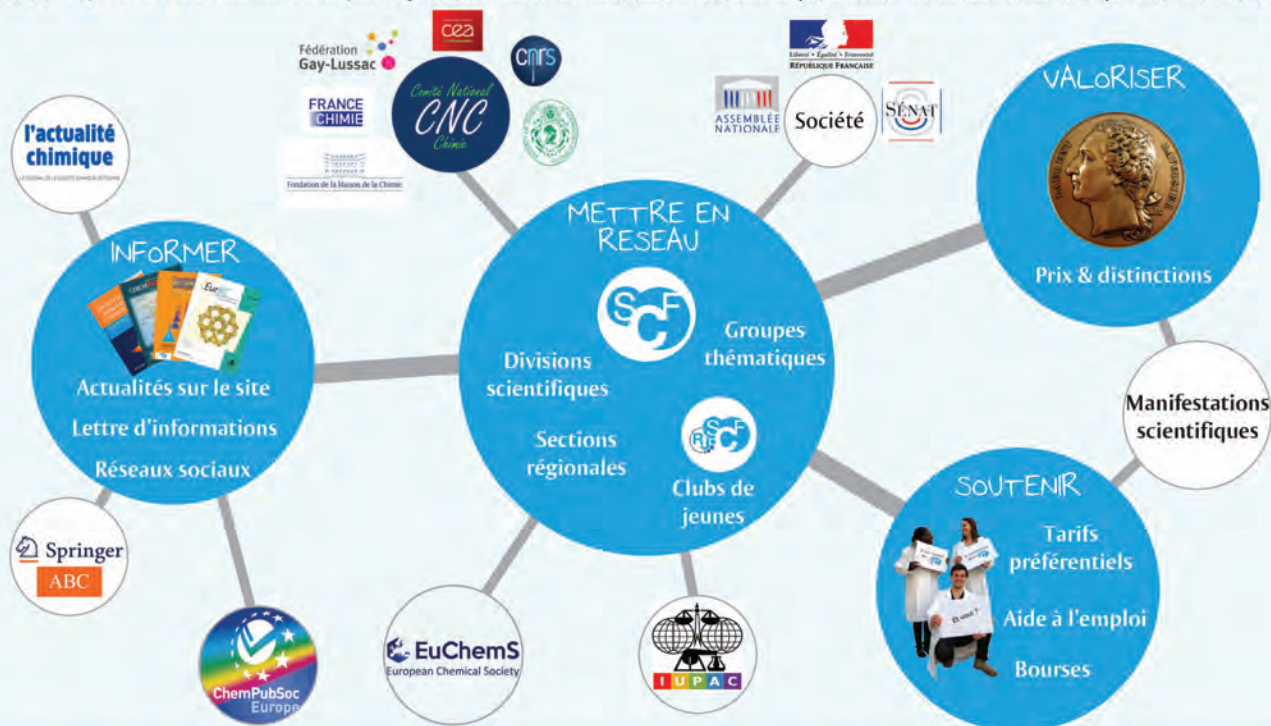
[19] United Nations, Sources and effects of ionizing radiation, UNSCEAR 2000 Rapport, Volume II : Effects, **2000**, www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_2.html

Anne VAN DER MEEREN,
 chercheuse, Laboratoire de radiotoxicologie, CEA, Université
 de Paris-Saclay, Bruyères-le-Châtel.
Clélia LE GALLIC,
 chercheuse, IRBA, Unité de radiobiologie, Brétigny-sur-Orge.

* Courriels : anne.vandermeeren@cea.fr ;
clelia.le-gallic@def.gouv.fr

La SCF au coeur du monde de la chimie

La SCF représente les chimistes français auprès des différentes instances avec une triple mission institutionnelle, d'expertise et de réseau



Etudiants, chercheurs, enseignants, industriels,
 la SCF est votre association !

Décontamination des agents chimiques : les nanoparticules à l'œuvre

Résumé Les nanoparticules d'oxydes métalliques représentent des systèmes à fort potentiel pour la décontamination des toxiques chimiques. Leur aire spécifique élevée permet l'absorption et le déplacement des toxiques et la présence de sites réactifs en surface permet leur dégradation en composés moins toxiques. Elles peuvent s'appliquer sous forme de poudres ou dispersées dans un système liquide ou pâteux. Les mécanismes de dégradation des agents toxiques sont complexes et dépendent de nombreux paramètres ; l'aire spécifique, la morphologie et la structure cristalline des particules ainsi que le milieu environnant sont les plus importants. Les nanoparticules de dioxyde de cérium cristallisées sous forme d'octaèdres tronqués sont les plus efficaces pour la dégradation d'un organophosphoré modèle, le paraoxon, qui est un pesticide. Elles se révèlent également très efficaces pour la décontamination cutanée du paraoxon.

Mots-clés Oxydes métalliques, décontamination, toxiques chimiques, nanoparticules.

Abstract Chemical agents decontamination with nanoparticles

Metal oxide nanoparticles are good candidates for chemical agents' decontamination. Their high specific surface area and the presence of reactive sites on their surface allow both the absorption and the degradation of chemical agents, resulting in less toxic compounds. Nanoparticles can be used as dry powders, or dispersed in liquid systems. The degradation mechanisms are complex and several parameters are involved. Specific surface area, morphology, crystalline structure and dispersant medium are among the most important. Cerium dioxide nanoparticles in the form of truncated octaedra are the most efficient for paraoxon degradation and skin decontamination.

Keywords Metal oxides, decontamination, chemical agents, nanoparticles.

La décontamination des agents toxiques chimiques

L'utilisation d'agents de la menace NRBC issus de stocks militaires ou dérivés de substances de l'industrie chimique ou biologique civile fait apparaître un besoin crucial d'amélioration des moyens de contre-mesures en termes de protection, de décontamination et de traitement. Dans le cas d'une contamination humaine, la plupart des agents chimiques possèdent une toxicité élevée et une capacité à pénétrer dans l'organisme *via* le contact avec la peau, induisant ainsi très rapidement une intoxication générale. On peut citer les agents organophosphorés (VX, pesticides) et les agents organochlorés (ypérite). La décontamination vise à éliminer et/ou à neutraliser totalement ou partiellement les agents toxiques présents sur les surfaces contaminées. Les solutions apportées aujourd'hui sont souvent peu spécifiques (lavage à l'eau éventuellement savonneuse, application de poudres absorbantes) et génèrent des déchets toxiques en quantité qui doivent ensuite être traités. Dans cette logique, il s'avère que les oxydes métalliques sous la forme de poudres sont des systèmes particulièrement prometteurs, car ils permettent de combiner les actions d'adsorption et de dégradation des toxiques. Les nanoparticules d'oxydes métalliques possèdent généralement une aire spécifique élevée (jusqu'à plusieurs centaines de m² par gramme), ce qui leur confère un pouvoir adsorbant permettant le déplacement du toxique. La présence de sites réactifs en surface permet la dégradation des agents chimiques en composés moins toxiques.

Les propriétés physico-chimiques des nanoparticules ont un impact considérable sur l'efficacité de décontamination : la taille des particules, la morphologie, l'aire spécifique, le volume des pores, la présence de défauts dans la structure cristalline qui constituent des sites réactifs laissés vacants pour induire des réactions chimiques au contact des agents toxiques.

Dégradation par les nanoparticules d'oxydes métalliques

De nombreux oxydes métalliques (MnO₂, CeO₂, CuO, Al₂O₃, CaO, TiO₂, ZnS, ZnO, VO et MgO) ont été étudiés pour la dégradation des toxiques chimiques [1-3]. Les oxydes métalliques ont une surface basique qui décompose les agents par hydrolyse. Ils possèdent aussi des sites électrophiles (type acide de Lewis ou Brönsted) qui dégradent les agents contaminants en formant des espèces alcoxydes du type -R-O-Mⁿ⁺. L'hydrolyse et l'oxydation sont les principaux mécanismes envisagés pour expliquer la dégradation des toxiques chimiques organophosphorés et organochlorés (*figure 1*). Toutefois, comme détaillé ci-après avec l'exemple de la cérine, les mécanismes de dégradation des toxiques en surface des oxydes métalliques restent encore peu élucidés.

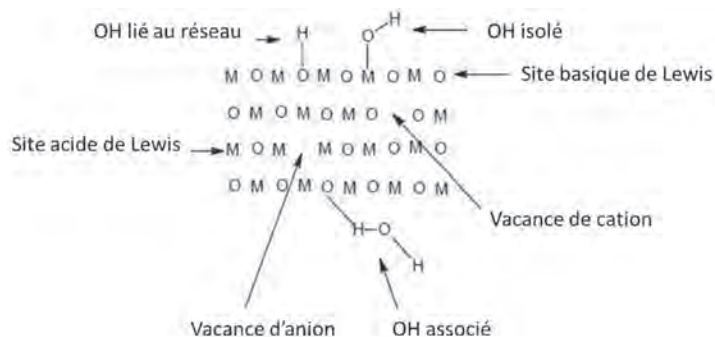


Figure 1 - Sites réactifs à la surface des nanoparticules d'un oxyde métallique MO [4].

L'oxyde de cérium pour la dégradation des organophosphorés

L'oxyde de cérium, connu pour ses propriétés catalytiques dans la combustion des hydrocarbures, possède également des propriétés acido-basiques et des groupements hydroxyle

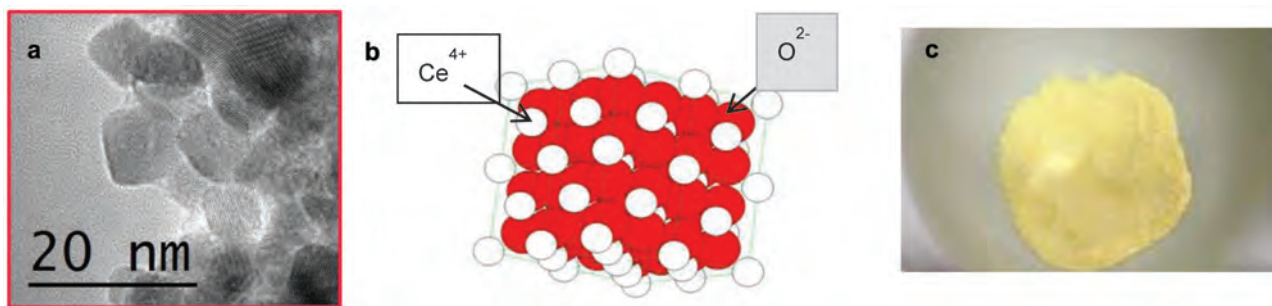


Figure 2 - a) Photo en microscopie électronique de nanoparticules de dioxyde de cérium. b) Structure du cristal de dioxyde de cérium. c) Aspect de la poudre de cérine.



Figure 3 - Dégradation du paraoxon en surface des nanoparticules d'oxyde métallique.

en surface qui permettent l'hydrolyse des toxiques. Il cristallise dans le système cubique à faces centrées avec une maille constituée d'un cation ($\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$) et des anions (O^{2-}) situés à chaque sommet. La valence du cation, qui peut être modifiée par la présence de lacunes d'oxygène, ainsi que la présence de groupes $-\text{OH}$ en surface, influencent les propriétés oxydo-réductrices de l'oxyde de cérium. Le dioxyde de cérium CeO_2 , aussi appelé cérine, est constitué de quatre motifs CeO_2 par maille. Chaque cation de cérium Ce^{4+} est entouré de huit anions d'oxygène O^{2-} selon un arrangement cubique à faces centrées, et chaque anion de l'oxygène est entouré de quatre cations de cérium selon un arrangement tétraédrique (figure 2). Les ions O^{2-} sont mobiles à l'intérieur de sa structure. Le départ d'ions O^{2-} se traduit par la formation de lacunes ou de sites vacants, et d'une réduction partielle du cérium de valence 4+ en valence 3+.

Dans la littérature, différents procédés de synthèse ont été testés afin d'accéder aux différentes morphologies du dioxyde de cérium CeO_2 . On distingue des procédés par voie chimique [5-6] et par voie physique (mécanosynthèse, sonication, synthèse par plasma, ablation laser pulsé en phase liquide...). Les synthèses par voie hydrothermale sont celles le plus souvent répertoriées dans la littérature. Le principe, relativement facile à mettre en œuvre, permet l'accès à des morphologies très variées par un contrôle fin des paramètres expérimentaux (température, pression, durée, concentration des réactifs, nature des précurseurs). Dans ce procédé, les précurseurs de cérium sont généralement précipités en milieu basique. Mai *et coll.* ont synthétisé par ce procédé des nanoparticules de morphologies variées (cubes, polyèdres, bâtonnets) présentant des plans de surface très différents [6] (figure 2).

Notre équipe a synthétisé des octaèdres tronqués de taille inférieure à 5 nm par synthèse hydrothermale assistée par micro-ondes suivie d'une étape de recuit des nanoparticules à 500 °C pendant 2 heures [7] (figure 2b et c).

La dégradation des toxiques chimiques par les nanoparticules de dioxyde de cérium a été montrée dans de nombreuses

études ; cependant, les résultats obtenus sont souvent contradictoires. Cela est à relier aux conditions utilisées pour la dégradation qui varient énormément d'une étude à l'autre, rendant les comparaisons difficiles (dégradation en voie sèche ou en milieu aqueux ou solvant, concentration des toxiques et des nanoparticules, rapports de concentrations...) [3, 7-10]. Janos *et coll.* ont fait l'hypothèse qu'une substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ serait à l'origine du clivage de la liaison P-O-aryle du composé organophosphoré [3]. La figure 3 représente la dégradation du paraoxon (diéthyl 4-nitro-phényl phosphate) en surface d'un oxyde métallique MeO. Les produits de dégradation sont le diéthylphosphate et le paranitrophénol (PNP) [7].

La taille et l'aire spécifique sont souvent citées comme propriétés ayant un rôle majeur sur la dégradation ; toutefois, des caractérisations plus fines à l'échelle du cristal sont nécessaires pour mieux appréhender ces réactions de surface. Les auteurs s'accordent par ailleurs sur le fait que l'efficacité de dégradation est dépendante du pH et de la présence de sites Ce^{3+} .

Notre équipe a étudié les cinétiques de dégradation du paraoxon par les nanoparticules de dioxyde de cérium en milieu liquide aqueux. Les nanoparticules sont synthétisées par voie hydrothermale, différentes morphologies de nanoparticules ont été testées. La concentration de paraoxon est de $200 \mu\text{mol L}^{-1}$ et la teneur en particules de 100 g L^{-1} . La poudre de nanoparticules est introduite dans la solution aqueuse de paraoxon et l'ensemble est laissé sous agitation pendant cinq heures. Des prélèvements réguliers permettent de doser par chromatographie liquide haute performance le paraoxon et le paranitrophénol produit au cours du temps [7-8]. Les propriétés des particules testées figurent dans le tableau. Les résultats présentés figure 4 montrent une dégradation très rapide pour les nanoparticules de type octaèdres tronqués avec 100 % de dégradation après trente minutes de contact. Les octaèdres et les bâtonnets permettent une dégradation totale après cinq heures et on note une dégradation supérieure à 40 % au bout d'une heure. Avec les morphologies

Particules	Taille (nm)	Aire spécifique (m ² g ⁻¹)	Faces
Octaèdres tronqués	7	7	(111)
Octaèdres	6-35	66	(111)
Bâtonnets	(7-9) x (50-200)	132	(220) - (200) - (111)
Cubes	5-60	15	(200)

cubes au contraire, la dégradation est très faible (inférieure à 20 % en une heure et de 24 % en cinq heures). Les nanoparticules sous formes d'octaèdres tronqués sont les plus efficaces pour la dégradation, en relation avec leur surface spécifique d'une part et leur structure cristalline d'autre part. Ces résultats font apparaître l'importance des faces cristallines (111) qui sont les seules efficaces pour la dégradation.

Décontamination cutanée par les nanoparticules de dioxyde de cérine

Les particules sous formes de nano-octaèdres tronqués s'étant révélées les plus efficaces pour la dégradation en milieu

liquide, elles ont été testées pour la décontamination cutanée [7]. Les essais de décontamination cutanée *in vitro* ont été menés avec des explants de peaux de porc contaminés par du paraoxon à une concentration de 46,6 μmol cm⁻². La décontamination a été réalisée après une heure de contact, en appliquant le produit décontaminant sur la surface cutanée avec une éponge pendant dix secondes. L'excès de décontaminant est ensuite éliminé et la pénétration du paraoxon dans la peau est suivie pendant 24 heures. Plusieurs formules ont été testées :

- des poudres : nanoparticules de cérine comparées à la poudre de terre à foulon (TAF, un argile) ;
- des formes liquides : suspension aqueuse de nanoparticules de cérine et émulsion de Pickering stabilisée par les nanoparticules comparées à la lotion RSDL (solution aqueuse contenant du méthoxypoly(éthylène glycol) et une oxime).

Un contrôle sans décontamination est mené en parallèle. Les résultats présentés *figure 5* montrent la quantité de paraoxon dans les couches cutanées après 24 heures. La *figure 5a* fait apparaître clairement une décontamination efficace quel que soit le produit appliqué. En comparaison avec le contrôle, tous les décontaminants permettent de diminuer la quantité de paraoxon à la surface de la peau et dans les couches inférieures. Le facteur d'efficacité de décontamination est donné dans les carrés ; il est le plus important pour les formes liquides

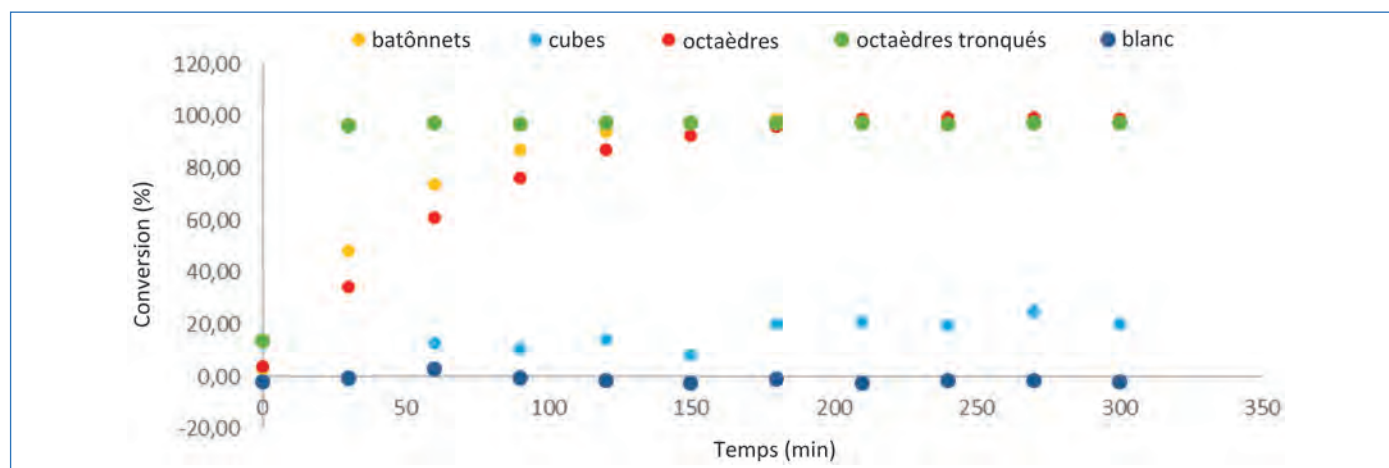


Figure 4 - Dégradation du paraoxon, exprimée en conversion (disparition du paraoxon), en milieu aqueux en contact avec les nanoparticules de différentes morphologies.

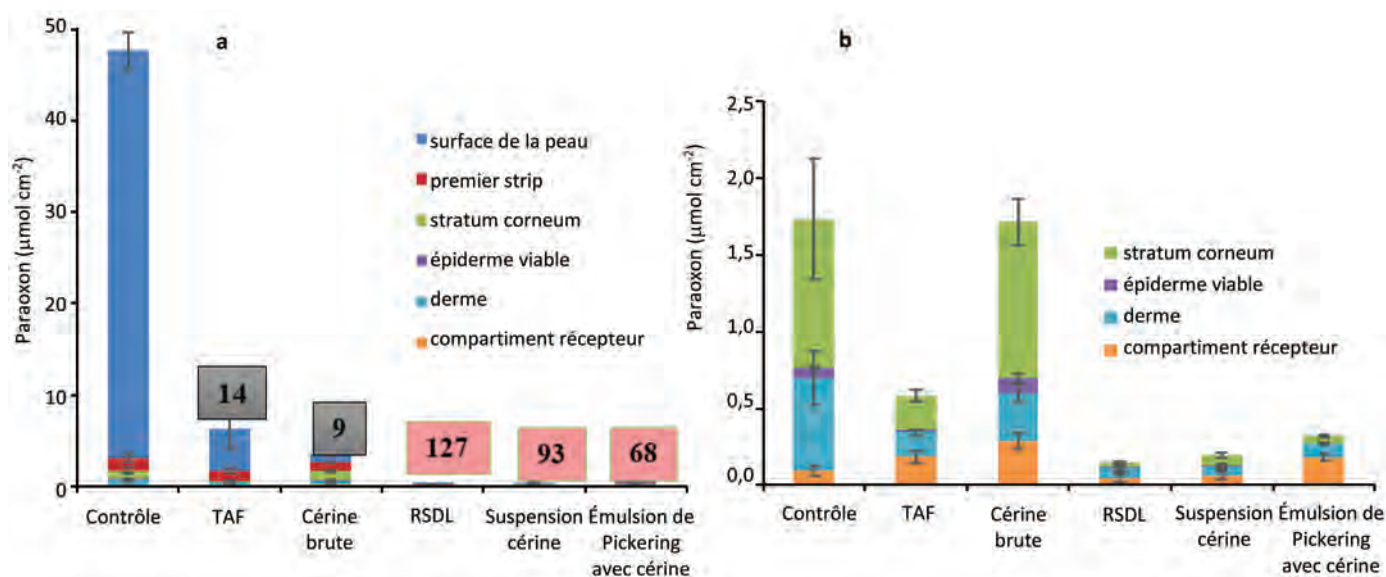


Figure 5 - Évaluation de l'efficacité de décontamination : a) répartition du paraoxon dans les couches cutanées après 24 h de contact sans décontamination (contrôle) et après décontamination avec les différentes formulations ; b) zoom sur les couches cutanées sans la surface.

(RSDL > suspension de nanoparticules > émulsion de Pickering) en restant très élevé pour la RSDL et la suspension de nanoparticules. Les deux poudres présentent une efficacité similaire. La *figure 5b* représente la distribution dans les couches cutanées ; les valeurs concernant la surface de la peau ont été enlevées pour mieux voir les différences de pénétration selon les formules. Il ressort que la suspension de nanoparticules et la lotion RSDL sont les plus efficaces pour réduire significativement par rapport au contrôle la quantité de paraoxon pénétré dans les couches inférieures de la peau (facteur 6,4). Concernant les poudres, la TAF permet de diminuer par deux la fraction de paraoxon absorbé, contrairement aux nanoparticules de cériine. Nous avons par ailleurs constaté que les nanoparticules de cériine pénétraient elles-mêmes dans la peau, entraînant probablement du paraoxon. Toutefois, ces dernières restent intéressantes de par leur capacité à dégrader le toxique après contact, ce qui n'est pas possible avec la TAF qui est seulement absorbante.

Les nanoparticules de dioxyde de cérium sont efficaces pour la décontamination cutanée des organophosphorés. Une formulation optimale doit cependant être mise au point pour garantir l'élimination du toxique de la surface cutanée et sa dégradation.

Les enjeux : compréhension des mécanismes de réaction de surface et formulation

Les mécanismes de dégradation en surface des nanoparticules d'oxydes métalliques restent à élucider afin de concevoir les particules les plus efficaces pour l'absorption et la dégradation. Les paramètres de taille et aire spécifique ne suffisent pas à expliquer la dégradation ; il faut s'intéresser à la structure cristalline des particules, aux défauts dans cette structure et aux espèces présentes en surface. Les poudres d'oxydes métalliques peuvent être utilisées pour la décontamination cutanée et plus largement pour la décontamination des surfaces, leur pouvoir absorbant permettant d'éliminer une grande partie du toxique de la surface et leur réactivité

permettant ensuite de le dégrader. Ces poudres doivent toutefois être formulées dans des systèmes applicables sur la peau ou les surfaces, qui permettent de conserver leurs propriétés de surface pour assurer l'élimination et la dégradation des toxiques.

[1] Prasad G.K. *et al.*, Decontamination of yperite using mesoporous mixed metal oxide nanocrystals, *J. Hazard. Mater.*, **2010**, 183, p. 847.
 [2] Kumar J.P. *et al.*, Montmorillonites supported with metal oxide nanoparticles for decontamination of sulfur mustard, *Appl. Clay Sci.*, **2015**, 116-117, p. 263.
 [3] Janos P. *et al.*, Cerium dioxide as a new reactive sorbent for fast degradation of parathion methyl and some other organophosphates, *J. Rare Earths*, **2014**, 32, p. 360.
 [4] Sharma N., Kakkar R., Recent advancements on warfare agents/metal oxides surface chemistry and their simulation study, *Adv. Mater. Lett.*, **2013**, 4, p. 508.
 [5] Chang H.Y., Chen H.I., Morphological evolution for CeO₂ nanoparticles synthesized by precipitation technique, *J. Cryst. Growth*, **2005**, 283, p. 457.
 [6] Mai H.X. *et al.*, Shape-selective synthesis and oxygen storage behavior of ceria nanopolyhedra, nanorods, and nanocubes, *J. Phys. Chem. B*, **2005**, 109, p. 24380.
 [7] Salerno A. *et al.*, In vitro skin decontamination of the organophosphorus pesticide paraoxon with nanometric cerium oxide CeO₂, *Chem. Biol. Interact.*, **2017**, 267, p. 57.
 [8] Salerno A. *et al.*, Model-based optimization of parameters for degradation reaction of an organophosphorus pesticide, paraoxon, using CeO₂ nanoparticles in water media, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **2017**, 53, p. 18.
 [9] Henych J. *et al.*, Degradation of organophosphorus pesticide parathion methyl on nanostructured titania-iron mixed oxides, *Appl. Surf. Sci.*, **2015**, 344, p. 9.
 [10] Savio A.K.P.D. *et al.*, Environmentally effective photocatalyst CoO-TiO₂ synthesized by thermal precipitation of Co in amorphous TiO₂, *Appl. Catal. B: Environ.*, **2016**, 182, p. 449.

Marie-Alexandrine BOLZINGER¹, professeure, Alicia SALERNO¹, Greta MAGNANO¹, docteures, Thierry DEVERS², maître de conférences, Isabelle PITAULT¹, chargée de recherche au CNRS, et Stéphanie BRIANÇON^{1*}, professeure.

¹Laboratoire d'Automatique, de Génie des Procédés et de Génie Pharmaceutique (LAGEPP), Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL), CNRS UMR 5007, Villeurbanne.

²ICMN (Interfaces Confinement Matériaux et Nanostructures), IUT de Chartres, Université d'Orléans.

* stephanie.briancon@univ-lyon1.fr

L'Union des professeurs de physique et de chimie

Une association d'enseignants au service des enseignants

Publication numérique mensuelle avec impression papier trimestrielle

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

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

- ◆ Pour tous : 1907 → 2014
- ◆ Pour les abonnés : 2015 → 2019

Un congrès organisé chaque année par une académie différente

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

Espace Labo Textes statutaires et documents...	Espace Collège Programmes, liens intéressants...	Espace Lycée Enquêtes, programmes...	Documents thématiques Autour de la classification périodique...
--	--	--	---

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

Des mousses aqueuses « sèches » pour la décontamination biologique des infrastructures

Résumé L'efficacité de décontamination de nouvelles mousses biocides brevetées par le CEA a été évaluée sur différents supports (plastique, inox, verre, faïence...) volontairement contaminés par des spores dans différentes configurations (verticale, horizontale et remplissage). Ces mousses permettent notamment de tuer des spores *Bacillus anthracis* en 30 minutes. Elles sont dites « sèches » car elles ne contiennent que 3 à 5 % en poids d'eau. Elles mouillent l'ensemble des surfaces à traiter et autorisent une mise en œuvre originale, soit par talochage soit par remplissage de l'installation à traiter. Enfin, leur récupération est aisée par aspiration ou séchage naturel.

Mots-clés **Décontamination, mousse, spores, eau de Javel, eau oxygénée, xanthane.**

Abstract **New biocides foams for biological decontamination of facilities**

The efficiency of decontamination of new biocides foams innovative patented by CEA was estimated according to various configurations (vertical, horizontal and filling), on various materials (plastic, stainless steel, glass, earthenware...) that could be contaminated. These foams allow to eliminate *Bacillus anthracis* spores in 30 minutes. These new biocides foams called "dry foams" contain only 3 to 5% of water by weight. They wet all the surfaces of potentially contaminated infrastructures, and allow original application by troweling or filling of the facility. Finally, their recovery is simple by aspiration or natural drying.

Keywords **Decontamination, foam, spore, sodium hypochlorite, hydrogen peroxide, xanthan.**

Les micro-organismes représentent la majeure partie de la biomasse totale de la matière vivante de notre planète. Ils regroupent les levures, les algues, les champignons, les protozoaires, ainsi que l'ensemble des bactéries. Ces dernières sont une composante essentielle de notre environnement et de notre organisme. Certaines bactéries peuvent être néfastes pour l'environnement et pour l'homme et sont capables de déployer des mécanismes de résistance afin de survivre à des conditions environnementales défavorables. Les bactéries appartenant notamment aux genres *Bacillus* et *Clostridium* ont la capacité de déclencher un processus dit de sporulation. Elles vont alors passer dans un état de dormance (activité métabolique quasi inexistante) et s'entourer de couches protectrices leur permettant de survivre plusieurs années dans des milieux défavorables sous forme de spores. Elles retrouvent un état actif dit végétatif grâce au processus de germination en retournant dans un milieu plus propice à leur croissance. Ces spores peuvent contaminer de manière accidentelle ou lors d'actes malveillants (attentats) de nombreuses infrastructures : magasins, bureaux, métros, gaines de ventilation... Par exemple dans l'agroalimentaire, elles peuvent être à l'origine de toxi-infections sévères car certaines peuvent résister aux températures de stérilisation. Dans la lutte contre les menaces NRBC (nucléaire, radiologique, biologique et chimique), les spores sont classées comme potentielles armes biologiques. Elles ont déjà été utilisées lors d'attentats terroristes visant les hommes et les infrastructures, comme celui de 2001 aux États-Unis où des lettres contenant des spores de *Bacillus anthracis* (anthrax) ont causé la mort de cinq personnes et environ 300 millions de dollars de coût en décontamination des bâtiments [1]. Garantir l'efficacité d'inactivation de ces agents bactériens est donc l'objectif lors d'une opération de décontamination (réduction en log de 4 à 7 suivant le domaine) [2]. Cependant, les spores bactériennes sont capables de résister aux traitements physiques tels que la chaleur et les radiations UV, ainsi qu'aux traitements chimiques usuels, grâce à des moyens de protection qui leur

sont propres, comme une faible perméabilité et une forte protection de l'ADN [3-4].

Il est donc nécessaire de disposer de techniques de décontamination des surfaces efficaces et facilement employables sur ces micro-organismes résistants. La contamination ne se restreignant pas aux surfaces horizontales et faciles d'accès (sols), les techniques de décontamination doivent permettre de décontaminer tous les types de surfaces (verticales et obliques) d'infrastructures (wagons, bureaux, cuves, systèmes de ventilation...). L'utilisation de sprays liquides désinfectants présente l'inconvénient d'avoir un temps de contact limité (quelques minutes) sur ces formes de résistance pour décontaminer entièrement les surfaces verticales. De même, l'emploi d'outils nécessitant un contact direct avec la contamination (lingettes) est inutilisable en cas de contamination de zones difficiles d'accès.

Dans le cadre d'un projet interministériel dans le domaine NRBC, de nouvelles mousses biocides de décontamination d'infrastructures efficaces en moins d'une heure sur des spores, en cas d'accident ou d'acte malveillant, ont été développées et brevetées par le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) [5].

D'une simple mousse à une mousse biocide

Les mousses aqueuses font partie de notre quotidien : en lutte anti-incendie pour recouvrir et étouffer les feux, dans l'alimentaire où elles développent les sensations en bouche (mousse au chocolat, chantilly, bière...) ou en cosmétique (shampoings, mousses à raser...). Ce sont des dispersions de bulles d'air dans une phase continue liquide. Le principe de génération d'une mousse est d'incorporer de l'air dans une solution liquide moussante contenant une faible quantité de tensioactifs (< 0,1 % en poids). Le foisonnement d'une mousse est plus ou moins important et traduit l'expansion volumique de la mousse générée à partir d'une quantité donnée de liquide. On distingue des mousses assez liquides à bulles sphériques

et à fraction liquide volumique supérieure à 5 %, et des mousses plus sèches à bulles polyédriques à fraction liquide inférieure à 5 %.

Pour le domaine de la décontamination, l'utilisation des mousses permet d'économiser l'agent décontaminant et de générer moins d'effluents à traiter. Les mousses à fraction liquide supérieure à 3 % mouillent les surfaces à décontaminer avec un film mince liquide (10 à 30 μm) appelé film de mouillage : cette propriété permet de mettre en contact un agent chimique décontaminant avec les contaminants déposés sur les surfaces. Elles peuvent être utilisées en talochage, en pulvérisation sur une surface horizontale ou en remplissage. On récupère ensuite soit la mousse par aspiration avant séchage complet, soit les résidus secs de cette mousse par aspiration ou par essuyage. Parmi les agents de décontamination biologique, les biocides représentent l'ensemble des substances et mélanges, constitués d'une ou de plusieurs molécules actives, destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles vivants, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière par une action chimique ou biologique. Ils sont divisés en différentes catégories suivant leurs applications. Les désinfectants sont des solutions applicables pour des surfaces inertes. Un désinfectant a plusieurs critères de performances. Ainsi, son choix se fait en fonction de la vitesse d'efficacité du produit, de son efficacité de décontamination (diminution des bactéries) et de sa compatibilité avec les surfaces [6].

Génération des mousses

Pour la formulation des solutions moussantes biocides CEA [5], la solution moussante aqueuse de référence contient deux agents stabilisants de la mousse : un tensioactif qui stabilise les bulles (le Glucopon® 215 UP) et la gomme de xanthane qui stabilise la mousse pendant plusieurs heures en retardant le drainage (figure 1). Ces additifs sont biodégradables grâce à leurs groupements glucosidiques.

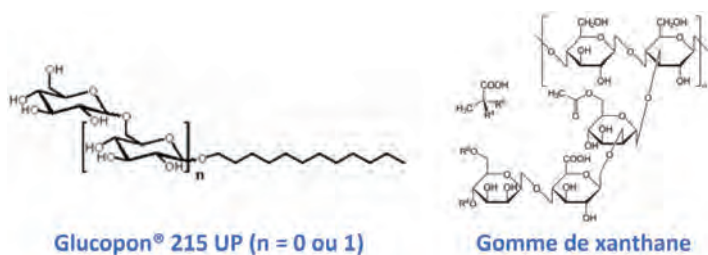


Figure 1.

Les agents de décontamination préférés sont l'eau de Javel ou l'eau oxygénée diluée. Ils ont été choisis pour leur efficacité et leur facilité d'utilisation et d'approvisionnement. La production de mousse est alors effectuée en mélangeant de l'air à la solution moussante dans un générateur spécifique de l'application, de manière à obtenir des mousses dites « sèches » ne contenant que 3 à 5 % en poids de solution moussante biocide. Le débit de mousse est le plus souvent dans une gamme de quelques litres par minute à quelques dizaines de mètres cubes par heure.

Efficacité de la décontamination

L'efficacité de la décontamination des mousses biocides est calculée en réduction de log (LR) :

$$\text{Réduction en log} = \log(\text{CFU}_{\text{neutre}}/\text{CFU}_t)$$

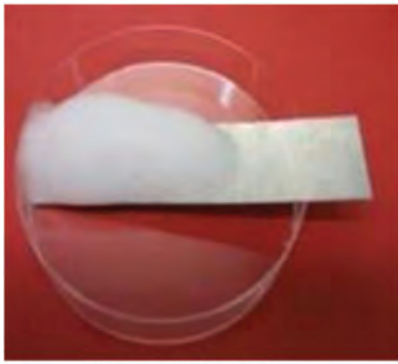


Figure 2 - Tests d'inactivation des mousses biocides sur des spores de *Bacillus anthracis* réalisés en laboratoire de haute sécurité biologique (confinement niveau 3).

© CEA/Laboratoire d'innovations technologiques pour la détection et le diagnostic.

La réduction du nombre de bactéries ou de spores en log correspond au rapport des colonies viables après traitement neutre ($\text{CFU}_{\text{neutre}}$) par rapport aux colonies viables après traitement biocide. CFU_t correspond au nombre moyen d'organismes viables récupérés après traitement de la contamination par des mousses ou des solutions liquides biocides. L'objectif de l'efficacité de décontamination est une réduction de log de 7 des spores en une heure de temps de contact (il reste une spore viable pour 10^7 initiales) [4].

L'efficacité biocide des mousses « sèches » a été démontrée sur différentes bactéries, et notamment sur des formes de résistance comme les spores d'anthrax. Ces pathogènes sont manipulés en laboratoire de niveau 3 à cause de leur pouvoir pathogène (figure 2), et ils sont décontaminés avec une réduction de log de 7 grâce à l'action des mousses et en seulement 30 minutes. De plus, les capacités sporicides de ces mousses ont été vérifiées sur des spores de *Geobacillus stearothermophilus* qui est l'indicateur biologique pour la décontamination efficace d'un laboratoire de niveau 3. Ces mousses ont aussi été testées avec succès sur des bactéries différentes utilisées dans la norme française de décontamination (Afnor NF



Lame d'aluminium



Carreaux de faïence



Morceau de mortier

Figure 3 - Tests d'inactivation des mousses biocides sur des spores de *Bacillus thuringiensis* déposées sur des coupons (6 cm x 2 cm) de différents matériaux d'infrastructure (aluminium, faïence, mortier). © CEA/Laboratoire d'innovations technologiques pour la détection et le diagnostic.



Figure 4 - Mise en œuvre de la mousse par talochage avec une spatule sur une plaque d'inox verticale (1 m x 1 m). © CEA/Laboratoire des procédés supercritiques et décontamination.

EN 13697 2001) : *Enterococcus hirae*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les mousses biocides sont également actives lorsque les agents pathogènes sont présents sur des supports positionnés à l'horizontale ou à la verticale [7], et sur différents matériaux représentatifs des infrastructures et du matériel (aluminium, acier inoxydable, carreaux de faïence, mortier...) (figure 3). Ces mousses présentent de plus d'autres atouts récemment mis en évidence : elles neutralisent des agents chimiques utilisés dans les armes toxiques de guerre comme l'ypérite (gaz moutarde) et sur des composés neurotoxiques organophosphorés (le VX et le soman).

Mises en œuvre

Ces nouvelles mousses peuvent d'abord être rapidement utilisées en talochage (figure 4) ou pulvérisation en couche de l'ordre du centimètre d'épaisseur sur les surfaces accessibles contaminées. En effet, une couche de mousse de l'ordre du centimètre d'épaisseur adhère suffisamment sur une surface verticale pendant au moins une heure, durée recommandée pour éliminer des spores. Mais ces mousses sont aussi suffisamment stables – plusieurs heures – et pourraient être utilisées en remplissage rapide de grands volumes (bureaux, magasins, wagons...) (figure 5). Les mousses de remplissage



Figure 5 - Mise en œuvre de la mousse en remplissage d'une cuve de 20 m³ (4 m de hauteur sur 2,6 m de diamètre). © CEA/Laboratoire des procédés supercritiques et décontamination.

pourraient aussi remplir des infrastructures plus difficiles d'accès comme les canalisations et les gaines de ventilation. Ainsi, grâce à la forte stabilité de ces mousses, les deux types de mise en œuvre sont possibles pour les opérations de décontamination des infrastructures.

Leur récupération à la fin de l'opération de décontamination est aussi facile : par simple aspiration ou séchage naturel pour les mousses en couches, ou par simple pompage après drainage pour les mousses de remplissage.

Enfin, ces mousses ne sont composées que d'eau, de sucres biodégradables (Glucopon® et xanthane) et d'agents désinfectants dilués largement utilisés et connus en termes de toxicité (javel 5 % ou eau oxygénée 12 %). Ceci permet une mise en œuvre avec des moyens classiques de protection (gants et lunettes de sécurité).

[1] Schmitt K., Zacchia N.A., Total decontamination cost of the anthrax letter attacks, *Biosecur. Bioterror.*, **2012**, *10*, p. 98.

[2] Rogers J.V. et al., Evaluation of spray-applied sporicidal decontamination technologies, Environmental Protection Agency (EPA), Washington, DC, US, **2006**/600/R-06/146.

[3] Young S.B., Setlow P., Mechanisms of killing of *Bacillus subtilis* spores by Decon and Oxone™, two general decontaminants for biological agents, *J. Appl. Microbiol.*, **2004**, *96*, p. 289.

[4] Reineke K., Mathys A., Heinz V., Knorr D., Mechanisms of endospore inactivation under high pressure, *Trends Microbiol.*, **2013**, *21*, p. 296.

[5] Faure S., Le Toquin E., Gas F., Disinfecting aqueous foam, process for preparing same and use thereof, Brevet WO2016202879A1, **2016**.

[6] Humphreys P.N., Testing standards for sporicides, *J. Hosp. Infect.*, **2011**, *77*, p. 193.

[7] Le Toquin E., Faure S., Orange N., Gas F., New biocide foam containing hydrogen peroxide for the decontamination of vertical surface contaminated with *Bacillus thuringiensis* spores, *Front. Microbiol.*, **2018**, *9*, p. 2295.

Fabienne GAS*, chercheuse, et **Esther LE TOQUIN**, doctorante au CEA Marcoule, Direction de la Recherche fondamentale, Laboratoire d'innovations technologiques pour la détection et le diagnostic.

Sylvain FAURE**, expert senior en décontamination au CEA Marcoule, Direction de l'Énergie nucléaire, Laboratoire des procédés supercritiques et décontamination.

* fabienne.gas@cea.fr

** sylvain.faure@cea.fr

RETROUVEZ
la  sur  YouTube

Témoignages de chimistes

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

Abonnez-vous !



 Société Chimique de France

www.societechimiquedefrance.fr/temoignages-de-chimistes.html

Thérapie cellulaire des lésions radio-induites

Cellules souches mésenchymateuses et cellules MUSE

Résumé À ce jour, les conséquences d'une irradiation des tissus sains, qu'elle soit accidentelle ou malveillante, sont nombreuses et complexes, et posent un problème majeur pour la prise en charge des patients surexposés. Le progrès de la thérapie cellulaire a ouvert de nouvelles opportunités pour favoriser la réparation des lésions radio-induites sévères, en particulier *via* l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux et de leur sous-population, dont les cellules MUSE. Devant plusieurs paramètres limitants d'utilisation des cellules souches mésenchymateuses, de nouvelles stratégies innovantes, telles que la thérapie acellulaire, sont actuellement à l'étude.

Mots-clés Médecine régénérative, irradiation, inflammation, thérapie cellulaire, microvésicules.

Abstract Cell therapy of radiation-induced lesions: mesenchymal stem cells and MUSE cells

Nowadays, the consequences of healthy tissue irradiation, accidental or malicious, are numerous and complex, leading to a major problem in the care of overexposed patients. The progresses of cell therapy opening news fields of research to promote repair of severe radiation-induced lesions, *via* the use of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and MUSE cells, are promising. Due to the many limiting parameters associated with the use of mesenchymal stem cells, new innovative strategies such as acellular therapy are also investigated.

Keywords Regenerative medicine, radiation, inflammation, cell therapy, microvesicles.

Les lésions radio-induites, des pathologies bien spécifiques

Les contextes d'irradiation accidentelle ou malveillante à fortes doses sont multiples. Il peut s'agir d'actes terroristes tels qu'une source scellée de forte activité dans une zone à grande densité de population, d'accidents de surexposition en radiothérapie ou dans le domaine industriel (Sénégal 2006, Tokai-Mura au Japon 1999). Les irradiations à forte dose sont à l'origine du syndrome aigu d'irradiation (SAI) touchant principalement les tissus hématologiques, neurovasculaires et gastro-intestinaux, ainsi que le tissu cutané-musculaire. La rapidité d'apparition des premiers symptômes dépend de la vitesse de renouvellement tissulaire et de la radiosensibilité des cellules souches et progénitrices du tissu irradié. D'autres tissus, tels que les poumons, peuvent aussi être impactés directement ou indirectement [1].

Il n'existe pas à ce jour de traitement unique et standard du syndrome aigu d'irradiation. La prise en charge médicale, le plus souvent symptomatique, est réalisée organe par organe, chez des patients dont le système immunitaire est appauvri par la destruction radio-induite des cellules hématopoïétiques* entraînant un fort risque infectieux et hémorragique. L'émergence de l'utilisation des cellules souches en médecine régénérative a ouvert de nouvelles opportunités dans le traitement des lésions radio-induites sévères, dont les atteintes cutané-musculaires et la fibrose.

L'atteinte cutané-musculaire, appelée syndrome cutané-musculaire radio-induit (SCR), ne présente pas de signes pathognomoniques* mais une évolution clinique spécifique. Ce syndrome débute par un érythème suivi d'une phase de latence d'autant plus courte que la dose est importante. Une desquamation sèche puis humide est ensuite observée, évoluant vers la fibrose pour les doses supérieures à 15 Gy et la nécrose pour les doses supérieures à 25 Gy. Dans les deux cas, ces lésions aboutissent à une importante perte de substance

tissulaire invalidante. Ces symptômes cliniques sont associés à des vagues inflammatoires extensives, imprévisibles, conditionnant la majeure partie des mécanismes physiopathologiques du SCR [2]. Jusqu'en 2000, le SCR n'avait pas de traitement spécifique. L'association de greffes de cellules souches mésenchymateuses* de la moelle osseuse (CSM-MO) à une chirurgie d'exérèse* guidée par dosimétrie et à des greffes de peau autologues* ont permis d'éviter les chirurgies de démembrement, tout en réduisant la douleur [1]. Depuis 2009, la prise en charge du SCR par ce protocole est le traitement de référence pour l'Agence internationale de l'énergie atomique (IAEA)⁽¹⁾. Malgré ce traitement, une impotence fonctionnelle persiste, nécessitant une optimisation du traitement. En dépit de l'amélioration des conditions de délivrance de la radiothérapie pour réduire les dommages aux tissus sains, le thorax, qui se trouve inclus dans le champ d'irradiation de nombreuses tumeurs solides, peut être irradié. Cette irradiation peut entraîner une toxicité au niveau du tissu pulmonaire et le développement d'une fibrose radio-induite irréversible, celle-ci pouvant être décomposée en quatre grandes phases : des lésions vasculaires et épithéliales ; une infiltration de cellules inflammatoires et une sécrétion de cytokines inflammatoires ; une prolifération et activation de fibroblastes en myofibroblastes* ; et un remodelage du tissu avec un excès de dépôt de composants de la matrice extracellulaire [3]. Ce défaut de restructuration tissulaire entraîne une perte de fonctionnalité des poumons. Cette pathologie secondaire liée aux irradiations diminue la qualité de vie des patients et, selon la gravité lésionnelle, peut entraîner la mort du patient. À ce jour, les options thérapeutiques restent limitées.

Thérapies cellulaires

Les cellules souches dérivées du tissu adipeux

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) présentes dans de nombreux tissus, principalement dans la moelle

Glossaire

Les termes suivis par un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

Caryotype (ou caryogramme) : arrangement standard de l'ensemble des chromosomes d'une cellule.

Cellules somatiques : cellules adultes représentant la totalité des cellules de l'organisme à l'exception des cellules germinales.

Cellules souches mésenchymateuses (CSM) : cellules adultes capables d'auto-renouvellement et de se différencier en de nombreux types cellulaires.

Cellules souches hématopoïétiques : cellules à l'origine des différentes cellules sanguines.

CSPI : cellules souches pluripotentes induites par l'homme.

Exérèse : opération chirurgicale consistant à retirer de l'organisme un élément malade, nuisible ou inutile.

Glomérule rénal : structure la plus proximale du néphron ; il permet la filtration sanguine et la formation d'urine primitive.

Grefe autologue (ou autogrefe) : greffe d'un tissu ou de cellules provenant de son organisme à soi et administrés à soi.

Grefe xénogénique : greffe entre individus d'espèces différentes (entraînant un rejet immunologique).

IL : interleukine.

Immunogène : qui induit une réaction immunitaire.

Immuno-modulateur : qui modifie le déroulement des réactions immunitaires.

MO : moelle osseuse.

MUSE : « multilineage differentiating stress enduring ».

Myofibroblastes : cellules impliquées dans la réparation tissulaire.

Pluripotence : faculté de certaines cellules à se différencier.

SAI : syndrome aigu d'irradiation.

SCR : syndrome cutané-musculaire radio-induit.

Sécrétome : ensemble des molécules sécrétées par une cellule, un tissu ou un organisme.

Signe pathognomonique : qui caractérise spécifiquement une maladie, permettant le diagnostic certain.

SSEA-3 : « stage specific embryonic antigen-3 », marqueur de surface des cellules embryonnaires humaines.

TA : tissu adipeux.

Télomérase : enzyme contrôlant la longueur des chromosomes.

osseuse (MO) et le tissu adipeux (TA), sont décrites pour être faiblement immunogènes*, immuno-modulatrices*, pouvant se différencier en ostéocytes, chondrocytes et adipocytes (respectivement, cellules de l'os, du cartilage et de la graisse) et migrer au site de lésions. Leur action dans la réparation tissulaire semble impliquer leur potentiel de sécrétion plutôt que leur potentiel de différenciation *in situ*. Le sécrétome* des CSM dépend de leur environnement et peut avoir divers effets dans le processus de réparation tissulaire en favorisant la formation de vaisseaux (angiogenèse), la stimulation des progéniteurs et leur différenciation. Le tissu adipeux est la source la plus accessible et abondante de CSM (CSM-TA), décrites pour avoir des capacités régénératives équivalentes aux CSM isolées de la moelle osseuse (CSM-MO) et un potentiel pro-angiogénique plus important [4].

Des travaux précliniques utilisant des injections locales de CSM-TA dans le cadre du SCR ont révélé leur potentiel régénératif *via* l'accélération de la cicatrisation sans développement de nécrose. Les CSM-TA semblent agir sur trois processus clés pour favoriser la réparation tissulaire post-irradiation : la réépithélialisation (régénération de l'épiderme), la revascularisation et la réponse inflammatoire [2-4].

• Les CSM-TA potentialisent la réépithélialisation après irradiation

La réépithélialisation de la lésion cutanée est associée à une colonisation du tissu de granulation par différentes cellules dont les fibroblastes et les macrophages et à une différenciation des kératinocytes. La reconstitution d'un épithélium stratifié nécessite une prolifération cellulaire des kératinocytes et des fibroblastes, lesquelles sont stimulées par la sécrétion de facteurs de croissance EGF (« endothelial growth factor »), FGF (« fibroblast growth factor »), KGF (« keratinocyte growth factor ») et IGF1 (« insulin-like growth factor 1 ») [5]. Les CSM-TA favorisent la réépithélialisation et la formation d'un épiderme stratifié fonctionnel dans un modèle de SCR ; cette action semble liée à la sécrétion des facteurs décrits ci-dessus par les CSM-TA injectées [2-4] (figure 1).

• Les CSM-TA favorisent l'angiogenèse

Dans la cinétique de réparation tissulaire, à l'issue de la phase inflammatoire, un processus de néovascularisation s'établit par stimulation de l'angiogenèse. La formation de nouveaux vaisseaux fonctionnels est activée par de nombreux facteurs de croissance sécrétés par les cellules endothéliales lésées et les macrophages, dont EGF, FGF, VEGF (« vascular endothelial growth factor »), ANG1 (« angiopoietine 1 ») et TGF- β (« tumor growth factor β »). Ces molécules ont pour fonction de favoriser la migration, la prolifération et la différenciation des cellules endothéliales. Elles sont contenues dans le sécrétome des CSM-TA et leur confèrent un potentiel pro-angiogénique, démontré dans le SCR où les injections locales de CSM-TA favorisent une revascularisation du derme [2] (figure 1).

• Les CSM-TA interviennent dans la polarisation de l'inflammation

La réponse inflammatoire est un processus biologique qui va orienter l'évolution d'une lésion vers la cicatrisation ou la fibrose. Une réponse pro-inflammatoire initiale dite de type M1 est nécessaire pour permettre le recrutement des cellules inflammatoires circulantes au site lésé, l'activation des cellules impliquées dans la réparation et le remodelage tissulaire avec la production de matrice extracellulaire. Elle se caractérise par la présence de macrophages M1 (CD68⁺/CD80⁺) et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que IL*-1 ou IL-6. Une réorientation de la réponse inflammatoire vers une réponse anti-inflammatoire dite de type M2 associée à la présence de macrophages M2 (CD68⁺/CD206⁺) permet la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β) et l'activation de l'apoptose des myofibroblastes, nécessaire pour l'obtention d'une réparation complète [5]. Lors de réparations pathologiques, cette réorientation inflammatoire n'a pas lieu. La persistance de la réponse pro-inflammatoire M1 est associée à un excès de myofibroblastes, aboutissant au développement d'une fibrose tissulaire. Récemment, les CSM-TA ont été décrites pour favoriser la réorientation de la réponse inflammatoire M1 vers M2. Dans le muscle d'un modèle porcin de SCR traité par injections locales de CSM-TA, le développement de la fibrose est limité, les CSM-TA permettant ainsi d'orienter précocement le processus de réparation tissulaire [6] (figure 2).

Les propriétés sécrétoires des CSM-TA en font un bon candidat pour mettre en place une nouvelle stratégie thérapeutique du SCR. Au cours d'études précliniques, plusieurs injections locales de CSM-TA ont été effectuées dans et autour de la zone irradiée, avant l'apparition des symptômes cliniques cutanés. Par ailleurs, les nouveaux travaux sur la

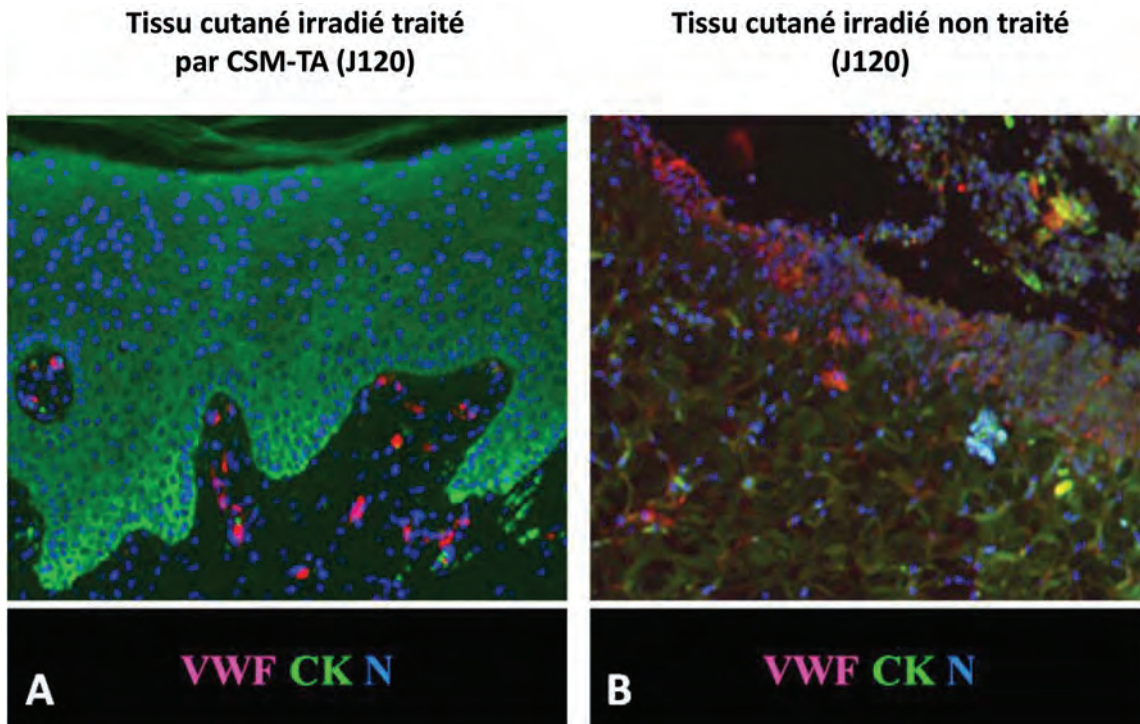


Figure 1 - Les injections locales de CSM-TA favorisent la réparation cutanée dans un modèle préclinique [9]. A) Le tissu irradié traité par CSM-TA présente une revascularisation, une réépithélialisation avec prolifération kératinocytaire et une organisation stratifiée des couches de l'épiderme 120 jours après irradiation. B) Le tissu cutané irradié non traité révèle une absence de ré-épithélialisation et une désorganisation totale du derme et de l'épiderme 120 jours après irradiation.

VWF : facteur de von Willebrandt, marqueur de la revascularisation (rose) ; N : noyaux cellulaires (bleu) ; CK : cytokératine, marqueur des kératinocytes (réépithélialisation) (vert) ; J : jours post-injections locales de CSM-TA ; CSM-TA : cellules souches mésenchymateuses isolées du tissu adipeux.

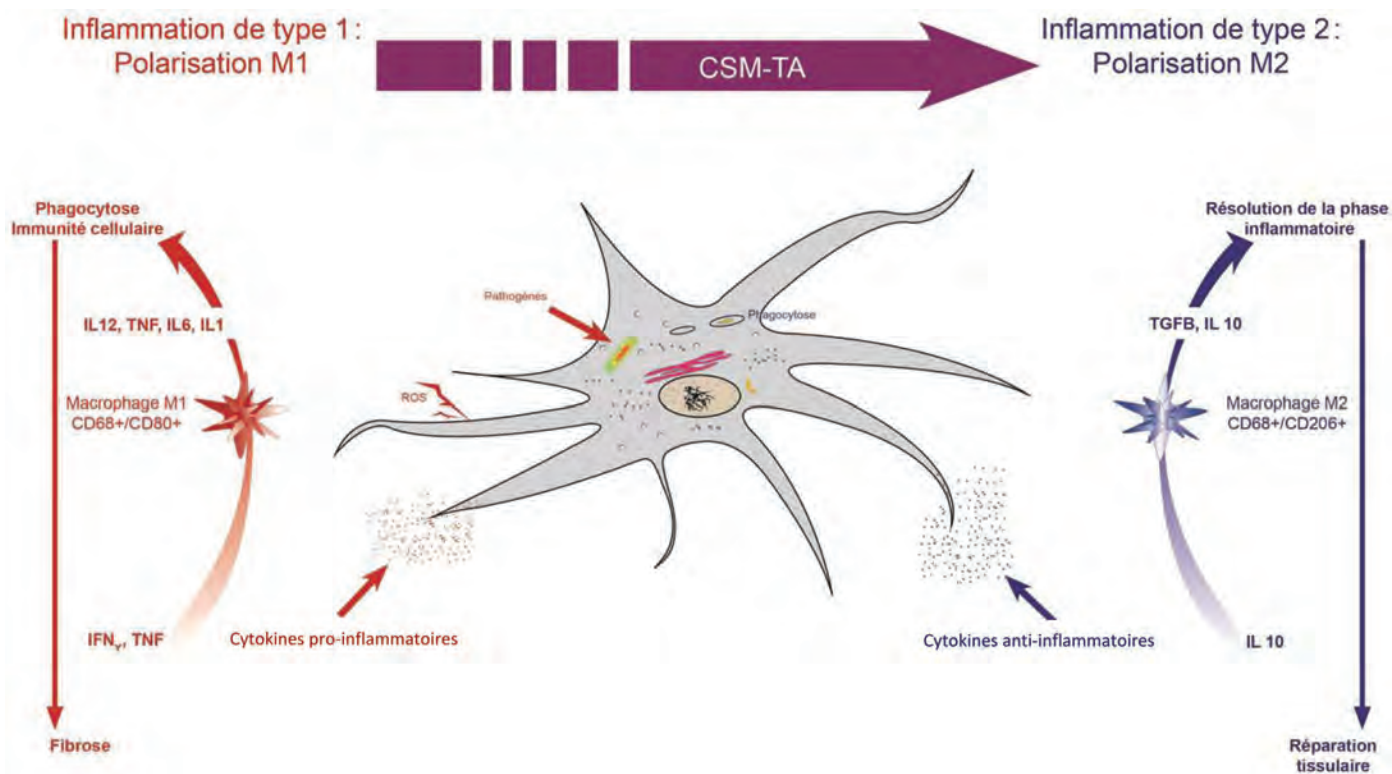


Figure 2 - Rôle de la réponse inflammatoire dans la réparation tissulaire et impact immuno-modulateur des CSM-TA. La polarisation M1 est une réponse immunitaire pro-inflammatoire nécessaire à l'initiation des mécanismes de cicatrisation tissulaire. Dans la réparation normale, une réorientation immunitaire de type M2, anti-inflammatoire, active ensuite les mécanismes cellulaires permettant une cicatrisation complète. En cas d'inflammation pathologique, cette réorientation n'a pas lieu, aboutissant à la persistance de la polarisation M1 et au développement d'une fibrose. Les injections de CSM-TA permettent de réorienter la réponse inflammatoire vers une polarisation M2 et une réparation tissulaire (graphisme : David Blois, IRBA).

IL : interleukine ; TNF : « tumor necrotic factor » ; IFN γ : interféron γ ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; TGF- β : « tumor growth factor β » ; CSM-TA : cellules souches mésenchymateuses isolées du tissu adipeux.

cryopréservation de ces cellules permettent d'envisager leur stockage et leur utilisation après congélation.

Les cellules MUSE

En 2010, une sous-population de cellules souches mésenchymateuses a été décrite et appelée « multilineage differentiating stress enduring (MUSE) cells ». Les cellules MUSE sont obtenues à partir de tissus mésenchymateux ou de cellules mésenchymateuses en culture, le tissu adipeux étant le plus riche en cellules MUSE (250 000 cellules par gramme de tissu chez l'homme). Ces cellules sont caractérisées principalement par l'expression des marqueurs de surface SSEA-3* (marqueur de surface des cellules embryonnaires humaines), CD105 (marqueur des cellules mésenchymateuses) et l'expression de marqueurs de pluripotence* tels que Oct3/4, Sox2 et Nanog. La combinaison des marqueurs membranaires CD45, SSEA-3 et CD105 permet d'isoler les cellules MUSE (CD45⁻SSEA-3⁺CD105⁺) de façon homogène par tri cellulaire et de les différencier des CSM SSEA-3⁻CD105⁺CD45⁺. *In vitro*, ces cellules ont la capacité d'auto-renouvellement pendant de nombreux passages et peuvent aussi, à l'échelon unicellulaire, se différencier en cellules issues des trois feuilletts embryonnaires (endoderme, ectoderme et mésoderme) [7] (figure 3).

In vivo, ces cellules ne sont pas tumorigènes, contrairement aux cellules souches embryonnaires ou aux cellules souches pluripotentes. Elles présentent une stabilité génétique avec un caryotype* stable avec peu de modifications épigénétiques et une faible activité télomérase*. Les cellules MUSE

ne sont pas rejetées, même en greffe xénogénique*, ce qui renforce leur qualité en tant que greffons. Comme les CSM, les cellules MUSE ont des propriétés immuno-modulatrices associées à une forte expression du TGF-β. Injectées par voie intraveineuse, ces cellules sont capables de migrer vers les tissus endommagés, d'y amener leur fonction immuno-modulatrice et de se différencier sans fusion cellulaire, pour remplacer les cellules endommagées, comme décrit dans les atteintes hépatiques (fibrose ou hépatite aiguë). Fonctionnellement, l'injection de cellules MUSE diminue la fibrose hépatique et rétablit les fonctions hépatiques telles que la production d'albumine [8]. Dans un modèle d'atteinte rénale par sclérose glomérulaire segmentaire, l'injection intraveineuse de cellules MUSE montre une intégration préférentielle de ces cellules dans le glomérule rénal* lésé et une récupération de la fonction rénale. Ces effets sont spécifiques des cellules MUSE du fait que l'injection de cellules non-MUSE (SSEA-3⁻) n'a aucun effet sur cette pathologie.

La présence de cellules MUSE dans le sang périphérique de patients ayant eu un accident vasculaire cérébral a suscité leur utilisation dans des modèles précliniques de pathologies neurologiques. Il a été observé que les cellules MUSE injectées ont intégré les zones lésées avec une capacité à se différencier en neurones. Cette différenciation s'est accompagnée d'une récupération partielle du traumatisme neurologique.

Enfin, la reconstruction dermique, suite à des accidents ou des brûlures, reste un problème majeur de santé publique.

Auto-renouvellement et expression de marqueurs similaires aux CSPi

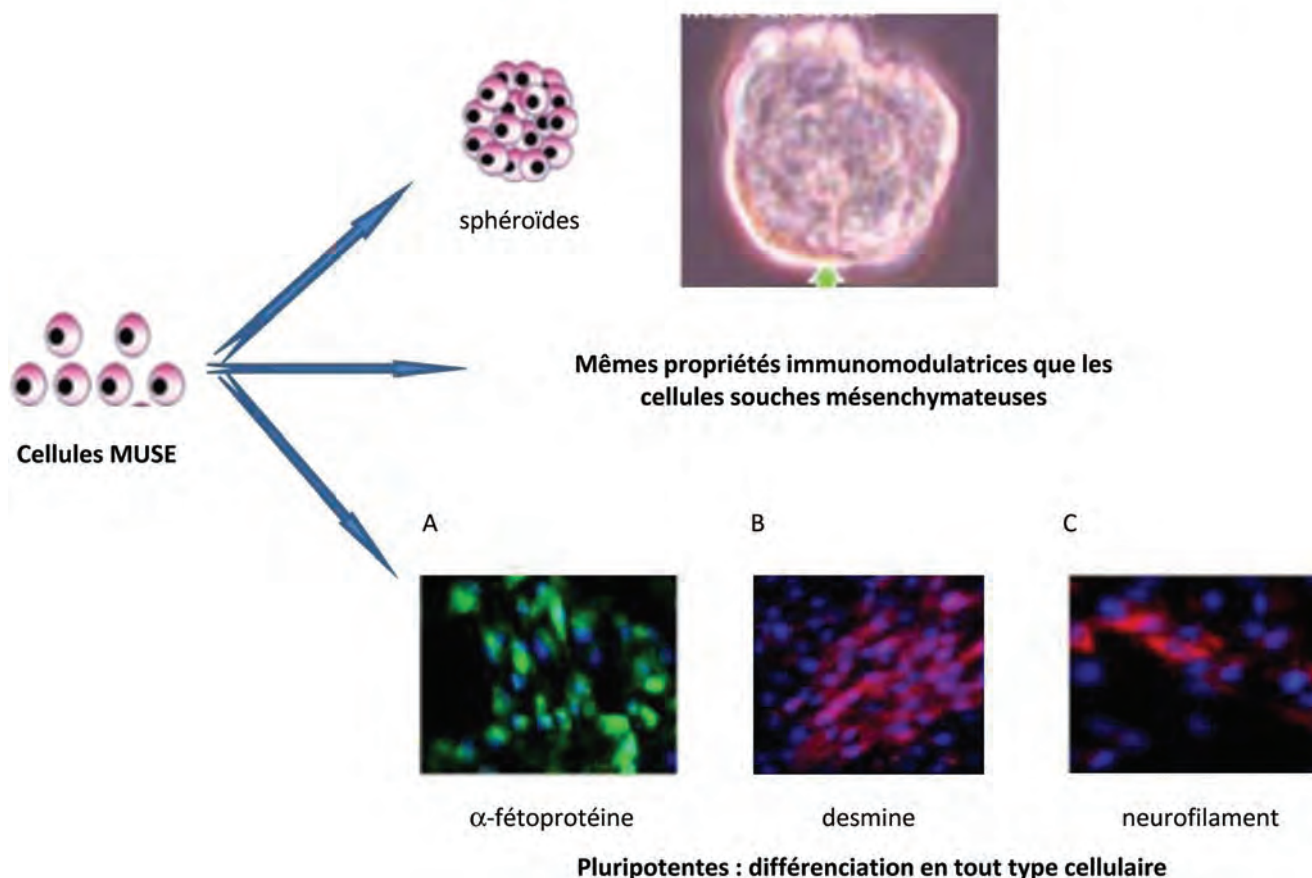


Figure 3 - Propriétés biologiques des cellules MUSE. Elles se caractérisent par des marqueurs de surface des cellules souches pluripotentes induites (CSPi), des propriétés d'auto-renouvellement, d'immuno-modulation et de pluripotence.

A) Immunomarquage de l'α-fétoprotéine en vert (spécifique des hépatocytes) ; B) Immunomarquage de la desmine en rouge (spécifique des muscles squelettiques) ; C) Immunomarquage des neurofilaments en rouge (spécifiques des cellules nerveuses). Noyaux cellulaires en bleu.

L'utilisation des cellules MUSE pour cette régénération a récemment montré qu'elles pouvaient se différencier en fibroblastes puis en kératinocytes et participer à la reconstitution d'une peau lésée [8].

Le grand intérêt des cellules MUSE lors de perte de fonctions d'un tissu réside donc dans leur tolérance immunitaire, dans leur capacité d'immuno-modulation, dans leur capacité de migration sans être complètement piégées par le poumon comme c'est le cas pour les CSM, et surtout dans leur capacité d'intégration tissulaire à long terme et de différenciation dans les sites inflammatoires ou les tissus lésés. Ces cellules présentent donc des propriétés prometteuses pour être exploitées dans la prise en charge de lésions radio-induites. Malgré le haut potentiel d'utilisation des cellules MUSE en médecine régénérative, l'obtention d'une quantité suffisante pour un greffon humain reste cependant limitante à ce jour. De ce fait, la caractérisation de leur sécrétome dans les processus d'apoptose et d'immuno-modulation est en cours d'investigation.

Optimisation des traitements actuels et nouvelles pistes thérapeutiques

Outre la réglementation et le coût financier, de nombreux points limitants persistent actuellement dans le domaine de la thérapie cellulaire et son application à l'homme reste restreinte aux essais cliniques ou aux traitements compassionnels. En thérapie cellulaire, deux types de greffes existent : les greffes autologues (ou autogreffes) qui correspondent à l'injection de cellules prélevées sur le patient lui-même, et les greffes allogéniques (allogreffes) composées de cellules provenant d'un donneur. Bien que les CSM soient très peu immunogènes, le rejet de greffe et leur perte d'efficacité dans un cadre allogénique reste une limitation majeure à leur utilisation et, actuellement, seules les autogreffes ont une efficacité prouvée – quarante et un essais cliniques (dont huit sont terminés) référencés utilisant les CSM-TA allogéniques, dans des pathologies allant de l'arthrose aux fistules digestives, aux pathologies cardiaques et à la réaction du greffon contre l'hôte. Des travaux précliniques ont montré que l'utilisation de CSM autologues avait un effet supérieur à celle de cellules allogéniques, par exemple dans le traitement de brûlures thermiques ou radiologiques [2].

La capacité à générer des cellules souches pluripotentes induites par l'homme (CSPi) à partir de cellules somatiques* représente une formidable opportunité pour la médecine régénérative et son utilisation dans le traitement par autogreffe. De nombreuses recherches sont menées sur les méthodes de reprogrammation telles que la détermination de la source de cellules somatiques optimale, la combinaison de facteurs inducteurs, la méthode utilisée pour l'expression des facteurs de reprogrammation, et les conditions de culture [9]. Cependant, le risque de formation de tumeur est un frein majeur au traitement par greffe de cellules dérivées de CSPi. À ce jour, les préoccupations éthiques, la manipulation des cellules souches et les conditions de stockage optimales pour maintenir la viabilité et la fonctionnalité de ces cellules restent des problèmes non résolus.

Il est donc nécessaire de développer de nouvelles stratégies pour surmonter les inconvénients de la thérapie par transplantation cellulaire. Récemment, les effets des vésicules extracellulaires présentes dans le sécrétome des CSM ont été caractérisés. Ces vésicules impliquées dans la communication intercellulaire peuvent agir sur les processus de cicatrisation et régénération tissulaire. Elles contiennent des molécules bioactives (cytokines, facteurs de croissance, lipides de signalisation, des ARNm et des miARN régulateurs) et sont capables de transférer leur contenu à une cellule cible, faisant d'elles un outil précieux pour une médecine régénérative acellulaire [10]. La production de vésicules extracellulaires de cellules souches mésenchymateuses pourrait ainsi fournir un nouveau paradigme thérapeutique pour les thérapies sans cellules, sans risque tumorigène ni rejet.

(1) www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/EPR-Biodosimetry%202011_web.pdf

[1] Dörr H., Meineke V., Acute radiation syndrome caused by accidental radiation exposure: therapeutic principles, *BMC Med.*, **2011**, 9, p. 126.

[2] Forcheron F., Agay D., Scherthan H., Riccobono D., Herodin F., Meineke V., Drouet M., Autologous adipocyte derived stem cells favour healing in a minipig model of cutaneous radiation syndrome, *PLoS One*, **2012**, 7(2):e31694.

[3] Simone C.B., Thoracic radiation normal tissue injury, *Semin. Radiat. Oncol.*, **2017**, 27, p. 370.

[4] Riccobono D., François S., Valente M., Forcheron F., Drouet M., Advances in stem cell therapy: specific applications in the treatment of cutaneous radiation syndrome, *J. Stem Cell Res. Ther.*, **2014**, 4:186, doi: 10.4172/2157-7633.1000186.

[5] Hesketh M., Sahin K.B., West Z.E., Murray R.Z., Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing, *Int. J. Mol. Sci.*, **2017**, 18(7), p. E1545.

[6] Riccobono D., Nikovics K., François S., Favier A.L., Jullien N., Schrock G., Scherthan H., Drouet M., First insights into the M2 inflammatory response after adipose-tissue-derived stem cell injections in radiation-injured muscles, *Health Phys.*, **2018**, 115, p. 37.

[7] Ogura F. et al., Human adipose tissue possesses a unique population of pluripotent stem cells with nontumorigenic and low telomerase activities: potential implications in regenerative medicine, *Stem Cells Dev.*, **2014**, 23, p. 717.

[8] Fisch S.C. et al., Pluripotent nontumorigenic multilineage differentiating stress enduring cells (Muse cells): a seven-year retrospective, *Stem Cell Res. Ther.*, **2017**, 8, p. 227.

[9] Brouwer M., Zhou H., Nadif Kasri N., Choices for induction of pluripotency: recent developments in human induced pluripotent stem cell reprogramming strategies, *Stem Cell Rev.*, **2016**, 12, p. 54.

[10] Phinney D.G., Pittenger M.F., Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy, *Stem Cells*, **2017**, 35, p. 851.

Sabine FRANÇOIS et Sophie CAVALLERO, chercheuses (PhD), Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA), Brétigny-sur-Orge.

Paul Henri ROMEO, responsable du Laboratoire de recherche sur la réparation et la transcription dans les cellules souches hématopoïétiques, Institut de Biologie François Jacob-CEA, Fontenay-aux-Roses.

Michel DROUET et Diane RICCOBONO*, médecins-chercheurs (MD, PhD), IRBA, Brétigny-sur-Orge.

* diane.riccobono@def.gouv.fr

Contre-mesures médicales des agents chimiques de guerre et de terrorisme

Résumé La situation internationale et plus particulièrement le conflit au Moyen-Orient démontrent la réalité et la persistance de la menace constituée par l'utilisation d'agents chimiques toxiques. Le chlore, mais aussi de façon plus préoccupante l'ypérite depuis l'été 2015, sont employés. La possession et l'emploi d'ypérite par les troupes de l'État islamique rendent crédible le recours à ce toxique pour des actions terroristes en Europe. En 2017 et 2018, des neurotoxiques organophosphorés ont été utilisés pour des assassinats. Les contre-mesures médicales sont l'un des piliers essentiels de la défense contre ces menaces. Le développement de nouvelles thérapeutiques est rendu difficile par des contraintes financières et réglementaires. Les recherches menées pour faire face aux intoxications par neurotoxiques organophosphorés et ypérite sont évoquées dans cet article.

Mots-clés Agents chimiques de guerre, contre-mesures médicales, neurotoxiques organophosphorés, bioépurateurs, réactivateurs, ypérite.

Abstract Medical countermeasures against chemical agents of war and terrorism

The international situation and more specifically the war in Iraq and in the Levant clearly demonstrate the real and continuous threat caused by the use of toxic chemicals as means of warfare. Chlorine, but also more worryingly sulfur mustard since the summer of 2015, are used. The fact that the Islamic State possesses and employs sulfur mustard makes the threat from terrorist attacks in Europe with this chemical credible. In 2017 and 2018, organophosphorus nerve agents were used for assassination. Medical countermeasures are one of the essential pillars for the defence against these threats. The development of new therapeutics faces financial and regulatory challenges. Research conducted to face poisoning by nerve agents and sulfur mustard are presented in this article.

Keywords Chemical warfare agents, medical countermeasures, nerve agents, bioscavengers, reactivators, sulfur mustard.

Une situation internationale préoccupante

Depuis 2013, et les conflits au Moyen-Orient, l'usage répété de toxiques chimiques – sarin, chlore, ypérite (figure 1) – par différentes factions en présence souligne la permanence de la menace chimique (usage volontaire de toxiques chimiques dans le but de nuire) malgré l'entrée en vigueur de la Convention d'interdiction des armes chimiques (CIAC) en avril 1997 [1]. La CIAC n'est pas non plus en mesure de contrer toutes les velléités de prolifération. Des neurotoxiques organophosphorés (NOP) ont été par deux fois, en 2017 et 2018, utilisés pour

des assassinats. Le djihadisme global est une autre menace dont la France, tout comme d'autres pays, a souffert. L'élargissement à l'Europe de modes opératoires utilisant différentes substances non conventionnelles (agents chimiques, biologiques ou radionucléides) est une menace crédible.

Face à ces menaces, les contre-mesures médicales (CMM) sont un pilier essentiel de la défense. Elles comprennent des moyens pour le diagnostic, la prophylaxie ou le prétraitement et le traitement des intoxications ou pour la décontamination cutanée. Une CMM thérapeutique ne pourra pas voir le jour avant que plusieurs dizaines à centaines de millions d'euros

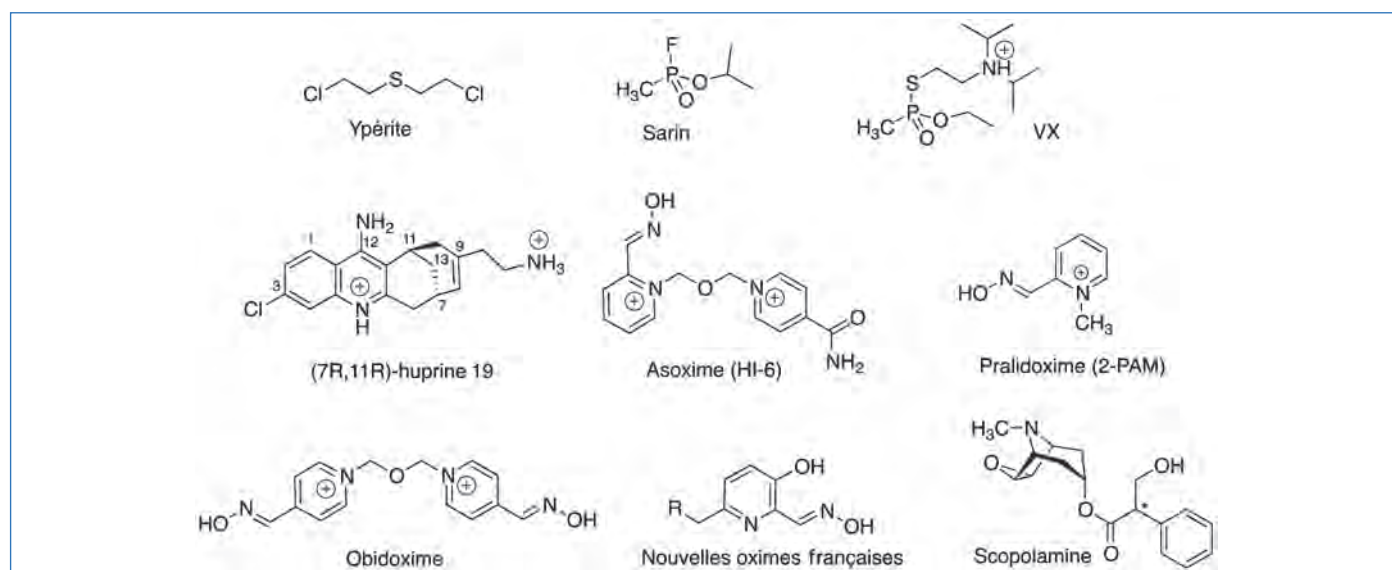


Figure 1 - Structures chimiques de diverses molécules mentionnées.

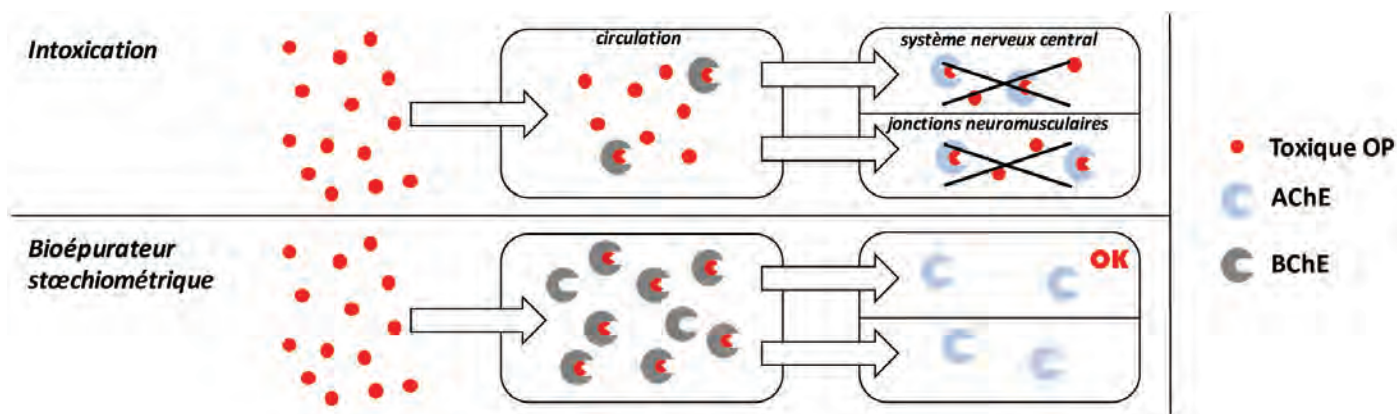


Figure 2 - Stratégie générale des bioépurateurs (AChE : acétylcholinestérase ; BChE : butyrylcholinestérase). Lors d'une intoxication, la quantité de BChE circulant dans le sang n'est pas suffisante pour neutraliser toutes les molécules de toxique organophosphoré. Ce dernier se distribue dans l'organisme et inhibe l'AChE provoquant la crise cholinergique. L'injection d'un excès de BChE dans la circulation permet de neutraliser rapidement la totalité des molécules d'organophosphorés avant que ceux-ci ne puissent atteindre l'AChE tissulaire.

ne soient investies pour une molécule totalement nouvelle. Si les grandes firmes pharmaceutiques sont prêtes à investir dans la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques pour contrer les effets de maladies fréquentes, aucune ne se risque à miser sur le marché des antidotes plus ou moins spécifiques des agents classiques de la menace chimique évoqués dans cet article. Le frein est double : économique tout d'abord, mais également réglementaire. Des solutions sont actuellement explorées aux niveaux national et européen – Projets de recherche et développement structurants pour la compétitivité (PSPC), Coopération structurée permanente (CSP), European Defence Industrial Development Programme (EDIDP). L'analyse des leviers possibles a aussi fait l'objet de travaux récents [2-3]. Dans ce contexte, une approche pragmatique, qui peut être rentable dans certains cas, est la recherche d'efficacité de molécules déjà sur le marché pour d'autres indications. C'est une approche résolument prise outre-Atlantique et pour laquelle nous donnerons quelques exemples.

Cet article a pour objet de rappeler les principales CMM thérapeutiques envisageables pour réduire les conséquences d'une libération intentionnelle ou accidentelle de toxiques chimiques de guerre. Nous avons choisi de considérer uniquement les neurotoxiques organophosphorés (NOP) et le vésicant ypérite (voir aussi l'article de Piérard *et coll.* dans ce numéro). Nous ne traiterons pas des agents cyanés pour lesquels des antidotes efficaces existent en France, réduisant l'intérêt porté à la recherche de nouvelles molécules, ni des agents suffocants (chlore, phosgène) pour lesquels il n'existe malheureusement plus aucune recherche active hexagonale malgré l'absence de thérapeutiques efficaces.

Face aux agents neurotoxiques organophosphorés

La toxicité des NOP résulte de leur capacité à inhiber de façon irréversible l'acétylcholinestérase (AChE) par liaison covalente avec la sérine catalytique de l'enzyme. L'hydrolyse spontanée de l'adduit est si lente que l'on considère cette réaction comme irréversible. L'AChE est présente dans l'espace intersynaptique des jonctions neuromusculaires, dans le système nerveux périphérique et le système nerveux central. Elle catalyse l'hydrolyse du neurotransmetteur acétylcholine et son rôle est indispensable pour mettre fin à la transmission du signal nerveux. Après inhibition, l'accumulation du neurotransmetteur dans la fente synaptique et l'activation continue des récepteurs nicotiniques et muscariniques de l'acétylcholine entraînent les premiers symptômes cholinergiques

à type de myosis (contraction des pupilles), de fasciculations (secousses brèves souvent groupées de faisceaux musculaires, visibles sous la peau, spontanées ou déclenchées), d'augmentation des sécrétions et de contraction de la musculature lisse. Le décès intervient généralement dans un tableau d'hypoxie multifactorielle (paralysie des muscles respiratoires, dépression des centres respiratoires, bronchoconstriction et augmentation des sécrétions dans les voies aériennes).

Deux principales stratégies d'action étiologique sont donc envisageables pour lutter contre les conséquences d'une intoxication : empêcher le toxique de rejoindre ses cibles synaptiques grâce à des molécules le piégeant (bioépurateurs) [4] ; et réactiver le plus vite possible les enzymes inhibées dans les différents compartiments de l'organisme (sang et organes dont ceux composant le système nerveux central).

Piéger les NOP : les bioépurateurs

Lorsqu'une molécule d'enzyme bioépuratrice n'est capable d'inactiver qu'une seule molécule de NOP par simple fixation covalente irréversible, on parle de bioépurateur stœchiométrique (figure 2). Lorsque le bioépurateur peut hydrolyser plusieurs molécules de NOP, il s'agit alors de bioépurateurs catalytiques.

Deux stratégies complémentaires sont envisageables : l'administration prophylactique et l'administration thérapeutique. Cette dernière s'est montrée parfaitement active lors d'intoxications percutanées par des agents de type VX (figure 1) qui circulent plus longtemps dans le sang avant hydrolyse. C'est la stratégie que nous pensons la plus pertinente.

Dans la catégorie des bioépurateurs stœchiométriques, le candidat certainement le plus étudié est la butyrylcholinestérase (BChE), une enzyme proche de l'AChE qui réagit de manière similaire avec les NOP [5]. De nombreuses études ont montré l'efficacité de cette approche *in vivo* sur différents modèles animaux [6] et l'innocuité de l'injection de fortes doses de BChE [7]. Les doses importantes d'enzyme nécessaires (de l'ordre de 200 mg) représentent un défi conséquent, tant du point de vue de la production que de la purification. Initialement l'enzyme a été isolée à partir de stocks périmés de plasma humain ou de fraction de Cohn-IV. Le coût reste prohibitif (de l'ordre de 5 à 10 000 dollars la dose de 200 mg). Plusieurs doses pouvant être nécessaires suivant le degré d'intoxication, le coût peut largement dépasser celui des chimiothérapies anticancéreuses les plus onéreuses. De nombreux projets de développement de moyens de production de doses à coût raisonnable (< 500 €) ont vu le jour, mais aucune

solution viable n'a encore été identifiée. C'est sur ce point que doivent se concentrer les efforts et l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA) est en pointe sur différents secteurs clés comme les études structurales, qui ont permis de caractériser l'interaction moléculaire entre la BChE humaine et les NOP, l'optimisation de la procédure de purification de la BChE humaine pour en diminuer le coût par le développement d'une résine d'affinité à base d'un dérivé d'huprine (*figure 1*), en collaboration avec les chimistes organiciens de l'Université de Rouen (Hupresin®, société Chemfo-rose) [8-9], l'évaluation de systèmes de production semi-industriels (lapin transgénique, production bactérienne) ou l'étude de variants auto-régénérables de BChE. La stratégie de bioépurateur à double composant – le bioépurateur et une oxime réactivatrice capable de prévenir son inhibition définitive [10] – est un moyen intéressant pour potentialiser la BChE humaine, y compris ses variants auto-régénérables.

Les bioépurateurs catalytiques présentent l'avantage de nécessiter des doses thérapeutiques théoriquement plus faibles (de l'ordre de dix fois moins), mais la mise à disposition pour le clinicien de solutions thérapeutiques à base de bioépurateurs catalytiques n'est pas concevable avant au moins dix ans. La paraoxonase I humaine a été longtemps considérée comme le candidat le plus sérieux, mais aucun variant n'est capable d'hydrolyser les NOP de type VX et sa production est un défi biotechnologique [11]. Une approche de type vaccinal basée sur un vecteur permettant une expression transitoire du bioépurateur sur une période de quelques semaines est envisageable et doit être explorée. Des enzymes bactériennes capables d'hydrolyser les NOP sont étudiées depuis plusieurs années et l'évolution dirigée a permis d'isoler des formes efficaces sur les énantiomères les plus toxiques des agents V et G [12-13]. Néanmoins, la nature bactérienne de ces enzymes risque d'être un frein pour un possible traitement par injection chez l'homme. Pour parvenir à une efficacité large spectre, il sera nécessaire d'administrer des cocktails d'enzymes et la position de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) n'est pas encore connue.

Retrouver une activité enzymatique fonctionnelle : les réactivateurs

Il n'existe pas actuellement de réactivateur de cholinestérases disposant d'un spectre d'action large. La pralidoxime, actuellement utilisée largement dans le monde et en France en particulier, ne présente pas le meilleur spectre face aux NOP de la menace. L'obidoxime (*figure 1*), actuellement utilisée en Allemagne notamment, pourrait être une solution intéressante au problème de couverture de l'ensemble du spectre des NOP. Pour une utilisation en France, il conviendra d'étudier plus précisément le statut réglementaire et cette action ne sera pas portée par le seul laboratoire, rendant ainsi nécessaire la prise en compte par l'État. En acquérir à court terme permettrait d'attendre la mise à disposition d'une autre oxime, le HI-6 (*figure 1*), qui présente une supériorité indéniable sur la pralidoxime (*figure 1*), mais est moins efficace, voire inefficace sur certains agents (pesticides organophosphorés, tabun en particulier) [14-15]. Il est envisagé en dotation pour un traitement par perfusion, et dans un second temps, comme remplacement de la pralidoxime dans l'auto-injecteur Ineurope® (utilisé pour l'auto-traitement d'urgence du personnel militaire exposé), très probablement en collaboration avec les nations alliées ayant également investi sur ce réactivateur

Contre-mesures médicales face aux neurotoxiques organophosphorés

En complément de la prise en charge symptomatique :

À court terme (< 5 ans)

- Obtention d'un stock minimal de BChE humaine pour une utilisation thérapeutique
- Constitution d'un stock de précaution d'obidoxime en complément de l'oxime (pralidoxime) actuellement en dotation
- Mise en service d'une préparation pour injection intraveineuse de diméthanesulfonate de HI-6
- Constitution d'un stock de scopolamine

À moyen terme (5-15 ans)

- Développement de BChE recombinante humaine aux propriétés optimisées pour avoir des caractéristiques pharmacocinétiques proches de celles des enzymes purifiées du sang
- Mise en service d'un nouvel auto-injecteur contenant le HI-6

À long terme (> 15 ans)

- Développement et utilisation de :
 - Nouveaux réactivateurs de ChE, au spectre plus large et capables de traverser la barrière hémato-encéphalique pour une réactivation centrale
 - Bioépurateurs pseudo-catalytiques
 - Bioépurateurs catalytiques

(Allemagne, Canada, Grande-Bretagne, Pays-Bas). Cependant, ni le HI-6 ni l'obidoxime n'ont une action permettant de restaurer le fonctionnement du système nerveux central, et il est nécessaire d'identifier de nouveaux réactivateurs alliant à la fois un large spectre d'action et l'activité centrale recherchée. Dans le cadre d'un effort international, la France se situe à la pointe de la conception de nouvelles oximes aux propriétés recherchées (*figure 1*), grâce à la constitution d'un consortium comprenant des chercheurs du département de Toxicologie et Risques chimiques de l'IRBA et des équipes civiles (Universités de Rouen et de Strasbourg et CEA Grenoble). Compte tenu de l'historique du développement du HI-6, l'arrivée sur le marché d'une nouvelle molécule n'est pas envisageable avant au moins une quinzaine d'années. En parallèle, la recherche à l'étranger dans ce domaine étant assez active, il ne faudra pas exclure la possibilité de se rapprocher d'équipes qui auraient identifié un réactivateur à fort potentiel, ceci afin d'en accélérer le développement et d'en bénéficier. Dans tous les cas, l'arrivée d'un nouveau réactivateur sur le marché ne sera sans doute pas possible sans une large coopération internationale.

Autres voies de traitement des intoxications

Certaines intoxications sévères par NOP, pour lesquelles les oximes réactivatrices sont peu efficaces, vont nécessiter des protocoles de traitement particuliers avec usage d'un antimuscarinique, la scopolamine (*figure 1*), seule ou en complément d'atropine [16]. La molécule est actuellement en phase de développement avancé aux États-Unis. Les protocoles de traitement devront donc être proposés sur la base des données animales obtenues au cours des dernières décennies. Étendre les indications d'une molécule thérapeutique déjà sur le marché est aussi la stratégie pour disposer de thérapies pour lutter contre les crises épileptiques provoquées par les NOP et contre les atteintes neurologiques accompagnant un état de mal épileptique mal contrôlé. Même s'il semble exister quelques différences d'efficacité des molécules entre état de

mal épileptique provoqué par les organophosphorés et ceux d'autres origines, la solution sera trouvée dans l'arsenal existant ou en voie de développement, la kétamine par exemple [17]. Les coûts associés à des extensions d'autorisation de mise sur le marché ne sauraient toutefois pas être minimisés. Très récemment, la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) américaine a signé un contrat initial de trois millions de dollars avec une société pour développer une autre molécule, le tézampanel, contrat qui pourra être étendu à près de 90 millions de dollars sur cinq ans.

Face à l'ypérite

L'ypérite, ou sulfure d'éthyle dichloré, est une molécule très réactive (figure 1). Elle réagit avec de très nombreuses biomolécules et possède des propriétés radiomimétiques. Face aux lésions provoquées par l'ypérite, aucun antidote n'existe et le traitement reste donc actuellement purement symptomatique malgré plusieurs décennies de recherche active. La tâche est ardue et même les États-Unis, disposant pourtant d'équipes de recherche en nombre – du département de la Défense, ou civiles *via* les incitations fortes du programme Counter-ACT soutenu par la BARDA – envisagent préférentiellement de soutenir le développement de molécules déjà existantes en étendant leurs indications thérapeutiques. C'est le cas pour la silibinine (commercialisée en France sous le nom de Legalon®) [18]. Cette spécialité devra impérativement être évaluée dans des modèles précliniques de brûlures cutanées par l'ypérite pour confirmer qu'elle répond aux besoins, d'autant plus qu'elle présente également une certaine efficacité pour les lésions oculaires [19], face auxquelles nous sommes démunis. Le très faible intérêt porté à la physiopathologie des atteintes oculaires et aux contre-mesures destinées non seulement à traiter les effets aigus mais surtout à juguler l'évolution péjorative à moyen et long termes est une situation particulièrement préoccupante. L'œil est en effet l'un des organes les plus communément touchés lors des expositions à l'ypérite et en cas d'attentat dans un lieu public, le nombre de victimes présentant des lésions, même mineures, sera très certainement important.

En France, le CEA, en lien avec l'IRBA, vient d'initier des travaux visant notamment à identifier des biomarqueurs d'atteintes et d'évolutions péjoratives. Il faudrait que d'autres équipes investissent ce champ. Enfin, les lésions des voies aériennes provoquées par l'inhalation d'ypérite pourraient bénéficier du r-tPA (« recombinant tissue plasminogen activator »), activateur tissulaire du plasminogène en administration intratrachéale [20], utilisée actuellement comme médicament thrombolytique. Là aussi, ces études effectuées sur les rongeurs ne permettent pas encore d'évaluer ce qui serait nécessaire pour une utilisation chez l'homme. Des recherches sur des modèles précliniques plus proches de l'homme semblent donc indispensables pour affiner les conditions d'utilisation (critères d'administration, posologie et durée de traitement).

Des défis à relever

À l'heure actuelle, le constat brutal est que bien peu de molécules identifiées par la recherche française et internationale (TRL* 1-3 à 4) prendront place dans l'arsenal thérapeutique des intoxications chimiques à moyen ou long terme. La recherche physiopathologique et thérapeutique reste toutefois le seul rempart pour éviter la « surprise stratégique »

causée par l'emploi d'armes chimiques nouvelles ou oubliées. Les verrous les plus importants restent sans nul doute réglementaires et financiers malgré l'efficacité de la recherche française face à certaines intoxications. Le ministère des Armées pourrait œuvrer pour structurer la recherche en rendant ces thématiques attractives dans un contexte économique contraint. La nouvelle Agence de l'innovation de défense, tout comme l'Agence nationale de la recherche (ANR), détiennent une partie au moins des leviers économiques. L'amélioration de la prise en charge des effets à moyen ou long terme des intoxications nécessite également des investissements en recherche.

* L'échelle TRL (« technology readiness level ») évalue le niveau de maturité d'une technologie jusqu'à son intégration dans un système complet et son industrialisation. Elle va de 1 à 9 ([www.cea.fr/multimedia/documents/infographies/defis-du-cea-infographie-echelle-trl.pdf](http://www cea.fr/multimedia/documents/infographies/defis-du-cea-infographie-echelle-trl.pdf)).

[1] Décret n° 97-325 du 8 avril 1997 portant publication de la Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication, du stockage et de l'emploi des armes chimiques et sur leur destruction (ensemble trois annexes), faite à Paris le 13 janvier 1993.

[2] Johnson M.L., Belin J., Dorandeu F., Guille M., Strengthening the cost effectiveness of medical countermeasure development against rare biological threats: the Ebola outbreak, *Pharmaceut. Med.*, **2017**, 31, p. 423.

[3] Johnson M.L., Contre-mesures médicales contre les risques NRBC: quelles solutions pour un développement facilité dans une économie de marché?, Doctorat d'université en économie, Université Paris II Panthéon Assas, **2018**.

[4] Masson P., Nachon F., Cholinesterase reactivators and bioscavengers for pre- and post-exposure treatments of organophosphorus poisoning, *J. Neurochem.*, **2017**, 142 Suppl 2, p. 26.

[5] Lockridge O., Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses, *Pharmacol. Ther.*, **2015**, 148, p. 34.

[6] Saxena A. et al., Prophylaxis with human serum butyrylcholinesterase protects guinea pigs exposed to multiple lethal doses of soman or VX, *Biochem. Pharmacol.*, **2011**, 81, p. 164.

[7] Genovese R.F. et al., Safety of administration of human butyrylcholinesterase and its conjugates with soman or VX in rats, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **2010**, 106, p. 428.

[8] Brazzolotto X. et al., Human butyrylcholinesterase produced in insect cells: huprine-based affinity purification and crystal structure, *FEBS J.*, **2012**, 279, p. 2905.

[9] Schopfer L.M., Lockridge O., David E., Hinrichs S.H., Purification of human butyrylcholinesterase from frozen Cohn fraction IV-4 by ion exchange and Hupresin affinity chromatography, *PLoS One*, **2019**, 14, e0209795.

[10] Wille T., von der Wellen J., Thiermann H., Worek F., Pseudocatalytic scavenging of the nerve agent VX with human blood components and the oximes obidoxime and HI-6, *Arch. Toxicol.*, **2016**, 91, p. 1309.

[11] Furlong C.E., Marsillach J., Jarvik G.P., Costa L.G., Paraoxonases-1, -2 and -3: what are their functions?, *Chem. Biol. Interact.*, **2016**, 259(Pt B), p. 61.

[12] Goldsmith M. et al., Catalytic efficiencies of directly evolved phosphotriesterase variants with structurally different organophosphorus compounds in vitro, *Arch. Toxicol.*, **2016**, 90, p. 2711.

[13] Wille T. et al., Single treatment of VX poisoned guinea pigs with the phosphotriesterase mutant C23AL: intraosseous versus intravenous injection, *Toxicol. Lett.*, **2016**, 258, p. 198.

[14] Lundy P.M., Hamilton M.G., Sawyer T.W., Mikler J., Comparative protective effects of HI-6 and MMB-4 against organophosphorus nerve agent poisoning, *Toxicology*, **2011**, 285, p. 90.

[15] Reymond C. et al., Superior efficacy of HI-6 dimethanesulfonate over pralidoxime methylsulfate against Russian VX poisoning in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*), *Toxicology*, **2018**, 410, p. 96.

[16] Kopolovitz I., Schulz S., Perspectives on the use of scopolamine as an adjunct treatment to enhance survival following organophosphorus nerve agent poisoning, *Mil. Med.*, **2010**, 175, p. 878.

[17] Dorandeu F., Ketamine for the treatment of (super) refractory status epilepticus? Not quite yet, *Expert Rev. Neurother.*, **2017**, 17, p. 419.

[18] Tewari-Singh N., Agarwal R., Mustard vesicating agent-induced toxicity in the skin tissue and silibinin as a potential countermeasure, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **2016**, 1374, p. 184.

[19] Tewari-Singh N. et al., Silibinin, dexamethasone, and doxycycline as potential therapeutic agents for treating vesicant-inflicted ocular injuries, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2012**, 264, p. 23.

[20] White C.W., Rancourt R.C., Veress L.A., Sulfur mustard inhalation: mechanisms of injury, alteration of coagulation, and fibrinolytic therapy, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **2016**, 1378, p. 87.

Frédéric DORANDEU*

professeur agrégé du Val-de-Grâce, chef de la division Défense NRBC, Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA) et École du Val-de-Grâce.

Florian NACHON,

docteur d'université, HDR, chef du département de Toxicologie et risques chimiques, IRBA.

Xavier BRAZZOLOTTO,

docteur d'université, chef de l'unité Neurotoxiques, département de Toxicologie et risques chimiques, IRBA.

José DIAS,

docteur d'université, unité Neurotoxiques, département de Toxicologie et risques chimiques, IRBA.

* frederic.dorandeu@intradef.gouv.fr

Diagnostic ultra précoce de l'infection par le bacille du charbon

Résumé *Bacillus anthracis*, l'agent de la maladie du charbon, peut être responsable d'infections fulgurantes associées à une mortalité très élevée. La bactérie produit la toxine œdémateuse et la toxine létale qui présentent respectivement une activité adénylate cyclase et une activité métalloprotéasique. Les deux toxines agissent durant la phase précoce de la maladie et au stade tardif où apparaît une défaillance multiviscérale. Plusieurs équipes, en France et aux États-Unis, ont mis en place des méthodes de détection sensibles, spécifiques et rapides ciblant l'activité enzymatique des toxines, palliant ainsi certaines difficultés associées au diagnostic actuel. Appliquées chez l'homme, ces méthodes permettent de suivre l'efficacité du traitement administré. Dans des modèles animaux, elles ont mis en évidence une production et une diffusion très rapides des toxines, le niveau de ces toxines étant prédictif de la survie des animaux. La détection de l'activité enzymatique des toxines a donc toute sa place dans le diagnostic précoce de la maladie pour une prise en charge rapide.

Mots-clés *Bacillus anthracis*, toxines, activité enzymatique, production et diffusion ultra précoce.

Abstract **Ultra-early diagnosis of infection with anthrax**

Bacillus anthracis, the agent of anthrax, is responsible of fulminant infections associated with a very high mortality. The bacterium produces the edema toxin and the lethal toxin which are respectively an adenylyl cyclase and a metalloproteinase. Both toxins act at an early time during infection and during the late stage when functional failure of vital organs occurs. Several teams, in France and in the United States, have developed rapid, sensitive and specific detection methods targeting the enzymatic activity of toxins, avoiding some difficulties associated with the current diagnosis. In humans, these methods allowed to monitor the efficacy of the administered treatment. In animal models, they highlighted a very rapid production and diffusion of toxins, the level of toxins being predictive of the survival of animals. Thus, the detection of the enzymatic activity of toxins is a very interesting alternative for an ultra-precocious diagnosis, and consequently for an early treatment of the disease.

Keywords *Bacillus anthracis*, toxins, enzymatic activity, ultra-early production and diffusion.

Le bacille du charbon, *Bacillus anthracis*, est une bactérie sporulante (figure 1) responsable de zoonoses endémiques affectant bétail et faune sauvage, contre lesquelles Louis Pasteur lutta en développant un vaccin (figure 2), et plus rarement d'infections chez l'homme [1], hôte accidentel suite au contact avec un animal contaminé, ou victime d'attaques comme cela a été le cas avec les enveloppes piégées aux États-Unis en 2001 qui ont remis en lumière le potentiel de *B. anthracis* comme arme biologique. Bien que rares, ces infections peuvent présenter un taux de mortalité élevé. Ainsi, le charbon pulmonaire, dont la progression est fulgurante, est associé à une mortalité de plus de 90 % lorsque la prise en charge est trop tardive.

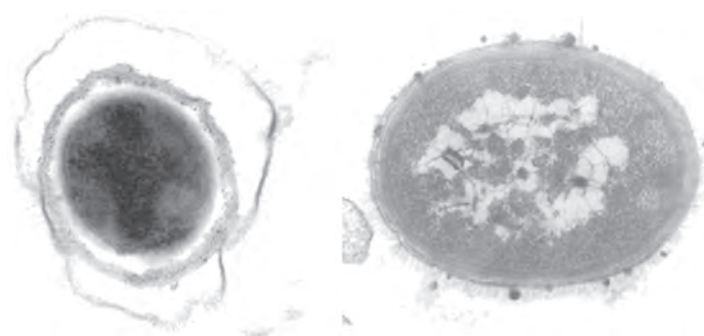


Figure 1 - Photos d'une spore de *Bacillus anthracis* (gauche) et d'une spore en cours de germination (droite).

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

AMPc : adénosine monophosphate cyclique.

ELISA : de l'anglais « enzyme-linked immunosorbent assay », méthode de dosage immuno-enzymatique.

EF : facteur œdémateux.

ET : toxine œdémateuse.

LF : facteur létal.

LT : toxine létale.

MAPKK : « mitogen activated protein kinase kinases ».

Médiastin : région du thorax située entre les deux poumons.

PA : antigène protecteur.

Pathognomonique : qui caractérise spécifiquement une maladie unique, permettant donc d'en établir le diagnostic certain.

qPCR : « quantitative polymerase chain reaction ».



Figure 2 - Illustration de Louis Pasteur vaccinant des moutons contre le charbon à Pouilly-le-Fort.



Figure 3 - Lésion caractéristique de la forme cutanée de la maladie du charbon, au niveau du cou.

Sous forme de bacille qui est la forme « virulente », la bactérie produit deux toxines : la toxine œdémateuse (ET) formée par l'association du facteur œdémateux (EF) avec l'antigène protecteur (PA), et la toxine létale (LT), formée par l'association du facteur létal (LF) avec l'antigène protecteur (PA). Le facteur œdémateux est une adénylate cyclase, responsable de l'augmentation du taux de AMPc* intracellulaire et la toxine létale est une métalloprotéase qui clive notamment les MAPKK (« mitogen activated protein kinase kinases »), conduisant à des dysfonctionnements cellulaires. *Via* leur activité enzymatique, les deux toxines agissent aussi bien durant la phase précoce de la maladie, en paralysant le système immunitaire, qu'au stade tardif, où elles sont responsables de défaillances multiviscérales [2-3].

Le charbon a un tableau clinique peu caractéristique, à l'exception de la forme cutanée de la maladie (figure 3). Le charbon d'inhalation est une maladie au diagnostic clinique très difficile, car il se présente sous la forme d'un tableau de syndrome pseudo-grippal. Pour mémoire, lors de l'épidémie de 2001, plusieurs patients qui avaient consulté aux urgences avaient été renvoyés chez eux avec un diagnostic erroné [4]. Le seul élément pathognomonique* est l'élargissement du médiastin* à la radiographie pulmonaire, mais toutes les suspicions de grippe simple lors des épidémies saisonnières ne bénéficient pas d'une radiographie. Il est donc absolument nécessaire d'améliorer notre arsenal diagnostique. Par ailleurs, le diagnostic bactériologique de la maladie du charbon peut s'avérer compliqué, du fait d'une antibiothérapie préalable aux prélèvements et de la grande sensibilité de la majorité des souches aux antibiotiques.

Le diagnostic repose actuellement sur l'identification bactériologique et la détection de marqueurs moléculaires spécifiques de *B. anthracis*. Ainsi, en France, le Centre national de référence-laboratoire expert (CNR-LE) charbon – dont le mandat a été confié à l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA) depuis 2012 – utilise principalement des méthodes de diagnostic moléculaire en temps réel basées sur la détection de matériel génétique et des méthodes classiques de culture de l'agent : recherche par qPCR* de *pagA* codant le facteur PA, isolement et identification de *B. anthracis* à partir de prélèvements cliniques. Aux États-Unis, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) mesure également les taux d'anticorps ou de toxines dans le sang. La détection

des toxines pour diagnostiquer la maladie du charbon a été décrite depuis leur identification dans les années 1950 [5]. Le diagnostic peut être indirect en recherchant les anticorps dirigés contre les toxines de *B. anthracis* ou contre les immunoglobulines G anti-PA par tests d'hémagglutination indirecte ou par ELISA*. Ces méthodes historiques et peu sensibles ne sont pas utilisées en biologie courante, ni dans les laboratoires de référence.

Mieux détecter pour un meilleur diagnostic

Dans ces conditions, des méthodes de détection alternatives rapides et sensibles sont nécessaires pour améliorer le diagnostic et la prise en charge précoce d'une maladie au tableau clinique très trompeur. Pour pallier le potentiel problème de clairance bactérienne thérapeutique (souvent l'antibiothérapie précoce négative les méthodes de diagnostic) ou immunologique, la faible sensibilité et spécificité de certains tests, les temps de diagnostic relativement longs, des méthodes de détection basées sur la détection des produits de l'activité enzymatique de LF et EF ont été mises au point depuis une dizaine d'années.

Ainsi, le CDC a développé et intégré dans son plan de réponse à une urgence « charbon » une méthode sensible et spécifique basée sur la spectrométrie de masse [6], permettant de détecter LF dans le sérum (figure 4), avec un seuil de détection de 0,01 ng/mL pour un temps de détection de 4 h [7]. LF est concentré par immunocapture puis mis en présence d'un peptide de synthèse mimant les MAPKK. Ce peptide est clivé spécifiquement par LF en deux peptides qui sont détectés par spectrométrie de masse. Cette technique a également été mise au point pour EF et PA [8-10]. Les études effectuées chez les primates non humains infectés par voie inhalatoire montrent que EF et LF sont détectés rapidement, dès 18 heures post-infection, PA étant détecté plus tardivement, et que les niveaux de toxines sont prédictifs de l'efficacité du traitement

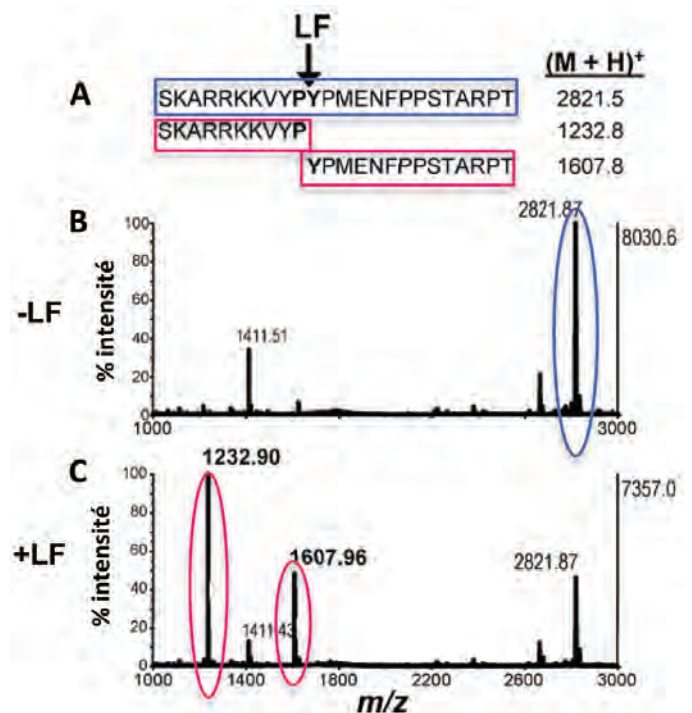


Figure 4 - Spectres de masse du peptide substrat clivé par la toxine létale (LF) : (A) peptide substrat cible de LF et produits de clivage de ce peptide par LF ; (B) spectre de masse du peptide entier ; (C) spectre de masse des peptides issus du clivage du peptide substrat.

et par conséquent, de la survie de l'animal [7, 9-10]. Dans des études prospectives d'infections humaines cutanée, pulmonaire et gastro-intestinale [11-14], le suivi du niveau de LF a permis d'évaluer l'efficacité du traitement.

Le CEA et l'Institut Pasteur associés à l'IRBA ont mis au point des méthodes de détection très sensibles de l'activité enzymatique de EF et LF, basées respectivement sur un dosage ELISA et sur la spectrométrie de masse, directement dans l'échantillon prélevé, avec des seuils de détection allant de 2,5 pg/mL pour EF à 0,4 ng/mL pour LF dans le plasma de souris [15-16]. L'essai enzymatique permettant de détecter EF est basé sur le suivi de la production de AMPc par l'activité adénylate cyclase de EF [15]. Ces techniques ont permis d'étudier la dynamique de EF et LF dans un modèle murin d'infection cutanée par le bacille du charbon [16], montrant pour la première fois une détection ultra précoce des deux facteurs, dans les trois premières heures de l'infection, aussi bien au site d'infection que dans la circulation sanguine malgré l'absence de bactériémie. Aux temps précoces, le niveau moyen de LF dans le sang est de 1,7 ng/mL, alors que celui de EF est de 4,6 pg/mL. Le profil des quantités de toxines observé dans le sang est triphasique, avec une augmentation initiale suivie d'un plateau, voire d'une diminution puis une augmentation rapide et élevée du taux de toxines. Ce profil est similaire à celui observé lors du charbon pulmonaire [7, 9-10].

Ces méthodes nouvelles permettront dans le futur, dans une application à un format diagnostique, une meilleure détection de l'infection par le bacille du charbon, et donc une meilleure prise en charge thérapeutique des patients.

[1] D'Amelio E., Gentile B., Lista F., D'Amelio R., Historical evolution of human anthrax from occupational disease to potentially global threat as bioweapon, *Environ. Int.*, **2015**, *85*, p. 133.

[2] Tournier J.N. *et al.*, Anthrax toxins: a weapon to systematically dismantle the host immune defenses, *Mol. Aspects Med.*, **2009**, *30*, p. 456.

[3] Liu S., Moayeri M., Leppla S.H., Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis, *Trends Microbiol.*, **2014**, *22*, p. 317.

[4] Jernigan J.A. *et al.*, Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States, *Emerg. Infect. Dis.*, **2001**, *7*, p. 933.

[5] Smith H., Keppie J., Observations on experimental anthrax: demonstration of a specific lethal factor produced *in vivo* by *Bacillus anthracis*, *Nature*, **1954**, *173*, p. 869.

[6] Boyer A.E. *et al.*, Detection and quantification of anthrax lethal factor in serum by mass spectrometry, *Anal. Chem.*, **2007**, *79*, p. 8463.

[7] Gallegos-Candela M. *et al.*, Validated MALDI-TOF-MS method for anthrax lethal factor provides early diagnosis and evaluation of therapeutics, *Anal. Biochem.*, **2018**, *543*, p. 97.

[8] Boyer A.E. *et al.*, Quantitative mass spectrometry for bacterial protein toxins: a sensitive, specific, high-throughput tool for detection and diagnosis, *Molecules*, **2011**, *16*, p. 2391.

[9] Woolfitt A. *et al.*, Development of *Anthrax toxemia* in New Zealand white rabbits developing systemic anthrax after exposure to low-dose ames spores, International conference on *Bacillus anthracis*, *B. cereus* and *B. thuringiensis*, **2017**.

[10] Boyer A.E. *et al.*, Toxin levels predict survival with antimicrobial treatment in nonhuman primate models of inhalation anthrax, International conference on *Bacillus anthracis*, *B. cereus* and *B. thuringiensis*, **2017**.

[11] Boyer A.E. *et al.*, Lethal factor toxemia and anti-protective antigen antibody activity in naturally acquired cutaneous anthrax, *J. Infect. Dis.*, **2011**, *204*, p. 1321.

[12] Walsh J.J. *et al.*, A case of naturally acquired inhalation anthrax: clinical care and analyses of anti-protective antigen immunoglobulin G and lethal factor, *Clin. Infect. Dis.*, **2007**, *44*, p. 968.

[13] Sprengle M.D. *et al.*, Lethal factor and anti-protective antigen IgG levels associated with inhalation anthrax, Minnesota, USA, *Emerg. Infect. Dis.*, **2014**, *20*, p. 310.

[14] Stoddard R.A. *et al.*, Detection of anthrax protective antigen (PA) using europium labeled anti-PA monoclonal antibody and time-resolved fluorescence, *J. Immunol. Methods*, **2014**, *408*, p. 78.

[15] Duriez E. *et al.*, Femtomolar detection of the anthrax edema factor in human and animal plasma, *Anal. Chem.*, **2009**, *81*, p. 5935.

[16] Rougeaux C. *et al.*, *In vivo* dynamics of active edema and lethal factors during anthrax, *Sci. Rep.*, **2016**, *6*, p. 23346.

Clémence ROUGEAUX*,
chercheuse, unité Biothérapies anti-infectieuses et immunité,
Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA).

François BECHER,
ingénieur-chercheur, Commissariat à l'énergie atomique et
aux énergies alternatives (CEA).

Pierre GOOSSENS,
directeur de laboratoire, Institut Pasteur, Paris.

Jean-Nicolas TOURNIER,
chef du département Microbiologie et maladies infectieuses,
IRBA, Institut Pasteur, École du Val-de-Grâce, Centre national
de référence charbon.

* clemence.rougeaux2@gmail.com

CHIMIE ET...

Une collection intelligente à vocation pédagogique à mettre en toutes les mains !!



Commandez en ligne sur aboutique.edpsciences.fr

edp sciences

L'Actualité Chimique vous invite à un nouveau rendez-vous régulier destiné à vous informer sur les principes actifs récemment approuvés dans les domaines pharmaceutiques et phytosanitaires.

Vous y trouverez les noms des molécules, les compagnies les ayant déposées et leurs applications. Dans chaque domaine, la molécule apparaissant comme la plus originale sera commentée.

Principes actifs pharmaceutiques

Rappels

Les approbations par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration, FDA) font référence dans le monde pharmaceutique et sont publiées le jour même sur le site Internet. Ces approbations concernent soit de nouvelles molécules, soit de nouveaux ingrédients (comme un nouveau sel d'une molécule déjà enregistrée par exemple), soit de nouveaux dosages, formulations ou combinaisons. Ce sont ces informations qui seront utilisées pour cette nouvelle rubrique.

Le marché des principes actifs est divisé en deux grandes catégories : les « petites molécules » (poids moléculaire inférieur à 1 500-2 000 Da) obtenues généralement par synthèse, et les molécules d'origine biologique (poids moléculaire élevé), obtenues par des procédés biochimiques et, dans certains cas, modifiées chimiquement.

Nomenclature des principes actifs pharmaceutiques

La nomenclature officielle (IUPAC) conduisant à des noms longs et complexes, les molécules approuvées sont identifiées par leur « dénomination commune internationale » (DCI), plus courte (un ou deux mots) et plus facilement mémorisable. Le nom de marque, quant à lui, est propre au fabricant. Par exemple DCI : paracétamol, marque : Doliprane®.

Approbations récentes

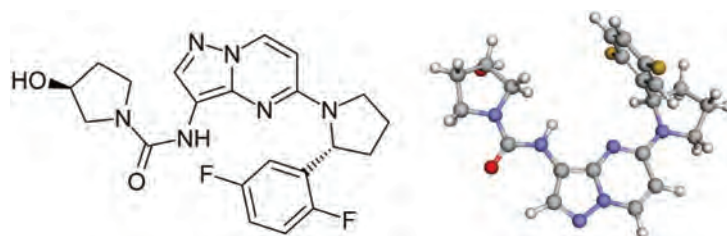
Sept nouvelles « petites » molécules et une nouvelle molécule d'origine biologique ont été approuvées en novembre 2018 par la FDA (voir tableaux ci-dessous).

« Petites » molécules

Principe actif	Compagnie	Indication
Lorlatinib	Pfizer Inc.	Cancer du poumon non à petites cellules
Revefenacin	Mylan Ireland Ltd	Bronchopneumopathie chronique obstructive
Rifamycin	Cosmo Technologies	Antibactérien
Glasdegib	Pfizer Inc.	Leucémie aiguë myéloblastique
Larotrectinib	Loxo Oncology Inc.	Cancers
Amifampridine phosphate	Catalyst Pharms	Syndromes musculaires rares (MEMS)
Gilteritinib fumarate	Astellas	Leucémie aiguë myéloblastique

Molécule d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Emapalumab-LZSG	Anticorps monoclonal	Novimmune S.A.	Lymphohistiocytose hémophagocytaire (maladie rare)



Structure du larotrectinib (représentation 3D issue du site Drugbank, www.drugbank.ca/structures/small_molecule_drugs/DB14723).

Parmi ces « petites » molécules, le **larotrectinib*** (voir figure) est le premier inhibiteur par voie orale du récepteur de la tyrosine kinase C (gène *NTRK*), qui est impliquée dans plusieurs types de cancers portant un marqueur spécifique. Il a montré un taux de réponses de 75 % (complètes ou partielles) sur des cancers variés : sarcome des tissus mous, glandes salivaires, fibrosarcome infantile, thyroïde, poumon, mélanome, côlon, cholangiocarcinome, appendice, sein et pancréas.

Le larotrectinib a été découvert et développé par la startup de biotechnologie Loxo Oncology Inc., créée en 2013 à Stamford (Connecticut, États-Unis) et qui va être acquise par Eli Lilly*, selon une évolution devenue maintenant classique : découverte et développement d'une molécule d'intérêt, puis, suite au succès de la molécule, rachat par une « big pharma ».

* N° CAS : 1223403-58-4 ; nom IUPAC : (3S)-N-[[5-[(2R)-2-(2,5-difluorophényl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]-3-hydroxypyrrrolidine-1-carboxamide.

** <https://globenewswire.com/news-release/2019/01/07/1681072/0/en/Lilly-Announces-Agreement-To-Acquire-Loxo-Oncology.html>

Substances actives phytopharmaceutiques

Rappels

Comparé au domaine pharmaceutique, les informations concernant le domaine phytosanitaire sont plus difficiles à obtenir ; au contraire des essais cliniques qui sont publiés, les essais en plein champ ne sont pas divulgués. Certains produits ne sont révélés qu'au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le nombre de molécules agréées est beaucoup plus faible que celui des molécules pharmaceutiques. Il n'y a pas de nouvelle molécule chaque mois, mais des AMM concernant de nouvelles applications de molécules déjà enregistrées sont publiées régulièrement.

Approbations récentes

Vingt et une nouvelles autorisations de mise en marché, dérogations et extensions d'usage de spécialités ont été accordées en janvier 2019 concernant des substances actives chimiques *inédites pour les usages considérés*.

Quinze sont des spécialités actives contre les maladies des plantes

• Dix sont à base de cuivre. Quatre d'entre elles sont une forme de bouillie bordelaise dans laquelle l'acidité du sulfate de cuivre(II) est corrigée par l'addition de soude ou de chaux et dont l'une est une association avec du cymoxanil.

Une spécialité est à base de sulfate de cuivre(II) dont l'acidité est corrigée par l'ammoniaque, dit sulfate de cuivre tribasique. Le cuivre y est sous la forme de brochantite, espèce minérale de formule $Cu_4SO_4(OH)_6$.

Sept spécialités sont à base d'oxychlorure de cuivre, seul ou additionné d'hydroxyde de cuivre, de béalaxyl-M, ou de cymoxanil.

• Quatre sont des spécialités à base d'hydrogénocarbonate de potassium.

• Une est une association de sédaxane (voir ci-après), fludioxonil et métalaxyl-M.

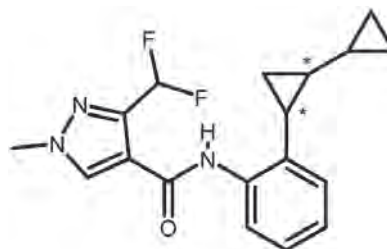
Trois AMM concernent des insecticides

- flonicamide,
- buprofézine,
- spinétorame.

Trois AMM sont accordées à des désherbants

- une spécialité à base de diméthachlore,
- une à base de pendiméthaline majoritaire associée au flufenacet et au diflufénicanil,
- une à base de flufenacet et diflufénicanil associés à la métribuzine.

Le nom commun de **sédaxane*** correspond au mélange des quatre diastéréoisomères. Cette substance agit comme inhibiteur de la succinate déshydrogénase.



* N° CAS : 874967-67-6 ; nom IUPAC : 2'-[1,1'-bicycloprop-2-yl]-3-(difluorométhyl)-1-méthylpyrazole-4-carboxanilide ; métabolismes et dégradations du sédaxane : www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation12/Sedaxane.pdf

Cette rubrique est élaborée par **Josette FOURNIER, Claude MONNERET et Jean-Marc PARIS**.
Contact : redaction@lactualitechimique.org



2018 - 2019
L'Année de la Chimie
#Anneedelachimie #Gracealachimie

Les talents 2019 du CNRS

Chaque année, le CNRS récompense celles et ceux qui ont le plus contribué à son rayonnement et à l'avancée de la recherche. Voici les talents de l'Institut de chimie distingués cette année :

Médailles d'argent

La Médaille d'argent distingue un chercheur pour l'originalité, la qualité et l'importance de ses travaux, reconnus sur le plan national et international.

• Ruxandra Gref



Directrice de recherche à l'Institut des sciences moléculaires d'Orsay (ISMO, CNRS/ Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay), Ruxandra Gref centre son activité de recherche sur la conception, le développement et l'évaluation biologique de nano- ou microparticules originales de

type « cage » pour traiter des maladies sévères ou incurables, notamment les infections intracellulaires causées par *M. tuberculosis* et *S. aureus*. Élaborées à partir de matériaux organiques, inorganiques ou hybrides, les particules, dont la taille peut varier d'une dizaine de nm à quelques centaines de microns, constituent une véritable boîte à outils pour répondre à des besoins médicaux variés. Ruxandra Gref s'intéresse non seulement à la synthèse des matériaux et à l'incorporation de médicaments, mais aussi aux méthodes « vertes » de recouvrement par assemblage de type « lego » en milieu aqueux. Au sein des particules, les molécules actives sont protégées vis-à-vis des dégradations et sont vectorisées jusqu'à leur cible intracellulaire.

Combinant recherche fondamentale et appliquée, ses travaux répondent à des besoins sociétaux dans le domaine de la santé. Un exemple récent est la découverte de nanoparticules « cages » ayant un contenu aqueux riche en médicament et une fine membrane en polymère capables de libérer leur cargaison active spécifiquement dans l'environnement intracellulaire. Elle a également été parmi les pionniers dans l'exploration des applications biomédicales des particules cristallines hybrides organiques-inorganiques à base de cyclodextrines (CD-MOF). Des nanoparticules à base de cyclodextrines ont prouvé leur capacité à transporter de manière efficace des antituberculeux directement dans les poumons *via* un spray. Mais les nanoparticules « cages » se sont révélées également d'excellents antituberculeux chez la souris. En interférant avec les membranes cellulaires, elles empêchent l'entrée des agents pathogènes. Le transporteur est donc en mesure de découpler l'effet des médicaments qu'il incorpore. Ce nouveau concept de nanoparticule « tout-en-un » a été récemment breveté avec l'Institut Pasteur.

Passionnée par la compréhension de la structure fine des matériaux et nanoparticules incorporant des principes actifs, Ruxandra Gref s'intéresse aux techniques combinatoires pour explorer la morphologie et la composition chimique de (nano)

particules individuelles. Des nanoparticules en polymère d'environ 150 nm ont pu être détectées dans des cellules, avec une résolution d'une dizaine de nm et sans nécessiter aucun marquage. Plus encore, il a été possible de cartographier les localisations respectives des divers composants d'une nanoparticule (médicament, recouvrement hydrophile, cœur hydrophobe). Ces études ouvrent des perspectives nouvelles et séduisantes pour suivre le devenir des vecteurs dans le milieu vivant (dégradation, libération du médicament, etc.).

Ses recherches interdisciplinaires sont menées grâce à un vaste réseau de collaborations nationales et internationales (par exemple, projet européen en coordination Marie Curie « Cyclon Hit »). À l'heure actuelle, elle est impliquée dans plusieurs projets d'envergure : EuroNanoMed II « PCInano » (mise au point de vecteurs « cages » pour traiter le cancer), ANR AntiTBnano (traitement de la tuberculose), ANR Antidote (traitement des infections intracellulaires dues à *S. aureus*), Labex NanoSaclay (développement de nanoparticules originales à effet antibactérien), DIM Respire (particules poreuses renfermant des antibiotiques).

Elle a reçu le prix de la valorisation de l'Université Paris-Sud en 2006 et le trophée « Étoiles de l'Europe » mention spéciale du jury en 2018.

Ses résultats, concrétisés par des publications dans des journaux de très fort impact, contribuent notablement au leadership de la France dans le domaine de la formulation et de la vectorisation (elle est co-inventeur de 27 brevets), un domaine à forte compétition internationale.

• Jean-François Nierengarten



Jean-François Nierengarten est directeur de recherche en chimie moléculaire (Laboratoire d'innovation moléculaire et applications (LIMA), CNRS/Université de Strasbourg/ Université de Haute-Alsace), responsable du groupe de Chimie des matériaux moléculaires. Ses contributions

majeures s'articulent autour de trois axes principaux : la chimie des fullerènes, les complexes de métaux de transition luminescents, et la chimie des pillar[n]arènes.

Spécialiste de la chimie des fullerènes, il a réalisé un travail considérable dans ce domaine, la mise au point de réactions de fonctionnalisation de ces objets si particuliers ayant permis de décrire une large gamme de nouveaux composés et surtout de moduler leurs propriétés. Il a su largement dépasser les champs traditionnels de la chimie organique pour être un précurseur dans de nouveaux domaines à l'interface avec les matériaux ou la biologie comme l'illustre son approche moléculaire pour le photovoltaïque et l'observation d'effets de multivalence en inhibition enzymatique.

Il a aussi abordé des problématiques innovantes en chimie de coordination et a été l'un des premiers à reconnaître le potentiel des complexes cuivreux en tant que matériaux électroluminescents. On peut également noter une implication très forte en chimie des dendrimères. En particulier, il a étudié systématiquement les propriétés spécifiques de plusieurs séries de dendrimères en fonction de leur taille et observé des effets dendritiques originaux. Plus récemment, son groupe

a développé des macro-monomères portant dix résidus périphériques qui ont été greffés sur un cœur C60 à douze branches, permettant ainsi d'obtenir des mégamolécules possédant 120 groupements périphériques. Ce mode de construction représente la croissance dendritique la plus rapide jamais décrite. De fait, des glycoconjugués géants ont ainsi été préparés en un nombre minimum d'étapes de synthèse. Ces mégamolécules ont montré en outre une activité antivirale tout à fait remarquable.

Enfin, il a démarré en 2012 un nouveau programme de recherche sur les pillar[n]arènes. Sa première contribution dans ce domaine, à savoir l'élucidation du mécanisme de réaction conduisant à cette famille de macrocycles, a d'ores et déjà un impact très fort puisqu'elle est à l'origine de plusieurs avancées déterminantes dans cette chimie. Ses travaux ont également montré le potentiel de cette famille de macrocycles pour l'élaboration de cristaux liquides, de ligands multivalents de lectines bactériennes et de vecteurs non viraux de l'ADN.

Pour l'ensemble de ces travaux, Jean-François Nierengarten a acquis une reconnaissance internationale et reçu plusieurs distinctions: Médaille de bronze du CNRS (2001), Prix SFC-ACROS de la division Chimie organique (2004), Prix Grammaticakis-Neuman de l'Académie des sciences (2007), Fellow de la Royal Society of Chemistry (2007), Prix Catalan-Sabatier de la Société royale de chimie espagnole (2013), Prix de la division Chimie de coordination de la SCF (2018), Prix de la division Chimie organique de la SCF (2019). Nommé expert étranger pour le FNS (Fonds national suisse pour la recherche scientifique) en tant que membre du comité de sélection du programme Sinergia (2016-2020), il a rejoint les Editorial Boards de *Chemical Communications* (2013) et de *Chemistry - a European Journal* (2014). Il a été nommé co-chairman de l'Editorial Board de *Chemistry - a European Journal* en janvier 2019.

Particulièrement actif dans la diffusion de la culture scientifique et technique (rencontres avec des publics non spécialistes, interventions en milieu scolaire), il a créé une chaîne YouTube où il publie des vidéos scientifiques.

Médailles de bronze

La Médaille de bronze récompense le premier travail d'un chercheur ou enseignant-chercheur prometteur dans son domaine.

• Clément Cabanetos



Après son doctorat au laboratoire CEISAM (Université de Nantes) sur la conception et la synthèse de matériaux à propriétés optiques non linéaires suivi d'un postdoctorat à la King Abdullah University of Science and Technology (KAUST) en Arabie saoudite sur la conception et la préparation de

nouveaux semi-conducteurs organiques π -conjugués pour la conversion photovoltaïque, Clément Cabanetos rejoint en 2013 le Laboratoire MOLTECH-Anjou (Université d'Angers), où il est à ce jour chargé de recherche dans l'équipe Systèmes conjugués linéaires (SCL).

Ses travaux de recherche portent sur la synthèse et la caractérisation de matériaux pour l'électronique organique et principalement pour la réalisation de dispositifs photovoltaïques. Dans ce contexte, il a contribué à l'élaboration de nouveaux matériaux moléculaires donneurs d'électrons de petite taille et de faible coût, thématique phare de son équipe

d'accueil, et a également amorcé un travail plus exploratoire sur la préparation de nouveaux matériaux accepteurs d'électron « non fullerène ». La stratégie qu'il a développée a permis de fonctionnaliser un cœur absorbant par des blocs connus pour leurs propriétés de transport électronique à travers un connecteur π -conjugué. Il a par ailleurs contribué à mettre à jour des méthodes de fabrication des dispositifs permettant la préparation, au sein du laboratoire, de cellules à hétérojonction volumiques d'architectures directes et inverses. Son programme de recherche vise à améliorer les performances des molécules actives, à simplifier leurs structures par le développement de méthodes de synthèse performantes et peu coûteuses, et surtout, en tant que chimiste, à préparer de nouveaux blocs absorbants originaux. Dans ce contexte, une nouvelle classe de composés à fort potentiel lui a très récemment permis d'élargir ces thématiques de recherche de la production d'électricité à son stockage.

• Mayeul Collot



Mayeul Collot est chercheur au Laboratoire de bioimagerie et pathologies (LBP, CNRS/ Université de Strasbourg).

Après sa thèse en chimie moléculaire à l'ENS Paris, suivie d'un postdoctorat dans le domaine de la chimie des carbohydrates (ETH Zurich et Max Planck Institute de

Berlin), il a réorienté ses thématiques sur le développement d'outils fluorescents pour la bio-imagerie. Il s'est intéressé au développement de sondes calciques au cours de son deuxième postdoctorat (ENS Paris) avant d'élargir son champ de recherche au développement de sondes membranaires, pour l'ARN, le pH ou le marquage de gouttelettes lipidiques. Il s'intéresse de façon générale au marquage des constituants cellulaires et à la détection d'événements biologiques. Il travaille aussi bien sur des sondes moléculaires que sur des sondes nanostructurées comme les nanoparticules fluorescentes polymères ou lipidiques.

Le premier axe de son travail concerne le développement de sondes moléculaires, dans lequel il a fait des avancées remarquables au niveau de la détection du calcium cellulaire, notamment dans le proche infrarouge, région du spectre qui présente très peu d'auto fluorescence. Il s'intéresse à l'optimisation de ces sondes pour la neurobiologie. Il a également développé et valorisé « MemBright® », des sondes membranaires multicolores marquant la membrane plasmique des cellules rapidement, sélectivement et de façon très brillante. Ces sondes sont désormais commercialisées et ont montré leur efficacité, en particulier pour le marquage des neurones et des astrocytes et pour l'imagerie tissulaire et super résolutive. Le développement de sondes pour les gouttelettes lipidiques est également un axe important de son travail puisqu'il a développé des sondes sélectives, multicolores et ultrabrillantes qui ont permis notamment de suivre et imager les échanges de gouttelettes lipidiques entre les cellules, démontrant ainsi une communication intercellulaire.

Son deuxième axe de recherche concerne le développement de nanoparticules fluorescentes afin de s'affranchir des quantum dots qui ne sont pas idéaux pour des applications en milieu biologique. Grâce à une approche de synthèse contrôlée de polymères et de design moléculaire des

fluorophores, il a développé des nanoparticules polymères d'une dizaine de nanomètres et très brillantes ainsi que des nanoémulsions fonctionnalisables, ouvrant ainsi le champ à de nombreuses applications biologiques.

Ses projets pour les années à venir se situent dans la continuité de ses activités actuelles avec notamment la bioimagerie avancée (multiphotonique et super résolutive) via le développement de sondes moléculaires performantes, le développement de nanomatériaux alternatifs comme les nanoparticules fluorescentes ou des nano-émulsions hybrides. Sa motivation reste l'utilisation de ces outils fluorescents pour la détection et le suivi de biomolécules et l'étude d'interactions entre elles.

Mayeul Collot participe à de nombreux contrats de recherche (ANR, ERC). Inventeur de deux brevets, il est également investi dans la valorisation de ses recherches par la commercialisation de ses sondes et le développement de nouveaux nano-objets fluorescents en tant qu'outils de recherche, mais également pour le diagnostic, la thérapie et la chirurgie guidée.

• Romain Gautier



Romain Gautier a effectué sa thèse à l'École de chimie de Rennes (ENSCR) puis un postdoctorat à la Northwestern University (E.-U.). Aujourd'hui chercheur à l'Institut des Matériaux Jean Rouxel (IMN, CNRS/Université de Nantes), c'est un cristalochimiste reconnu pour ses travaux novateurs dans le domaine des composés

inorganiques et hybrides à propriétés dédiées. Sa démarche consiste à comprendre les relations structures-propriétés de nouveaux matériaux. Il s'est notamment distingué par ses travaux sur les composés non centrosymétriques, démontrant par exemple comment, en théorie, un racémique pouvait être optiquement actif. Il a également mené un projet visant à prédire avant synthèse la structure et les propriétés de nouveaux matériaux de formulation générique ABX ayant 18 électrons de valence. Parmi les centaines de combinaisons possibles, il a ainsi démontré expérimentalement l'existence de plusieurs matériaux issus de la modélisation (LiAlSi, MgSrSi, HfIrSb, TaIrSn, ZrIrSb, TiIrSb, etc.). Ces résultats constituent une avancée très importante dans le domaine. Plus récemment, il s'intéresse également aux propriétés de luminescence des matériaux inorganiques et hybrides, recherchant en particulier de nouveaux matériaux luminescents à haut rendement et haut rendu de couleur pour les technologies LED.

À travers ses collaborations avec plusieurs centres de recherche de renom en Suède, au Japon, en Chine et aux États-Unis, Romain Gautier dispose déjà d'une reconnaissance au niveau international.

Dans les années à venir, il continuera de développer les recherches qu'il a initiées depuis son intégration à l'IMN dans le domaine des matériaux luminescents avec pour cela le soutien de deux programmes de recherche importants qu'il dirige : un projet « Jeune chercheur » de l'ANR intitulé « Combinatorial chemistry for discovery of highly efficient and high color rendering phosphors in solid-state lighting », et un projet « Étoile montante » de la région Pays de la Loire intitulé « Découverte de pérovskites hybrides assistée par ordinateur ».

• Voir son article « Un racémique peut-il être optiquement actif ? » *L'Act. Chim.*, 2017, 414, p. 38.

• Teresa Lopez-Leon



Après son doctorat à l'Université de Grenade en Espagne, un premier postdoctorat aux Universités de Harvard et Georgia Tech (États-Unis) suivi d'un second à l'Université de Montpellier, Teresa Lopez-Leon est recrutée au CNRS en 2012 comme chargée de recherche à l'ESPCI dans l'unité Gulliver.

Son principal apport scientifique s'articule autour des défauts topologiques dans les coques de cristaux liquides, avec l'ambition de produire des particules colloïdales capables de mimer les interactions atomiques. Son idée est d'exploiter l'anisotropie intrinsèque des cristaux liquides pour briser la symétrie sphérique de particules colloïdales. Lorsqu'un cristal liquide est confiné au sein d'une coque sphérique, un ensemble de défauts topologiques disposés symétriquement apparaissent spontanément en des sites spécifiques, du fait de frustrations géométriques dans l'ordre cristallin. Ces défauts ont des propriétés différentes du matériau dans lequel ils apparaissent, et une fois fonctionnalisés chimiquement, ils peuvent induire des interactions directionnelles entre sphères. Le nombre de défauts détermine la valence des particules tandis que leurs positions imposent l'orientation des liaisons. Teresa Lopez-Leon a mené un programme de recherche ambitieux et original, aussi bien expérimental que théorique, pour comprendre le rôle des contraintes topologiques et de l'énergie élastique dans la formation des défauts. Elle a poussé la compréhension fondamentale de ces systèmes vers des cas extrêmes où les frustrations géométriques sont si importantes que les défauts ponctuels deviennent des lignes de défauts enchevêtrées dans une structure tridimensionnelle complexe. Dans une perspective plus appliquée, elle a développé des méthodes qui ouvrent la voie à la fonctionnalisation des défauts nématiques afin qu'ils deviennent adhérents, s'efforçant de réduire la taille des sphères qui sont actuellement micrométriques. Ces travaux ouvrent la voie à la construction de supra-réseaux colloïdaux complexes inspirés de la matière condensée.

Depuis son recrutement au CNRS, elle a très vite obtenu des financements de manière indépendante (ANR JCJC, bourse de thèse du CSC et financement de l'Institut Pierre-Gilles de Gennes) et noué des collaborations internationales avec notamment l'Université de Pennsylvanie (UPenn), l'Université du Colorado à Boulder, l'Université de Ljubljana et l'Université de Barcelone. Physicienne de la matière molle, elle est largement reconnue à l'échelle nationale, voire internationale, dans le domaine des cristaux liquides et des colloïdes.

• Aline Nonat



Après son doctorat portant sur la conception, la synthèse et l'optimisation de sondes pour l'imagerie médicale par résonance magnétique nucléaire et par luminescence (CEA Grenoble, Institut Nanosciences et Cryogénie (INAC)), Aline Nonat a effectué un postdoctorat au Trinity College de

Dublin (Irlande) où elle a développé de nouveaux complexes hétérobimétalliques d-f présentant une affinité pour l'ADN et émettant dans le proche infrarouge, avant d'occuper un poste d'ATER à l'Université de Bourgogne (Dijon) où elle a travaillé à la fonctionnalisation de porphyrines par des macrocycles azotés pour la synthèse de nouveaux agents de contraste

bimodaux pour l'imagerie médicale. Elle est ensuite recrutée au CNRS en 2010 comme chargée de recherche à l'Institut pluridisciplinaire Hubert Curien, dans l'équipe de synthèse pour l'analyse.

Son domaine de recherche est centré sur la chimie de coordination et se divise en quatre axes : la synthèse et l'étude de nouveaux ligands du Cu(II) pour la tomographie par émission de positrons (TEP) ; la synthèse, caractérisation et fonctionnalisation de nanocristaux semi-conducteurs luminescents ; la synthèse et l'étude de complexes luminescents et d'assemblages supramoléculaires ; la synthèse, caractérisation et fonctionnalisation de nanoparticules de lanthanides luminescentes.

On peut d'ores et déjà mettre à son actif la synthèse dirigée d'assemblages polynucléaires de lanthanide luminescents, ainsi que l'étude approfondie de la communication intermétallique dans ces systèmes qui a contribué à la première mise en évidence d'un phénomène de conversion photonique ascendante sur un dimère d'erbium(III) en solution aqueuse (deutérée) et à température ambiante. Ces travaux, complétés par une série d'autres études sur des systèmes hétéronucléaires Yb(III)/Tb(III), ouvrent la voie de l'utilisation de tels systèmes pour la microscopie optique et le diagnostic *in vitro*. Dans le même esprit, les transferts énergétiques dans des dyades ou triades ont été mis à profit pour obtenir des sondes luminescentes permettant de détecter et quantifier les ions fluorure ou uranyl(VI) en solution aqueuse. Dans un autre domaine, une augmentation significative des rendements de conversion des cellules photovoltaïques de c-Si et de CIGS a été obtenue en incorporant dans la structure une couche de convertisseurs photoniques à base de complexes de Eu(III) à très haut rendement quantique (jusqu'à 95 % à l'état solide). Enfin, une série de ligands de la famille des bispidines a été synthétisée. Ces ligands possèdent d'excellentes propriétés en termes de radiomarquage, sélectivité vis-à-vis du Cu(II) et stabilité, ce qui en fait de bons candidats pour le développement de radiotraceurs à base de ⁶⁴Cu.

Aline Nonat a obtenu des premiers résultats très prometteurs et féconds. Elle a démontré avec succès une aptitude à synthétiser des ligands et complexes présentant potentiellement de grands intérêts pour des applications bien ciblées telles que la TEP ou la conversion photovoltaïque. Cette reconnaissance a été concrétisée par une ANR JCJC portant sur des nanomatériaux marqués au ⁶⁴Cu pour le diagnostic et la radiothérapie et une bourse de l'IPVF. Elle dispose d'un réseau international de collaborations et participe aux réseaux européens de type COST. Son programme s'inscrit dans la continuité de ses travaux récents, avec une forte diversification de son activité de recherche et la mise en place de nouvelles collaborations.

• Oksana Travnikova



Après son doctorat à l'Université d'Uppsala (Suède), Oksana Travnikova a effectué un postdoctorat au synchrotron SOLEIL sur la ligne PLEIADES, avant d'être recrutée chargée de recherche en 2014 au Laboratoire de chimie physique-matière et rayonnement (LCPMR, CNRS/Sorbonne Université).

Cette chimiste spectroscopiste s'est spécialisée dans l'étude des processus dynamiques ultra rapides par spectroscopie de rayons X. Son sujet de recherche porte sur la compréhension fine des mécanismes des réactions chimiques par l'étude spécifique de la réactivité d'espèces isolées, et en particulier ce qui concerne les processus photochimiques. Plus précisément, elle utilise la spectroscopie d'électron Auger pour caractériser les états intermédiaires depuis une excitation électronique initiale jusqu'à la fin du processus de relaxation. En étudiant ces processus ultra rapides, elle a notamment pu mettre en évidence une dynamique multi-mode complexe de dissociation reposant sur un potentiel d'énergie de surface sans barrière impliquant des temps de rupture de liaison très courts (quelques femtosecondes) dans des molécules plus complexes comme le 1-bromo-2-chloroéthane.

Au sein de son groupe, elle est l'une des responsables de l'axe de recherche sur la spectroscopie d'électrons à haute énergie et haute résolution qui utilise le montage HAXPES (« hard X-ray photoelectron spectroscopy ») installé de façon permanente sur la ligne GALAXIES à SOLEIL, où elle est chercheuse associée. Elle est responsable du développement instrumental d'une nouvelle plateforme pour l'étude de la fragmentation multi-étape induite par des photons de haute énergie par coïncidences électrons Auger-ion(s) dont le financement est assuré par l'ANR JCJC 2018 (MUSTACHE). Elle mène ainsi de front un travail de recherche fondamental et de développement instrumental (elle vulgarise aussi ses résultats à travers la publication de news sur le site Internet du synchrotron SOLEIL). Elle a été invitée à plusieurs conférences internationales et mène principalement ses recherches à l'aide du rayonnement synchrotron (SOLEIL, Max IV, BESSY, PETRA III...), mais également avec des lasers XFEL (FERMI, FLASH, EuXFEL) ainsi qu'avec des sources laser HHG.

Oksana Travnikova a développé son propre réseau de collaborations (Allemagne, Finlande, Norvège, Suède) et participe activement aux différentes collaborations internationales du groupe.

Plus de brèves sur www.lactualitechimique.org

Index des annonceurs

Chemspec Europe 2019	4° de couv.	Fondation de la Maison de la Chimie	p. 27, 52
Chimie & Société	p. 27	IUPAC Paris 2019	p. 2
DuPont Personal Protection	2° de couv.	UdPPC	p. 36
EDP Sciences	p. 52		

Régie publicitaire : FFE, 15 rue des Sablons, 75016 Paris.
Tél. : 01 53 36 20 40 – www.ffe.fr – contact : aurelie.vuillemin@ffe.fr

Agenda

12-19 mai 2019

Chemistry of metals in biological systems

Carcavelos (Portugal)
<https://louro98.wixsite.com/biologicalmetals>

2-6 juin 2019

Magnetism and magnetic resonance

Thematic school

Strasbourg

<http://divchimiephysique.wixsite.com/sitedcp/-magnetisme-resonance-magnetique>

2-6 juin 2019

Nanohybrid congress

Toward material and biological applications

Porquerolles

<https://ulrichdarbost.wixsite.com/nanohybrid>

2-7 juin 2019

HAXPES 2019

8th International conference on hard X-ray photoelectron spectroscopy

Paris

www.synchrotron-soleil.fr/en/events/haxpes-2019

2-7 juin 2019

ICCBIC XXVII

International conference on coordination and bioinorganic chemistry

Smolenice (Slovaquie)

www.iccbic.stuba.sk/index.htm

3-5 juin 2019

ICTK 10

10th International chemistry conference Toulouse-Kiev

Toulouse

Voir p. 60.

<https://ictk-10.sciencesconf.org>

4 juin 2019

Première journée analyse multimodale pour la géologie

Neuville-sur-Oise

www.u-cergy.fr/fr/laboratoires/federation-i-mat/plateforme-microscopies-et-analyses/actualite/journee-multimodale.html

5 juin 2019

Journée scientifique en l'honneur de Jacqueline Belloni

Orsay

Voir p. 61.

www.lcp.u-psud.fr/spip.php?article690

5-6 juin 2019

JTMS 2019

3^e Journées Théorie, modélisation et simulation

Voir p. 61.

Paris

<http://jtms2019.sciencesconf.org>

13 juin 2019

Hydrogène décarboné

Enjeux et solutions ?

Paris

Dans le cadre des colloques « Les défis de la chimie » de la Fondation de la Maison de la Chimie.

Accès au colloque gratuit, inscription obligatoire avant le 28 mai.

<https://actions.maisondelachimie.com/colloque/hydrogene-decarbone-enjeux-et-solutions>

16-20 juin 2019

EUCOMC XXIII

23rd European conference on organometallic chemistry

Helsinki (Finlande)

www.helsinki.fi/en/conferences/eucomc-xxiii

17-19 juin 2019

TCCS-10

CO₂ capture, transport and storage

Trondheim (Norvège)

www.sintef.no/Projectweb/TCCS-10

23-27 juin 2019

ESIR 2019

European Society for Isotope Research workshop

Lublin (Pologne)

<https://esir.org.pl>

24-26 juin 2019

SECAT'19

14th Meeting of the Spanish Catalysis Society

Cordoba (Espagne)

www.secat19.com

25-27 juin 2019

Bridging the philosophies of biology and chemistry

Paris

www.sphere.univ-paris-diderot.fr/spip.php?article2228

26-27 juin 2019

European carbon black summit

Londres (Royaume-Uni)

www.wplgroup.com/aci/event/carbon-black-summit

26-27 juin 2019

FlowMat 2019

1st International workshop on flow synthesis of multi-scale materials

Paris

<https://msmsm.sciencesconf.org>

1-4 juillet 2019

JE 2019

Journées d'électrochimie

Toulouse

Voir p. 61.

<https://je-toulouse2019.sciencesconf.org>

2-4 juillet 2019

Antimic 2019

Symposium franco-canadien sur les antimicrobiens naturels

Lille

Applications agroalimentaires, médicales et vétérinaires

www.antimic2019.com

3-5 juillet 2019

RICT 2019

55th International conference on medicinal chemistry

Nantes

www.rict2019.org

3-5 juillet 2019

IsotopCat

International symposium on isotopic studies in catalysis and electrocatalysis

Poitiers

<https://isotopcat2019.sciencesconf.org>

8-10 juillet 2019

QBIC-V

Quantum bioinorganic chemistry conference

Marseille

<https://www.qbicv.cnrs.fr>

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : www.societechimiquedefrance.fr, rubrique Manifestations.

Prix des divisions

Chimie de coordination

Appel à candidatures

La division a décidé de rompre avec l'alternance et attribuera chaque année un prix jeune chercheur (moins de 40 ans au 1^{er} janvier 2019) et un prix chercheur confirmé.

Tout cadre de l'enseignement supérieur, du CNRS ou de l'industrie, membre de la SCF, est habilité à présenter un.e candidat.e. Le/la lauréat.e présentera une conférence invitée dans le cadre des Journées 2020 de la division.

Date limite d'envoi des candidatures : 1^{er} juin 2019.

• Pour en savoir plus et candidater : Gilles Lemerrier (gilles.lemerrier@univ-reims.fr) et Carole Duboc (Carole.Duboc@univ-grenoble-alpes.fr).

Subdivision Electrochimie

Appel à candidatures

La subdivision de la SCF et la section française de l'International Society of Electrochemistry (ISE) attribuent deux prix « Jeune chercheur en électrochimie » (1 500 € chacun) qui seront remis à l'occasion des Journées d'électrochimie en juillet prochain à Toulouse*. L'appel à candidatures s'adresse particulièrement aux jeunes francophones (30-40 ans) engagés dans une carrière académique (maître de conférences, chargé.e de recherche) ou industrielle de chercheur/chercheuse en électrochimie. Une condition impérative pour candidater est d'être membre des deux sociétés (SCF/subdivision Electrochimie et ISE).

Les candidat.e.s intéressé.e.s doivent envoyer un seul dossier pour les deux prix à Hubert Perrot (président du groupe « Electrochimie » de la SCF) et Sabine Szunerits (représentante de l'ISE pour la France)**.

Les lauréats s'engagent à présenter une conférence aux Journées d'électrochimie de 2021.

Date limite pour candidater : 24 mai 2019.

*<https://je-toulouse2019.sciencesconf.org>

**Pour en savoir plus et candidater :

hubert.perrot@upmc.fr ; sabine.szunerits@univ-lille1.fr

Chimie industrielle

Le prix 2018 a été attribué à **Olivier Tourrasse**, responsable de projet industriel, et **Mathieu Teissier**, ingénieur procédés industrialisation, société **METabolic Explorer** (METEX).

Chimie organique

Les prix 2019 de la division ont été attribués à :

Prix de la division : **Jean-François Nierengarten**

Prix Jean-Marie Lehn : **Sami Lakhdar**

Prix Jean-Pierre Sauvage : **Géraldine Masson**

Prix Jean Normant : **Xavier Bugaut**

Prix Marc Julia : **Ludovic Favereau**

Prix Henri Kagan : **Marie Vayer**

Prix Dina Surdin : **Lucie Jarrige**

Nous reviendrons sur ces prix dans un prochain numéro.

Cérémonie de remise des prix et distinctions 2018

Les lauréats des Grands Prix et des prix binationaux 2018, ainsi que les membres distingués* seront honorés le **jeudi 16 mai** à la **Maison de la Chimie à Paris**.

Seront également remis la Médaille Lavoisier à Christian Amatore et la Médaille du Centenaire de la SCF à Jacqueline Belloni et Jean-Claude Bernier*.

• Programme et détails sur le site de la SCF.

*Voir *L'Act. Chim.*, 2018, 429, p. 62, 432, p. 58, et 2019, 436, p. 56.

Manifestations

19-23 mai 2019

MECAME-GFSM 2019

5th Mediterranean conference on the applications of the Mössbauer effect and 41st Workshop of the French speaking group of Mössbauer spectroscopy
Montpellier

La conférence a pour objectif de rassembler des chercheurs des milieux académique et industriel afin qu'ils échangent et partagent leurs expériences et leurs résultats de recherche sur tous les sujets liés aux applications et au développement de la spectroscopie de Mössbauer.

Thématiques au programme : Nanomaterials and thin films ; Magnetic and optical materials ; Inorganic, organometallic and coordination chemistry ; Spin crossover materials ; Solid state chemistry and physics ; Materials science and industrial applications ; Environmental science and catalysts ; Biological and medical applications ; Earth and planetary science ; Synchrotron Mössbauer spectroscopy.

• <https://mecame-gfsm2019.irb.hr>

3-5 juin 2019

ICTK-10

10th International chemistry conference Toulouse-Kiev
Toulouse

Organisées tous les deux ans depuis 2001 en alternance à Kiev et à Toulouse, les « Conférences Toulouse-Kiev » émanent du solide réseau de coopération qui s'est établi et renforcé depuis vingt ans entre les chimistes ukrainiens et toulousains et visent à offrir l'opportunité de nouvelles collaborations.

La 10^e édition, qui aura lieu au Laboratoire de chimie de coordination (LCC), est ouverte à tous les domaines de la chimie moléculaire. Parmi les thèmes récurrents : chimie et santé ; chimie et nanotechnologies ; chimie et catalyse ; molécules et matériaux à propriétés physiques remarquables ; molécules et matériaux à propriétés biologiques...

L'évènement sera dédié à la mémoire de Mikail Kornilov (1937-2019). Assistant, puis professeur à l'Université Taras Chevtchenko de Kiev depuis 1962, il était un chercheur

reconnu et un enseignant estimé de tous. Ses centres d'intérêt allaient de la synthèse hétérocyclique à la spectroscopie RMN, en passant par l'analyse combinatoire et la terminologie. En 1977, il avait prévu la structure graphénique de nanofibres de carbone aujourd'hui connues sous le nom de « nanotubes de carbone ». En 1997, il avait séjourné à l'Université Paul Sabatier et collaboré depuis avec plusieurs chimistes toulousains. La parution d'un numéro spécial du *French-Ukrainian Journal of Chemistry* rassemblant les actes de l'ICTK-10 est prévue pour fin 2019.

• <https://ictk-10.sciencesconf.org>

5 juin 2019 Journée scientifique en l'honneur de Jacqueline Belloni Orsay

La Médaille du centenaire de la SCF, décernée en 2018 à Jacqueline Belloni, directrice de recherche émérite au CNRS au Laboratoire de Chimie Physique (LCP), pour son engagement notamment au sein de la division Chimie physique et de *L'Actualité Chimique*, lui sera remise lors de la cérémonie qui se tiendra à la Maison de la Chimie le 16 mai (voir encadré p. 60). La division de Chimie physique (sous-division Chimie sous rayonnement et radiochimie) et le Laboratoire de Chimie Physique (LCP) ont souhaité lui rendre honneur en organisant une journée qui se tiendra au LCP. Au programme : Gérard Baldacchino, Jacqueline Belloni, Stéphane Coussan, Jacques Delaire, Vincent De Waele, Robert Guillaumont, Yosuke Katsumura, Sophie Le Caër, Claire Le Naour, Philippe Maître, Mehran Mostafavi, Debora Scuderi, Aude Simon, Anne Varenne.

Inscription gratuite mais obligatoire avant le 25 mai.

• www.lcp.u-psud.fr/spip.php?article690

5-6 juin 2019 JTMS 2019 3^e Journées Théorie, modélisation et simulation Paris

Co-organisées par la division Chimie physique (division commune de la SCF et de la Société Française de Physique) et le Réseau français de chimie théorique, ces journées, qui se tiendront cette année à l'Institut de Biologie Physico-Chimique (IBPC), ont pour but de réunir la communauté de la modélisation en chimie. Elles sont en particulier l'occasion pour les jeunes chercheurs des différents laboratoires français de mieux connaître le paysage scientifique qui les entoure et d'identifier les opportunités de partage de connaissances et de savoir-faire. Elles accueilleront cette année Marie Jardat (Laboratoire PHENIX, Sorbonne Université) et Céline Toubin (Laboratoire PhLAM, Lille) pour les conférences plénières.

• <http://jtms2019.sciencesconf.org>

Des signes et des éléments chimiques



Dans le cadre de 2019, Année internationale du tableau périodique, neuf étudiants en BTS Métiers de la chimie par apprentissage (AFI 24) du lycée Galilée de Gennevilliers ont réalisé, avec leur professeur de chimie Freddy Minc*, une vidéo en collaboration avec la SCF, dans laquelle ils se présentent en langue des signes avec leurs traits de caractère, jouant sur leurs nom ou prénom dont certaines lettres sont des symboles de la classification périodique des éléments chimiques. Ainsi Nawel, alias « ${}_{11}\text{Na}_{74}$ Wel sodium tungstène », « n'aime pas qu'on lui jette de l'eau et a tendance à rayonner autour d'elle ». Ils ont appris pour cela l'alphabet avec Odile Béourtare et Olivier Fidalgo, qui s'occupent de l'accessibilité au Palais de la découverte et à la Cité des sciences et de l'industrie à Paris. La rencontre est passionnante et leur intérêt pour la langue des signes les amène à s'intéresser à tout ce que les musées mettent en place pour permettre l'accès aux sciences à des personnes muettes ou avec des déficiences visuelles ou auditives.

*Prix de la division Enseignement-Formation 2016 ; voir l'article « Enseigner la chimie au lycée : l'approche artistique et interdisciplinaire de Freddy Minc, *L'Act. Chim.*, 2018, 426, p. 49.

• <https://youtu.be/OUPG1ISq1Sg>

1-4 juillet 2019 JE 2019 Journées d'électrochimie Toulouse

Ce congrès scientifique bisannuel organisé sous l'égide de la subdivision Électrochimie réunit depuis 1983 la communauté des électrochimistes francophones (près de 300 chercheurs, enseignants-chercheurs, doctorants et industriels) pour faire le point sur les avancées du domaine.

Après Paris (2013), Rome (2015) et Bordeaux (2017), c'est au tour de Toulouse d'accueillir pour la deuxième fois ces journées autour de huit thématiques : Photo et spectro-électrochimie ;



Claire Lafort

Témoignages de chimistes : la série continue !

Suite à son stage de BTS au lycée Paul Constans à Montluçon, Claire Lafort a été embauchée à la Savonnerie Bourbonnaise située en Auvergne. Elle est aujourd'hui responsable de la production auprès de Ludivine Buchin, gérante de la savonnerie, et nous décrit ses activités.

<https://youtu.be/00hunhbibV0>

Et pour retrouver l'ensemble des vidéos : www.societechimiquedefrance.fr/Temoignages-de-chimistes.html

Électrocatalyse, électrochimie moléculaire et électrosynthèse; Electroanalyse, capteurs; Nanoélectrochimie, microscopie électrochimique et laboratoire sur puce; Énergie: batteries, supercondensateurs et piles à combustible; Bioélectrochimie, biocapteurs et biopiles; Génie électrochimique: électrolytes, recyclage, procédés métallurgiques, microréacteurs; Corrosion, revêtements et traitements des surfaces.

Au programme des conférences plénières: Christian Amatore (ENS Paris), Claudine Buess-Herman (Université libre de Bruxelles) et Alain Walcarius (Université de Lorraine).

• <https://je-toulouse2019.sciencesconf.org>

3-5 juillet 2019

IsotopCat

International symposium on isotopic studies in catalysis and electrocatalysis

Poitiers

Ce symposium a pour objectif de rassembler les communautés de catalyse et d'électrocatalyse afin d'explorer, d'examiner et de comparer les différentes méthodes d'investigation basées sur l'étiquetage isotopique. L'objectif est de favoriser les échanges entre les scientifiques travaillant sur la science de la catalyse hétérogène, les piles à combustible et les technologies membranaires ayant d'importants problèmes communs à résoudre, en particulier l'élucidation des mécanismes de diffusion et de réaction. Idéalement, on s'attend à unifier les concepts et les modèles de mobilité traités par étiquetage isotopique. L'application de ces modèles concerne la chimie de l'énergie (piles à combustible, électrolyse) et la chimie de l'environnement (réduction des polluants, chimie verte).

• <https://isotopcat2019.sciencesconf.org>

Rappel des manifestations

19-23 mai 2019

MACS VIII

Molecular aspects of catalysis by sulfides

Cabourg

<https://macs2019.sciencesconf.org>

19-24 mai 2019

GECOM-CONCOORD

Groupe d'étude de chimie organométallique et concertation en chimie de coordination

Erquy

<https://gecomconcoord19.sciencesconf.org>

22-23 mai 2019

Journées annuelles de la SP2P

(subdivision Photochimie, photophysique et photosciences)

Lille

<http://lasir.cnrs.fr/actualite/journees-annuelles-de-la-sp2p>

23-26 mai 2019

Chimie & Terroir

Carhaix

www.chimieetsociete.org

24 mai 2019

Plaisir de déguster, satisfaction d'enseigner

Journée thématique en hommage à Jules Chauvet, œnologue et chimiste

Marseille

canicavegenevieve@yahoo.fr

2-6 juin 2019

Magnetism and magnetic resonance

Thematic school

Strasbourg

<http://divchimiephysique.wixsite.com/sitedcp/-magnetisme-resonance-magnetique>

3-7 juin 2019

FCCat 2019

French conference on catalysis

Fréjus

<https://fccat2019.sciencesconf.org>

10-14 juin 2019

Calix-2019

15th International conference on calixarenes

Cassis

www.cinam.univ-mrs.fr/calix2019

13 juin 2019

Journée de printemps de la section Rhône-Alpes

Grenoble

<https://scf-ra2019.sciencesconf.org>

24-26 juin 2019

Batteries redox flow

École thématique du CNRS

Rennes

<https://redoxflow.sciencesconf.org>



Journées de Chimie Organique
29 > 31 Octobre 2019
Ecole Polytechnique
Palaiseau, France

Un nouveau supraconducteur non toxique !

Les supraconducteurs sont des matériaux qui, en dessous d'une certaine température, possèdent la propriété exceptionnelle de conduire le courant électrique sans résistance et d'expulser le champ magnétique (effet Meissner). À ce titre, ces matériaux offrent de nombreuses perspectives pour le stockage de l'énergie, le transport du courant sans perte, la lévitation magnétique (trains à sustentation). À l'heure actuelle, ils sont essentiellement exploités pour la génération de champs magnétiques intenses appliqués à l'imagerie médicale (IRM) et sont également largement utilisés dans les accélérateurs et détecteurs de particules (au LHC-CERN par exemple où a été découvert le boson de Higgs), ainsi que dans les bolomètres servant entre autres à la détection des ondes gravitationnelles.

La supraconductivité a été découverte en 1911 par Heike Kamerlingh Onnes qui observa pour la première fois une résistance électrique nulle dans le mercure en dessous de la température critique $T_c = 4,15$ K. Bien que mise en évidence il y a plus d'un siècle, la supraconductivité reste en partie une énigme pour les physiciens de la matière condensée. Le phénomène s'explique par l'appariement des électrons de conduction en paires de Cooper. Selon la théorie BCS proposée par J. Bardeen, L.N. Cooper et J.R. Schrieffer, cet appariement résulte des interactions électrons-phonons. Si ce mécanisme d'appariement est bien admis pour les supraconducteurs conventionnels tels que les métaux et les alliages métalliques, l'origine de la formation des paires de Cooper dans les supraconducteurs dits non conventionnels reste encore largement débattue au sein de la communauté scientifique (rôle des fluctuations magnétiques, des fluctuations orbitales ?). Or ces matériaux non conventionnels suscitent un vif intérêt car beaucoup présentent des températures de transition supraconductrice élevées. Les records de T_c à pression atmosphérique sont notamment observés dans les cuprates, oxydes à base de cuivre (T_c max = 133 K), et les supraconducteurs à base de fer (T_c max = 56 K en massif et 109 K en monocouche). Le rôle des chimistes dans l'élaboration de nouveaux matériaux à haute température critique est donc fondamental pour étudier les mécanismes de la supraconductivité.

Supraconducteurs non conventionnels à base de fer

En 2008, la découverte de la supraconductivité dans des composés à base de fer marque l'émergence d'une nouvelle classe de supraconducteurs non conventionnels [1-2]. Cette découverte est d'autant plus surprenante que le fer, métal ferromagnétique, était alors considéré comme un élément chimique incompatible avec la supraconductivité. Il existe différents types structuraux dans cette famille, mais tous contiennent un même feuillet à l'origine de la supraconductivité qui se compose d'atomes de fer et d'atomes pnictogènes (Pn) ou chalcogènes (Ch) (Pn : phosphore, arsenic ; Ch : soufre, sélénium, tellure) [3-4]. Plus précisément, les atomes Pn/Ch forment des couches de tétraèdres au centre desquels se

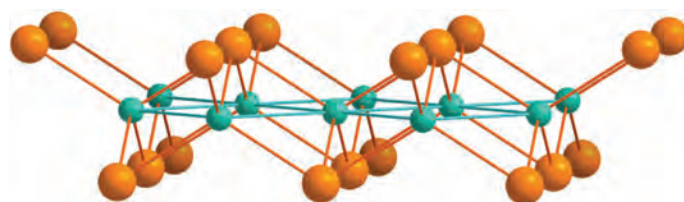


Figure 1 - Feuillet supraconducteur FePn ou FeCh. Les atomes de Fe (en vert) forment un réseau plan carré et sont localisés au centre de tétraèdres d'atomes de Pn/Ch (en orange). Les distances Fe-Fe et Fe-Pn/Ch sont respectivement de l'ordre de 2,8 et 2,4 Å.

situent les atomes de fer, ces derniers formant ainsi un réseau plan carré (figure 1). On peut citer comme exemples de supraconducteurs à base de fer les phases $\text{LaFeAsO}_{1-x}\text{F}_x$ ($0,05 \leq x \leq 0,2$, T_c max = 26 K), FeSe ($T_c = 8$ K), $\text{Ba}_{1-x}\text{K}_x\text{Fe}_2\text{As}_2$ ($0,15 \leq x \leq 1$, T_c max = 38 K), LiFeAs ($T_c = 17$ K) montrant que les éléments Pn/Ch présents dans cette famille sont majoritairement l'arsenic ou le sélénium. Outre le problème de la toxicité des éléments As et Se, leur présence soulève une question fondamentale : le fer doit-il être nécessairement associé à un élément chalcogène ou pnictogène pour obtenir un matériau supraconducteur ?

Synthèse de supraconducteurs à base de fer par hydrogénation d'intermétalliques

En 2018, des chercheurs de l'Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux (ICMCB) ont synthétisé un nouveau supraconducteur à base de fer, LaFeSiH , formé pour la première fois d'un feuillet FeSi à la place du traditionnel feuillet FePn ou FeCh [5]. Cet hydrure est donc le premier représentant d'une nouvelle sous-famille qui contient du silicium, élément non toxique, à la place de l'arsenic ou du sélénium. Outre la nature du feuillet supraconducteur, ce matériau se distingue des autres supraconducteurs à base de fer par sa méthode de synthèse. En effet, ceux-ci sont généralement obtenus par diffusion à l'état solide des éléments présents dans des précurseurs qui, le plus souvent, sont des composés binaires (La_2O_3 , LaAs , Fe_2As ...). De plus, cette réaction nécessite parfois l'application de haute pression pour stabiliser la phase. La synthèse de LaFeSiH diffère radicalement de cette méthode et se déroule en deux étapes : dans un premier temps le composé intermétallique LaFeSi est obtenu par fusion des éléments La, Fe et Si mélangés en proportions stœchiométriques ($T_{\text{fusion}}(\text{LaFeSi}) \approx 1\,275$ °C). Ce siliciure contient notamment des couches de tétraèdres de lanthane vides, donc susceptibles d'accueillir un atome de petite taille comme l'hydrogène. Dans un deuxième temps, l'hydrure LaFeSiH est formé par voie solide-gaz, c'est-à-dire en exposant le précurseur LaFeSi à une pression de dihydrogène. Des conditions relativement « douces » d'hydrogénation – quelques bars de H_2 et une température de 250 °C – sont suffisantes pour permettre l'insertion des atomes d'hydrogène dans les tétraèdres de lanthane et ainsi former LaFeSiH . La figure 2 illustre sa structure cristalline dans laquelle on retrouve les feuillets

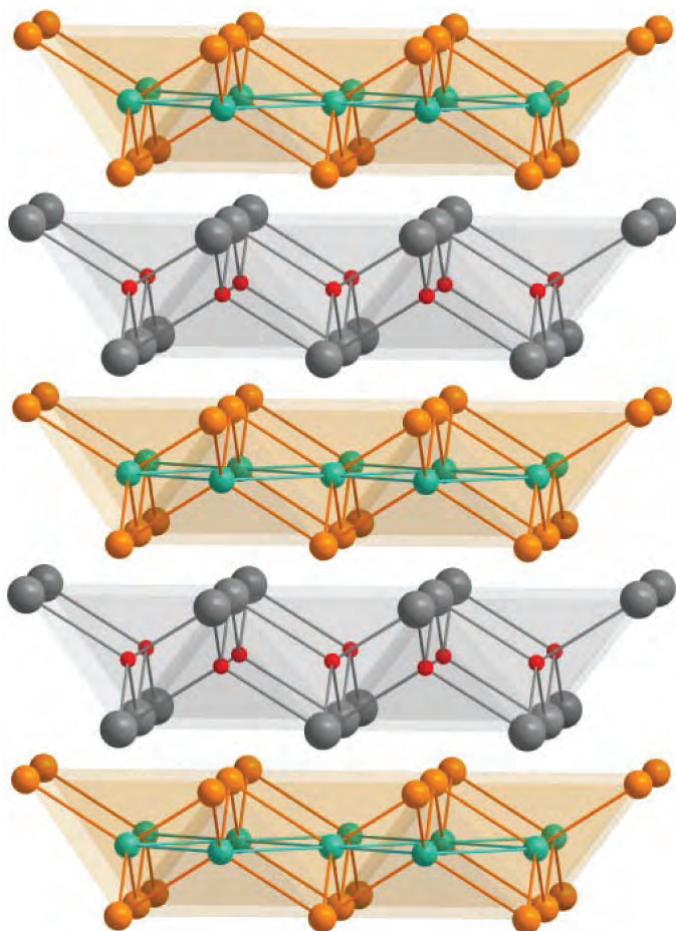


Figure 2 - Structure cristalline du supraconducteur LaFeSiH. Les atomes de lanthane, fer, silicium et hydrogène sont respectivement représentés en gris, vert, orange et rouge. Les distances Fe-Fe, Fe-Si et La-H sont respectivement égales à 2,85, 2,35 et 2,44 Å.

FeSi décrits précédemment, qui alternent avec des feuillets LaH le long de l'axe cristallographique c . Notons que la dénomination « hydrure » provient de la charge négative portée par l'atome d'hydrogène (H).

L'hydrure LaFeSiH cristallise dans la même structure type que les phases à feuillet FeAs telles que LaFeAsO ou CaFeAsH, appelées aussi phases « 1111 » en référence à la stœchiométrie des quatre éléments. Mais les composés « 1111 » à l'arsenic nécessitent généralement un dopage chimique pour devenir supraconducteurs, par exemple un dopage au fluor dans LaFeAsO $_{1-x}$ F $_x$ ($0,05 \leq x \leq 0,2$) ou au lanthane dans Ca $_{1-x}$ La $_x$ FeAsH ($0,08 \leq x \leq 0,3$), x étant le taux de dopage. En revanche, LaFeSiH non dopé est déjà supraconducteur, avec une température de transition de 11 K comme illustré par la mesure de résistivité à la figure 3. Cette température critique est la deuxième plus élevée parmi les composés « 1111 » non dopés, après celle observée dans ThFeAsN ($T_c = 30$ K) [6]. En calculant le couplage électrons-phonons dans ce matériau, L. Hung et T. Yildirim ont montré qu'une telle température critique ne pouvait pas s'expliquer à l'aide

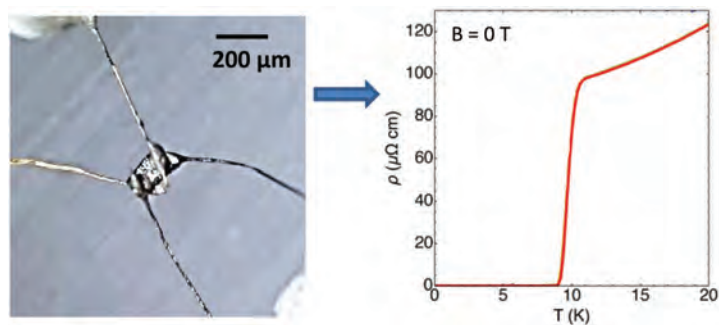


Figure 3 - Monocrystal connecté à quatre fils pour la mesure de résistivité $\rho(T)$ en fonction de la température (sans champ magnétique B appliqué).

du modèle BCS classique [7]. De même, les mesures de longueur de pénétration $\lambda(T)$ (distance caractéristique sur laquelle un champ magnétique extérieur s'annule dans le matériau depuis sa surface) en fonction de la température T ne sont pas en accord avec le comportement prédit par le modèle BCS. Ces résultats théoriques et expérimentaux suggèrent donc que LaFeSiH est un supraconducteur non conventionnel, confirmant ainsi l'intérêt et le potentiel du feuillet FeSi pour la supraconductivité à base de fer.

En conclusion, l'hydrogénation de composés intermétalliques constitue une voie de synthèse innovante pour accéder à une nouvelle classe de supraconducteurs à base de fer. Cette méthode a notamment permis d'élaborer le matériau LaFeSiH, constitué d'un nouveau type de feuillet supraconducteur à base de silicium, FeSi, ce qui présente l'intérêt d'éliminer les éléments toxiques arsenic et sélénium. La découverte de cet hydrure ouvre une voie de recherche originale dans le domaine de la supraconductivité non conventionnelle à base de fer. Le faible coût et la non-toxicité de ces matériaux permettent également d'envisager leur utilisation pour des applications, par exemple dans les domaines de l'énergie ou de la médecine (aimants haut champ, IRM, hadronthérapie).

- [1] Kamihara Y., Watanabe T., Hirano M., Hosono H., Iron-based layered superconductor La $[O_{1-x}F_x]$ FeAs ($x=0.05-0.12$) with $T_c = 26$ K, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 3296.
- [2] Mazin I.I., Singh D.J., Johannes M.D., Du M.H., Unconventional superconductivity with a sign reversal in the order parameter of LaFeAsO $_{1-x}$ F $_x$, *Phys. Rev. Lett.*, **2008**, *101*, p. 057003.
- [3] *Iron based superconductivity*, Springer Series in Materials Sciences, P.D. Johnson, G. Xu, W.-G. Yin (eds), Springer, **2015**.
- [4] Hosono H. *et al.*, Exploration of new superconductors and functional materials, and fabrication of superconducting tapes and wires of iron pnictides, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **2016**, *16*, p. 033503.
- [5] Bernardini F., Garbarino G., Sulpice A., Núñez-Regueiro M., Gaudin E., Chevalier B., Méasson M.-A., Cano A., Tencé S., Iron-based superconductivity extended to the novel silicide LaFeSiH, *Phys. Rev. B*, **2018**, *97*, p. 100504(R).
- [6] Wang C. *et al.*, A new ZrCuSiAs-type superconductor: ThFeAsN, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, p. 2170.
- [7] Hung L., Yildirim T., First-principles study of magnetism, lattice dynamics, and superconductivity in LaFeSiH $_x$, *Phys. Rev. B*, **2018**, *97*, p. 224501.

Cette fiche a été réalisée par **Sophie TENCÉ**, chargée de recherche à l'Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux (ICMCB, UMR 5026, Université de Bordeaux, sophie.tence@icmcb.cnrs.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur 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**	
Particuliers	<input type="checkbox"/> 105 €	<input type="checkbox"/> 145 €	<input type="checkbox"/> 160 €	Particuliers <input type="checkbox"/> 55 €
Lycées	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 160 €	<input type="checkbox"/> 175 €	Lycées <input type="checkbox"/> 70 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 245 €	<input type="checkbox"/> 260 €	Institutions <input type="checkbox"/> 155 €

* Courriel obligatoire ** Zone 1 : Union européenne 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

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

- 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^e 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 €
- Modéliser et simuler la chimie (fév.-mars 2014) : 32 €
- La chimie mène l'enquête, saison 2 (oct.-nov. 2013) : 32 €
- Biotechnologies et chimie : nouveaux développements (juin-juil.-août 2013) : 32 €
- CO₂, où en sommes-nous ? (fév.-mars 2013) : 32 €
- Toxicologie environnementale et humaine (oct.-nov. 2012) : 32 €
- Danses avec les spins. La résonance magnétique nucléaire en chimie (juin-juil.-août 2012) : 32 €



Collection "Chimie et...", co-éditée et diffusée par EDP Sciences

Dernières parutions :

- 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 €
- Chimie et cerveau (sept. 2015) : 25 €
- Chimie et expertise : sécurité des biens et des personnes (janv. 2015) : 25 €
- Chimie et technologies de l'information (sept. 2014) : 25 €
- Chimie et transports (janvier 2014) : 24 €



À commander
chez votre libraire
ou directement sur
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 - www.lactualitechimique.org

34^e salon international de la chimie fine et spécialisée



The fine & speciality chemicals exhibition

26 - 27 juin 2019 | Messe Bâle, Suisse

Chimie fine et spécialisée
pour différents secteurs

Le rendez-vous incontournable de ce secteur en Europe

Rencontrez des fournisseurs et experts du monde entier et découvrez des solutions sur mesure, de nouvelles approches et des substances innovantes pour votre entreprise.

chimie fine ▪ agrochimie ▪ pharmacie ▪ adhésifs et produits d'étanchéité ▪ cuir et textile
peintures et revêtements ▪ colorants et teintures ▪ cosmétique ▪ additifs pour plastiques
ingrédients de la nourriture et des aliments pour animaux ▪ arômes et parfums
produits chimiques pour pulpe et papier ▪ pétrochimie ▪ tensioactifs
nettoyage domestique et industriel ▪ polymères
produits chimiques pour l'électronique
traitement des eaux
et plus encore

**Conférences et ateliers
de pointe offrant des
informations précieuses
sur les projets R&D
en cours!**

- Conférence agrochimique
- Orientation professionnelle Chemspec
- Conférence pharmaceutique
- Conférence sur les services réglementaires
- Conférence de la RSC
- Startups innovantes

www.chemspeceurope.com