

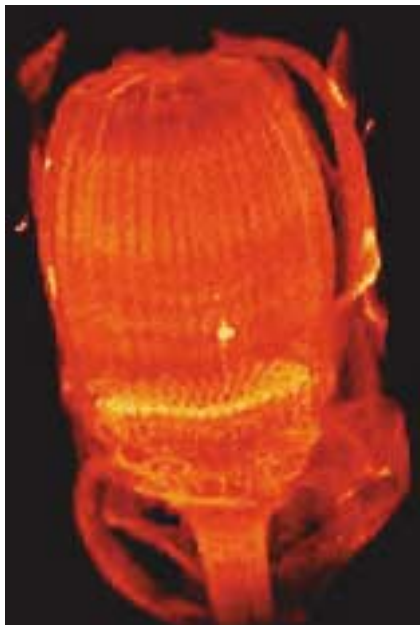
ter les dérives lentes, inévitables, qui nuisent aux mesures, on utilise, pour les solutions, la résonance du deutérium du solvant afin de maintenir les conditions optimales d'observation. Mais comment pallier ces dérives, quand on étudie des solides, qui nécessitent des analyses très longues? Le problème fut résolu à Wissembourg : on introduit dans la sonde de détection, à côté de l'échantillon, une petite ampoule qui contient le deutérium sur lequel on peut caler l'électronique : un œuf de Colomb moderne, employé aujourd'hui sur les appareils fabriqués en série.

Ce type de travail est exemplaire : les chercheurs de Strasbourg se sont spécialisés dans les analyses difficiles, et les ingénieurs de Wissembourg dans la résolution des problèmes techniques dégagés lors de ces recherches. L'Unité mixte est ainsi comme une écurie de *Formule 1* : les chercheurs et les ingénieurs sont comme des pilotes de course, et il est vrai que les spectromètres RMN sont des machines au moins aussi perfectionnées que les bolides à quatre roues.

LA RMN DES NOYAUX EXOTIQUES

Dans cet esprit, l'Unité mixte de Strasbourg s'est surtout intéressée à la RMN multinoyaux. De quoi s'agit-il? On enseigne classiquement la RMN pour l'hydrogène, le carbone, le fluor ou le phosphore, en laissant entendre que d'autres atomes sont accessibles à l'analyse, mais les chercheurs de Strasbourg démontrent quotidiennement que la plupart des éléments de la Classification périodique sont également observables par RMN si l'on dispose d'un matériel et d'une méthodologie appropriés. Les deux exemples suivants montrent comment des applications industrielles surgissent parfois quand les chimistes font des études fondamentales

À l'Institut Le Bel, de Strasbourg, M. Braunstein et ses collègues étudiaient les propriétés catalytiques d'agrégats complexes, contenant du cobalt, du fer ou du ruthénium, liés à une partie organique, c'est-à-dire composée de carbone, d'oxygène, d'hydrogène et de quelques atomes tels que le phosphore. Le Laboratoire mixte pouvait-il les aider, grâce à la RMN multinoyaux, à accéder à des connaissances approfondies sur leurs molécules? Après de longs mois de travail, le Laboratoire mixte parvint à interpréter les spectres de ces agrégats, et les chimistes voulurent remplacer des atomes de phosphore par des atomes d'azote dans la partie organique. Toutefois ils ne parvenaient pas à démon-



2. Image 3D d'une dent-de-lion fermée observée sur un spectromètre Bruker RMN AVANCE 300 WB.

trer que la réaction avait eu lieu. Le Laboratoire mixte proposa alors de faire directement cette expérience dans un spectromètre RMN. On vit alors que des signaux apparaissaient, subsistaient une dizaine de minutes avant de disparaître : c'était la preuve que le composé cherché était formé, mais instable. Utilisant cette information, les chimistes modifièrent leurs méthodes et obtinrent des composés stables. Simultanément l'analyse des spectres du phosphore conduisait à la compréhension d'un certain type de spectres restés inexpliqués.

Toute cette recherche aurait été impossible sans l'utilisation d'ondes radio de fortes puissances (de l'ordre du kilowatt). Naguère ces ondes étaient produites par des amplificateurs à lampes, mais, vu le développement de la RMN du solide, les ingénieurs de Wissembourg ont mis au point des émetteurs transistorisés.

D'autre part, comme la bande de fréquences à couvrir pour observer un noyau était très grande, il fallait employer des impulsions radio très brèves, qui faisaient initialement claquer les bobines d'émission et de réception des ondes radio. Le problème, ramené à Wissembourg, a conduit à la mise au point de sondes adaptées à ces puissances élevées.

Le Laboratoire a également été sollicité pour étudier le fonctionnement des électrodes des batteries au lithium, aujourd'hui présentes dans nombre d'équipements électroniques ou, même, dans les véhicules électriques. La RMN du lithium solide permettrait-elle de com-

prendre le comportement des matériaux des électrodes (du pentaoxyde de vanadium V_2O_5) où vient s'introduire le lithium?

Après un travail de thèse, l'analyse RMN donna un éclairage nouveau à la compréhension de ces phénomènes. Il a été montré que, contrairement à l'analyse aux rayons X sur des cristaux purs, le matériau utilisé était en fait un mélange de plusieurs phases présentant des atomes de lithium dans des sites n'ayant pas les mêmes propriétés.

Cette étude s'est prolongée par l'analyse des électrodes au lithium avec des matériaux magnétiques. L'analyse par RMN de tels matériaux est contre nature, à la température ambiante : ces matériaux contiennent des atomes magnétiques, tel le nickel, où les atomes de lithium interagissent avec les électrons non appariés. Toutefois les expériences à température ambiante ont permis de trouver de trouver le nombre d'atomes de nickel voisins des atomes de cobalt. Il fut notamment montré que le nickel et le cobalt ne sont pas mélangés de façon homogène. Les chimistes ont repris leurs méthodes de fabrication.

Pour toutes ces études, les appareillages sont mis à rude épreuve. Dans certains cas, pour obtenir des signaux mieux identifiables, on fait tourner les échantillons jusqu'à 20 000 tours par seconde : les appareils doivent résister à des forces centrifuges atteignant plusieurs tonnes par centimètre carré, d'où des ruptures accidentelles qu'il faut réparer. Souvent, également, quand les puissances appliquées sont excessives, les sondes fondent. L'assistance des ingénieurs de Wissembourg est indispensable. Et pour certains matériaux semi-conducteurs, tels le tellure de cadmium ou le tellure de zinc, on ignorait comment régler les sondes et adapter la bobine de détection à l'échantillon. Les améliorations des mesures ont suscité de nouveaux progrès et débouché sur des perfectionnements des appareils.

Avec ces instruments sans cesse modifiés, l'équipe alsacienne est à la quête d'un Graal : la RMN de l'or, encore jamais effectuée. Un physicien américain semble avoir obtenu un signal RMN qui correspondrait à des noyaux de ce métal. Il faudra, sans aucun doute, de nombreux aller-retour entre Strasbourg et Wissembourg pour découvrir le signal RMN de l'or. ■



Bulles et neurones

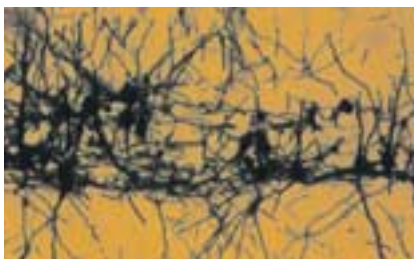
Six laboratoires pour explorer de grands problèmes de chimie, de biologie végétale, de neurobiologie et de thérapie génique.

« On est plus souvent dupe par la défiance que par la confiance », disait le cardinal de Retz. C'est la raison pour laquelle le Groupe Rhône-Poulenc a toujours collaboré avec les laboratoires du CNRS sous la forme de contrats... jusqu'à ce que naisse le cadre d'unité mixte CNRS-entreprises. Le Groupe Rhône-Poulenc fonda alors le Laboratoire de précurseurs organométalliques de matériaux, dirigé par Robert Corriu, puis cinq autres unités mixtes. Dans tous ces laboratoires, la confiance est totale : les chercheurs publient librement parce que la publication de leurs résultats, d'une grande qualité, est aussi une publicité pour le Groupe. Mieux encore, confiant dans ses forces, le Groupe n'a pas hésité à implanter ses unités mixtes dans des sites aussi remarquables que les hôpitaux, les grands centres de recherche ou à proximité des universités américaines les plus prestigieuses.

Le Laboratoire des Fluides complexes, par exemple, a été inauguré en mars 1996, dans un Centre Rhône-Poulenc... tout près de Princeton. Dirigé par Paul-Joël Derian, il réunit une vingtaine de chercheurs qui se préoccupent de physico-chimie de la formulation. Audacieuse recherche ! Il s'agit de transformer ce qui était un art d'ingénieur, la formulation des produits industriels, en une science.

Le travail est complémentaire de celui qui se fait dans l'unité mixte du CEA et de Rhône-Poulenc, à Aubervilliers, où Bernard Cabane et ses collègues étudient les systèmes dispersés : suspensions, émulsions, colloïdes. Le point commun ? Les molécules tensioactives, qui ont une partie soluble dans l'eau (hydrophile) et une partie insoluble (hydrophobe). Selon leur concentration, ces molécules forment des microstructures variées, telles des couches, en surface, ou bien des micelles, sorte de sphères où les têtes hydrophiles sont au contact de l'eau, tandis que les queues hydrophobes se regroupent, au centre.

Dans les produits cosmétiques ou agro-alimentaires, dans les encres et dans les lessives, les tensioactifs interagissent souvent avec des polymères employés comme émulsifiants, stabilisants, épaississants...



Neurones colonisés par des adénovirus génétiquement modifiés.

Dans les shampoings, par exemple, les tensioactifs sont combinés avec des polymères : les premiers détachent les salissures grasses pour les disperser dans l'eau de lavage, tandis que les seconds modifient la surface des cheveux et améliorent le coiffage. Pour optimiser ces propriétés et pour réduire les concentrations en tensioactifs (l'environnement est un souci constant !), les chercheurs étudient des molécules tensioactives d'une nouvelle génération, en forme de peignes à trois ou quatre dents : quand le manche est hydrophile et les dents hydrophobes, ces molécules s'assemblent en structures en forme de vers, qui conservent leurs propriétés quand leur concentration est divisée par dix. Combien de dents réunir ? Sur des manches de quels types ?

LA BIOLOGIE DES PLANTES

Selon les cas, selon les équipes, selon les affinités, selon les compétences, les unités mixtes peuvent être de grosses ou de petites équipes. Le Laboratoire de physiologie cellulaire végétale, dirigé par Roland Douce, au Centre de recherche agrochimiques de La Dargoire, à Lyon, est un exemple de petite structure mobile et active. Composée d'une dizaine de chercheurs, elle étudie les caractéristiques biochimiques d'enzymes importantes du métabolisme de la cellule végétale : synthèse des acides aminés essentiels et des vitamines, et cibles potentielles d'herbicides.

Obtenue grâce aux outils les plus puissants de la biochimie, de la biologie moléculaire et de la physique, la connaissance précise de la structure tridimen-

sionnelle des enzymes permettra de créer de nouvelles molécules qui interagiront avec les sites actifs de ces enzymes et se comporteront comme des herbicides efficaces, sans risques pour les hommes et pour les animaux. Le laboratoire étudie également les toutes premières étapes de la germination des graines, afin d'améliorer leurs qualités germinatives et d'homogénéiser les lots de semence (équipe de Dominique Job).

LE SYSTÈME NERVEUX

Le Laboratoire Système nerveux et régulation génétique, à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière de Paris, est beaucoup plus gros (il comporte quelque 40 chercheurs) ; il est aussi très pluridisciplinaire, puisqu'il mêle à la fois des médecins, des neurobiologistes et des chercheurs du Groupe Rhône-Poulenc.

Cette équipe, dirigée par Jacques Mallet, étudie la régulation de gènes de synthèse des neuromédiateurs, ces molécules qui, libérées par les cellules nommées neurones, transmettent l'influx nerveux dans le cerveau. L'un de ces neuromédiateurs, la dopamine, disparaît lors de la dégénérescence des neurones qui constitue la maladie de Parkinson. Peut-on traiter les malades contre la raréfaction de la dopamine ? Daniel Scherman et ses collègues de l'unité mixte installée dans le Centre de recherches de Vitry-Alfortville étudient des méthodes de transfert de gènes à l'aide de vecteurs non viraux. L'équipe de la Pitié teste des méthodes complémentaires de thérapie génique : l'utilisation de virus rendus inoffensifs pour introduire des gènes thérapeutiques dans les cellules nerveuses.

Et c'est ainsi qu'ils ont montré, par des études sur des rats, que les adénovirus peuvent être des vecteurs de gènes dans les cellules gliales et dans les neurones, quand ils sont injectés directement dans le cerveau. Par exemple, les neurobiologistes ont réussi à faire produire le GDNF par les neurones infectés par les adénovirus : ce dernier compense la perte en dopamine en faisant produire le neuromédiateur, et il prévient la dégénérescence.

Le laboratoire se développe aujourd'hui avec des études des maladies mentales, dont il recherche des gènes caractéristiques en se fondant sur la de cartographie du génome humain. Preuve que du fondamental à l'appliqué, il y a sans doute moins qu'on ne le croyait naguère. ■

