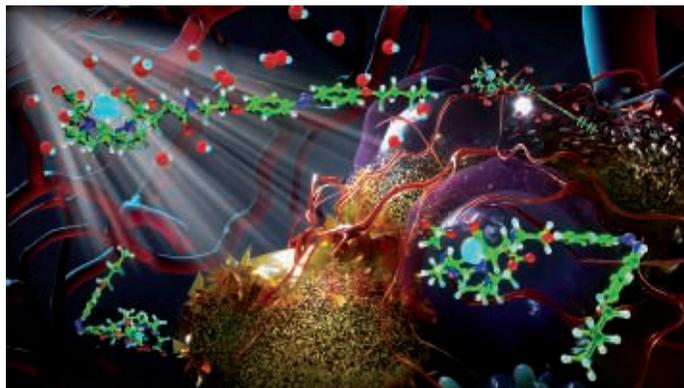


## Recherche et développement

### La radiothérapie pour déclencher une action thérapeutique au plus profond du corps



© Guillaume Bort.

Le développement d'outils thérapeutiques anticancéreux conduisant à une action toxique sur demande et dans une zone précise de l'organisme est un défi majeur dans le domaine en émergence de la médecine personnalisée. La recherche de composés photoactivables capables d'induire des actions pharmacologiques déclenchées par la lumière a suscité un fort engouement au cours des cinquante dernières années. Néanmoins, les composés actuels nécessitent une activation par des photons ne pénétrant pas les tissus biologiques au-delà de 1 ou 2 cm, ce qui limite leurs applications cliniques aux cancers de la peau, oculaires, ou nécessite l'utilisation d'endoscopes intrusifs.

Afin de s'affranchir de cette limite, des chimistes de l'Institut Lumière Matière (CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1) et de l'Institut Galien Paris-Sud (CNRS/Université Paris-Saclay)\* ont développé de nouveaux composés capables de s'activer par des rayonnements ionisants comme ceux utilisés en radiothérapie. En ajoutant un substituant inorganique à base de gadolinium à l'azobenzène, composé pouvant changer de forme (« photoswitch ») parmi les plus étudiés en photoactivation, ils ont obtenu une nouvelle prodrogue dont la photoactivation est déclenchée par radiothérapie. Les scientifiques ont démontré l'efficacité de la transformation de cette prodrogue en drogue pour différentes sources de radiothérapie (photons et électrons à différentes énergies), et ont mis en évidence un mécanisme d'activation original établi par des études en radiobiologie et simulations Monte-Carlo. Enfin, des études de cytotoxicité sur cellules cancéreuses du pancréas et de lymphocytes T ont confirmé l'efficacité de ce protocole visant à transformer des prodrogues inactives en drogues toxiques sous radiothérapie, à des doses compatibles avec une utilisation clinique.

Ces travaux, brevetés, ont conduit au développement de composés théranostiques (effets diagnostique et thérapeutique combinés) adaptés pour une activation sans limite de profondeur dans les tissus biologiques, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour l'étude d'approches thérapeutiques anticancéreuses originales.

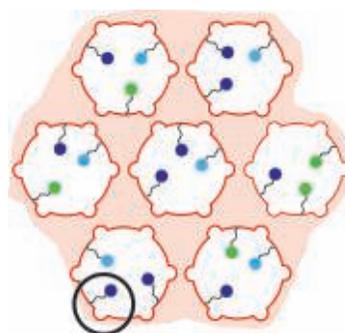
\*Source : CNRS, 06/09/2022.

Réf. : A. Guesdon-Vennerie, P. Couvreur, F. Ali, F. Pouzoulet, C. Roulin, I. Martínez-Rovira,

G. Bernadat, F.-X. Legrand, C. Bourgaux, C.L. Mazars, S. Marco, S. Tréput, S. Mura, S. Mériaux, G. Bort, Breaking photoswitch activation depth limit using ionising radiation stimuli adapted to clinical application, *Nat. Commun.*, 2022, 13, 4102, [www.nature.com/articles/s41467-022-30917-0](https://www.nature.com/articles/s41467-022-30917-0)

\*Ces études, développées en collaboration avec l'Institut Curie (CNRS/Inserm/Université Paris-Saclay), l'Université autonome de Barcelone, BioCIS (CNRS/Université Paris-Saclay) et le centre NeuroSpin (CEA, Gif-sur-Yvette), ont permis d'agréger des expertises en chimie de synthèse, calculs théoriques, radiobiologie, physico-chimie et biologie cellulaire.

### La complexité structurale insoupçonnée des catalyseurs déposés sur surface



© Anne Lesage.

Imaginer des catalyseurs hétérogènes toujours plus actifs et sélectifs s'inscrit dans une approche de chimie durable. On les immobilise pour cela en les fixant sur un support pour permettre leur séparation (simple filtration) des produits de réaction, faciliter leur recyclage et permettre leur utilisation dans des procédés en flux continu particulièrement prisés à l'échelle industrielle.

Les complexes à base de métaux de transition peuvent présenter un intérêt catalytique tout particulier car leur sphère de coordination peut être ajustée avec précision pour optimiser leur efficacité et leur sélectivité. C'est par exemple le cas pour des complexes d'iridium, au cœur de cette étude, impliqués dans des réactions d'hydrogénation d'oléfines au cœur de nombreux processus de synthèse en pétrochimie et en chimie fine.

Mais visualiser la structure à l'échelle atomique de complexes moléculaires supportés, étape indispensable pour comprendre les propriétés catalytiques et les améliorer, reste encore un défi. D'où l'approche originale proposée par des scientifiques du Centre de RMN à très hauts champs de Lyon (CNRS/ENS Lyon/UCBL) et du Laboratoire de catalyse, polymérisation, procédés et matériaux (CNRS/CPE/UCBL) qui leur a permis de décrire la structure 3D d'un complexe d'iridium immobilisé sur une surface de silice. Pour cela, ils ont mis au point un marquage isotopique au  $^{13}\text{C}$  et  $^{15}\text{N}$  du catalyseur supporté nécessaire à la mise en œuvre d'expériences de RMN du solide spécifiques pour sonder les conformations des espèces de surface tout au long de la synthèse en présence du catalyseur. Ces espèces habituellement très difficiles à observer étant donnée leur faible concentration ont pu cette fois l'être grâce au pouvoir amplificateur de la polarisation dynamique nucléaire (DNP) combinée à ce nouveau marquage isotopique qui augmente considérablement la sensibilité de la RMN.

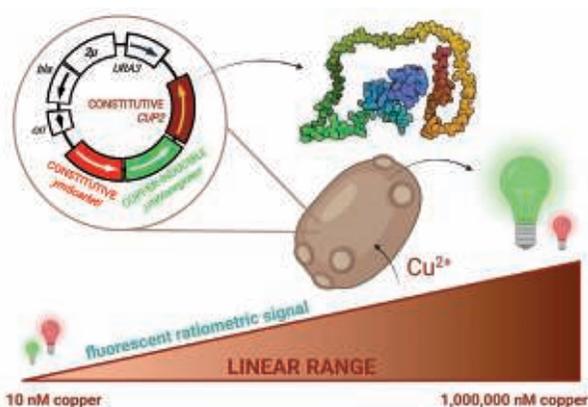
Cette nouvelle approche a ainsi permis de mettre en évidence des structures de surface inédites et surprenantes qui n'avaient jamais été observées auparavant avec ce niveau de détails. Contrairement aux hypothèses qui avaient été formulées, l'atome d'iridium n'est pas stabilisé par les oxygènes de surface mais se révèle être entouré d'atomes de chlore et de ligands cyclo-octadiène ou NHC.

Ces résultats devraient permettre d'optimiser la conception de nouveaux catalyseurs encore plus efficaces.

• Source : CNRS, 23/08/2022.

Réf. : R. Jabbour, M. Renom-Carrasco, K. Wing Chan, L. Völker, P. Berruyer, Z. Wang, C.M. Widdifield, M. Lelli, D. Gajan, C. Copéret, C. Thieuleux, A. Lesage, Multiple surface site three-dimensional structure determination of a supported molecular catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.2c01013>

## Des levures pour évaluer la présence de cuivre dans l'environnement



© Béatrice Vallée.

Le cuivre est un élément naturellement très abondant sur Terre, peu coûteux, et de plus en plus utilisé dans de nombreuses technologies comme la production des batteries ou par l'industrie agroalimentaire (engrais, fongicide, insecticide...). De nombreux chercheurs travaillent également sur le remplacement de certains éléments rares ou sensibles comme le platine, le palladium... par du cuivre. Sa présence dans les cours d'eau et les sols s'accroît donc progressivement. Si, à des concentrations raisonnables, le cuivre est un micronutriment essentiel à la vie, dont la carence peut d'ailleurs engendrer des problèmes neurologiques et sanguins, il devient toxique à des concentrations plus élevées. Cet élément constitue donc un polluant émergent critique. Son suivi dans les eaux, et plus particulièrement sous ses formes biodisponibles c'est-à-dire susceptibles de pénétrer dans les tissus et les cellules des organismes vivants, constitue un enjeu sociétal et environnemental majeur.

Les méthodes analytiques actuelles de détection du cuivre reposent malheureusement sur des technologies qui nécessitent un appareillage coûteux et une forte expertise expérimentale. De plus, ces méthodes quantifient la quantité totale de cuivre présent dans un échantillon, d'eau par exemple, mais ne différencient pas le cuivre assimilable par les organismes vivants.

Des chercheurs du Centre de biophysique moléculaire (CNRS) viennent de développer un nouveau système de détection du cuivre : un biocapteur à base de la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Cette levure est un organisme unicellulaire eucaryote présent dans la nature, intrinsèquement capable d'assimiler le cuivre et un excellent modèle de laboratoire. Le biocapteur développé dans cette étude est extrêmement sensible et facile à mettre en œuvre. Il permet la détection de cuivre de manière ratiométrique, c'est-à-dire que le signal détecté, ici l'émission d'une protéine fluorescente, est directement corrélée à la concentration en cuivre biodisponible. En effet, l'expression de cette protéine fluorescente est sous le contrôle du promoteur CUP1, séquence d'ADN dont l'activité est corrélée à la concentration en cuivre présent dans la cellule et bien caractérisé chez *Saccharomyces cerevisiae*.

## Un laboratoire de chimie virtuelle



Louis Tellier testant le VR.e.Lab (ChSF, DR).

VR.e.Lab, un laboratoire de travaux pratiques de chimie en réalité virtuelle a été imaginé par les bénévoles de l'association Chimistes sans Frontières (ChSF), avec l'implication de la Société Chimique d'Afrique Centrale et Grands Lacs (SOCACGL), et le soutien des groupes Arkema et Solvay et de la Fondation Eurofins.

L'application multilingue (français et anglais) a été réalisée par la société 6Freedom, spécialisée dans le domaine de l'« expérience reality ».

Les premiers élèves ont ainsi pu s'immerger dans ce laboratoire virtuel et manipuler produits et équipements pour réaliser deux premières expériences. Cet outil pédagogique vient d'être transmis à l'Université Marien Ngouabi de Brazzaville (Congo) pour évaluations, éventuelles adaptations et compléments d'expériences. L'objectif est d'étendre l'accès de ce laboratoire virtuel aux régions défavorisées d'Afrique, permettant ainsi aux élèves et étudiants des établissements scolaires et universitaires de découvrir la chimie et d'améliorer leurs connaissances.

• Source : ChSF, 11/08/2022.

[www.chimistessansfrontieres.fr/association.html](http://www.chimistessansfrontieres.fr/association.html)

Les chercheurs ont modifié génétiquement les levures afin de créer différents variants et d'optimiser leur sensibilité au cuivre et leur rôle de biocapteur. Ils ont ainsi mis au point des cellules capables de détecter le cuivre biodisponible à une concentration inférieure limite de 10 nM, dans une gamme linéaire allant de  $10^{-3}$  à  $10^{-8}$  M. Ces données surpassent toutes celles obtenues par les biocapteurs actuels. Ce biocapteur a également été testé avec succès sur des échantillons « réels » (compléments alimentaires, engrais) dont les concentrations en cuivre détectées correspondent tout à fait avec celles annoncées par les fabricants. Simple, robuste et facile à mettre en œuvre, ce biocapteur pourrait bien devenir un nouvel outil précieux pour évaluer la concentration de cuivre présent dans nos rivières.

• Source : CNRS, 06/09/2022.

Réf. : B. Zunar, C. Mosrin, H. Bénédetti, B. Vallée, Re-engineering of CUP1 promoter and cup2/ace1 transactivator to convert *Saccharomyces cerevisiae* into a whole-cell eukaryotic bio-sensor capable of detecting 10 nM of bioavailable copper, *Biosensors and Bioelectronics*, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114502>

## À l'écoute des réactions chimiques pour mieux les comprendre

Le broyage à billes connaît un développement considérable dans les laboratoires, mais également dans des processus industriels car il permet de se dispenser complètement, ou presque, de l'utilisation de solvant. Pour provoquer la rencontre des différents réactifs solides en l'absence ou la quasi-absence de liquide, ces derniers sont placés dans des réacteurs contenant des billes et agités vigoureusement pour mettre en mouvement les billes à l'intérieur des réacteurs afin de mélanger et faire réagir les réactifs.

Malgré l'utilisation croissante de ces méthodes de mécano-chimie, peu d'informations sont connues sur les

mécanismes réactionnels mis en jeu lors de ces synthèses à l'état solide. En effet, le suivi d'une réaction chimique est généralement facilité par des changements visuels (dégagements de fumée, changements de couleur) impossibles à détecter dans ce cas puisque les réactions se déroulent principalement dans des réacteurs en acier, clos et opaques.

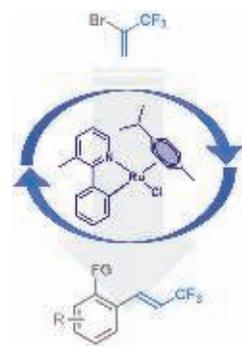
En s'appuyant sur des méthodes analytiques existantes de suivi *in situ/operando*, des scientifiques de l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier (CNRS/Université de Montpellier/ENSCM) et de l'Institut des biomolécules Max Mousseron (CNRS/Université de Montpellier/ENSCM) proposent une méthode de suivi réactionnel originale reposant sur l'analyse de l'évolution du son lors du broyage à billes. En effet, ces réacteurs produisent des sons très particuliers et distincts intimement liés aux transformations (physico)chimiques qui s'y produisent lors du processus de broyage. Les analyses acoustiques ont révélé qu'il pouvait y avoir un lien étroit entre le mouvement des billes dans le réacteur lors de l'agitation, le changement de température et, dans certains cas, la présence d'intermédiaires réactionnels jusqu'alors jamais observés.

Cette méthode, adaptable *a priori* à tout type de réacteur opaque en acier, pourrait donc fournir des informations impossibles à obtenir par ailleurs sur l'évolution des conditions réactionnelles (tel le mouvement des billes), les propriétés physico-chimiques du milieu réactionnel et plus généralement la cinétique chimique des synthèses en mécanochemie.

• Source : CNRS, 23/08/2022.

Réf. : C. Leroy, S. Mitteleite, G. Félix, N. Fabregue, J. Špačková, P. Gaveau, T.-X. Métro, D. Laurencin, *Operando acoustic analysis: a valuable method for investigating reaction mechanisms in mechanochemistry*, *Chemical Science*, 2022, <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2022/SC/d2sc01496c>

## Vers la synthèse durable et efficace de molécules fluorées à haute valeur ajoutée



© Tatiana Besset

Les caractéristiques uniques de l'atome de fluor – sa très petite taille combinée à une des plus fortes électronégativités – permettent de moduler de nombreuses propriétés comme la stabilité métabolique ou la lipophilie des molécules organiques qui le contiennent. Pour ne citer qu'un exemple, les molécules trifluorométhylées qui contiennent un groupement  $\text{CF}_3$ , entrent dans la composition de l'antidépresseur

le plus prescrit au monde avec des ventes annuelles qui se chiffrent en milliards de dollars. Les méthodes existantes de synthèse de ces molécules fluorées nécessitent de partir d'une molécule de base, appelée substrat, qui doit être fonctionnalisée au préalable pour ensuite pouvoir la modifier et obtenir un composé comportant le groupement fonctionnel  $\text{CF}_3$  souhaité. Ces procédés nécessitent souvent plusieurs étapes et/ou des réactifs coûteux. Pas étonnant que l'industrie chimique cherche constamment de nouvelles méthodes efficaces, pratiques et sélectives comme alternatives durables aux voies existantes pour introduire ces groupements fluorés sur des briques moléculaires de base.

Une équipe du Laboratoire Chimie organique bioorganique : réactivité et analyse (COBRA, CNRS/INSA Rouen/Université de Rouen Normandie) s'est intéressée à une voie alternative qui partirait d'une molécule de base peu coûteuse et largement

abondante car elle-même déchet d'une autre réaction de chimie organique : le 2-bromo-3,3,3-trifluoropropène (BTP). De ce déchet de l'industrie, ils ont pu générer *in situ* le partenaire de réaction clé à partir duquel les produits fluorés recherchés, les  $\beta$ -trifluorométhylstyrènes, ont pu être obtenus par activation de liaisons C-H catalysée au ruthénium. Ce processus s'est avéré robuste, tolérant à l'air et à l'humidité ainsi qu'à la présence d'autres groupements fonctionnels sur les molécules présentes durant la réaction. Des études mécanistiques poussées associées à des calculs théoriques par DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) leur ont par ailleurs permis de mettre directement en évidence la réactivité unique d'un complexe intermédiaire de ruthénium cyclométallé (cycle de carbone où le ruthénium remplace un atome de carbone).

Cette nouvelle preuve de l'efficacité de ces métallacycles comme espèce catalytiquement active dans des processus d'activation de liaisons C-H vient confirmer leur potentiel catalytique récemment mis en avant par d'autres groupes.

• Source : CNRS, 06/09/2022.

Réf. : M. Vuagnat, V. Tognetti, P. Jubault, T. Besset, Ru(II)-catalyzed hydroarylation of *in situ* generated 3,3,3-trifluoro-1-propyne by C-H bond activation: a facile and practical access to  $\beta$ -trifluoromethylstyrenes, *Chemistry A European Journal*, 2022, DOI: 10.1002/chem.202201928

## Industrie

### Le projet Northern Lights : une étape majeure dans la décarbonation de l'industrie en Europe

TotalEnergies a annoncé la signature d'un accord commercial entre Northern Lights et Yara pour le transport et la séquestration du  $\text{CO}_2$  capté sur le site de Yara Sluiskil, une usine d'ammoniac et d'engrais située aux Pays-Bas.

À partir de début 2025, 800 000 tonnes de  $\text{CO}_2$  par an seront captées, comprimées et liquéfiées aux Pays-Bas, puis acheminées jusqu'au site de Northern Lights, afin d'y être définitivement séquestrées dans des couches géologiques enfouies à environ 2 600 m sous les fonds marins, au large d'Øygarden, en mer du Nord norvégienne. Cet accord, le tout premier au monde de ce type, marque une étape majeure de la décarbonation de l'industrie lourde en Europe, ouvrant la voie aux services transfrontaliers de transport et de stockage du  $\text{CO}_2$ . Il établit une référence pour les industriels européens souhaitant recourir, dans le cadre de leur stratégie de décarbonation, aux solutions du projet Northern Lights.

Northern Lights, premier projet de création d'une chaîne de valeur transfrontalière, est conçu pour offrir aux industriels européens la possibilité de séquestrer leurs émissions de  $\text{CO}_2$  en toute sécurité et de manière permanente sous terre. Les installations de la première phase du projet doivent être opérationnelles en 2024 et permettront de stocker jusqu'à 1,5 million de tonnes de  $\text{CO}_2$  par an. Plusieurs secteurs industriels témoignant d'un intérêt croissant pour ces services, des capacités supplémentaires seront développées afin d'accompagner la hausse de la demande, jusqu'à 5 millions de tonnes par an. Northern Lights est détenu à parts égales par TotalEnergies, Equinor et Shell.

TotalEnergies a pour objectif de développer une capacité de plus de 10 millions de tonnes par an de stockage de  $\text{CO}_2$  d'ici 2030, incluant le stockage pour ses propres installations ainsi que l'offre de stockage pour ses clients, en ligne avec ses ambitions d'atteindre la neutralité carbone d'ici 2050.

• Source : TotalEnergies, 29/08/2022.

## Merck poursuit son développement en France



© Merck.

Avec plus de 2 100 collaborateurs et une production de plus de 10 000 références, le site alsacien de Molsheim est le troisième site le plus important au monde pour les activités Life Science de Merck. Ce site, qui célèbre cette année ses 50 ans, approvisionne le marché mondial, exportant plus de 85 % de sa production. Il héberge trois unités de production : la première regroupe des produits utilisés pour du contrôle microbiologique dans le milieu pharmaceutique et agroalimentaire ; la seconde produit des équipements de purification d'eau permettant de produire de l'eau pure et ultra pure à l'usage des laboratoires ; et la troisième est une activité de conception et fabrication d'équipements pour les industries pharmaceutiques et de biotechnologie.

Après l'annonce en mars 2021 d'un investissement de 25 millions € (M€) incluant la création de 350 emplois sur le site de production de Molsheim, Merck a annoncé son intention de concrétiser la phase 3 du projet Mobius® par un investissement complémentaire de 130 M€ qui conduira au recrutement de 800 nouveaux collaborateurs d'ici à 2028.

Ce site, qui fournit une large gamme de produits essentiels aux clients développant des thérapies vitales (anticorps monoclonaux, vaccins), développe ses activités par la création d'une nouvelle unité de production d'assemblages dans la continuité des deux premières phases amorcées au printemps 2021. L'utilisation de systèmes à usage unique pour les procédés stériles ou de biotechnologie présente de nombreux avantages en lieu et place des traditionnelles infrastructures en acier inoxydable : développement des capacités de production en moins de temps et à moindre coût, diminution des temps de nettoyage et de stérilisation mais aussi des consommations en eau et énergies associées, élimination des étapes de

validations de nettoyage particulièrement complexes pour les produits issus de biotechnologies... Cette expansion entraînera la mise en service de 3 500m<sup>2</sup> de salles blanches ISO7. Il s'agira de constructions neuves avec des bâtiments à haute performance environnementale.

Les nouvelles installations monteront graduellement en puissance jusqu'à l'horizon 2028. Au total, douze lignes d'assemblage et trois lignes de fabrication de poches automatisées sont prévues pour produire quatre gammes de produits, et couvrir ainsi la quasi-totalité du marché européen. Ces produits à usage unique répondent aux besoins croissants des industries pharmaceutiques dans le développement, la préparation et la fabrication de produits pharmaceutiques jusqu'à l'étape finale de conditionnement.

Récemment, le secteur Life Science de Merck a aussi annoncé des extensions en Allemagne, Irlande, Suisse, en Chine et aux États-Unis. Ces extensions font partie d'un ambitieux programme visant à étendre les capacités industrielles de l'activité Life Science du groupe afin de répondre à la demande mondiale croissante en médicaments vitaux\*.

\* Source : Merck, 08/09/2022.

\* Merck, qui opère dans les domaines de la santé, des sciences de la vie et de l'électronique et emploie 60 000 salariés, a réalisé en 2021 un chiffre d'affaires de 19,7 milliards € dans 66 pays.

## Lactips entre dans une nouvelle ère industrielle

Lactips fabrique un polymère naturel biodégradable, aux propriétés techniques multiples et performantes. Répondant aux enjeux de développement durable dans le secteur du packaging et adaptés aux besoins des industriels, les granulés Care-Tips de Lactips sont utilisés pour la fabrication de solutions 100 % naturelles hydrosolubles et biodégradables dans différents milieux. Ce nouveau matériau possède des propriétés barrières aux gaz, graisses et huiles minérales qui le rendent compatible au contact alimentaire.

L'entreprise a inauguré en septembre dernier sa première unité industrielle de 4 200 m<sup>2</sup> à Saint-Paul-en-Jarez dans la Loire, redonnant vie à un ancien site industriel (France Crème) fermé depuis 2018. Le site, qui s'étend sur 12 000 m<sup>2</sup>, accueille une unité de production et un centre de recherche (3 200 m<sup>2</sup>). La nouvelle usine offre une capacité actuelle de production de 1 500 tonnes par an de granulés avec l'ambition d'atteindre à terme 10 000 tonnes par an. Le site pourra accueillir progressivement six lignes de production et répondre aux normes spécifiques de l'industrie agro-alimentaire. Lactips recrutera prochainement en production une dizaine de nouveaux collaborateurs (conducteurs de ligne, techniciens, opérateurs, issus du domaine de la plasturgie et de l'agro-alimentaire).

Créée en 2014 par Marie-Hélène Gramatikoff, plasturgiste et spécialiste en stratégie d'entreprise, et Frédéric Prochazka, enseignant-chercheur à l'Université de Saint-Etienne\*, Lactips rassemble aujourd'hui plus de 50 collaborateurs. Membre du Global Compact des Nations unies, elle fait partie des vingt pépites du programme French Tech Green20, est labellisée GreenTech Innovation et figure parmi les premières sociétés à avoir reçu le label « 1000 Efficient Solutions » de la Fondation Solar Impulse.

Start-up à ses débuts, pionnière dans la transition écologique des plastiques, Lactips est dorénavant une PME industrielle à forte croissance, reconnue sur le marché.

\* Source : Lactips, 12/09/2022.

\* Voir dans le numéro consacré aux start-up de la chimie : G. Assezat, F. Prochazka, Lactips - Un matériau thermoplastique à base de protéine de lait, *L'Act. Chim.*, 2019, 438-439, p. 62-66.