Nanosciences et nanotechnologies : santé et environnement

Philippe Barboux (*coordinateur*), Jean-Pierre Bonnet, Alain Durand, Sébastien Lecommandoux, Jean-François Le Meins, Jean-Marie Nedelec, Thierry Pauporté, Fabienne Pellé, Valérie Ravaine et Christophe Schatz

- **Résumé** L'approche chimiste des nanotechnologies est appelée « bottom up ». Elle est basée sur l'assemblage d'objets fonctionnalisés à partir de précurseurs moléculaires. La synthèse se rapporte beaucoup au concept d'assemblages supramoléculaires de briques élémentaires dont les propriétés sont empruntées à différents systèmes. Dans le domaine des applications pour la santé, des nanoparticules minérales ou organiques peuvent être exploitées en imagerie médicale, optique ou magnétique, ou en vectorisation et relargage contrôlé de principes actifs. Cet article décrit la conception de tels systèmes ainsi que les méthodes d'ingénierie mises en place pour les fabriquer à l'échelle industrielle. Par ailleurs, l'assemblage structuré de nano-objets en céramiques texturées, matériaux hiérarchiques, couches minces ou revêtements actifs favorise les réactions de surface et la diffusion des réactifs. Ces systèmes « respirants » trouvent donc évidemment leur application dans le domaine de l'environnement avec des exemples d'applications pour le photovoltaïque et la dépollution.
- Mots-clés Nanoparticules, nano-assemblage de polymères, imagerie médicale, vectorisation, cellules photovoltaïques à colorants.

Abstract Nanosciences and nanotechnologies: health and environment

The contribution of the chemist to nanotechnologies is the bottom-up approach, which consists in the assembly of functionalized objects from molecular precursors. The synthesis relies on the supramolecular assembly of elemental bricks, each contributing with a specific functionality. In the case of medical applications, mineral or organic nanoparticles find applications in optical or magnetic imaging as well as in therapy through controlled release and vectorization of drugs. This paper describes both the concept of synthesis and the process methods to elaborate these materials at the industrial scale. Moreover the structured assembly of nano-objects into textured ceramics, hierarchical materials, thin films or active coating favours both surface exchange and reactants diffusion. These systems with open structure find applications in energy conversion, photovoltaic and depollution.

Keywords Nanoparticles, polymer nano-assembly, imaging, drug vectorization, dye photovoltaic cell.

out le monde a en mémoire le film de science fiction de Richard Fleischer (1966), le voyage fantastique, où l'on miniaturise un petit submersible et tout un équipage humain à des tailles microniques pour voyager dans les artères d'un patient et l'opérer par l'intérieur. Ce film de divertissement serait le prototype idéal de ce que peut être l'approche descendante dite « top down » de la nanotechnologie où l'on prend un objet fonctionnel et on abaisse sa taille (exemple de la microfluidique, des micromoteurs, etc.). À cette différence qu'en nanotechnologie, il s'agit d'une échelle de dimension du nanomètre encore inférieure aux miniaturisations que l'on pouvait imaginer à l'époque. Là où le sous-marin microscopique combattait au corps à corps des entités cellulaires (hématies, globules blancs), les nano-objets traverseraient les parois cellulaires car ils sont seulement de la taille des protéines et des macromolécules constitutives de l'assemblage des cellules.

Dans une approche plus chimiste – l'approche « bottom up » –, qui consiste à assembler ces objets à partir de précurseurs moléculaires (polymérisations organiques, condensations minérales, précipitations, émulsions), il est par contre nécessaire d'intégrer dès le départ dans la construction de l'objet la ou les fonctionnalités souhaitées. La synthèse se rapporte beaucoup au concept d'assemblages supramoléculaires de briques élémentaires dont les propriétés sont empruntées à différents systèmes. Prenons l'exemple de nanoparticules que l'on veut exploiter en imagerie médicale ou en vectorisation de médicament ; il faudra les stabiliser chimiquement vis-à-vis de leur environnement pour les passiver, en évitant des effets de dissolution, de redox, voire limiter leur toxicité, stabiliser la propriété physique (protéger un effet de luminescence de relaxations parasites venant du milieu ambiant par exemple), puis modifier leur état de surface pour éviter leur floculation (précipitation par agrégation) ou leur phagocytose par les défenses immunitaires. Enfin, il faudra même les fonctionnaliser pour cibler tel organe ou telle fonction biologique précise.

Cependant, un autre aspect important lié à l'effet de petite taille est le fort rapport surface/volume qui exacerbe les échanges aux interfaces. Même si l'on peut penser que la simple fabrication d'objets divisés n'est pas de la nanotechnologie en soi (beaucoup d'autres articles de ce numéro parlent aussi de cet aspect à propos de catalyse, d'énergie...), l'assemblage structuré de ces nano-objets en céramiques texturées, en matériaux hiérarchiques, couches minces ou revêtements actifs revêt une importance grandissante vis-à-vis de nouvelles propriétés physiques, favorisant réactions de surface et diffusion des réactifs. Ces systèmes « respirants » trouvent donc évidemment leurs applications dans le domaine de l'environnement, en particulier ici dans le photovoltaïque et la dépollution.

Systèmes pour l'imagerie médicale

L'imagerie optique

Du fait de sa forte sensibilité, la fluorescence trouve actuellement des applications multiples en biologie (dosages immunologiques, séquençage du génome, outils de diagnostic, etc.). Elle constitue également un moyen d'investigation du fonctionnement et du rôle des divers constituants d'une cellule pouvant aller jusqu'à l'échelle moléculaire. Ces applications requièrent des sondes possédant une fluorescence de fort rendement, stable dans le temps et insensible à l'environnement moléculaire, au pH, etc. Afin d'assurer une internalisation des matériaux par les cellules, ceux-ci doivent présenter une taille réduite propice au passage par les membranes cellulaires et présenter une forte biocompatibilité. L'usage de « quantum dots » (nanoparticules de sulfure de cadmium (CdS) par exemple), de colorants organiques et de protéines fluorescentes est actuellement le plus répandu. Les oxydes dopés terre rare constituent une alternative à ces différents types de sondes [1-2]. Ils ne présentent pas les inconvénients des molécules organiques sujettes aux effets de photoblanchiment et dont le comportement optique est souvent sensible à l'environnement. D'autre part, ils présentent une toxicité beaucoup plus faible que les quantum dots et il est beaucoup plus facile de fonctionnaliser la surface d'un oxvde pour le rendre biocompatible. C'est particulièrement le cas des nanoparticules d'apatites (de composition et de structure proches de celles des tissus calcifiés : os, dents...) dopées europium qui peuvent être utilisées en imagerie cellulaire (figure 1).

L'imagerie optique *in vivo*, notamment celle de petits mammifères (souris, lapins), pose des problèmes supplémentaires liés à la transparence optique et à la vectorisation de la molécule optiquement active. Les tissus vivants sont relativement transparents dans la zone de 650 à 1 100 nm (dite fenêtre thérapeutique) ; il est donc nécessaire de développer une imagerie dans cette zone spectrale. Mais l'émission par fluorescence nécessite une excitation *in vivo*. Dans le cas d'une excitation optique, il est donc préférable que la longueur d'onde se situe dans la zone de transparence des tissus. Une excitation dans le proche infrarouge ou

Un autre domaine de l'imagerie concerne les agents de contraste magnétique. Des nanoparticules d'oxyde de fer







l'infrarouge élimine de plus les problèmes liés à l'autofluorescence des composants biologiques. Il est cependant possible d'utiliser des molécules bioluminescentes, telles que les luciférines présentes dans des bactéries, lucioles et céphalopodes, dont la luminescence activée par une réaction chimique ne nécessite donc pas d'excitation lumineuse. Cependant, les propriétés optiques de ces molécules sont fortement sensibles à la variation de l'environnement.

Une autre solution, récemment proposée [3-4], consiste à utiliser des composés à luminescence persistante (figure 2). Dans ce cas très particulier, une excitation UV ou X du matériau crée des paires d'électrons et de trous qui sont piégés par des défauts de la structure. Ces défauts sont associés à des niveaux d'énergie dans la bande interdite. Si la profondeur des trous est faible, les électrons piégés peuvent être activés thermiquement à des températures très proches de l'ambiante, vers la bande de conduction et conduire à l'excitation de centres optiquement actifs présents dans la structure (lanthanide, Mn²⁺...). La luminescence observée est celle de l'ion luminescent mais avec une dynamique qui reflète le dépiégeage thermique des électrons. La luminescence persistante peut donc être observée pendant un temps très long (jusqu'à plusieurs heures). Il suffit d'adapter l'ion émetteur et la matrice pour qu'ils émettent dans le rouge lorsque le composé se réchauffe à la température de l'organisme vivant dans lequel il est inoculé. Cela a été réalisé avec des nanoparticules de silicates dopées avec des lanthanides appropriés [4].

Nano-assemblages hybrides pour l'imagerie médicale et la thérapie cancéreuse



telles que la magnétite (Fe₃O₄) ou la maghémite (γ -Fe₂O₃) caractérisées par des monodomaines magnétiques ont un potentiel important en médecine où elles peuvent être utilisées comme agent de contraste en imagerie IRM ou jouer le rôle de source de chaleur locale pour combattre des tumeurs par hyperthermie. Ainsi, lorsqu'elles sont soumises à une excitation magnétique alternative, les nanoparticules dissipent de l'énergie sous forme de chaleur.

Afin de les rendre biocompatibles et de pouvoir cibler des organes ou des tissus biologiques particuliers, il est nécessaire d'enrober ou d'encapsuler les nanoparticules. Une voie consiste à élaborer des systèmes auto-assemblés à base de copolymères à blocs biocompatibles, capables d'encapsuler des quantités importantes de matériau magnétique et doté de propriétés de ciblage biologique [5]. Lesdits systèmes de dimension nanométrique ont une morphologie micellaire ou vésiculaire. Les vésicules offrent en particulier l'avantage de posséder un compartiment hydrophile (cavité aqueuse interne) et un compartiment hydrophobe (membrane). On peut opérer l'encapsulation sélective de nanoparticules d'oxydes de fer hydrophiles dans le cœur de vésicules modèles à base de polybutadiène et de polypeptide, ainsi que l'encapsulation tout aussi sélective d'oxydes de fer hydrophobes dans la membrane [6-8]. En présence d'un champ magnétique, ces vésicules hybrides ont révélé des comportements singuliers, caractéristiques des différents domaines d'encapsulation (figure 3). La déformation sous champ des vésicules encapsulant des nanoparticules magnétiques hydrophobes est certainement le résultat le plus fascinant obtenu au cours de ces expériences [6]. En effet, si l'on y associe une augmentation de la porosité de surface des vésicules, phénomène prédit par



Figure 3 - Étude sur l'encapsulation d'agents de contraste (particules magnétiques) dans des vésicules polymères (« polymersomes »). La présence de compartiments hydrophiles et hydrophobes a pu être mise en évidence au sein de ces structures [5].

des études théoriques, on disposerait alors d'un système capable de libérer un agent anticancéreux, préalablement encapsulé, sous l'action d'un champ magnétique. Ainsi les vésicules magnétiques, dont les dimensions typiques sont proches de la centaine de nanomètres, pourraient être employées simultanément en IRM pour la localisation des tissus cancéreux et en thérapie pour la libération déclenchée à distance de principes actifs. Des études en cours ont montré la possibilité de co-encapsulation de particules magnétiques et de molécules fluorescentes modèles au sein des vésicules assemblées à partir de ces copolymères [9]. L'enjeu actuel demeure la démonstration de la libération des molécules encapsulées par l'application d'un champ magnétique.

Systèmes pour la vectorisation et le relargage contrôlé

Vectorisation de principes actifs

Les nanoparticules constituées de structures creuses comme la silice ou certains polymères ont suscité depuis plusieurs dizaines d'années un fort intérêt dans le domaine biomédical pour des applications en encapsulation et en vectorisation de médicaments. Le cœur des particules doit permettre l'encapsulation du principe actif ainsi que sa libération selon une cinétique contrôlée, soit par diffusion dans la matrice polymère, soit par la dégradation progressive de cette dernière, soit encore par la solubilité du principe actif dans le milieu biologique environnant.

Cœur-coquilles de polysaccharides

Plusieurs travaux de recherche portent sur l'élaboration de nanoparticules polymères dont la surface est recouverte de chaînes de polysaccharide (*figure 4*) [10].



Figure 4 - Schéma de nanoparticules préparées à partir d'assemblages de polymères : (a) assemblage cœur hydrophobe-coquille hydrophile formé d'un polymère hydrophobe sur lequel on adsorbe un polysaccharide hydrophile [10]; (b) approche cœur-coquille (vésicule) constituée par une bicouche de copolymères à blocs amphiphiles [13].

Le cœur des nanoparticules est constitué d'un polymère hydrophobe contenant la substance à véhiculer (molécule ou macromolécule). Ce polymère doit être biocompatible et bioéliminable, voire biodégradable. Plusieurs (co)polymères ont déjà été examinés : le poly(acide lactique) ou PLA, le poly(n-butylcyanoacrylate), et un copolymère greffé de dextrane (chaînes principales) et de PLA (chaînes latérales). La couche superficielle est formée de chaînes de polysaccharide (neutre ou anionique) qui doivent être très fortement hydrophiles de façon à former une couche dense et épaisse en surface des particules. Ces chaînes peuvent être adsorbées *via* des interactions physiques avec la surface des particules ou bien fixées chimiquement. Le polysaccharide doit être biocompatible et bioéliminable comme le polymère formant le cœur. Plusieurs polysaccharides ont été employés : le dextrane (polysaccharide bactérien neutre) et l'acide hyaluronique (polysaccharide anionique présent dans la matrice extracellulaire).

La couche superficielle de polysaccharide doit conférer une stabilité colloïdale convenable aux particules en évitant leur agrégation dans les conditions du milieu biologique ou encore lors de phases de séchage (partiel ou total) de la suspension, et doit empêcher l'action du système immunitaire de façon à augmenter le temps de séjour des particules dans l'organisme. Cette couche superficielle peut aussi induire une accumulation spécifique des nanoparticules au voisinage de la zone à traiter (ce ciblage du traitement occasionne un gain d'efficacité très important). Pour ce dernier point, très délicat à obtenir, il faut soit utiliser un polysaccharide spécifiquement reconnu dans la zone à traiter (cas de l'acide hyaluronique pour le traitement du cartilage), soit avoir recours à une fonctionnalisation ultérieure des chaînes de polysaccharide par des groupements induisant une reconnaissance [11].

L'élaboration de telles nanoparticules a été envisagée en utilisant différentes stratégies qui font toutes intervenir une adsorption physique du polysaccharide à une interface liquide/solide (adsorption directe et nanoprécipitation) ou liquide/liquide (émulsion/évaporation de solvant, polymérisation en émulsion et polymérisation en mini-émulsion) (*figure 5*). Pour que cette adsorption se produise, il est nécessaire de modifier préalablement les macromolécules de polysaccharide par fixation covalente d'un nombre limité de groupements hydrophobes (hydrocarbonés aliphatiques ou aromatiques ou encore polyester) le long des chaînes.



Figure 5 - Différentes stratégies d'élaboration de nanoparticules polymères à surface recouverte de polysaccharide [10].

Dans tous les cas, le polysaccharide amphiphile est dissous dans une solution aqueuse alors que le polymère formant le cœur des nanoparticules ou son monomère est initialement solubilisé dans un solvant organique (miscible ou non avec la phase aqueuse) avec la molécule à encapsuler. Le procédé d'émulsion/évaporation de solvant consiste à dissoudre le polymère formant le cœur des nanoparticules avec la molécule à encapsuler dans un solvant volatile et non miscible à l'eau. Cette solution organique est émulsifiée dans la phase aqueuse en présence du polysaccharide amphiphile. Si l'opération d'émulsification est correctement conçue, des gouttes de tailles submicroniques sont obtenues. Ensuite, l'évaporation du solvant organique conduit à l'obtention d'une suspension de particules recouvertes. Le procédé de polymérisation en émulsion ou en mini-émulsion consiste à préparer une émulsion de monomère dans l'eau stabilisée par le polysaccharide amphiphile. Cette émulsion est ensuite polymérisée par chauffage, produisant les nanoparticules souhaitées. La différence entre émulsion et mini-émulsion tient à la taille initiale des gouttes de monomère et correspond à des mécanismes de polymérisation impliquant des processus différents. Le procédé de nanoprécipitation consiste à dissoudre le polymère formant le cœur des nanoparticules avec la molécule à encapsuler dans un solvant volatile et miscible à l'eau. Cette solution est ensuite ajoutée progressivement sous faible agitation à une phase aqueuse contenant le polysaccharide dissous. Si les conditions thermodynamiques sont réunies (ce qui peut s'avérer difficile), des nanoparticules recouvertes de polysaccharide sont formées.

Les développements les plus récents consistent notamment à faire évoluer la nature chimique et les caractéristiques structurales des polymères formant le cœur des nanoparticules de façon à pouvoir moduler les cinétiques de libération des molécules encapsulées. D'autres travaux portent sur la nature des chaînes de polysaccharide en surface et sur les pistes à suivre pour induire des effets de ciblage. Des travaux sont actuellement menés pour utiliser de tels systèmes dans le domaine du traitement du cancer par thérapie photodynamique [12].

Vésicules polymères biomimétiques pour la vectorisation d'agents thérapeutiques

De façon un peu différente, on peut utiliser l'autoassemblage en solution de copolymères à blocs amphiphiles biocompatibles et biodégradables à base de polypeptides, polysaccharides ou polyesters [13]. Parmi les différentes morphologies pouvant être obtenues avec ces systèmes, les vésicules polymères présentent de nombreux avantages (figure 4b). Elles permettent ainsi d'une part d'encapsuler des molécules actives hydrophiles à l'intérieur de leur cavité, mais aussi hydrophobes dans la membrane constituant leur enveloppe. D'autre part, ces vésicules obtenues par autoassemblage de copolymères présentent une stabilité colloïdale accrue comparée à leurs homologues lipidiques, les liposomes. Enfin, en raison de leur faible taille (100-200 nm), de la faible perméabilité et de l'importante élasticité de leur membrane, ces vésicules présentent de nombreuses similitudes structurales et physiques par rapport aux capsides virales (structure protéique qui protège le génome viral du milieu extérieur). Ce caractère biomimétique a même été renforcé récemment par l'élaboration de vésicules polymères à base de copolymères à blocs polypeptide-blocpolysaccharide, mimant les assemblages de glycoprotéines.

Ces micelles ou vésicules, formées à partir de polypeptides, ont la propriété de changer de taille de facon réversible et contrôlée avec le pH (figure 6) [14-15]. Ce changement de taille est associé à une protonation ou déprotonation des aminoacides, entraînant une modification de structure secondaire des chaînes polypeptides. Les conséquences sont multiples : changement de la capacité interne des vésicules, modification d'hydrophobicité locale, perméabilité variable. En jouant sur l'architecture moléculaire, il est aussi possible de concevoir des nanoparticules s'ouvrant à pH contrôlé. Ainsi, l'utilisation de copolymères entièrement peptidiques poly(L-acide glutamique)-bloc-poly(L-lysine) conduit à la formation de vésicules dites « schizophrènes » [16]. Dans ce cas, des vésicules dites directes ou inverses sont formées à pH acide ou basique, ces vésicules « s'ouvrant » aux pH intermédiaires (figure 7). Ces systèmes peuvent donc répondre aux changements de pH connus dans les différents compartiments cellulaires pour induire un relargage contrôlé. On peut aussi développer des systèmes stimulables par variation de la température [17].



Figure 6 - Évolution de la taille (R_H) de micelles et vésicules polymères avec le pH (droite) (copolymère à blocs poly(butadiène)bloc-poly(L-acide glutamique) ou polyisoprène-bloc-poly(Llysine)).



Figure 7 - Représentation des vésicules « schizophrènes » sensibles au pH [16].

Nanogels sensibles à la présence de glucose pour la délivrance d'insuline

Une étape supplémentaire vers la fabrication de matériaux intelligents est l'utilisation de polymères stimulables, dont les propriétés physiques changent en réponse à la reconnaissance moléculaire d'une espèce en solution [18]. Des microgels ont notamment été étudiés dans le cas de la reconnaissance moléculaire du glucose. Ces particules de polymère réticulé gonflent ou se contractent en réponse à une variation de la concentration en glucose, ce qui entraîne une modulation de leur porosité intrinsèque et la libération contrôlée d'un composé (*figure 8a*). Ce concept fait l'objet d'une grande attention dans le cadre du traitement du diabète de type 1 car il permet d'envisager la délivrance en boucle fermée d'insuline [19].

Les microgels sont constitués de polymères thermosensibles, du type poly(N-isopropylacrylamide) fonctionnalisés par un récepteur du glucose, l'acide phénylboronique. Ce dernier est connu pour ses propriétés de complexation des fonctions cis-diols, qui forment un ester cyclique à cinq membres, selon le mécanisme de la *figure 8a*. L'acide phénylboronique existe sous sa forme neutre et sa forme chargée. Or seule la complexation du glucose avec la forme chargée tétragonale est stable. Ainsi, pour un pH au



Figure 8 - (a) Représentation schématique de la délivrance auto-régulée d'insuline à partir des microgels sensibles au glucose ; (b) libération d'insuline encapsulée dans des microgels en fonction de la concentration en glucose. Modulation de la réponse sur trois cycles consécutifs (pH = 7,4 ; tampon PBS ; T = 37 °C) [18-19].

voisinage du pKa. l'équilibre d'ionisation est déplacé vers la forme chargée sous l'effet de la complexation. Lorsque le récepteur est lié de facon covalente au polymère, la densité de charge du polymère augmente. Le gel va alors gonfler sous l'effet de la pression osmotique induite par les contreions. De surcroît, l'acide phénylboronique non complexé confère à la chaîne un caractère hydrophobe, qui devient hydrophile sous l'effet de la complexation. Ainsi, la solubilité de la chaîne de polymère augmente lors de la complexation du glucose, ce qui entraîne également une augmentation du volume du gel et une libération d'insuline répondant au glucose dans des concentrations physiopathologiques (typiquement de 0 à 20 mM) dans des conditions de température. pH et salinité physiologiques (figure 8b). Par ailleurs, des microgels de structure interne contrôlée ont été préparés, tels que des microgels de type cœur-écorce avec un cœur thermosensible et une écorce sensible au glucose [20], des nano-objets hybrides avec un cœur de silice et une écorce de gel d'épaisseur variable et finalement, des nanocapsules de gel obtenues par dissolution du cœur de silice, qui devraient permettre d'encapsuler des quantités plus importantes d'insuline [21] (figure 9).

Procédés d'encapsulation

La plupart du temps, la microencapsulation est améliorée grâce à la formulation, mais le procédé et les microstructures obtenues font l'objet de très peu d'études. Les procédés de microencapsulation actuellement en place sur les sites de production sont des procédés discontinus mis en œuvre dans des réacteurs de grand volume (~ 5 000 L). Dans ce cas, le processus de formation de la microsphère est peu ou mal contrôlé, ce qui entraîne la production de lots de



Figure 9 - Images de microscopie électronique en transmission (après marquage par l'acétate d'uranyle) : (a) particules cœur-écorce de silice sur hydrogel ; (b) capsules d'hydrogel [21].

microsphères très hétérogènes (épaisseurs et porosités de la membrane, rendements d'encapsulation, diamètres des capsules et cinétiques de libération).

Il est donc nécessaire de porter l'effort sur des systèmes de mélange qui permettraient en même temps une élaboration en continu et un meilleur contrôle de la microstructure des capsules. Ainsi, l'utilisation d'un micromélangeur fonctionnant en continu permet un meilleur contrôle des processus de mise en contact des phases, mais grâce à la faible dimension des canaux, elle permet également de jouer sur la taille des capsules (*figure 10*).



Figure 10 - Procédés d'encapsulation : (A) mode semi-fermé en cuve agitée ; (B) mode continu avec micromélangeur ; (C) vues externe et interne du micromélangeur.

La figure 11 compare les distributions de tailles des capsules obtenues dans les deux procédés suivant différentes conditions opératoires. Le processus d'encapsulation concerne la précipitation du PMMA par inversion de phase du THF (10 % PMMA) dans l'eau à 3 % de PVA. Le principe encapsulé, un parfum, est un produit modèle mélangé au préalable au PMMA [22]. Des conditions de débit différentes ont été utilisées, où la proportion de solutions d'eau et de THF a été changée.

Sur le procédé discontinu, il est possible d'ajuster la distribution granulométrique des capsules en modifiant la vitesse d'agitation, mais les tailles obtenues restent assez importantes. En mode continu, on note cependant la grande flexibilité des conditions opératoires de ce mode pour lequel on obtient des distributions granulométriques particulièrement différentes.

La figure 12 présente quelques images de microscopie électronique à balayage (MEB) de capsules obtenues par les deux procédés. Dans les deux cas, la porosité de la membrane est d'autant plus importante que la taille de la capsule est importante. Pour les petites capsules, les membranes obtenues sont denses. Ces résultats démontrent que le contrôle des propriétés des membranes n'est pas indépendant de la taille des capsules formées. Les micromélangeurs permettent une meilleure maîtrise des distributions de tailles et une certaine souplesse d'ajustement des conditions opératoires.

La microstructure interne de tels systèmes dépend de leur formulation et sa caractérisation permet de mieux comprendre les cinétiques de relargage [23-24]. Dans le cas de microcapsules de polymères chargées avec de l'ibuprofène dissous dans un solvant lourd, le myglyol, une émulsion huile dans l'eau est préparée. La phase huile contient un mélange homogène d'ibuprofène solubilisé dans un mélange de myglyol (solvant lourd) et de dichlorométhane (le solvant volatile) en présence d'un polymère biocompatible dissous (éthylcellulose, eudragit, méthyl 2-méthylprop-2énoate...). Lorsque l'on évapore le dichlorométhane, le polymère précipite. L'analyse de la microstructure ainsi obtenue peut être effectuée soit par des caractérisations



Figure 11 - Distribution de tailles des capsules obtenues dans les deux procédés pour différentes conditions opératoires (à différentes vitesses d'agitation dans la cuve semi-fermée en tr/min ; les débits des phases continues et dispersées (en mL/min) Qc et Qd sont respectivement le débit de phase continue (l'eau) et de la phase dispersée (PMMA + THF) [22].



Figure 12 - Images MEB de microcapsules : procédé continu à différents débits (gauche) et procédé discontinu (droite). Agitation du bain : 175 tr/min (haut), 400 tr/min (centre), 800 tr/min (bas).



Figure 13 - Microstructure d'une microsphère obtenue par la méthode d'encapsulation par évaporation d'émulsion [24].

spectroscopiques, soit par des analyses thermodynamiques. Dans l'exemple choisi, on obtient une structure hiérarchisée de microbilles de polymères emprisonnant des nanocapsules de solvant lourd où le médicament est dissous (*figure 13*).

Vectorisation par phosphates minéraux

Finalement, on peut aussi vectoriser des biomolécules à partir de supports minéraux. Les méthodes de chimie douce sont particulièrement bien adaptées pour la préparation d'oxydes avec un bon contrôle de la morphologie et de la texture. Ainsi, des hydroxyapatites (HAp) nanocristallines ont été préparées par co-précipitation en faisant varier les conditions de synthèse (pH, précurseurs, solvant, tensioactif...) permettant l'obtention de céramiques avec des morphologies (aiguilles, plaquettes, sphères) et textures variées. Le cytochrome C a été choisi comme protéine modèle pour l'adsorption et le relargage dans les HAp nanoporeuses. Cette protéine très hydrosoluble a été aussi choisie car elle renferme des ions fer et souffre aisément imageables pour caractériser l'adsorption et la répartition de la protéine dans les céramiques nanoporeuses.

L'adsorption a été effectuée en solution en dessous du point isoélectrique de la protéine. Pour cette valeur de pH, la protéine est chargée positivement et interagit avec les HAp via les hydroxyles de surface. Après interaction, le solide est récupéré et inclus en résine pour analyse PIXE/RBS⁽¹⁾ et la solution dosée par spectroscopie UV-visible pour déterminer la quantité de protéine adsorbée. Une bonne corrélation entre les propriétés texturales (surface spécifique notamment) et la capacité d'adsorption de la protéine est observée. Dans des conditions optimisées, l'adsorption est quantitative et les études préliminaires du relargage montrent un bon comportement sur plusieurs jours.

L'imagerie chimique réalisée par PIXE/RBS [25] permet d'observer la distribution des éléments dans les grains d'Hap (*figure 14*) et la bonne répartition de la protéine au sein du grain d'Hap, et ceci jusqu'au centre de la particule. On n'observe pas d'adsorption préférentielle en surface de grains, expliquant probablement l'effet retard observé en relargage et augurant d'un très bon comportement *in vivo*. Cette stratégie basée sur le couplage chimie douce/imagerie par faisceau d'ions semble prometteuse pour le développement de systèmes de relargage/vectorisation à base de céramiques bioactives.

Photocatalyse et dépollution

Le contrôle des propriétés de surface de matériaux, en particulier la prévention du verdissement pour des matériaux de construction exposés aux intempéries et aux attaques de divers micro-organismes, permettrait de développer des techniques de prévention lors de la conception même des produits. Cette approche évite de recourir à des traitements *a posteriori* coûteux en énergie et quelquefois dommageables pour l'environnement. Il faut aussi éliminer les solutions à base de métaux lourds (peintures au cuivre ou à l'étain). Une méthode de dépôt, simple et peu coûteuse, pour des couches d'oxyde de titane sur des substrats de terre cuite a permis de cerner les rôles de la nature cristallographique et de la surface spécifique de TiO₂ sur les propriétés photocatalytiques de cet oxyde métallique.

Les études ont porté sur des tests classiques d'activité photocatalytique (dégradation du bleu de méthylène), associés à des mesures sur des bancs de verdissement accéléré (*figure 15*). Elles ont confirmé l'intérêt d'un traitement à base de TiO₂ pour empêcher la prolifération des micro-organismes sur des produits de terre cuite. D'autres oxydes métalliques tels que ZnO et SnO₂ ont également présenté des résultats très prometteurs car ils ont une activité suffisante dans le cadre de cette application [26].



Figure 15 - Tests d'activité photocatalytique (dégradation du bleu de méthylène) effectués sur différentes céramiques traitées avec des oxydes de TiO_2 (rutile, anatase, SnO_2 , ZnO) (d'après [26]).



Figure 14 - Cartographies chimiques obtenues par PIXE/RBS sur un échantillon d'HAp après 24 h d'interaction pour le calcium, le phosphore et le fer et profils moyens transgranulaires obtenus pour ces éléments [25].

Cependant, d'autres effets tels que la structuration des surfaces ainsi que la nature des revêtements peuvent conduire aussi à une fonction d'autonettoyage en jouant sur la mouillabilité des surfaces de ces matériaux argileux.

Cellules photovoltaïques

L'énergie est l'un des enjeux majeur du XXI^e siècle avec deux problèmes essentiels à résoudre : réduire de façon considérable les émissions de gaz à effet de serre, et penser et développer les modes de production d'énergie de « l'après pétrole ». Devant de tels enjeux, il est important d'évaluer quelle peut être la contribution technologique des nanosciences pour la génération d'énergie propre, c'est-à-dire sans émission de déchets toxiques pour l'environnement tels le CO_2 ou les déchets radioactifs. Si on considère le photovoltaïque, les nanotechnologies sont à l'origine de nouveaux concepts comme celui des cellules solaires à colorant (« dye sensitized solar cell », DSSC) et celui des cellules solaires organiques qui ont révolutionné la façon d'envisager la génération de courant électrique à partir de l'énergie solaire.

Les DSSC, inventées en 1991 par B. O'Regan et M. Grätzel [27], sont l'un des premiers dispositifs originaux issus des nanotechnologies. Ces cellules hybrides sont constituées d'une matrice mésoporeuse d'un semiconducteur (SC) de grande largeur de bande interdite (TiO₂, ZnO, SnO₂...) à la surface duquel une monocouche de colorant est chimisorbée. Contrairement aux cellules à jonction de semi-conducteurs p/n telles les cellules solaires au silicium, dans les DSSC les fonctions d'absorption de la lumière et de séparation de charge électrique à l'origine de la génération d'un courant électrique sont réalisées par deux composés distincts. En effet, l'absorption de la lumière est réalisée par un colorant (« dye ») : sous l'effet de l'énergie lumineuse, la molécule organique passe à un état excité. L'étape de séparation de charge est réalisée par transfert de l'électron vers le semi-conducteur. Le colorant est régénéré par transfert électronique à partir d'un couple redox l3-/l- en solution organique ou par un conducteur de trous. Le concept de ces cellules repose en grande partie sur l'utilisation de l'échelle nanoscopique, puisque pour compenser la faible épaisseur de la couche absorbante (une monocouche de colorant), les inventeurs ont imaginé augmenter de manière considérable l'absorbance en multipliant la surface interne, ceci en utilisant un solide poreux présentant des pores de 10-20 nm de diamètre et une surface spécifique allant jusqu'à 1 000 cm² par cm² de surface projetée (figure 16).



Figure 16 - Structure des cellules solaires à colorant (a) ; diagramme des niveaux énergétiques des différents constituants des cellules à colorant et chemin suivi par les électrons dans la cellule sous éclairement (b). CB : bande de conduction du semi-conducteur ; VB : bande de valence du semi-conducteur).

La voie de synthèse classique du mésoporeux des DSSC est la voie sol-gel, les couches mésoporeuses étant réalisées par frittage de nanoparticules de SC de grande largeur de bande interdite. L'électrodépôt est une voie de synthèse alternative qui fait l'objet de développements importants au LECIME. En effet, des couches de ZnO de grande qualité peuvent être préparées par réduction électrochimique d'un précurseur dissous en solution. Cette réaction permet la précipitation en surface de l'électrode, qui sert de substrat, de l'oxyde sous la forme de couches minces. Celles-ci sont parfaitement contactées électriquement avec le substrat. Pour obtenir des couches mésoporeuses, il est nécessaire d'ajouter des additifs dans le bain de dépôt. Ces additifs jouent le rôle d'agent structurant et, par leurs interactions avec le ZnO en cours de croissance, induisent la formation de nanostructures organisées, notamment de pores. Ils ont pour propriété d'interagir plus ou moins avec les ions zinc en solution, ce qui facilite leur incorporation dans la couche lors du dépôt. Une première étape est donc la synthèse de couches hydrides organique-inorganique. Afin de libérer les pores formés et remplis par le composé organique, il est ensuite nécessaire d'éliminer l'agent structurant. Ceci peut être réalisé par une étape de désorption en solution ou par grillage à une température suffisamment élevée.

Des résultats très intéressants ont été trouvés avec l'éosine Y (EY) comme agent structurant. Après élimination de l'EY des couches, les films de ZnO mésoporeux obtenus sont constitués de gros grains monocristallins pouvant faire jusqu'à 3 µm de longueur et présentant la particularité d'être traversés par un fin réseau de pores interconnectés qui s'ouvrent en surface des films (figure 17a) [28]. La porosité et la surface spécifique des couches peuvent être contrôlées par la concentration en EY utilisée pour le dépôt. Les films optimaux pour une application DSSC ont une porosité proche de 60 % et une surface spécifique de 75 m²/cm³ [29]. Ces couches mésoporeuses ont été utilisées pour la réalisation de cellules complètes. Les meilleurs résultats ont été obtenus après sensibilisation par un colorant organique de type indoline (D149), avec au final un rendement de conversion global de 5,6 % (figure 17b) [30].



Figure 17 - (a) Vue en microscopie électronique d'un grain monocristallin mésoporeux de ZnO préparé par électrodépôt en présence de EY ; (b) Caractéristique i-V sous éclairement normalisé (AM 1,5 ; 1 soleil) d'une cellule DSSC élaborée à partir d'une couche mésoporeuse électrodéposée de ZnO sensibilisée par le D149 (d'après [30]).

L'utilisation du ZnO à la place de TiO₂ couramment employé comme matrice SC nécessite le développement de nouveaux colorants et un travail sur l'optimisation de la fonction d'ancrage pour une bonne interaction avec l'oxyde. Le design de molécules organiques agissant comme des sensibilisateurs performants est réalisé par calculs *ab initi*o en utilisant des méthodes de type DFT (« density functional theory ») [31]. D'autre part, l'ancrage du colorant sur les faces cristallines du semi-conducteur peut être modélisé afin de recueillir des données géométriques et électroniques sur le système. Les paramètres clés pour un transfert électronique efficace entre le colorant et le semi-conducteur peuvent ainsi être définis.

Note et références

- (1) PIXE : émission de rayons X induite par particules chargées, RBS : spectrométrie de rétrodiffusion Rutherford.
- Doat A., Farjul M., Pellé F., Hollande E., Lebugle A., Biomaterials, 2004, 24, p. 3365.
- [2] Doat A., Pellé F., Lebugle A., Journal of Solid State Chemistry, 2005, 178, p. 2354.
- [3] Lemasgne Q., Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie, collaboration Université Paris 5, Paris 6 et société Biospace, 2007.
- [4] Ie Masne de Chermont Q., Chaneac C., Seguin J., Pellé F., Maitrejean S., Jolivet J.-P., Gourier D., Bessodes M., Scherman D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007, 104, p. 9266.
- [5] Présentation du groupe : http://recherche.enscpb.fr/lcpo/fr/pnata/ index.html
- [6] Lecommandoux S., Sandre O., Chécot F., Rodriguez-Hernandez J., Perzynski R., *Advanced Materials*, **2005**, *17*, p. 712.
 [7] Lecommandoux S., Sandre O., Chécot F., Rodriguez-Hernandez J.,
- [7] Lecommandoux S., Sandre O., Chécot F., Rodriguez-Hernandez J., Perzynski R., *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2006, 300, p. 71.
- [8] Lecommandoux S., Sandre O., Chécot F., Perzynski R., Progress in Solid State Chemistry, 2006, 34, p. 171.
- [9] Sanson C., Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, 2009.
- [10] Léonard M., Marie E., Wu M., Dellacherie E., Camesano T.A., Durand A., ACS Symposium Series 996 « Nanoparticles: synthesis, stabilization, passivation and functionalization », R. Nagarajan, T.A. Hatton (eds), 2008, 23, p. 322.
 [11] Laroui H., Grossin L., Léonard M., Stoltz J.-F., Gillet P., Netter P.,
- [11] Laroui H., Grossin L., Leonard M., Stoltz J.-F., Gillet P., Netter P., Dellacherie E., *Biomacromolecules*, 2007, 8, p. 3879.
- [12] Bechet D., Couleaud P., Frochot C., Viriot M.-L., Guillemin F., Barberi-Heyob M., *Trends in Biotechnology*, **2008**, *26*, p. 612.
 [13] Schatz C., Louguet S., Le Meins J.-F., Lecommandoux S., Angew. Chem.
- [13] Schatz G., Louguet S., Le Meins J.-F., Lecommandoux S., Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48, p. 2572.
- [14] Chécot F., Lecommandoux S., Gnanou Y., Klok H.-A., Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, p. 1339.
- [15] Chécot F., Rodriguez-Hernandez J., Gnanou Y., Lecommandoux S., Biomolecular Engineering, 2007, 24, p. 81.
- [16] Rodriguez-Hernandez J., Lecommandoux S., *JACS*, **2005**, *127*, p. 2026.
 [17] Agut W., Brulet A., Taton D., Lecommandoux S., *Langmuir*, **2007**, *23*, p. 11526.
- [18] Lapeyre V., Gosse I., Chevreux S., Ravaine V., Biomacromolecules, 2006, 7, p. 3356.
- [19] Ravaine V., Ancla C., Catargi B., Journal of Controlled Release, 2008, 132, p. 2.
- [20] Lapeyre V., Ancla C., Catargi B., Ravaine V., Journal of Colloid and Interface Science, 2008, 327, p. 316.
- [21] Lapeyre V., Renaudie N., Dechézelles J.F., Saadaoui H., Ravaine S., Ravaine V., Langmuir, 2009, 25, p. 4659.
- [22] Rabeau S., Étude d'un procédé continu de microencapsulation basé sur un micromélangeur, Thèse de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, 2009.
- [23] Valot P., Baba M., Nedelec J.-M., Sintes-Zydovicz N., International Journal of Pharmaceutics, 2009, 369, p. 53.
- [24] Valot P., Sintes-Zydowicz N., Nedelec J.-M., Baba M., J. Polym. Sci., soumis.

- [25] Lao J., Jallot E., Nedelec J.-M., Chem. Mat., 2008, 20, p. 4969.
- [26] Fassier M., Chouard N., Peyratout C.S., Smith D.S., Riegler H., Kurth D.G., Ducroquetz C., Bruneaux M.A., *Journal of the European Ceramic Society*, **2009**, *29*, p. 565.
- [27] B.O'Regan B., Grätzel M., Nature, 1991, 353, p. 737.
- [28] Yoshida T., Pauporté T., Lincot D., Oekermann T., Minoura H., J. Electrochem. Soc., 2003, 150, p. C608.
- [29] Pauporté T., Rathousky J., J. Phys. Chem. C, 2007, 111, p. 7639.
- [30] Yoshida T., Minoura H., Zhang J., Komatsu D., Sawatani S., Pauporté T., Lincot D., Oekermann T., Schlettwein D., Adv. Funct. Mater., 2009, 19, p. 17.
- [31] Rekhis M., Labat F., Ouamerali O., Ciofini I., Adamo C., J. Phys. Chem. A, 2007, 111, p. 13106.



Philippe Barboux (*coordinateur*) est professeur et **Fabienne Pellé**, directrice de recherches au CNRS, au Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée, Chimie ParisTech¹.

Jean-Pierre Bonnet est professeur à l'ENSCI Limoges, Groupe d'Étude des Matériaux Hétérogènes².

P. Barboux Alain Durand est professeur à l'Institut National Polytechnique de Lorraine et directeur du Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire³.

Sébastien Lecommandoux est professeur à l'Institut polytechnique de Bordeaux et **Jean-François Le Meins** et **Christophe Schatz**, maîtres de conférences à l'Institut polytechnique de Bordeaux, Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques, ENSCBP Bordeaux⁴.

Jean-Marie Nedelec est maître de conférences au Laboratoire Matériaux Inorganiques, École Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand⁵.

Thierry Pauporté est chargé de recherche au CNRS au Laboratoire d'Électrochimie, Chimie des Interfaces et Modélisation pour l'Énergie (LECIME), Chimie ParisTech⁶.

Valérie Ravaine est maître de conférences à l'Institut des Sciences Moléculaires, ENSCBP Bordeaux⁷.

- ¹ Chimie ParisTech, LCMCP CNRS UMR 7574, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris.
- Courriel : philippe-barboux@chimie-paristech.fr
- ² ENSCI Limoges, 47-73 avenue Albert Thomas, 87065 Limoges.
- ³ ENSIC Nancy, 1 rue Grandville, BP 20451, 54001 Nancy Cedex.
- ⁴ Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques, UMR 5629, ENSCBP Bordeaux, 16 avenue Pey Berland, 33607 Pessac.
- ⁵ ENSC Clermont-Ferrand, Université Blaise Pascal, Laboratoire des Matériaux Inorganiques, 24 avenue des Landais, 63177 Aubière Cedex.
- ⁶ Chimie ParisTech, LECIME CNRS UMR 7575, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris.
- ⁷ Institut des Sciences Moléculaires, CNRS UMR 5255, ENSCBP Bordeaux, 16 avenue Pey Berland, 33607 Pessac.

Colloque sur les stages dans la formation d'ingénieur - Quelle efficacité pédagogique ? 21-22 juin 2010, Paris

Organisé par l'École des Ponts ParisTech, ce colloque international sera un lieu de réflexions pédagogiques et d'expériences entre enseignants, représentants des entreprises et experts en pédagogie des ingénieurs. • www.enpc.fr/colloque-stages - Soumission de résumés jusqu'au 14 mars - Inscription gratuite jusqu'au 30 mai.

La FMOI, vous connaissez ?

La Fédération Mondiale des Organisations d'Ingénieurs (« World Federation of Engineering Organisations », WFEO) a été créée en 1968 par un groupe d'organisations d'ingénieurs, sous les auspices de l'UNESCO à Paris, où réside son siège social. Avec 90 membres représentant plus de 15 millions d'ingénieurs, c'est un acteur de référence du monde des ingénieurs pour communiquer et coopérer avec les organisations des Nations Unies et institutions non gouvernementales sur les problématiques de la société civile concernant les sciences, l'ingénierie, les technologies et le business. Vous pouvez contribuer aux travaux de ses commissions permanentes ; composées d'experts, elles participent à des projets internationaux, en particulier sur les thèmes de l'énergie, de l'environnement, du management des risques, de l'éducation...