

# Chez les éleveurs de cristaux

PHYSIQUE-CHIMIE | A l'occasion du centenaire de la cristallographie, visite d'un laboratoire marseillais spécialisé dans l'étude de cet état ordonné de la matière

FANNY COLLARD

Marseille, envoyée spéciale

D'un geste précis, Romain Grossier, chercheur au Centre interdisciplinaire de nanoscience de Marseille (CINaM), applique un petit choc à l'aide d'une pointe fine sur une goutte d'eau du diamètre d'un cheveu visualisée à travers un microscope. En une fraction de seconde, un minuscule polygone transparent éclot et envahit la bulle : un cristal vient de naître. Comme les autres chercheurs de la thématique « cristallisation et migration en solution », le physicien est un « éleveur de cristal » : il reproduit la croissance des cristaux en laboratoire.

Le cristal est une configuration que peut prendre naturellement la matière. Il se forme lorsque, dans certaines conditions de pression et de température, les atomes d'un matériau s'associent en mailles élémentaires répétées à intervalles réguliers, formant un réseau solide. Si certains cristaux nous fascinent par leur rareté, la majorité d'entre eux partagent notre vie au quotidien : sel de table, sucre en poudre, neige ou même chocolat, que la cristallisation rend plus ou moins croquant. Quant à la planète Terre, sa croûte terrestre contient 95 % de silicates, des minéraux de silice feuilletés. L'homme utilise les cristaux pour



Cristaux d'inhibiteur pancréatique bovin de la trypsine (BPTI), utilisés contre les hémorragies.

JEAN-PIERRE ASTIER ET STÉPHANE VEESLER, DÉPARTEMENT SSP DU CINAM (CENTRE INTERDISCIPLINAIRE DE NANOSCIENCE DE MARSEILLE)

nu. « En réduisant l'espace autour des atomes, nous obtenons un cristal unique dont la position est connue, poursuit le chercheur. Nous pouvons ainsi étudier statistiquement le processus. » Outre le lieu et l'heure, le dispositif permet aussi de contrôler la taille et la forme des cristaux, des critères qui contrôlent leur solubilité, un paramètre-clé pour l'industrie pharmaceutique.

Dernière trouvaille du CINaM ? La technique « microfluidique », qui consiste à élever les cristaux dans de minuscules gouttes de liquide coincées dans de fins capillaires transparents. Dans chaque goutte, le soluté dont on veut obtenir les cristaux est injecté à l'aide d'une seringue. Lorsque sa concentration atteint un seuil critique, un cristal se forme, de la même manière que du sel de table cristallise lorsqu'il est ajouté en grande quantité dans l'eau. La structure intime du cristal obtenu est ensuite vérifiée par diffraction aux rayons X.

Découverte il y a tout juste un siècle par le physicien Max von Laue, cette façon d'explorer la matière est l'outil principal de la cristallographie, la science consacrée à l'étude des cristaux - 2014, année du centenaire de la découverte, a d'ailleurs été déclarée Année internationale de la cristallographie par l'Unesco. Son principe est simple : bombardés sur un cristal, des rayons X sont réfléchis dans des directions caractéristiques qui dépendent de la position dans l'espace de ses atomes. Récupérer l'empreinte de ces rayons permet de reconstituer une « carte » atomique en trois dimensions. C'est cette technique qui avait permis en 1953 de dé-

voiler la structure en double hélice de l'ADN. Depuis les années 1980 et l'avènement de l'informatique, elle a connu un essor sans précédent, avec aujourd'hui des applications dans de nombreuses disciplines. « La physique, la biologie, la chimie, l'environnement ou encore la préservation du patrimoine ont besoin d'outils pour caractériser les molécules », témoigne Stéphane Veesler, directeur de recherche au CINaM.

Un exemple ? La diffraction aux rayons X a permis de construire la base de données carbohydrate-actives enzyme database (CAZY) répertoriant la structure de 600 000 enzymes de dégradation et d'assemblage des sucres. Cet outil de renommée mondiale, construit par l'équipe « glycogénomique » du laboratoire Architecture et fonction des macromolécules biologiques de Marseille (AFMB), est notamment utilisé par la biochimiste Marie-Line Garron pour explorer le microbiote intestinal. La scientifique déniche dans cette « banque » des molécules d'intérêt pour étudier leur comportement et comprendre leurs fonctions. Elle s'intéresse tout particulièrement aux enzymes spécialisées dans la dégradation des mucines, ces protéines enrobées de sucres qui forment le mucus protecteur de la paroi intestinale. Ces enzymes produites par certaines bactéries confèrent à la flore microbienne des fonctions primordiales pour la digestion.

Parmi les éleveurs de cristaux, certains fabriquent aussi des minéraux naturels de synthèse. Le groupe « marqueurs minéraux » du CINaM fait pousser dans des grosses Cocotte-Minute des ser-

pentines, des roches entrant dans la composition de la croûte terrestre, impliquées dans de nombreux phénomènes géologiques.

De l'étude des minéraux à l'exploration de macromolécules biologiques, la cristallographie est une discipline transversale et une avancée technologique dont les chercheurs ne pourraient plus se passer. A voir son important potentiel d'application, comme en témoigne le nombre de partenaires du CINaM, du groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) en passant par Saint-Gobain, les éleveurs de cristaux ont un bel avenir devant eux.

D'autant qu'il reste beaucoup à découvrir pour égaler la nature. Le professeur Alain Baronnet étudie ainsi la biominéralisation, processus par lequel les organismes vivants fabriquent leur coquille. Son modèle de prédilection : l'huître, dont il scrute la coquille à différentes échelles afin de percer les mystères de sa fabrication. Il y a ainsi découvert une alternance de carbonate de calcium rigide et de matière organique molle, une association qui, à la manière d'un matériau composite, lui confère sa remarquable solidité.

Il a également montré que les tout premiers cristaux de calcaire naissent dans une couche de matière organique située en périphérie de la coquille. « Depuis 600 millions d'années, l'animal sait contrôler la germination cristalline à grande échelle et agencer les cristaux entre eux », rapporte Alain Baronnet. C'est bien plus que ce que l'homme sait reproduire aujourd'hui. ■

**La majorité des cristaux partagent notre vie au quotidien : sel de table, sucre en poudre, neige ou même chocolat**

créer de nouveaux matériaux comme le ciment et le plâtre, des composés électroniques, mais aussi des médicaments dont la forme solidifiée est obtenue par cristallisation. Dans la nature, ils « poussent » parfois très lentement : les cristaux géants de la grotte de Naica, au Mexique, croissent de l'épaisseur d'un cheveu par siècle ! Mais les scientifiques ont développé des techniques de laboratoire pour les faire croître rapidement et de manière contrôlée.

La nucléation est le phénomène d'agrégation des tout premiers atomes d'un cristal, le « germe critique » à l'origine de sa croissance. « Personne ne sait ni quand ni à quel endroit de la matière a lieu cette première impulsion », indique Romain Grossier. Ce qui est sûr, c'est que cet instant se déroule à l'échelle atomique, le rendant indétectable à l'œil

## TÉLESCOPE

### Physiologie

**Chez les vieux couples, le sucre diminue l'agressivité**  
 Garder son self-control demande de l'énergie, puisée dans le sang sous forme de glucose. Pour mettre cette hypothèse à l'épreuve, une équipe américaine a recruté 107 couples hétérosexuels, mariés en moyenne depuis douze ans, rémunérés 100 dollars (72 euros) pour s'astreindre pendant vingt et un jours à mesurer matin et soir leur taux de glucose sanguin. Les participants étaient invités chaque soir à planter entre zéro et cinquante et une aiguilles dans une poupée vaudou représentant leur conjoint et, le dernier jour, à jouer contre celui-ci à un jeu sur ordinateur dont le vainqueur pouvait soumettre son opposant à un son plus ou moins long et tonitruant. Les participants jouaient en fait contre un ordinateur. Résultat : plus le taux de glucose sanguin était bas, plus l'agressivité mesurée en coups d'épingle ou en décibels était élevée. Conclusion des chercheurs : au-delà de l'harmonie conjugale, un accès suffisant aux sucres pourrait être indiqué dans des lieux de stress, comme « les prisons, les hôpitaux psychiatriques et les écoles ».

> Bushman et al., PNAS du 14 avril.

## 20 000

C'est le nombre de bébés nés vivant en France en 2011 avec des anomalies congénitales, selon une estimation de l'Institut de veille sanitaire (InVS). Celle-ci a été établie à partir des données de sept registres régionaux, qui couvrent plus de 20 % des naissances dans le pays. Au total, la fréquence des anomalies congénitales est de l'ordre de 3,3 cas pour 1 000 naissances, soit 27 000 par an : 20 000 nouveau-nés vivants, 400 mort-nés et 7 000 interruptions médicales de grossesse. La trisomie 21 est la plus fréquente (2 400 diagnostics en 2011), devant les hypospadias (malformation du pénis, 1700 cas), les fentes labiales et palatines (1 300 cas). « L'interprétation proposée doit être considérée avec prudence », précise cependant l'InVS.

### Neurologie

**La caféine efficace contre la maladie d'Alzheimer ?**



Alors que plusieurs études épidémiologiques avaient déjà établi un lien entre la consommation de café et un risque plus faible de développer un déclin cognitif lié à l'âge ou à la maladie d'Alzheimer, l'équipe du docteur David Blum (Inserm, université Lille-1/Lille-Nord de France) a montré chez la souris qu'une consommation habituelle de caféine (équivalant à deux tasses de café par jour chez l'homme) prévient des déficits de mémoire et certaines modifications de la protéine tau. L'accumulation de protéines tau anormales à l'intérieur des neurones est l'une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Des souris ont reçu pendant dix mois de la caféine par voie orale. Celles traitées par la caféine « ont développé une pathologie moins importante à la fois du point de vue de la mémoire, des modifications de la protéine tau, mais également de l'inflammation du cerveau », précise le docteur David Blum, qui a codirigé les travaux avec le docteur Christa Müller, de l'université de Bonn. (MARIO TAMM/AFP)

> Blum et al., Neurobiology of Aging d'avril 2014.

# Médicaments : la crise de confiance

Vaccins, génériques ou produits sur ordonnance, les Français deviennent de plus en plus méfiants

SANDRINE CABUT

Médiator, pilules contraceptives de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations, nouveaux anticoagulants oraux... L'accumulation de scandales sanitaires ou du moins de controverses sur les effets secondaires des médicaments laisse des traces dans la population. Pour la première fois, l'enquête annuelle réalisée par Ipsos pour les entreprises du médicament (Leem) observe une chute de la « con-

fiance dans les médicaments ». Certes, le niveau reste plutôt élevé (75 %), mais il est en baisse de 12 points par rapport à 2013 (87 %), constate ce sondage mené sur Internet auprès de 1 000 personnes, rendu public le 10 avril. Depuis le premier baromètre, il y a quatre ans, le niveau de confiance dans les médicaments est passé de 82 % en 2011, à 84 % en 2012 et à 87 % en 2013. « C'est un signal d'alarme, on ne doit pas laisser la défiance s'installer », dit Philippe Lamoureux, directeur général du Leem.

Produits sur ordonnance ou non, de marque ou génériques, remboursés ou non... En 2014, aucun type de médicament n'a échappé à une baisse de confiance. Mais le niveau est variable : presque neuf Français sur dix (88 %) accordent leur confiance aux médicaments sur ordonnance, mais à peine deux sur trois (66 %) aux génériques et aux produits sans ordonnance. Plus inquiétant encore, le niveau de confiance vis-à-vis des vaccins, en baisse de six points par rapport à 2013, est à

71 % ; à peine mieux que l'homéopathie (69 %) ! Les Français apparaissent très préoccupés par les questions de sécurité des médicaments, et un sur quatre (23 %) estime qu'elle a régressé au cours des cinq dernières années. Quant aux informations qui les intéressent le plus « personnellement » sur ces produits, 71 % citent spontanément les effets secondaires et 58 % les contre-indications. Dans ce contexte difficile, le public garde, semble-t-il, sa confiance aux professionnels de

proximité pour s'informer (94 % plébiscitent les médecins, 87 % les pharmaciens) et aux chercheurs (87 %). Les notices sont aussi considérées comme une source fiable d'information par 84 % des personnes interrogées. En revanche, les autorités et les pouvoirs publics n'apparaissent crédibles qu'à 52 % d'entre elles, devant les laboratoires pharmaceutiques (43 %), les médias (24 % à 34 % selon le type), et les responsables politiques (8 %). Des résultats à méditer collectivement. ■