

en œuvre pour soigner certains troubles neurologiques ou mentaux.

La route est encore longue entre la recherche fondamentale et les applications cliniques. Chacune des nouvelles idées pour réaliser des mesures à grande échelle et manipuler l'activité neuronale devra être testée sur les drosophiles, les nématodes et les rongeurs, avant de passer à l'être humain. Grâce à d'intenses efforts, les chercheurs pourront, d'ici cinq ans peut-être, visualiser et contrôler par des moyens optiques une bonne partie des quelque 100 000 neurones du cerveau d'une drosophile.

La technologie permettant d'enregistrer et de moduler l'activité neuronale d'une souris éveillée pourrait ne pas être disponible avant dix ans. Certaines techniques, telle l'utilisation d'électrodes fines pour corriger des dysfonctionnements dans les circuits neuronaux de patients déprimés ou épileptiques, pourraient intégrer la pratique médicale au cours des prochaines années, tandis que pour d'autres, il faudra une décennie ou plus.

À mesure du progrès des nanotechnologies, les chercheurs devront améliorer la gestion et le partage d'énormes masses de données. L'imagerie de l'activité de tous les neurones du cortex d'une souris engendrerait quelque 300 téraoctets de données compressées par heure. Ce n'est pas insurmontable. De grandes structures de recherche, analogues aux observatoires astronomiques, aux centres de génomique et aux accélérateurs de particules, pourraient acquérir, intégrer et distribuer ces flux de données numériques. Tout comme le Projet du génome humain a donné naissance au domaine de la bio-informatique pour faire face aux données du séquençage, les neurosciences computationnelles pourraient décoder les fonctionnements de systèmes nerveux entiers.

La capacité d'analyser des masses gigantesques de données préparerait le terrain à de nouvelles théories sur la façon dont la cacophonie apparente des activations neuronales se traduit par des perceptions, de l'apprentissage et de la mémorisation. Cela aiderait aussi à confirmer ou écarter des théories qui n'ont pas pu être testées auparavant. D'après l'une des théories avancées, les nombreux neurones qui participent à l'activité d'un circuit développent au fil du temps des séquences particulières d'activation, nommées attracteurs, qui seraient la base d'états cérébraux

émergents – une pensée, un souvenir ou une décision.

Une meilleure compréhension des circuits neuronaux permettrait d'améliorer le diagnostic de troubles tels que la maladie d'Alzheimer et l'autisme, et de mieux connaître leurs causes. Cela aura sans doute des conséquences économiques positives sur la médecine et les biotechnologies. Comme pour le projet du génome humain, des questions éthiques et juridiques se poseront, en particulier si ces recherches conduisent à la possibilité de discerner ou de modifier les états mentaux – ce qui exigera de recueillir le consentement des patients et de respecter leur vie privée.

Pour que les diverses initiatives concernant le cerveau aboutissent, les scientifiques et leurs commanditaires doivent cependant rester centrés sur l'objectif de l'imagerie et de la manipulation de circuits neuronaux. L'idée de l'initiative BRAIN est née d'un article publié dans la revue *Neuron* en juin 2012, dans lequel, avec nos collègues, nous suggérions une collaboration durable entre physiciens, chimistes, nanoscientifiques, biologistes moléculaires et neuroscientifiques pour développer une « carte de l'activité cérébrale » issue de nouvelles techniques permettant de mesurer et contrôler l'activité de circuits cérébraux entiers.

À mesure de l'avancée du projet BRAIN, il convient de garder le cap initial, à savoir le développement d'outils. Les recherches sur le cerveau constituent un domaine très vaste et l'initiative BRAIN pourrait facilement se transformer en une liste de souhaits hétéroclites visant à satisfaire les intérêts particuliers des nombreuses sous-disciplines des neurosciences. Elle pourrait ainsi se réduire à un simple financement supplémentaire de ce domaine. Dans ce cas, les progrès se feraient au hasard et des défis techniques majeurs pourraient ne jamais être relevés.

La mise au point d'instruments visualisant l'activité électrique de millions de neurones de régions cérébrales entières ne pourra se faire qu'au prix d'un effort soutenu d'une vaste équipe pluridisciplinaire de chercheurs. Les techniques ainsi développées pourront alors être mises au service de la communauté des neurosciences, de la même façon que le sont les observatoires pour les astronomes.

Nous sommes convaincus que sans ces nouveaux outils, la science du cerveau ne pourra guère progresser. ■

L'imagerie de l'activité de tous les neurones du cortex d'une souris engendrerait quelque 300 téraoctets de données compressées par heure.

■ BIBLIOGRAPHIE

T. R. Insel *et al.*, **The NIH BRAIN initiative**, *Science*, vol. 340, pp. 687-688, 2013.

A. P. Alivasatos *et al.*, **Nanotools for neuroscience and brain activity mapping**, *ACS Nano*, vol. 7(3), pp. 1850-1866, 2013.

M. B. Ahrens *et al.*, **Whole-brain functional imaging at cellular resolution using light-sheet microscopy**, *Nature Methods*, vol. 10, pp. 413-420, 2013.

A. P. Alivasatos *et al.*, **The brain activity map project and the challenge of functional connectomics**, *Neuron*, vol. 74(6), pp. 970-974, 2012.

LA REVUE **GRADHIVA** ★

EN VENTE EN LIBRAIRIE LE 24/09/14
ET EN LIGNE SUR <http://www.librairie-epona.fr/revues/gradhiva.html>

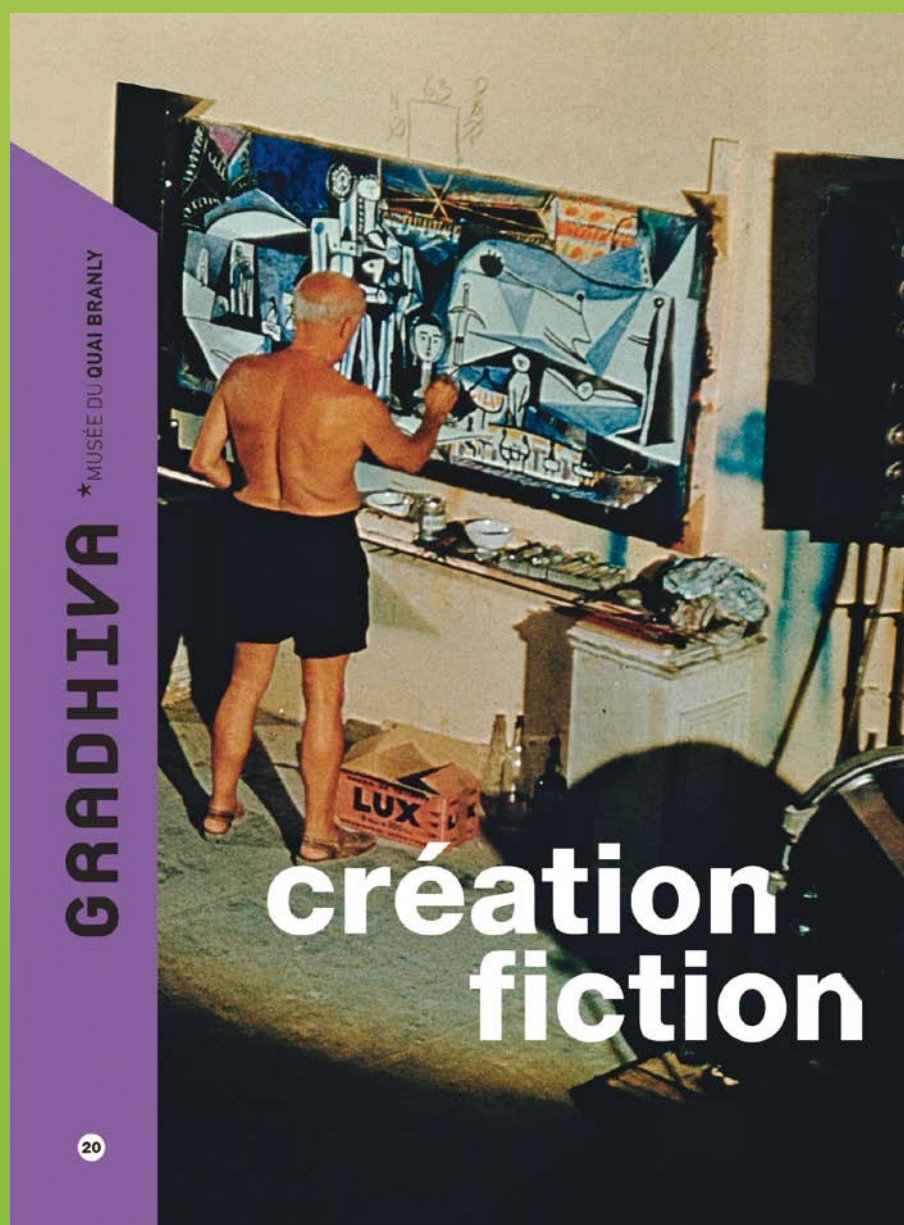
**création
fiction**

Coordonné par Daniel Fabre

Ce numéro de Gradhiva traite du rapport complexe entre création et fiction. Il vise à éclairer le processus créateur en s'interrogeant sur la diversité des modalités par lesquelles les créateurs l'envisagent pour eux-mêmes et sur sa mise en abyme par d'autres artistes, plasticiens, écrivains ou cinéastes. Les articles réunis dans ce dossier explorent comment création et fiction s'entrelacent : par inclusion lorsque l'œuvre elle-même expose la fiction de sa propre création (Francis Ponge dans la *Fabrique du Pré*), par débordement lorsque processus créateur et œuvre deviennent indissociables d'une forme de vie (Marcel Proust ou Pier Paolo Pasolini) sans oublier par intromission du pouvoir (telle l'apparition au XVII^e siècle, de nouvelles figures de poètes, enfants ou artisans louant la grandeur du souverain). On y découvre également comment création et fiction se réverbèrent : dans la mise en scène de l'artiste au travail (*Le mystère Picasso* de Georges-Henri Clouzot) ; dans la restitution au cinéma d'une passion créatrice (*Séraphine* de Martin Provost) ; par le dialogue, sur la création d'une œuvre particulière (les romans de Philippe Dagen sur

des artistes) ou encore à travers l'exploration littéraire d'œuvres plastiques (Pierre Michon). Ce volume offre un éventail d'études qui engage l'anthropologie des processus créateurs sur de nouvelles voies.

Retrouvez tous les numéros de GRADHIVA sur www.quaibranly.fr/gradhiva



★ MUSÉE DU QUAI BRANLY

GRADHIVA

20

**création
fiction**

La ruée vers le nano-or

Delphine Schaming, Olivier Pluchery et Hynd Remita

Quand l'or prend la forme de particules nanométriques, ses propriétés physico-chimiques et sa couleur changent. Ces nanoparticules sont promises à de nombreuses applications, notamment dans le traitement des cancers.

Électronique moléculaire, optique, traitements anticancéreux, vêtements de haute technologie, pots catalytiques... Il suffit de faire une recherche « nanoparticules d'or » sur Internet pour comprendre que de minuscules particules d'or sont de plus en plus employées dans divers domaines technologiques et qu'elles pourraient un jour changer notre vie.

Il s'agit de nanoparticules, c'est-à-dire des particules d'or d'échelle nanométrique. Le nanomètre, rappelons-le, est le milliardième de mètre (10^{-9} mètre). En pratique, on a pris l'habitude de qualifier de nano-objet tout objet de dimension inférieure à 100 nanomètres, et l'on nomme or colloïdal une suspension de nanoparticules d'or dans un liquide.

Pourquoi ces nanoparticules d'or ou l'or colloïdal sont-ils intéressants ? Cela tient à leurs propriétés optiques, physiques et chimiques. À l'échelle nanométrique, qui est l'échelle immédiatement supérieure à celle des interactions moléculaires, ces propriétés diffèrent de celles de l'or plus massif. De plus, la petite taille des particules permet de les introduire dans la matière ou un

organisme afin d'exploiter ces propriétés. Nous allons expliquer ici les particularités que présentent les « nanopépites » d'or, puis nous détaillerons quelques-unes de leurs plus prometteuses applications.

Des propriétés optiques particulières

L'humanité exploite les propriétés particulières de l'or depuis la plus haute antiquité. Comme ce métal jaune ne s'oxyde pas, il est depuis toujours une matière précieuse, pour les joailliers notamment. Chose surprenante, l'or nanométrique aussi est exploité depuis longtemps. Ainsi, une coupe romaine en verre opacifié datant du IV^e siècle de notre ère, la coupe de Lycurgue, constitue l'exemple ancien d'emploi de nanoparticules d'or le plus célèbre. Conservée au *British Museum*, à Londres, cette coupe est bichromatique, c'est-à-dire qu'elle change de couleur selon son éclairage. Ainsi, elle apparaît rouge translucide lorsqu'elle est éclairée de l'intérieur, alors qu'elle est vert opaque lorsqu'elle est éclairée de l'extérieur (voir l'encadré page 35).

Ce changement de couleur découle des propriétés optiques particulières qu'acquiert un objet métallique de taille très inférieure à la longueur d'onde de la lumière. Voyons pourquoi.

Rappelons qu'une onde lumineuse est une onde électromagnétique, constituée d'un champ électrique et d'un champ magnétique oscillants se propageant de concert. Les directions de ces deux champs s'inversent toutes les demi-longueurs d'onde. Les longueurs d'onde de la lumière visible s'échelonnent entre 400 et 800 nanomètres, cela signifie que la direction du champ électrique de l'onde lumineuse s'inverse au bout d'une distance comprise entre 200 et 400 nanomètres.

Tous les électrons libres d'une nanoparticule métallique éclairée par de la lumière visible subissent donc à chaque instant pratiquement le même champ électrique, puisque la particule mesure une centaine de nanomètres au plus. Ces électrons de conduction se mettent donc à osciller en phase avec le champ électrique de l'onde lumineuse (voir la figure 1), c'est-à-dire à son rythme, qui



est de l'ordre de 10^{15} hertz. Ils ne sont limités dans leurs mouvements que par les bords de la nanoparticule.

Comme tout système oscillant, cet ensemble d'électrons a une fréquence de résonance : la fréquence dite de résonance plasmon. Quand la fréquence lumineuse lui est égale, l'entrée en résonance du système constitué par les électrons de surface oscillants se traduit par une forte absorption de l'onde lumineuse incidente.

La fréquence de résonance dépend de la nature métallique de la nanoparticule, de sa forme et de sa taille. Dans le cas de nanoparticules d'or sphériques en suspension dans de l'eau, la résonance se produit pour des longueurs d'onde voisines de 520 nanomètres (ce qui correspond à $0,6 \times 10^{15}$ hertz), soit du vert. La couleur observée étant complémentaire de la couleur absorbée, les nanoparticules apparaissent rouges.

Pour la même raison, les nanoparticules d'argent sphériques apparaissent jaunes (avec une longueur d'onde de résonance plasmon vers 400 nanomètres), tandis que les nanoparticules d'or non sphériques, par exemple en forme de bâtonnets, peuvent

suivant leurs formes et leurs dimensions revêtir toute une gamme de couleurs.

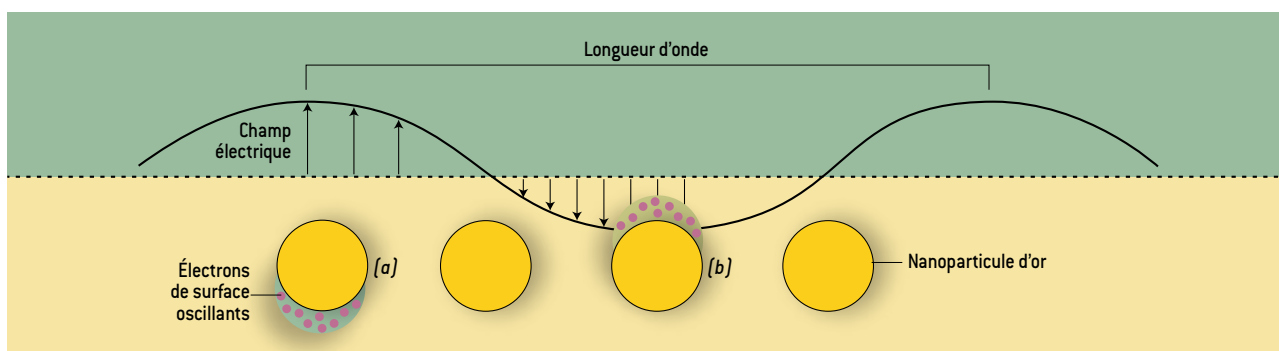
Dans le cas de nanoparticules d'une centaine de nanomètres, la diffusion de la lumière n'est plus négligeable devant son absorption. C'est pourquoi la coupe de Lycurgue apparaît différente suivant qu'elle est éclairée de l'intérieur (l'absorption domine) ou de l'extérieur (la diffusion domine).

Outre ces propriétés optiques, les nanoparticules d'or ont aussi un grand intérêt pour la chimie : elles catalysent de nombreuses réactions, c'est-à-dire qu'elles les facilitent ou les accélèrent. Les catalyseurs sont très utilisés dans l'industrie. Comme le catalyseur est régénéré au cours de la réaction, il peut resservir des centaines de fois, et agit en faible quantité (un atout dans le cas de l'or!).

Dans la majorité des cas, les catalyseurs sont solides et les réactions chimiques ont lieu à leur surface. On parle alors de catalyse hétérogène car les réactifs sont dans une phase liquide ou gazeuse. La catalyse est d'autant plus efficace que la surface de réaction est grande. Ainsi, pour limiter la quantité de matériau catalyseur à utiliser

L'ESSENTIEL

- L'or est inerte à l'état massif, mais pas à l'état de particules de taille nanométrique.
- Sous cette forme, l'or a des propriétés physiques et catalytiques intéressantes.
- Faciles à introduire dans un organisme, les nanoparticules d'or pourraient améliorer les traitements contre les cancers.
- Elles peuvent aussi dépolluer des gaz, servir à détecter des molécules ou des bactéries, etc.
- Leurs premières applications concrètes apparaissent.



1. UNE ONDE LUMINEUSE est formée d'un champ magnétique et d'un champ électrique qui se propagent dans l'espace en oscillant. Comme tout champ électrique, celui d'une onde lumineuse repousse les charges électriques négatives quand il est positif [a], par exemple

celles des électrons, ou les attire quand il est négatif [b]. À la surface de nanoparticules métalliques éclairées par une onde lumineuse, les électrons oscillent au même rythme que le champ électrique associé à la lumière.

et le coût, il faut choisir un matériau de façon à ce qu'il ait une surface spécifique (surface par unité de volume) très élevée. Comme le rapport surface/volume d'un objet est inversement proportionnel à sa taille, les matériaux catalytiques mis sous la forme de nanoparticules ont une très grande surface spécifique, ce qui augmente beaucoup leur efficacité.

Un autre effet géométrique intervient. Dans la masse du matériau, chaque atome d'or a 12 voisins immédiats; on dit que le nombre de coordination est 12, nombre qui est déterminé par la structure cristalline. En surface, en revanche, les atomes ont moins de voisins: sur un cube par exemple, ceux des faces n'en ont que 9, ceux des arêtes seulement 7 et les atomes situés sur un coin n'en ont que 6.

Plus une particule est petite, plus la proportion des atomes de surface augmente par rapport à celle des atomes de volume; il y aussi augmentation de la proportion des sites de basse coordination (coins, arêtes). Or ces sites de basse coordination présentent, en général, une réactivité plus élevée que les sites sur les plans, en raison de la propension des atomes à combler le manque de liaisons.

Ces effets géométriques expliquent en partie pourquoi les nanoparticules d'or ont un plus grand pouvoir catalytique que l'or massif. Mais un autre facteur joue aussi dans cette différence de réactivité. Il s'agit d'un effet relativiste (s'expliquant à l'aide de la théorie de la relativité restreinte d'Einstein) qui se traduit par une contraction de certaines couches électroniques, ou « orbitales », de l'atome. Or les principales propriétés physico-chimiques d'un élément sont données par la structure de ses orbitales les plus

externes. L'organisation périodique des orbitales est à l'origine de la répartition des éléments dans le tableau de Mendeleïev. Les éléments d'une même colonne ont des propriétés similaires. Mais cette règle n'est plus tout à fait respectée pour les éléments lourds, du fait des effets relativistes.

Pour décrire les orbitales, il faut utiliser des calculs quantiques relativistes. Et les effets relativistes sont particulièrement importants pour l'or. De quoi s'agit-il précisément? L'or est un gros atome. Il est constitué d'un noyau de 79 protons et 118 neutrons, et de 79 électrons. Le nombre important de protons oblige les électrons à se déplacer à

Les effets géométriques expliquent en partie pourquoi les particules d'or ont un plus grand pouvoir catalytique que l'or massif.

des vitesses proches de celle de la lumière. L'effet relativiste de « contraction des longueurs » tend alors à réduire la taille des orbitales atomiques. Les calculs des orbitales de valence – auxquelles est due la réactivité d'un atome – de l'or montrent que cet effet relativiste est très fort pour l'orbitale 6s, la plus externe. *A priori*, l'électron évoluant sur une orbitale 6s est le plus externe du nuage électronique de l'atome d'or; mais du fait que cette orbitale est sphérique, il a une probabilité importante de se trouver près du noyau, où les effets de contraction relativiste sont importants. Si l'on compare avec les électrons de l'orbitale 5d, qui forme des lobes avec une probabilité de présence nulle près du noyau, les effets de contraction relativiste de l'orbitale sont moindres et

peuvent être perçus comme une dilatation, un effet dit indirect (voir la figure 2).

On montre que l'un des effets de la contraction de l'orbitale 6s est de rendre l'or plus électronégatif, c'est-à-dire davantage apte à attirer des électrons. Elle rend même l'or plus électronégatif que l'oxygène. C'est pourquoi l'or ne forme pas de molécules d'oxyde avec l'oxygène, car elles seraient instables.

Cependant, quand l'or est sous forme macroscopique, les orbitales externes de chacun des atomes fusionnent pour former un ensemble nommé « bande de conduction », qui fait de ce métal l'excellent conducteur électrique que l'on sait. Ce comportement collectif des atomes d'or domine sur leur comportement individuel, y compris chez les atomes situés en surface. La raison pour laquelle les nanoparticules d'or sont plus réactives que l'or macroscopique est là.

C'est en 1987 que l'équipe de Masatake Haruta, de l'Université métropolitaine de Tokyo, a révélé le pouvoir catalytique de l'or nanométrique, après avoir synthétisé sur des supports de dioxyde de titane (TiO_2) des particules d'or assez petites. Les chercheurs ont constaté que des nanoparticules de moins de cinq nanomètres de diamètre peuvent catalyser efficacement à température ambiante la réaction d'oxydation du très toxique monoxyde de carbone (CO) en dioxyde de carbone (CO_2). L'efficacité de cette catalyse ne dépend pas seulement de la taille des particules, mais aussi du support sur lequel elles sont synthétisées. Dans la réaction en question, les meilleurs supports sont du dioxyde de titane ou de l'oxyde de fer, Fe_2O_3 .

La découverte de cette catalyse est prometteuse pour se débarrasser du gaz toxique qu'est le monoxyde de carbone à température ambiante dans les pots catalytiques des voitures. Aujourd'hui, ces pots catalytiques fonctionnent grâce à des nanoparticules de platine, de palladium et de rhodium, déposées sur de la cérine (oxyde de cérium) et de l'alumine (oxyde d'aluminium). Le passage des gaz d'échappement dans le pot permet d'oxyder le monoxyde de carbone, de réduire les oxydes d'azote (NO_x) et de brûler les hydrocarbures (non totalement brûlés lors de la combustion de l'essence). Cependant, les nanoparticules de platine servant à l'oxydation du monoxyde de carbone ne sont efficaces qu'à plus de 300 °C; de ce fait, tant que le moteur est encore froid, les voitures polluent beaucoup...

Dans l'industrie automobile, le pas vers les nanoparticules d'or n'a pas encore été franchi. Il l'a été en revanche par un laboratoire taïwanais, qui a mis sur le marché des masques respiratoires à base de nanoparticules d'or pour protéger les pompiers contre les intoxications au monoxyde de carbone.

Des masques pour protéger les pompiers

Il l'a aussi été dans l'industrie chimique, des nanoparticules d'or étant aujourd'hui employées pour catalyser de nombreuses réactions de chimie organique.

Les nanoparticules d'or pourraient aussi améliorer l'efficacité de la radiothérapie des tumeurs cancéreuses. Cette

méthode consiste à irradier la tumeur avec des rayonnements ionisants très énergétiques (rayons X, rayons γ , protons ou ions carbone accélérés) afin de la détruire. Mais l'irradiation, même appliquée localement, détruit aussi les cellules saines situées à proximité des cellules cancéreuses. Dès 2004, des recherches menées par James Hainfeld, du Laboratoire américain de Brookhaven, et par Henry Smilowitz, de l'Université du Connecticut, ont montré que l'injection intraveineuse de nanoparticules d'or au niveau des cellules tumorales améliore l'efficacité du traitement aux rayons X (voir la figure 3). Récemment, des équipes de recherche à l'Université Paris-Sud ont obtenu des résultats similaires *in vitro* avec des nanoparticules de platine et de gadolinium.

Les nanoparticules d'or dans l'histoire

La coupe de Lycurgue présente un bichromatisme - elle est rouge quand elle est éclairée de l'intérieur (voir l'illustration), verte quand elle est éclairée de l'extérieur. Ce phénomène a été expliqué dans les années 1990, grâce à un examen au microscope et aux rayons X.

On a ainsi mis en évidence des nanoparticules d'un alliage d'or et d'argent de quelques dizaines de nanomètres de diamètre et des traces de cuivre. Leur présence est due à l'utilisation, dans la pâte de verre, de sels métalliques d'ions d'or (Au^{3+}), d'argent (Ag^+) et de cuivre (Cu^{2+}), qui, réduits grâce à la présence probable d'antimoine (qui était utilisé d'abord pour opacifier le verre) dans la pâte de verre, ont précipité et formé de petits agrégats.

Si l'obtention de l'effet bichromatique à l'aide de particules d'or est rare, celle de la couleur rouge rubis grâce à des nanoparticules d'autres métaux est courante. De même, les vitraux rouges et jaunes des églises médiévales étaient en général obtenus grâce à des nanoparticules, de cuivre pour les premiers et d'argent pour les seconds.

Les premiers de ces verres colorés ont été obtenus par

hasard. Une formule précise est décrite au XVII^e siècle par un certain Cassius, dans son traité d'alchimie *De Auro*. Il y écrit notamment qu'il était possible d'obtenir une couleur pourpre à partir d'or métallique dissous dans un premier temps dans de l'eau régale (mélange d'acide nitrique et d'acide chlorhydrique), puis « précipité » dans une solution de chlorure d'étain.

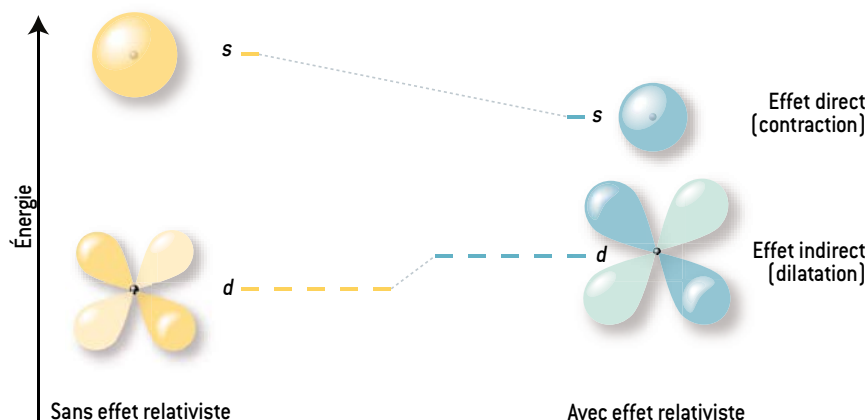
Alors que les maîtres verriers auraient été bien en peine de donner une explication scientifique à l'obtention de cette couleur, nous savons à présent que le mélange d'acide, très corrosif, permet d'oxyder l'or métallique en ions métalliques, et que ces ions sont ensuite réduits par l'étain, ce qui produit des nanoparticules métalliques. De nos jours, on obtient encore des nanoparticules d'or à partir d'ions Au^{3+} réduits en atomes d'or qui s'agrègent en petits amas, même si des méthodes



physiques d'obtention à partir de l'or massif existent aussi.

Dès le XVII^e siècle, la production de verres rouge rubis se fait à grande échelle dans différentes manufactures de verre en Europe, puis la technique se répand à travers le monde avant d'être adaptée à la production d'émail rouge pour la coloration de céramiques. Ainsi, dans la Chine de la dynastie Qing au XVIII^e siècle,

on met à profit le procédé pour colorer la *Famille rose*, un type de porcelaine. À la même époque, la Manufacture royale de Sèvres produit aussi les porcelaines roses de la collection *Rose Pompadour*, tandis que les verriers vénitiens en font parfois usage. Aujourd'hui encore, la cristallerie Baccarat ou certains parfumeurs colorent ainsi certains récipiens.



2. DANS UN ATOME LOURD, LES ÉLECTRONS en orbite près du noyau atteignent des vitesses proches de celles de la lumière. Les effets prévus par la théorie de la relativité ne sont alors plus négligeables. Selon la valeur du moment cinétique associé à l'orbite, cet effet relativiste contracte ou dilate les orbitales électroniques (*ci-dessus visualisées par des lobes*), c'est-à-dire la répartition spatiale de la probabilité de présence de l'électron. La contraction des orbitales notées s, c'est-à-dire de moment cinétique orbital nul, est particulièrement forte. Les orbitales d sont moins contractées, ce qui est perçu comme une dilatation dite indirecte. Ainsi l'écart entre les orbitales s et d passe de 4 électronvolts à 2,4 électronvolts quand on tient compte des effets relativistes.

Pourquoi les nanoparticules ont-elles cet effet ? Lorsqu'ils subissent un rayonnement ionisant, les atomes d'or (ou de platine) émettent certains de leurs électrons internes : c'est l'effet Auger. Or les électrons Auger, eux-mêmes des particules chargées, arrachent à leur tour d'autres électrons appartenant aux atomes voisins dans la nanoparticule. De proche en proche, toute une cascade électronique se forme. Cela entraîne une décomposition de molécules de l'eau environnante en radicaux oxydants OH, qui amplifient les effets du rayonnement ionisant incident.

Il est ainsi possible d'obtenir les effets destructeurs recherchés sur les tissus cancéreux tout en diminuant l'énergie du rayonnement incident, afin de moins toucher les tissus sains voisins. Cette technique conduit donc à une meilleure précision spatiale de l'irradiation destructrice ainsi qu'à un meilleur taux de destruction des cellules cancéreuses.

Toujours dans le domaine de la thérapie anticancéreuse, les nanoparticules d'or pourraient aussi servir à détruire les tumeurs par photothermie. Les cellules humaines ont en effet la propriété de s'auto-détruire spontanément quand elles sont soumises à des températures dépassant de six à huit degrés les 37°C. Les cellules cancéreuses sont encore plus sensibles à une telle hausse de la température. En 2008, Mostapha El-Sayed, de l'Institut Geor-

gia Tech, et Naomi Halas, de l'Université Rice, aux États-Unis, ont positionné près de cellules tumorales des nanoparticules d'or, avant de les faire chauffer à l'aide d'un laser. Ces recherches ont établi qu'un réglage approprié de l'intensité du laser permet de chauffer (et détruire) seulement les cellules tumorales, sans endommager les cellules saines environnantes.

Comment s'opère ce chauffage ? Le laser est choisi pour que l'onde lumineuse absorbée par les nanoparticules d'or ait la fréquence de plasmon. Forcés à osciller par le champ électrique de l'onde lumineuse, les électrons de surface de la particule d'or dissipent, *via* leurs collisions avec les atomes, l'énergie qu'ils reçoivent (effet Joule). La température des nanoparticules augmente et, par conduction, les cellules voisines s'échauffent aussi, ce qui conduit à leur destruction.

Pour que ce principe thérapeutique fonctionne, il est nécessaire que la longueur d'onde d'irradiation se situe à la fois dans la fenêtre spectrale de transparence des tissus biologiques (650 à 900 nanomètres) et dans le domaine des longueurs d'onde de résonance plasmon des nanoparticules utilisées. Avec des nanoparticules d'or de taille et de forme adéquates, on peut obtenir une longueur d'onde de résonance plasmon supérieure à 650 nanomètres, c'est-à-dire dans la fenêtre de transparence. Cette technique de photothermie a été testée sur des souris, où elle s'est révélée efficace (*voir la figure 3*).

Promesses anticancéreuses

L'association possible de nanoparticules d'or aux traitements anticancéreux fait l'objet aujourd'hui de nombreux travaux, avec des résultats toujours plus prometteurs. Des recherches récentes ont notamment porté sur la forme et la taille optimales des nanoparticules, ou sur la possibilité d'améliorer leurs effets thérapeutiques et le ciblage des tumeurs en leur associant des co-agents, par exemple un second métal afin d'obtenir des particules bimétalliques ou en adsorbant des molécules actives à la surface des particules.

Les nanoparticules d'or ou d'un autre élément n'ont pas encore fait leur entrée dans les traitements anticancéreux dispensés à l'hôpital, mais ce moment est proche. Ainsi, l'entreprise française *Nanobiotix* teste chez l'homme une technique à base de nanoparticules d'oxyde d'hafnium,

■ LES AUTEURS

Delphine SCHAMING est chimiste et travaille au Laboratoire ITODYS de l'Université Paris-Diderot.

Olivier PLUCHERY est physicien à l'Institut des nanosciences de Paris.

Hynd REMITA, physico-chimiste au CNRS, travaille au Laboratoire de chimie physique de l'Université Paris-Sud, à Orsay.

■ À ÉCOUTER

Le jeudi 16 octobre 2014, de 14h à 15h, Olivier Pluchery parlera de la recherche sur les nanoparticules d'or dans la partie *Actualités* de l'émission **La marche des sciences** sur France Culture. www.franceculture.com

une substance très peu réactive. Métal de transition sans toxicité connue, l'hafnium, comme l'or, peut servir à déclencher des cascades d'électrons Auger à proximité des cellules cancéreuses. Lorsque la tumeur est retirée par chirurgie, l'emplacement est rempli d'un gel contenant les nanoparticules d'oxyde d'hafnium. Ce gel devrait aider à éliminer les dernières cellules cancéreuses, après l'excision chirurgicale de la tumeur.

Comment guider les nanoparticules

Toutes les méthodes que nous avons évoquées exigent de cibler les cellules cancéreuses, c'est-à-dire de parvenir à placer à leur proximité immédiate des nanoparticules d'or. Pour résoudre ce problème crucial, on habille les nanoparticules de molécules fonctionnelles, par exemple à l'aide de ligands (molécules se liant de façon réversible) soufrés, ayant une bonne affinité pour l'or.

En guise de molécules fonctionnelles, on peut utiliser des récepteurs de l'une des

protéines que surexpriment, par rapport aux cellules saines, les cellules tumorales. La molécule fonctionnelle, attachée à la nanoparticule *via* le ligand, fixera alors la nanoparticule à la surface de la cellule. Nommée vectorisation, cette procédure permet de diriger les nanoparticules spécifiquement vers les cellules malades. Après injection, les nanoparticules s'accumulent à la surface des cellules tumorales, ce qui permet d'y amplifier l'effet de la radiothérapie.

La vectorisation de nanoparticules d'or a également fait l'objet d'essais en chimiothérapie. Faciles à fonctionnaliser, les nanoparticules d'or peuvent en effet être utilisées pour véhiculer des molécules anticancéreuses jusqu'aux tumeurs. En 2009, la société américaine *CytImmune* a ainsi mené un premier essai clinique de l'utilisation de nanoparticules d'or chez des patients souffrant de cancers avancés. Et en 2013, le groupe pharmaceutique britannique *AstraZeneca* s'est allié avec *CytImmune* pour mettre au point une chimiothérapie anticancéreuse utilisant des nanoparticules d'or.

■ BIBLIOGRAPHIE

D. Schaming et H. Remita, *Nanotechnology : From the ancient time to nowadays, Foundations of Chemistry*, à paraître, 2014.

O. Pluchery et M. Carrière, *Nanoparticules d'or, Techniques de l'Ingénieur*, NM 900, 2011.

D. Thompson, *Michael Faraday's recognition of ruby gold: the birth of modern nanotechnology, Gold Bulletin*, vol. 40, pp. 267-269, 2007.

E. Boisselier et D. Astruc, *Gold nanoparticles in nanomedicine : Preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity, Chemical Society Reviews*, vol. 38, pp. 1759-1782, 2009.

france culture

LA MARCHÉ DES SCIENCES

Découvertes, inventions, aventures savantes au fil de l'Histoire

Aurélie Luneau
14h-15h / chaque jeudi

franceculture.fr

en partenariat avec

SCIENCE

© 2014 M6 - Tous droits réservés. Crédits photos : Philippe Bessière, Christophe Gauthier, Agence - A24504 Paris 2013

En 2012, une méthode de curiethérapie à base de nanoparticules d'or a aussi été testée. Imaginée en 1901 par Pierre Curie, la curiethérapie consiste à placer directement une source radioactive à proximité de la tumeur, afin de réaliser une sorte de radiothérapie interne. L'emploi à cet effet de nanoparticules d'or radioactif a été testé par Kattesh Katti, de la Faculté de médecine de l'Université Missouri-Columbia aux États-Unis, et par Marc-André Fortin, du Centre hospitalier universitaire de Québec, pour soigner des cancers de la prostate. L'isotope radioactif de l'or utilisé, ^{198}Au , a une période de demi-vie (durée de réduction par moitié du nombre d'atomes radioactifs) de 2,7 jours, de sorte qu'au bout de quelques semaines, toute la radioactivité a disparu du corps. Déjà testée sur des souris, la méthode va bientôt l'être sur des chiens, le cancer de la prostate des canins étant similaire à celui des humains.

La vectorisation de nanoparticules fonctionnalisées est en outre envisagée dans le domaine du diagnostic médical, par exemple afin de détecter des cellules cancéreuses ou des agents infectieux. Ainsi, on pourrait faire appel à des nanoparticules d'or adéquatement fonctionnalisées pour détecter des bactéries, telles *Mycobacterium tuberculosis* responsable de la tuberculose, ou des virus, tels ceux du sida ou de l'hépatite B.

Un autre domaine d'application des nanoparticules d'or est celui des biocapteurs, pour détecter certaines molécules biologiques par exemple. Dans ce type d'applications, ce sont les propriétés plasmoniques que l'on exploite en général : l'onde plasmonique qui naît à la surface des nanoparticules d'or quand elles sont correctement éclairées dépend en effet de l'environnement. En particulier, l'adsorption de molécules organiques à leur surface modifie la fréquence de résonance plasmon. Le décalage de fréquence correspondant dépend de la nature et de la quantité des molécules adsorbées.

Cette propriété des ondes plasmoniques a été mise à profit de diverses façons. Ainsi, certains tests de grossesse actuellement en vente sont à base de nanoparticules d'or fonctionnalisées avec des anticorps de l'hormone β -hCG, caractéristique de la grossesse. Si cette hormone est présente dans l'urine testée, elle va se fixer aux anticorps greffés aux nanoparticules. Ces

dernières s'agrègent et sont retenues par un filtre qui se colore en rouge.

L'application des nanoparticules d'or en imagerie médicale est aussi à l'étude, car ces nano-objets font un bon agent de contraste en microscopie, en imagerie par rayons X ou encore en imagerie par résonance magnétique (IRM).

Signalons pour terminer que l'or n'est pas le seul élément métallique intéressant sous la forme de nanoparticules. Les particules d'argent font aussi l'objet de nombreuses recherches, notamment pour leurs propriétés antibactériennes.

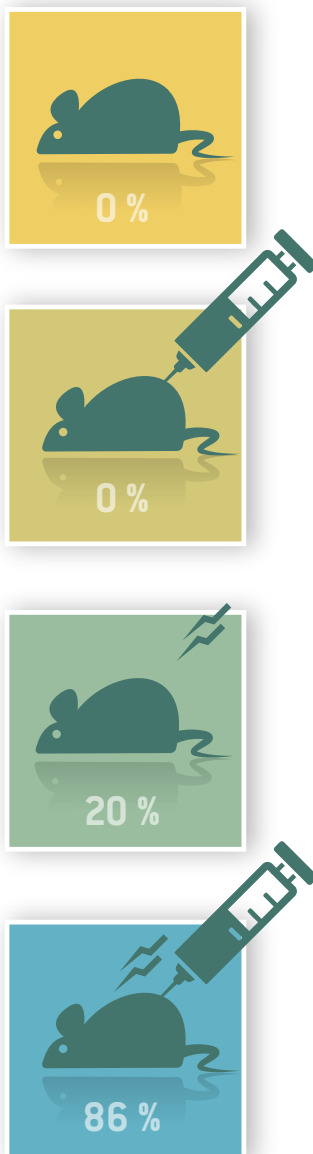
Un essor attendu

Il en est des nanoparticules d'or comme de tant de techniques prometteuses en laboratoire : une fois leur intérêt démontré, il reste à les introduire dans la pratique, qu'elle soit industrielle, médicale, légale, etc. Cela dépend de nombreux facteurs tels que les coûts, les avantages et inconvénients des techniques alternatives, les habitudes professionnelles, etc. C'est pourquoi les applications concrètes, parvenues au stade industriel, des nanoparticules d'or sont encore peu nombreuses.

S'agissant des applications biologiques, l'un des freins est que la toxicité des nanoparticules, tant pour l'environnement que pour l'homme, reste mal connue. On sait que l'or est un élément biocompatible, mais des études sont en cours pour évaluer les risques potentiels de ce métal sous forme de particules nanométriques et les moyens d'y parer.

Les résultats montrent que la toxicité dépend non seulement de la nature chimique des nanoparticules considérées, mais aussi de leur taille, de leur forme et de leur enrobage (les molécules présentes à leur surface), de sorte qu'elles varient d'une application à l'autre. De nouvelles analyses plus approfondies sont en cours, tandis que des progrès sont réalisés dans le contrôle de la forme et la taille des nanoparticules, et par conséquent de leurs propriétés.

Par ailleurs, l'or étant le troisième meilleur des conducteurs métalliques, l'utilisation de ses nanoparticules en microélectronique excite aussi les imaginations, tandis que ses propriétés optiques n'ont sûrement pas été exploitées sous toutes leurs facettes. La ruée vers le nano-or bat son plein dans les laboratoires, mais ne fait que commencer dans l'industrie. ■



3. DES SOURIS atteintes de cancer mammaire ont été traitées par radiothérapie, avec ou sans injection intraveineuse de nanoparticules d'or au préalable. Le taux de survie un an après le traitement des souris ayant bénéficié du double traitement était bien supérieur à celui des autres souris.



FÊTE ^{DE} LA SCIENCE

Retrouvez plus de **3000** animations
partout en France

www.fetedelascience.fr
www.facebook.com/fetedelascience

du vendredi 26 septembre au dimanche 19 octobre 2014



Accès site mobile