

**LASER ATTOSECONDE, BOÎTES QUANTIQUES, VACCIN ARN :**  
**COMPRENDRE, RECONTEXTUALISER ET EXPLIQUER LES**  
**GRANDES AVANCÉES RÉCOMPENSÉES EN 2023**



**Étudiants :**

Théo LYNCH

Martin DOYEN

Mathis LE PAPE

Garance BRUNEEL

Florise RUET

**Enseignant-responsable du projet :**

Jérôme THIBAUT



**Date de remise du rapport : 14/06/2024**

**Référence du projet : STPI/P6/2024 – Projet 24**

**Intitulé du projet : “LASER ATTOSECONDE, BOÎTES QUANTIQUES, VACCIN ARN : COMPRENDRE, RECONTEXTUALISER ET EXPLIQUER LES GRANDES AVANCÉES RÉCOMPENSÉES EN 2023”**

**Type de projet : BIBLIOGRAPHIE**

**Objectifs du projet : Durant ce projet, nous avons pour mission de comprendre, de vulgariser et d’expliquer des prix Nobel de 2023 au choix.**

**Mots-clefs du projet : Prix Nobel - Laser attoseconde - Boîte Quantique - Vaccin ARN**

**INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES DE ROUEN**  
**Département Sciences et Techniques Pour l’Ingénieur**  
**avenue de l’Université - 76801 Saint Etienne du Rouvray - tél : +33 (0)2 32 95 97 00 - fax : +33 (0)2 32 95 98 60**

## **TABLE DES MATIÈRES**

<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
<b>II. MÉTHODOLOGIE ET RÉPARTITION DU TRAVAIL</b>	<b>6</b>
<b>III. PRIX NOBEL DE MÉDECINE</b>	<b>7</b>
1. BASES DE BIOLOGIE CELLULAIRE. VIRUS. SYSTÈME IMMUNITAIRE ET INFECTION PAR LE SARS-COV-2	7
1.1. Bases de biologie cellulaire	7
1.2. Virus	8
1.3. Système immunitaire et infection par le SARS-CoV-2	9
2. LES VACCINS CLASSIQUES. LIMITES POUR L'INFECTION PAR LE SARS-COV-2	9
2.1. Vaccin à virus entier affaibli (atténué)	9
2.2. Vaccin à virus inactivé	10
3. LE VACCIN À ARN MESSAGER ET SES INTÉRÊTS POUR LUTTER CONTRE L'INFECTION PAR LE SARS-COV-2	11
<b>IV. PRIX NOBEL DE CHIMIE</b>	<b>12</b>
1. QUANTIFICATION DE L'ÉNERGIE ET SYNTHÈSE COLLOÏDALE	12
1.1. Cristal	12
1.2. Quantification de l'énergie et semi-conducteurs	12
1.2.1. Les niveaux et les bandes d'énergie	12
1.2.2. Les différentes dispositions des bandes d'énergie	13
1.3. Synthèse colloïdale	14
2. BOÎTE QUANTIQUE	14
3. APPLICATION EN IMAGERIE MÉDICALE	15
3.1. Qu'est-ce que l'imagerie médicale	15
3.2. Les fluorophores	16
3.3. Toxicité	16
3.4. Les boîtes quantiques dans l'imagerie médicale	17
3.5. Avantages des boîtes quantiques par rapport aux agents de contraste habituels	18
<b>V. PRIX NOBEL DE PHYSIQUE</b>	<b>18</b>
1. LE LASER CLASSIQUE	19
1.1. Interaction lumière-matière	19
1.2. Composition du laser	19
1.3. Fonctionnement du laser	19
2. LE LASER ATTOSECONDE	20
2.1. Potentiel atomique, potentiel électrique et énergie potentielle	20
2.2. Probabilité de présence et effet tunnel	21
2.3. Fonctionnement du laser attoseconde	22
2.3.1. Ionisation tunnel	22
2.3.2. Absorption et émission de photons	22
2.4. Génération d'harmoniques	23
3. APPLICATIONS	23
<b>VI. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES</b>	<b>24</b>
<b>VII. BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>25</b>
<b>VIII. ANNEXES</b>	<b>26</b>

## **I. INTRODUCTION**

Les Prix Nobel représentent les plus hautes distinctions mondiales dans différents domaines. Ils récompensent, en science comme en littérature, des contributions exceptionnelles à l'humanité. Cette distinction a pour objectif d'honorer les individus et les organisations dont les recherches, les avancées et les découvertes ont profondément amélioré la qualité de vie de l'Homme et influencé son savoir. En 2023, les Prix Nobel de Physique, de Chimie et de Médecine ont encore une fois mis en lumière des avancées révolutionnaires qui enrichissent notre compréhension du monde et offrent de nouvelles perspectives.

Depuis plus d'un siècle, ces distinctions illustrent non seulement les progrès majeurs de la recherche scientifique, mais aussi l'importance d'un investissement continu dans ce domaine. Une nouvelle fois en 2023, les travaux menés par les lauréats ne se limitent pas à des avancées théoriques, elles montrent aussi comment la science est mise au service de tous au travers d'innovations pratiques et concrètes.

Nous étudierons en quoi ces travaux sont dignes d'une telle distinction. Sur quoi portent-ils ? Quelles perspectives ouvrent-ils ?

Nous aborderons le prix Nobel de Médecine, attribué à Katalin Kariko et Drew Weissman pour leurs recherches sur les modifications de base de l'ARN qui, grâce à des vaccins à ARN messenger efficaces, ont contribué à stopper la pandémie de Covid-19.

Ensuite, nous expliciterons le prix Nobel de Chimie, décerné à Moungi Bawendi, Louis Brus et Alexei Ekimov, récompensant leurs travaux pionniers sur les boîtes quantiques. Ces nanocristaux aux propriétés uniques se révèlent révolutionnaires sur les technologies d'affichage et les semi-conducteurs.

Enfin, nous étudierons le prix Nobel de Physique obtenu par Anne L'Huillier, Ferenc Krausz et Pierre Agostini sur la mise au point du laser attoseconde et la génération de flash lumineux ultra rapide. Cette technologie de pointe ouvre les portes de l'observation de l'infiniment petit et des dynamiques électroniques.

## II. MÉTHODOLOGIE ET RÉPARTITION DU TRAVAIL

Pour travailler sur notre projet, nous avons tous opté pour une méthodologie similaire. Nous avons commencé par faire beaucoup de recherches sur notre prix Nobel. Notamment sur le site des prix Nobel avec les "Nobel lectures", sur internet, avec des vidéos youtube, et en posant des questions à notre professeur référent. Cette partie a demandé beaucoup de temps car nous devons vulgariser des notions très compliquées pas tout le temps à notre portée. Ensuite, nous avons commencé la rédaction de notre rapport. Pour cela, nous avons envoyé de nombreuses versions à notre professeur pour qu'il nous fasse des retours et des corrections. Ce processus d'envoi au professeur et de correction a duré jusqu'à la fin du projet.

En ce qui concerne la répartition du travail, pour ce projet, nous avons décidé de nous séparer en 3 groupes pour traiter chacun un prix Nobel. Mathis et Théo étaient particulièrement intéressés par le prix Nobel de Physique et se sont concentrés sur celui-ci. Florise (qui fait la pré-spécialisation "Chimie") et Martin ont travaillé sur le prix Nobel de Chimie. N'étant inspirée par aucun des deux autres prix Nobel, Garance s'est intéressée au Prix Nobel de Médecine. Nous avons chacun travaillé de notre côté, en faisant des mises en commun de temps en temps pour éviter, par exemple, les répétitions entre deux sujets qui utilisent des notions similaires. Une fois chacune de nos parties et la mise en commun terminées, Mathis s'est occupé de l'introduction, Martin de la conclusion, Florise et Théo de la mise en page et Garance du poster. Ce projet s'est déroulé de manière égalitaire ; tout le monde s'est investi et a apporté son énergie et ses idées.

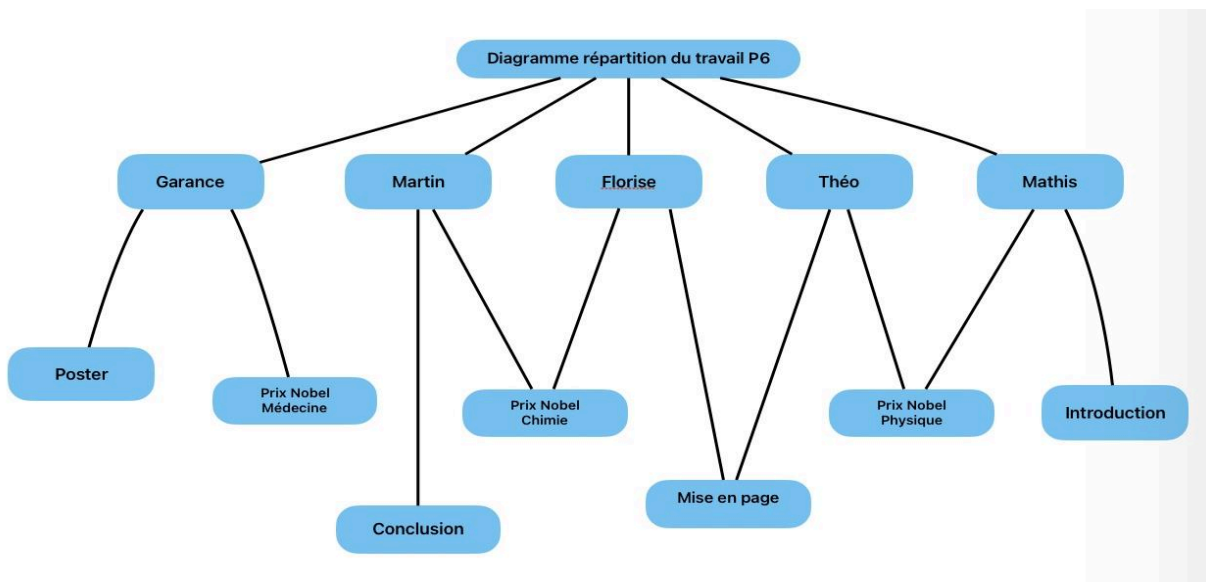


Figure 1 : Diagramme de la répartition du travail

### III. PRIX NOBEL DE MÉDECINE

Une étude récente de l'OMS (réf. 1) indique que le vaccin contre le SARS-Cov-2 a sauvé plus de 1,4 millions de vies en Europe, permettant, en moins d'un an, de contrôler la pandémie mondiale de Covid-19. Les deux scientifiques Katalin Karikó et Drew Weissman sont parvenus à mettre au point un vaccin à ARN messenger. En plus d'être efficace contre le SARS-Cov-2, il a représenté une avancée scientifique majeure, ce qui a valu à leur deux inventeurs le prix Nobel de Médecine en 2023. Nous allons essayer de comprendre pourquoi le vaccin à ARN messenger est le vaccin le plus adapté contre le Covid-19. Pour mieux comprendre cette découverte, nous allons aborder quelques bases de biologie cellulaire. Ensuite, nous expliquerons pourquoi d'autres types de vaccins n'ont pas été choisis dans cette situation de pandémie. Et nous finirons par détailler les intérêts du vaccin à ARN messenger ainsi que les défis qu'il a fallu surmonter pour permettre sa mise au point.

#### 1. BASES DE BIOLOGIE CELLULAIRE. VIRUS. SYSTÈME IMMUNITAIRE ET INFECTION PAR LE SARS-COV-2

##### 1.1. Bases de biologie cellulaire

Les cellules sont présentes dans tous les organismes vivants et peuvent être considérées comme les unités de base à l'origine des tissus et organes. Elles sont pour la plupart constituées de lipides (principaux constituants des membranes cellulaires), de protéines (impliquées dans de nombreux processus tels que la réponse immunitaire, le transport de l'oxygène, ou encore la digestion) et d'acides nucléiques (ADN et ARN, supports de l'information génétique) et peuvent être subdivisées en différents compartiments (**ANNEXE 1**). Le noyau est délimité par la membrane nucléaire, percée de pores permettant de réguler le passage de molécules en provenance et vers le liquide présent dans la cellule, le cytoplasme. Le noyau contient principalement l'information génétique sous forme d'Acide DésoxyriboNucléique (ADN). L'ADN est une molécule dite en double hélice. Elle est constituée de deux brins (ou chaînes) dont les unités de base sont appelées nucléotides. Les quatre bases azotées constituant les nucléotides de l'ADN s'associent par paire de manière spécifique : l'adénine (A) se lie à la thymine (T), et la cytosine (C) se lie à la guanine (G) (**ANNEXE 2**). C'est l'ordre des différentes bases dans un brin d'ADN qui constitue le code génétique ou génome. Les parties dites codantes d'un brin d'ADN sont transcrites en un brin d'Acide RiboNucléique messenger (ARNm) dans le noyau. En plus d'être constitué d'un brin unique plus fragile, l'ARNm se différencie aussi de l'ADN par une base azotée différente : la thymine (T) qui est remplacée par une uracile (U). Une fois synthétisé, l'ARNm est transporté du noyau vers le cytoplasme où il pourra être traduit en une protéine, c'est-à-dire un enchaînement particulier d'acides aminés (structures associant un groupement chimique carboxylique et un groupement azoté). Plus précisément, la traduction est réalisée par les ribosomes, des structures dédiées à la synthèse des protéines. Au niveau des ribosomes, la séquence d'ARNm est lue par groupes de trois nucléotides appelés codons, chacun d'entre eux étant à l'origine d'un acide aminé particulier. Au fur et à mesure que le ribosome se déplace le long de l'ARNm, il fabrique une protéine dont la structure et les propriétés varient selon sa composition en acides aminés (**ANNEXE 3**). Ainsi, l'ARNm est une molécule fondamentale qui guide la production de nombreuses copies de protéines spécifiques nécessaires à la plupart des fonctions biologiques (enzymes, récepteurs, hormones,

filaments...). Un gène (séquence codante de l'ADN) peut être transcrit en de nombreuses copies d'ARNm, elles-mêmes traduites en de nombreuses copies protéiques (phénomène d'amplification). Les organites intracellulaires (noyau, ribosomes...) sont entourés par la membrane plasmique (**ANNEXE 1**). Essentiellement constituée de lipides et de protéines, elle sépare l'intérieur de la cellule de son environnement et contrôle l'entrée et/ou la sortie de différentes molécules grâce à des protéines de surface (membrane dite semi-perméable).

Le fonctionnement cellulaire est donc complexe et finement régulé. En cas d'infection par un virus, nous allons voir qu'il peut être fragilisé, parfois au risque de dommages irréversibles et potentiellement graves à l'échelle des tissus et organes.

## 1.2. Virus

Les virus sont des agents infectieux à la frontière entre le vivant et le non-vivant car ils ne peuvent pas se répliquer seuls, contrairement à la cellule. En effet, ils n'ont pas de ribosomes, d'enzymes et d'autres composants essentiels à la synthèse des protéines et à la réplication de l'ADN ou de l'ARN. Ils ne sont pas considérés comme des cellules, mais plutôt comme des particules infectieuses composées d'acide nucléique (ADN ou ARN) enveloppé dans une capsidie protéique. Pour infecter une cellule, un virus doit d'abord s'attacher à sa surface (**ANNEXE 4**). Cette liaison se fait souvent *via* des protéines virales spécifiques reconnues par des récepteurs à la surface de la cellule hôte. Une fois attaché, le virus peut y pénétrer, généralement en fusionnant sa capsidie avec la membrane cellulaire. Une fois à l'intérieur de la cellule, le virus libère son acide nucléique (ADN ou ARN) dans le noyau ou le cytoplasme de la cellule avant d'être pris en charge par les machineries cellulaires pour être transcrit et répliqué. Les nouvelles copies de l'acide nucléique viral et les protéines virales produites par la cellule hôte sont ensuite assemblées pour former de nouvelles particules virales. Une fois assemblées, ces particules quittent la cellule hôte (on parle alors de "virions"), souvent en provoquant sa lyse (rupture de la membrane cellulaire), ou par bourgeonnement (le virus sort enveloppé dans une portion de la membrane cellulaire). Ces virions peuvent alors diffuser et attaquer d'autres cellules pour progressivement infecter différents tissus et organes du patient atteint (**ANNEXE 4**).

Le virus responsable de la maladie Covid-19 est le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2). Son génome est composé d'ARN (simple-brin) plutôt que d'ADN pour les virus dit « classiques ». Le SARS-CoV-2 utilise une protéine appelée protéine "*spike*" pour se fixer aux récepteurs à la surface des cellules humaines et y pénétrer. Le principal récepteur du SARS-CoV-2 est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA-2), abondante au niveau des voies respiratoires (un des principaux sites affectés par le covid-19) et impliquée dans la régulation de la pression artérielle. Une fois fixé, le virus fusionne avec la membrane cellulaire et libère son ARN dans la cellule hôte (**ANNEXE 4**). Des virions sont formés et sont libérés. Ils peuvent alors infecter d'autres cellules du même individu ou être transmis à d'autres personnes par des gouttelettes respiratoires (taille du virus de l'ordre du nanomètre) lors de la toux, des éternuements, ou par la respiration. À cause du simple brin d'ARN, le SARS-CoV-2 est un virus fragile. Il manque de systèmes de réparation de son matériel génétique et présente un taux de mutation important, à l'origine de l'apparition de "variants".



### 1.3. Système immunitaire et infection par le SARS-CoV-2

Envisageons maintenant comment l'organisme humain réagit face à un virus comme le SARS-CoV-2. Comme nous l'avons vu, le virus pénètre dans les voies respiratoires et infecte les cellules cibles. Celles-ci libèrent alors des particules virales, déclenchant une réponse immunitaire. La première ligne de défense du système immunitaire est l'immunité innée. Les cellules telles que les macrophages (peu mobiles) et les cellules dendritiques (très mobiles), détectent la présence du virus grâce à des récepteurs et libèrent des cytokines pro-inflammatoires qui attirent d'autres cellules immunitaires (comme les lymphocytes) vers le site de l'infection. Les macrophages et les cellules dendritiques phagocytent ("engloutissent") les particules virales et présentent des fragments viraux aux lymphocytes T et B, déclenchant ainsi une réponse immunitaire dite adaptative. L'immunité adaptative est spécifique au virus et est plus longue à se mettre en place (temps d'apprentissage et de réplication des cellules sélectionnées) que l'immunité innée. Les lymphocytes T reconnaissent et détruisent spécifiquement les cellules infectées par le virus. Les lymphocytes B produisent des anticorps spécifiques qui se lient aux protéines présentes à la surface du virus. Cette liaison neutralise le virus en l'empêchant de se fixer aux récepteurs de surface des cellules hôtes et d'y pénétrer. Ainsi, avec l'aide des lymphocytes T et B, le système immunitaire élimine les cellules infectées et les particules virales présentes dans les tissus. Une fois le virus neutralisé et éliminé, la réponse immunitaire diminue progressivement. Certaines cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T et B mémoires, persistent dans l'organisme, fournissant une protection à long terme contre une éventuelle réinfection par le même virus.

Dans ces conditions, nous pouvons nous demander pourquoi notre système immunitaire ne parvient pas toujours à éliminer le SARS-Cov-2 ?

Tout d'abord car c'est un nouveau virus très contagieux vis-à-vis duquel la population n'avait pas d'immunité préexistante donnée par les lymphocytes B et T. D'autre part, car les variants évoqués plus haut peuvent être plus transmissibles ou échapper partiellement à l'immunité acquise. Et surtout, chez certaines personnes présentant une immunité insuffisante (notamment les personnes âgées et/ou fragiles), le SARS-CoV-2 peut entraîner des symptômes graves nécessitant une prise en charge en réanimation. Dans ces cas, le système immunitaire peut être "dépassé" par la charge virale élevée et la réponse inflammatoire incontrôlée (on parle d'orage cytokinique). Cette inflammation peut endommager les tissus et organes, entraînant des atteintes multiviscérales avec des dommages aux poumons, au cœur, aux reins, au foie et au cerveau.

Pour ces raisons, différents vaccins ont été développés pour permettre au système immunitaire de reconnaître et de combattre le SARS-CoV-2 de manière efficace, en stimulant une réponse adaptative spécifique. En effet, en conférant une immunité efficace, les vaccins peuvent réduire le risque d'infection et de transmission, contribuant ainsi à prévenir et à maîtriser la pandémie de covid-19.

## 2. LES VACCINS CLASSIQUES. LIMITES POUR L'INFECTION PAR LE SARS-COV-2

### 2.1. Vaccin à virus entier affaibli (atténué)

L'utilisation de vaccins à virus entier atténué est une méthode de vaccination utilisée pour de nombreuses maladies virales. Ces vaccins correspondent à l'injection de versions "affaiblies", des virus responsables pour stimuler une réponse immunitaire spécifique sans

provoquer la maladie. Le processus d'affaiblissement se fait souvent grâce à des mutations chimiques. Cependant, pour le SARS-Cov-2, cette approche n'a pas été privilégiée pour différentes raisons. Tout d'abord, l'utilisation de virus entiers atténués comporte un risque (très faible) qu'ils puissent retrouver leur virulence, particulièrement chez les personnes immunodéprimées ou ayant d'autres comorbidités. Dans le contexte d'une pandémie avec un nouveau pathogène, il est essentiel de s'assurer que le vaccin soit sans danger pour tous les segments de la population, y compris les plus vulnérables. De plus, développer un vaccin à virus entier atténué implique d'abord de cultiver le virus. Du fait de la dépendance de la survie du virus à celle des cellules qu'il "parasite", cette (co-)culture est souvent longue et complexe. Avec la nécessité urgente de développer un vaccin contre le covid-19, d'autres alternatives vaccinales efficaces (comme l'utilisation de l'ARNm) sont apparues plus rapides et spécifiques. Concernant la spécificité, bien que les vaccins à virus entier atténué puissent induire une réponse immunitaire forte et de longue durée, il y a tout de même un risque que la réponse immunitaire, dirigée contre un ensemble de protéines virales, ne soit pas optimale contre des structures clés, comme la protéine spike. De plus, le SARS-Cov-2 a montré une forte capacité à muter, ce qui pourrait potentiellement affecter l'efficacité d'un vaccin à virus atténué, assez peu adaptable en peu de temps. Ainsi, d'autres réflexions ont été menées pour trouver un vaccin efficace. L'hypothèse du vaccin à virus inactivé a alors été prise en compte.

## 2.2. Vaccin à virus inactivé

Les vaccins à virus inactivé (virus "mort") ont été utilisés contre le covid-19, notamment ceux développés par Sinopharm et Sinovac (vaccins Chinois). Ces vaccins utilisent des virus SARS-CoV-2 qui ont été inactivés chimiquement ou physiquement avec des composants (bêta-propiolactone par exemple) qui modifient leurs protéines afin qu'ils ne puissent plus se répliquer. De ce fait, ces vaccins ne provoquent pas la maladie mais conservent leur capacité à stimuler une réponse immunitaire. Cependant, il existe plusieurs raisons pour lesquelles les vaccins à virus inactivé pourraient être considérés comme moins optimaux par rapport à d'autres comme les vaccins à ARNm. Bien qu'ils soient adaptés pour prévenir les formes graves de la maladie, leur efficacité contre les infections légères à modérées et contre la transmission virale peut être plus limitée. En effet, les vaccins inactivés nécessitent souvent la présence d'adjuvants (substances ajoutées à un vaccin) pour renforcer la réponse immunitaire. La réponse induite peut être forte mais parfois moins spécifiquement dirigée contre les éléments critiques du virus. Ils créent une réponse immunitaire large (virus entier) mais moins efficace contre la protéine spike et ses éventuels variants. De plus, les vaccins à virus inactivé sont difficilement ajustables en cas de variants. Comme pour les vaccins atténués, la production de ces vaccins implique la culture de grandes quantités de virus vivants, qui doivent ensuite être inactivés de manière sûre et complète. Ce processus peut être complexe, ce qui limite la capacité de production rapide en cas de pandémie. La modification de ces vaccins pour s'adapter à de nouveaux variants nécessiterait un nouveau cycle de développement et d'approbation, ce qui est très chronophage.

Dans ce contexte, il a fallu un vaccin de production rapide et ciblant une composante constante du virus, permettant d'être efficace même en cas de mutation. C'est avec cette idée que les scientifiques Katalin Karikó et Drew Weissman ont travaillé sur les vaccins ARN.

### 3. LE VACCIN À ARN MESSAGER ET SES INTÉRÊTS POUR LUTTER CONTRE L'INFECTION PAR LE SARS-COV-2

Katalin Karikó, une scientifique hongroise, a travaillé sur l'ARNm dès les années 1990. Elle croyait au potentiel médical de l'ARNm, mais faisait face à des difficultés importantes, notamment liées à l'instabilité de l'ARNm et aux effets secondaires (rougeur, gonflement, fièvre...) qu'il pouvait déclencher. Drew Weissman, un immunologiste de l'université de Pennsylvanie, étudiait quant à lui les mécanismes de l'immunité. Karikó et Weissman se sont rencontrés en Pennsylvanie et, partageant un intérêt commun pour les applications de l'ARNm, ils ont commencé à collaborer.

Ils pensaient que cibler et rendre non-fonctionnelle la protéine spike pouvait être une stratégie efficace pour produire un vaccin contre le Covid-19. D'autant plus que cette protéine est présente dans tous les variants. Elle peut être présente sous forme légèrement différentes mais les vaccins à ARNm peuvent être conçus et modifiés très rapidement. En effet, une fois la séquence génétique du nouveau variant identifiée, il est possible de synthétiser un nouvel ARNm correspondant à la protéine Spike de ce variant en quelques semaines seulement (comparé à des mois pour les autres types de vaccins). Ici, le vaccin n'est pas à l'origine d'anticorps dirigés contre le virus mais plutôt contre ce qui lui permet d'entrer dans les cellules et de se reproduire. Avec du recul, c'était une excellente idée qui a justifié en partie l'obtention du prix Nobel.

Envisageons maintenant le fonctionnement et la conception de ce nouveau vaccin, ainsi que les contraintes associées.

Un ARNm codant pour une protéine spécifique, Kariko et Weissman ont ciblé l'ARNm à l'origine de la protéine spike afin qu'elle soit produite par la machinerie cellulaire humaine. Avant d'envisager le fonctionnement du vaccin, parlons des difficultés liées à l'ARN. Comme vu plus haut, c'est une molécule intrinsèquement instable du fait de sa structure simple-brin. De plus, l'uracile de l'ARN peut être reconnue par le système immunitaire inné de l'organisme, déclenchant une réponse inflammatoire (chaleur, douleur, rougeur). Les deux scientifiques ont découvert que modifier certains nucléosides (nucléotides + ribose (sucre)) de l'ARN pouvait réduire les réponses immunitaires indésirables, permettant à l'ARN de persister plus longtemps dans la cellule et d'être traduit plus efficacement. Ainsi, l'insertion de la pseudouridine (uracile lié au ribose par une liaison -C-C-) à la place de l'uridine (liaison -C-N-) (**ANNEXE 5**) a montré des avantages significatifs. Tout d'abord, la pseudouridine est plus stable que l'uridine (du fait de sa capacité à former plus de liaisons hydrogène) avec un ARN plus résistant. De plus, la pseudouridine est moins susceptible d'être reconnue par les récepteurs cellulaires, ce qui réduit l'activation de la réponse immunitaire et permet une traduction plus longue. Une fois l'ARN stabilisé et utilisable pour un vaccin, il doit pouvoir entrer dans la cellule après injection. Pour ce faire, l'ARNm a été encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP) qui se fixent sur la membrane de la cellule hôte. Celle-ci va alors s'invaginer, formant une vésicule qui va englober les LNP et l'ARNm, et va les transporter à l'intérieur de la cellule (**ANNEXE 6 et 7**). Ce processus est appelé endocytose. Une fois dans la cellule, la vésicule se désintègre et il y a libération de l'ARNm dans le cytoplasme de la cellule. Une fois libéré, l'ARNm est pris en charge par les ribosomes qui le traduisent selon les instructions génétiques qu'il contient, ici en protéine spike.

Les protéines spike nouvellement formées sont ensuite présentées à la surface de la cellule, ce qui déclenche une réponse du système immunitaire. Celui-ci va reconnaître cette

protéine comme étrangère et va générer une réponse spécifique tel que décrit précédemment. Les anticorps produits en réponse à la protéine spike vont s'y lier spécifiquement empêchant le virus de se fixer aux récepteurs ECA-2 et d'entrer dans les cellules. Cela neutralise le virus et empêche l'infection.

En conclusion, le vaccin à ARN contre le Covid-19 représente une avancée majeure grâce à sa capacité à induire une réponse immunitaire rapide et spécifique. Contrairement aux vaccins traditionnels, souvent limités face aux mutations virales, les vaccins à ARN utilisent une partie du code génétique du virus pour produire la protéine spike, déclenchant une réponse immunitaire efficace et ciblée. Les essais cliniques ont démontré leur sécurité et leur efficacité, surpassant les autres types de vaccins. Ainsi, les vaccins à ARN marquent une étape cruciale dans la lutte contre le Covid-19 et ouvrent la voie à de futures innovations en vaccinologie.

#### IV. PRIX NOBEL DE CHIMIE

En 2023, Mounji Bawendi, Louis Brus et Alexei Ekimov ont reçu le prix Nobel de Chimie pour leurs recherches sur les points quantiques. Pour comprendre le fonctionnement d'une boîte quantique, il est nécessaire de commencer par expliquer quelques notions importantes.

##### 1. QUANTIFICATION DE L'ÉNERGIE ET SYNTHÈSE COLLOÏDALE

###### 1.1. Cristal

En chimie, un cristal désigne la forme la plus ordonnée de la matière solide. En effet, dans un cristal, il y a une organisation très précise des atomes pour former des motifs qui se répètent de manière ordonnée et périodique dans les trois directions de l'espace. Une nanostructure cristalline correspond à la structure des nanomatériaux constitués de grains contenant au plus quelques dizaines de milliers d'atomes et dont les dimensions ne dépassent pas quelques centaines de nanomètres. En d'autres termes, une nanostructure cristalline n'est autre qu'un cristal dont au moins une des trois dimensions de l'espace ne dépasse pas quelques dizaines ou centaines de nanomètres.

###### 1.2. Quantification de l'énergie et semi-conducteurs

###### 1.2.1. Les niveaux et les bandes d'énergie

Un des piliers fondamentaux de la physique quantique concerne la quantification de l'énergie. En effet, les niveaux d'énergie d'un atome sont quantifiés, c'est-à-dire qu'il ne prennent que certaines valeurs d'énergie comme on peut le voir sur la *Figure 2*, et séparés par des zones interdites où l'électron ne peut pas se trouver. Les électrons d'un atome sont en orbite autour du noyau de l'atome et peuvent passer d'une orbite (un niveau d'énergie précis) permise à une autre par un apport d'énergie. Ainsi, pour passer d'une orbite haute à une orbite

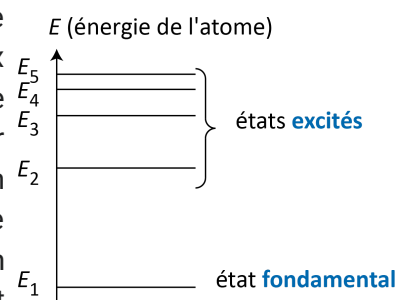


Figure 2 : Diagramme représentant les niveaux d'énergie d'un atome

basse, l'électron émet un photon qui a pour énergie, la différence entre les deux orbites. Dans le cas contraire, c'est-à-dire pour passer d'une orbite basse à une orbite haute, il va absorber

un photon de la même différence d'énergie. L'énergie nécessaire pour passer d'un niveau à un autre est caractéristique d'une longueur d'onde bien précise. Elle est définie par la relation de Planck :  $E = h\nu = \frac{h \times c}{\lambda}$  qui permet de calculer l'énergie transportée par un photon.

Lorsque l'on approche un atome d'un autre atome, ils interagissent ensemble en échangeant des électrons et de l'énergie et cela provoque un léger décalage de leurs niveaux d'énergie. Ainsi, au contraire de l'atome seul où les niveaux d'énergie sont dits discrets et pratiquement sans largeur, dans un cristal, qui contient plusieurs atomes suffisamment proches les uns des autres pour interagir ensemble, tous ces niveaux, avec un léger décalage entre chaque niveau, se démultiplient en bandes d'énergie possédant une certaine largeur séparées par la géométrie du cristal.

### 1.2.2. Les différentes dispositions des bandes d'énergie

Dans le cas d'un cristal, il existe trois dispositions différentes des bandes d'énergie et des bandes interdites qui possèdent toutes des propriétés différentes. Les deux bandes d'énergie qui jouent un rôle essentiel sont la bande valence qui est la dernière bande complètement remplie d'électrons et la bande de conduction, juste au-dessus de la bande de valence en énergie, qui peut être vide ou partiellement remplie. La bande de conduction conduit le courant car ses électrons se déplacent librement dans la bande en conduisant le courant.

Dans le cas des métaux, il n'y a pas de bande interdite entre les bandes de valence et de conduction car elles se chevauchent, donc les électrons peuvent se déplacer librement entre les deux. Ce mouvement libre des électrons signifie que le matériau peut conduire le courant sans autre apport d'énergie extérieur que la température du matériau. Par exemple, le 29<sup>ème</sup> électron du cuivre se trouve dans la bande de valence mais comme il est dit libre, il se trouve également dans la bande de conduction. Le chevauchement entre les deux bandes, que l'on peut voir sur l'image ci-dessus (Figure 3), est dû au fait que cet électron se trouve dans les deux bandes à la fois.

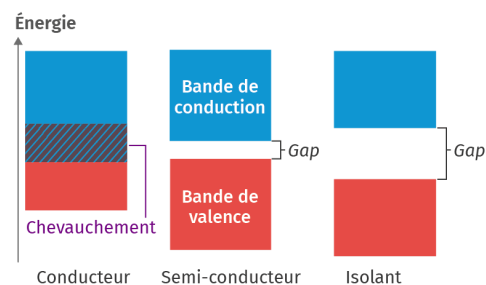


Figure 3 : Diagramme montrant la disposition des bandes suivant les cristaux

Ensuite, le deuxième cas concerne les cristaux dits isolants. Contrairement aux métaux, dans cette situation les deux bandes vues précédemment sont séparées par un gap très important. Cela rend donc très compliqué voir impossible le passage des électrons de la bande de valence qui est remplie d'électrons à la bande de conduction qui elle est vide d'électrons, par conséquent, ces matériaux ne peuvent pas conduire le courant. En effet, la largeur du gap chez les isolants étant tellement importante, il faudrait apporter une énergie très importante pour exciter les électrons et ainsi les faire traverser ce gap.

Enfin, la troisième situation possible est celle du semi-conducteur, qui est un isolant puisque ces deux bandes sont séparées par un gap. Cependant il s'agit d'un isolant particulier car la taille de ce gap est bien plus petite que pour un isolant standard. Il devient donc possible de faire passer les électrons entre les deux bandes relativement facilement. Ainsi, il a la faculté de devenir conducteur très facilement par un faible apport d'énergie qui

va permettre aux électrons de passer dans la bande de conduction. Pour cela, il suffit d'exciter les électrons par différentes techniques telles qu'en éclairant, en chauffant ou en le soumettant à une tension électrique.

### 1.3. Synthèse colloïdale

Les colloïdes sont des mélanges qui contiennent des particules en suspension. La taille suffisamment petite de ces particules permet de conserver un mélange homogène bien qu'elles soient plus grandes que les molécules qui constituent les solutions colloïdales. Dans la vie quotidienne, nous utilisons de nombreuses solutions colloïdales aussi bien industrielles comme une peinture à l'eau (mélange de pigments et de polymères dans l'eau) que naturelles à l'image du lait (lipides dans l'eau) ou du vin (les tanins qui sont des mélanges de molécules de colorants et les polyphénols issus de la peau du raisin, dans une solution hydro-alcoolique).

Une synthèse colloïdale peut-être réalisée en cherchant à mélanger un solvant avec un produit insoluble. On va chercher à disperser dans le solvant, le produit insoluble sous la forme de petites particules, afin que le mouvement créé par l'agitation des molécules maintienne l'homogénéité du mélange. Bien que ces mélanges peuvent être thermodynamiquement stables, la plupart des solutions colloïdales se modifient au cours du temps pour revenir à une séparation entre les phases hydrophiles et hydrophobes. La synthèse colloïdale a pour principe de faire réagir des espèces chimiques dans le but de créer un matériau de composition et de dimension contrôlées. Les composants et les conditions du milieu permettent de maîtriser la taille ainsi que la géométrie du système.

Un exemple bien connu de colloïdes est le lait, puisqu'en effet cette boisson est un mélange d'eau et de particules de graisse (lipides) en suspension. Les lipides qui sont insolubles dans l'eau donnent en réfléchissant la lumière, sa couleur blanche au lait. D'autre part, quand le lait commence à devenir vieux, il peut tourner et on peut ainsi observer une séparation des deux phases. Par conséquent, quand on dit que le lait a tourné on ne peut plus dire que le lait est une solution colloïdale.

## 2. BOÎTE QUANTIQUE

La boîte quantique aussi connue sous le nom de point quantique (ou quantum dot en anglais) correspond à une nanostructure cristalline de matériaux semi-conducteurs qui sous l'effet d'un rayonnement lumineux émettent une lumière monochromatique intense.

Au début des années 1980, Alexeï Ekimov a cherché à vérifier expérimentalement l'hypothèse formulée par les physiciens qui se sont intéressés au problème de la particule dans une boîte au début de la physique quantique dans les années 1920. Cette hypothèse dit que la longueur d'onde  $\lambda$  émise par une nanoparticule dépend de sa taille. Pour cela, il s'est intéressé à une technique ancestrale qui consiste à fabriquer du verre en ajoutant certains additifs pour lui donner diverses couleurs, ce qui lui a permis de mettre en évidence des points quantiques de chlorure de cuivre, élément qu'il a utilisé comme additif, dans du verre par différents traitements thermiques. Il s'est rendu compte après différents tests que les boîtes quantiques se comportent comme des semi-conducteurs mais aussi que la largeur de la bande interdite varie linéairement avec l'inverse du carré du rayon des nanoparticules. Ainsi, en réduisant la taille des nanoparticules, on augmente la largeur de bande interdite, qui n'est autre que l'énergie  $E$  de l'équation de Planck à apporter aux électrons pour passer ce

gap. Par conséquent, si cette énergie augmente cela veut dire que la longueur d'onde  $\lambda$  associée diminue et donc qu'elle se rapproche de la couleur bleue et inversement dans l'autre sens. La taille de ces particules est de quelques nanomètres et varie généralement entre 2 et 10 nm.

Dans le même temps, Louis Brus qui n'a pas encore connaissance de la découverte d'Ekimov, cherche quant à lui à synthétiser une boîte quantique dans un liquide. Pour cela, il mélange une émulsion d'eau dans l'huile contenant un précurseur de  $Cd^{2+}$  avec une autre émulsion d'eau dans l'huile contenant cette fois un précurseur de  $S^{2-}$ . Par cette opération, il obtient ainsi une synthèse colloïdale de sulfure de cadmium (CdS). Comme expliqué dans le paragraphe sur la synthèse colloïdale, une colloïde peut s'altérer au cours du temps, c'est le cas ici puisque les boîtes quantiques de CdS d'une taille de 4,5 nm de diamètre sont instables et grossissent au cours du temps ce qui change les propriétés de la boîte.

Pour sa part, Mounji Bawendi a réussi à améliorer la création de boîtes quantiques par synthèse colloïdale en la rendant plus efficace. Sa technique consiste à injecter rapidement dans le solvant précédemment chauffé, la solution froide de précurseurs. Il parvient également à contrôler leur taille en variant méticuleusement la température des quantum dots. La stabilité colloïdale des points quantiques (ici QDs de sélénure de cadmium) qui sont en suspension dans un solvant apolaire (non miscible à l'eau) est permise grâce aux molécules qui les recouvrent et ralentissent ainsi la dégradation des boîtes quantiques.

Les différentes avancées dans la synthèse des points quantiques ont un côté révolutionnaire dans le domaine de la physique quantique. En effet, à travers les boîtes quantiques, il devient désormais possible de sélectionner précisément une longueur d'onde en jouant simplement sur la taille des particules sélectionnées. Avant ces avancées dans le domaine, il était très difficile de sélectionner une longueur d'onde bien précise, puisqu'en effet, chercher à modifier des liaisons chimiques est une manipulation assez complexe.

Cette innovation étudiée depuis le début de la physique, a réussi à trouver des applications dans différents domaines, surtout depuis les années 1980 et l'apparition des premières synthèses de boîtes quantiques. En effet, l'utilisation des boîtes quantiques commence à être étudiée pour fabriquer des téléviseurs QLED (Quantum Light Emitting Diode), des cellules photovoltaïques plus performantes, ou encore dans l'imagerie médicale.

### 3. APPLICATION EN IMAGERIE MÉDICALE

L'une des applications les plus prometteuses des boîtes quantiques réside dans le domaine de l'imagerie médicale. En effet, leur capacité à émettre des photons à des longueurs d'onde précises et faciles à fixer fait d'elles des agents de contraste idéaux pour diverses techniques d'imagerie.

#### 3.1. Qu'est-ce que l'imagerie médicale

Le but de l'imagerie médicale est de produire des images détaillées des structures internes et des processus physiologiques tels que la circulation du sang ou encore l'activité

cérébrale en temps réel. Pour ce faire, elle utilise divers phénomènes physiques comme la fluorescence. Ces techniques permettent de visualiser avec précision les organes, les tissus et les systèmes corporels, facilitant ainsi le diagnostic, le suivi et le traitement des maladies. Dans certains cas, des marqueurs doivent être utilisés pour marquer des cellules spécifiques comme des cellules cancéreuses ou des protéines spécifiques associées à des processus pathologiques. Pour ce faire, les marqueurs se lient à ces cellules par le biais de ligands, qui sont des petites molécules ou des fragments de protéines capables de se lier de manière sélective à la cible désirée.

Utilisée avec des boîtes quantiques comme marqueurs, l'imagerie médicale pourra permettre un diagnostic précoce des maladies telles que le cancer ou les maladies cardiovasculaires en fournissant une visualisation précise des anomalies dès les premiers stades de développement, être utilisée pour guider les chirurgiens pendant les interventions chirurgicales, permettre de suivre la distribution des médicaments dans le corps et évaluer l'efficacité des traitements.

### 3.2. Les fluorophores

La fluorescence est un phénomène physique par lequel une substance (un fluorophore) absorbe de l'énergie lumineuse à une certaine longueur d'onde et réémet cette énergie sous forme de lumière à une longueur d'onde différente, généralement plus longue. Ce processus débute par l'absorption de photons, qui proviennent d'une source de lumière excitatrice, par le fluorophore, ce qui a pour conséquence d'élever les électrons de la molécule à un état d'énergie excité. Ces électrons commencent à perdre de l'énergie en se relaxant à un niveau d'énergie légèrement inférieur, mais toujours excité. Et enfin, ils retournent à l'état fondamental en émettant des photons. Le photon réémis étant d'énergie plus basse, et la longueur d'onde étant inversement proportionnelle à elle, la longueur d'onde  $\lambda$  de ce photon est donc plus longue. La lumière alors émise est ce que nous observons comme fluorescence.

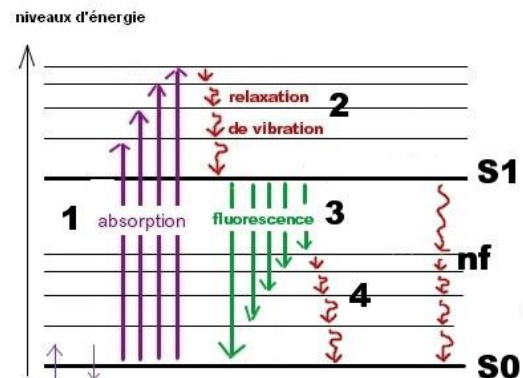


Figure 4 : Diagramme des niveaux d'énergie du fluorophore pendant la fluorescence

Un fluorophore est un colorant fluorescent utilisé pour marquer des protéines, des tissus et des cellules afin de les examiner par microscopie à fluorescence. Cette technologie utilise la lumière émise par fluorescence pour la transformer en images. En effet, cette lumière fluorescente est captée par un détecteur puis transformée en une image par le microscope. Afin d'éviter toute lumière parasite, les microscopes à fluorescence sont équipés de filtres optiques qui permettent uniquement à la lumière fluorescente émise par les fluorophores d'atteindre le détecteur.

Les fluorophores jouent donc un rôle crucial dans l'imagerie médicale puisqu'ils permettent la visualisation et l'analyse de structures et de processus biologiques à l'échelle microscopique.

### 3.3. Toxicité

Une substance est toxique lorsqu'elle cause une intoxication, détruit un organisme vivant, ou interrompt ou perturbe sérieusement les fonctions vitales d'un organisme ou d'un



écosystème. On recense plus d'une centaine de substances toxiques et on retrouve notamment parmi elles le Plomb, le Cadmium et le Mercure.

Avant que les boîtes quantiques puissent être utilisées chez les humains, il est crucial de s'assurer qu'elles soient biocompatibles c'est-à-dire qu'elles soient tolérées par l'organisme et n'entraînent pas de toxicité pour les tissus humains. Pour le moment, les boîtes quantiques émettant dans la longueur d'onde optimale (le proche infrarouge) présentent une forte toxicité due à la présence de plomb et de cadmium qui permettent néanmoins de convertir très efficacement l'énergie absorbée en lumière émise, mais des études sont menées afin de développer des boîtes quantiques biocompatibles à base d'argent et d'indium, deux métaux non toxiques à faible dose.

### 3.4. Les boîtes quantiques dans l'imagerie médicale

Une fois administrées et excitées, les boîtes quantiques émettent de la lumière qui peut être captée et enregistrée par un appareil d'imagerie approprié. Cette lumière émise peut alors être utilisée pour visualiser les tissus ou les cellules contenant les boîtes quantiques et obtenir des images détaillées de la région d'intérêt.

Ces boîtes quantiques doivent être suffisamment lumineuses pour produire des images de haute qualité. Celles composées d'argent et d'indium,  $\text{AgInS}_2$ , sont particulièrement prometteuses. En effet, avec une coquille de  $\text{ZnS}$  et couplées à de l'ADN, elles atteignent un rendement quantique de photoluminescence (rapport du nombre de photons émis par le nombre de photons absorbés) de 42%. Le couplage de la boîte quantique avec des brins d'ADN a de nombreuses utilités. D'une part, l'ADN est hydrophile, et améliore donc la solubilité des boîtes quantiques dans des milieux aqueux. Ou encore, il permet d'améliorer la biocompatibilité si des groupes fonctionnels y sont ajoutés, personnalisant ainsi les propriétés de surface de la boîte quantique.

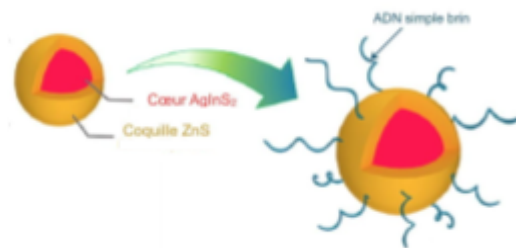


Figure 5 : Boîte quantique  $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$  fonctionnalisée par de l'ADN

Ces boîtes quantiques émettent dans le proche infrarouge (NIR). Ces émissions sont particulièrement intéressantes car l'absorption et la diffusion de lumière par l'environnement biologiques y sont fortement réduites. En effet, les tissus biologiques ont des fenêtres optiques spécifiques (gamme spécifique de longueurs d'onde où les matériaux permettent à la lumière de passer facilement sans être absorbée ou diffusée de manière significative) dans la gamme du NIR, notamment entre 700 et 900 nm, où l'absorption par les chromophores naturels (partie d'une molécule qui est responsable de sa couleur) comme l'eau, l'hémoglobine et les lipides est relativement faible. De plus, les boîtes quantiques sont conçues pour avoir des propriétés d'absorption et d'émission spécifiques qui se distinguent nettement de celles des composants naturels des tissus qui eux émettent dans l'infrarouge lointain (5 à 20 micromètres). Elles émettent ainsi de la lumière dans des longueurs d'onde où le bruit de fond des tissus est minimal.

Une fois les boîtes quantiques administrées par l'organisme, les techniques d'imagerie appropriées utilisant la fluorescence, peuvent ensuite être utilisées pour obtenir des images précises de la zone d'intérêt. Mais pour cela, il faut d'abord exciter les boîtes quantiques pour qu'elles puissent émettre cette fluorescence.

Pour ce faire, il existe différentes méthodes comme par exemple l'excitation optique. En effet, les boîtes quantiques peuvent être activées par excitation optique à l'aide d'une source de lumière appropriée. Les boîtes quantiques absorbent alors la lumière incidente et agissent comme un fluorophore en émettant une lumière fluorescente pouvant être détectée et utilisée pour l'imagerie.

### 3.5. Avantages des boîtes quantiques par rapport aux agents de contraste habituels

Bien que les fluorophores présentent de nombreux avantages dans l'imagerie médicale, ils peuvent également présenter quelques inconvénients potentiels qui doivent être pris en compte : Les fluorophores organiques, en particulier, ont tendance à se dégrader ou à perdre leur capacité à fluorescer après une exposition prolongée à la lumière, phénomène appelé photoblanchiment. Cela peut réduire la durée pendant laquelle les échantillons peuvent être observés et compromettre la qualité des images obtenues. Les boîtes quantiques possèdent un avantage considérable par rapport aux fluorophores utilisés habituellement, puisqu'elles sont plus résistantes à l'excitation optique (photoblanchiment) qu'eux. Par ailleurs, les boîtes quantiques offrent un meilleur contraste que les agents de contraste traditionnels permettant ainsi une meilleure visualisation des structures internes. Cela est dû au fait que leurs propriétés optiques sont ajustables ce qui permet de fixer très précisément la longueur d'onde voulue, ce qui offre une grande flexibilité pour répondre aux besoins spécifiques de chaque application d'imagerie. De plus, contrairement aux marqueurs utilisés habituellement, les surfaces des boîtes quantiques peuvent être modifiées, avec de l'ADN, pour améliorer leur biocompatibilité et leur capacité de ciblage spécifique. Enfin, l'utilisation des boîtes quantiques émettant dans le NIR permet une pénétration accrue dans les tissus là où les fluorophores sont limités en raison de l'absorption et de la diffusion de la lumière émise par les couches de tissus qu'elle traverse avant d'atteindre les détecteurs.

Ainsi, les boîtes quantiques peuvent donc fournir des informations cruciales difficiles à révéler à l'aide de l'imagerie de fluorescence classique.

Malgré tout, bien que les recherches progressent rapidement, il faudra encore du temps avant que les boîtes quantiques soient couramment utilisées chez les patients humains en pratique clinique.

## **V. PRIX NOBEL DE PHYSIQUE**

Le prix nobel de physique 2023 a récompensé les travaux d'Anne L'Huillier, Pierre Agostini et Ferenc Krausz portant sur la génération et la caractérisation d'impulsions laser attoseconde.

L'attoseconde, soit  $10^{-18}$  seconde, représente un milliardième de milliardième de seconde. Pour imaginer cet ordre de grandeur étourdissant, il est équivalent à un battement de cœur par rapport à la création de l'univers.

Le laser attoseconde produit des pulsations environ 1000 fois plus courtes que les flash femtoseconde réalisés jusqu'à lors. Ces pulsations lumineuses ultra-rapides, de l'ordre du mouvement des électrons, pourraient permettre de visualiser en direct le comportement d'une molécule.

Il s'agit là d'une avancée majeure qui ouvre les portes d'un domaine encore inconnu, faute de moyens techniques.

## 1. LE LASER CLASSIQUE

Pour commencer, définissons ce qu'est un laser. Tout d'abord, il est l'acronyme de "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" qui se traduit par amplification de la lumière par émission stimulée de radiation, ou de photons.

Le laser possède deux caractéristiques qui lui sont propres. Dans un premier temps, la lumière émise est directive, en d'autres termes, le laser émet de la lumière dans une seule direction. De plus, la lumière émise est monochromatique. En effet, les photons émis possèdent une fréquence unique et bien définie.

On peut se demander comment réunir ces deux propriétés et obtenir un rayon laser ?

### 1.1. Interaction lumière-matière

Premièrement, concentrons-nous sur un phénomène fondamental, l'interaction lumière matière. En effet, lorsque la lumière interagit avec la matière, elle a tendance à exciter les électrons autour de l'atome, c'est-à-dire les amener à un état d'énergie supérieur à celui qu'ils occupent au repos. Cependant, ceux-ci ne cherchent qu'à revenir dans leur état d'énergie initial, l'état de plus basse énergie. Pour cela, on distingue deux mécanismes.

La plupart du temps il s'agit d'une émission spontanée. Le photon est alors émis spontanément avec une direction, une phase et une polarisation aléatoire.

Cependant, pour décrire le fonctionnement du laser, c'est l'émission stimulée qui nous intéresse le plus. Ce processus est caractérisé par la désexcitation d'un électron permis en illuminant l'atome d'une lumière ayant une longueur d'onde correspondant à l'énergie de transition entre les deux états électroniques. Cette interaction émet, dans une même direction, un photon possédant exactement les mêmes caractéristiques.

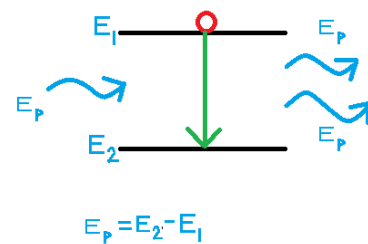


Figure 6 : Schéma représentant l'émission stimulée d'un photon

### 1.2. Composition du laser

Un laser est composé de trois parties principales. Premièrement un "tube de flash lumineux" qui sert à exciter les atomes en les bombardant de photons avec des flash lumineux. Deuxièmement, le "milieu amplificateur" ou "milieu laser" qui contient les électrons à stimuler autour des noyaux d'atomes. Enfin, on distingue la "cavité optique", dispositif dans lequel certains rayons lumineux sont susceptibles de rester confinés grâce à des miroirs sur lesquels ils se réfléchissent.

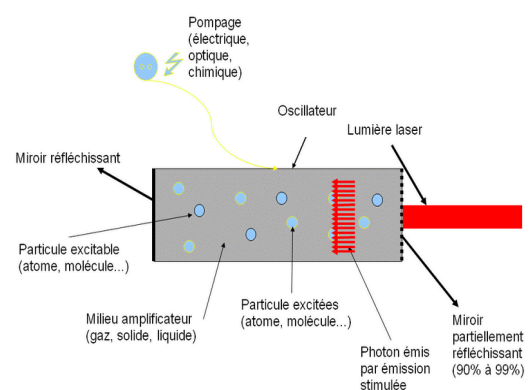


Figure 7 : Schéma représentant la composition d'un laser

### 1.3. Fonctionnement du laser

Une des phases essentielle dans le fonctionnement d'un laser est celle du pompage. Ce processus fournit de l'énergie au milieu amplificateur pour exciter ses atomes à un état

d'énergie plus élevé. Il en existe différents types : le pompage optique avec l'utilisation d'une source lumineuse, le pompage électrique avec l'utilisation d'un courant électrique pour exciter les atomes et le pompage chimique avec une réaction chimique exothermique qui va donc libérer de l'énergie et exciter les atomes. C'est avec l'objectif d'obtenir une inversion de population que l'on effectue le pompage. Ce phénomène se traduit par une présence majoritaire d'atomes à l'état excité qu'à l'état fondamental ce qui permet une émission stimulée dominante à l'absorption. Le mécanisme d'émission stimulée se produit alors à grande échelle grâce à la cavité résonnante qui joue un rôle crucial dans le maintien de cette inversion de population grâce à deux miroirs de part et d'autre du milieu actif. Un des miroirs est totalement réfléchissant et l'autre est partiellement transparent ce qui permet à quelques photons ayant une fréquence et une direction spécifique de s'échapper, tout en conservant la surpopulation d'atomes excités. Ils forment donc un faisceau lumineux très concentré, cohérent, directif et monochromatique.

Alors que le pompage dans un laser classique excite les atomes du milieu actif pour produire une émission stimulée cohérente, la production d'impulsions attosecondes repose sur l'utilisation d'impulsions femtosecondes pour exciter un gaz et générer des harmoniques élevées. En quelque sorte, les impulsions femtosecondes jouent le rôle de "pompage" pour produire les éclats ultra-courts d'impulsions attosecondes.

## 2. LE LASER ATTOSECONDE

Maintenant que nous avons appréhendé le laser dans son fonctionnement le plus classique, il est plus facile d'aborder les phénomènes avancés et complexes associés aux lasers attoseconde.

### 2.1. Potentiel atomique, potentiel électrique et énergie potentielle

Le potentiel atomique fait référence à l'énergie potentielle d'un électron dans un atome en raison des forces électrostatiques exercées par le noyau et les autres électrons.

Nous commencerons par étudier cette notion par une approche "classique", c'est-à-dire en considérant que l'électron peut occuper n'importe quelle position autour du noyau.

Le modèle le plus accessible du potentiel atomique est celui d'un atome hydrogénoïde, c'est-à-dire un atome ne possédant qu'un électron dans sa couche de valence, à savoir la dernière couche électronique occupée par des électrons. En ne considérant que la force électrostatique exercée par le noyau sur l'électron, on peut considérer le potentiel atomique comme un potentiel électrique. Celui-ci traduit l'interaction électrostatique entre la charge positive fixe, le noyau, et la charge négative, l'électron.

Le champ électrique  $E$  du noyau de charge  $q > 0$ , à une distance  $r$  d'une charge ponctuelle  $q_1 < 0$ , représentant ici l'électron, est défini par la relation suivante

$$\vec{E} = \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{q}{r^2} \vec{r}$$

En sachant que  $E = -\text{grad}(V)$ , on intègre le champ pour obtenir le potentiel électrique suivant :

$$V(r) = \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{q}{r}$$

L'énergie potentielle électrostatique  $U$  est défini par la formule suivante :

$$U(r) = q_1 V(r)$$

On constate que cette fonction est négative, de la forme  $1/r$  et symétrique par rotation autour de l'axe vertical. On observe la modélisation en 3 dimensions sur la *Figure 8*. L'énergie potentielle électrostatique et le potentiel électrique étant proportionnelles, on pourra discuter de ces deux notions sans confusion dans l'explication.

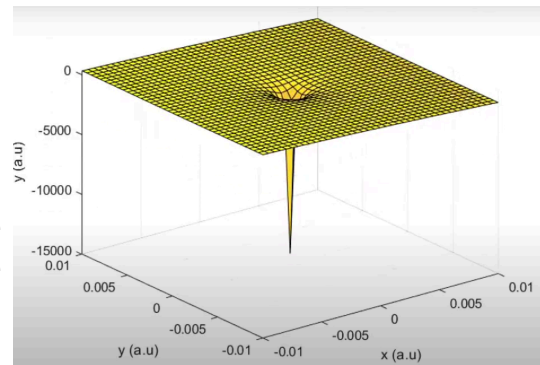


Figure 8 : Modélisation simplifiée en 3 dimensions d'un graphe d'énergie potentielle dans un atome par une approche classique

Par une approche "quantique", c'est-à-dire, en considérant la quantification de l'énergie, l'électron ne peut occuper que certains niveaux d'énergie appelés couches électroniques. Chaque électron gravite autour du noyau sur l'une d'elles et fait face à des "gap énergétiques" qui l'empêche de passer de l'une à l'autre sans interactions extérieures. Dans ce contexte, la modélisation en 3 dimensions peut être complétée par des plateaux d'énergie, parallèles au plan (x,y) et contenus dans le puits de potentiel, représentant les uniques positions que l'électron peut occuper.

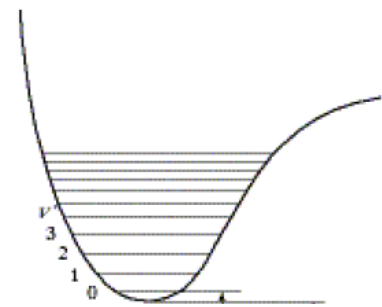


Figure 9 : Niveaux énergétiques dans un puit de potentiel

Il est important de rappeler que ce modèle est valable pour les atomes ne possédant qu'un électron. Il peut être étendu aux autres atomes, mais avec des limitations et des modifications nécessaires pour prendre en compte les interactions plus complexes dans les atomes multi-électroniques.

## 2.2. Probabilité de présence et effet tunnel

Pour comprendre le fonctionnement du laser attoseconde, il est essentiel d'aborder les notions de probabilité de présence et d'effet tunnel.

Premièrement, en mécanique quantique, on considère qu'un électron possède une probabilité de présence. Celle-ci peut être représentée par une fonction densité de probabilité de forme gaussienne. Cette fonction décrit la distribution de la probabilité de présence de l'électron dans l'espace, par exemple dans une couche électronique. Elle s'étale peu à peu au fil du temps, traduisant une incertitude de plus en plus grande sur la zone de présence potentielle de l'électron. Cependant, la position de l'électron est définie par une densité de probabilité jusqu'au moment précis où on la mesure de manière expérimentale. Alors seulement, on a une idée exacte de ce paramètre avant qu'il ne reprenne une densité de probabilité de forme gaussienne, s'étalant peu à peu au cours du temps.

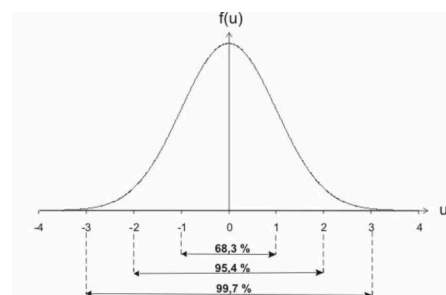


Figure 10 : Densité de probabilité gaussienne

Par ailleurs, l'effet tunnel désigne la propriété que possède un objet quantique de franchir une barrière de potentiel même si son énergie est inférieure à l'énergie minimale requise pour franchir celle-ci. Pour imager ce phénomène, attardons nous sur la *Figure 11*.

Celle-ci reprend la densité de probabilité de forme gaussienne de la *Figure 10* ainsi qu'une barrière de potentielle représenté par le rectangle plein. Ainsi, on constate que l'électron ne pouvant pas à priori franchir cette barrière, possède en fait une faible probabilité ( $x > 7$ ) de se trouver de l'autre côté de celle-ci. Plus le temps passe, plus la densité de probabilité s'étale et plus cette probabilité augmente.

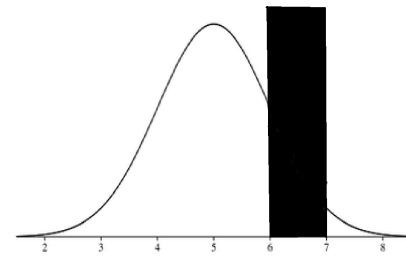


Figure 11 : Schéma effet tunnel

Comme nous l'expliquerons, dans le cas du laser attoseconde, on parle de ionisation tunnel car la barrière de potentielle en question est la courbe du puit de potentielle.

## 2.3. Fonctionnement du laser attoseconde

### 2.3.1. Ionisation tunnel

Nous pouvons maintenant aborder le fonctionnement du laser attoseconde et plus précisément le point crucial de cette innovation : la génération d'harmonique par rayonnement laser d'un gaz de Néon. Les modèles utilisés sont ici à nuancer car le Néon est un gaz noble et possède donc une dernière couche électronique saturée en électron. Il fait donc partie de la famille des atomes qui échappent le plus au formalisme de l'hydrogénoïde que nous utilisons étant donné les interactions électrostatiques entre électrons qui s'ajoutent à la simplification proposée.

Lors du rayonnement laser du gaz de Néon, on constate une interaction intense entre les atomes et la lumière du laser qui engendre une déformation du potentiel atomique. En effet, dans ce contexte, en plus de la force exercée par le noyau sur l'électron s'additionne une force d'interaction avec le laser, modifiant ainsi la configuration du potentiel. Cette déformation réduit par endroit "l'épaisseur" de la barrière de potentiel, que représente le puits, et accorde ainsi à l'électron une probabilité non nulle de la traverser par ionisation tunnel.

Cette étape est illustrée par la flèche sur la *Figure 12*. Par analogie avec la *Figure 11*, en considérant la probabilité de présence d'un électron sur la couche électronique  $E_i$ , il est probable que celui-ci se retrouve sur cette même couche énergétique mais de l'autre côté du potentiel atomique.

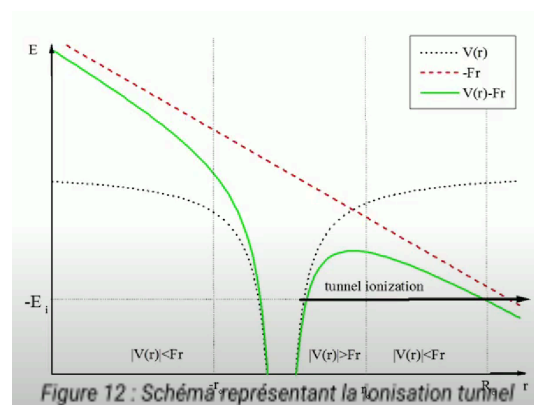


Figure 12 : Schéma représentant la ionisation tunnel

### 2.3.2. Absorption et émission de photons

Lorsque l'électron traverse cette barrière de potentiel il est alors par la suite « emporté » par la déformation du potentiel atomique. Concrètement, l'électron accumule de l'énergie en absorbant des photons. Étant donné le champ électromagnétique sinusoïdal du laser, le changement de signe de celui-ci engendre l'effet inverse et l'électron est ramené vers l'atome entraînant une probabilité de recombinaison. Il possède alors un niveau d'énergie plus élevé qu'initialement et regagne sa position en libérant un impulsion lumineuse.

Sur le schéma ci-contre, on considère le potentiel atomique en trois dimensions, formant un cône. On constate la déformation périodique de celui-ci sous l'action du champ du laser. L'électron, modélisé par la bille, est ionisé avant de regagner sa position initiale ce qui a pour conséquence d'émettre un ou plusieurs photons.

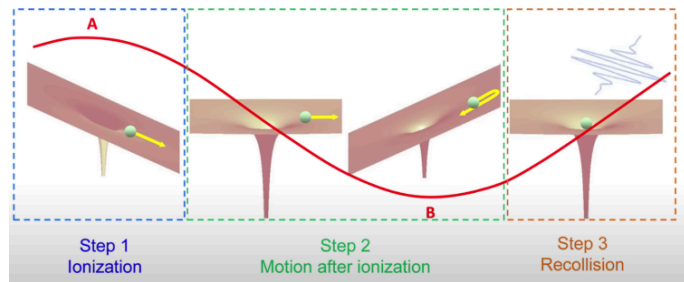


Figure 13 : Visualisation de la déformation périodique du potentiel atomique

#### 2.4. Génération d'harmoniques

Lorsque l'atome regagne sa position initiale, l'énergie émise par rayonnement est proportionnelle à l'énergie initiale du laser. En effet, l'énergie accumulée par l'électron lors de la phase d'ionisation correspond à l'absorption de photons du laser incident. Cette même énergie est émise lors de la phase de recombinaison. Or d'après la formule de Planck, l'énergie d'un photon est proportionnelle à sa fréquence. Ainsi, ce processus répété de ionisation et recombinaison génère une série de photons de fréquences multiples de la fréquence fondamentale du laser d'origine. On appelle ces multiples des harmoniques.

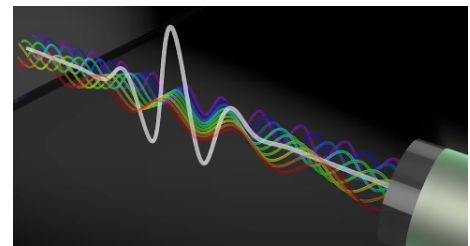


Figure 14 : Visualisation d'interférence d'harmoniques

En superposant et en interférant ces harmoniques, on visualise majoritairement un phénomène de brouillage qui a tendance à uniformiser le signal autour de la valeur moyenne. Cependant, là où les ondes se superposent de façon cohérente, on observe un pic, comme illustré sur la Figure 14, correspondant à un flash de l'ordre de l'attoseconde.

### 3. APPLICATIONS

L'intérêt majeur du laser attoseconde est d'observer les dynamiques ultra rapides des électrons au sein d'atomes ainsi que des processus biologiques au niveau moléculaire. Cette avancée majeure ouvre les portes à diverses applications révolutionnaires.

A titre d'exemple, cette révolution scientifique pourrait permettre d'étudier de manière extrêmement précise la composition d'un prélèvement de sang afin d'identifier des potentielles anomalies telles que des cancers en tout début de développement.

En effet, les flash attosecondes permettent de détecter des biomarqueurs spécifiques en visualisant leurs signatures spectroscopique unique. Cela est possible par la spectroscopie attoseconde, une technique basée sur l'excitation des électrons dans une molécule par un flash attoseconde, suivies d'impulsions de sonde permettant la visualisation des dynamiques induites. Pour vulgariser ce phénomène, en envoyant un flash attoseconde sur un échantillon de sang, on fait "bouger", "vibrer" les molécules. Celles-ci vont alors rayonner des fréquences bien précises permettant d'identifier à la manière d'un code barre la composition de ces molécules. Il serait alors possible de réaliser un diagnostic médical avancé en identifiant des maladies ou des conditions physiologiques particulières avec une précision sans précédent.

## VI. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Au cours de ce projet, nous avons eu l'occasion de découvrir et d'approfondir trois sujets de travaux récompensés en 2023 par un prix Nobel.

Tout d'abord, le Nobel de Médecine a couronné les avancées sur le développement du vaccin à ARN messenger. Ce vaccin innovant se distingue par le changement de base fait sur l'ARN et sa capacité à cibler la protéine Spike. Après des années de recherches, ce vaccin a finalement été mis au point et a permis entre autres de ralentir voire de stopper la pandémie du COVID-19 et se présente comme une méthode privilégiée à l'avenir.

Ensuite, le Nobel de Chimie a récompensé les recherches sur les boîtes quantiques. Leur particularité est de pouvoir réagir à une longueur d'onde précise en influant uniquement sur sa taille. De plus, elles trouvent une application intéressante en imagerie médicale, en améliorant la qualité des images obtenues et en étant plus résistantes que les fluorophores.

Enfin, le prix Nobel de Physique porte sur le laser attoseconde. Ce laser produit des impulsions lumineuses tellement rapides qu'il pourrait permettre de visualiser en direct le comportement d'une molécule, ouvrant les portes à des applications révolutionnaires.

Notre travail de bibliographie a été révélateur d'un enjeu de taille auquel fait face le domaine de la recherche scientifique de nos jours. En effet, sous l'action des pressions financières et du besoin de rentabilité, les bureaux de recherche se tournent de plus en plus vers des sujets plus sûrs, avec des résultats à court terme, au détriment de projets audacieux. Dans le cadre d'une poursuite de ce projet, il serait intéressant de soulever les conséquences de cette tendance et les solutions pour y faire face.

Florise : Ce projet m'a permis de découvrir et comprendre des notions scientifiques complexes. Envisageant une spécialisation en chimie, ce projet a consolidé ma conviction quant à la voie que je souhaite suivre. Il m'a également inspirée à envisager la possibilité de contribuer activement à la recherche et au développement de nouvelles technologies dans ce domaine une fois mon diplôme obtenu.

Mathis : Ce travail m'a permis de découvrir les dernières innovations scientifiques de pointe ainsi que les perspectives qu'elles ouvrent. Pour des technologies si avancées et complexes il était important de choisir des sources sûres, souvent complexes et en anglais, ce qui a constitué un travail de bibliographie très intéressant. De plus, cela m'a permis de découvrir et mieux comprendre le domaine de la recherche.

Garance : Ce projet m'a donné l'occasion de travailler sur un autre domaine scientifique qui m'intéresse tout en restant dans le cadre de ma formation. J'ai été passionnée en découvrant les travaux incroyables que les scientifiques sont capables d'accomplir aujourd'hui dans les domaines de la médecine et de la biologie cellulaire. Cela m'a inspiré à mon tour pour travailler dans la recherche par exemple.

Théo : La réalisation de ce projet m'a offert l'occasion d'explorer et de découvrir la richesse du monde scientifique, et de développer un esprit critique vis-à-vis des articles publiés sur des sujets complexes, nécessitant de solides bases scientifiques pour être pleinement compris.

Martin : Ce projet m'a permis d'aborder des innovations complexes dont nous ne parlons pas souvent mais qui sont intéressantes à traiter. De plus, cela m'a donné l'occasion de voir que des notions que nous abordons en cours sont centrales dans ces nouveautés.



## VII. **BIBLIOGRAPHIE**

Illustrations page de couverture :

- <https://www.letemps.ch/sciences/katalyn-karyko-et-drew-weissman-recoivent-le-prix-nobel-de-medecine>
- <https://www.campusfrance.org/fr/actu/prix-nobel-de-physique-des-chercheurs-pionniers-dont-deux-francais-laureats-du-prix-2023>
- <https://www.ladepeche.fr/2023/10/04/prix-nobel-de-chimie-trois-chercheurs-dont-les-francais-moungi-bawendi-recompenses-pour-leurs-travaux-sur-les-points-quantiques-11496362.php>

Partie Nobel de Médecine

- référence 1 :  
<https://www.who.int/europe/fr/news/item/16-01-2024-covid-19-vaccinations-have-saved-more-than-1.4-million-lives-in-the-who-european-region--a-new-study-finds>
- <https://www.nobelprize.org/uploads/2023/10/press-medicineprize2023-3.pdf>
- <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/press-release/>
- [https://youtu.be/mMzwH8LObso?si=kc\\_DNSRnm41zWMwJ](https://youtu.be/mMzwH8LObso?si=kc_DNSRnm41zWMwJ)
- <https://youtu.be/9gd5kwp0Fvc?si=sKE9yht2cACspgny>
- <https://youtu.be/cpVCvUPtdLI?si=z0n5anqAperUU8eP>
- <https://www.info.gouv.fr/actualite/le-fonctionnement-d-un-vaccin-a-arn-messenger>

Partie Nobel de Chimie

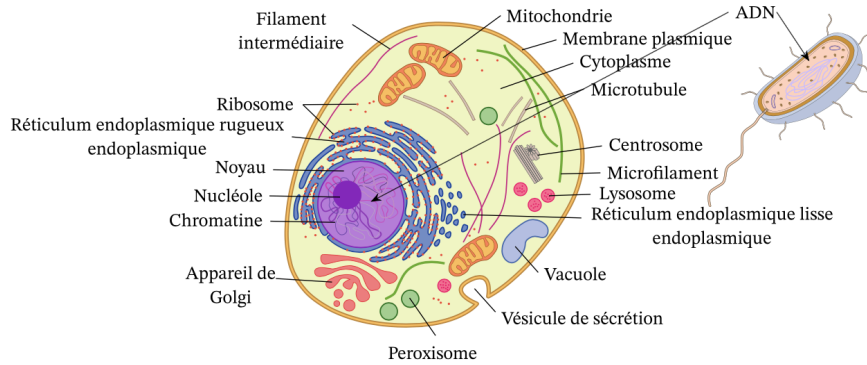
- [https://fr.wikipedia.org/wiki/Bo%C3%AEte\\_quantique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bo%C3%AEte_quantique)
- [https://www.cea.fr/drf/irig/Pages/Actualites/Resultats-scientifiques/2021/12\\_Kuntheak-Kheng.aspx](https://www.cea.fr/drf/irig/Pages/Actualites/Resultats-scientifiques/2021/12_Kuntheak-Kheng.aspx)
- [https://lyc-hoche-versailles.ac-versailles.fr/IMG/pdf/1\\_un\\_semi-conducteur.pdf](https://lyc-hoche-versailles.ac-versailles.fr/IMG/pdf/1_un_semi-conducteur.pdf)
- <https://www-universalis-edu-com.ezproxy.normandie-univ.fr/encyclopedie/prix-nobel-de-chimie-2023/>
- <https://www-universalis-edu-com.ezproxy.normandie-univ.fr/encyclopedie/semiconducteurs>
- <https://www-universalis-edu-com.ezproxy.normandie-univ.fr/encyclopedie/colloides/>

Partie Nobel de Physique

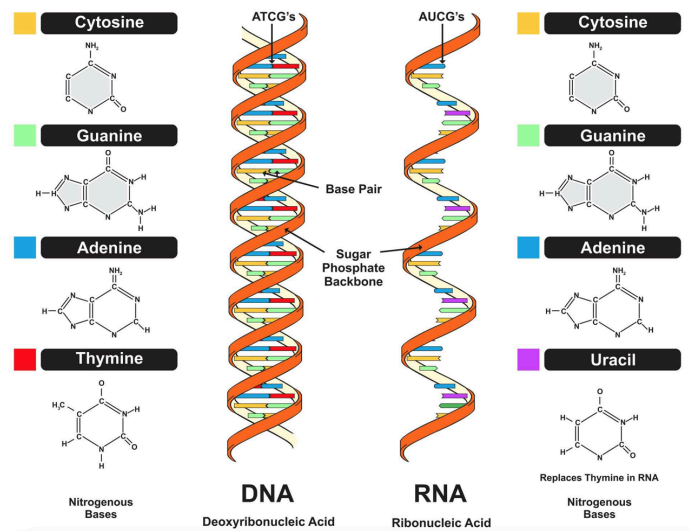
- <https://www-universalis-edu-com.ezproxy.normandie-univ.fr/encyclopedie/prix-nobel-de-physique-2023/>
- <https://www.nobelprize.org/uploads/2023/11/popular-physicsprize2023-1.pdf>
- <https://news.universite-paris-saclay.fr/actualites/la-science-attoseconde-pour-definir-l-infiniment-petit>
- <https://www.usinenouvelle.com/article/le-laser-attoseconde-un-outil-pour-scruter-la-dynamique-des-electrons.N2210963>
- [https://www.youtube.com/live/sQYKm7n5ZFE?si=lodWBJeGs\\_fmELpP](https://www.youtube.com/live/sQYKm7n5ZFE?si=lodWBJeGs_fmELpP)

- [http://attolab.fr/Phocea/Vie\\_des\\_labos/Ast/ast.php?t=fait\\_marquant&id\\_ast=59](http://attolab.fr/Phocea/Vie_des_labos/Ast/ast.php?t=fait_marquant&id_ast=59)
- <https://www.troteclaser.com/fr/apprentissage-et-assistance/faqs/comment-fonctionne-un-laser>

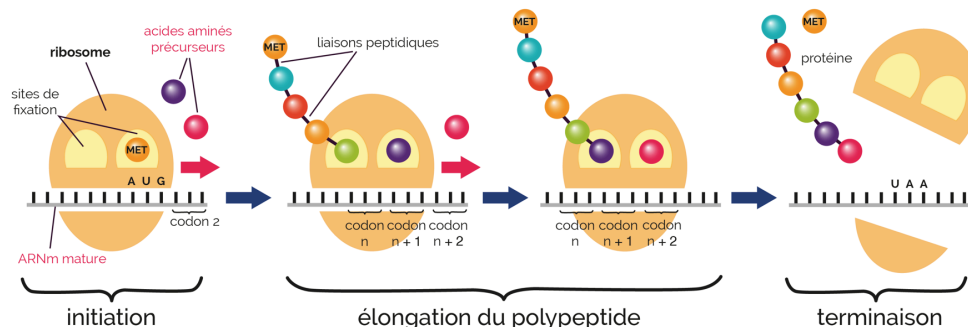
## VIII. ANNEXES



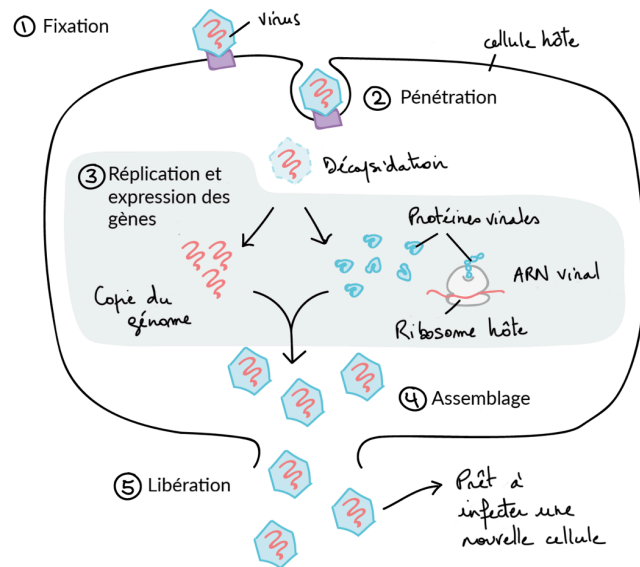
ANNEXE 1 : Schéma d'une cellule humaine - organites et structures intracellulaires



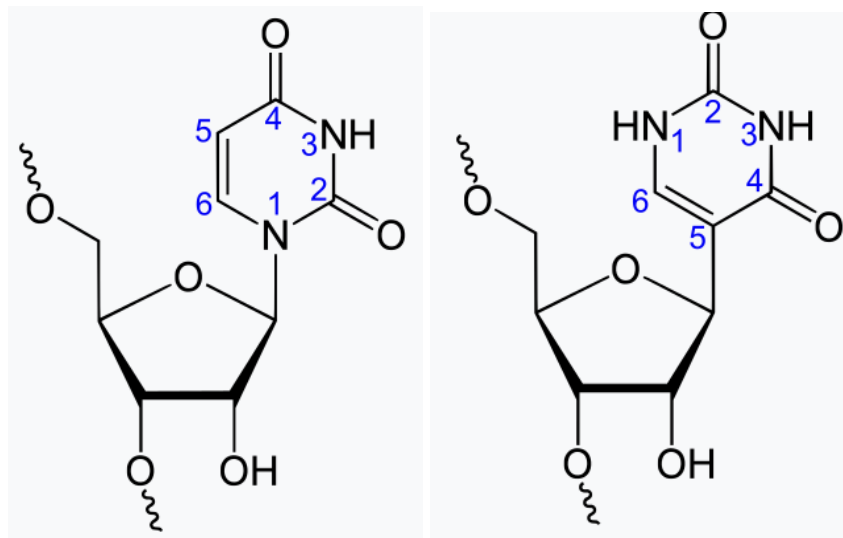
ANNEXE 2 : Représentations chimiques et appariements des bases azotées constituant l'ADN (DNA en anglais) et l'ARN (RNA en anglais).



ANNEXE 3 : Traduction de l'ARNm en protéines au niveau d'un ribosome.  
STPI-2/P6/2024-Projet 24



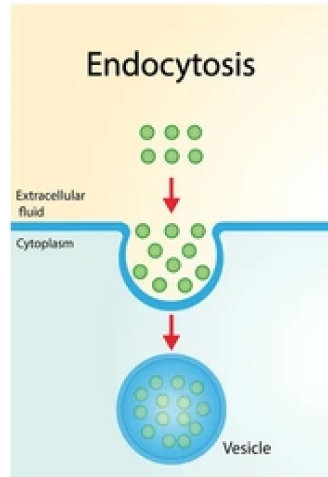
**ANNEXE 4** : Schéma du cycle de vie d'un virus.



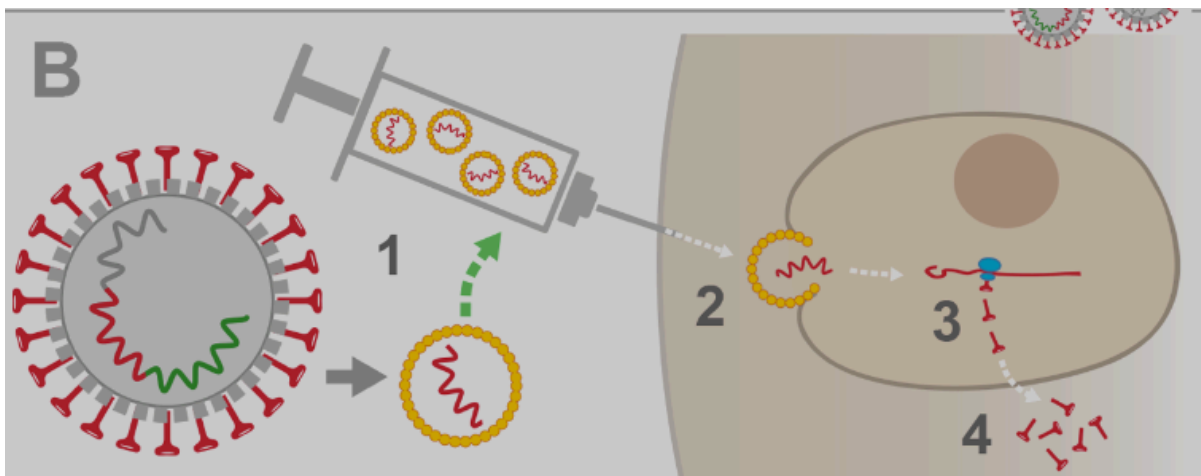
*Uridine*

*pseudouridine*

**ANNEXE 5** : Structures chimiques de l'uridine et de la pseudouridine



**ANNEXE 6** : Schéma du fonctionnement de l'endocytose



**ANNEXE 7** : Schéma du fonctionnement du vaccin ARN