

octobre 2017

Un regard sur les laboratoires en Centre Limousin Poitou-Charentes

Hors-série

2017

# microSCOOP

le magazine de la délégation CNRS Centre Limousin Poitou-Charentes



**PHYSIQUE**  
De l'ingénierie  
à la médecine bioélectronique



**ENVIRONNEMENT**  
Invasions biologiques :  
le rôle des microorganismes  
symbiotiques



**HISTOIRE**  
Un bouddha à Poitiers

## Chimie

- > *Cosmétique : la crème de la crème*
- > *L'immunothérapie anti-cancéreuse, une rébellion face à la maladie*
- > *Dans les rouages des molécules*
- > *Complexes protéines !*
- > *La résonance magnétique, espion de l'intérieur*



[www.dr8.cnrs.fr](http://www.dr8.cnrs.fr)

# microscoop

octobre 2017

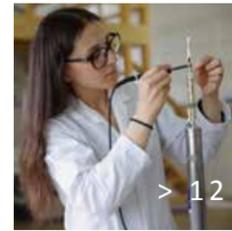
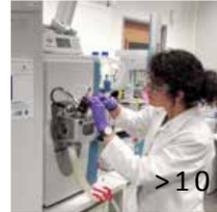
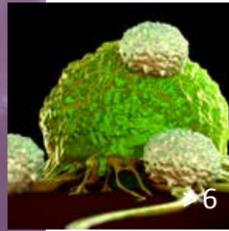
Hors-série  
2017



Photos couverture :

Arrière-plan : Ajout d'ingrédients de formulation pendant la préparation d'une crème cosmétique © COSMETOSCIENCE

Zoom : Fleur du chardon Marie © ISTOCK



Agenda

## Colloques

**30<sup>ÈME</sup> COLLOQUE BIOTECHNOCENTRE**  
Rencontres des sciences de la vie, de la santé et du bien-être en Région Centre-Val de Loire.  
12-13 oct. 2017 > SEILLAC

[www.biotechnocentre.fr](http://www.biotechnocentre.fr)

**LES 1843<sup>ÈMES</sup> JOURNÉES DE LA SAP**  
Réunion annuelle de la société d'anthropologie de Paris fondée en 1859.

24-26 janv. 2018 > POITIERS

[www.sapweb.fr](http://www.sapweb.fr)

**« NATURE ET VILLE : REGARDS CROISÉS FRANCO-LUSOPHONES »**

Rassemblement d'urbanistes, de géographes et d'écologues sur deux thèmes centraux : l'environnement et l'urbain.

13-15 juin 2018 > TOURS

<https://natureetville.sciencesconf.org>

**CYCLE DES GAZ À EFFET DE SERRE : FLUX, BILANS RÉGIONAUX, SCÉNARIOS ET INSTRUMENTATION**

Journée scientifique organisée par SNO Tourbières et ICOS-France

14 nov. 2017 > ORLÉANS

contact : fatima.jaggoun@univ-orleans.fr

**4<sup>TH</sup> INTERNATIONAL WORKSHOP ON PLASMA SCIENCE & ENTREPRENEURSHIP 2017**

Rencontres sur la thématique Plasma.  
30 nov. - 1<sup>er</sup> déc. 2017 > ORLÉANS

<http://www.visiondynamics.nl/workshops/4th-plasma-workshop>

**QUATERNAIRE 11, AU CENTRE DES ENJEUX**

Les interactions entre les climats, les environnements, les communautés biologiques et les populations humaines.

13-15 fév. 2018 > ORLÉANS

[www.brgm.fr/Q11](http://www.brgm.fr/Q11)

## Manifestations

**IMAGES DE SCIENCE**

Exposition d'images scientifiques faites au microscope, microscope confocal et microscope électronique par ImageUp.

5 sept. - 3 déc. 2017 > POITIERS

<https://emf.fr/>

**FÊTE DE LA SCIENCE**

26<sup>ÈME</sup> rendez-vous du grand public et des scientifiques

7-15 oct. 2017 > SUR TOUT LE TERRITOIRE

[www.fetedelasience.fr](http://www.fetedelasience.fr)

**FORUM D'ORIENTATION**

26<sup>ÈME</sup> rendez-vous du grand public et des scientifiques

11-12-13 janv. 2018 > ORLÉANS

<http://www.onisep.fr/>

## Chimie

Cosmétique : la crème de la crème > 4

L'immunothérapie anti-cancéreuse, une rébellion face à la maladie > 6

Dans les rouages des molécules > 8

Complexes protéines ! > 10

La résonance magnétique, espion de l'intérieur > 12

## Physique

De l'ingénierie à la médecine bioélectronique > 14

## Environnement

Invasions biologiques :

le rôle des microorganismes symbiotiques > 16

Polluants sous surveillance > 18

## Histoire

Un Bouddha à Poitiers > 20

Un trésor méconnu des Balkans : les manuscrits grecs d'Albanie > 22

## Edito

Dans l'agitation, toute contrôlée et maîtrisée, de la rentrée, les laboratoires ont tenu à inscrire Microscoop dans leurs priorités.

Ce n'est pas anodin. Un événement se profile. Dans les prochaines semaines, dans les prochains jours aura lieu la Fête de la Science 2017. Difficile au bout de la 26<sup>ÈME</sup> édition, de trouver des mots nouveaux pour faire la promotion de cette manifestation ou pour en expliquer une fois encore toute l'importance qu'elle revêt pour le public et les scientifiques.

Microscoop sera disponible sur les sites de la circonscription où la science sera fêtée. Les articles, en lien ou non avec les animations montées spécialement par les laboratoires, apportent un éclairage supplémentaire sur les activités de recherche.

z

C'est aussi une porte ouverte, certes virtuelle, sur des installations mutualisées ou réunies autour d'un même thème comme l'environnement. Enfin,

Microscoop a aussi une modeste vocation pédagogique vers ce grand public curieux de sciences, en expliquant comment elles s'organisent en projets pour un temps donné avec des attentes précises des partenaires, qu'ils soient publics ou privés.

Mais le vis-à-vis reste le meilleur moyen de s'informer, de discuter ou d'échanger. Le rendez-vous avec les scientifiques du 7 au 15 octobre demeure incontournable pour tous les passionnés ou les simples curieux.

Marion BLIN

Adjointe au Délégué régional

## Chimie > 4 - 13

> *Cosmétique : la crème de la crème*

> *L'immunothérapie anti-cancéreuse, une rébellion face à la maladie*

> *Dans les rouages des molécules*

> *Complexes protéines !*

> *La résonance magnétique, espion de l'intérieur*

CNRS Centre Limousin Poitou-Charentes  
3E, Avenue de la Recherche Scientifique  
CS 10065 45071 ORLÉANS CEDEX 2  
Tél. : 02 38 25 52 01 - Fax : 02 38 69 70 31  
[www.dr8.cnrs.fr](http://www.dr8.cnrs.fr)  
Contact : [Communication@dr8.cnrs.fr](mailto:Communication@dr8.cnrs.fr)

ISSN 1291-8083

Directeur de la publication  
Éric BUFFENOIR  
Secrétaire de la publication  
Florence ROYER  
Manon PARENT  
Création graphique  
Linda JEUFRUAULT  
Julie AVRAIN

Ont participé à ce numéro :

Vladimir AGRIGORAEI, Delia ARNAUD-CORMOS, Stéphanie BANKHEAD-DRONNET, Sylvia BARDET-COISTE, Christophe BOUGET, Luc BROGLY, Yves COQUET, Franck DEDEINE, Balkis EDDHIF, Adrien HOLLEVILLE, Didier LAFLEUR, Carlos LOPEZ-VAAMONDE, Philippe LEVEQUE, Élisabeth NAU, Isabelle OPALINSKI, Emmanuelle PERCHERON, Véronique PILLER, Pauline POINOT, Élodie SALAGER.

Imprimeur - Prévost Offset - Impression sur papier 100 % recyclé Cyclusprint.

## Cosmétique : la crème de la crème

La connaissance, toujours plus fine, de la biodiversité et de l'usage traditionnel du végétal favorisent l'innovation en bioactifs et ingrédients cosmétiques. Le soutien au développement de filières durables en recherche et développement valorise la diversité moléculaire qui en découle.

Ces dix dernières années, les molécules naturelles d'origine végétale ont suscité un intérêt grandissant pour la recherche industrielle en cosmétique. En effet, le remplacement des molécules de synthèse par des molécules naturelles, ainsi que le développement de nouvelles techniques d'extraction plus écoresponsables répondent mieux aux attentes actuelles des consommateurs.

### Le chardon et la rose

Indispensables au bon fonctionnement des organismes vivants, l'oxygène et le rayonnement solaire peuvent néanmoins avoir une action néfaste et notamment provoquer un stress oxydant important à l'origine du vieillissement cutané. Les antioxydants et filtres UV utilisés en cosmétique sont aujourd'hui, pour la plupart, d'origine synthétique. Dans ce contexte particulier de recherche de molécules naturelles, le potentiel du chardon Marie et de ses composés concentrent beaucoup d'attention.

Le rosier, une plante particulièrement caractéristique en Centre-Val de Loire n'est pas non plus sans éveiller l'intérêt des scientifiques. La production de rosiers sur le territoire génère une biomasse constituée essentiellement de tiges et de racines. Elle est

aujourd'hui incinérée alors qu'elle contient une mine de métabolites d'intérêt. Une procédure de collecte auprès des horticulteurs de la région et de préparation de la biomasse « ROSE » pour initier des opérations permettant sa valorisation est lancée. Elle a aussi pour vocation de développer un processus d'extraction écoresponsable. À cela s'ajoutera la caractérisation de la matière puis la fonctionnalisation et enfin l'évaluation de nouvelles propriétés. Au final une ou plusieurs matières premières actives devraient être proposées, contribuant à l'innovation des produits de soins cosmétiques.

### Un travail d'identification

En s'appuyant sur la mise en place de circuits courts de valorisation du végétal et sur de nouvelles méthodes d'extraction et d'objectivation d'actifs cosmétiques, une démarche durable d'identification de nouveaux actifs cosmétiques se met en place. Elle répond aux besoins d'alternatives aux composés de synthèse chimique dans un contexte réglementaire toujours plus contraignant. La richesse de la biodiversité végétale locale n'est pas totalement explorée à ce jour. Les collections de cultures cellulaires végétales disponibles au sein du consortium, ouvrent de véritables possibilités quant à

la découverte de bioactifs naturels originaux. L'identification de nouveaux actifs se construit selon un schéma circulaire avec comme point de départ le « sourcing » de matières premières de plantes ou de cellules végétales. Cette prospection est menée par trois laboratoires : l'ICOA<sup>1</sup>, le LBLGC<sup>2</sup> et le BBV<sup>3</sup>. La détection de principes bioactifs se fait ensuite avec une nouvelle plateforme de criblage d'activité biologique basée sur l'expression de microARNs, au CBM<sup>4</sup>.

### Innovation formulation

La formulation d'un principe actif est le résultat d'un mélange de différentes matières premières assemblées de façon à obtenir des propriétés spécifiques. Le défi majeur



Ajout d'ingrédients de formulation pendant la préparation d'une crème cosmétique.

de la délivrance de produits dans la peau est d'affiner le produit actif lui-même, ou d'utiliser un transporteur ou vecteur pour améliorer sa délivrance dans un site spécifique qui peut être la surface ou les couches internes de la peau.

### «... déployer une nouvelle génération de produits... »

Des formulations intelligentes émergent actuellement, permettant soit de viser davantage une cible spécifique, soit de minimiser le nombre d'ingrédients entrant dans la composition de la formule, soit d'apporter de nouvelles propriétés au produit fini. Une des méthodes d'application courante des produits cosmétiques repose sur la formation d'un film sur une surface (vernis, mascaras, crème solaire). Ces films doivent répondre à de nombreux impératifs (résistance, adhésion, innocuité). Développer des produits biocompatibles mais également bio-sourcés, répondant aux critères de chimie verte, est une tendance forte en cosmétique mais il n'existe que peu de données. L'élaboration d'une gamme de polymères ou d'oligomères selon des critères de chimie verte et au pouvoir filmogène fait donc son apparition.

La faible capacité de certains actifs cosmétiques à diffuser dans la peau peut limiter leur action. De fortes concentrations d'actifs doivent alors être introduites dans les produits afin qu'ils soient efficaces. Ceci est problématique pour les bioactifs cosmétiques, difficiles et coûteux à obtenir. Ils présentent parfois des caractères organoleptiques peu adaptés à leur utilisation à forte concentration. Seule l'encapsulation peut à la fois favoriser leur pénétration dans la peau et améliorer

Échantillons de plantes en cours de préparation. Au premier plan : les végétaux bruts, au second plan : les broyats qui seront engagés dans un procédé d'extraction.



leur stabilité dans les formules cosmétiques.

Les chimistes ont donc deux objectifs. Le premier : mettre au point de nouveaux systèmes d'encapsulation dits « intelligents », libérant l'actif cosmétique uniquement au niveau des cellules cibles. Le deuxième : développer une méthodologie d'étude permettant de suivre l'accumulation de l'actif encapsulé dans les cellules cibles et sa distribution dans les différentes couches de la peau. Au final, il leur appartient de démontrer l'intérêt de ces nouveaux systèmes d'encapsulation.

D'après les résultats qu'ils ont obtenus, les chimistes proposent maintenant de déployer une nouvelle génération de produits cosmétiques, permettant une libération stimulée des molécules actives. En s'appuyant sur les savoir-faire en formulation du laboratoire NMNS<sup>5</sup> et en chimie de l'ICOA, des bioactifs cosmétiques conçus par l'entreprise Bioeurope seront concentrés et protégés dans des capsules ou des films en matériaux intelligents stimuli-sensibles, notamment à base d'oligomères biosourcés. Les propriétés physico-chimiques de ces systèmes

novateurs seront caractérisés et étudiés par l'ICMN<sup>6</sup>, en complément de l'expertise en imagerie spectrale du NMNS. À cela s'ajouteront les savoir-faire en analyse d'images à valeurs vectorielles de l'IC<sup>7</sup> à Tours, et l'expertise d'une entreprise tourangelle spécialisée dans l'objectivation des cosmétiques, Transderma Systems.

### Emmanuelle PERCHERON

< COSMETOSCIENCES

emmanuelle.percheron@univ-orleans.fr

cosmetosciences.org

<sup>1</sup> Institut de Chimie Organique et Analytique - UMR 7311 CNRS/Université d'Orléans

<sup>2</sup> Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes cultures - EA 1207 Université d'Orléans

<sup>3</sup> Laboratoire Biomolécules et Biotechnologie Végétale - EA 2106 Université d'Orléans

<sup>4</sup> Centre de Biophysique Moléculaire - UPR CNRS 4301

<sup>5</sup> Laboratoire Nanomédicaments et Nanosondes - EA 6295 Université de Tours

<sup>6</sup> Laboratoire Interfaces, Confinement, Matériaux et Nanostructures - UMR 7374 CNRS/Université d'Orléans

<sup>7</sup> Unité Imagerie et Cerveau - U930 Université de Tours

### « De la plante à la peau saine »

Le programme Cosmetosciences porté par l'Université d'Orléans, en partenariat avec l'Université de Tours, le CNRS, le pôle de compétitivité Cosmetic Valley et Le Studium, bénéficie du dispositif Ambition Recherche & Développement (ARD) 2020 financé par la Région Centre-Val de Loire. Il ambitionne d'impulser une dynamique de recherche, de formation et d'innovation en soutien au développement de la filière parfumerie et cosmétique. Cosmetosciences s'inscrit avant tout dans une démarche transversale et fédératrice impliquant de manière forte les académiques et les industriels de cette filière autour du fil conducteur « de la plante à la peau saine ». Depuis 2015, 32 projets de recherche ont été financés. Début 2017, le programme se poursuit en phase 2 (2017-2019) dans le but de conforter la dynamique d'innovation mise en place et d'étendre les partenariats. 4 projets partenariaux s'appuyant sur les résultats de phase 1 démarrent pour 3 ans, ainsi que des projets de postdocs et master répartis sur les 3 prochaines années.

# L'immunothérapie anti-cancéreuse, une rébellion face à la maladie

Les cellules cancéreuses ont la particularité de leurrer le système immunitaire. C'est là tout l'enjeu de l'immunothérapie que d'exalter notre système naturel de défense pour mettre à mal les tumeurs.

L'immunothérapie anti-cancéreuse est une approche relativement récente mais très prometteuse. En effet, lorsqu'un cancer se développe, les cellules tumorales déjouent les réponses immunitaires qui deviennent inefficaces et ne permettent plus de reconnaître les cellules cancéreuses comme anormales et donc de les éliminer.

Après la découverte de ces mécanismes dits d'immuno-évasion liée au cancer, des stratégies ont été développées pour aider le système immunitaire à reprendre le contrôle et amener les patients à se débarrasser des cellules tumorales par leurs propres défenses immunitaires. Ainsi est né le concept d'immunothérapie anti-cancéreuse qui recouvre en fait une multitude d'approches. L'une d'elles consiste à injecter aux malades des anticorps ciblant directement certains marqueurs spécifiques des cellules tumorales.

Les techniques de production *in vitro* d'anticorps thérapeutiques ont connu un essor considérable depuis 20 ans, amenant à la mise au point d'anticorps très puissants pour traiter des lymphomes ou certaines tumeurs du sein ou du colon. Très récemment les cellules immunes des malades ont pu être modifiées pour reconnaître le cancer

du patient et réinjectées pour provoquer le rejet de la tumeur.

L'immunothérapie peut donc s'avérer très efficace. Elle est souvent prescrite en complément des autres traitements (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie). Cependant, elle fait appel à des techniques très coûteuses et très lourdes à mettre en place, puisque chaque type de cancer et chaque patient nécessitent un traitement personnalisé.

## «... la régression et même le non développement des tumeurs... »

Une autre approche plus généralement applicable consiste à provoquer une stimulation du système immunitaire en élaborant des vaccins. Ces derniers peuvent être prophylactiques (comme le vaccin mis au point contre le virus du papillome et qui stimule les patientes à lutter contre le virus avant qu'il ne provoque une infection susceptible de déboucher sur un cancer) ou thérapeutiques, quand il faut déclencher une réponse immune du malade contre un cancer déjà établi. Le vaccin thérapeutique fait l'objet de recherches intensives depuis

plusieurs décennies mais n'a trouvé que des succès très limités. Aucun vaccin n'est encore régulièrement utilisé en clinique.

### Des immunostimulants naturels

Aussi, une autre approche est en pleine expansion depuis l'observation, déjà ancienne, que certains patients présentaient une régression considérable de leur cancer après avoir contracté une infection bactérienne aigüe. Les recherches effectuées pour comprendre les mécanismes de rejet des tumeurs en présence de produits bactériens ont mis en évidence plusieurs mécanismes moléculaires expliquant comment certains composants de bactéries, plantes, levures ou champignons peuvent mobiliser le système immunitaire de façon tout à fait exceptionnelle.

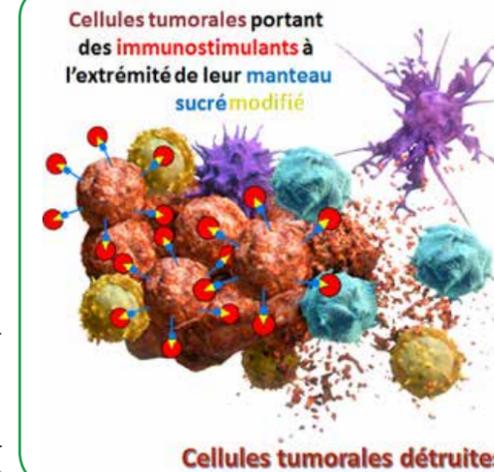
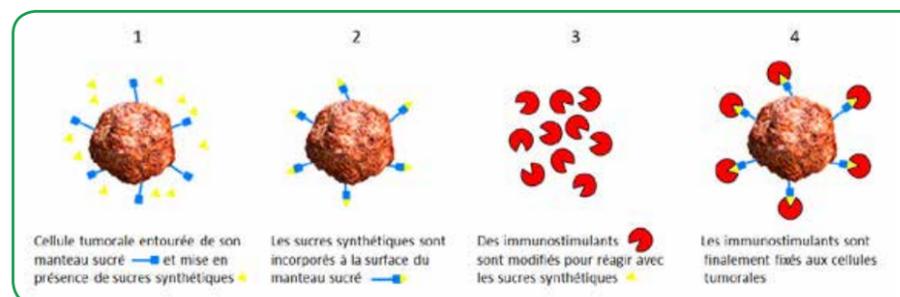
La recherche menée au Centre de Biophysique Moléculaire (CBM – UPR 4301 CNRS)



exploite ces propriétés immunostimulantes de molécules provenant de microorganismes pour explorer leur potentiel dans une nouvelle approche d'immunothérapie contre le cancer. Mais le défi lié à l'utilisation d'un immunostimulant général et puissant est de pouvoir le diriger sélectivement vers la tumeur. Pour contourner cette limitation les chercheurs du CBM utilisent le métabolisme un peu particulier des cellules cancéreuses et plus spécifiquement le métabolisme des glucides.

### Utiliser les propriétés des cellules tumorales

Toutes les cellules de tous les organismes présentent à leur surface un réseau dense et complexe de glucides qui constituent la première barrière à toute autre cellule arrivant en contact, qu'elle soit originaire du même tissu ou d'un tissu avoisinant ou de nature pathogène (agent infectieux, cellule cancéreuse...). L'étude du métabolisme de ces glucides avait appris aux chercheurs qu'ils pouvaient diriger, vers la surface des cellules, des glucides (ou sucres) synthétiques et non naturels. Ceci est d'autant plus vrai pour les cellules tumorales qui possèdent un métabolisme très actif adapté à leur grande vitesse de croissance et leur agressivité. Il était donc possible de faire ingérer facilement des sucres de synthèse aux cellules malignes. Ces sucres nouveaux sont incorporés dans les glucides de surface qui forment un manteau sucré entourant les cellules.



- Les cellules tumorales
- Les immunostimulants
- Le manteau sucré
- les sucres synthétiques

Les recherches aux États-Unis ont démontré que les sucres non naturels peuvent comporter des groupements chimiques dits bio-orthogonaux (c'est-à-dire pas naturellement présents dans le monde vivant). Ces groupements synthétiques peuvent réagir très rapidement avec d'autres réactifs bio-orthogonaux, même dans les conditions physiologiques et directement dans une tumeur. Donc quand deux de ces molécules de réactivité complémentaire se rencontrent dans un organisme vivant, elles s'assemblent vite et de façon très spécifique.

### Un couplage réussi

Tirant parti de tous ces éléments, les biochimistes du CBM ont fait ingérer des analogues de sucres à des cellules tumorales et vérifié que ces analogues réactifs se retrouvaient intégrés dans les glycanes de surface des cellules cancéreuses. Puis ils ont préparé des immunostimulants provenant de bactéries ou d'algues de façon à ce qu'ils portent une fonctionnalité complémentaire de celle portée par les glycanes des cellules tumorales.

Comme ce couplage entre les immunostimulants et les cellules tumorales a très bien fonctionné, le laboratoire a ensuite étudié son influence sur le devenir des cellules tumorales implantées dans un modèle vivant. Il a pu montrer l'efficacité d'un

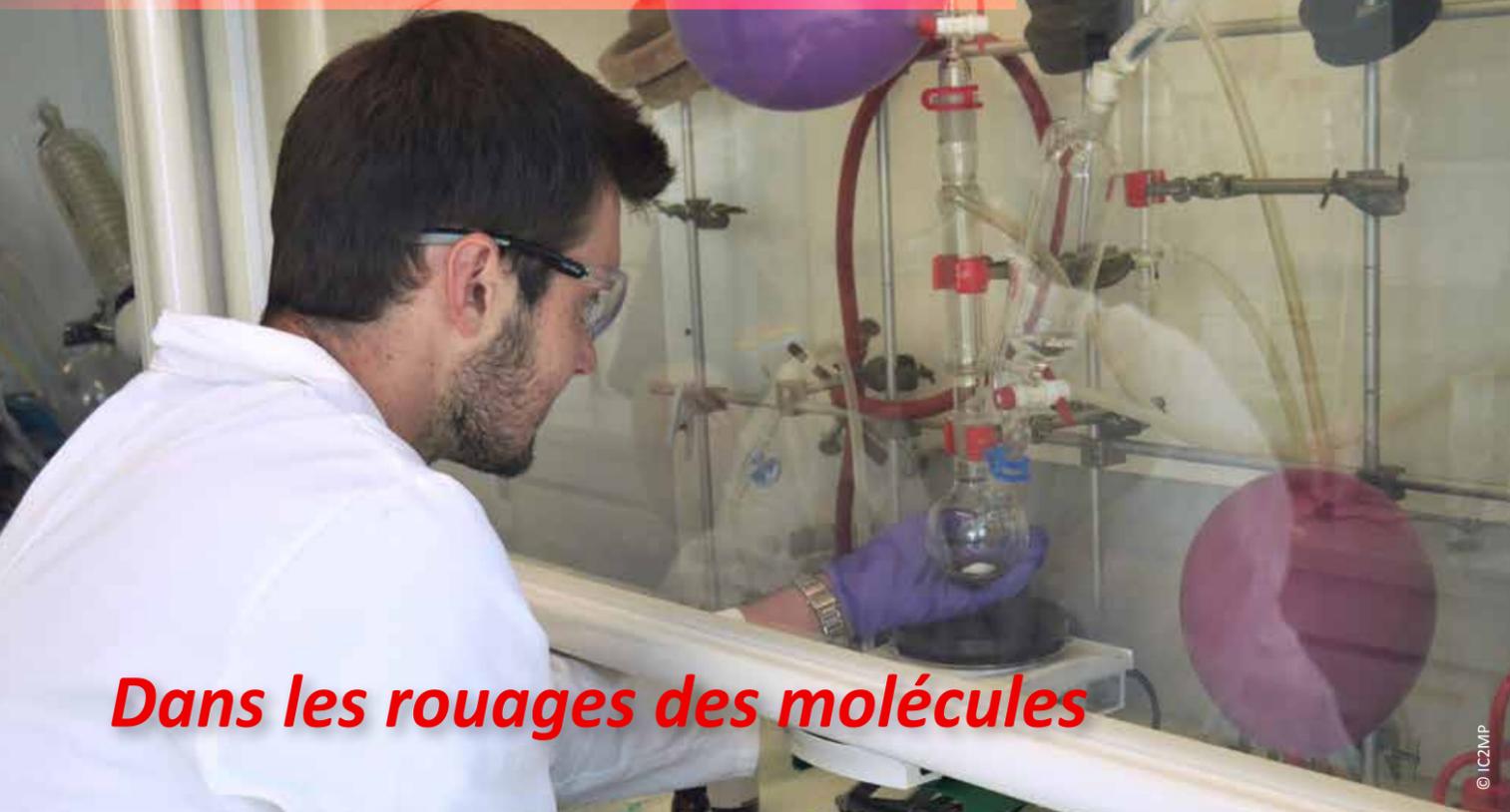
immunostimulant d'origine bactérienne sur la régression et même le non développement des tumeurs chez la souris. En effet les cellules immunitaires naturellement présentes dans toutes les tumeurs en cours de développement présentent à leur surface des récepteurs spécifiques des immunostimulants testés.

Généralement, quand un cancer se développe, ces cellules immunitaires restent inactives et ne combattent pas la tumeur. Ici, le contact entre les immunostimulants portés par les cellules tumorales et les récepteurs présents sur les cellules immunitaires a permis une activation de ces dernières qui s'est avérée suffisamment puissante pour engendrer un rejet des cellules tumorales. Ces résultats très encourageants montrent qu'il est possible d'activer *in situ* le système immunitaire des souris pour combattre les tumeurs. Qu'en serait-il chez l'homme? Les résultats du CBM ne sont qu'un premier pas vers une nouvelle stratégie et des projets sont en cours pour progresser dans cette voie.

**Véronique PILLER < CBM**  
veronique.piller@cnrs-orleans.fr

<http://cbm.cnrs-orleans.fr/>

Stratégie utilisée au CBM pour le couplage d'immunostimulants à la surface des cellules tumorales.



## Dans les rouages des molécules

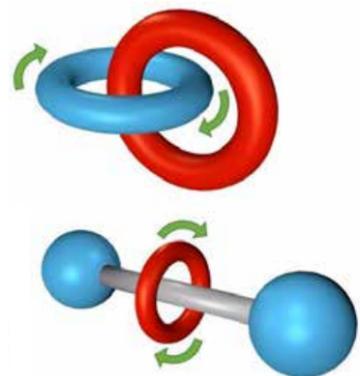
Les machines moléculaires artificielles ont été récemment mises à l'honneur. En 2016, le prix Nobel de chimie a été attribué aux Professeurs J-P Sauvage, B.L. Feringa et Sir J.F. Stoddart pour leurs travaux pionniers dans le domaine. Cette récompense a mis en lumière une recherche à un stade encore fondamental mais dont le potentiel d'application est riche en promesses d'innovation.

Découvertes dans le courant du XX<sup>ème</sup> siècle, les machines moléculaires sont des molécules qui ont la particularité d'être « programmées ». Elles assurent des fonctions essentielles à l'intégrité de systèmes biologiques, animaux ou végétaux. A titre d'exemple, dans une cellule, l'ATP synthase est une machine responsable de la formation de l'ATP (Adénosine TriPhosphate) source d'énergie utilisée par tous les êtres vivants. On trouve aussi le ribosome qui tient une place toute particulière. En charge de la biosynthèse des protéines, il assure l'assemblage itératif des acides aminés selon une séquence orchestrée par le code génétique. Le fonctionnement complexe et l'efficacité remarquable de ces machines sont une véritable source d'inspiration pour les chimistes organiciens.

### Des objets déjà bien connus

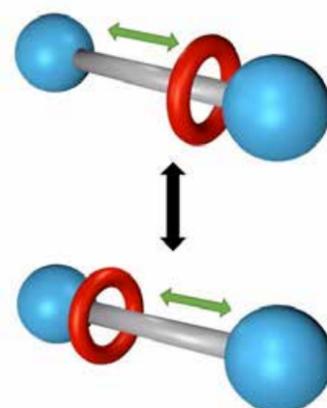
Les premières machines moléculaires synthétiques sont apparues dans les années 1990 avec l'utilisation de molécules dites entrelacées. À l'époque, le but était de développer les plus petites machines au monde pouvant accomplir une tâche lorsqu'on y ajoute de l'énergie. Les molécules entrelacées sont classées en deux catégories : les

nœuds moléculaires et les rotaxanes. Leur particularité commune est qu'elles sont constituées d'unités moléculaires liées entre elles par des liaisons mécaniques, c'est-à-dire qu'il faut casser une liaison chimique pour séparer les deux éléments. Le nœud le plus simple, appelé caténane, est formé lorsque deux anneaux passent l'un dans l'autre à la manière de deux maillons d'une chaîne. Les rotaxanes sont composés d'un macrocycle lié mécaniquement à un fragment moléculaire linéaire qui le traverse de part en part.



Représentation schématique des caténanes et des [2]rotaxanes en mouvement.

Depuis plus de trente ans, les chimistes ont développé des méthodes pour synthétiser efficacement ces molécules entrelacées avec une grande diversité structurale. Cependant, c'est le contrôle du mouvement, à l'échelle moléculaire, qui est à l'origine de la conception des premières machines. En réponse à un stimulus électrique ou chimique ces machines peuvent effectuer des changements de position dans l'espace entraînant la création d'un mouvement unidirectionnel : par exemple, la rotation d'un anneau par rapport à l'autre dans le cas des caténanes ou la translation de l'anneau sur son axe pour les rotaxanes.



© IC2MP

### Des propriétés inédites

Grâce au contrôle du mouvement, différentes catégories de machines ont pu être synthétisées en s'inspirant du quotidien. C'est le cas des interrupteurs moléculaires, pouvant passer d'un état A à un état B puis revenir à l'état A initial. Ceci a été exemplifié avec un muscle moléculaire artificiel, capable d'effectuer un mouvement de contraction et relaxation. Certaines de ces machines moléculaires peuvent également produire un travail. On parle alors de moteurs moléculaires comme la « poutre cantilever moléculaire » capable de courber une surface d'or.

### «... élaborer des stratégies de synthèse... »

Enfin, les systèmes entrelacés à activités biologiques sont une famille émergente de machines moléculaires. Il y aurait des applications potentielles dans les domaines de l'imagerie biomédicale, la vectorisation de composés à visée thérapeutique comme des agents anticancéreux ou encore le transport de substances bioactives. La liaison mécanique confère en effet aux molécules entrelacées des propriétés inédites qui pourraient permettre aux machines moléculaires biocompatibles de devenir les outils thérapeutiques et diagnostiques de demain.

C'est dans ce contexte qu'en 2009 les premiers travaux sur les rotaxanes de l'IC2MP (Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers – UMR 7285 CNRS/ Université de Poitiers) en collaboration avec l'Université de Manchester et le Centre de Biophysique Moléculaire (UPR 4301 – CNRS) à Orléans sont parus. Plusieurs rotaxanes enzymo-sensibles dédiés au transport et à la libération ciblée d'agents anticancéreux ont été développés. Ils représentent une avancée majeure dans le domaine.

### De la sélection à l'assemblage

Pour l'IC2MP, l'enjeu est de synthétiser une machine moléculaire autonome capable d'assembler des acides aminés un par un

pour former des peptides à l'instar du ribosome. Le laboratoire doit donc concevoir un système chimique dynamique basé sur un fonctionnement répétitif, guidé par la nature des éléments qui le constitue. L'architecture entrelacée et mobile du rotaxane répond parfaitement aux exigences d'efficacité requise pour cette machine. Ces propriétés ont déjà été exploitées par l'Université de Manchester pour réaliser la synthèse d'un peptide à partir d'un rotaxane. Dans cette étude, la séquence d'acides aminés est prédéfinie par la machine avant même l'assemblage de la chaîne peptidique. Pour l'IC2MP, l'ambition est différente : la machine doit d'elle-même synthétiser un peptide en utilisant les réactifs présents, en mélange, dans le milieu réactionnel. Pour cela elle doit sélectionner et assembler un à un les acides aminés.

La mise au point d'un objet moléculaire aussi complexe doit passer par l'étude de prototypes modèles. Il faut dans un premier temps concevoir tous les éléments fonctionnels de la machine (l'anneau, le fragment linéaire, les stoppeurs et le déclencheur). Cette conception doit tenir compte des interactions indispensables pour déclencher le fonctionnement autonome de la

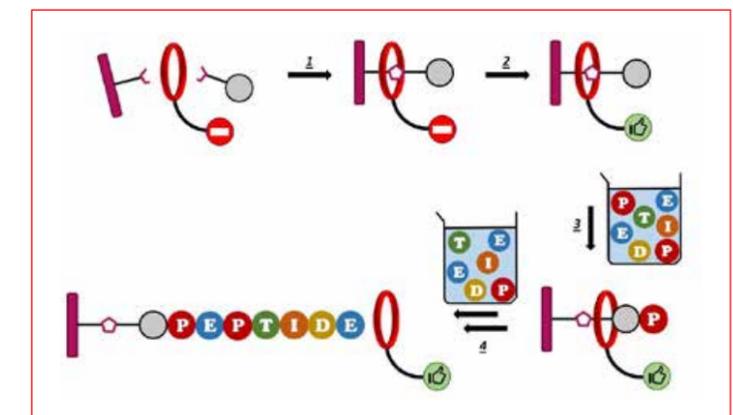


Schéma de fonctionnement de la machine moléculaire pouvant synthétiser un peptide de manière autonome et séquentielle

1. Formation de la machine moléculaire sous la forme d'un [2]rotaxane.
2. Activation de la machine.
- 3 et 4. Elongation séquentielle de la chaîne peptidique et désassemblage de la machine

© IC2MP

machine. Puis il faut élaborer des stratégies de synthèse pour construire chaque élément de la machine et les assembler. Une fois la molécule obtenue, la machine est testée grâce à des méthodes spectroscopiques sophistiquées de la plateforme d'analyse PadMo du laboratoire. Ces études permettent de comprendre le fonctionnement des machines et d'apporter les optimisations nécessaires.

Avec ces travaux, l'IC2MP participe à une nouvelle approche qui, à l'image de ce qui existe déjà à l'état naturel, doit conduire à des molécules complexes construites par d'autres molécules. On peut envisager, dans un futur plus ou moins proche, d'intégrer des machines artificielles au sein même d'organismes vivants pour rétablir des processus biologiques ou chimiques devenus défectueux.

**Adrien HOLLEVILLE < IC2MP**  
adrien.holleville@univ-poitiers.fr

**Isabelle OPALINSKI < IC2MP**  
isabelle.opalinski@univ-poitiers.fr

<http://ic2mp.labo.univ-poitiers.fr/>

Spectromètre de masse : LC-QExactive (Plateforme analyse des molécules organiques de l'IC2MP)



# Complexes protéines !

Parmi les biomolécules, les protéines constituent un élément majeur d'étude dans de nombreux domaines de recherches scientifiques. Depuis environ cinq ans, les chercheurs de l'IC2MP se sont plus particulièrement intéressés à l'étude des nouveaux biomarqueurs dans les milieux complexes (naturels, biologiques, etc.). Cependant, la caractérisation des protéines constitue un sujet novateur car on ne les trouve qu'à l'état de traces.

Cette recherche, pluridisciplinaire, s'articule autour de deux domaines : la chimie et la biologie. Son objectif est de simplifier les protocoles expérimentaux existants afin de limiter les pertes en protéines et ainsi amplifier le signal de ces biomolécules au cours d'une analyse par spectrométrie de masse.

Pour y parvenir, les étapes d'extraction et de purification ont été plus particulièrement décortiquées et optimisées. L'originalité de cette étude consiste à utiliser les outils de la chimie pour étudier ces molécules biologiques au niveau moléculaire, ce qui a permis au final de choisir une approche expérimentale optimale.

## Les protéines molécules de la vie pour cibles

La vie est fondée sur deux classes de macromolécules biologiques complexes : les acides nucléiques (ADN, ARN) et les protéines. Cette dernière classe représente l'un des constituants organiques majoritaires de tout type d'organisme vivant. Les protéines sont responsables du maintien de l'équilibre vital des organismes vivants uni ou pluricellulaires. En effet, les protéines repré-

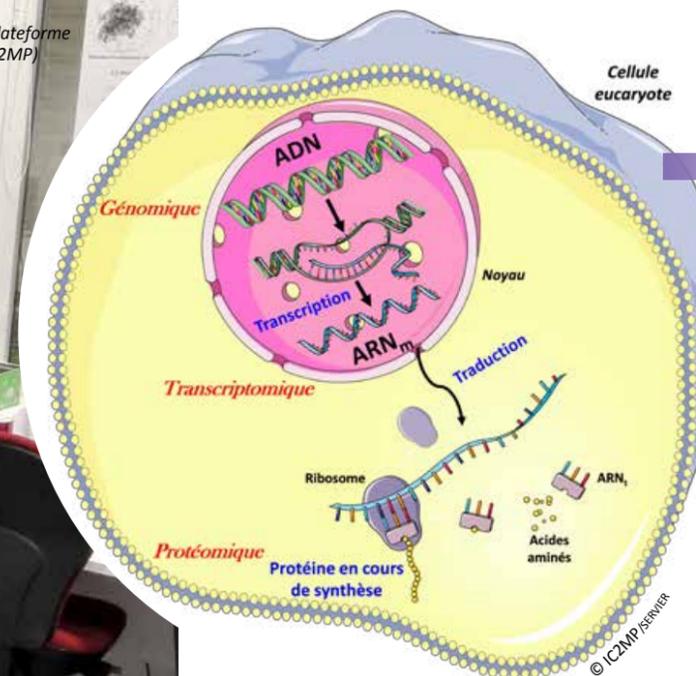
sentent à la fois les briques élémentaires et les machines moléculaires des cellules. Elles s'organisent pour créer la structure des cellules (le collagène des os et des tendons ou la kératine des cheveux), assurent des fonctions très variées et aussi remarquables qui se déclinent en fonction du rôle biochimique accompli au sein des cellules.

## «... améliorer les protocoles pour aller plus loin... »

Les anticorps par exemple, protègent l'organisme contre les agressions extérieures ; les enzymes catalysent de manière spécifique la synthèse ou la dégradation des constituants cellulaires. D'autres protéines régulent le fonctionnement des cellules, etc. Cette remarquable diversité de fonctions découle principalement de la structure de la protéine, qui est déterminée à son tour par la séquence d'acides aminés. Tout dysfonctionnement au niveau de la structure et donc de la fonction des protéines est susceptible de causer de graves pathologies. À titre d'exemple, la modification de la structure

des peptides  $\beta$ -amyloïdes génère un dépôt d'agrégats de protéines dans les neurones, responsables de la maladie d'Alzheimer.

Cependant ces molécules très complexes sont difficiles à analyser, en raison de leurs faibles quantités. On estime ainsi que le taux de récupération des protéines présentes



De la génomique vers la protéomique

La protéomique a marqué indéniablement un tournant dans de nombreux domaines de recherche tels que la santé (thérapie, diagnostique, pronostique, etc.) ou l'environnement (écologie, agriculture, etc.), grâce aux progrès méthodologiques et aux avancées prometteuses des techniques d'analyse ultra-sensibles, comme la spectrométrie de masse. Une telle analyse permet à la fois de caractériser, de comprendre l'activité biologique et d'évaluer l'état de réponse d'un organisme soumis à un stress.

Actuellement, la découverte de nouveaux biomarqueurs pour le dépistage des maladies, ou l'évaluation de l'efficacité d'un médicament constitue un domaine en pleine expansion de cette science. De tels biomarqueurs protéiques sont déjà très connus tels que la protéine Tau et le peptide  $\beta$ -amyloïde (1-42) dans la maladie d'Alzheimer ou encore les protéines prions responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles dans les matrices environnementales (par exemple dans les sols).

## La préparation de l'échantillon, une étape clé

L'étude du protéome révèle donc l'étendue de sa complexité et représente un challenge pour de nombreux scientifiques. Cette science fait aujourd'hui face à de nombreux verrous, liés inévitablement à la complexité de l'échantillon. Un des principaux enjeux scientifiques dans la recherche des biomarqueurs protéiques réside dans la présence d'une grande variété de protéines aux fonctions diverses. Outre la complexité d'un échantillon protéique (en termes de nombre et de nature), se pose en général le problème de la faible abondance de ces molécules.

Devant une telle complexité, le développement d'un processus analytique adapté, simple et efficace est crucial, afin de purifier au mieux la matrice et ainsi augmenter la sensibilité de détection des protéines d'intérêts. Dans ce contexte, de nombreux

protocoles analytiques ont été développés afin de détecter, caractériser et comprendre l'activité et la fonctionnalité biologique de biomarqueurs protéiques issus d'échantillons très divers et complexes. Cependant, dans leur ensemble, les protocoles publiés à l'heure actuelle sont relativement longs et le plus souvent ciblés pour une protéine donnée. De manière générale, ces approches utilisent de nombreux agents chimiques agressifs et même toxiques (le phénol par exemple est très utilisé pour extraire les protéines d'une matrice environnementale), incompatibles avec les techniques d'analyse par spectrométrie de masse et à proscrire dans une démarche de développement durable.

Les chercheurs du laboratoire proposent donc une approche protéomique simplifiée qui repose sur une étape d'extraction accélérée et une étape de purification efficace quelle que soit la protéine et le milieu dont elle est issue.

## La chimie au service de la biologie : pluridisciplinarité du travail

Ce travail pluridisciplinaire combinant les connaissances et les compétences de chimistes (analystes et organiciens), biologistes et géochimistes, au sein de l'IC2MP a permis de développer un nouveau regard sur l'étude des protéines et d'aller plus loin dans la compréhension des interactions de ces macromolécules avec le milieu via l'analyse de leur structure moléculaire au moyen de techniques spectroscopiques (Raman, spectrofluorométrie).

Balkis EDDHIF < IC2MP  
balkis.eddhif@univ-poitiers.fr

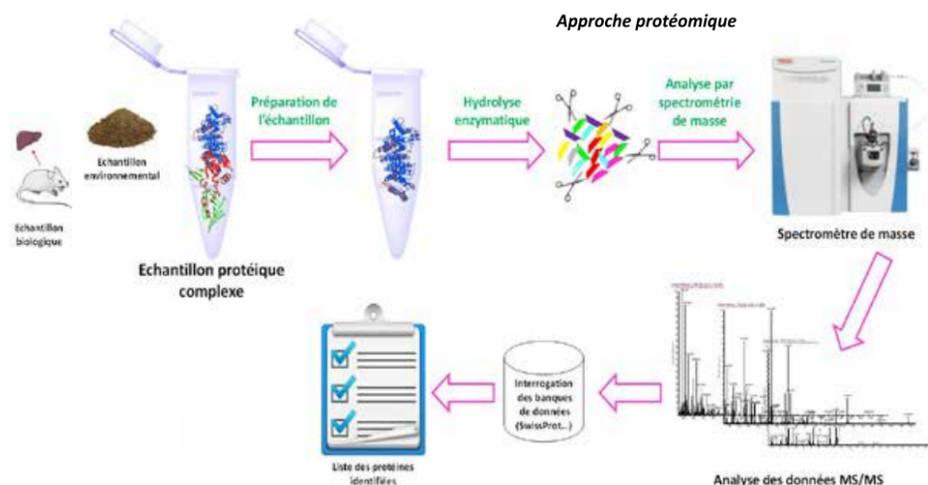
Pauline POINOT < IC2MP  
pauline.poinot@univ-poitiers.fr

<http://ic2mp.labo.univ-poitiers.fr>

dans les milieux environnementaux est inférieur à 7 %. Il faut améliorer les protocoles pour aller plus loin dans la compréhension du rôle et du fonctionnement de ces molécules.

## La protéomique, une nouvelle science

L'intérêt grandissant pour l'étude des protéines a donné lieu à une nouvelle science : la protéomique qui étudie l'ensemble des protéines, exprimées par une cellule ou un tissu, ou présentes dans un milieu à un moment donné et dans des conditions données. Le terme « protéomique » fut introduit pour la première fois en 1997 par analogie à la « génomique », qui étudie le génome d'un organisme.



© IC2MP

Une batterie lithium-ion est installée en haut de la sonde de mesure. La sonde est ensuite placée au centre de l'aimant supraconducteur (en arrière-plan) pour les mesures de résonance magnétique.



## La résonance magnétique, espion de l'intérieur

Les batteries lithium-ion ont permis l'essor de l'électronique portable mais la recherche continue pour développer leur utilisation dans les véhicules électriques ou le stockage de l'énergie solaire ou éolienne dans des zones isolées.

Elles stockent de grandes quantités d'énergie pour une masse et un volume relativement faible. Il est cependant nécessaire d'augmenter la quantité d'énergie stockée (capacité) et la vitesse à laquelle on peut la transférer (puissance) pour étendre les applications aux véhicules électriques et au stockage des énergies intermittentes. Les batteries lithium-ion sont ainsi nommées parce qu'elles fonctionnent grâce au mouvement de navette d'ions lithium  $\text{Li}^+$  entre les deux électrodes qui constituent la batterie. En charge, le courant fourni par le chargeur arrive par la

borne positive dans l'électrode positive qui réagit (s'oxyde) en libérant des ions lithium. En même temps, des ions lithium présents dans l'électrolyte entrent dans l'électrode négative qui réagit (se réduit) et libère le courant par la borne négative. Lorsqu'on utilise la batterie, les réactions inverses ont lieu : c'est ce qui rend la batterie rechargeable. Il est essentiel d'étudier les évolutions dans les batteries au niveau microscopique pour mieux comprendre leurs limitations en capacité et en vitesse de charge.

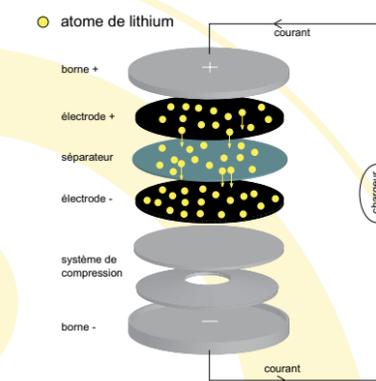
l'humidité, mais la présence d'inox ou d'aluminium empêche les radiofréquences de pénétrer dans la batterie et donc la mesure RMN. Le CEMHTI a développé un container spécifique compatible avec la mesure RMN *in situ* des batteries. Cette nouvelle cellule, de diamètre 1 cm, est en PolyChloroTriFluoroEthylene ou PCTFE, un plastique reconnu pour sa grande résistance chimique. Les éléments de la batterie sont placés en sandwich comme dans une pile bouton.

### La combinaison de la spectroscopie et de la RMN

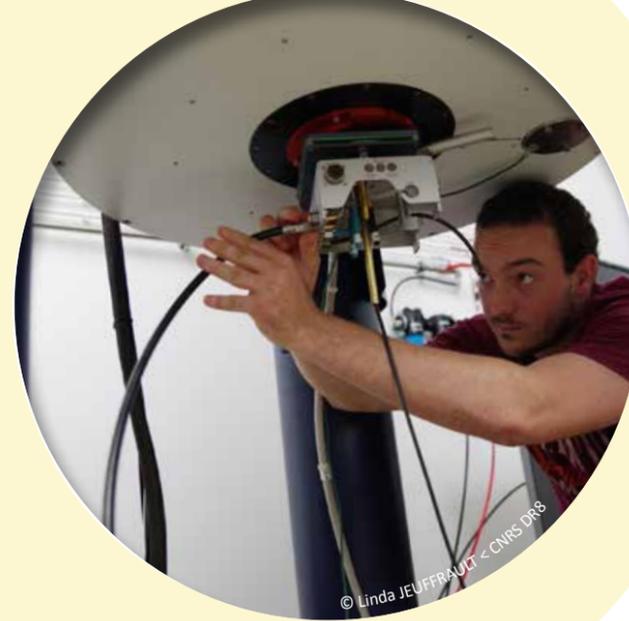
La RMN est un outil de caractérisation très versatile, avec des applications allant de la mesure des molécules dans un liquide (par exemple les métabolites présents dans le sang) à la structure des solides comme les matériaux de batterie. Cette technique utilise des énergies assez peu élevées (de l'ordre de 0.000001 fois l'énergie de la lumière visible) qui ne risquent pas d'abîmer l'échantillon ; elle est non destructive et non invasive. L'échantillon est placé dans un champ magnétique intense (de 100 000 à 500 000 fois le champ magnétique terrestre) et il est perturbé à l'aide d'un champ radiofréquence. On mesure le signal magnétique que les atomes émettent lors de

À Orléans, le CEMHTI (Conditions Extrêmes et Matériaux : Haute Température et Irradiation - UPR3079 CNRS) abrite la plateforme de caractérisation par résonance magnétique nucléaire (RMN) du Réseau français sur le Stockage Electrochimique de l'Énergie\* (RS2E- FR3459 CNRS). Pour caractériser les batteries au plus proche des conditions réelles, le CEMHTI réalise des mesures de résonance magnétique *in situ*, c'est-à-dire sur des batteries entières, en les chargeant et en les déchargeant directement dans l'appareil de mesure. Les piles sont habituellement contenues dans des containers étanches (piles boutons, piles bâtons, poches aluminisées) car les composants sont très réactifs et très sensibles à l'air et à

Schéma d'une pile bouton et de son fonctionnement



© Élodie SALAGER < CEMHTI



La batterie et la sonde sont glissées au centre de l'aimant supraconducteur qui génère le champ magnétique intense pour les mesures de résonance magnétique.

leur retour à l'équilibre. Les spectres obtenus donnent une information sur l'environnement chimique des atomes. L'addition de gradients pulsés de champ magnétique permet d'obtenir une information spatiale, c'est le principe de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

«... suivre la batterie ... pendant que le courant la traverse.»

Une des spécificités du CEMHTI pour les études *in situ* des batteries est de combiner la spectroscopie et l'imagerie RMN. On obtient ainsi une information localisée sur l'environnement chimique des atomes de lithium dans la batterie, et on peut étudier chaque électrode séparément sans avoir à ouvrir la batterie. En 2016 le projet OSIRIS du CEMHTI a été financé par l'ANR pour développer les méthodes de résonance magnétique pour la caractérisation *in situ* des batteries lithium-ion. Dans ce projet les chercheurs se concentrent sur les électrodes, sièges des réactions d'oxydo-réduction qui permettent à la batterie de fonctionner. Alors que le liquide peut être relativement facilement mesuré par RMN, les électrodes solides sont un vrai challenge car leur signal RMN est faible, très large et ne dure pas longtemps.

### Une première mondiale

Le CEMHTI est équipé avec le plus fort gradient pulsé de champ magnétique qui

soit commercialisé à ce jour. Les scientifiques ont mis au point une méthodologie très spécifique pour réduire suffisamment le temps de mesure et obtenir le signal des électrodes. Ces développements ont permis d'acquies pour la première fois au monde une image spectroscopique par RMN des ions lithium à l'intérieur d'électrodes modèles. Le CEMHTI les a mises à profit pour étudier le problème des électrodes épaisses. L'épaisseur classique d'une électrode commerciale se situe entre 50 et 100 micromètres. Une des voies étudiées pour augmenter la capacité de la batterie est d'augmenter leur épaisseur (plus de stockage). Elles ont cependant l'inconvénient de devoir être chargées très lentement. Les chercheurs ont pu observer le déplacement des ions lithium dans les électrodes avec une résolution de 100 micromètres, et identifier que l'élément limitant dans leur cas était la mauvaise conduction ionique dans les électrodes. En accélérant encore la mesure, ils ont pu suivre la batterie *operando*, c'est-à-dire pendant que le courant la traverse. Ils ont ainsi visualisé des retards de lithiation

dans certaines électrodes lorsque la charge devenait trop rapide, alors même que l'électrode avait l'air de fonctionner correctement.

Ces analyses donnent des informations utiles pour la programmation des unités de contrôle des batteries (BMS, Battery Management System) qui maîtrisent notamment le protocole de charge. Plus généralement, ces travaux ouvrent la voie au diagnostic par RMN des limitations dans les batteries à fort stockage et devraient donner des pistes aux chercheurs pour améliorer les batteries actuelles.

Élodie SALAGER < CEMHTI  
elodie.salager@cnrs-orleans.fr

[www.cemhti.cnrs-orleans.fr](http://www.cemhti.cnrs-orleans.fr)

\* Ce réseau regroupe des acteurs publics et privés pour accélérer la recherche fondamentale et l'industrialisation des nouvelles technologies de batteries et de supercondensateurs.

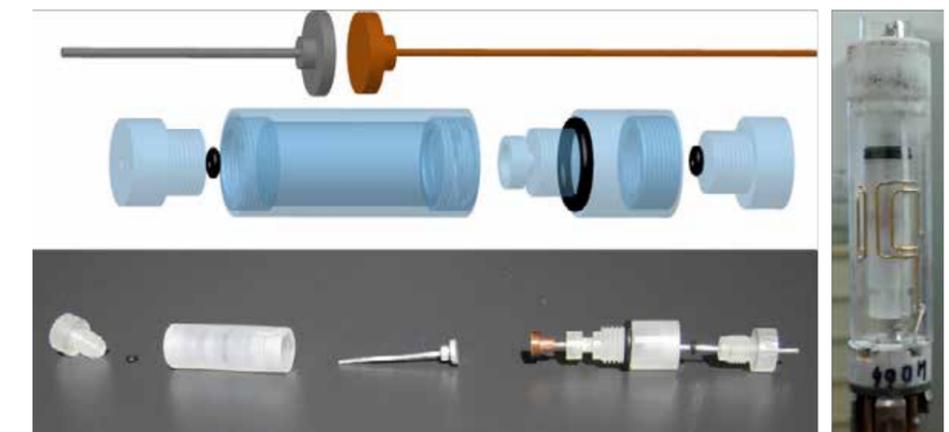


Schéma (haut) et photo (bas) de la cellule électrochimique développée au CEMHTI pour les études *in situ* de batteries lithium-ion par résonance magnétique.

À droite, photo du haut de la sonde de mesure avec la batterie installée au centre de l'antenne en or. L'antenne sert à envoyer le champ radiofréquence et à recueillir le signal magnétique des atomes de lithium.

© Élodie SALAGER < CEMHTI

## De l'ingénierie à la médecine bioélectronique

L'usage de champs électriques en médecine n'est pas récent. Les systèmes d'exposition aux nanopulses aujourd'hui utilisés combinent des technologies électronique et/ou optique de haute précision.

Depuis l'antiquité, des effets des champs électromagnétiques avec les entités vivantes ont été mis en évidence et exploités. L'emploi des décharges électriques générées par des poissons torpilles a été appliqué pour traiter des maux de tête ou la goutte. À la fin du XIX<sup>ème</sup> et début du XX<sup>ème</sup> siècle, J. Arsène d'Arsonval, médecin et physicien, a développé l'électrothérapie basée sur les courants à haute fréquence pour des applications type diathermie ou darsonvalisation. Dans les années 80, il a été montré que l'application de champs électriques spécifiques pouvait modifier la perméabilisation des membranes plasmiques de cellules biologiques.

Les cellules biologiques sont en effet capables de répondre de manière particulière à des champs électriques selon leurs intensités et leurs durées. Des impulsions de champs électriques de durée comprise entre les microsecondes et millisecondes, et des amplitudes de l'ordre de la centaine de kV/m ont été délivrées à travers la technique. C'est l'électroporation ou l'électroperméabilisation. L'application médicale phare de cette technique est l'électrochimiothérapie. Cette dernière associe l'injection par voie intratumorale ou systémique des médicaments cytotoxiques (bléomycine ou cisplatine) à

l'application locale d'impulsions électriques. L'électrochimiothérapie est mise en pratique aujourd'hui en clinique dans de nombreux pays pour traiter des cancers.

### Atteindre le cœur de la cellule

La membrane de la cellule se comporte d'un point de vue électrique comme une barrière limitant l'intensité du champ électrique à l'intérieur de la cellule. Pour atteindre des cibles biologiques internes de la cellule (noyau, mitochondrie, ...), il est possible de se tourner vers des impulsions de champs électriques de plus courte durée que celles de l'électroporation. Ces impulsions généralement appelées «nanopulse»\* sont caractérisées typiquement par des durées de l'ordre de la nanoseconde à quelques dizaines de nanosecondes et des intensités du Mégavolt/mètre. À titre de comparaison, le champ électrique généré par un téléphone mobile est de l'ordre du V/m.

Selon le type d'impulsion électrique appliquée, différentes structures de la cellule peuvent être affectées avec des conséquences différentes sur le comportement cellulaire. L'effet cellulaire biologique des impulsions électriques de durée de l'ordre de la nanoseconde diffère de celui provoqué par des impulsions de durée plus longue

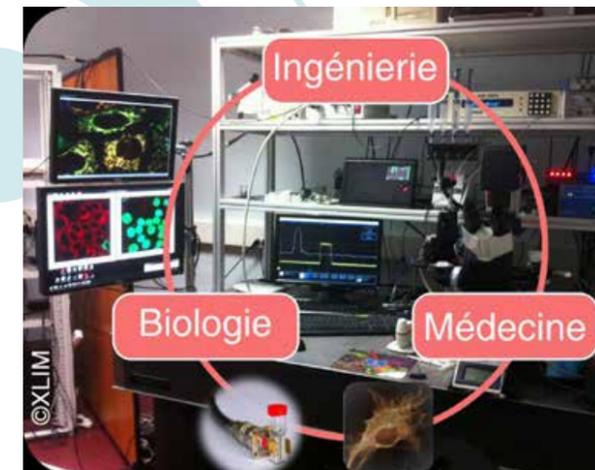
ouvrant des perspectives de thérapies anticancéreuses innovantes.

### Des impulsions électriques « millimétrées »

Les phénomènes physiques et biologiques associés à l'application des nanopulses sont complexes et sources de nombreux challenges qui nécessitent le développement de technologies d'expérimentation adaptées dans un contexte fortement pluridisciplinaire.

## «... des recherches également sur des applicateurs non invasifs... »

Le point de départ d'un système d'exposition aux nanopulses concerne la génération de ces impulsions spécifiques de durées de l'ordre de la nanoseconde et tension de quelques kV. Pour pouvoir explorer de nouveaux domaines, il a été nécessaire de mettre au point de générateurs spécifiques. L'originalité des générateurs développés à XLIM repose sur la combinaison de technologies optique et électronique. Afin de générer des impulsions si courtes, des compo-



Exposition de cellules biologiques aux nanopulses.

sants électroniques à déclenchement très rapide jouant le rôle d'interrupteur sont illuminés par le faisceau optique d'un laser impulsif. Ces composants sont intégrés dans des lignes de propagation transmettant ces impulsions à une très grande vitesse (de l'ordre de 100 000 km/s). À titre d'exemple, une impulsion de 10 nanosecondes est générée avec une ligne de propagation de l'ordre du mètre. Une des particularités de ces générateurs consiste dans leur capacité de produire des impulsions avec des formes bipolaires, c'est-à-dire avec alternance de parties positive et négative.

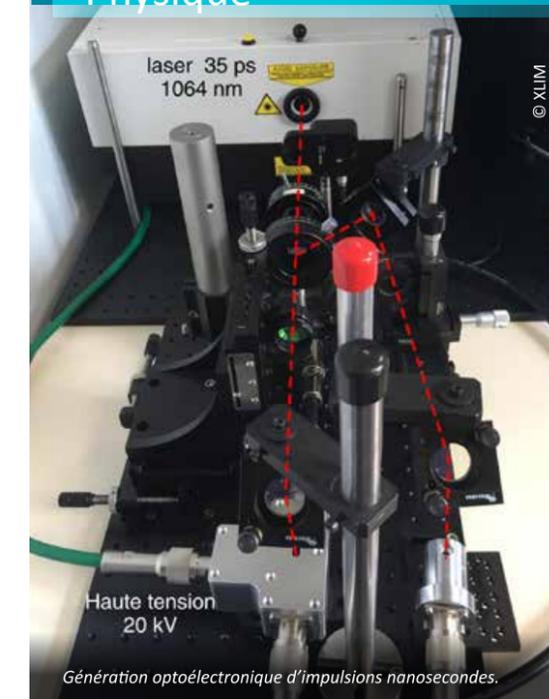
### Transformateurs de « haute voltage »

Les impulsions ainsi produites sont ensuite acheminées vers des applicateurs de nanopulses qui ont le rôle de les transformer en champs électriques. Une cible biologique et son milieu de culture placé entre deux électrodes parallèles, séparées par une certaine distance sont ainsi exposés aux nanopulses. XLIM conçoit majoritairement des systèmes pour des applications *in vitro* avec contact direct entre les électrodes et la cible biologique. Ils permettent d'envoyer des nanopulses avec des formes unipolaires ou bipolaires, de durées comprises entre la centaine de picosecondes et la dizaine de nanosecondes, des tensions entre 1 et la vingtaine de kV et des niveaux de champs électriques allant de 1 à 100 MV/m. Pour certaines applications, les médecins d'XLIM effectuent des recherches également sur des applicateurs non invasifs (principe d'une antenne) où les électrodes sont placées à proximité et non plus en contact direct avec la cible biologique.

### Maîtrise à tous les niveaux

De telles technologies reposent fortement sur des techniques expérimentales et numériques de caractérisation autrement connues sous l'appellation de dosimétries. De façon générale, la dosimétrie peut être définie comme la mesure ou encore la « métrique » de la « dose » générée ou diffusée par les systèmes d'exposition en particulier au niveau de l'échantillon biologique. Par dose on entend typiquement l'intensité du champ électrique, le niveau de tension, l'élévation de température. Pour ces études, les techniques de dosimétrie analysent les effets des champs électriques pulsés nanosecondes sur les cellules sur trois échelles spatiales ; du macroscopique – échelle d'un système d'exposition avec un ordre de grandeur du millimètre - au microscopique – échelle de la cellule avec un ordre de grandeur du micromètre - et au nanoscopique échelle de la membrane de la cellule avec un ordre de grandeur du nanomètre.

Les évolutions originales portent sur l'élaboration de bancs de mesures expérimentaux d'impulsions nanosecondes haute tension à l'aide de composants spécifiques (sondes de mesures de la tension, du champ électrique, de la température). Les dosimétries numériques reposent essentiellement sur la résolution des équations de Maxwell à l'aide de méthodes mathématiques. Elles permettent au laboratoire à la fois de développer des systèmes d'exposition, de confronter la dosimétrie expérimentale ou encore de découvrir des phénomènes à des échelles pour lesquelles il n'existe pas à ce jour d'outils expérimentaux.



Ces systèmes d'exposition associés à des outils d'imagerie performants permettent d'explorer les effets des nanopulses pour des applications médicales dans un contexte singulier regroupant des moyens en ingénierie, biologie et médecine. À plus long terme, ces recherches contribueront à des traitements peu ou non invasifs pour des maladies neuronales et neurodégénératives, ou encore des anticancéreux (péritoine, pancréas, cerveau). Imaginer que dans le futur on puisse réussir à soigner ces maladies directement en exposant certaines zones (tissus, organes) à des champs électromagnétiques spécifiques par contact ou par rayonnement comme on applique une sonde pour un examen échographique n'est pas complètement utopique.

**Delia ARNAUD-CORMOS < XLIM**  
delia.arnaud-cormos@xlim.fr

**Sylvia BARDET-COSTE < XLIM**  
sylvia.bardetcoste@xlim.fr

**Philippe LEVEQUE < XLIM**  
philippe.leveque@xlim.fr

[www.xlim.fr](http://www.xlim.fr)

\*ou en anglais nsPEF (nanosecond pulsed electric field)

# Invasions biologiques : le rôle des microorganismes symbiotiques

Ouvriers et larves du termite invasif nord-américain introduit en France, *Reticulitermes flavipes* (Blattodea : Termitoidea, Rhinotermitidae)

© Thibault ANDRIEUX



Une des principales causes de perte de biodiversité à l'échelle planétaire est l'introduction par l'homme d'espèces animales et végétales en dehors de leur aire de répartition naturelle. Que les transports aient été volontaires ou non, les individus introduits peuvent parfois fonder une population qui s'installe durablement dans le nouvel environnement, voire qui l'envahisse.

Les impacts écologiques, économiques et sanitaires de ces invasions biologiques sont souvent majeurs. Pourtant, les bases biologiques et écologiques du succès invasif restent à ce jour peu connues. Comment quelques individus peuvent-ils fonder une population invasive dans un habitat vis-à-vis duquel ils ne sont pas forcément adaptés ? Cette question taraude les chercheurs depuis quelques décennies. Plusieurs hypothèses sont actuellement à l'étude, bien que les mécanismes adaptatifs impliqués dans ces invasions restent à ce jour largement méconnus.

Certains biologistes ont récemment suggéré que les microorganismes symbiotiques



Protiste lignocellulolytique, *Trichonympha agilis* (*Parabasalida* : Trichonymphidae), de la panse rectale du termite invasif *Reticulitermes flavipes*

vivant en association avec les envahisseurs pourraient jouer un rôle clé.

La majorité des animaux et des plantes hébergent en effet divers microorganismes parmi lesquels on compte des procaryotes (bactéries et archées), des eucaryotes (champignons, divers groupes de protistes, algues) ou encore des virus. Dans certains cas, ces microorganismes sont bénéfiques voire essentiels pour certaines fonctions de leurs hôtes (la nutrition, la reproduction, l'immunité).

Sur le plan théorique, ces symbiotes mutualistes pourraient faciliter l'installation puis l'invasion des populations introduites, en permettant aux hôtes de s'adapter rapidement aux conditions écologiques locales.

## Un lien de dépendance

Le projet Xylobiotic, financé par la Région Centre Val-de-Loire et conduit par des chercheurs affiliés à quatre unités de recherche\* de cette région, aborde la question du rôle des symbiotes mutualistes dans le succès invasif de plusieurs insectes introduits en France. Le point commun entre les espèces étudiées : elles dépendent de microorganismes symbiotiques pour se nourrir. Il s'agit du termite souterrain d'origine nord-américaine, *Reticulitermes flavipes*, et de deux scolytes xylébores originaires d'Asie du sud, *Xylosandrus germanus* et *X. crassiusculus*.

Les termites *Reticulitermes* constituent des sociétés souterraines composées de plusieurs castes parmi lesquelles les ouvriers ont la lourde tâche de nourrir la colonie à partir du bois mort jonchant le sol. Bien que le bois soit une nourriture très indigeste, principalement à cause de la récalcitrance des fibres de lignocellulose, le termite ouvrier est capable de convertir 80% du bois ingéré en nutriments. Il compte pour cela sur ses microorganismes intestinaux qui synthétisent un cocktail d'enzymes capables de dégrader la lignocellulose et de métaboliser les produits de digestion en nutriments (sucres, acides gras, acides aminés, vitamines).

## «... exploiter l'ensemble des ressources... dans l'environnement.»

Les scolytes xylébores dépendent eux aussi de symbiotes pour se nourrir. Chez ces espèces, les femelles hébergent des champignons symbiotiques dans leur 'mycange', une invagination de la cuticule située sur le dos ou à proximité des mandibules. Au printemps, les femelles creusent des galeries dans le bois d'un arbre mort avant de déposer une cinquantaine d'œufs et, à proximité de ceux-ci, des spores de champignons provenant de leur mycange. Pendant que se développent les descendants, les



© Pierre ZAGATTI

Scolyte xylébores femelle de l'espèce invasive d'Asie de Sud-Est et introduite en France, *Xylosandrus germanus* (Coleoptera : Curculionidae, Scolytinae)

champignons ensemencés consomment le bois et grandissent rapidement jusqu'à couvrir les parois des loges. Dès l'émergence, les jeunes larves peuvent ainsi consommer le mycélium des champignons. Les descendants s'accouplent entre eux puis, au printemps suivant, les femelles fécondées remplissent leur mycange de champignons et dispersent pour trouver un autre arbre.

Des études récentes soulignent la grande diversité de microorganismes associés aux termites et xylébores. Ces insectes ont en effet établi des associations avec de nombreux taxons microbiens qui interagissent les uns avec les autres et constituent de véritables communautés microbiennes (le « microbiote »). Le gros intestin des ouvriers de termites héberge de nombreuses bactéries, des archées et plusieurs lignées de protistes. De même, le mycange des xylébores contient plusieurs espèces de champignons ainsi que des bactéries. Pour expliquer le maintien d'une telle diversité de symbiotes, on peut faire l'hypothèse que celle-ci permet aux hôtes de s'adapter à de nouvelles sources de nourriture. Le fait d'héberger de nombreux microorganismes augmente la probabilité qu'au moins un des taxons dégrade de manière optimale une nourriture particulière. Ainsi, en conservant une diversité importante de symbiotes, les insectes hôtes exploiteraient l'ensemble des ressources disponibles dans l'environnement.

## Des invasions depuis la Louisiane

Xylobiotic teste l'hypothèse selon laquelle le termite nord-américain, *R. flavipes*, et



© Christophe BOUGET < IRSTEA

les xylébores asiatiques, *X. germanus* et *X. crassiusculus*, se sont adaptés aux nouvelles sources de nourriture en France grâce à leur microbiote. Les participants au projet ont développé une méthodologie de génomique environnementale en « métacode-barre » permettant de caractériser de manière exhaustive la composition du microbiote associé aux insectes. Une première étude vise à déterminer si la composition du microbiote a évolué de manière importante depuis l'introduction des insectes. Ces analyses sont conduites chez le termite *R. flavipes* car l'Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte a précédemment identifié la population native de l'état de Louisiane (USA) comme source des infestations françaises. Un faisceau d'arguments, basé sur des données historiques relatant des échanges entre la France et les États-Unis, suggère par ailleurs que les introductions françaises auraient débuté au cours du 18<sup>ème</sup> siècle, et que les individus fondateurs seraient arrivés directement de Louisiane, sans transit par un autre territoire.

Des différences de composition du microbiote entre populations françaises et louisianaises reflètent donc des modifications survenues après l'introduction des insectes en France. L'analyse des résultats pourra déterminer si les modifications décrites résultent d'un processus adaptatif ou si au contraire, elles sont issues de forces aléatoires.

## Une relation de partage

La seconde étude en cours d'analyse vise à détecter des transferts de symbiotes dans l'aire d'introduction entre espèces invasives et autochtones congénériques. Des travaux récents ont révélé que des symbiotes peuvent être transférés entre espèces d'insectes, notamment quand les

espèces concernées vivent en sympatrie, qu'elles partagent des habitats similaires et qu'elles sont proches phylogénétiquement (elles possèdent un ancêtre commun récent). L'acquisition de symbiotes « locaux » provenant d'hôtes natifs par les hôtes introduits pourrait leur permettre de mieux exploiter les ressources alimentaires locales. Le projet Xylobiotic initie ainsi une thématique de recherche en région Centre Val-de-Loire pouvant permettre de mieux comprendre les invasions biologiques et d'améliorer les méthodes de lutte contre les insectes invasifs.

**Franck DEDEINE < IRBI**  
franck.dedeine@univ-tours.fr

**Stéphanie BANKHEAD-DRONNET < LBLGC**  
stephanie.bankhead@univ-orleans.fr

**Carlos LOPEZ-VAAMONDE < INRA**  
carlos.lopezvaamonde@inra.fr

**Christophe BOUGET < IRSTEA**  
christophe.bouget@irstea.fr

<http://irbi.univ-tours.fr>

[www.univ-orleans.fr/lblgc](http://www.univ-orleans.fr/lblgc)

[www6.val-de-loire.inra.fr/urzf](http://www6.val-de-loire.inra.fr/urzf)

[www.irstea.fr/institut/nos-centres/nogent-sur-vernisson](http://www.irstea.fr/institut/nos-centres/nogent-sur-vernisson)

\* Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte (UMR 7261 - CNRS / Université François Rabelais de Tours)

Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures (EA 1207 - Université d'Orléans)

Unité de Zoologie Forestière (UR 0633 - INRA Val de Loire)

Unité «Ecosystèmes Forestiers» (IRSTEA Nogent-sur-Vernisson)

Tronçon de feuillus infesté par le xylébores invasif, *Xylosandrus germanus*. Les galeries creusées par les femelles de l'insecte sont noircies par le champignon symbiotique. Les forestiers appellent ces dégâts « piqûres noires ».

Tour à flux pour la mesure des flux de gaz à effet de serre émis par les sols (Tourbière de la Guette - 18)

# Polluants sous surveillance

Les polluants sont partout, transportés dans l'air, dans le sol et le sous-sol jusque dans les eaux souterraines et les eaux de surface. Un ensemble d'instruments scientifiques de pointe, regroupés en plateformes technologiques, se met en place pour étudier le devenir des polluants dans les différents milieux.

Pour lutter efficacement contre les pollutions, il faut tout d'abord être capable de les détecter et de mesurer précisément les concentrations en substances polluantes (nitrate, pesticides, métaux lourds...). L'étude de leurs interactions avec les constituants et de leurs transformations dans les différents milieux permet de prévoir comment vont évoluer les pollutions dans l'espace et dans le temps. Enfin, des méthodes de dépollution des milieux contaminés doivent être mises au point afin de reconquérir un environnement de qualité. Tous ces grands enjeux font des six plateformes du projet PIVOTS des outils essentiels à la recherche sur l'environnement.

PIVOTS vise en premier lieu à faire progresser les connaissances scientifiques en dotant chacune des plateformes des meilleurs outils d'analyse et de développement instrumental. Il favorise leur utilisation transverse par l'ensemble des partenaires publics et privés. Deux de ces plateformes sont des créations *de novo*, tandis que les quatre autres développent des équipements déjà existants au moins partiellement.

## La circulation des polluants dans les sols et le sous-sol...

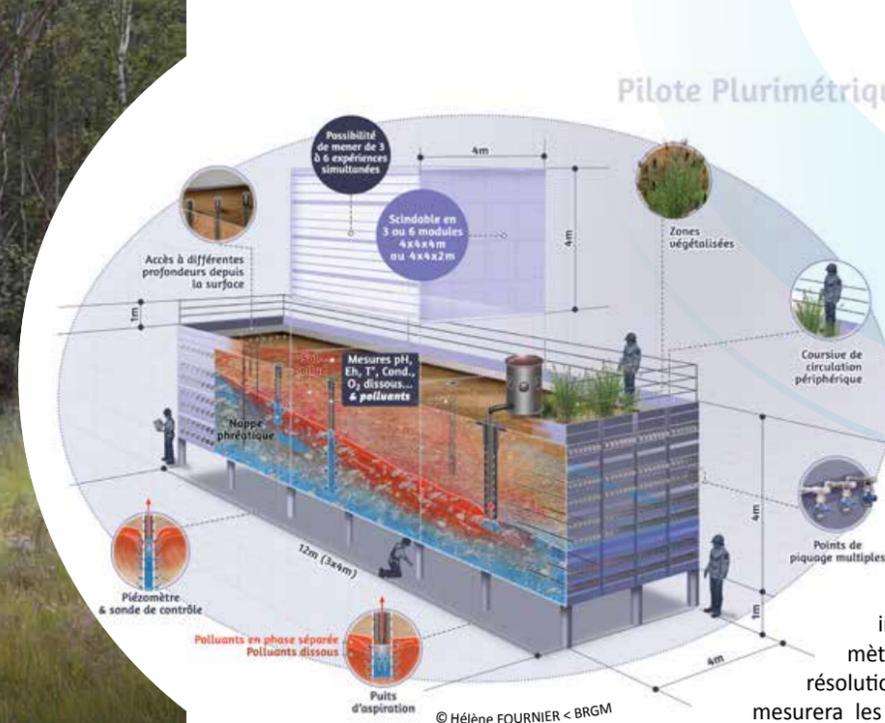
La plus grosse plateforme, PRIME (pour Plateforme pour la Remédiation et l'Innovation au service de la Métrologie Environnementale), est une halle expérimentale dotée de plusieurs équipements expérimentaux, dont un pilote d'échelle plurimétrique unique au niveau national, qui servira à étudier la façon dont les polluants se déplacent dans des sols, sédiments et sous-sols reconstitués au laboratoire, en fonction de la

vitesse de l'eau qui y circule, de la température, etc. PRIME permettra de mettre au point et de valider de nouveaux procédés de remédiation des milieux pollués, basés sur des méthodes novatrices, dont l'emploi de matériaux réactifs issus de la chimie verte ou de sous-produits industriels.

## ... jusqu'aux eaux souterraines...

L'Observatoire des transferts dans la Zone Non Saturée (O-ZNS) sera un complément « terrain » de la plateforme PRIME, avec l'ambition d'en faire à terme un observatoire *in situ* pérenne du sous-sol. Un puits d'accès, d'une vingtaine de mètres de profondeur, sera équipé de capteurs électroniques et de préleveurs pour suivre les transferts d'eau, de nitrate, de pesticides, etc, depuis la surface du sol jusqu'à la nappe phréatique. Les hydrogéologues pourront suivre *in situ* et sur le long terme les processus physiques, chimiques et biologiques qui existent dans le sous-sol. O-ZNS servira aussi à tester les capteurs mis au point par les deux autres plateformes DECAP et PRIME : il offrira la possibilité d'étudier le comportement *in situ* des capteurs sur de longues durées et de mieux comprendre les phénomènes à l'origine de leur éventuelle perte d'intégrité, à cause de la corrosion par exemple.

Ci-contre : les différentes plateformes du projet PIVOTS



## ... et vers l'atmosphère

Entre les sols et l'atmosphère, d'autres phénomènes impactent l'environnement. C'est cette quantification des échanges de carbone et d'azote, sous forme de gaz à effet de serre (GES CO<sub>2</sub> et N<sub>2</sub>O), que réalise PESA, la plateforme d'études des échanges sol-atmosphère. Elle s'appuie notamment sur les sites du Service National d'Observation sur les Tourbières, géré par le CNRS-INSU, et sur le site d'observation OS<sup>2</sup>, géré par l'INRA. Les tourbières ont la particularité d'être des stocks énormes de carbone, dont il est essentiel de prévoir l'évolution et l'impact sur le changement climatique.

Ces sites disposent déjà d'équipements qui seront complétés par des tours à flux servant à mesurer les flux de carbone à l'échelle de l'écosystème. Des chambres automatiques compléteront l'installation pour observer sur le long terme la variabilité spatiale et temporelle des émissions de GES par les sols et les tourbières. Sur le site OS<sup>2</sup>, un équipement original, couplant un pivot d'irrigation de précision à une chaîne automatisée de mesure des transferts hydriques et gazeux entre le sol et l'atmosphère, permettra pour la première fois d'essayer de contrôler les émissions de N<sub>2</sub>O à partir du sol en contexte agricole.

En lien avec le changement climatique global, PRAT (Plateforme d'étude de la Réactivité Atmosphérique) est dédiée à la mesure de la qualité de l'air et à la caractérisation de la pollution globale et des processus dynamiques, de la basse à la haute atmosphère. Elle correspond à la création de nouveaux instruments embarquables en avion ou sous

ballon. Le premier de ces instruments, un spectromètre de masse à ultra-haute résolution de nouvelle génération, mesurera les aérosols atmosphériques. Le second instrument, un spectromètre infrarouge à lasers, est doté d'une précision inégalée pour la mesure des composés traces gazeux (GES, composés azotés, halogènes...). PRAT inclut aussi l'extension de l'instrumentation de la chambre de simulation atmosphérique HELIOS, le plus grand équipement de ce type en France.

## «... aspirations et impératifs écologiques que les sociétés du futur auront à satisfaire.»

### Développer de nouveaux matériaux pour le génie civil

Les pratiques en génie civil sont en cours de profonde évolution avec la mise en œuvre du concept de ville durable, répondant aux aspirations et impératifs écologiques que les sociétés du futur auront à satisfaire. Avec PERMECA (Plateforme d'Essais de Recherche en Mécanique Environnementale Collaborative et Appliquée), les mécaniciens des sols et les chercheurs en génie civil pourront caractériser les propriétés physiques du sol et du sous-sol, qui varient selon les zones géographiques. PERMECA permettra d'étendre les capacités d'analyse aux matériaux recyclés qui pourront être utilisés dans les ouvrages de génie civil (fondations, piles de pont, etc).

Les recherches menées visent à répondre aux défis de l'augmentation de la densité urbaine et de la valorisation des friches

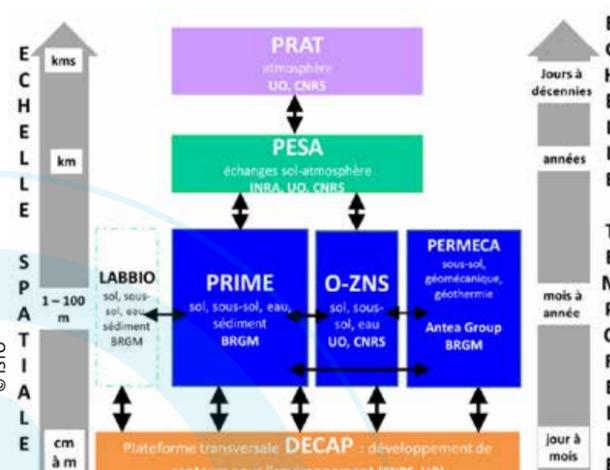
industrielles, avec des objectifs de réduction de la consommation énergétique des bâtiments et d'amélioration de la qualité de vie des habitants. PERMECA s'intéresse aussi à la compréhension et à la maîtrise des risques naturels auxquels sont exposés les bâtiments, en particulier le risque de liquéfaction des sols, qui survient lors de séismes et est source de dégâts considérables.

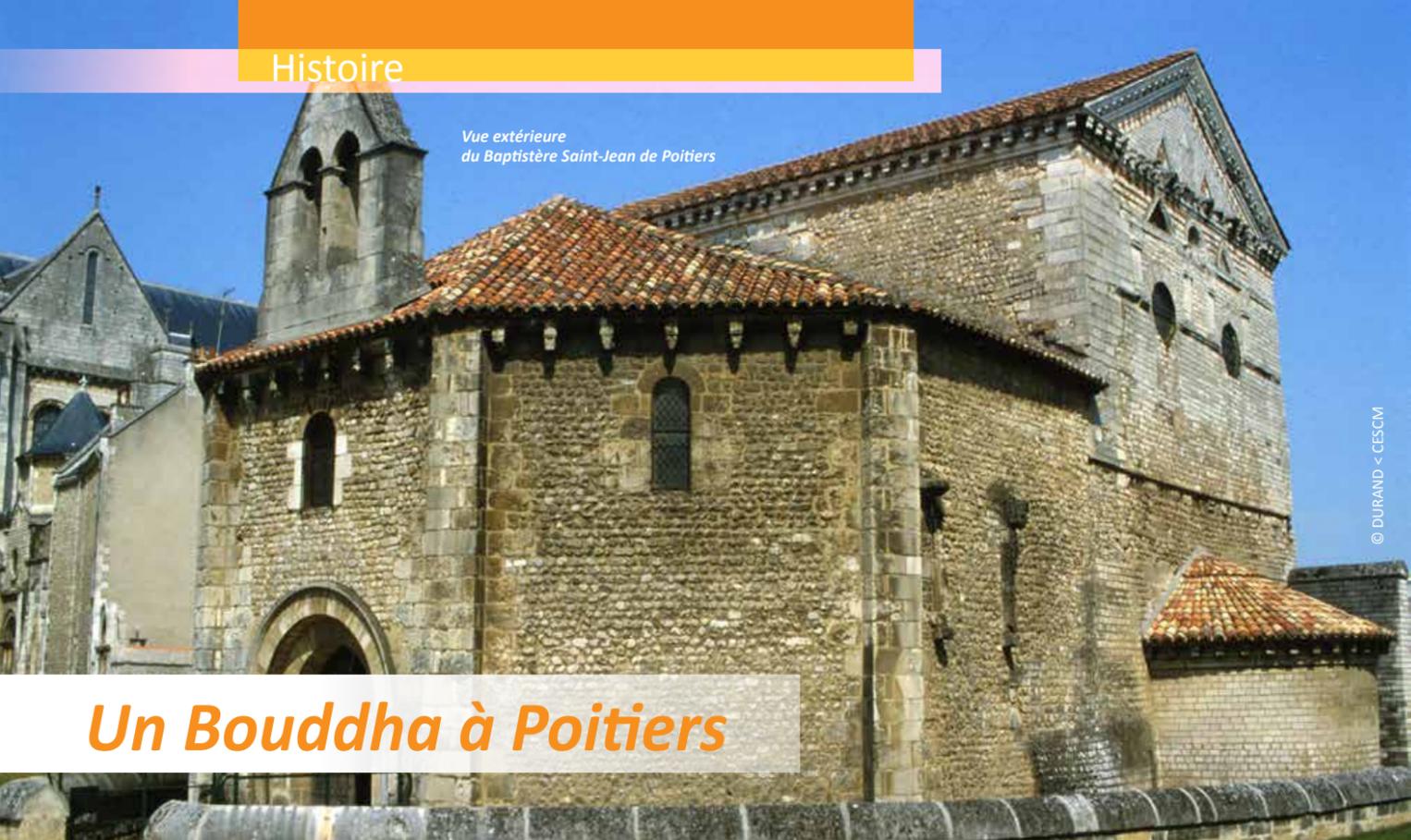
Enfin, l'ensemble sera appuyé par la plateforme transversale DECAP (Développement de CAPteurs), spécialisée dans la conception de nouveaux capteurs pour l'environnement et dans le développement de méthodes de dépollution des eaux usées par technologie plasma. DECAP mettra en œuvre des matériaux et procédés innovants, via de nouveaux capteurs et nouvelles méthodes pour le monitoring et la remédiation de l'environnement. Ses outils permettront de concevoir des capteurs inédits, adaptés aux différents milieux (eau, air, milieux poreux).

**Yves COQUET < OSUC**  
yves.coquet@cnrs-orleans.fr

[www.univ-orleans.fr/osuc](http://www.univ-orleans.fr/osuc)

**PIVOTS** rassemble l'ensemble des partenaires académiques du Grand Campus d'Orléans (CNRS, Université d'Orléans, BRGM, INRA) ainsi qu'une entreprise du secteur de l'environnement, Antea Group. Ce projet, coordonné par le BRGM, s'inscrit dans l'un des 5 domaines potentiels de spécialisation de la région Centre-Val de Loire, à savoir l'« ingénierie et métrologie environnementales pour les activités fortement consommatrices de ressources naturelles ». Il bénéficie du soutien de la Région, de l'Etat et de l'Europe, à travers le programme Ambition Recherche-Développement 2020, le Contrat de Plan Etat-Région et le Fond Européen de Développement Economique Régional pour un montant de 10 M€ jusqu'en 2020.





Vue extérieure du Baptistère Saint-Jean de Poitiers

© DURAND < CESCUM

## Un Bouddha à Poitiers

La lecture des fresques des édifices religieux relève d'un long parcours de recherche. Et finalement, il n'y a qu'un pas entre Poitiers et l'Inde.

Cinq mots d'une inscription en langue romane accompagnent une scène du Baptistère Saint-Jean de Poitiers. Dans les peintures de la paroi sud, datées de la première moitié du XII<sup>e</sup> siècle, une figure menaçante brandit une épée. Le texte qui accompagne ce personnage dit obscurément qu'il cria pitié et se tourna (*cil cria marci e turna*). Sur la paroi nord, d'en face, on observe un

saint inconnu, le visage effacé. Il est tonsuré comme les moines et tient une couronne dans sa main. À la gauche du tonsuré, un personnage laïc le montre du doigt. L'ensemble donne le sentiment de composer un scénario, mais la signification des scènes est opaque pour ceux qui regardent les peintures aujourd'hui. Mystère absolu.

### Identifier ce personnage menaçant

Les peintures remontent à une époque, première moitié du XII<sup>e</sup>, où on ne s'attendrait pas à trouver des inscriptions en langue vernaculaire dans un contexte sacré, d'autant plus dans les églises, parmi les saints. C'était l'âge du latin, langue de culture dominante, tyrannique. C'était l'âge où le français, l'occitan et les autres langues romanes commençaient à peine à se manifester dans les manuscrits. Les spécialistes du CESCUM (URM 7302 – CNRS/Université de Poitiers) ont cherché, dans les manuscrits en langue vulgaire, des interprétations du personnage menaçant de Poitiers. Les romans chevaleresques n'étaient pourtant pas la source de l'inscription du Baptistère. Le mystère, moins absolu, demeurait un mystère non résolu.

Le personnage menaçant de la paroi sud du Baptistère Saint-Jean de Poitiers.

Pour trouver une explication, il fallait changer de méthode. En ce sens, nul ne peut nier que les lettres médiévales témoignent d'une fluidité, que les thèmes, les motifs et les textes mêmes traversent les langues et les littératures de l'Europe. Ainsi le hasard a fait que la source se trouve en dehors de la France, en terre italienne. Il a suffi de se souvenir de l'inscription poitevine lors de la lecture d'un texte piémontais, de comparer deux écrits qui ne semblaient avoir rien de commun l'un avec l'autre, pour que le mystère se dissipe tout d'un coup.

### «... le conte de Josaphat... l'histoire de Bouddha.»

#### Un épisode par-delà les Alpes

Beaucoup plus loin, au sud des Alpes, la Bibliothèque de Turin conserve un manuscrit (le D.VI.10) qui demeure lui aussi mystérieux. Il réunit les 'Sermons subalpins', une collection de textes de prédication qui ont été transcrits en Piémont vers la fin du XIII<sup>e</sup> siècle, à partir de sources peu connues. Les historiens n'ont jamais su préciser si elles étaient locales ou arrivées du sud de la France, vers 1200. La plupart des textes en langue vulgaire que renferme ce codex sont des sermons qui expliquent les paroles

Détail du registre supérieur des peintures de la paroi sud



© BROUARD-OTTAWAY < CESCUM

de la Bible, mais le septième texte n'est pas du tout un sermon. C'est un *exemplum*, une histoire édifiante qui puise ses origines dans d'autres textes que l'Écriture sainte. Les prêcheurs racontaient de tels *exempla* pour donner un modèle de comportement à leur auditoire.

L'*exemplum* des 'Sermons subalpins' raconte l'histoire de quelqu'un qui *cria marci* avant qu'il... *se'n tornè*. Cette histoire, très simple, est celle d'un homme qui avait trois amis : un ami très riche, un autre moins riche et un ami pauvre. Menacé par un tiers, qui lui demandait de payer une dette, le bon homme recourut à l'aide de ses trois amis : les deux riches refusent ; le pauvre vient à son secours. Or, les deux citations que l'on trouve à Poitiers représentent deux moments clés de cette histoire édifiante. La première constitue le climax (l'acmé) de la situation pitoyable dont le protagoniste doit sortir. Sans issue, le *bon hom...* *cria marci*. Le deuxième syntagme (groupe de mots) signale, quant à lui, l'issue finalement trouvée par le *bon hom*, le moment où il se tourne vers son ami pauvre : *si se'n tornè*. L'inscription sur la paroi du baptistère pourrait être une sorte de résumé de l'*exemplum* de la collection de textes subalpins.

#### De l'Inde en Europe latine

Plus intéressant encore, l'*exemplum* n'est pas un texte original. Ce n'est que la traduction d'une parabole extraite d'un célèbre récit médiéval : *Barlaam et Josaphat*. Cette autre histoire se passe en Inde, où l'ermite Barlaam raconte la même parabole au jeune prince Josaphat, avant de le baptiser. Il est alors évident qu'un tel texte trouvât sa place sur les parois d'un édifice qui avait été autrefois un baptistère, c'est-à-dire un édifice pour baptiser.

Mais le conte de Josaphat est en réalité l'histoire de Bouddha. *Bodhisattva* est devenu *Yuzasaf* en ourdu (langue indo-iranienne) et *Yudasaf* pour les Arabes. Son histoire est arrivée en Géorgie, où elle a été christianisée : *Iodasaf*. Du géorgien, la vie du nouveau saint a été traduite en grec : *Ioasaf*. Et du grec en latin : *Josaphat*. C'était l'histoire d'un prince qui renonçait à la couronne de son royaume indien pour devenir un ermite, à l'instar de son maître, Barlaam. Ou comme le saint des peintures du Baptistère de Poitiers, celui au

visage effacé, qui a reçu la tonsure et qui tient une couronne dans sa main.

#### Bouddha descend à Poitiers

On comprend alors mieux pourquoi un personnage laïc montre du doigt le saint tonsuré. Ce laïc constitue une clé de lecture pour le décor peint et une nouvelle acception du verbe 'tourner' de l'inscription. Au moment où le message a été compris par le spectateur, au moment où il s'aperçoit que le *bon hom*, c'est lui, ses yeux doivent quitter la paroi sud pour se poser sur la paroi d'en face. Et le personnage lui montre ce qu'il doit voir : le saint tonsuré, la couronne dans la main.

L'inscription de Poitiers fait donc remonter l'apparition de l'une des sources des 'Sermons subalpins' en territoire poitevin un siècle et demi avant leur témoin unique, le manuscrit de Turin. On sait désormais que ces 'Sermons' en langue vulgaire étaient prêchés. L'inscription pose aussi des questions sur les origines des *exempla* en langue vulgaire. Elle interroge sur la vénération de saints orientaux sans statut canonique, sur la séparation stricte entre littérature médiolatine et littératures vernaculaires, et sur la circulation des paraboles du *Barlaam* et *Josaphat* en guise de sermons. Tous ces constats ne constituent pas des résultats. Ce sont des questions qui attendent une réponse.

Vladimir AGRIGOROEI < CESCUM

[vladimir.agrigoroaei02@univ-poitiers.fr](mailto:vladimir.agrigoroaei02@univ-poitiers.fr)

<http://cescum.labo.univ-poitiers.fr>

Le deuxième registre des peintures de la paroi nord.

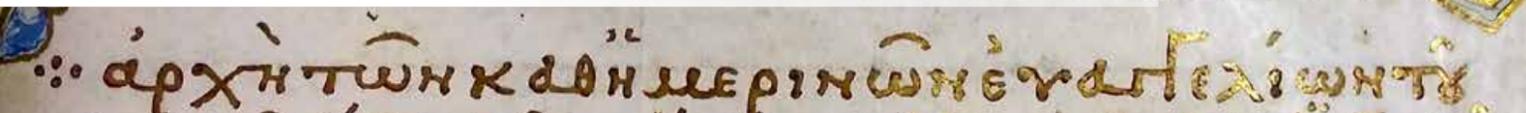


© BROUARD-OTTAWAY < CESCUM



Manuscrit liturgique (lectionnaire), bandeau, 13<sup>e</sup> s., Archives nationales d'Albanie, Tirana, ms. 13, détail du folio 85 recto

## Un trésor méconnu des Balkans : les manuscrits grecs d'Albanie



Il aura fallu patienter jusqu'en 1985 pour que l'Albanie quitte un régime politique dictatorial et s'ouvre à nouveau vers l'extérieur. À partir de ce moment, ses collections de précieux manuscrits, connus pour leur valeur inestimable et leur rareté, ont pu ressortir de leurs écrins.

Pour le spécialiste des manuscrits, en particulier des manuscrits grecs du Nouveau Testament, il est exceptionnel de pouvoir travailler sur un fonds très peu étudié et très peu décrit. Il en est ainsi du Fonds 488 des Archives nationales d'Albanie créé dans les années 1980 pour réunir et préserver en un seul lieu tous les documents manuscrits ottomans, latins et grecs, identifiés sur le territoire national albanais. Cette riche collection se trouve aujourd'hui dans la capitale, Tirana. Depuis 2010, la section grecque de l'IRHT étudie ce fonds et particulièrement, les manuscrits grecs du Nouveau Testament. Parmi ceux-ci se trouvent deux précieux manuscrits: un manuscrit pourpre copié en lettres d'argent au 6<sup>e</sup> siècle, et un autre manuscrit pourpre, celui-ci écrit en lettres d'or et copié au 9<sup>e</sup> siècle.

### Un pays dans la tourmente

La République d'Albanie, petit État des Balkans situé au nord de la Grèce et bordant la côte orientale de la mer Adriatique, fait rarement la une des médias occidentaux. Elle est connue cependant dès l'Antiquité et célébrée par les auteurs latins et grecs. À la croisée des routes qui menaient de Venise à Constantinople, l'actuelle ville d'Istanbul, ce territoire est resté, de longs siècles durant,

un grand carrefour intellectuel et marchand entre Orient byzantin et Occident latin.

*«... plus personne n'aura accès à ces manuscrits.»*

Pourtant l'histoire plus que deux fois millénaire de cet État méditerranéen n'est guère connue que par son passé proche: après une longue occupation ottomane et une courte période démocratique au début du 20<sup>e</sup> siècle, l'Albanie confie sa destinée au roi Zog 1<sup>er</sup>. En 1939, le pays est envahi par l'Italie, puis occupé par les troupes allemandes puis grecques. De 1944 à 1985 sévit la dictature d'Enver Hoxha qui coupera l'Albanie de toute relation à l'Occident, paupérisant le pays et faisant des milliers de victimes. Nouant d'abord des liens étroits et exclusifs avec l'URSS jusqu'en 1960, Enver Hoxha se tourne ensuite vers la République populaire de Chine, puis tombe enfin dans un isolationnisme intransigeant, revendiqué comme identité nationale. En novembre 1967, la proclamation officielle de l'Albanie comme pays sans religion met en danger de nombreux biens culturels et menace directement ceux qui continuent d'adhérer à une

conviction religieuse. Un musée inauguré en 2016 dans la capitale, Tirana, témoigne des horreurs de cette dictature. En 1985, la mort d'Enver Hoxha permet aux Albanais de se réapproprié une histoire qui puise aux sources mêmes d'une Europe qui se construit autour d'eux, mais sans eux.

C'est cependant cette tradition culturelle multiséculaire que quelques hommes courageux vont tenter de préserver. L'un d'entre eux, Theofan Popa, archiviste et paléographe, sera l'un des premiers à recueillir aux Archives nationales de Tirana les principales informations sur les documents alors épargnés. Ses descriptions dactylographiées de manuscrits grecs accompagnent encore aujourd'hui les manuscrits du Fonds 488 et ont été publiées en langue albanaise, en 2003, dans le volume « Kodikët e Shqipërisë » (« Manuscrits d'Albanie », Drejtoria e Përgjithshme e Arkivave, Tirana). Comme tant d'autres citoyens albanais ayant refusé de renier leur foi, Popa fut condamné à plusieurs années de travaux forcés.

### Des manuscrits répertoriés puis disparus

L'histoire des manuscrits grecs en Albanie avait pourtant bien commencé. En 1885, le



Manuscrit des Évangiles (évangile de Jean), 14<sup>e</sup> s., Archives nationales d'Albanie, Tirana, ms. 10, folios 236 verso-237 recto

bibliste français Louis Duchesne, averti par l'un de ses confrères de la publication d'un catalogue de manuscrits grecs rédigé par le métropolitain de la ville albanaise de Bérat, Anthimos Alexoudis, presse son élève Pierre Batiffol de se rendre sur place afin de mieux connaître les précieux documents. De retour en France, Pierre Batiffol publiera le récit de son périple et la description sommaire de certains manuscrits qu'il a pu consulter à Bérat. Mais il publiera surtout l'intégralité du texte du manuscrit pourpre écrit en lettres d'argent et connu désormais comme le codex *Beratinus* 1. Le manuscrit entre ensuite dans la nomenclature des philologues néotestamentaires et, en 1908, Caspar René Gregory le désigne sous le sigle  $\Phi$ .043.

Mais, après Batiffol, plus personne ne verra le précieux manuscrit.

### Un patrimoine devenu inaccessible

Dans les années qui suivent, l'histoire des manuscrits grecs en Albanie se concentre presque exclusivement sur ceux que le métropolitain Alexoudis conserva à Bérat. À l'exception de sa description de trois tétravangelies conservés à Vlora, ville du littoral Adriatique, Alexoudis publie un second catalogue en 1898, puis un autre, en 1900-1901, quelquefois plus détaillé, quelquefois plus sommaire. Chose curieuse, après ces dernières publications, plus personne n'aura accès à ces manuscrits. Seuls deux étudiants autrichiens seront autorisés, en 1965, contre toute attente, à visiter l'Albanie et à décrire les quelques manuscrits grecs qu'on voulait bien leur montrer.

### Une restauration confiée à la Chine

Un événement majeur et inattendu survint en 1968 : les autorités albanaises furent averties que des manuscrits avaient été enterrés dans la cathédrale de la Dormition à Bérat, certainement pour échapper aux troupes étrangères. On trouva alors, dans une caisse métallique enterrée derrière le maître-autel, deux des plus précieux manuscrits de la ville, tous les deux écrits sur parchemin pourpre, l'un en lettres d'argent, l'autre en lettres d'or. L'état alors déplorable de ces témoins très anciens conduisit les autorités à faire appel à des compétences extérieures. C'est finalement en République populaire de Chine

que ces deux précieux documents furent restaurés: un cas unique dans l'histoire des manuscrits grecs. Le manuscrit écrit en lettres d'argent, en raison de son long séjour sous terre et des réactions chimiques liées à l'argent, est aujourd'hui, malgré la restauration des équipes chinoises, très difficile à lire. Les études de Pierre Batiffol restent donc une source de première main pour les philologues.

L'ouverture de l'Albanie au monde occidental, à la fin des années 1990, permit à la communauté scientifique de redécouvrir peu à peu un patrimoine longtemps oublié. Le Fonds 488, d'une valeur inestimable, abrite ainsi aujourd'hui une centaine de manuscrits grecs dont ces deux manuscrits pourpres, classés par l'UNESCO comme « Mémoire du monde ». Une « Mémoire du monde » qu'il serait souhaitable de voir étendue à l'ensemble de cette riche et vibrante collection.

**Luc BROGLY**  
Correspondant scientifique à l'IRHT  
[luc.brogly@sfr.fr](mailto:luc.brogly@sfr.fr)

**Didier LAFLEUR < IRHT**  
[didier.lafleur@irht.cnrs.fr](mailto:didier.lafleur@irht.cnrs.fr)

[www.irht.cnrs.fr](http://www.irht.cnrs.fr)



Manuscrit hagiographique (vies de saints), 14<sup>e</sup> s., Archives nationales d'Albanie, Tirana, ms. 41, folio 6 recto

Soyez : conférencier, sponsor, exposant ou visiteur à la conférence CCW 2018

# Déclinaison du changement climatique aux problématiques locales de l'eau

**5-7** FEV  
TOURS  
FRANCE

## Thèmes

- Les signaux et indicateurs à l'échelle locale
- Compréhension des processus et prévisions
- Adaptation au changement climatique
- Gestion, gouvernance et stratégie

## Objets

- L'eau en tant que ressource
- L'eau dans les milieux naturels
- L'eau dans l'agriculture, l'aquaculture et la foresterie
- L'eau dans la ville et l'industrie

## Objectif

Cibler la réflexion et les échanges sur les recherches et les adaptations à l'échelle locale, ces adaptations pouvant être biologiques, techniques et sociétales.

## Question clé

Comment sont appréhendés localement les enjeux sur l'eau, de l'écosystème à la grande région, en passant par les différentes échelles fonctionnelles et institutionnelles ou sociopolitiques

## Thèmes & Objets

Le changement climatique sera abordé selon 4 thèmes auxquels sont adossés 4 principaux objets d'investigation.



Ouverture de la conférence par l'éminent Jean JOUZEL

**CCW 2018**

Information & Inscription sur [climatechangeandwater.org](http://climatechangeandwater.org)

## Contacts

isabelle.lajeunesse@univ-tours.fr  
alexa.sousſen@univ-tours.fr

Réseau MiDi :



En partenariat avec :



Avec le soutien de :

