



**HAL**  
open science

# Cristallographie des matériaux hétérogènes ou partiellement cristallisés : application aux matériaux du Patrimoine et solides moléculaires organiques

Pauline Martinetto

► **To cite this version:**

Pauline Martinetto. Cristallographie des matériaux hétérogènes ou partiellement cristallisés : application aux matériaux du Patrimoine et solides moléculaires organiques. Science des matériaux [cond-mat.mtrl-sci]. Université de Grenoble, 2011. tel-00675961

**HAL Id: tel-00675961**

**<https://theses.hal.science/tel-00675961>**

Submitted on 2 Mar 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



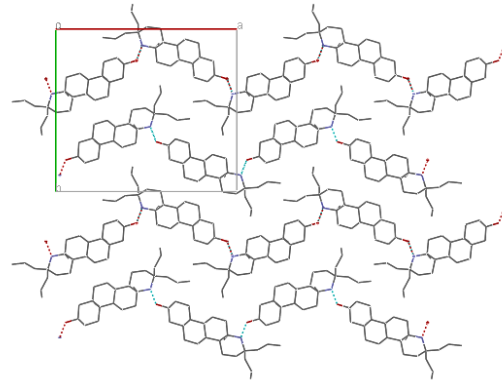
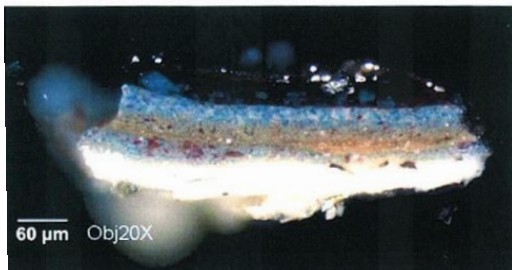
Institut Néel, CNRS



Université Joseph Fourier Grenoble 1

# Habilitation à Diriger des Recherches - Manuscrit 2011

Cristallographie des matériaux hétérogènes ou partiellement cristallisés : application aux matériaux du Patrimoine et solides moléculaires organiques



Pauline MARTINETTO



Maître de conférences à l'Université Joseph Fourier (IUT 1 Département Mesures Physiques)



Introduction.....	1
Première partie : le passé et le présent.....	3
Cristallographie des systèmes « complexes » : état de l’art dans le domaine des matériaux du Patrimoine et des petites molécules organiques	
A. Cristallographie des matériaux du Patrimoine.....	3
I. Etudes structurales de pigments sous forme de poudres libres.....	4
<b>1. Pigments au plomb</b> .....	4
a. <u>Cosmétiques de l’Ancienne Egypte</u> .....	4
b. <u>Blanc de plomb</u> .....	9
i. Contexte archéologique	
ii. Résolution de la structure cristallographique de l’hydrocérusite	
iii. Microstructure de poudres cosmétiques d’époque hellénistique	
<b>2. Bleu Maya</b> .....	13
a. <u>Durabilité du pigment archéologique</u>	
b. <u>Reproductions modernes du pigment archéologique : origine de la stabilité</u>	
c. <u>Structure du composé archéomimétique indigo@silicalite</u>	
II. Pigments mis en forme.....	19
<b>1. Pigments dispersés dans des couches picturales type « peinture de chevalet »</b> .....	19
a. <u>Contexte de l’étude</u> .....	19
b. <u>Analyse d’échantillons de peinture par micro-diffraction des rayons X synchrotron</u> .....	20
<b>2. Pigments déposés sur un support « pierre » : analyse directe de peintures murales</b> .....	22
a. <u>Peinture murale romaine</u> .....	22
b. <u>Bleu Maya déposé sur support mural</u> .....	25
B. Cristallographie des petites et moyennes molécules.....	26
I. Phases polymorphiques d’un principe actif issu de la recherche pharmaceutique : l’agomélatine.....	27
<b>1. Polymorphe de type II de l’agomélatine</b> .....	28
<b>2. Polymorphe de type V de l’agomélatine</b> .....	30
II. Auto-assemblage d'organogels : étude structurale sur poudre de la filiation des phases cristal, gel et xérogel de l’amino-alcool de type stéroïde STNH.....	33
Conclusion.....	36

Deuxième partie : l'avenir.....	38
Quand la cristallographie « classique » ne suffit plus ou pour aller vers la description et la compréhension de matériaux de plus en plus complexes	
A. Transformations structurales et microstructurales subies par les matériaux organiques moléculaires sous contrainte mécanique en contexte pharmaceutique.....	39
I. Contexte et état de l'art.....	39
II. Un exemple de transformations microstructurales complexes sous broyage haute énergie : le modafinil.....	41
III. Analyse de la fonction de distribution de paires (PDF) pour l'étude structurale et microstructurale de matériaux moléculaires partiellement ordonnés ou nanocristallisés.....	43
1. <b>Principe de la méthode</b> .....	44
2. <b>Applications de la méthode</b> .....	45
3. <b>Développements expérimentaux et logiciels</b> .....	46
4. <b>Résultats attendus</b> .....	47
B. Etude structurale de complexes organiques/inorganiques formés par interactions lipides/cations métalliques.....	51
I. Contexte et état de l'art.....	51
II. Matériaux concernés et enjeux.....	55
III. Méthodologie adaptée aux complexes organiques/inorganiques : approche multi-modale, multi-échelle et imagerie.....	56
1. <b>Approche multi-modale et multi-échelle</b> .....	57
2. <b>Imagerie : vers des cartographies structurales 3D</b> .....	58
3. <b>Développements instrumentaux et logiciels liés à l'utilisation de détecteurs bidimensionnels en diffraction</b> .....	61
Conclusion générale.....	63
Bibliographie.....	64





## Introduction

Ces dernières années, un intérêt grandissant a été accordé à l'étude de matériaux issus d'enjeux sociétaux, études souvent motivées par le grand public demandeur de ce type de démarche scientifique. Cet intérêt a même pu faciliter la réalisation de projets ambitieux, tels que la construction du synchrotron SOLEIL, fortement soutenu et financé par les collectivités territoriales pour son aspect applicatif<sup>1</sup>. Depuis mes travaux de thèse (1997-2000), j'ai participé et j'anime aujourd'hui des problématiques directement liées à ces enjeux, en particulier dans le domaine de l'archéologie et de l'analyse des pigments anciens. Je m'applique à faire évoluer les méthodes d'analyse utilisées pour étudier les matériaux du Patrimoine afin de les rendre plus pertinentes et efficaces. Au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, l'étude de ce type de matériaux consistait essentiellement à l'identification par des méthodes chimiques des composés majeurs en présence mais aboutissaient souvent à la destruction d'une grande quantité d'échantillons.<sup>2</sup> Aujourd'hui, les progrès des techniques d'analyse permettent de répondre à des problématiques archéologiques de plus en plus ciblées, sur des prélèvements toujours plus limités ou même par une analyse directe non invasive de l'objet. Dans ce domaine, l'utilisation du rayonnement synchrotron a permis des avancées considérables<sup>3</sup>, en particulier grâce à l'apparition de microfaisceaux et de lignes de lumière<sup>4</sup> offrant la possibilité de combiner différentes techniques d'analyse (diffraction, fluorescence, absorption des rayons X, spectrométrie infra-rouge...). Certaines de ces techniques très prometteuses sont encore en développement, comme la microtomographie en diffraction<sup>5,6</sup>. Elles pourraient permettre à l'avenir d'imager en 3 dimensions un micro-prélèvement hétérogène, indiquant ainsi la répartition spatiale des phases, cristallisées ou non, et leur quantité, tout en restant non-invasive. C'est d'ailleurs souvent la nature même du matériau archéologique (complexe, hétérogène, disponible en très faible quantité, précieux,...) qui contraint à faire progresser les techniques d'analyse pour arriver à accéder aux informations pertinentes. Ce transfert continu entre matériaux et méthodes peut alors profiter à d'autres classes de matériaux. C'est ce que je cherche à faire en étudiant également, depuis mon recrutement en 2003 comme Maître de Conférences, la structure de composés pharmaceutiques en relation avec leurs propriétés. En effet, les contraintes liées à ce type de composés peuvent être similaires à celles posées par les matériaux du Patrimoine :

- ces composés sont majoritairement des poudres (ou sous forme pulvérulente) mélangées et hétérogènes associant phases cristallisées et amorphes
- il est souvent primordial d'y être capable de détecter des phases présentes à l'état mineur, pouvant ici inclure des phases polymorphiques indésirables
- enfin, ces composés pharmaceutiques doivent être étudiés « tels quels », sous leur forme galénique finale, sans modification de leur état structural qui est souvent un élément de leurs propriétés spécifiques (vitesse de dissolution dans l'organisme plus rapide par exemple pour des composés pharmaceutiques amorphes).

L'enjeu cristallographique de mon travail est donc d'arriver à proposer des méthodes permettant de caractériser ces matériaux dits « réels », tels qu'on les utilise ou tels qu'on les a



mis au jour, comme on cherche à le faire pour des matériaux fonctionnels étudiés *in situ* ou *in operando*.

Dans la première partie de ce mémoire, je m'attacherai à présenter les différentes études que j'ai menées dans le domaine des matériaux du Patrimoine et de la pharmacie depuis 2003. Les échantillons étudiés sont majoritairement polycristallins et la technique d'analyse privilégiée a donc été logiquement la diffraction de poudre, mise en œuvre aussi bien en laboratoire que sur grands instruments. Je m'attacherai dans cette partie à montrer en quoi les différents matériaux étudiés étaient « spécifiques » et comment la cristallographie, souvent associée à des méthodes combinées (microscopies optique, électronique et spectroscopies vibrationnelles essentiellement), a réussi à répondre à leur particularité. Je montrerai également qu'accéder à une compréhension fine et multi-échelle des matériaux archéologiques peut inspirer l'élaboration de matériaux nouveaux, « archéomimétiques ».

Dans une deuxième partie, je présenterai les différents axes de recherche que je propose de développer dans les prochaines années, à court et moyen terme. La cristallographie « classique » ne suffit pas toujours pour caractériser les matériaux « réels » issus d'enjeux sociétaux et il faut alors aller vers des stratégies instrumentales, de collectes et d'interprétation des données dont certaines restent encore à développer.

## Première partie : le passé et le présent

### Cristallographie des systèmes « complexes » : état de l'art dans le domaine des matériaux du Patrimoine et des petites molécules organiques

Dans cette première partie, je montrerai que j'ai été confronté, depuis le début de ma thèse en 1997, à beaucoup de systèmes « complexes », à savoir un grand nombre de matériaux ne pouvant pas se définir comme des « matériaux modèles ». Pour autant, les techniques expérimentales et les méthodes d'analyse des données ne sont souvent appliquées que dans ces cas idéaux. En cristallographie, par exemple, la diffraction des rayons X sur poudre exige que les poudres étudiées soient « idéales », à savoir constituées de « petits » grains (1-10  $\mu\text{m}$ ) aléatoirement orientés pour qu'une analyse quantitative soit possible. Or en archéologie par exemple, les restes matériels disponibles sont très complexes. Pour remonter à l'origine de certaines pratiques modernes, il faut en effet s'intéresser à des objets et produits du quotidien, le plus souvent découverts à l'intérieur de tombes et d'habitations, mais parfois dans de simples dépotoirs. De plus, dès lors que les sépultures ont été faites à même le sol, les objets sont souvent retrouvés cassés, voire pollués par des sédiments. Les résidus à étudier sont alors loin d'être des « matériaux modèles », mais il faut malgré tout arriver à extraire l'information pertinente. D'un point de vue méthodologique, l'intérêt de tels matériaux « complexes » est donc d'offrir la possibilité d'éprouver les techniques d'analyse et de tester la faisabilité de certaines études dans des cas parfois « extrêmes ».

#### A. Cristallographie des matériaux du Patrimoine

Même si je ne développerai pas ici les travaux sur les cosmétiques d'Ancienne Egypte que j'ai menés pendant ma thèse<sup>7</sup> entre 1997 et 2000, il est difficile de ne pas les citer tant ils ont été déterminants dans la suite de mes recherches. Ils ont permis d'initier une collaboration étroite entre le C2RMF<sup>8</sup> et le laboratoire de Cristallographie de Grenoble (composant principal de l'actuel département MCMF de l'Institut Néel<sup>9</sup>). Cette collaboration est encore très soutenue aujourd'hui et se traduit par différentes actions<sup>10</sup>, publications et brevet<sup>11,12,13</sup>, demandes communes de temps de faisceau sur grands instruments<sup>14</sup>... Ces travaux ont été l'occasion d'établir une méthodologie originale pour l'étude de restes archéologiques cristallisés, en proposant d'exploiter les potentialités de la diffraction des rayons X-synchrotron sur poudre, bien adaptée à ce type de matériau<sup>15</sup>. Si cette utilisation du rayonnement synchrotron en archéologie s'est aujourd'hui largement imposée, comme en témoignent les publications toujours plus nombreuses dans ce domaine<sup>16</sup> et les différentes actions des synchrotrons à travers le monde<sup>17</sup>, elle apparaissait en 1997 comme pionnière et a été largement relayée, y compris au niveau international. Ces travaux et cette collaboration ont également permis d'initier le GDR CNRS « Soleil et Patrimoine »<sup>18</sup>, qui a fortement contribué à organiser la communauté actuelle.

En premier lieu, après avoir brièvement rappelé les résultats marquants obtenus sur les cosmétiques d’Ancienne Egypte, je présenterai les travaux menés ces dernières années sur d’autres pigments anciens : le blanc de plomb et le Bleu Maya. Pour chaque exemple, je rappellerai la problématique archéologique posée et montrerai comment la cristallographie, associée à d’autres techniques d’analyse complémentaires, a permis d’accéder aux informations pertinentes pour y répondre. J’indiquerai également comment les matériaux du Patrimoine peuvent devenir sources d’inspiration de nouveaux composés (comme des pigments stables à base d’indigo et de zéolithes inspirés du Bleu Maya) et ainsi motiver des recherches physico-chimiques propres. Je traiterai ensuite deux cas pour lesquels les pigments à étudier n’étaient pas des poudres libres mais étaient mis en forme, soit mélangés avec d’autres pigments et un éventuel liant pour former une couche picturale, soit déposés purs sur un support suivant la technique de la fresque.

## I. Etudes structurales de pigments sous forme de poudres libres

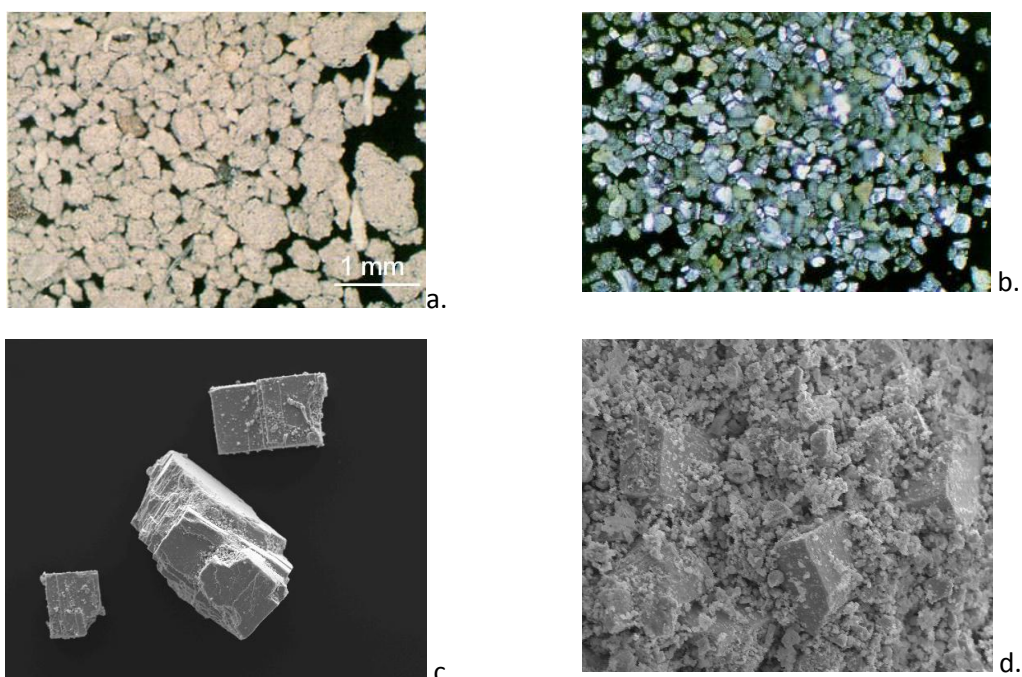
### 1. Pigments au plomb

L’étude de ces pigments au plomb, souvent identifiés dans des produits cosmétiques anciens, s’est inscrite dans une thématique de recherches portée par Philippe Walter, au C2RMF, en collaboration avec L’Oréal Recherche, ayant pour but de retrouver les habitudes de soin et de beauté dans l’Antiquité. Des analyses physico-chimiques sont réalisées de façon non-destructive sur des résidus de produits cosmétiques qui se présentent le plus souvent sous forme de poudres libres (parfois liées par l’ajout de gras). Les résultats d’analyse sont alors comparés avec les textes anciens disponibles pour une meilleure interprétation des préparations anciennes, voire leurs reconstitutions en laboratoire. Les analyses menées sur les résidus doivent donc fournir, en plus de l’identification des matières, une quantification précise des différents composés pour qu’une interprétation des mélanges en termes de « recettes » soit possible. L’étude des cosmétiques égyptiens, que j’ai menée de 1997 à 2000 lors de ma thèse, a montré que la diffraction des rayons X était bien adaptée pour répondre à ce type de problématique, en permettant une analyse à la fois quantitative et microstructurale des composés cristallisés.

#### a. Cosmétiques de l’Ancienne Egypte

Mon travail de thèse<sup>7</sup> visait à retrouver les gestes de beauté et de santé de l’Egypte Ancienne à partir de l’analyse de micro-prélèvements de poudres cosmétiques (figure 1), extraits de différents objets de toilette conservés au Musée du Louvre datés de la période pharaonique (entre 2000 et 1000 avant J.-C. environ). Les fards étant alors considérés comme des provisions dont il fallait pourvoir le défunt dans l’autre monde, les récipients à fard apparaissent fréquemment comme éléments du mobilier funéraire. Ils sont souvent retrouvés en très bon état de conservation grâce aux conditions favorables (température constante, faible humidité) réunies dans les tombes égyptiennes (figure 2).

Une stratégie d'étude, utilisant les propriétés des faisceaux de rayons X synchrotron a été mise au point pour identifier les phases minérales, quantifier leur proportion par affinement de profil de type Rietveld<sup>19</sup> et caractériser leur microstructure par modélisation du profil des raies de diffraction<sup>20</sup>. Une des difficultés a résidé dans le nombre parfois très important de cristaux en présence (jusqu'à 8, figure 3), comportant des densités de défauts élevées. Un travail important de modélisation du profil des raies de diffraction de la galène (PbS), constituant de base des produits, a été mené pour utiliser les paramètres microstructuraux (tailles des cristallites, densité de dislocations) comme signature des traitements thermomécaniques employés pour modifier l'intensité du pigment, lui procurer des irisations de surface, favoriser son adhérence sur la peau... Ce travail a d'abord été mené sur des échantillons de référence de poudres de galène naturelle (ayant subi différents broyages mécaniques et recuits sous vide), qui ont permis de préciser les causes de l'élargissement des réflexions de Bragg (figure 4). Cet élargissement a ensuite été analysé selon deux approches différentes : soit après décomposition du diagramme de poudre en réflexions de Bragg individuelles et application de la méthode de Bertaut-Warren-Averbach<sup>21</sup>, soit à partir d'une méthode directe d'affinement du profil global<sup>22</sup>. L'étude de la microstructure de la galène a également été menée à partir d'observations par microscopie électronique en transmission, montrant un bon accord entre les deux techniques de caractérisation<sup>23</sup>. Les résultats, acquis sur 52 poudres, ont permis de discuter des différentes recettes cosmétiques et de retracer la chaîne opératoire de préparation de ces produits, en s'appuyant sur les informations archéologiques accessibles : textes et représentations.



**Figure 1.** Observations aux microscopes optique et électronique à balayage (MEB) de poudres cosmétiques d'Égypte ancienne :

a. Fard blanc constitué d'amas de petits cristaux non facettés

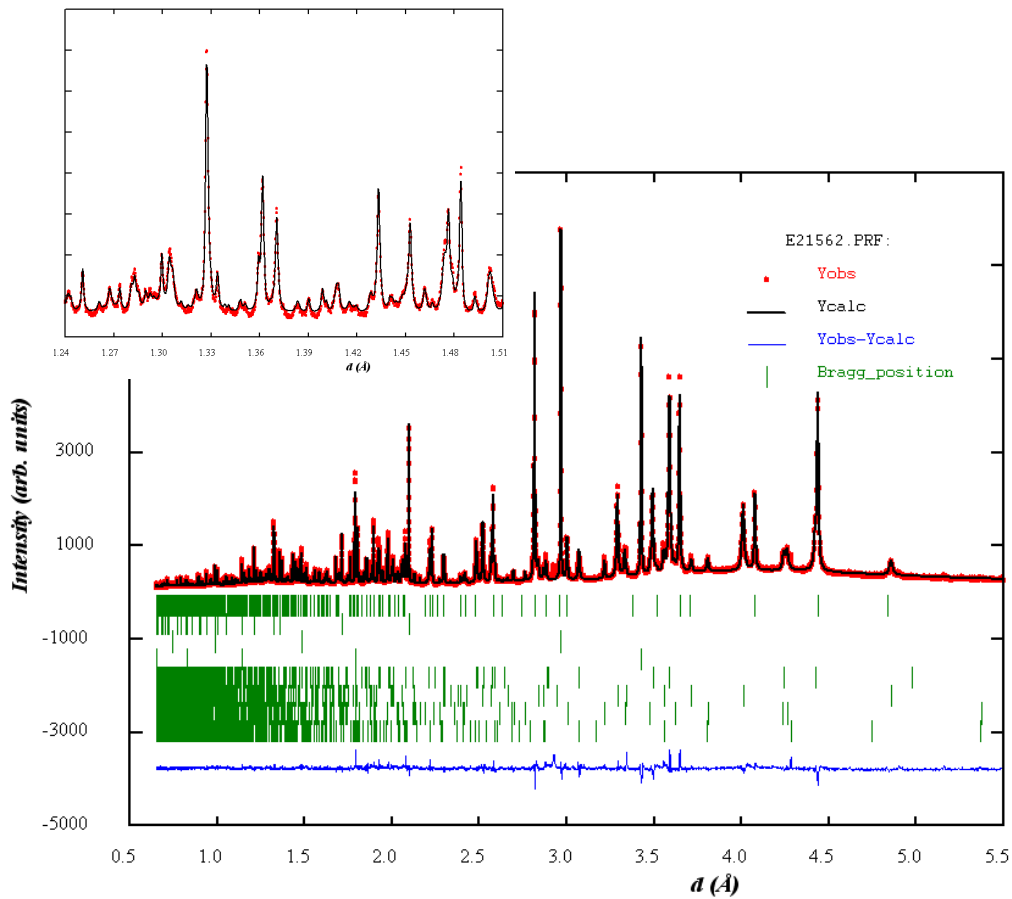
- b. Fard gris-noir à éclat métallique caractéristique de la présence de cristaux de galène (PbS)*
- c. Même fard observé au MEB : les cristaux de galène apparaissent cubiques ou rectangulaires à faces planes (échelle : 1cm = 30µm).*
- d. Cristaux de galène de granulométrie hétérogène mélangés à des grains de chlorures de plomb (1cm = 15µm).*

Ce travail a également démontré l'utilisation, dès 4000 ans avant J.-C., de procédés de synthèse chimique par voie aqueuse pour obtenir des composés chlorés de plomb dont les vertus pharmaceutiques sont attestées par des textes gréco-romains<sup>24</sup>. Dotés de propriétés astringentes d'après plusieurs auteurs anciens (Dioscoride, Pline, Celse, Galien), ces composés étaient utilisés par voie externe en application locale pour soigner plusieurs maladies de la peau ou des yeux et traiter les cheveux. La synthèse en laboratoire de ces phases Pb-Cl a abouti à une interprétation chimique des recettes anciennes et à la proposition d'un scénario d'élaboration. L'homme a ainsi très tôt développé des sciences et techniques particulièrement complexes, touchant non seulement l'extraction et le traitement de composés minéraux naturels, mais aussi la préparation chimique de nouveaux composés. Les artisans égyptiens ont ainsi pu obtenir des formulations cosmétiques associant des propriétés à la fois esthétiques et thérapeutiques<sup>25</sup>.

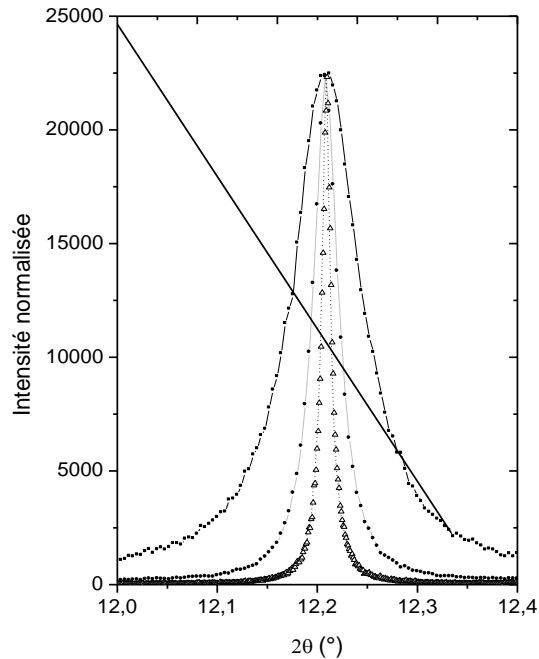
La difficulté des études cristallographiques menées sur les cosmétiques égyptiens résidait surtout dans la complexité des mélanges, qui rendait délicate leur quantification, et dans l'extraction des paramètres microstructuraux, difficilement accessibles. L'étude a cependant pu être menée à bien car toutes les phases cristallines identifiées étaient de structure connue (positions atomiques dans la maille déterminées), répertoriée dans la base ICSD<sup>26</sup>... ce qui s'est avéré ne pas être le cas du blanc de plomb...



**Figure 2.** Quatre des cinquante-deux objets du Département des Antiquités Egyptiennes (Musée du Louvre) dont le contenu a été étudié. De gauche à droite et de haut en bas :  
 Etui en roseau du Nil ; la colonne de hiéroglyphes indique que le fard est de la « mesdemet » (= fard noir) véritable d'excellente qualité.  
 Deux vases en albâtre avec couvercle.  
 Vase en albâtre fermé par un bouchon d'étoffe.



**Figure 3.** Affinement de Rietveld d'une poudre cosmétique de l'Egypte Ancienne (n° inventaire E21562) montrant la présence de 5 autres phases cristallisées, en plus de la galène (zoom en encart).  $\chi^2 = 5,42$ ,  $R_B = 10,94$ .  
 Pourcentages massiques des différents constituants : galène (PbS) : 14,5% ; cérusite (PbCO<sub>3</sub>) : 22,9%, phosgénite (Pb<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) : 32,0%, laurionite (PbOHCl) : 18,9% ; anglésite (PbSO<sub>4</sub>) : 9,3% ; gypse (CaSO<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>O) : 2,4%.



**Figure 4.** Influence de la température de recuit sur l'élargissement du profil de la réflexion 220 de la galène. Poudre non recuite (■), recuite 2 heures à 300°C (●) et à 500°C (△).

## b. Blanc de plomb

### i. Contexte archéologique

Le produit le plus emblématique des fards antiques est certainement une matière qui semble avoir été inventée à cette époque, synthétisée à partir de plomb et dénommée *psymithion* en grec puis *cerussa* en latin. L'usage de ce pigment, appelé aujourd'hui céruse ou blanc de plomb, est décrit par des auteurs aussi variés que Platon, Aristophane, Xénophon, Lucien et il est resté prédominant pour le maquillage, comme pour la peinture, jusqu'à récemment. Son mode de préparation, relativement aisé (comme l'indiquent les recettes données par Théophraste, dès le IV<sup>e</sup> siècle avant notre ère puis par Pline l'Ancien, Vitruve et Discorde), est resté quasiment inchangé jusqu'au XX<sup>e</sup> siècle. La préparation suivait les étapes suivantes : tout d'abord une attaque chimique du plomb métallique (sous forme de feuilles, de copeaux ou de grilles) par les vapeurs d'acide acétique issues du vinaigre ; ensuite une transformation en carbonate dans un milieu en fermentation (fumier, tannée), puis un broyage et parfois une mise en pastille de la poudre obtenue. Pline l'ancien avait décrit non seulement la synthèse de ce pigment, mais encore son intérêt et ses limites pour la santé, soulignant que la céruse a les mêmes propriétés que les autres matières blanches utilisables comme fard, « mais c'est la plus douce de toutes ; en outre, les femmes l'emploient pour se blanchir le teint. Pour l'usage externe, c'est un poison<sup>27</sup> ». Des textes réglementaires l'interdisent à partir de 1915 mais il reste intensément utilisé dans la fabrication de cosmétiques, peintures et

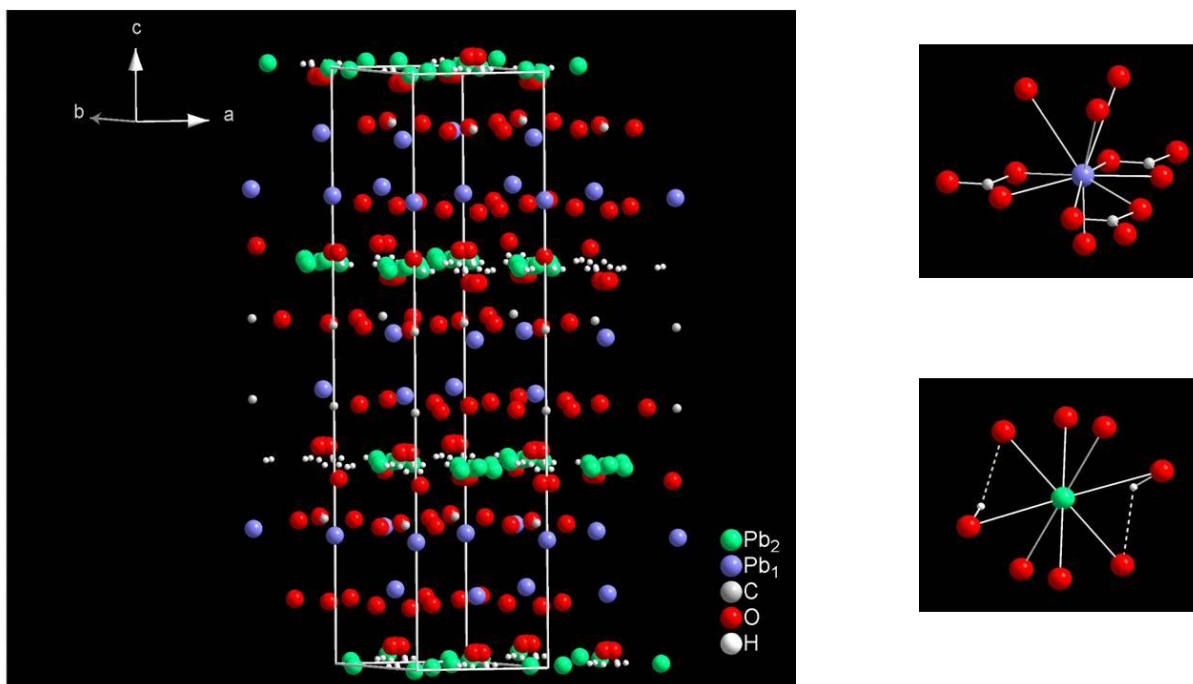


enduits jusqu'à la moitié du XX<sup>e</sup> siècle<sup>28</sup>. Ces peintures au plomb dans les bâtiments anciens sont encore actuellement au centre du problème de santé publique concernant le saturnisme infantile : ces revêtements dégradés tombent au sol sous forme d'écailles ou de poussières et sont ensuite ingérés par les jeunes enfants.

L'analyse d'un corpus de 20 fards blancs datés des périodes hellénistique et gréco-romaines<sup>29</sup> (fin du V<sup>e</sup> siècle avant J.-C - III<sup>e</sup> siècle après J.-C) a permis de préciser la composition minérale de ces fards et a montré que le blanc de plomb correspondait au mélange de deux carbonates de plomb : la cérusite ( $\text{PbCO}_3$ ) et l'hydrocérusite (ou hydroxycarbonate de plomb ( $2\text{PbCO}_3, \text{Pb}(\text{OH})_2$ )). Nous verrons au paragraphe II.A.a. que ce mélange de carbonates de plomb a aussi été fréquemment utilisé dans la peinture de chevalet en tant que couche d'impression ou pour nuancer certains pigments colorés. Dans un premier temps, l'analyse quantitative des poudres archéologiques s'est cependant révélée impossible car la structure cristallographique de l'hydrocérusite restait incomplète.

## ii. Résolution de la structure cristallographique de l'hydrocérusite<sup>30</sup>

La résolution de la structure cristalline de l'hydrocérusite s'est révélée être un problème récurrent depuis 1953<sup>31</sup>. Plusieurs modèles structuraux, à partir d'études sur monocristaux, avaient été proposés pour décrire cette phase, mais le composé présente un certain degré de désordre. La résolution de la structure a été réalisée à partir d'échantillons commerciaux achetés chez différents fabricants (Lefranc-Bourgeois, Merck) par diffraction des rayons X sur poudre (rayonnement synchrotron, ligne de lumière BM16, ESRF et laboratoire) en employant la « méthode de l'atome lourd » et la fonction de Patterson<sup>32</sup>. Les atomes de plomb ont été localisés puis le modèle structural a été complété au moyen de synthèses de Fourier-différence. Ce composé présente une structure de symétrie rhomboédrique (groupe d'espace  $\bar{R}3m$ ,  $a = b = 5,2465(6) \text{ \AA}$  et  $c = 23,702(3) \text{ \AA}$ ). La structure a été affinée en utilisant en parallèle plusieurs jeux de données afin de tirer parti de leurs avantages respectifs (haute résolution ou pureté du produit). Le modèle structural a ensuite été complété en positionnant les atomes d'hydrogène grâce à des données de diffraction neutronique enregistrées sur la ligne D20 de l'Institut Laue Langevin (Grenoble). Ce composé présente une structure organisée en couches de  $\text{PbCO}_3$  et de  $\text{Pb}(\text{OH})_2$  (en partie désordonnée), qui s'alternent suivant l'axe  $\bar{c}$  avec la séquence ...BAABAA... (couche A =  $\text{PbCO}_3$ , couche B =  $\text{Pb}(\text{OH})_2$ , figure 5). La double couche AA, également présente dans la structure du carbonate de plomb  $\text{PbCO}_3$ <sup>33</sup> et d'autres hydroxycarbonates de plomb ( $\text{NaPb}_2(\text{OH})(\text{CO}_3)_2$ ,  $\text{Pb}_4\text{SO}_4(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2, \dots$ )<sup>34</sup>, peut être considérée comme une unité de base, autour de laquelle viennent s'intercaler les couches d'hydroxydes. Cet arrangement lamellaire est probablement à l'origine des propriétés physiques et chimiques remarquables du produit (étalement aisé sur un support, fort pouvoir couvrant,...) et donc de son succès, comparé à d'autres pigments blancs (blanc de zinc ou de titane par exemple). Il pourrait aussi expliquer la dégradation des peintures sous forme d'écailles et faciliter le noircissement du blanc de plomb, fréquemment observé sur des parchemins et aquarelles<sup>35</sup>.

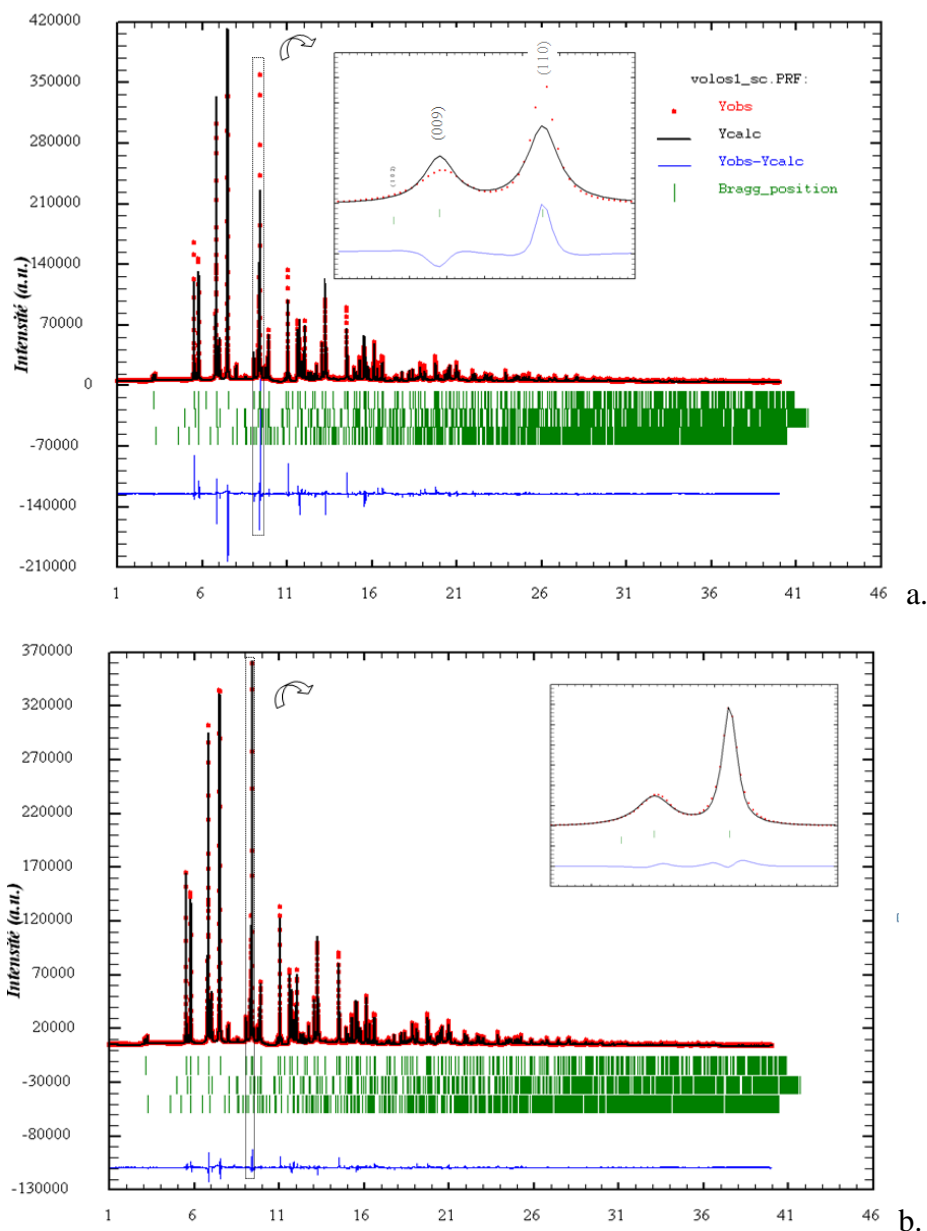


**Figure 5.** Structure cristalline de l'hydrocérusite.

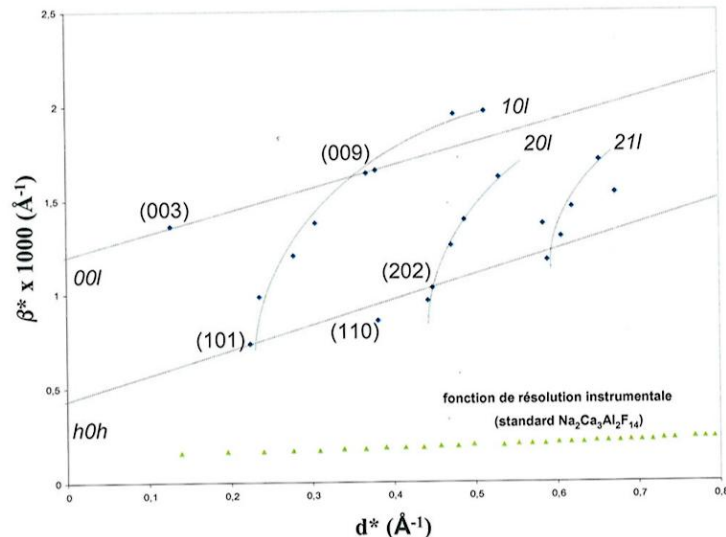
### iii. Microstructure de poudres cosmétiques d'époque hellénistique

La détermination du modèle structural de l'hydrocérusite à partir d'échantillons modernes rend de nouveau possible l'analyse quantitative de mélanges archéologiques. Malgré l'utilisation de ce modèle, les affinements de Rietveld de diagrammes de poudres cosmétiques d'époque hellénistique riches en hydrocérusite, continuent cependant de montrer un désaccord important entre diagrammes observés et diagrammes calculés (figure 6a). Ce fort résidu est dû à une anisotropie du profil de raie, clairement mise en évidence par le diagramme de Williamson-Hall présenté à la figure 7. Une description monotone de l'élargissement des réflexions de Bragg, telle que classiquement proposée par la loi de Caglioti<sup>36</sup> doit donc être abandonnée au profit d'un modèle de profil de raie différent pour chaque famille de réflexions d'indices ( $hkl$ ). Une étude de la microstructure de l'hydrocérusite à partir d'affinements du diagramme total par la méthode de Rietveld avec ajustements de paramètres anisotropes de profil de raie, telle qu'introduite dans le logiciel Fullprof<sup>37</sup>, a été préférée aux méthodes basées sur la décomposition du diagramme qui ne permettent pas d'effectuer simultanément l'analyse quantitative des mélanges. Dans ces conditions, les facteurs d'accord entre diagrammes observés et calculés deviennent très bons, comme l'atteste la figure 6b. Cette analyse microstructurale a été appliquée de la même manière à des échantillons de blanc de plomb reproduits en laboratoire suivant différentes recettes de synthèse, inspirées des procédés anciens. S'il est difficile de conclure et de donner les conditions de synthèse exactes du blanc de plomb pendant l'Antiquité, il apparaît clairement que la microstructure de l'hydrocérusite est caractéristique de cristaux obtenus artificiellement (cristallites de formes régulières, le plus souvent en plaquettes de petites dimensions, de quelques centaines de nm de diamètre et quelques dizaines de nm d'épaisseur). De plus, l'analyse quantitative des 20

cosmétiques archéologiques montre que, malgré une grande variété apparente des mélanges, les recettes employées pendant la période gréco-romaine aboutissent à la formation presque exclusive de cérusite, au contraire de celles mises en œuvre en Grèce, qui privilégient l'obtention d'hydrocérusite<sup>38</sup>.



**Figure 6.** Affinement de Rietveld (logiciel Fullprof<sup>37</sup>) d'une poudre cosmétique grecque riche en hydrocérusite (Volos 396(1)) : a. effets microstructuraux considérés comme isotropes ( $R_{wp} = 18,7$ ,  $\chi^2 = 28,0$ ) ; b. en tenant compte d'effets anisotropes de taille et de microdéformations (modèle de profil de raie général, basé sur les harmoniques sphériques,  $R_{wp} = 8,4$ ,  $\chi^2 = 5,6$ ). Données ID31, ESRF,  $\lambda = 0.429697 \text{ \AA}$ .



**Figure 7.** Diagramme de Williamson-Hall<sup>39</sup> indexé pour l'hydrocérusite de la poudre Volos 396(1) montrant clairement une anisotropie du profil de raie, attribuée à la fois à un effet de taille et de microdéformations (ID31, ESRF,  $\lambda = 0,429697 \text{ \AA}$ )

## 2. Bleu Maya

Je présenterai dans ce paragraphe les résultats obtenus par Catherine Dejoie sur un autre pigment ancien, le Bleu Maya, lors de sa thèse<sup>40</sup> que j'ai co-encadrée avec Eric Dooryhée. Je montrerai comment ce pigment, arrivé jusqu'à nous sans avoir été altéré par le temps, peut servir à inventer des pigments modernes stables chimiquement, que l'on peut qualifier d'« archéoinspirés ».

### a. Durabilité du pigment archéologique

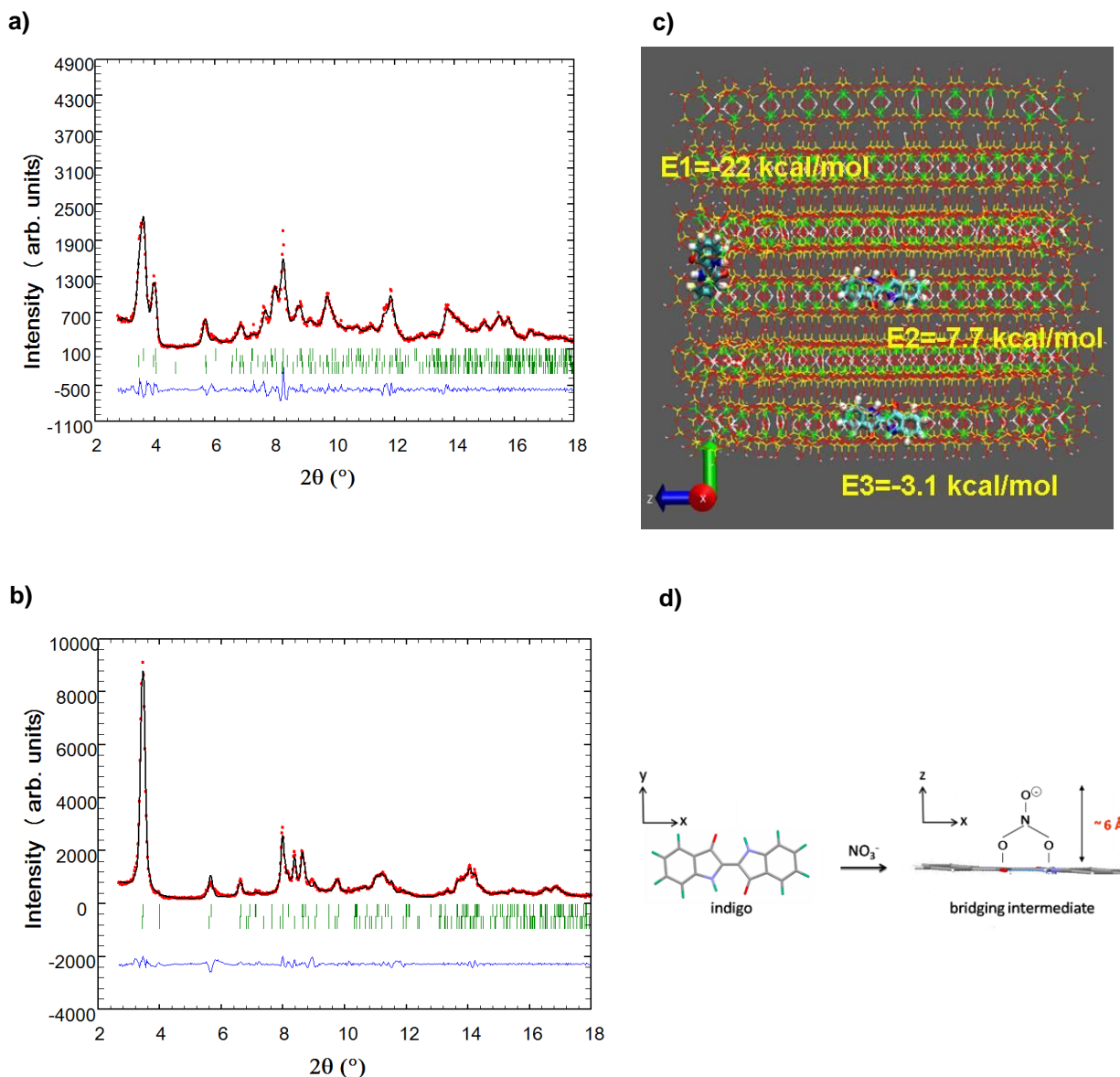
L'un des plus anciens composés hybrides conçus par l'homme (vers 800 après J.-C.) est le pigment « Bleu Maya », présent sur de nombreuses fresques et objets décorés de Mésopotamie<sup>41</sup>. L'état de conservation exceptionnel de ce pigment, malgré des conditions climatiques défavorables, a retenu l'attention des scientifiques depuis les années 1960. Les Mayas fabriquaient ce pigment bleu en mélangeant des feuilles d'indigotiers séchées (*Indigofera suffruticosa* en Amérique centrale, localement connu sous les termes de *añil* ou *xiquilitl*) avec une argile blanche (la palygorskite, argile fibreuse de formule théorique  $[\text{Mg}_2(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{Al}_2\text{Si}_8\text{O}_{20})_4\text{H}_2\text{O}$  à canaux de dimension  $0,37 \times 0,64 \text{ nm}^2$ , provenant en particulier de Saklu'um, qui signifie « terre blanche » dans le Nord du Yucatán, figure 8c). Ce mélange macérait pendant plusieurs jours jusqu'à l'obtention d'un liquide jaune-vert puis était filtré et chauffé vers  $100^\circ\text{C}$  pendant 2 heures. Le colorant organique (molécules d'indigo) se trouve alors confiné dans la matrice argileuse, permettant ainsi d'associer couleur de l'un et caractéristiques minérales de l'autre (résistance chimique, stabilité thermique et mécanique). La structure du composite organique-inorganique historique et le processus physico-chimique à l'origine de la chromostabilité remarquable du Bleu Maya restent à ce jour très controversés<sup>42</sup>. Ce travail a permis de proposer un nouveau modèle et d'expliquer l'origine de

la durabilité du pigment archéologique. Il a de plus permis de concevoir, à partir du modèle proposé, un pigment hybride archéomimétique, présentant des propriétés de couleur et de stabilité analogues au pigment Bleu Maya<sup>13,40</sup>.

b. Reproductions modernes du pigment archéologique : origine de la stabilité

Travailler directement sur des restes archéologiques représente une contrainte forte qui peut être dépassée par l'élaboration en laboratoire de reproductions modernes contrôlées, permettant de mener des études plus complètes et plus fines. Nous avons ainsi procédé à de nouvelles analyses par diffraction des rayons X sur poudre sur des reproductions du pigment archéologique obtenues à partir de palygorskite et d'indigo synthétique, ainsi que sur l'argile seule. Le départ des molécules d'eau de la palygorskite lors de la phase de chauffage provoque le plissement de la structure et l'apparition d'une nouvelle phase vers 250°C (figure 8a). En présence d'indigo et pour une température de chauffage identique, la structure cristallographique de l'argile demeure inchangée (figure 8b). La localisation de l'indigo affectant la structure à longue distance de la palygorskite, le Bleu Maya ne peut être exclusivement un hybride de surface. Nos nouvelles données obtenues par analyses thermogravimétriques ont cependant fait état d'une réhydratation partielle de l'argile malgré la présence d'un taux élevé en indigo (10% massique), et d'une quantité maximale d'indigo dans les canaux de 5% massique (contre 11% massique théorique possible)<sup>13</sup>. L'indigo n'occupe donc pas non plus totalement le volume interne disponible de la palygorskite.

Ces résultats expérimentaux ont été confrontés à ceux obtenus après modélisation de l'hybride indigo@palygorskite et calculs de dynamique moléculaire (collaboration Ross Brown et Patrice Bordat, IPREM, Pau, figure 8c). Nous avons établi la présence de trois sites de piégeage préférentiels pour la molécule d'indigo : (1) à l'entrée des canaux, établissant un pont entre deux couches de cations de coordinence octaédrique, et pouvant ainsi empêcher tout accès ultérieur (énergie d'adsorption  $E_1 = -22$  kcal/mol, taux maximum ~ 0,05% massique) ; (2) à l'intérieur des canaux de l'argile ( $E_2 = -7,7$  kcal/mol, taux maximum ~ 11% massique) ; (3) dans les sillons de surface sur la face (010) ( $E_3 = -3,1$  kcal/mol, taux maximum ~ 0,5% massique).



**Figure 8.** a) Diagramme de diffraction de la palygorskite chauffée 5 heures à 250°C (ligne de lumière CRG-D2AM, ESRF,  $\lambda = 0,77 \text{ \AA}$ ). Trois phases sont présentes, après apparition de la phase plissée en plus des deux phases classiques « basse température » respectivement de symétrie monoclinique et orthorhombique - b) Hybride indigo/palygorskite chauffé 5 heures à 250°C, seules les deux phases « basse température » sont présentes (rouge : points expérimentaux ; noir : diagramme calculé ; vert : positions de Bragg; bleu : résidu) – c) Modèle simulé d’une fibre de la palygorskite (dimension des canaux  $0,37 \times 0,64 \text{ nm}^2$ ), avec les trois sites possibles pour l’indigo – d) Mécanisme d’attaque de la molécule d’indigo en milieu acide nitrique.

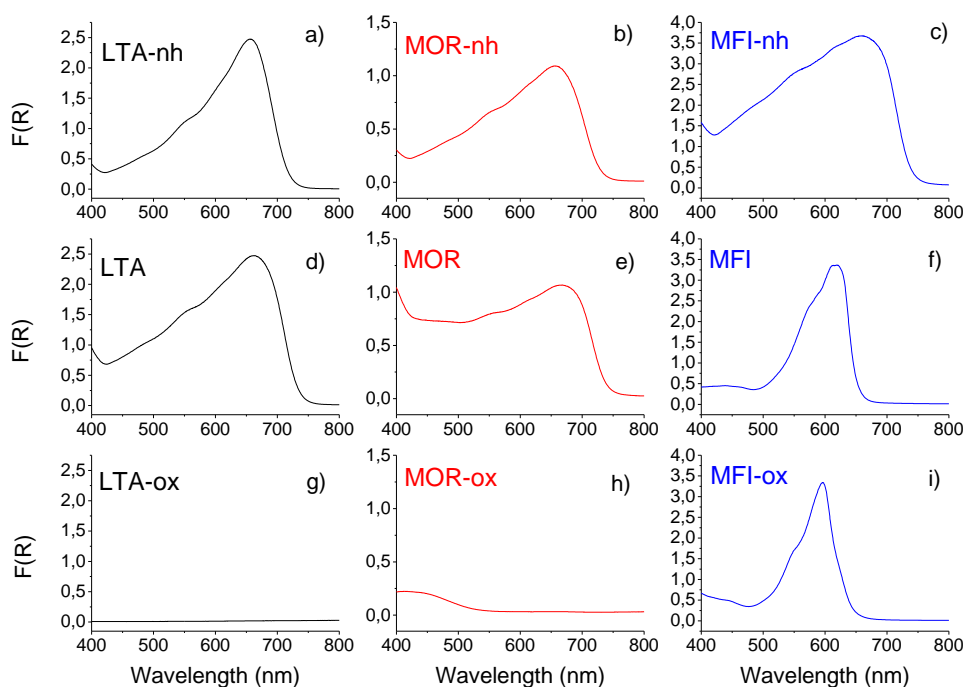
Nous avons ainsi établi une nouvelle explication concernant la formation du Bleu Maya et la localisation de l’indigo. A faible température, l’indigo peuple en premier les sites très stables d’entrée de canaux. Ces molécules vont dès lors jouer un rôle de « vanne », autorisant le départ des molécules d’eau interne, mais s’opposant à la diffusion d’indigo à l’intérieur des canaux. Ce n’est qu’à plus haute température (énergie d’activation  $E_2 - E_1$ ) que

le site (2) pourra à son tour être peuplé. Ces nouvelles molécules internes d'indigo vont maintenir la structure de l'argile et s'opposer à son plissement. Suivant ce schéma, en fonction du taux initial d'indigo et de la température de formation, une partie sera également localisée en surface de l'argile. Il existe donc trois sites possibles de piégeage pour les molécules d'indigo, dont l'occupation dépend des conditions d'obtention, ce qui explique la disparité des résultats de la littérature.

L'une des particularités du Bleu Maya est son extrême stabilité en milieu oxydant, et la persistance de la couleur bleue après traitement dans l'acide nitrique concentré ( $\text{HNO}_3$ ). En solution, le mécanisme d'attaque de la molécule fait intervenir une forme intermédiaire, qui requiert un certain volume libre et une conformation particulière entre la double liaison centrale et l'oxydant  $\text{NO}_3^-$  (figure 8d). Pour le Bleu Maya, connaissant désormais le positionnement de la molécule d'indigo au sein de l'argile, il apparaît que la double liaison centrale de la molécule est écrantée par la matrice argileuse, sans possibilité pour l'acide nitrique d'attaquer avec la configuration voulue. Nous avons ainsi démontré que les contraintes stériques imposées par la palygorskite sont à l'origine de la remarquable stabilité du Bleu Maya.

### c. Structure du composé archéomimétique indigo@silicalite

Ayant déterminé l'origine de la stabilité chimique du Bleu Maya, cette connaissance a été appliquée à l'élaboration d'un nouveau pigment. L'objectif était de reproduire la stabilité de la couleur du Bleu Maya, et de mettre en évidence la physisorption de la molécule organique au sein d'une nouvelle matrice nano-poreuse. Nous avons ainsi sélectionné différentes zéolithes comme potentielles matrices minérales et choisi une synthèse des pigments hybrides par diffusion thermique à l'état solide après co-broyage et chauffage des poudres (5% massique d'indigo, 5 heures à  $250^\circ\text{C}$ ). Les courbes de réflectance UV-Visible obtenues pour les trois systèmes indigo@zéolithe étudiés (avant chauffage, après chauffage et après traitement dans l'acide nitrique concentré) montrent que seul le système indigo@silicalite permet l'obtention d'un pigment stable, avec la persistance de la bande d'absorption en rapport avec la couleur bleue de l'hybride (figure 9i, <sup>43</sup>). Le déplacement du maximum d'absorption de 660 nm (avant chauffage, figure 9c) à 615 nm (après chauffage, figure 9f) est attribué à la diffusion de molécules d'indigo sous forme monomère<sup>44</sup>. Cette zéolithe, purement siliceuse, possède donc des canaux de dimensions suffisantes pour admettre la diffusion des molécules d'indigo dans son réseau, mais ne peut accommoder la réaction d'oxydation détruisant la molécule. Toutes ces caractéristiques font de ce nouvel hybride indigo@silicalite un composé archéomimétique du Bleu Maya.

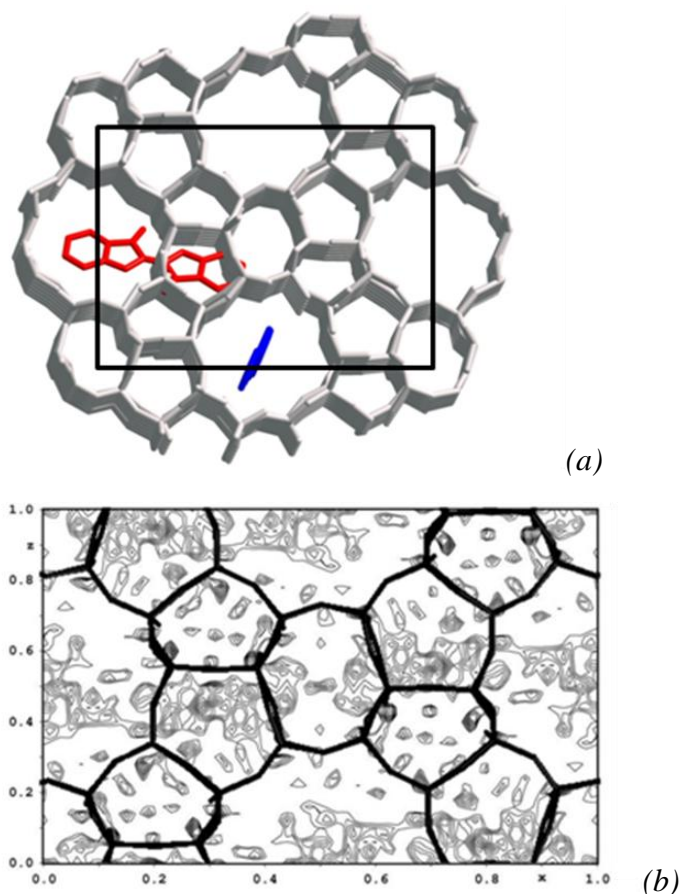


**Figure 9.** Courbes de réflectance UV-Visible (Kubelka-Munk) de trois systèmes indigo@zéolithe (LTA = indigo@zéolithe LTA; MOR = indigo@mordenite; MFI = indigo@silicalite), avant chauffage (a), b), c)), après chauffage (d), e), f)), et après test en milieu oxydant (10 minutes dans  $\text{HNO}_3$  concentré, 14mol/l, g), h) et i)). Les suffixes -nh and -ox correspondent respectivement aux échantillons “non-chauffés” et “après traitement dans l’acide”.

La structure statique moyenne du complexe indigo@silicalite a été déterminée principalement par diffraction des rayons X sur poudre<sup>40</sup>. L’objectif de cette étude structurale était de localiser la molécule organique d’indigo dans la silicalite. Les diagrammes de diffraction de poudre ont été enregistrés sur la ligne de lumière CRG-D2AM à l’ESRF. Bien qu’une densité électronique résiduelle dans le réseau de canaux de la silicalite sur les cartes de densités de Fourier-différence ait été observée, cette densité était trop diffuse pour envisager de localiser avec précision la molécule organique. Le positionnement de la molécule d’indigo dans la silicalite a donc été déterminé par application d’une méthode de résolution de structure dans l’espace direct (recuit simulé) à l’aide des logiciels Fullprof<sup>37</sup> et FOX<sup>45</sup>. Je présenterai plus en détail dans la partie B cette méthode d’optimisation globale qui consiste à ajuster un modèle structural d’essai dans l’espace direct de manière à maximiser l’accord entre les données de diffraction calculées et observées. Cette méthode est en particulier adaptée à l’étude de composés pouvant être décrits à partir de fragments structuraux (molécules organiques ou composés inorganiques décrits à l’aide de groupements d’atomes de géométrie définie). Une molécule d’indigo sous forme de corps rigide a été insérée dans la structure de la zéolithe (connue et fixée) à une position aléatoire. Les paramètres d’orientation et de rotation de la molécule, de même que son taux d’occupation, ont été laissés libres durant la phase d’optimisation. La structure finale du système indigo@silicalite a été obtenue après affinement de Rietveld<sup>19</sup> du modèle déterminé par recuit simulé. La molécule d’indigo occupe



deux sites cristallographiques, le premier à l'intersection des canaux droits et sinusoïdaux, le second dans les canaux droits (figure 10a). Un résultat identique a été trouvé après analyse de données obtenues par diffraction des rayons X sur monocristaux (figure 10b), confirmant le premier résultat.



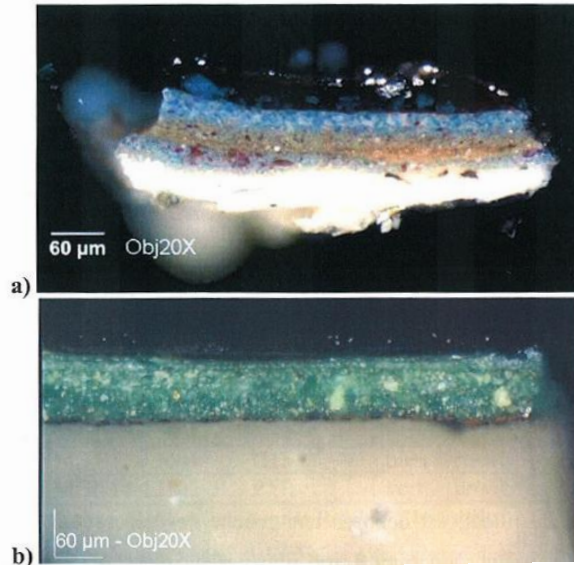
**Figure 10.** (a) Positions cristallographiques de la molécule d'indigo dans les canaux de la silicalite. Pour des raisons de clarté, seule une molécule par site a été représentée – b) Carte de densité de Fourier Différence calculée à partir de données monocristaux. Projections suivant l'axe des canaux droits.

En conclusion de ce travail, l'approche cristallographique associée à une étude par modélisation moléculaire a permis de proposer un nouveau modèle quant à la localisation de l'indigo dans la palygorskite. Ce modèle s'accorde avec les différentes interprétations trouvées dans la littérature et permet de proposer pour la première fois une réelle explication sur l'origine de la durabilité et de la stabilité chimique du Bleu Maya. S'inspirant de la structure du pigment archéologique, un nouveau pigment hybride a été élaboré à partir d'une matrice zéolithe et caractérisé par diffraction et spectroscopie vibrationnelle. Grâce à cet analogue, le processus physique de fixation de la couleur et de sa préservation dans une matrice nano-poreuse a pu être décrit, ce qui pourrait mener à des retombées intéressantes dans le domaine de la préservation et de la restauration du patrimoine culturel.

## II. Pigments mis en forme

### 1. Pigments dispersés dans des couches picturales type « peinture de chevalet »

#### a. Contexte de l'étude

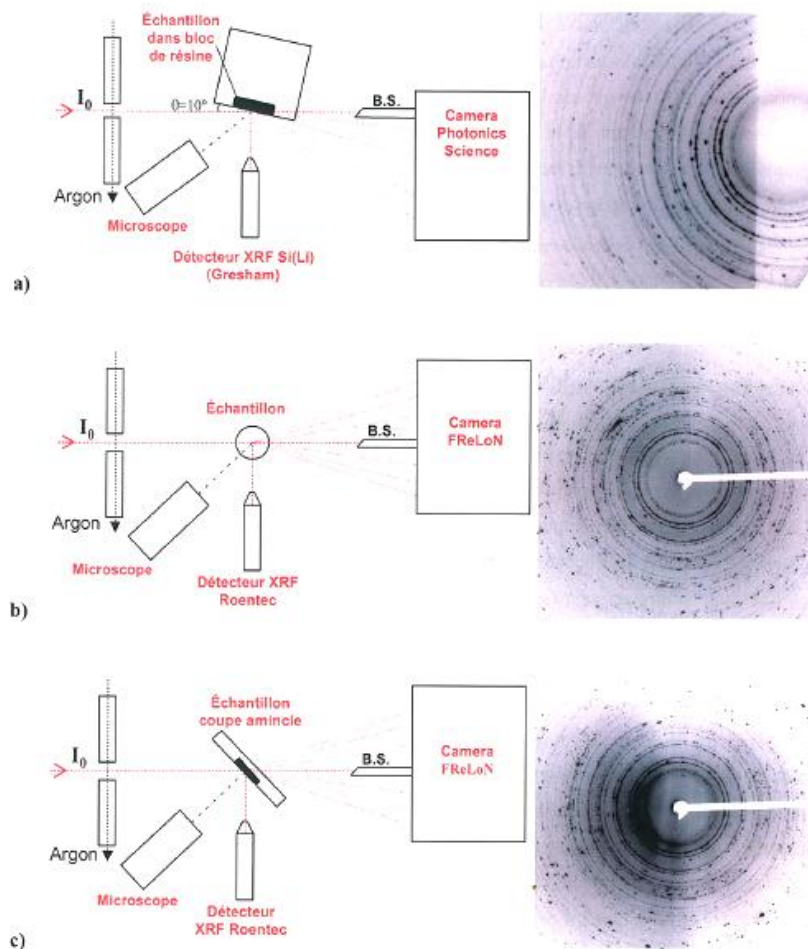


**Figure 11.** Observation au microscope optique de deux microprélèvements de peinture, préalablement inclus dans la résine, coupés puis polis pour faire apparaître la section transverse des couches picturales (*Le Retable d'Issenheim, Grünewald, d'après*<sup>38</sup>)

Comme je l'ai déjà signalé au paragraphe I.A.2.a., le blanc de plomb était également le pigment blanc communément utilisé en peinture de chevalet pour réaliser la couche d'impression, nuancer certains pigments colorés ou réaliser les carnations de la peau. Eléonore Welcomme a ainsi étudié, pendant sa thèse de doctorat réalisée au C2RMF entre 2003 et 2007<sup>38</sup>, des microprélèvements de peinture de chevalet de la Renaissance (figure 11) afin de préciser les différentes variétés de blanc de plomb disponibles à cette époque (trois blancs de plomb étaient alors vendus à la foire de Francfort : le blanc de plomb ordinaire, le blanc de plomb de Venise et la céruse anversoise). Ces microprélèvements ont été effectués sur deux œuvres majeures du peintre allemand Matthias Grünewald, *Le Retable d'Issenheim* (Musée d'Unterlinden de Colmar, 1512-1516) et *La Crucifixion* (Kunstmuseum de Bâle, 1500-1508). Cette campagne de prélèvements s'est inscrite dans le cadre d'une étude globale menée entre 2000 et 2004 par le C2RMF, qui visait à faire le point sur les techniques et le processus de création de Grünewald et de plusieurs peintres de la Renaissance allemande<sup>46</sup>. Grünewald est un peintre connu pour l'intensité de ses couleurs, ce qui l'obligeait à apporter un soin particulier aux choix de ses pigments, voire l'inciter à les fabriquer lui-même. L'étude par diffraction des rayons X des blancs de plomb qu'il avait sélectionnés pour peindre ses œuvres est l'occasion de mettre en relation la composition du pigment avec son utilisation et sa qualité.

### b. Analyse d'échantillons de peinture par micro-diffraction des rayons X synchrotron

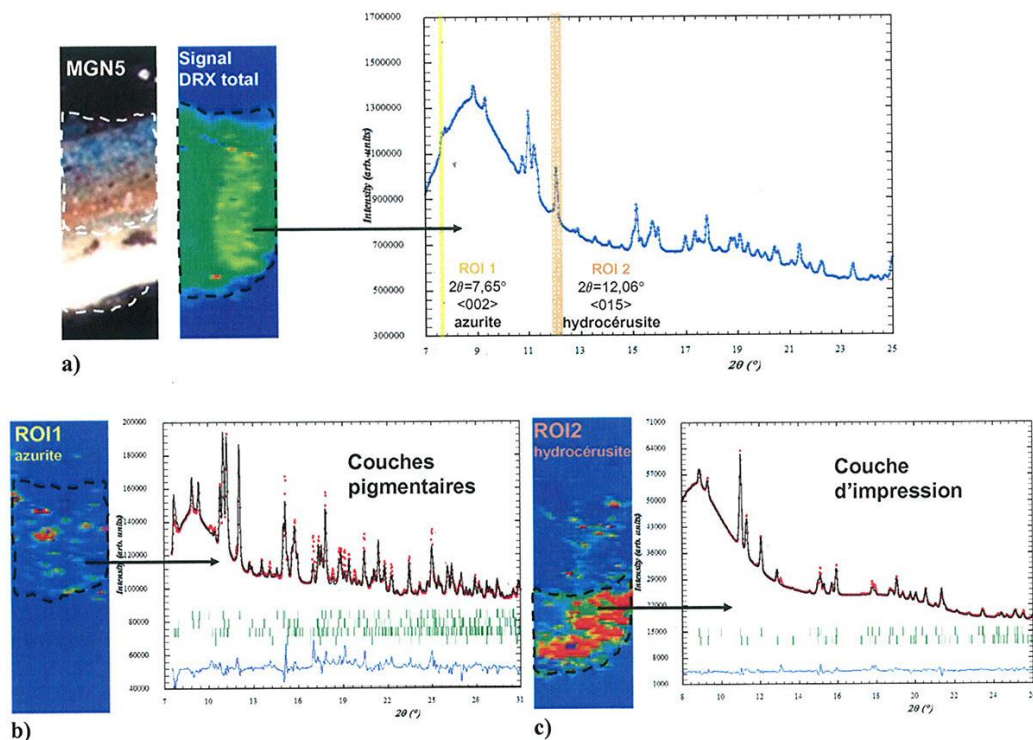
Vue l'épaisseur des couches de peinture à analyser (typiquement entre 10 et 50  $\mu\text{m}$ , figure 11), l'utilisation d'un microfaisceau s'est imposé et le travail expérimental s'est essentiellement déroulé sur la ligne ID22<sup>4</sup> de l'ESRF, dans le cadre d'un « long term project »<sup>47</sup>. En plus de l'accès à un microfaisceau (taille de spot sur l'échantillon :  $H \times L = 1,4 \times 3,8 \mu\text{m}^2$ ), cette ligne présente l'avantage de combiner différentes techniques d'analyse bien adaptées aux études de pigments, à savoir diffraction, fluorescence et absorption des rayons X. Ce projet a été l'occasion de développer une stratégie dédiée à ce type d'échantillons, à la fois en ce qui concerne la collecte et le traitement des données<sup>11</sup> (figures 12 et 13).



**Figure 12.** Différentes configurations d'analyse par microdiffraction des rayons X synchrotron adaptées pour l'analyse d'échantillons de peinture :

- a) en géométrie de réflexion sur la section transverse de l'échantillon inclus dans la résine ;
- b) en géométrie de transmission directement sur l'échantillon collé au bout d'un capillaire ;
- c) en géométrie de transmission sur l'échantillon inclus dans la résine après amincissement. Cette dernière configuration permet de mieux contrôler l'orientation de la stratigraphie par rapport au faisceau.

Le signal de diffraction est enregistré à l'aide d'un détecteur 2D et les anneaux de Debye-Scherrer sont intégrés sur l'ensemble de l'image pour retracer un diagramme de diffraction « classique » 1D (Fit2D<sup>48</sup>).



**Figure 13.** Procédure de traitement des données obtenues par microdiffraction des rayons X-synchrotron ( $\lambda = 0,774901 \text{ \AA}$ ) dans le but de déterminer la localisation des différentes phases cristallines et de réaliser une analyse quantitative des différentes couches de peinture. Ici, l'échantillon est constitué d'une couche d'impression (riche en carbonates de plomb) et de couches successives à base d'azurite et d'oxydes de fer.

- a) Extraction du diffractogramme total après sélection sur la cartographie de diffraction de la totalité de la coupe de peinture ; des régions d'intérêt (ROI) sont ensuite déterminées autour des réflexions individuelles intenses des différentes phases cristallines<sup>49</sup> : ici, l'azurite (ROI1) et l'hydrocérusite (ROI2) ; les distributions de celle-ci sont ainsi obtenues et permettent de délimiter les différents couches constituant la stratigraphie ;
- b) et c) extraction des diffractogrammes moyens sur différentes couches afin de déterminer leur composition par affinement de Rietveld (logiciel Fullprof<sup>37</sup>).

Le principal avantage du microfaisceau, en plus de pouvoir apporter une réponse sur la composition de chaque couche de peinture individuellement, est qu'il peut être balayé sur la surface de la coupe et permettre ainsi le tracé de cartes de distribution de présence des différentes phases cristallines. La figure 13 montre comment ces différentes cartes sont obtenues à partir de l'enregistrement du signal diffracté par l'ensemble de la couche. Ces cartographies de présence sont ensuite utilisées pour recalculer un diffractogramme moyen pour chaque couche, statistiquement suffisant pour permettre une analyse quantitative des différents constituants par affinement de type Rietveld. Les résultats quantitatifs ainsi obtenus ont été comparés à ceux calculés à partir de diagrammes de poudre obtenus sur l'ensemble

des stratigraphies avec un macro-faisceau « large » ( $H \times L = 1 \times 5 \text{ mm}^2$ ) et détecteur ponctuel (ligne haute résolution ID31 de l'ESRF<sup>50</sup>). En effet, l'un des principaux inconvénients liés à l'utilisation d'un microfaisceau est l'obtention d'images de diffraction très texturées dû au faible nombre de grains mis en condition de diffraction. Le traitement de ces images aboutit à des diagrammes de poudre 1D dont les intensités intégrées (et donc les proportions massiques calculées pour les différentes phases cristallines) sont affectées d'erreurs systématiques. Un aller-retour entre micro- et macro- faisceau est ainsi souvent nécessaire pour combiner à la fois précision de l'analyse quantitative et discrimination des résultats par couches.

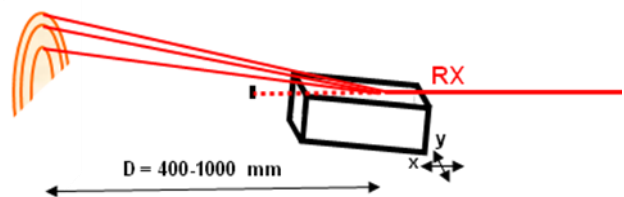
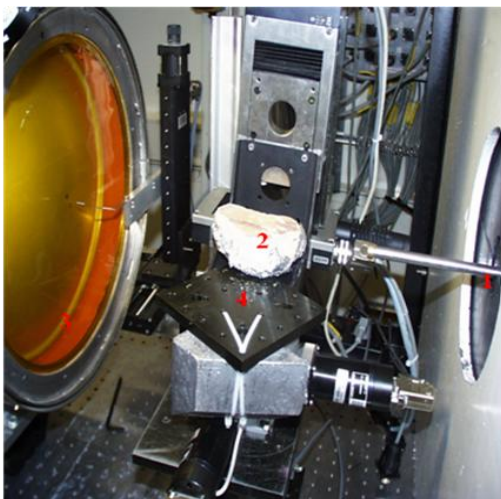
Cette étude a permis de montrer que Grünewald avait utilisé des blancs de plomb différents pouvant être classés en 4 groupes provenant probablement d'ateliers de fabrication distincts. Il semble que le choix d'un type de blanc de plomb était lié à son utilisation : mélange hydrocérusite/cérusite pour les couches d'impression et hydrocérusite pure pour la réalisation des couches picturales supérieures (carnations en particulier)<sup>29</sup>.

## **2. Pigments déposés sur un support « pierre » : analyse directe de peintures murales**

### **a. Peinture murale romaine<sup>51</sup>**

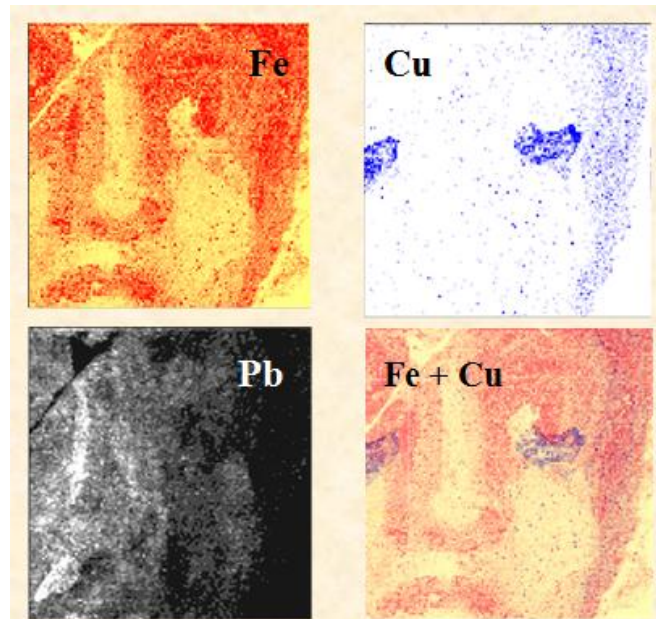
Lors d'une fouille archéologique à Metz en 1994, un fragment de peinture murale particulièrement bien conservé a été retrouvé à l'intérieur d'une villa romaine. Ce fragment a été analysé directement, sans prélèvement, par microdiffraction des rayons X synchrotron, afin d'identifier la nature des pigments présents, préciser la technique picturale de l'artiste et si possible, restituer le dessin original parfois fragmentaire (figure 17e). Cette œuvre avait été dans un premier temps balayée par un microfaisceau d'ions (AGLAE, C2RMF) et le signal PIXE (Proton Induced X-ray Emission) enregistré pour tracer les cartes de présence des différents éléments chimiques (figure 15). La présence de fer, cuivre et plomb avait été ainsi clairement établie dans la couche picturale, sans que la distinction entre pigments minéraux de même composition chimique élémentaire puissent être faites : goethite  $\text{FeO}(\text{OH})$  et hématite  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  par exemple. Les analyses complémentaires effectuées par microdiffraction des rayons X synchrotron permettent l'analyse directe de l'ensemble de la couche picturale et de quantifier la proportion des différents pigments en présence pour reconstituer au mieux la couleur du mélange. Un détecteur bidimensionnel est utilisé afin de permettre l'enregistrement des images de diffraction dans un temps raisonnable (60 heures tout de même pour l'enregistrement de 4000 images, correspondant au balayage d'une surface de  $6 \times 6 \text{ cm}^2$  en mode de « single bunch » par un faisceau  $H \times L \approx 1 \times 0,1 \text{ mm}^2$  !.. ). En tout 4000 images sont ainsi enregistrées, corrigées et intégrées pour tracer 4000 diagrammes de diffraction (figure 14). La calcite ( $\text{CaCO}_3$ ), phase minérale toujours présente car constitutive de la pierre support, est utilisée comme « standard interne » pour corriger la position des angles de diffraction, affectés par différents paramètres (rugosité du support, position de l'objet,...). Chacun des diagrammes de « poudre » est ensuite affiné par la méthode de profil de type Rietveld (grâce au traitement séquentiel proposé par le logiciel Fullprof<sup>37</sup>) afin d'identifier et quantifier les différentes phases minérales en présence (figure 16). En tout six phases minérales (calcite, quartz ( $\text{SiO}_2$ ), hématite, goethite, cuprorivaïte ( $\text{CaCu}(\text{Si}_4\text{O}_{10})$ ) et

PbMg(CO<sub>3</sub>)) ont été considérées : une carte de présence pour chacune de ces phases peut ainsi être établie, l'intensité de chaque pixel étant proportionnelle à la fraction massique obtenue par affinement de Rietveld (figure 17e). Les résultats obtenus sont en accord avec l'utilisation d'une technique « à la fresque » par l'artiste avec la présence de calcite à la fois dans le support et la couche préparatoire, et en surface, correspondant à une utilisation en tant que pigment blanc. Les anneaux de diffraction de Bragg de la calcite « support » et de la calcite « pigment », montrent d'ailleurs des textures particulières, aboutissant à des cartes de présence différentes (figure 17c et 17d), en accord avec la taille des cristaux diffractants. L'analyse directe de la fresque a également permis de révéler l'existence d'une couche picturale « cachée », à base de cuprorivaïte, composant principal du Bleu égyptien, destiné à ombrer le dessous de l'œil et les cheveux du chérubin. Elle a enfin permis d'identifier une phase d'altération, PbMg(CO<sub>3</sub>), probablement formée par interaction entre le massicot (PbO, pigment jaune) et un carbonate mixte de calcium et de magnésium souvent présent dans la couche de préparation des supports. De manière générale, ce type d'analyse pourrait être appliqué à des œuvres picturales très dégradées et aider les restaurateurs dans leur travail de restitution.

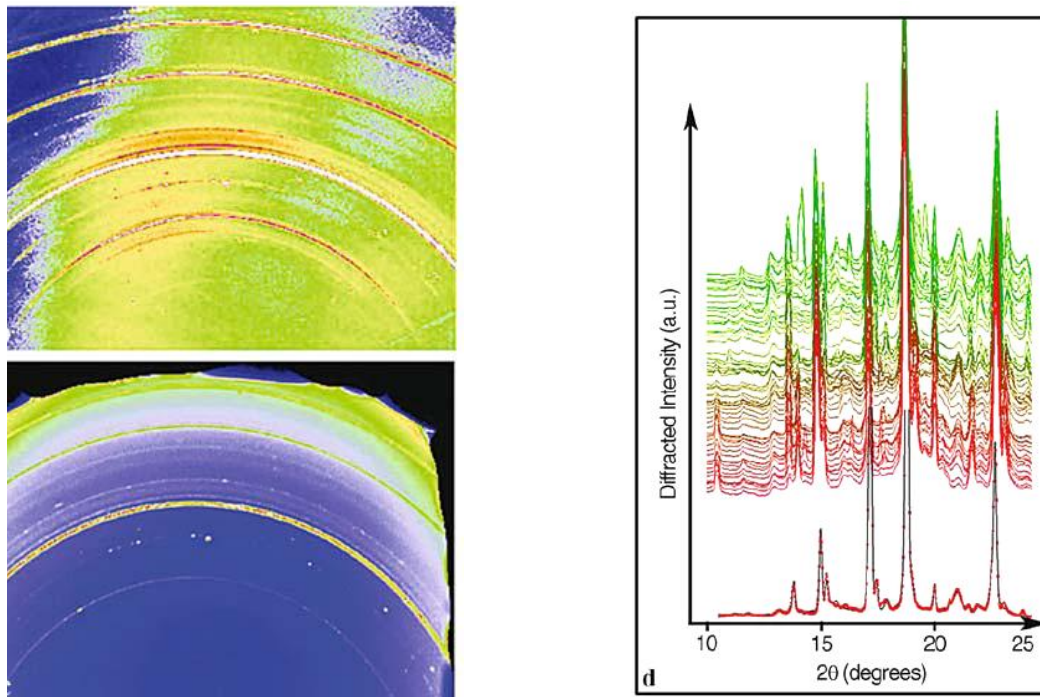


**Figure 14.** Dispositif expérimental adopté pour l'analyse directe d'une peinture murale sur la ligne ID11, ESRF :

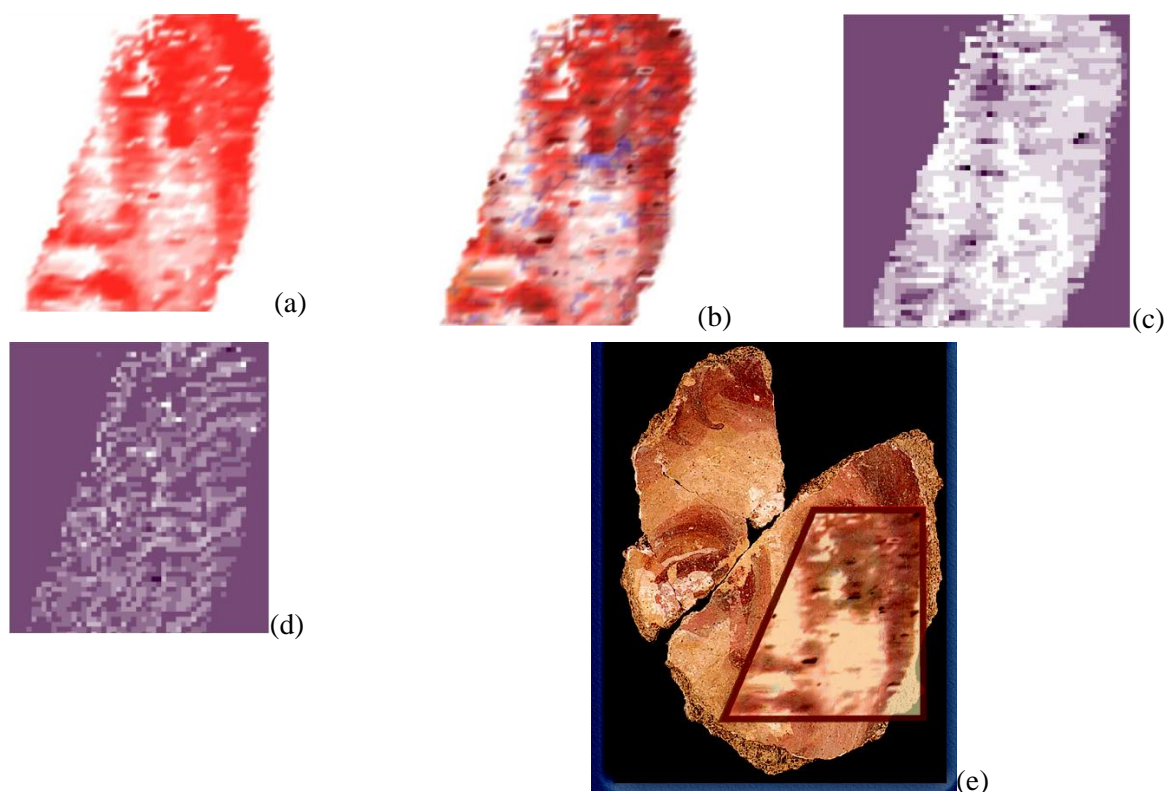
1. faisceau synchrotron incident ( $H \times V \approx 0,1 \times 1 \text{ mm}^2$ , mode « single-bunch »)
2. fragment de peinture murale placée en incidence rasante pour optimiser l'enregistrement des clichés de diffraction
3. détecteur bidimensionnel (caméra CCD)
4. table de translations micro-contrôles (x,y)



**Figure 15.** Cartographies élémentaires établies par PIXE (AGLAE, C2RMF). Microfaisceau de protons de 3MeV extrait à l'air de diamètre  $\approx 500\mu\text{m}^2$ .



**Figure 16.** Une image de diffraction, parmi les 4000 enregistrées, brute (en haut), après corrections (en bas) puis intégration (à droite) pour faire correspondre à chaque point balayé (x,y) un diagramme de diffraction de « poudre ». Le résultat de l'affinement de Rietveld sur un premier diagramme est montré en bas de la figure (en rouge, diagramme observé ; en ligne continue noire, diagramme calculé).

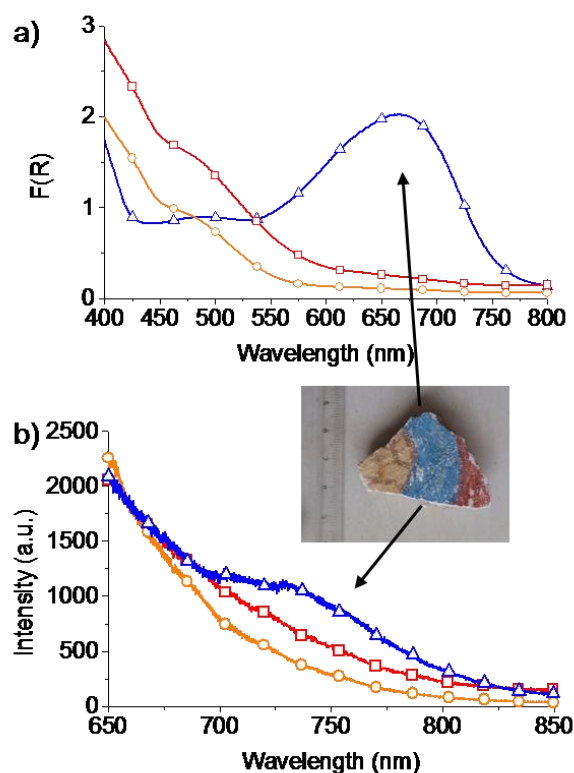


**Figure 17.** Cartes de présence obtenues pour l'hématite (a), la cuprorivaïte et les oxydes de fer (b), la calcite « pigment » (c) et la calcite du support et de la couche préparatoire (d). Les couleurs (arbitraires) de ces cartes ont été traduites en « couleur de pigment » et montre une reconstitution correcte de la fresque (e).

b. Bleu Maya déposé sur support mural

Parallèlement à l'étude de reproductions synthétiques de Bleu Maya (voir § I.B.2.), nous avons aussi étudié par techniques synchrotron<sup>52</sup> (microfluorescence, microdiffraction, absorption des rayons X), en combinaison avec des techniques de spectroscopies optiques (réflectance et fluorescence UV-Vis), plusieurs fragments archéologiques datés de la période préhispanique, provenant essentiellement du site de Cacaxtla (Mexique). L'analyse des résultats est délicate à cause de la très forte contribution du substrat (calcite essentiellement) qui masque en grande partie le signal de la couche picturale. Les principaux pigments entrant dans la palette et les techniques de peinture ont cependant pu être discutés (superposition des différentes couches picturales, mélange de pigments,...). En particulier, une identification directe sur support de la palygorskite a pu être effectuée par microdiffraction des rayons X grâce au développement d'un logiciel rapide et efficace, capable d'identifier les phases minérales à partir d'images de diffraction obtenues avec un détecteur bidimensionnel : XPlot2D dans XOP<sup>53</sup>. Les courbes de réflectance et de fluorescence UV-Visible acquises directement sur fragment mural ont également permis de mettre en évidence la présence de bandes caractéristiques de molécules individuelles d'indigo (figure 18).





**Figure 18.** Courbes de réflectance (haut) et de fluorescence UV-Visible (bas) enregistrées directement sur un fragment de fresque provenant du site de Cacaxtla (Mexique). Elles sont en accord avec la présence d'indigo sous forme monomères, absorbant à 660nm et fluorescent vers 750 nm.

## B. Cristallographie des petites et moyennes molécules

Dans le domaine des petites et moyennes molécules organiques (au maximum constituées d'une centaine d'atomes), souvent utilisées en pharmacologie, l'apport de la cristallographie est évident. La plupart des médicaments (principe actif et excipients) sont en effet formulés à l'état cristallin, souvent préféré aux états amorphes, moins stables. En plus de l'activité pharmacologique intrinsèque de la molécule elle-même, il faut alors déterminer la structure cristalline du composé pour comprendre et optimiser ses propriétés pharmaceutiques. La solubilité du médicament peut être ainsi comprise et contrôlée, ainsi que sa biodisponibilité, son conditionnement et son administration. Les cas de polymorphismes cristallins, dus à l'existence de différentes conformations moléculaires isoénergétiques, sont particulièrement fréquents et doivent être précisément étudiés, puisque différentes variétés polymorphiques peuvent mener à des effets thérapeutiques contrastés<sup>54</sup>. Un des exemples les plus marquants est le Ritonavir, médicament actif contre le virus du SIDA<sup>55</sup>. Initialement formulé sous forme liquide en 1996, il a dû être retiré du marché en 1998 pour tenir compte de la précipitation d'un polymorphe stable non repéré et moins soluble. Ces dernières années, un travail systématique pour former et caractériser toutes les variétés polymorphiques d'un

médicament est mené en recherche pharmaceutique. Si la détermination structurale de monocristaux, à partir de données de diffraction des rayons X et/ou des neutrons, reste la méthode la plus aisée et la plus efficace à mettre en œuvre pour caractériser les propriétés structurales des solides cristallins, il est souvent difficile et parfois impossible d'obtenir des monocristaux de qualité et de taille suffisantes. L'investissement important pour faire croître un monocristal de qualité, d'autant plus difficile à obtenir dans le cas des solides moléculaires, peut être fait pour le composé actif mais pour les autres polymorphes, ce ne sont souvent que des composés sous forme de poudre qui sont disponibles. Il faut alors se tourner vers des méthodes de détermination structurale sur poudre, qui présentent de plus l'avantage de permettre une caractérisation des composés sous leur forme d'administration finale, sans modification de leur état structural, souvent à la base de leurs propriétés spécifiques. Ces méthodes de détermination structurale sur poudre se sont développées de manière très spectaculaire ces 10 dernières années, bénéficiant en particulier de la montée en puissance de logiciels dédiés, basés sur de nouveaux algorithmes performants (optimisation globale dans l'espace direct de type Monte-Carlo inverse en particulier<sup>56</sup>). Actuellement, environ 200 structures par an sont déterminées à partir de données de diffraction sur poudre<sup>57</sup> (contre environ 40 000 à partir de données sur monocristal !) Pour autant, une consultation lancée via le Web en 2008 par A. Le Bail et L. M. D. Cranswick (après deux éditions précédentes en 1998 et 2002) dans le but d'évaluer les performances de ce type de méthodes, montre que celles-ci sont encore loin de s'appliquer de façon routinière<sup>57</sup>. Les structures de 2 échantillons (l'un étant un solide moléculaire) étaient à résoudre. Sur 175 participants ayant téléchargé les données, seulement 9 ont finalement répondu en soumettant 12 solutions (8 pour l'un des composés, 4 pour l'autre) soit un retour de 5 % ! Une des conclusions de cette dernière consultation concerne cependant les méthodes de résolution dans l'espace direct, qui s'imposent maintenant clairement, avec des logiciels tels que FOX<sup>45</sup>, et l'apparition des nouvelles approches type charge flipping<sup>58</sup>, maintenant adaptées aux poudres<sup>59</sup>. Cette troisième consultation a également permis de montrer que, contrairement aux deux premières, les auteurs des logiciels n'étaient plus les seuls capables d'arriver aux solutions !

Mon apport dans le domaine de la cristallographie des petites et moyennes molécules se situe essentiellement dans l'application de ces nouvelles méthodes de résolution de structure à des solides moléculaires fonctionnels, issus soit de la recherche pharmaceutique, soit d'études plus fondamentales visant à décrire les processus d'auto-assemblage moléculaire.

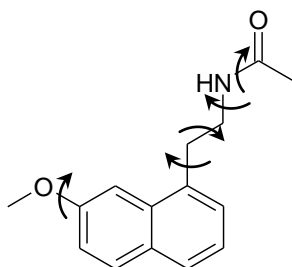
## I. Phases polymorphiques d'un principe actif issu de la recherche pharmaceutique : l'agomélatine

L'agomélatine  $C_{15}H_{17}NO_2$  ou N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide (figure 19) possède des propriétés pharmacologiques intéressantes. Cette molécule présente une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des insomnies et fatigues

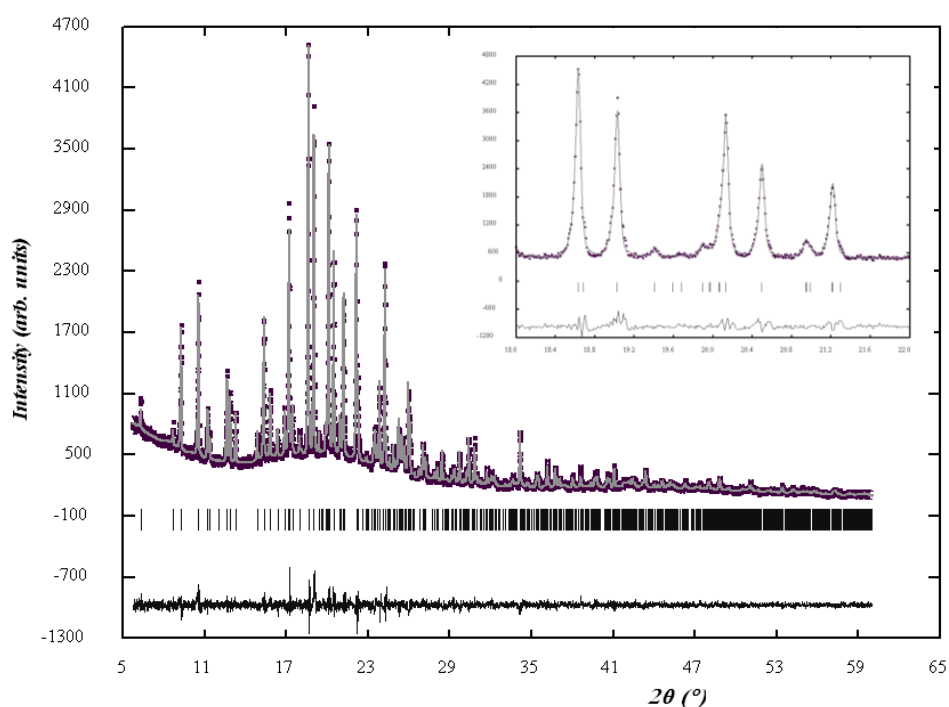
dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité. Sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP0447285<sup>60</sup>. L'agomélatine présente plusieurs formes polymorphiques (7 ont été identifiées jusqu'à présent) mais seule la structure du polymorphe I avait été résolue sur monocristal<sup>61</sup> (groupe d'espace :  $Pca2_1$ ;  $a = 31,501(4)$ ,  $b = 9,5280(10)$ ,  $c = 17,906(2)$ ,  $V_{maille} = 5374,3(11) \text{ \AA}^3$ ). J'ai mis en place avec Michel Anne, entre 2004 et 2008, un contrat de collaboration avec le groupe français pharmaceutique Servier (via sa filiale Technologie Servier, Orléans) pour étudier deux polymorphes de l'agomélatine (polymorphes de type II et type V) et déterminer si possible leur modèle structural. L'obtention de ces polymorphes sous formes cristallines avait été confiée au laboratoire SMS (Sciences et Méthodes Séparatives) de l'Université de Rouen<sup>62</sup> dirigé par Gérard Coquerel et ce travail a donc été l'occasion d'initier une collaboration étroite et toujours actuelle avec cette équipe.

### 1. Polymorphe de type II de l'agomélatine

Le polymorphe de type II nous a été fourni sous forme de poudre, cristallisé à l'issue du procédé de synthèse breveté par Oril Industrie (groupe Servier, brevet WO 2005 077887)<sup>63</sup>. C'est la forme thermodynamiquement stable dans le système (pression ambiante, température), commercialisée en Europe sous le nom de Valdoxan et disponible en pharmacie depuis le 28 mai 2010 ! J'ai déterminé la structure du composé à partir de données de diffraction des rayons sur poudre enregistrées en laboratoire (diffractomètre D8, Bruker-AXS,  $\lambda_{CuK\alpha 1} = 1,54056 \text{ \AA}$ , détecteur solide résolu en énergie MXP-D1, Moxtec-SEPH)<sup>64</sup>. Après indexation du diagramme de poudre par DICVOL<sup>65</sup>, un modèle structural dans le groupe d'espace  $P2_1/n$  a été proposé grâce aux méthodes de résolution de structure basées sur les algorithmes d'optimisation globale dans l'espace direct de type Monte-Carlo<sup>56</sup>. Deux codes de calcul, intégrés dans le module Reflex Plus de Materials Studio<sup>66</sup> et dans le logiciel FOX<sup>45</sup> ont été mis en œuvre et ont abouti à des solutions très proches, montrant la reproductibilité du modèle proposé. La conformation intramoléculaire a été déterminée à partir de la structure de la forme I publiée, en permettant 5 degrés de flexibilité interne (figure 19). Dans cette première étape, les atomes d'hydrogène ont été ignorés de manière à ne pas inutilement augmenter les temps de calcul. Ils ont été ensuite placés sur des critères géométriques. Le modèle structural complet a ensuite été affiné par la technique d'affinement de profil de type Rietveld<sup>45</sup>. En tout, 188 paramètres ont été affinés incluant paramètres de maille, de profil, positions atomiques et facteurs d'agitation thermique isotropes. Des contraintes sous forme de « soft restraints », telles que définies dans le logiciel Fullprof<sup>37</sup>, ont été appliquées aux distances et angles de liaison et ont été définies à partir de la structure du polymorphe de type I. Le résultat de l'affinement de type Rietveld est présenté figure 20 et montre le très bon accord entre diagrammes observé et calculé.



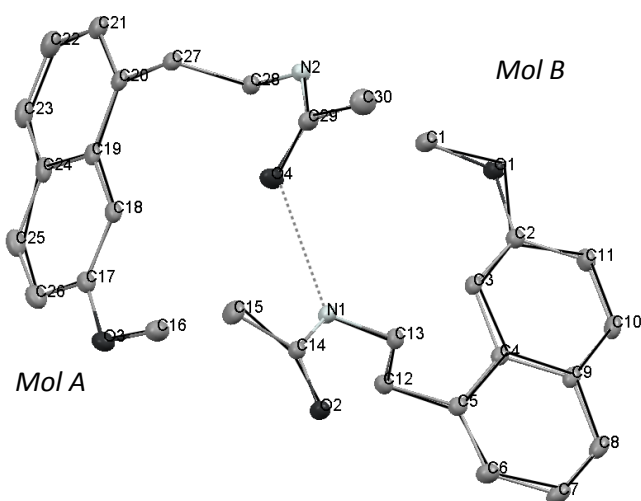
**Figure 19.** Conformation intramoléculaire de l'agomélatine, indiquant les angles de torsion internes considérés comme variables dans l'étape de résolution de structure par recuit simulé.



**Figure 20.** Affinement de Rietveld final pour l'agomélatine forme II ( $R_{wp} = 0,066$  ;  $\chi^2 = 1,68$  ;  $R_B = 0,046$ ). Carrés noirs : diagramme expérimental, ligne grise continue : diagramme de poudre calculé, tirets : réflexions de Bragg attendues, ligne continue noire : résidu (différence calculé/observé).

Après beaucoup d'essais infructueux, Julie Linol, dans le cadre de sa thèse au laboratoire SMS<sup>67</sup>, a réussi à isoler des cristaux d'agomélatine forme II de qualité et de taille suffisante pour être analysés en diffraction des rayons X sur monocristal. Ces monocristaux ont été obtenus par évaporation lente d'une solution saturée d'agomélatine dans du méthanol à 4°C. L'obtention de ces monocristaux, après que l'étude structurale sur poudre ait été réalisée, a fourni l'occasion de comparer les modèles structuraux déterminés sur poudre et monocristal respectivement<sup>68</sup>. La superposition des unités asymétriques (figure 21), qui compte 2 molécules indépendantes, montre que les structures obtenues sont identiques (le déplacement carré moyen des 36 atomes non-hydrogène reste inférieur à 0,232 Å). Cette étude montre que la diffraction des rayons X sur poudre en laboratoire fournit des données de qualité suffisante

pour permettre la détermination structurale de solides moléculaires, même lorsque ces derniers présentent un degré de complexité structurale important (22 paramètres ici : 5 torsions internes et 6 paramètres de position et orientation pour chacune des 2 molécules).



**Figure 21.** Superposition des 2 unités asymétriques de la structure cristalline de l'agomélatine forme II déterminées sur monocristal et poudre respectivement. Style « ellipsoïde » : données monocristal, style « wireframe » : données sur poudre (les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés).

Groupe d'espace :  $P2_1/n$  ;  $a = 20,092(1)$ ,  $b = 9,320(1)$ ,  $c = 15,480(1)$ ,  $\beta = 108,67^\circ (1)$ ,  $V_{\text{maille}} = 2747 \text{ \AA}^3$ .

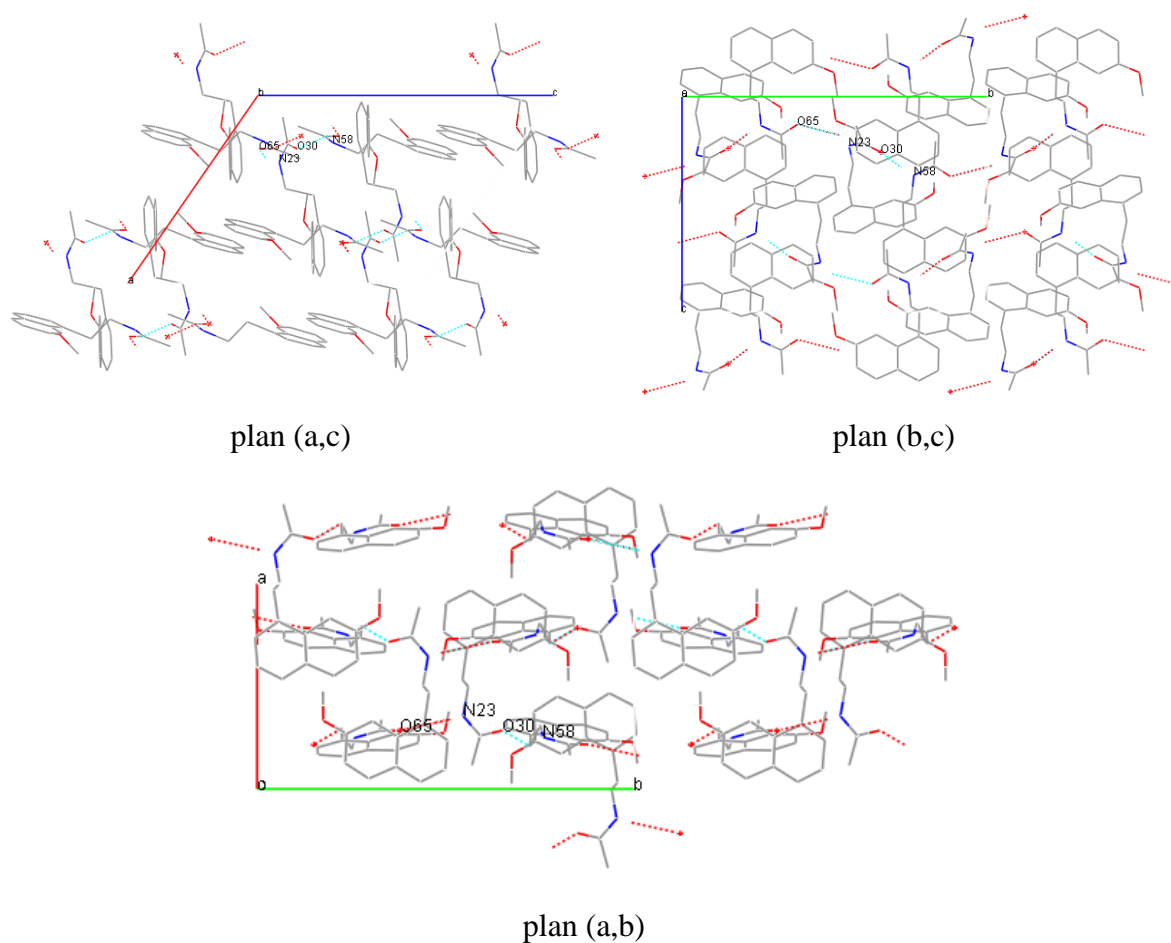
## 2. Polymorphe de type V de l'agomélatine

La forme V a été isolée dans un premier temps par broyage haute énergie (broyage en broyeur planétaire avec billes d'agate ou de carbure de tungstène), puis d'autres méthodes ont été trouvées <sup>67</sup>:

- ensemencement de l'état fondu par des particules de forme V obtenues par broyage
- spray-drying (technique de cristallisation consistant à sécher une solution à travers un gaz chaud pour obtenir des granulométries fines)

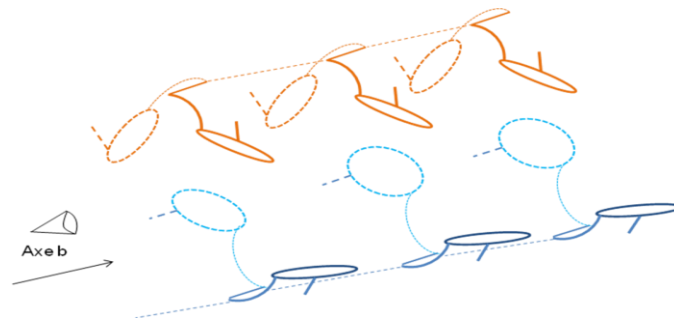
Dans le système (Température, Pression et contrainte mécanique), une conversion de la forme II (et de toutes les autres formes polymorphiques) vers la forme V est observée, ce qui illustre la simplification du paysage des formes polymorphiques, sous contraintes mécaniques intenses. De par ses modes d'obtention, la détermination structurale de la forme V ne pouvait que s'envisager sur poudre (sans « risque » qu'un monocristal ne voit le jour après coup !!). L'enregistrement des données, l'indexation des diagrammes de poudre, la résolution de la structure et son affinement ont été effectués dans les mêmes conditions que pour la forme II<sup>69</sup>. Plusieurs jeux de données ont été combinés lors de l'affinement final, pour profiter soit de la pureté du produit, soit d'une meilleure cristallinité, variables en fonction des lots disponibles et de la méthode de synthèse appliquée.

Le modèle structural obtenu est présenté figure 22. Entre deux molécules, il existe deux liaisons hydrogène différentes : entre les atomes O30-N58,  $d \approx 2,1\text{Å}$  et entre les atomes O65-N23,  $d \approx 2,5\text{Å}$ , ce qui génère des chaînes le long de l'axe b. Cependant, l'interaction entre O65 et H-N23 étant assez longue pour une liaison H, il est possible de considérer que les chaînes sont constituées de dimères (liaisons H courtes) interagissant entre eux (liaisons H longues). Au sein de ces chaînes, les dimères sont orientés de part et d'autre de l'axe formé par les interactions hydrogène. Entre deux chaînes, des interactions de type Van der Waals existent. Les chaînes sont enchevêtrées l'une dans l'autre selon la direction b.

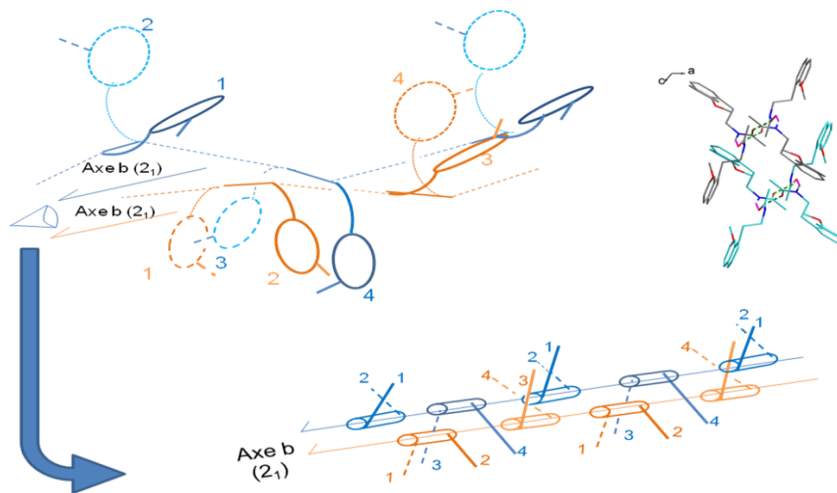


**Figure 22.** Maille élémentaire de la forme V de l'agomélatine.

Groupe d'espace :  $P2_1/n$  ;  $a = 11,9671 (1) \text{Å}$ ,  $b = 17,9017 (1) \text{Å}$ ,  $c = 15,4230 (1) \text{Å}$ ,  $\beta = 124,59 (1)^\circ$ ,  
 $V_{\text{maille}} = 2720 \text{Å}^3$ .



**Figure 23.** Représentation de l'organisation entre les chaînes pour la forme I et la forme II



**Figure 24.** Représentation de l'organisation entre les chaînes pour la forme V

La comparaison des structures des formes I, II et V de l'agomélatine a mis en évidence les relations suivantes (figures 23 et 24) :

- une conformation moléculaire de l'agomélatine est commune aux trois formes polymorphiques. Cependant, la possible rotation de la chaîne contenant la fonction amide autour du cycle naphtyl, induit aussi d'autres conformations dans les solides.
- La présence de liaisons hydrogène entre l'atome d'oxygène et l'atome d'hydrogène porté par l'atome d'azote de la fonction amide induit, pour ces trois formes polymorphiques, une organisation en chaîne le long de l'axe b.

Toutefois l'organisation au sein de ces chaînes et entre ces dernières est propre à chaque structure. Les formes I et II présentent une similarité dans l'organisation des molécules au sein d'une chaîne (translation des molécules selon l'axe b). Dans les chaînes de la forme V, les dimères sont orientés de part et d'autre de l'axe formé par les interactions hydrogène (présence d'un axe hélicoïdal de  $2_1$  le long de l'axe b). Les chaînes des formes I et II ont la possibilité de glisser les unes sur les autres le long de l'axe b. L'enchevêtrement des chaînes de la forme V rend ceci impossible. L'enchevêtrement des chaînes de la forme V

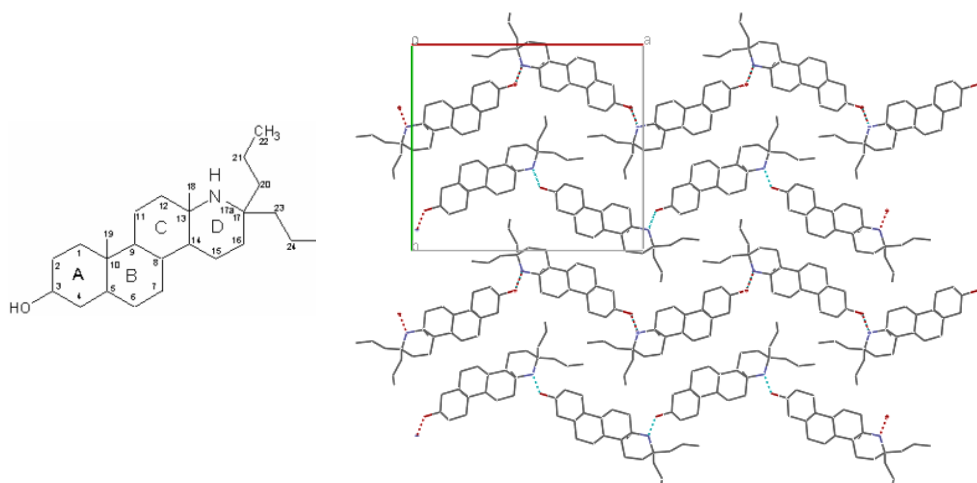
pourrait conférer au matériau une meilleure résistance aux contraintes mécaniques isotropes pendant le broyage. Il semble que le mécanisme de transition vers la forme V (à partir de la forme I ou II) soit destructif – restructif.

## II. Auto-assemblage d'organogels : étude structurale sur poudre de la filiation des phases cristal, gel et xérogel de l' amino-alcool de type stéroïde STNH

Une grande variété de molécules peut s'auto-assembler dans des réseaux fibrillaires et former des gels dans des milieux liquides organiques. L'intérêt va grandissant pour ces systèmes en regard de leurs propriétés physiques et rhéologiques, utilisées dans un certain nombre d'applications (agroalimentaire, cosmétique, opto-électronique,... en particulier). Depuis 2003, en collaboration avec l'équipe de Pierre Terech (INAC-SPrAM CNRS-CEA, Grenoble), nous nous sommes intéressés à l' amino-alcool de type stéroïde STNH ( $C_{25}H_{45}NO$  : *17,17-di-n-propyl-17a-aza-D-homo-5 $\alpha$ -androstan-3 $\beta$ -ol*). Cette molécule est particulièrement intéressante puisqu'elle présente le caractère exceptionnel de pouvoir former des monocristaux, des phases gels remarquablement stables et des phases xérogels ordonnées (après évaporation de la phase liquide du gel). Ceci permet de rechercher les filiations structurales entre ces différentes phases et d'envisager ce système comme modèle pour des organogels plus complexes, voire biologiques.

Les gels obtenus après dissolution de la molécule STNH dans trois solvants organiques (cis-décaline, trans-décaline et cyclohexane) présentent des comportements mécaniques et optiques différents en fonction du type de solvant. Le gel dans le cyclohexane a été caractérisé à l'aide de nombreuses techniques expérimentales : diffusion aux petits angles des neutrons et des rayons X<sup>70</sup>, microscopie électronique à transmission<sup>71</sup>, rhéologie<sup>72</sup>... Le réseau du gel est constitué d'un assemblage de filaments hélicoïdaux très longs, essentiellement composés de molécules de stéroïdes, de diamètre d'environ 100 Å, capables de se torsader entre eux pour former des domaines microcristallins. Une filiation entre la structure des états gel et xérogel a été proposée à partir de résultats issus d'analyses par calorimétrie différentielle, spectroscopie infra-rouge, microscopie optique et microscopie électronique en transmission<sup>73</sup>. La structure à l'échelle moléculaire entre les états gel et xérogel ne semble pas fondamentalement modifiée par l'évaporation du solvant et un réseau de fibrilles est conservé dans l'état xérogel<sup>74</sup>. Nous avons déterminé la structure du cristal moléculaire de STNH, à la fois sur monocristal et sur poudre, et montré que la cohésion cristalline est assurée par des liaisons hydrogène formant des chaînes infinies en zigzag (Figure 25<sup>75</sup>). La structure sur poudre a pu être déterminée grâce au digramme de haute résolution enregistré sur la ligne BM16 de l'ESRF.

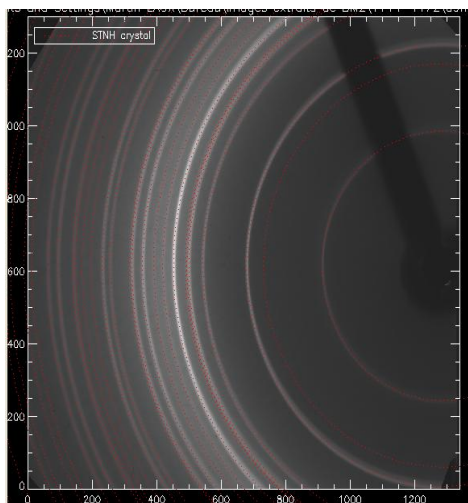




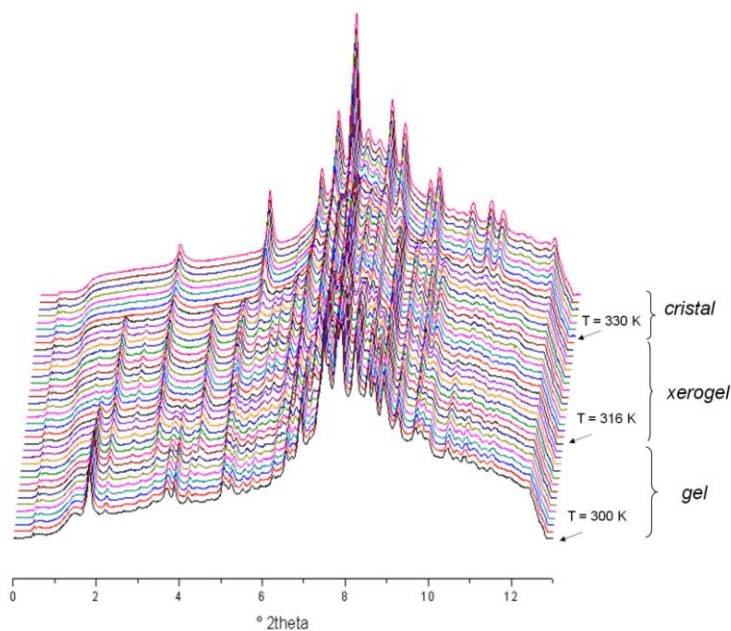
**Figure 25.** Molécule de STNH et structure du cristal moléculaire.

STNH cristallise dans le groupe d'espace  $P2_12_12_1$ :  $a = 6,5346(1)$ ,  $b = 17,6006(1)$ ,  $c = 19,6978(1)$ ,  $V_{\text{maille}} = 2265 \text{ \AA}^3$ .

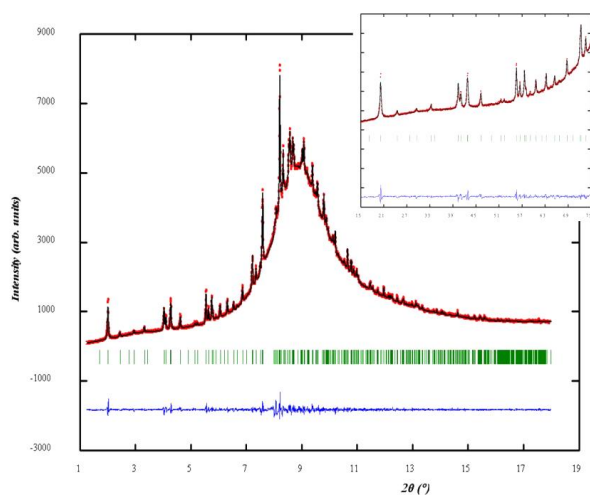
Nous nous sommes récemment intéressés à l'évolution des gels pendant l'évaporation du solvant en réalisant des expériences de thermodiffraction *in situ* sur la ligne CRG-BM2 de l'ESRF. Les gels ont été préparés *ex situ* puis introduits dans des capillaires de 1 mm de diamètre, chauffés à l'aide d'une soufflette à air chaud. Dans un premier temps, une caméra CCD bidimensionnelle<sup>76</sup> a été utilisée pour suivre en continu la cinétique d'évolution des échantillons (1 image prise toutes les 10 secondes environ). Ces images ont été analysées « on line » grâce au logiciel XOP<sup>53</sup> (figure 26) développé par M. Sánchez del Río, pour vérifier que l'évolution des gels était en accord avec les résultats d'analyse thermique obtenus préalablement par Pierre Terech. Une fois les xérogels obtenus, un détecteur ponctuel<sup>76</sup> a été mis en place pour l'acquisition de digrammes haute résolution permettant l'étude structurale complète des composés. Pour les gels les plus concentrés montrant des pics de Bragg suffisamment bien définis, des diagrammes longs ont également été enregistrés.



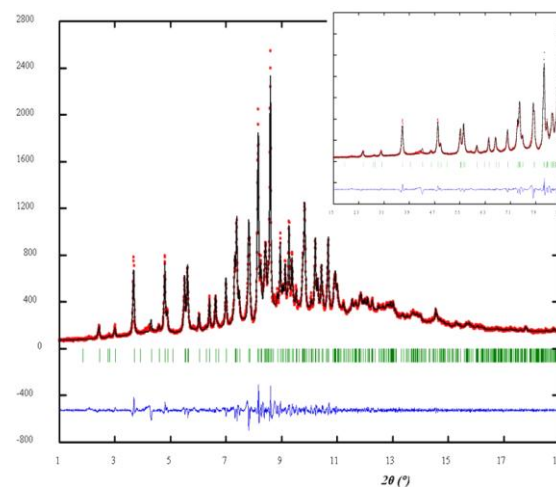
**Figure 26.** Image de diffraction du cristal STNH (CRG-BM2, ESRF) et comparaison avec les anneaux de Debye-Scherrer théoriques (en pointillés rouges) après calibration des images avec le standard NAC<sup>77</sup> (logiciel XOP<sup>53</sup> : XPlot2D).



**Figure 27.** Thermodiffractogrammes du système STNH/cis-décaldine (CRG-BM2, ESRF,  $\lambda = 0.77905 \text{ \AA}$ ) montrant la filiation gel/xérogel/cristal. Intégration des images 2D et tracé des diagrammes 1D par le logiciel XOP<sup>53</sup> (XPlot2D + Exodus).



a.



b.

**Figure 28.** Diffractogrammes haute résolution sur poudre obtenus sur le gel (a) et le xérogel (b) SNTH/cis-décaldine (BM16, ESRF,  $\lambda = 0.856173 \text{ \AA}$ ). Les 2 diagrammes sont respectivement indexés dans les groupes d'espace  $P2_1/n$  et  $P2_12_12_1$  avec des mailles respectivement 5 fois et 4 fois plus grandes en volume que celle du cristal.

Pour le système STNH/cis-décaldine, la séquence d'évolution du gel en fonction de la température est tracée figure 27 et montre clairement la filiation entre le gel, le xérogel et le

cristal, avec un certain nombre de pics de Bragg communs aux trois phases. Les diagrammes de poudre haute résolution enregistrés respectivement sur le gel et le xérogel (figure 28a et 28b) ont permis les déterminations des paramètres de maille (directement reliés à ceux du cristal) et des groupes d'espace mais pas des modèles structuraux, qui sont encore en cours de résolution. L'obtention des modèles structuraux devrait aider à la compréhension du mécanisme d'auto-assemblage des molécules de STNH dans la cis-décaline et du passage de l'arrangement unidimensionnel (filaments) à la structure tridimensionnelle (cristal), en précisant les éléments structuraux conservés entre les trois états gel, xérogel, cristal. Nous espérons, à court terme, arriver à résoudre les structures des gels et xérogels des deux autres systèmes (STNH/cyclohexane et STNH/transdécaline). Ce travail devrait contribuer à répondre à la question : « Comment des molécules s'auto-assemblent pour former des structures unidimensionnelles ? », question qui fait d'ailleurs l'objet d'un projet financé par la US National Science Foundation, dans lequel Pierre Terech est un des acteurs principaux.

## Conclusion

Dans cette première partie, j'ai fait le bilan des principaux sujets sur lesquels j'ai travaillé depuis mon recrutement en 2003, en rappelant brièvement les faits marquants de ma thèse. J'ai montré que les matériaux issus de l'archéologie ou de la pharmacie pouvaient être générateurs de sujets de cristallographie très intéressants et très actuels, comme le problème de l'auto-assemblage moléculaire par exemple. Dans le domaine des matériaux du Patrimoine, reproduire aujourd'hui les recettes anciennes permet une meilleure compréhension des réactions mises en jeu et des structures produites. Nos concepts modernes permettent ainsi de réinterpréter les technologies anciennes, qui étaient souvent issues de l'expérience et de l'observation de phénomènes naturels. Cette connaissance peut être utilisée pour imaginer de nouveaux matériaux par « archéomimétisme ». J'ai cité au paragraphe A.I.2.c. les pigments hybrides indigo/zéolithes inspirés par le Bleu Maya mais cette notion peut être étendue à d'autres exemples. Je pense par exemple aux travaux de l'équipe de Philippe Walter (C2RMF - CNRS, Paris) qui ont mis en évidence, par reproduction d'une teinture pour les cheveux datant de l'Antiquité (décrite à l'époque gréco-romaine par Galien), la formation de nanocristaux de galène (PbS) au sein de l'organisation supramoléculaire du cheveu<sup>78</sup>. L'aspect de ces nanocristaux est tout à fait semblable à certaines boîtes quantiques étudiées aujourd'hui pour des applications dans le domaine de la biologie ou pour élaborer des détecteurs.

Les matériaux issus d'enjeux sociétaux, que ce soit en archéologie ou en pharmacie, ont également en commun d'être des matériaux souvent complexes, qui incitent des développements instrumentaux et analytiques spécifiques. J'ai cité plusieurs fois dans cette partie « Bilan » l'utilisation du logiciel XOP<sup>53</sup> et plus particulièrement le développement du module XPlot2D qui permet l'identification rapide de phases directement sur une image de diffraction. Là encore, un très bel exemple nous est également donné dans le domaine du Patrimoine avec l'étude récente menée par l'équipe de Philippe Walter sur la technique

picturale dite « du sfumato » de Léonard de Vinci<sup>79</sup>. Seule l'évolution du logiciel PyMca<sup>80</sup>, rendant possible la modélisation du signal de fluorescence X émis par des matériaux multicouches, a permis de percer le secret de cette technique très particulière, consistant à superposer des glacis de composition et d'épaisseur différentes.

Malgré toutes ces avancées, de nombreuses questions restent encore en suspens, en particulier lorsque la complexité des matériaux ne permet plus d'appliquer les méthodes cristallographiques «classiques». C'est le cas par exemple de matériaux nanocristallisés ou présentant un caractère partiellement désordonné. Ces matériaux peuvent être rencontrés dans un contexte pharmaceutique ou archéologique, par exemple quand la diminution de la taille des grains est requise pour rendre le principe actif efficace ou quand phases minérales et organiques ont été mélangées et ont interagi au cours du temps...

## Deuxième partie : l'avenir

Quand la cristallographie « classique » ne suffit plus ou pour aller vers la description et la compréhension de matériaux de plus en plus complexes...

Les travaux de recherche que j'ai menés jusqu'à présent ont concerné des matériaux « complexes » (mêlés, partiellement désordonnés, hybrides organique-inorganique,..) mais présentant une organisation à longue distance suffisante pour être analysés « classiquement » par les méthodes de résolution de structure sur poudre dans l'espace direct et affinements de profil par la méthode de Rietveld, en prenant en compte une microstructure particulière si nécessaire. Une partie de ces études est encore en cours et dans les années à venir, je m'attacherai dans un premier temps à approfondir ces études et à renforcer les collaborations actuelles. Dans un deuxième temps, je chercherai à développer une méthodologie pour caractériser des matériaux de plus en plus complexes, voire « amorphes », au sens où ils ne présentent plus de pics de Bragg (ou très larges et mal définis). Ces matériaux peuvent être nanocristallisés (c'est-à-dire constitués de grains « cristallins » de très petites tailles), ou correspondre à des verres plus ou moins désordonnés. Les projets que je souhaite mener à court et moyen terme émanent fortement des études que j'ai menées jusqu'à présent et concerneront :

- d'une part, les transformations structurales et microstructurales subies par les matériaux organiques moléculaires sous contrainte mécanique en contexte pharmaceutique. Deux dossiers sur cette thématique ont été soumis en réponse aux appels d'offres « Région Rhône-Alpes CIBLE 2010 » (je suis porteuse de cette demande) et « ANR Programme Blanc 2011 » (ANR MI-PHA-SOL portée par Pierre Bordet).

- d'autre part, l'étude structurale de complexes organique/inorganique formés par interactions lipides/cations métalliques. Ces complexes sont fréquemment retrouvés en contexte archéologique, en particulier dans les peintures de chevalet, lorsqu'un pigment contenant un élément métallique a interagi avec le liant organique, souvent à base d'huile<sup>38,81,82</sup>. Cet axe inclut le programme de recherche déposé par Catherine Dejoie dans le cadre de sa candidature en tant que chargée de recherches au CNRS en janvier 2011.

Pour ces deux nouveaux axes de recherche, après avoir redonné le contexte général des études et fait le bilan de la bibliographie existante, je développerai la méthodologie (souvent commune aux deux axes) que je souhaite mettre en place en montrant qu'elle est en parfaite adéquation avec les thématiques portées par l'équipe SPM-CE (MCMF, IN) dont je fais partie. Elle sera en particulier basée sur l'analyse de la fonction de distribution de paires (PDF), déjà appliquée par Pierre Bordet sur des composés inorganiques<sup>83</sup>, et sur la microtomographie en diffraction, mise au point et déjà testée par Jean-Louis Hodeau sur des composés carbonés et des pigments sous forme de poudres (mélange de calcédoine SiO<sub>2</sub> et oxydes de fer<sup>5</sup>). J'illustrerai par différents exemples les résultats attendus et montrerai en quoi

ils feront progresser la compréhension de ces systèmes, souvent difficiles à caractériser d'un point de vue structural.

## A. Transformations structurales et microstructurales subies par les matériaux organiques moléculaires sous contrainte mécanique en contexte pharmaceutique

### I. Contexte et état de l'art

Par matériaux organiques moléculaires, j'entends solides moléculaires composés de petites ou moyennes molécules organiques avec un nombre d'atomes similaire à celui des composés déjà étudiés précédemment (100 au maximum) et présentés en première partie, au paragraphe B. Dans un contexte pharmaceutique, si l'état cristallin est souvent recherché pour des raisons de plus grande stabilité, une formulation à l'état solide sous forme de petits grains ou d'« amorphe » (c'est le cas de médicaments tels que la céphalexine, la céphalotine, la griséofulvine<sup>84</sup>...) peut être privilégiée car elle augmente généralement la solubilité du produit et donc son absorption par l'organisme<sup>85</sup>. Cette meilleure biodisponibilité permet de réduire la quantité de principe actif dans les médicaments et donc les éventuels effets secondaires associés. Cette réduction de taille des particules est de plus nécessaire dès lors que les médicaments doivent être inhalés et aide à la réalisation des comprimés.

Certains composés pharmaceutiques peuvent être directement synthétisés sous forme de nanoparticules. On peut donner l'exemple des nanomédicaments squalénés récemment découverts par l'équipe de P. Couvreur (Université de pharmacie de Châtenay-Malabry). Le squalène, composé naturel à l'origine du cholestérol, s'auto-organise dans l'eau sous forme de nanoparticules de quelques dizaines de nanomètres de diamètre. Associées à un médicament, ces particules permettent l'injection par voie intraveineuse et facilitent son entrée dans la cellule, ce qui diminue les résistances au traitement. Les résultats obtenus sur l'animal avec un premier nanomédicament anticancéreux associant gemcitabine et squalène sont spectaculaires<sup>86</sup>. Dans tous les autres cas, il faut mettre en œuvre une méthode de mise en forme particulière pour produire des granulométries fines ou des solides « amorphes », correspondant à des verres moléculaires. Les différents procédés généralement utilisés sont :

- une fusion suivie d'une trempe thermique, avec le risque de dégradations chimiques des molécules organiques lors de l'étape de chauffage<sup>87</sup>
- le spray drying (ou atomisation), la micronisation ou la lyophilisation, qui ont l'avantage de pouvoir être mis en œuvre à température ambiante mais qui nécessitent une étape de mise en solution pouvant également générer des modifications chimiques et obligent ensuite au séchage des produits
- le broyage, qui apparaît comme un bon candidat, même si un échauffement local des composés peut être attendu.

Même si une granulométrie particulière n'est pas recherchée, les principes actifs et les excipients seront soumis à des étapes de broyage tout au long de leur formulation à l'état solide pour aboutir à la forme galénique finale du médicament. Ils peuvent être également soumis à des pressions non négligeables, en particulier lors de la formation des comprimés. Cette étape comprend généralement la compression directe des principes actifs avec certains excipients (comme le lactose, l'amidon,...). Les pressions appliquées lors de cette étape sont généralement comprises entre 40 et 200 MPa, sur des temps très courts (typiquement moins d'1 seconde)<sup>88</sup>. Une étude effectuée en 1985<sup>89</sup> avait montré que sur 32 composés pharmaceutiques connus pour former des polymorphes, 11 s'étaient transformés sous pression. Ces résultats ont été confirmés par des études récentes sur la fostedil<sup>90</sup>, la chlorpropamide<sup>91</sup> ou l'indométhacine<sup>92</sup>.

Si, comme on vient de le voir, le broyage mécanique ou la pression sont connus pour fréquemment modifier l'état structural des matériaux organiques en les plaçant dans des situations de non-équilibre, ces transformations à l'état solide sont encore fondamentalement mal comprises et leur manipulation reste fortement empirique. Dans la littérature, deux types de transformations sont rapportées :

- soit des transformations polymorphiques cristal/cristal<sup>93</sup>
- soit des « amorphisations »<sup>94</sup>.

La compétition entre ces deux transformations semble gouvernée par l'intensité du broyage et par la température à laquelle il s'effectue, comparée à la température de transition vitreuse du principe actif pris à l'état de verre. L'indométhacine constitue un bon exemple<sup>95</sup> : le broyage de la forme stable  $\gamma$  à des températures supérieures à la température de transition vitreuse de l'indométhacine amorphe provoque une transformation de phase polymorphique vers la forme  $\alpha$  métastable. Par contre, le broyage de la forme  $\gamma$  à des températures inférieures à la température de transition vitreuse entraîne l'amorphisation de l'indométhacine. Lorsque le broyage du composé est effectué à des températures proches de la transition vitreuse, la nature des états finaux dépend de l'intensité du broyage. Une intensité de broyage forte provoque l'amorphisation du composé tandis qu'une intensité plus faible entraîne une transformation polymorphique vers une autre forme cristalline.

Les modèles théoriques utilisés jusqu'à présent pour décrire les processus physiques mis en jeu lors du broyage des matériaux organiques moléculaires sont issus des travaux effectués en métallurgie<sup>96</sup>. Ils prennent difficilement en compte les spécificités propres aux solides organiques moléculaires : cohésion cristalline régie par des liaisons intermoléculaires faibles (donc températures de fusion et/ou de transition vitreuse souvent proches de la température ambiante, constantes élastiques faibles), cristallisation suivant des symétries cristallines basses, aptitude à former des verres,... qui font des composés moléculaires des matériaux particulièrement sensibles à la température à laquelle ils sont broyés, contrairement aux métaux. Certains auteurs exploitent d'ailleurs cette sensibilité à la température de broyage pour stabiliser par mécanosynthèse des alliages moléculaires associant principe actif et excipient présentant des températures de transition vitreuse très différentes<sup>97</sup>. D'un point de vue fondamental, ces composés offrent donc de nouvelles situations d'études intéressantes qui

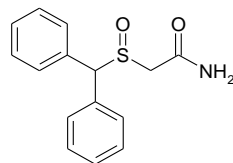
devraient permettre de tester les approches théoriques développées pour les métaux et les composés inorganiques. Plusieurs théories s'affrontent actuellement pour expliquer les transformations induites par des sollicitations mécaniques sur les matériaux organiques moléculaires :

- élévations locales de température lors des chocs suffisantes pour induire une fusion puis une trempe des composés<sup>98</sup>
- réduction de la taille des grains et/ou augmentation de la densité de défauts au sein du cristal induisant un abaissement de la température de fusion du composé<sup>99</sup>
- théorie des alliages forcés<sup>100</sup> qui suggère que les matériaux broyés se trouvent dans des états dynamiques stationnaires, hors équilibre.

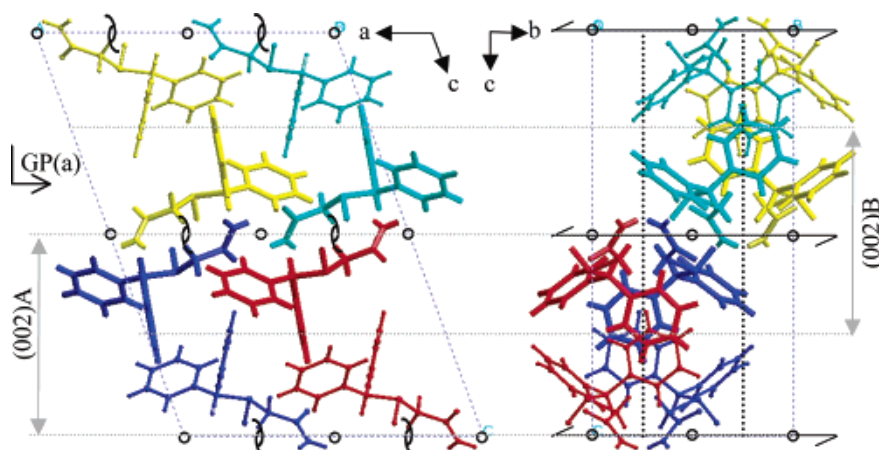
Aucune de ces théories n'arrive cependant à rendre compte de la variété des transformations de phase observées et à prédire les états finaux formés.

## II. Un exemple de transformations microstructurales complexes sous broyage haute énergie : le modafinil

Nous avons commencé à étudier récemment, en collaboration avec l'équipe de Gérard Coquerel (Université de Rouen), l'évolution structurale sous broyage du modafinil (figure 29), un stimulant utilisé dans le traitement de la narcolepsie et de l'hypersomnie. Ce composé illustre la complexité des transformations pouvant être induites par sollicitations mécaniques.



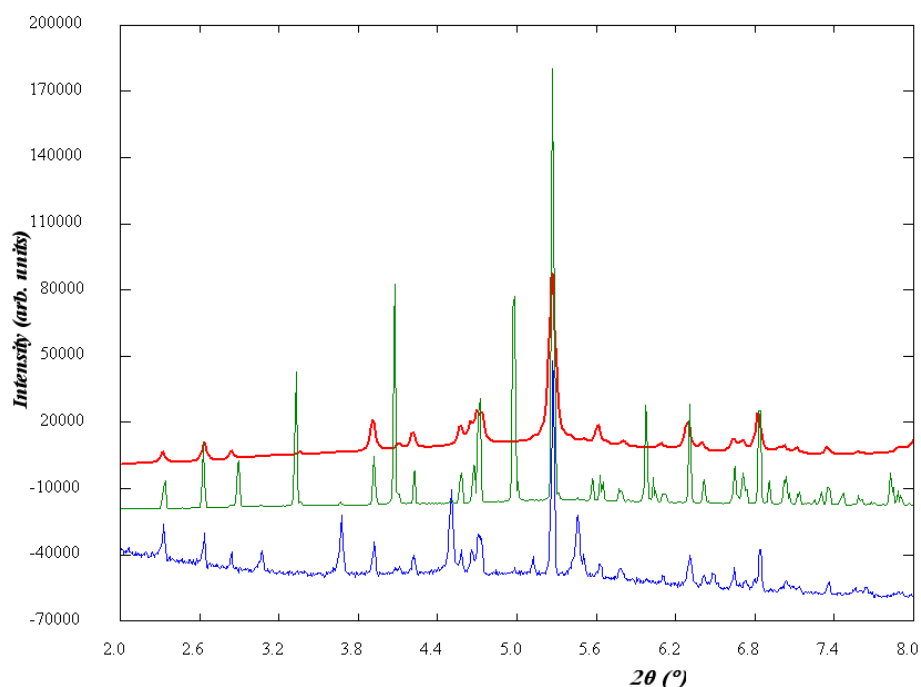
**Figure 29:** Formule développée du modafinil (2-(diphénylméthyl)sulfinyl)-N-acétamide)



**Figure 30.** Projection le long de l'axe b (à gauche) et de l'axe a (à droite) de la maille élémentaire de la forme I du modafinil (groupe d'espace  $P2_1/a$ ). L'unité asymétrique est représentée en bleu. Les autres molécules sont coloriées en fonction de l'opérateur de symétrie auquel elles sont associées (d'après<sup>24</sup>).

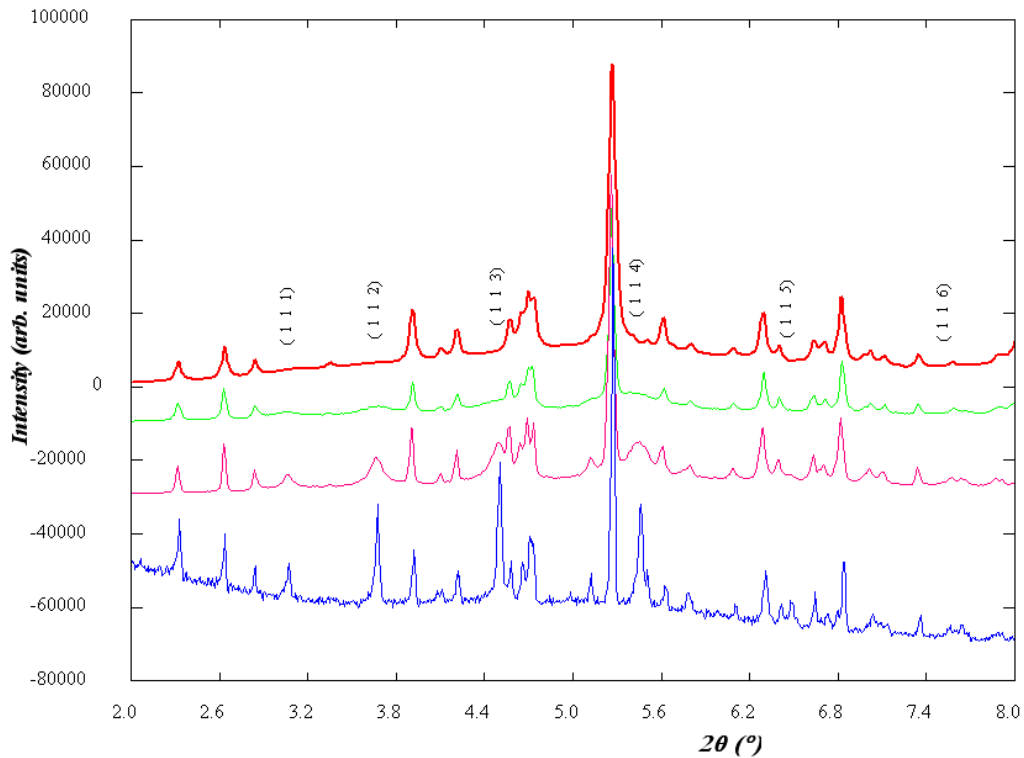


Le rac-modafinil est un composé racémique qui possède sept formes polymorphiques dont deux quasi-isoénergétiques : la forme I et la forme III<sup>101</sup>. Les structures de ces formes ont été résolues par diffraction des rayons X sur monocristal<sup>102</sup>. La forme I est la forme thermodynamiquement stable. La forme III résulte d'un empilement différent de la tranche moléculaire (002)<sub>A</sub> forme I le long de l'axe *a* (figure 30). Sans précaution, un mélange de ces deux formes est souvent obtenu : c'est un cas de polymorphisme concomitant. Dans des travaux récents, Linol et *al.* ont montré que sous broyage haute énergie, tous les polymorphes se transforment en une phase notée F<sub>I,III</sub><sup>103</sup>. Cette phase peut aussi être obtenue après relaxation d'une phase amorphe obtenue par spray-drying. Le diagramme de diffraction des rayons X de cette nouvelle phase ne montre plus que les pics de Bragg communs aux formes I et III (et une disparition de toutes les réflexions spécifiques à une de ces deux formes, figure 31). Grâce à des nouvelles données collectées récemment sur la ligne ID31 de l'ESRF, nous avons pu montrer que cette phase était affiliée au polymorphe de type III et correspondait à des degrés de désordre affectant les réflexions d'indice (*l*l) en fonction de la méthode de synthèse employée (figure 32). Un affinement de profil total avec contrainte de maille a permis d'extraire les tailles des domaines diffractant à partir de la modélisation de l'élargissement des raies de Bragg correspondantes (logiciel Fullprof<sup>37</sup>). Ces tailles diminuent pour atteindre 5 nm pour la forme F<sub>I,III</sub>. Dans ce cas, l'élargissement produit est tellement important qu'il aboutit à une disparition apparente des réflexions (*l*l) dans le diagramme de poudre. Pour autant, la nature des défauts expliquant de tels élargissements reste à déterminer et de manière générale, la microstructure de la forme obtenue sous broyage haute énergie reste à expliquer F<sub>I,III</sub>.



**Figure 31.** Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre de la forme III du modafinil (en bleu, données laboratoire), de la forme I (en vert) et de la phase F<sub>I,III</sub> (en rouge) obtenue sous broyage

haute énergie (données ID31, ESRF,  $\lambda = 0.399833 \text{ \AA}$ ). Seuls les pics de Bragg communs aux formes I et III sont présents dans la forme  $F_{I,III}$



**Figure 32.** Diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre obtenus sur la ligne ID31 de l'ESRF ( $\lambda = 0.399833 \text{ \AA}$ ) montrant l'affiliation entre la phase  $F_{I,III}$  (en rouge) et la forme III du modafinil (en bleu, données laboratoire). En rose et vert sont tracés deux états intermédiaires montrant différents degrés de désordre affectant les réflexions d'indice (111).

### III. Analyse de la fonction de distribution de paires (PDF) pour l'étude structurale et microstructurale de matériaux moléculaires partiellement ordonnés ou nanocristallisés

Comme on vient de le voir à travers l'exemple du modafinil, il reste encore beaucoup de travail à fournir pour comprendre le mécanisme de formation des solides organiques moléculaires produits sous broyage ou spray-drying. Je propose d'étendre la méthode de l'analyse de la fonction de distribution de paires (PDF), utilisée depuis longtemps pour étudier des liquides et des amorphes<sup>104</sup>, à ces composés partiellement ordonnés ou nanocristallisés. L'utilisation de la PDF devrait permettre une caractérisation plus fine des états amorphes formés et une identification de la nature des défauts induits, combinée avec les techniques d'affinement de type Rietveld déjà bien établies et d'éventuelles données de microscopie électronique en transmission si nécessaire (et si les composés résistent au faisceau d'électrons...)

## 1. Principe de la méthode

La caractéristique principale de la PDF est de fournir une représentation de la structure d'un composé à travers la distribution des distances interatomiques et ceci dans une grande gamme d'échelles allant de l'ordre local (quelques Å) à la structure à moyenne distance (plusieurs dizaines de nm)<sup>105</sup>. Elle va donc pouvoir être appliquée aux études des matériaux dans lesquels les structures diffèrent, soit à cause de la taille des domaines (nano-composés), soit à cause de défauts localisés (macles, lacunes...), soit à cause d'un désordre structural (statique et/ou dynamique)<sup>106</sup>, ce qui ne peut être pris en compte par les techniques cristallographiques classiques. En effet, cela donnera généralement lieu à un signal de diffusion diffuse localisé en dehors des pics de Bragg qui sont les seuls à être considérés dans les analyses cristallographiques. La PDF, qui résulte de la transformée de Fourier de l'ensemble du diagramme de diffraction, contient l'information sur ces effets et il va ensuite falloir l'interpréter et la modéliser. La suite de programmes DIFFUSE<sup>107</sup> qui permet de traiter et analyser les données PDF est basée sur le formalisme développé par Egami, Billinge et Proffen<sup>104,108</sup>.

La PDF peut être calculée ( $G_c(r)$ ) à partir d'un modèle structural selon la formule :

$$G_c(r) = \frac{1}{r} \sum_i \sum_j \left[ \frac{b_i b_j}{\langle b \rangle^2} \delta(r - r_{ij}) \right] - 4\pi r \rho_0 \quad (1)$$

dans laquelle la somme s'effectue sur l'ensemble des atomes contenus dans le modèle structural, séparés par une distance  $r_{ij}$ ,  $b_i$  est le pouvoir diffusant de l'atome  $i$  (sa longueur de fermi pour les neutrons, son facteur de forme pour les rayons X),  $\langle b \rangle$  le facteur de diffusion moyen de l'échantillon et  $\rho_0$  est la densité numérique du composé, i.e. le nombre d'atomes par unité de volume.

Expérimentalement, la PDF s'obtient à partir d'un diffractogramme de poudre de l'échantillon étudié, en effectuant la transformée de Fourier selon :

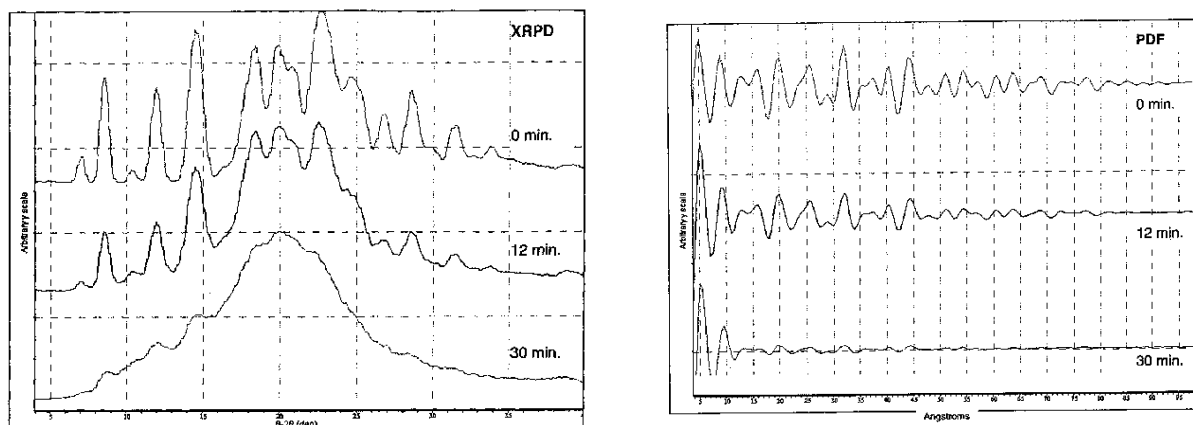
$$G(r) = 4\pi r [\rho(r) - \rho_0] = \frac{2}{\pi} \int_0^\infty Q [S(Q) - 1] \sin(Qr) dQ \quad (2)$$

où  $\rho(r)$  est la densité de paires microscopique et  $S(Q)$  est la fonction de diffusion totale, c'est-à-dire l'intensité diffusée normalisée. L'obtention de  $S(Q)$  à partir des données de diffraction nécessite d'effectuer tout d'abord un ensemble de corrections pour éliminer toutes les contributions incohérentes (Compton, diffusion incohérente des neutrons) et/ou inélastiques (fluorescence), le signal provenant de l'environnement (support d'échantillon, cryostat, diffusion de l'air, etc...), ainsi que les effets de l'absorption, de la diffusion multiple, etc... Le diffractogramme est ensuite normalisé par le terme  $\langle b \rangle^2$ . On obtient ainsi  $S(Q)$  puis la fonction  $Q.(S(Q)-1)$  et sa transformée de Fourier selon l'équation (2). Des logiciels permettant de calculer la PDF à partir d'un diagramme expérimental sont maintenant disponibles aussi bien pour les neutrons que pour les rayons X<sup>107</sup>. Deux grandes méthodes sont aujourd'hui

utilisées pour la modélisation de la PDF. La première repose sur les techniques de « Monte-Carlo inverse » qui consiste à minimiser l'écart entre la PDF observée et celle calculée à partir d'un modèle atomique supposé fournir une représentation statistique de l'ensemble de l'échantillon. Au sein de la « boîte » contenant ce modèle, des déplacements atomiques sont générés aléatoirement et pour chaque configuration une pseudo-énergie dépendant de l'accord entre PDF expérimentale et théorique est calculée. L'objectif du processus de Monte-Carlo est la minimisation de cette énergie, qui doit alors correspondre à une représentation statistique correcte du système. La deuxième méthode, dite « affinement de profil de la PDF », consiste à réaliser un affinement par moindres carrés de la PDF expérimentale, les paramètres de l'affinement étant les paramètres structuraux du modèle ainsi que les paramètres expérimentaux influençant la forme et l'intensité des pics. Les paramètres atomiques sont alors définis par un modèle structural cristallographique périodique (maille, groupe d'espace, coordonnées atomiques, facteurs de déplacements atomiques, taux d'occupation). Cette méthode correspond en quelque sorte à un affinement de Rietveld dans l'espace direct. Elle est bien adaptée aux systèmes proches d'un état cristallin, mais aucun des logiciels actuels n'est optimisé pour l'étude des composés moléculaires, nécessitant une description de la structure sous la forme de groupements d'atomes de géométrie définie (« blocs rigides »), limitant ainsi le nombre de degrés de liberté structuraux lors de la modélisation.

## **2. Applications de la méthode**

Jusqu'à présent, l'analyse PDF a été appliquée essentiellement à des problèmes structuraux concernant des composés inorganiques. L'intérêt en a été démontré notamment dans l'étude de composés nano-cristallisés, pour lesquels les méthodes cristallographiques classiques sont inefficaces, du fait de la très grande largeur des pics de Bragg et de la prépondérance du désordre à moyenne distance<sup>83,105,109</sup>. Les applications de la méthode PDF aux composés organiques ou d'intérêt pharmaceutique sont récentes mais restent jusqu'ici très limitées et essentiellement qualitatives<sup>110,111</sup>. La PDF offre ainsi une manière très efficace de comparer l'évolution des composés organiques moléculaires sous broyage, ce qui est souvent plus difficile à réaliser d'après un diagramme de diffraction des rayons X (figure 33). Le suivi de cette évolution peut constituer une première étape pour comprendre le mécanisme de formation des phases produites sous sollicitations mécaniques. La PDF est aussi souvent mise en œuvre pour essayer de prédire la stabilité d'un polymorphe dont le diagramme de diffraction de rayons X est comparable à celui d'un « amorphe ». En effet, cette phase amorphe peut garder un arrangement local (on parle de « mémoire » de la phase cristallisée initiale), et risque de relaxer vers la phase cristal plus stable, dont l'activité thérapeutique peut être moins efficace, voire nulle.



**Figure 33.** Diagrammes de poudre de diffraction des rayons X et PDF associées : suivi des changements structuraux d'un composé pharmaceutique après cryo-broyage à froid (d'après<sup>110</sup>)

La caractérisation structurale des composés organiques à partir de leur PDF est encore loin d'être une méthode de routine, en particulier lorsque des résultats quantitatifs sont recherchés. Mais dès lors que la méthode PDF est bien établie théoriquement et qu'on dispose des outils expérimentaux et de modélisation, elle peut apporter des résultats de premier intérêt dans l'étude de ces matériaux complexes. Pour toutes ces applications, la méthode PDF peut fournir des renseignements importants sur la structure des composés à l'échelle locale (souvent la seule significative), en complément des méthodes plus classiques de cristallographie, analyse thermique, spectroscopie et microscopie électronique.

### 3. Développements expérimentaux et logiciels

Actuellement, les mesures de diagrammes de poudres pour l'analyse PDF sont essentiellement obtenus auprès des grands instruments (sources neutrons pulsées et synchrotrons), qui permettent à la fois d'atteindre des valeurs de  $Q$  maximum élevées, et d'avoir des statistiques de comptage suffisantes, notamment à hauts  $Q$ , pour obtenir des PDF véritablement exploitables. Des travaux menés dans l'équipe par Pierre Bordet<sup>105</sup> ont montré que des composés relativement simples pouvaient être étudiés à partir de données mesurées sur un diffractomètre de laboratoire commercial équipé d'un détecteur linéaire et travaillant à la longueur d'onde  $\text{MoK}\alpha$  ( $0,71 \text{ \AA}$ ,  $Q_{\text{max}}=17 \text{ \AA}^{-1}$ ). Lorsque des résultats quantitatifs sont recherchés, en particulier pour des matériaux plus complexes comme les molécules pharmaceutiques, ou des composés partiellement cristallisés ou de tailles de cristallites plus importantes, il est nécessaire d'atteindre des valeurs plus élevées de  $Q_{\text{max}}$ . Malheureusement, les multi-détecteurs rapides actuellement disponibles sur les diffractomètres de poudres de laboratoire sont très peu sensibles aux longueurs d'ondes plus courtes (sensibilité  $<10\%$  pour la radiation  $\text{AgK}\alpha$  :  $\lambda = 0,56 \text{ \AA}$ ,  $Q_{\text{max}}=22 \text{ \AA}^{-1}$ ). Pour cela, nous proposons d'utiliser un générateur microsource  $\text{AgK}\alpha$  sur un diffractomètre équipé d'une camera CCD de haute sensibilité et résolution et présentant une bien meilleure efficacité à ces hautes énergies. Les premiers tests (réalisés avec un générateur classique) démontrent l'intérêt de ce montage pour l'obtention en quelques heures de diagrammes de diffraction permettant des analyses de la

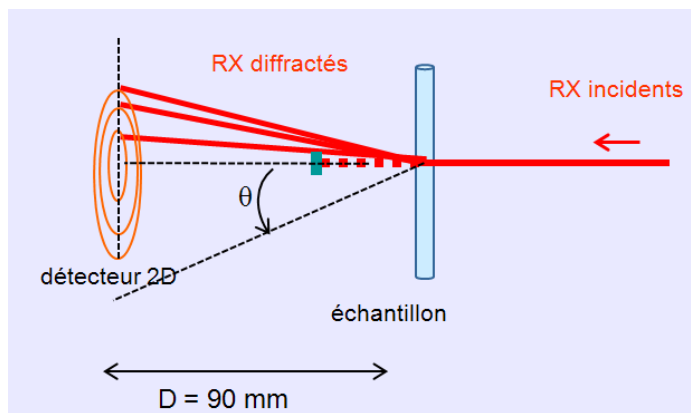
PDF de bonne qualité (figure 34). Les premiers essais viennent d'être réalisés avec une microsource  $AgK\alpha$  *Incoatec I $\mu$ S*, installée récemment sur le diffractomètre KappaApexII du laboratoire et délivrant un faisceau de diamètre  $\sim 100\mu m$  avec une brillance comparable à celle des anodes tournantes (financement CPER). Les résultats préliminaires sont extrêmement prometteurs. A l'aide de cet équipement, nous voulons démontrer que des mesures PDF de haute qualité sont tout à fait réalisables sur des instruments commerciaux de laboratoire. Nous voulons également rendre convivial l'aspect collecte et prétraitement des données et optimiser l'obtention de la PDF. Nous disposerons ainsi d'un instrument utilisable quotidiennement par les chimistes qui préparent des nanomatériaux et les cristallographes qui les étudient. Ceci devrait également permettre de généraliser l'accès à la méthode, limitant la demande auprès des grands instruments aux cas où les très hautes énergies et les très hauts flux sont véritablement nécessaires. D'autre part, nous pensons que dans bien des cas, un tel appareillage de laboratoire est suffisant pour le cas spécifique des matériaux organiques et moléculaires. En effet, ceux-ci ont en général un pouvoir diffractant faible car ils sont constitués d'atomes légers, et présentent un taux de désordre relativement élevé. Dans ces conditions, il n'est pas nécessaire de réaliser des mesures à très hauts  $Q_{max}$  nécessitant l'accès au synchrotron et des mesures à la longueur d'onde  $AgK\alpha$  ( $Q_{max} \sim 22 \text{ \AA}^{-1}$ ) doivent s'avérer suffisantes dans la plupart des cas. De plus, les premières distances interatomiques, qui sont souvent celles qui sont perturbées par les problèmes de coupure dans les mesures de PDF, sont relativement moins importantes pour ce type de composés, puisqu'elles proviennent de liaisons intramoléculaires généralement connues à partir d'études chimiques et spectroscopiques.

Une limitation importante de l'applicabilité de l'analyse PDF aux composés moléculaires est d'ordre logiciel. Jusqu'ici, les programmes d'analyse ont été développés autour d'applications pour des composés inorganiques de structures relativement simples, comportant peu de paramètres structuraux. Les structures y sont donc décrites en termes d'atomes individuels. En cristallographie des composés moléculaires, on a compris depuis longtemps qu'il était plus efficace de décrire les structures en termes de sous-blocs moléculaires rigides, ce qui limite considérablement le nombre de paramètres libres du système. Pour pouvoir utiliser au mieux l'analyse PDF sur ces composés, il faudra utiliser les mêmes concepts, et nous proposons donc d'introduire le calcul et l'affinement de la PDF dans les logiciels cristallographiques incluant déjà la description des structures par blocs rigides. Il s'agira notamment des programmes FOX<sup>45</sup> et Fullprof<sup>37</sup>, pour lesquels nous pourrions travailler en collaboration avec leurs auteurs. Ce développement constitue un des enjeux majeurs de ce projet permettant d'ouvrir l'analyse PDF quantitative à la communauté des matériaux moléculaires et pharmaceutiques.

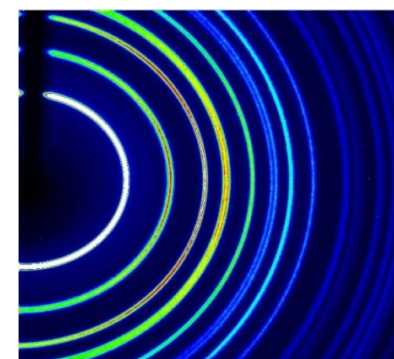
#### **4. Résultats attendus**

L'analyse PDF devrait apporter des résultats décisifs dans le domaine des matériaux pharmaceutiques formulés sous forme de poudres nanocristallines ou d'« amorphes » d'une

part et dans celui des nano-objets auto-assemblés d'autre part. À terme, notre but est d'arriver à obtenir des données PDF de qualité suffisante en laboratoire pour tendre vers la détermination structurale *ab initio* de composés organiques, même si ceux-ci ne sont organisés qu'à l'échelle de quelques nanomètres. Nous espérons que les retombées seront importantes, notamment dans le domaine de la pharmacie, où l'utilisation de matériaux sous forme nano-cristallisée ou de gel est en rapide développement du fait de leurs meilleures propriétés d'absorption et de biodisponibilité. La meilleure connaissance de la structure de ces matériaux est un passage obligé pour la recherche pharmaceutique et le développement de cette méthode innovante permettra d'améliorer grandement l'efficacité des études dans ce domaine. De plus, en faisant la démonstration que cette technique est accessible à des instruments de laboratoire, nous en favoriserons la diffusion et en multiplierons les retombées. Plus généralement, ce projet devrait contribuer à mieux comprendre les transformations de phase ou « amorphisations » induites mécaniquement dans les matériaux organiques et à terme, pouvoir les prédire. Les outils qui seront développés dans ce travail, à la fois en instrumentation et en méthodologie, permettront d'accéder à la structure locale des matériaux. En combinant cette approche avec celles déjà bien établies pour accéder à la structure moyenne des matériaux présentant des structures ordonnées à longue distance, nous accéderons à une description structurale multi-échelle d'un matériau, quelque soit son état d'organisation.

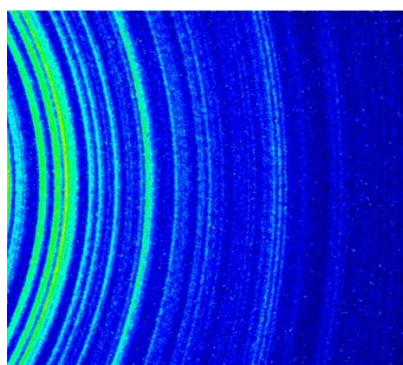


$\theta = 0^\circ$

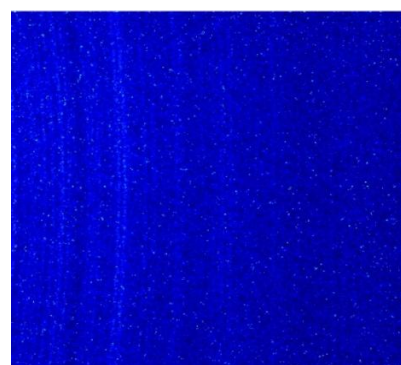


$\theta = 9^\circ$

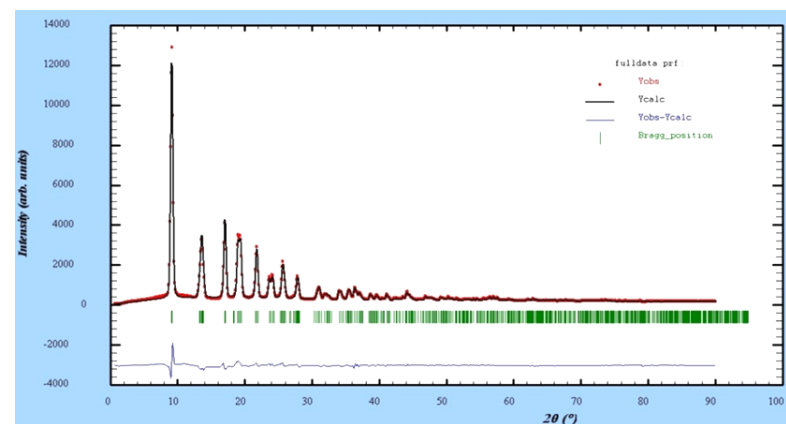
$t_{\text{acquisition}} = 2000\text{s / image}$



$\theta = 25^\circ$



$\theta = 41^\circ$



**Figure 34.** Tests d'enregistrements de données pour analyse PDF avec un diffractomètre de laboratoire (KappaApex II, Bruker, AXS, caméra CCD haute sensibilité et résolution) sur un échantillon « modèle » d'anatase ( $\text{TiO}_2$ ). L'échantillon poudre est introduit dans un capillaire en verre et la caméra est tournée progressivement par rapport au centre du goniomètre pour enregistrer les images de diffraction aux grands angles. Les anneaux de diffraction sont ensuite intégrés pour revenir à un diagramme 1D, qui peut être modélisé par affinement de profil de type Rietveld<sup>19</sup>.





## B. Etude structurale de complexes organiques/inorganiques formés par interactions lipides/cations métalliques

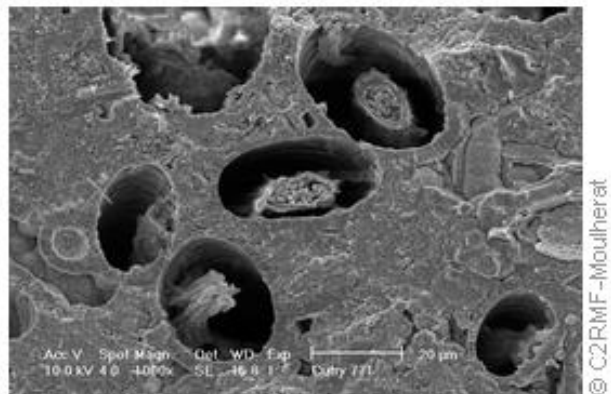
### I. Contexte et état de l'art

L'autre classe de matériaux complexes dont l'analyse structurale est encore problématique se situe dans le domaine des matériaux du patrimoine même si, comme on le verra, de fortes résonances avec certains matériaux modernes peuvent être trouvées. Il s'agit des complexes organique/inorganique formés par interactions lipides/cations métalliques. Dans le domaine de l'art et de l'archéologique, la formation de sels de cations métalliques par interaction entre un composant organique (acides carboxyliques à longue chaîne carbonée provenant de fibre végétale ou animale, huile, graisse...) et un matériau inorganique (objets métalliques, pigment minéral...) a été mise en évidence à travers plusieurs exemples :

1. La minéralisation de fibres d'origine végétale (coton) ou animale (laine) constitue l'un des rares cas de préservation des tissus et textiles anciens (figures 35 et 36, <sup>112,113</sup>). Pour cela, la fibre doit se trouver en contact étroit avec un objet métallique (cuivre, bronze, argent...) susceptible de se corroder rapidement. L'oxydation du métal s'accompagne d'une diffusion de cations métalliques au sein de la fibre. Dans le cas d'objets en cuivre, il a été mis en évidence la formation de sels de cuivre (atacamite, paratacamite) qui « remplacent » la matière organique première et préservent ainsi la morphologie de la fibre<sup>114</sup>. Il semble cependant qu'une quantité non négligeable de matière organique subsiste, par l'interaction des cations métalliques avec les lipides présents.



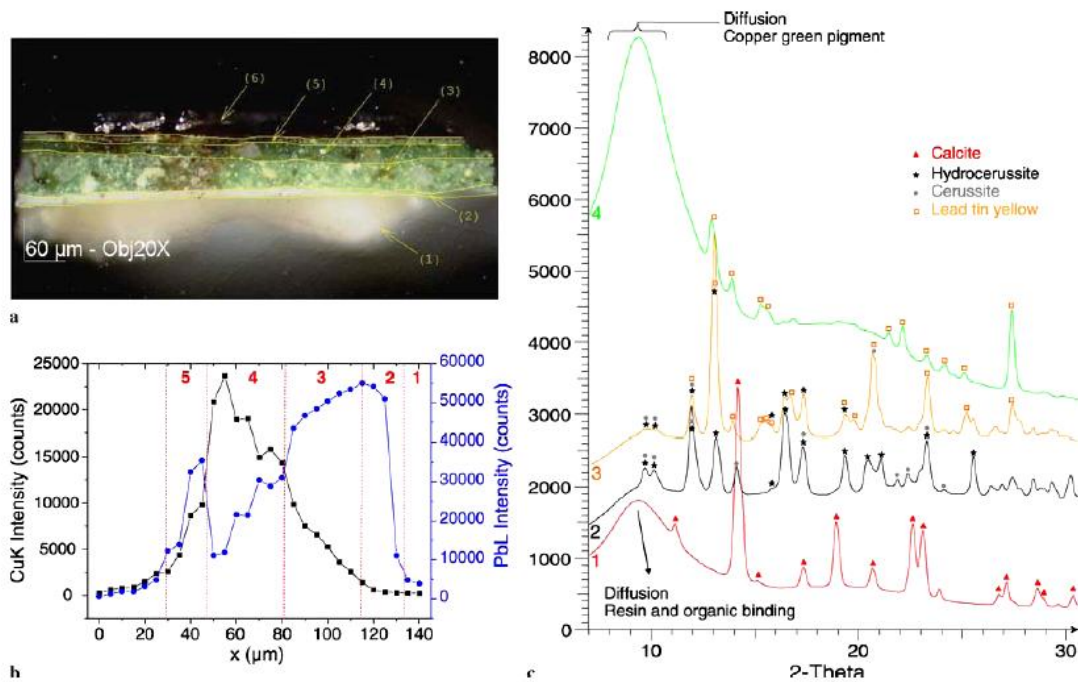
**Figure 35.** Exemples d'objets présentant des traces textiles (d'après<sup>112</sup>)



**Figure 36.** Image MEB de poils d'animal partiellement minéralisés (Cutry, Meurthe-et-Moselle, V<sup>e</sup> siècle ap. J.-C.) (d'après<sup>113</sup>)

2. En peinture à l'huile, des savons métalliques ont été identifiés à chaque fois que des études de caractérisation poussées ont été menées sur les œuvres, ce qui laisse à penser que ces composés hybrides pourraient correspondre à une forme de pigments plus répandue qu'on ne croit. Si les savons de plomb sont les plus fréquents, identifiés par exemple dans les plus anciennes peintures à l'huile connues (peintures bouddhiques de Bamiya, Afghanistan, datées du milieu du VII<sup>ème</sup> siècle après J.-C.<sup>82</sup>), des savons de cuivre ont également été identifiés dans les peintures de Grünewald (figure 37,<sup>38</sup>) ou de zinc chez Picasso<sup>115</sup>. Ces savons pourraient avoir été recherchés pour moduler les propriétés plastiques de l'huile, qui devient une pâte épaisse et ductile avec l'ajout de litharge par exemple (oxyde de plomb PbO, de couleur jaune), qui joue également un rôle siccatif, permettant d'accélérer le séchage de l'huile<sup>116,117,118</sup>. Ces savons ont cependant souvent une image négative, en particulier chez les conservateurs et restaurateurs parce qu'ils sont généralement synonymes de dégradation de l'œuvre. En effet, le cas principal dans lequel sont identifiés les savons de plomb en peinture est celui dit du « lithargeage » qui se traduit par l'apparition à la surface de la peinture de protubérances, petits amas blancs ou orange (d'une taille variant de quelques microns à une taille millimétrique) pouvant percer la couche picturale sous forme de cratères (figure 38,<sup>117</sup>). Dans le cas des savons de cuivre, un changement de coloration peut aussi être observé, soit avec l'apparition de composés de couleur verte ou par un brunissement du pigment au cuivre initialement utilisé comme le vert-de-gris<sup>81</sup>.

3. La fraction organique de certains cosmétiques égyptiens datés de plusieurs milliers d'années a également révélé la présence de savons de cations métalliques (principalement le palmitate et le stéarate de plomb qui comprennent respectivement 16 et 18 atomes dans leur chaîne carbonée<sup>7,118</sup>). L'origine de ces savons est difficile à déterminer : ils sont soit issus de la lente réaction entre les triglycérides du liant organique et les composants minéraux, soit d'une préparation intentionnelle des anciens Egyptiens pour obtenir des emplâtres, plus adaptés à une application sur la peau. Des reconstitutions à partir de recettes anciennes ont mis en évidence le rôle joué par la température, la nature des sels de plomb, et l'hydratation du milieu lors du processus de saponification conduisant à la formation des savons de plomb<sup>119</sup>.



**Figure 37.** Analyses par microdiffraction et microfluorescence des rayons X- synchrotron d'une coupe de peinture prélevée sur le retable d'Issenheim (M. Grünewald, 1512-1516, voir page 18) (a) Observation au microscope optique de la section transversale de l'échantillon enrobé dans la résine ; (b) Analyse par microfluorescence d'une ligne au travers de la stratigraphie de l'échantillon depuis la surface jusqu'à la couche la plus profonde. L'intensité des raies Cu K et Pb L est représentée en fonction de la position dans la coupe. Les limites virtuelles des couches sont représentées par des traits ; (c) Diagrammes de microdiffraction synchrotron sur poudre correspondant à 4 points d'analyse dans chacune des couches 1, 2, 3, 4. Couche 1 : couche de préparation à base de carbonate de calcium ; couche 2 : couche d'impression composée de carbonates de plomb (hydrocérusite et cérusite) ; couche 3, 4, 5 : pigments verts au cuivre « amorphes », jaune de plomb et d'étain et carbonates de plomb ; couche 6 : composé organique, vernis (d'après <sup>38</sup>).

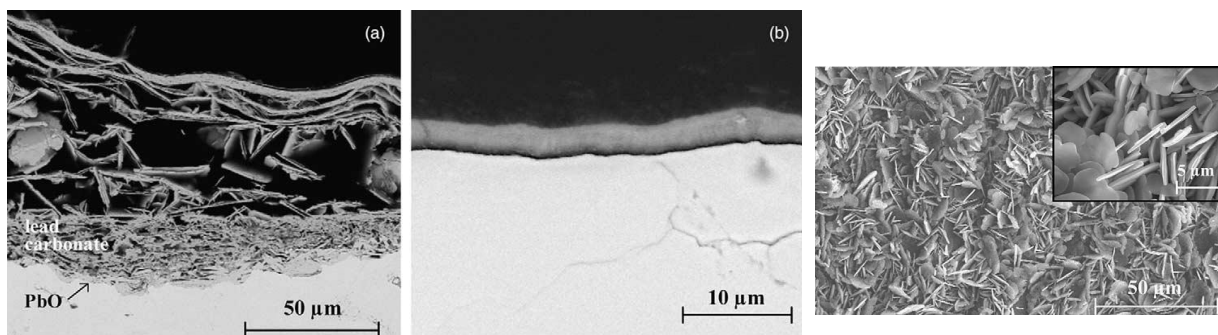


**Figure 38.** Exemples de protubérances formées par le « lithargeage » sur un tableau daté de 1610 (portrait anonyme, Musée du Chatillonnais, d'après <sup>198</sup>).

Ces savons métalliques sont également trouvés dans un contexte actuel, puisqu'ils sont utilisés en tant qu'inhibiteurs de corrosion de surfaces métalliques<sup>120-126</sup>. La croissance d'un film cristallisé sur la surface métallique est recherchée en vue de passiver cette dernière, qui devient hydrophobe et stable (figure 39). Un des procédés les plus efficaces et les moins toxiques consiste à induire la précipitation de ces carboxylates métalliques à l'aide de solutions d'acides carboxyliques de sodium saturés  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-2}\text{COO}^-\text{Na}^+$ <sup>121,122</sup>. L'homogénéité du film, et par là même l'efficacité de la protection, semble en particulier dépendre :

- 1) De la taille (et/ou de la morphologie) des cristaux formés<sup>123</sup> ; la formation de gros cristaux d'heptanoate de cuivre (plusieurs dizaines de mm en quelques jours) ne permet pas une couverture homogène de la surface à protéger, contrairement à un film nanométrique.
- 2) De la longueur de la chaîne carbonée de l'acide carboxylique<sup>124</sup> (responsable de l'hydrophobicité) ; bien que l'arrangement cristallin à longue distance soit assez similaire dans les deux structures, le décanoate de magnésium (nombre de carbones nC=10) présente ainsi de meilleures propriétés d'inhibition que l'heptanoate de magnésium (nC=7). En ce qui concerne la protection de surfaces de cuivre, de bonnes performances sont obtenues après croissance dans un cas, d'un film de dimensions nanométriques d'heptanoate de cuivre (nC=7), mais également d'un film de dimensions micrométriques de décanoate de cuivre (nC=10).
- 3) Du cation métallique impliqué<sup>125</sup> ; l'épaisseur du film formé assurant une protection efficace (pour une longueur de chaîne fixe nC=10) varie suivant que l'on travaille sur une surface de plomb (micrométrique), de cuivre (micrométrique) ou de fer (nanométrique).

La compréhension des relations existant entre épaisseur du film, nature du cation métallique, longueur de la chaîne carbonée et propriété inhibitrice, nécessite une caractérisation fine de l'organisation à courte et à longue distance des savons de cations métalliques. La cristallinité du film formé, sa direction de croissance en fonction de l'orientation du substrat, son homogénéité structurale en fonction de son épaisseur, sont autant d'éléments à prendre en compte et à maîtriser pour l'utilisation des savons de cations métalliques en tant qu'inhibiteurs.



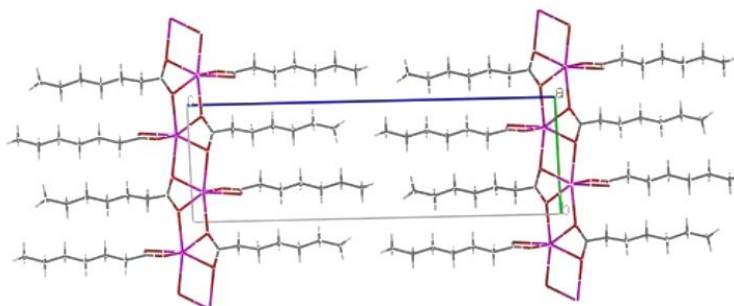
**Figure 39.** Images MEB de sections transverses de coupons de plomb après 3 semaines en environnement humide en enceinte climatique (a) plomb non traité (b) traité par une solution de décanoate de sodium,  $\text{NaC}_{10}$   $0,05 \text{ mol.l}^{-1}$  pendant 24h. A droite, surface du coupon après traitement, qui atteste de la formation de cristaux (d'après <sup>125</sup>)

## II. Matériaux concernés et enjeux

Dans tous ces exemples, que ce soit dans un contexte ancien ou moderne, la formation de savons de cations métalliques est à l'origine d'une modification des propriétés intrinsèques du matériau et une évolution de ces caractéristiques structurales. Dans le cas des inhibiteurs de corrosion, la structure de carboxylates de métaux (Cu, Zn, Pb, Mg, Fe) cristallisés (avec  $6 \leq nC \leq 12$ ) a précédemment été déterminée à partir de données de diffraction des rayons X sur monocristal <sup>122,124,126,127</sup> et sur poudre <sup>124</sup>. Ces composés organo-métalliques à longue chaîne carbonée s'ordonnent généralement suivant une structure en couches (figure 40).

Dans ce projet, je propose dans un premier temps de mener une étude cristallographique plus systématique sur les carboxylates de fer afin de déterminer s'il existe une corrélation entre la longueur de la chaîne aliphatique et le type de structure cristalline. Cela pourra permettre de relier propriétés structurales et inhibitrices, et de mieux comprendre le mécanisme de passivation. Cette étude se fera en collaboration avec François Mirambet (C2RMF) et Solenn Reguer (SOLEIL) qui se sont déjà intéressés à l'environnement local du fer dans de tels composés <sup>122</sup>. Dans un deuxième temps, mon objectif est d'étendre ces études structurales aux cas d'acides carboxyliques de cuivre et de plomb à chaîne carbonée plus longue ( $14 \leq nC \leq 18$ ), en accord avec les identifications faites dans les cosmétiques anciens ou en peinture. Dans les deux cas, des savons de cations métalliques "modèles" seront synthétisés en collaboration avec les chimistes de l'équipe SPM-CE et les personnes impliquées dans les différents projets. Ces synthèses se feront soit en reproduisant des recettes anciennes décrivant la préparation de médiums au plomb (ou « huiles cuites ») pour la peinture <sup>116,117</sup>, soit suivant les protocoles modernes publiés dans la littérature, voire *in situ* dans le cas des carboxylates métalliques pour lesquels des cellules électrochimiques spécifiques sont développées <sup>122</sup>. Les structures cristallographiques de ces échantillons seront étudiées à partir de données de diffraction sur poudre et permettront de comprendre les différents paramètres influant sur l'organisation supramoléculaire et la cristallinité de ces hybrides. Ces complexes organique/inorganique peuvent être très mal cristallisés et il faudra

que les méthodes de détermination structurale s'adaptent à ce caractère partiellement ordonné, voire « amorphe » (voir paragraphe suivant). En parallèle, des échantillons archéologiques seront analysés pour identifier les formes qui se sont conservées et aider à la compréhension de leur stabilité ou de leur transformation à long terme. La résolution de la structure de sels de plomb et de cuivre d'acides gras identifiés dans des échantillons anciens et l'étude de leur polymorphisme devraient permettre de comprendre les raisons de cette préservation et de remonter aux mécanismes de polymérisation des lipides au contact d'un cation métallique. D'une manière générale, les études de composés archéologiques offrent l'opportunité d'accéder à un état final, après transformation et conservation parfois pendant plusieurs millénaires. Une meilleure connaissance de l'organisation supramoléculaire de ces composés apparaît comme indispensable pour comprendre la possible évolution de tels hybrides dans le temps. Cette étude structurale pourra également être étendue à d'autres matériaux hybrides identifiés en contexte archéologique et qui se forment dès que phases organique et minérale sont mélangées et/ou ont interagi au cours du temps : patines rituelles dans l'art africain<sup>128</sup>, pigments laqués<sup>129</sup>,...



**Figure 40.** Structure en couches de l'heptanoate de plomb  $[Pb(C_7H_{13}O_2)_2]$  (d'après <sup>127</sup>)

### III. Méthodologie adaptée aux complexes organiques/inorganiques : approche multi-modale, multi-échelle et imagerie

L'étude structurale des complexes organique/inorganique formés par interactions lipides/cations métalliques combine un grand nombre de difficultés parmi lesquelles leur caractère fortement hétérogène qui se traduit par la présence de phases majeures et mineures de nature, de granulométrie et de cristallinité pouvant être très différentes. De plus, il est préférable que ces matériaux soient étudiés dans leur situation de fonctionnalité et des méthodes destructives, basées par exemple sur l'extraction de la fraction organique d'un fragment de peinture ou d'un reste cosmétique doivent donc être exclues. C'est aussi vrai pour une surface métallique traitée par un inhibiteur de corrosion qui se présente comme une stratigraphie multicouches avec les mêmes exigences de caractérisation qu'une coupe de peinture (voir figures 11 et 39). Pour étudier de tels matériaux, il faut donc mettre en œuvre

une approche adaptée, à la fois multi-modale et multi-échelle. Une manière pertinente de rendre compte de l'hétérogénéité de ces matériaux peut être l'utilisation déjà mentionnée de micro/sub-millimétriques faisceaux (voir Première partie A.II.) qui présentent l'avantage de pouvoir ensuite livrer des images 2D, voire maintenant 3D, de la distribution de présence des différentes phases au sein de l'échantillon.

## **1. Approche multi-modale et multi-échelle**

Les échantillons archéologiques obligent souvent, de par leur complexité, à mettre en œuvre des techniques d'analyse combinées, à la fois multi-modale et multi-échelle. Différents travaux récents, déjà cités en partie dans ce manuscrit, illustrent très bien cet aspect <sup>38,40,82,122,128,130</sup>.

Les savons de cations métalliques se présentant sous forme polycristalline, je propose de traiter l'hétérogénéité de cristallinité en combinant l'information moyenne extraite des pics de Bragg d'un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (DRX) et l'information plus locale déduite de l'analyse de la fonction de distribution de paires (PDF). L'analyse PDF et son utilisation dans le cas de composés « amorphes » ont été détaillées précédemment (voir Deuxième partie, A. III.). Le but est de finalement accéder à une description structurale multi-échelle d'un matériau, quel que soit son état d'organisation.

Le caractère « hybride » de ces composés sera abordé en combinant des techniques sensibles respectivement aux parties organique et inorganique<sup>40,82</sup>. L'utilisation combinée de techniques structurales (DRX, PDF), de spectroscopies d'absorption X (EXAFS, XANES) et de spectroscopies optiques (réflectance, fluorescence) et vibrationnelles (IR, Raman) pourra ainsi apporter des informations complémentaires sur la conformation de la chaîne carbonée du savon de cation métallique ou sur les possibles interactions intervenant entre les différents constituants. La possibilité de réaliser des mesures de spectroscopie X au seuil des cations métalliques impliqués dans la formation des savons de cation métallique donnera également une information importante sur l'environnement local de ces cations<sup>122</sup>. La connaissance et l'introduction de ces informations dans le modèle structural initial, en permettant de contraindre certains paramètres, peut contribuer de façon significative à la convergence et à la validité de la structure finale.

L'hétérogénéité de la taille des grains constituant les échantillons (qui peut varier de quelques nm à quelques centaines de microns) ou l'épaisseur des couches constituant sa stratigraphie impliquent enfin une adaptation de la taille de la sonde en fonction de l'information recherchée. Que ce soit en diffraction des rayons X, en spectroscopie IR ou optique, un faisceau large donnera dans la plupart des cas une composition moyenne globale, à la différence d'un microfaisceau qui permettra de localiser l'analyse à un point donné. Un aller-retour entre micro- et macro- faisceau est d'ailleurs souvent nécessaire pour obtenir à la fois une information quantitative représentative de l'échantillon et une discrimination des résultats par couche ou grain. Les derniers développements instrumentaux sur synchrotron, qui rendent possibles la modulation à la fois de l'énergie du faisceau et de sa taille par rapport à la granulométrie de l'échantillon permettent d'envisager l'étude structurale de tout



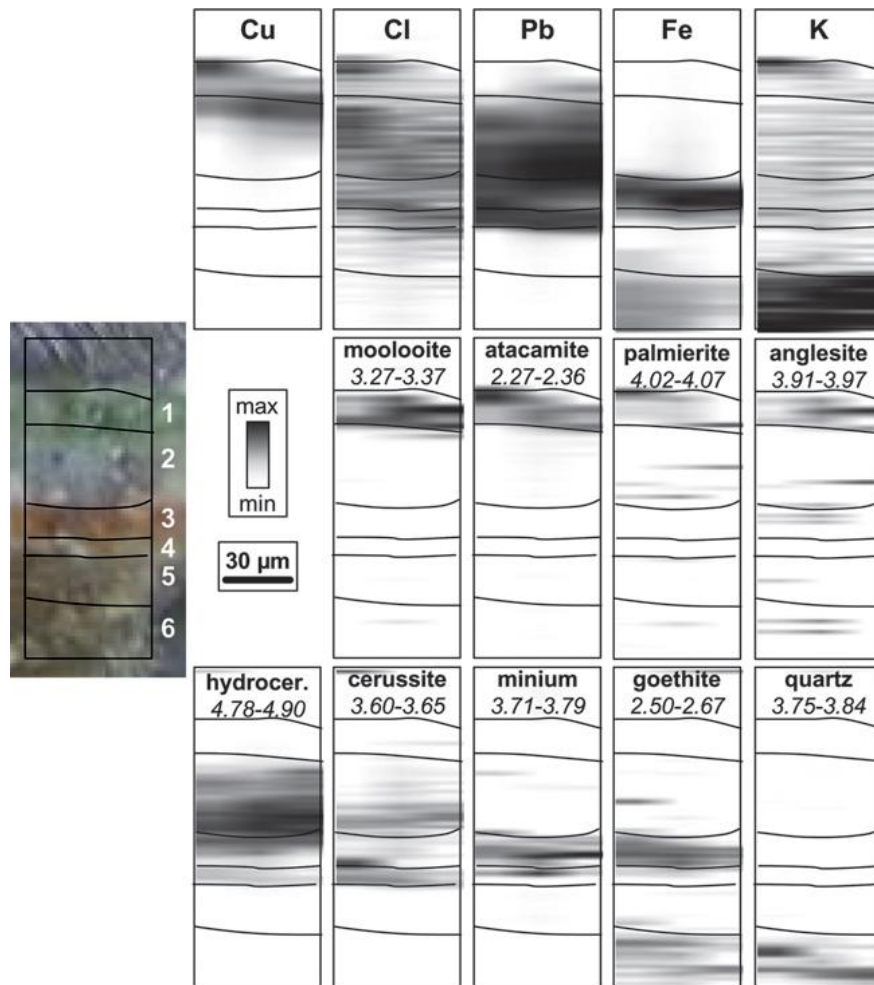
échantillon, en faisant disparaître la frontière entre « monocristal » et « poudre ». Ainsi une expérience de diffraction des rayons X peut être menée en faisceau polychromatique (blanc) ou monochromatique dans une configuration « poudre » (taille du faisceau supérieure à celle des grains) ou « monocristal » (diffraction Laue avec taille du faisceau de l'ordre de grandeur de celle des grains<sup>131</sup>).

Si j'ai seulement parlé, dans ce paragraphe, de la combinaison de techniques d'analyse et de stratégies de collecte des données, cette méthodologie pourra également s'appuyer sur des calculs de modélisation *ab-initio* pour prédire la conformation moléculaire des savons de plomb et les polymorphes les plus stables. Une collaboration avec Ross Brown et Patrice Bordat (IPREM, Pau) a déjà montré, dans le cas des études du Bleu Maya l'intérêt de croiser résultats expérimentaux et calculs de dynamique moléculaire (voir Première partie A.I.2.b.) et il est certain que nous continuerons dans cette voie.

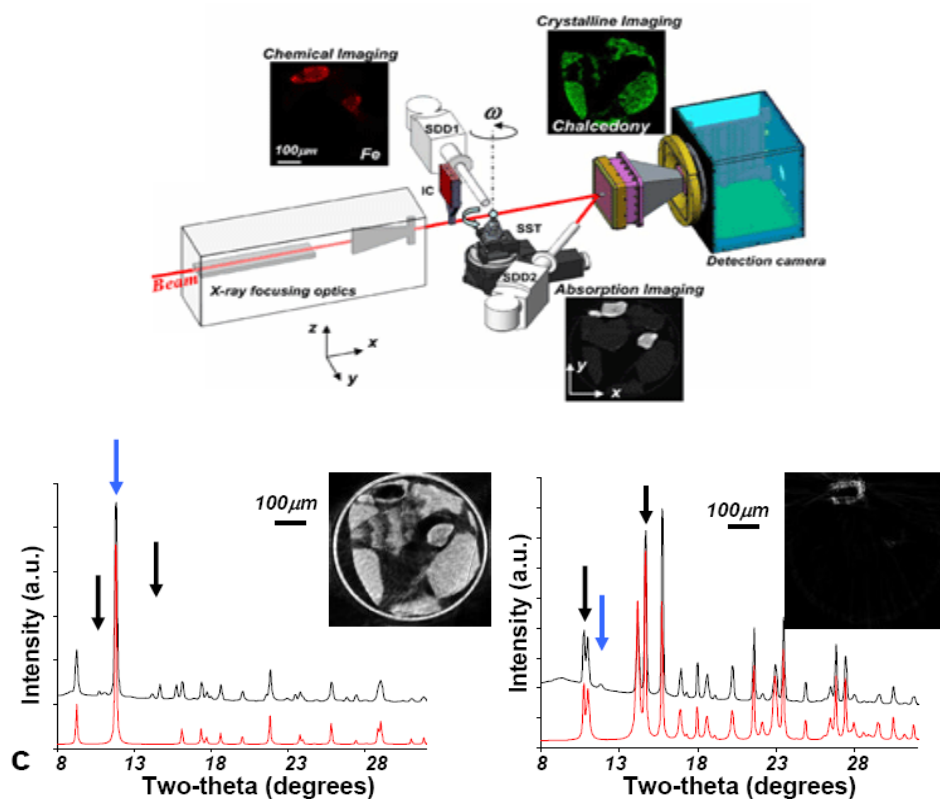
## **2. Imagerie : vers des cartographies structurales 3D**

Dès que l'accès à de petits faisceaux (micro- ou sub-millimétriques) est possible, un balayage par ce faisceau de la surface d'un échantillon ou d'un plan transverse à cette surface peut être effectué pour rendre compte de l'hétérogénéité de l'échantillon. Différentes cartes peuvent alors être tracées, en fonction de la nature du rayonnement (ions, électrons, rayons X, infra-rouge...) et du dispositif expérimental choisis. Des exemples de cartographies ainsi obtenues ont déjà été présentés dans ce manuscrit (figures 1, 11, 13, 15, 17). La combinaison de différentes techniques d'analyse est dans ce cas encore une fois très intéressante car elle permet d'établir des cartographies complémentaires d'un échantillon donné, pour accéder à une description complète de son hétérogénéité. Afin de caractériser la composition et l'éventuelle dégradation de peintures, la combinaison micro-diffraction/fluorescence des rayons X est ainsi très souvent utilisée pour corréler données chimiques et structurales<sup>(82,132)</sup>, figure 41). Si l'imagerie 2D d'un échantillon hétérogène est donc maintenant relativement bien établie, ce n'est pas le cas de l'imagerie 3D, qui est encore loin d'être routinière, en particulier lorsque des informations structurales sont recherchées. Les techniques permettant d'accéder à des images tridimensionnelles de la structure et microstructure d'un échantillon hétérogène se développent essentiellement sur synchrotron : on peut citer le « microscope à diffraction des rayons X en 3 dimensions » (3D-XRD) développé sur la ligne ID11 de l'ESRF<sup>133</sup> qui exige *a priori* la connaissance des phases étudiées et une bonne cristallinité de l'échantillon, ou la microtomographie en diffraction des rayons X, initiée par Jean-Louis Hodeau, en collaboration avec des chercheurs de l'ESRF et du C2RMF<sup>5</sup>. Cette dernière consiste à allier expériences de diffraction des rayons X à la technique d'enregistrement tomographique. Elle n'exige aucune connaissance *a priori* des phases mises en jeu, peut analyser des phases amorphes, mais montre ses limites pour les phases très bien cristallisées. Elle a récemment montré sa capacité à livrer des cartographies structurales 3D d'échantillons hétérogènes, dont des coupes de peintures<sup>6</sup>. Cette méthode de « diffraction tomographie » repose sur le traitement informatique d'un grand nombre de mesures effectuées en éclairant l'échantillon par un microfaisceau de rayons X sous de multiples angles (figure 42). Les

données ainsi obtenues sont dans un premier temps combinées pour imager directement et de façon sélective la répartition spatiale de chaque phase (cristallisée ou amorphe) au cœur du matériau. Ensuite, une fois les domaines élémentaires déterminés, une analyse inverse permet d'extraire les diagrammes diffractés ou diffusés pour chaque phase. Elle permet ainsi une analyse structurale sélective et non-destructive avec une sensibilité supérieure à 0,1% massique. Elle peut être réalisée en parallèle avec une tomographie par absorption ou par fluorescence, conduisant ainsi à une analyse multi-modale non-destructive. Toutefois, dans les applications actuelles, la taille de la sonde restreint cette technique à des échantillons sub-millimétriques. Dans l'équipe SPM-CE, Jean-Louis Hodeau porte le projet ANR DIFTOMO (réponse à l'appel d'offres « Programme Blanc » 2011), dont je suis partenaire. Contrairement à l'approche micro-faisceau, le projet DIFTOMO utilise une approche à moyenne résolution qui doit permettre une cartographie d'échantillons de taille pluri-millimétrique avec une résolution variable. La configuration expérimentale utilisera le faisceau synchrotron de la ligne du CRG-français D2AM de l'ESRF, sa grande stabilité permettant d'obtenir une sonde stable aux dimensions de 80 – 20  $\mu\text{m}$  et d'envisager une stratégie de mesures avec pas variables. Dans le cas des matériaux hybrides que je souhaite caractériser, cette technique devrait permettre de localiser et séparer les phases mineures présentes, cristallisées ou amorphes. Nous espérons ainsi obtenir des éléments de réponse sur la préparation (intentionnelle ou non) de ces savons métalliques dans le cas de la peinture ou des cosmétiques anciens et caractériser finement les surfaces métalliques passivées modernes.



**Figure 41.** Cartographies par micro-diffraction/fluorescence des rayons X-synchrotron d'un fragment de peinture bouddhique de Foladi (Afghanistan) montrant la répartition des différents éléments chimiques et phases minérales dans la stratigraphie (les régions d'intérêt considérées pour tracer les cartes de phase sont indiquées en degrés  $2\theta$ ). Dimensions de la carte :  $60 \times 150 \mu\text{m}^2$ ; pas et taille du faisceau :  $H \times V = 15 \times 1 \mu\text{m}^2$ ,  $E = 28 \text{ keV}$ , d'après <sup>82</sup>).



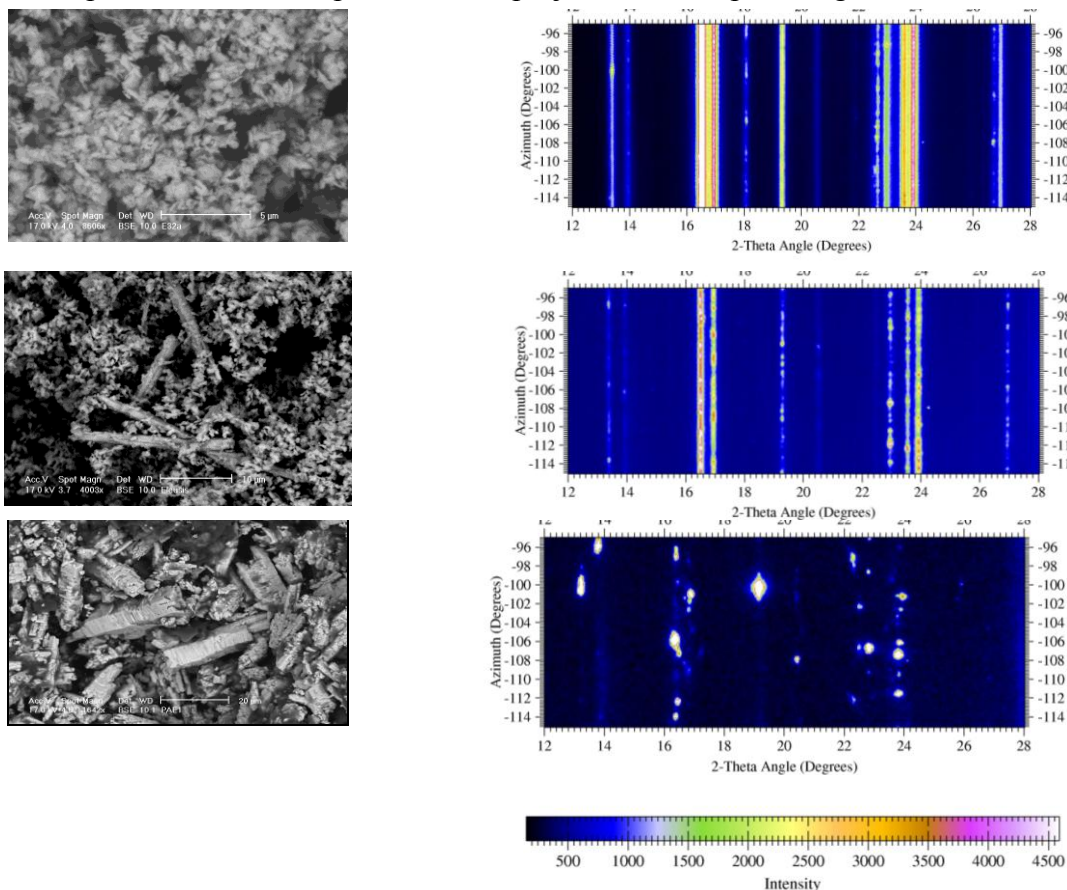
**Figure 42.** En haut : dispositif expérimental de "diffraction-tomographie". Un faisceau de rayons X est focalisé sur l'échantillon positionné sur une platine permettant de le déplacer et de le faire tourner. Plusieurs grandeurs sont mesurées simultanément : le signal de fluorescence (SSD1), l'intensité transmise (SSD2) et le rayonnement diffracté (caméra CCD). En bas : deux images d'une même poudre de calcédoine et divers pigments de fer obtenues en sélectionnant un ou plusieurs de ses composants, ainsi que les intensités diffractées expérimentales (noir) et calculées (rouge). A gauche l'image complète, à droite la mise en évidence d'un grain formé d'hématite et de sidérite (d'après<sup>5</sup>).

### 3. Développements instrumentaux et logiciels liés à l'utilisation de détecteurs bidimensionnels en diffraction

Comme on vient de le voir au paragraphe précédent, des cartographies structurales 2D ou 3D sont souvent recherchées dans le cas d'échantillons hétérogènes. Ces cartographies, liées à l'accessibilité à des faisceaux de petites dimensions, sont également soumises à l'optimisation de détecteurs bidimensionnels rapides, adaptés à l'enregistrement d'un volume important de données de diffraction, et de logiciels capables d'analyser ces données. Jean-François Béjar et Nathalie Boudet (CRG-D2AM, ESRF/Institut Néel) participent au développement d'un détecteur pixel comptant les seuls photons, ayant une très grande dynamique et sans bruit. Il permet de réduire le temps d'acquisition d'un diagramme par un facteur 20 par rapport à un détecteur ponctuel conventionnel et de détecter de très faibles signaux<sup>134</sup>. Ceci présente un grand nombre d'avantages pour mes études parmi lesquels :

- la possibilité de suivre des réactions *in situ* en dynamique
- une réduction du temps d'exposition des échantillons « fragiles » au faisceau synchrotron, ce qui permet de pouvoir répondre à d'éventuels problèmes d'évolution et de dégradation (changement de couleur pour les pigments, amorphisation pour les composés organiques,...)
- la possibilité de pouvoir analyser un grand nombre d'échantillons, condition souvent nécessaire pour pouvoir répondre à une problématique archéologique.

Je contribue à l'optimisation de ce détecteur en participant à des expériences tests en temps « in house » sur différents types d'échantillons (principalement des composés pharmaceutiques)<sup>135</sup>. Une fois les données acquises, reste le problème de leur analyse pour obtenir l'information pertinente recherchée. Avec les détecteurs 2D, l'image de diffraction est généralement intégrée pour revenir à un diagramme de diffraction 1D « classique », ce qui correspond de fait à une perte d'informations concernant en particulier la microstructure des cristaux et/ou la texture de l'échantillon (figure 43). Le logiciel XPLOT2D<sup>53</sup>, déjà présenté en Première partie, permet actuellement une identification de phases directement sur l'image... mais pourquoi ne pas imaginer un affinement de Rietveld<sup>19</sup> directement à partir des données 2D ?... ce pourrait aussi faire partie de mes projets... mais à plus long terme !



**Figure 43.** A gauche, images MEB de trois poudres archéologiques riches en cérusite ( $PbCO_3$ ) et à droite, images de diffraction correspondantes (ligne ID18F-ESRF, 12 keV, diamètre de faisceau = 5 μm, traitement des images brutes avec Fit2D<sup>48</sup>). On voit clairement que les images de diffraction contiennent l'information sur la morphologie et la taille des cristaux (d'après <sup>29</sup>).

## Conclusion générale

Après une première partie dans laquelle j'ai retracé mes activités de recherche depuis mon recrutement en 2003 comme Maître de Conférences, je me suis attachée, dans un deuxième temps, à dégager les principaux axes de recherche que je souhaite développer durant les prochaines années. Ces axes concernent la cristallographie des systèmes hétérogènes et/ou partiellement cristallisés, dans lesquels deux classes de matériaux m'intéressent plus particulièrement en raison des recherches que j'ai menées jusqu'à présent : les matériaux organiques moléculaires contraints mécaniquement dans un contexte pharmaceutique et les matériaux hybrides organique/inorganique trouvés en contexte archéologique ou dans des problématiques modernes liées à la conservation du Patrimoine. De manière générale, ces deux classes de matériaux peuvent être associées car elles posent les mêmes exigences de caractérisation et n'autorisent pas la modification de leur état structural, souvent lié à leur fonctionnalité. Actuellement, l'utilisation des méthodes cristallographiques « classiques » ne répond que très mal aux exigences de ces matériaux mal ordonnés et multi-échelle et mon projet à court et moyen terme est donc de développer des outils et une méthodologie dédiés. En effet, si les matériaux que j'ai étudiés précédemment ont parfois présenté des microstructures particulières, celles-ci ont pu être prises en compte en appliquant des corrections par rapport à une structure moyenne périodique. La même démarche ne peut cependant plus s'appliquer à des matériaux à forte composante « amorphe » ne présentant plus d'ordre à longue distance. Je propose donc de combiner différentes techniques d'analyse structurale afin d'avoir une approche multimodale et multi-échelle et d'aller jusqu'aux techniques d'imagerie 3D afin de permettre une étude des échantillons dans leur ensemble de manière non destructive. Une attention particulière sera portée à l'aspect « partiellement cristallisé » des échantillons qui sera pris en compte en couplant la diffraction sur poudre, permettant de remonter à la structure à longue distance et l'analyse de la fonction de distribution de paires, conduisant à une information structurale plus locale. Pour mener à bien ces projets, je pourrai m'appuyer sur des collaborations déjà bien établies, à la fois en interne dans l'équipe SPM-CE et à l'extérieur, puisque je travaille maintenant étroitement depuis près de 15 ans avec le C2RMF. Plus récemment, des relations fortes ont été aussi nouées avec l'IPREM (Pau) et le laboratoire SMS (Rouen) et les projets que je souhaite développer devraient contribuer à un rapprochement de notre équipe avec l'UMET<sup>136</sup> à Lille, reconnu pour son expertise dans le domaine des matériaux moléculaires forcés, Arc'Nucléart<sup>137</sup>, laboratoire grenoblois expert dans la conservation du bois gorgé d'eau et plus récemment dans la statuaire en bois polychrome, et le Centre d'Archéométrie de Liège (Belgique). J'espère enfin que les réponses aux différents appels d'offres cités dans ce manuscrit et les prochains recrutements dans l'équipe me donneront les moyens de développer effectivement et efficacement ces thématiques de recherche dans les années à venir...

## Bibliographie

- <sup>1</sup>[http://www.synchrotron-soleil.fr/images/File/recherche/Bibliotheque/DocumentationEnLigne/RA/RA20012005/fr/4\\_RA%20Industrie.pdf](http://www.synchrotron-soleil.fr/images/File/recherche/Bibliotheque/DocumentationEnLigne/RA/RA20012005/fr/4_RA%20Industrie.pdf)
- <sup>2</sup> CHEVREUL M.-E. (1850) – Recherches archéologiques sur plusieurs objets d'archéologie trouvés dans le département de la Vendée, *Mémoires de l'Académie des Sciences de l'Institut de France*,  **tome XXII**, 181-207.
- <sup>3</sup> DOORYHEE E., MARTINETTO P., WALTER PH. AND ANNE M. (2004) – X-ray analyses in art and archaeology, *Radiation Physics and Chemistry*. Special issue: 9th International Symposium on Radiation Physics (ISRP-9) - Edited by M.J. Cooper and D.C. Creagh, **71**, 863-868.
- <sup>4</sup><http://www.esrf.eu/UsersAndScience/Experiments/Imaging/ID22/>;<http://www.esrf.eu/UsersAndScience/Experiments/Imaging/ID21>
- <sup>5</sup> BLEUET P., WELCOMME E., DOORYHEE E., SUSINI J., HODEAU J.-L. and WALTER P. (2008) – Probing the structure of heterogeneous diluted materials by diffraction tomography, *Nat. Mat.*, **7**(6), 468-472 ; ALVAREZ-MURGA M., BLEUET P., MARQUES L., LEPOITTEVIN C., BOUDET N., MEZOUAR M., HODEAU J.L. (2011) – Microstructural mapping of C60 phase transformation into disordered graphite at high pressure using X-ray diffraction microtomography, *J. Appl. Cryst.* **44**, sous presse.
- <sup>6</sup> DE NOLF W. and JANSSENS K. (2010) – Micro X-ray diffraction and fluorescence tomography for the study of multilayered automotive paints, *Surf. Interface Anal.*, **42**, 411-418.
- <sup>7</sup> MARTINETTO Pauline, Etude cristallographique des préparations cosmétiques de l'Égypte Ancienne. Apports du rayonnement synchrotron à l'analyse quantitative et microstructurale des matériaux archéologiques, thèse de l'Université de Grenoble 1, 2000.
- <sup>8</sup> Centre de Recherche et de Restauration des Musées de France, Ministère de la Culture- CNRS, <http://www.c2rmf.fr/>
- <sup>9</sup> Institut Néel, CNRS, <http://neel.cnrs.fr/>
- <sup>10</sup> Projets ThomX et Nouvel Aglae financés en tant qu'"Equipements d'excellences", appel d'offres Equipex 2010, <http://www.agence-nationale-recherche.fr/investissementsdavenir/AAP-EQUIPEX-2010.html>
- <sup>11</sup> WELCOMME E, WALTER P, BLEUET P, HODEAU J-L, DOORYHÉE E, MARTINETTO P, MENU M. (2007) – Classification of lead white pigments using synchrotron radiation micro X-ray diffraction, *Applied Physics A : Materials Science & Processing*, **89 (4)**, 825-832.
- <sup>12</sup> HODEAU J.L., BORDET P., GIANONCELLI A., ORTEGA L., PRAT A., WALTER Ph., SALOMON J., DOORYHEE E. (2008) – Device for the X-ray analysis of a specimen, comprising an energy/angle filtering diffraction analyser system, *International Patent* WO2008/125450
- <sup>13</sup> DEJOIE C., DOORYHEE E., MARTINETTO P., BLANC S., BORDAT P., BROWN R., PORCHER F., SÁNCHEZ DEL RÍO M., STROBEL P., ANNE M., VAN ELSLANDE E., WALTER P. (2010) – hal-00495128.v1, <http://hal.archives-ouvertes.fr/>,
- <sup>14</sup> proposal n°26356, ESRF, ID11, SAMAIN L., ANNE M., BORDET P., MARTINETTO P., WALTER Ph., STRIVAY D., Influence of ancient and modern preparation methods on ageing of Prussian blue pigments studied by PDF and 3D XRD, 9 shifts accordés en 2011 ; proposal n°04260, ALS, beamline 12.3.2., MARTINETTO P., WALTER Ph., DEJOIE C., ANNE M., HODEAU J.-L., Revealing the heating methods of black make-up in Ancient Egypt by white-beam X-ray microdiffraction on galena crystals (PbS), 11 shifts accordés, mai 2011.
- <sup>15</sup> MARTINETTO P., DOORYHEE E., WALTER P., ANNE M., TSOUCARIS G. (2003) – Synchrotron et matériaux du patrimoine, Les cosmétiques de l'Égypte ancienne, *Bulletin de la SFP*, **138**, 4-7

---

<sup>16</sup> Les publications synchrotron/archéologie ont été multipliées par cinq entre 2003 et 2005 : <http://www.synchrotron-soleil.fr/portal/page/portal/Recherche/ProgrammesTransversaux/MateriauxAnciens/LitteratureSynchrotron>

<sup>17</sup> - Création du cycle de conférences SR2A « Synchrotron Radiation in Art and Archaeology » : <http://www.sr2a.ua.ac.be/>

- Texte de l'upgrade de l'ESRF (<http://www.esrf.eu/AboutUs/Upgrade/documentation/purple-book/>) :

Sections 1.5. *Emerging scientific applications of synchrotron radiation*

1.5.5. *Archaeological science and Cultural Heritage*

- Mise en place d'un comité de programme « Matériaux anciens- Terre et Environnement » (PCR 6) pour évaluer les demandes de temps de faisceau sur Soleil et les lignes CRG : <http://www.synchrotron-soleil.fr/portal/page/portal/Recherche/SUN/GuideUtilisateurs/DemandeTempsFaisceau/Modalitesdevaluation>

<sup>18</sup> GDR « Matériaux du Patrimoine et synchrotron Soleil », porteurs : Michel Anne et Philippe Walter, 2004-2008, <http://www.gdr2762-cnrs.fr/>.

<sup>19</sup> RIETVELD H. M. (1969) – A profile refinement method for nuclear and magnetic structures, *J. Appl. Phys.*, **2**, pp. 65-71.

<sup>20</sup> MARTINETTO P., ANNE M., DOORYHEE E., WALTER P. (2000) – Les formulations cosmétiques de l'Egypte ancienne retrouvées grâce à la diffraction des rayons X, *Journal de Physique IV*, **10**, 465-472.

<sup>21</sup> BERTAUT E. F. (1950) – Raies de Debye-Scherrer et répartition des dimensions des domaines de Bragg dans les poudres polycristallines, *Acta Cryst.*, **3**, pp. 14-18 ; WARREN B. E. ET AVERBACH B. L. (1950) – The effect of cold work distortion on X-ray patterns, *J. Appl. Phys.*, **21**, pp. 595-599 ; MARTINETTO P., ANNE M., DOORYHÉE E., WALTER P. (2000) – Analysis of X-ray diffraction line profile of galena powders: a clue to some practices of mineral crushing in ancient Egypt, *Materials Science Forum*, **321-324**, 1062-1067 ;

<sup>22</sup> UNGÁR T., GUBICZA J., RIBÁRIK G., and BORBELY A. (2001) – *J. Appl. Crystallogr.* **34**, 298 ; RIBÁRIK G., UNGÁR T. and GUBICZA J. (2001) – *J. Appl. Crystallogr.* **34**, 669 ; UNGÁR T., MARTINETTO P., RIBÁRIK G., DOORYHÉE E., WALTER P., ANNE M. (2002) – Revealing the powdering methods of black makeup in Ancient Egypt by fitting microstructure based Fourier coefficients to the whole x-ray diffraction profiles of galena, *Journal of Applied Physics*, **91 (4)**, 2455-2465.

<sup>23</sup> MARTINETTO P., CASTAING J., WALTER P., PENHOUD P. VEYSSIÈRE P. (2002) – Structure of milled galena (PbS) particles as a result of grinding: observations by electron microscopy, *Journal of Materials Research*, **17 (7)**, 1601-1611.

<sup>24</sup> WALTER P., MARTINETTO P., TSOUCARIS G., BRÉLIAUX R., LEFEBVRE M.A., RICHARD G., TALABOT J., DOORYHÉE E. (1999) – Making make-up in Ancient Egypt, *Nature*, **397**, 483-484.

<sup>25</sup> WALTER P., ZIEGLER C., MARTINETTO P., TALABOT J (1999) – Quand la couleur soulignait l'œil dans l'Egypte ancienne, *Techné*, **9-10**, 9-18 ; TSOUCARIS G., MARTINETTO P., WALTER P., LEVEQUE J.-L. (2001) – Chimie et maquillage dans l'Antiquité, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, **59**, 415-422.

<sup>26</sup> Inorganic Crystal Structure Database, <http://www.fiz-karlsruhe.de/icsd.html>

<sup>27</sup> PLINE L'ANCIEN, *Histoire Naturelle*, Livre XXXIV, LIV : <http://www.mediterranees.net/geographie/pline/livre34.html> (traduction E. Littré, 1855).

<sup>28</sup> LESTEL L. (2003) – Production de céruse et gestion de sa toxicité en France au XIXe siècle, *Lettres du département des sciences chimiques du CNRS*, n° spécial « Pharmacie-archéologie » **79**, 1-6.

<sup>29</sup> WELCOMME E., WALTER P., VAN ESLANDE E. and TSOUCARIS G. (2006) – Investigation of white pigments used as make-up during the Greco-Roman period, *Applied Physics A*, **83(4)**, 551-556.



- 
- <sup>30</sup> MARTINETTO P., ANNE M., DOORYHÉE E., WALTER P., TSOUCARIS G. (2002) – Synthetic hydrocerussite  $2\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb}(\text{OH})_2$  by X-ray powder diffraction, *Acta Crystallographica C* **58**, i82-i84.
- <sup>31</sup> OLBY J. K. (1966) – The basic lead carbonates, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **28**, 2507-2512.
- <sup>32</sup> STOUT G.H. and JENSEN L. H. (1989) – X-ray structure determination, A practical guide, *Wiley, New York*.
- <sup>33</sup> Sahl, K. (1974) – Verfeinerung der Kristallstruktur von Cerussit,  $\text{PbCO}_3$ , *Z. Kristallogr.* **139**, 215-222 ; Chevrier, C., Giester, G., Heger, G., Jarosh, D., Wildner, M., Zemann, J. (1992) – Neutron single-crystal refinement of cerussite,  $\text{PbCO}_3$ , and comparison with other aragonite-type carbonates, *Z. Kristallogr.* **199**, 67-74.
- <sup>34</sup> STEELE I.A., PLUTH J. L., LIVINGSTONE A. (1998) – Crystal structure of macphersonite ( $\text{Pb}_4\text{SO}_4(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$ ): comparison with leadhillite, *Mineral. Mag.* **62**, 451-459 ; STEELE I.A., PLUTH J. L., LIVINGSTONE A. (1999) – Crystal structure of susannite,  $\text{Pb}_4\text{SO}_4(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$ : a trimorph with macphersonite and leadhillite, *Eur. J. Min.*, **11**, 493-499 ; KRIVOVICHEV S. V., BURNS P. C. (2000) – Crystal chemistry of basic lead carbonates. III. Crystal structure of  $\text{Pb}_3\text{O}_2\text{CO}_3$  and  $\text{NaPb}_2(\text{OH})(\text{CO}_3)_2$ , *Mineral. Mag.* **64**, 1077-1087.
- <sup>35</sup> SMITH G. D. and CLARK R. J. H. (2002) – The role of  $\text{H}_2\text{S}$  in pigment blackening, *Journal of Cultural Heritage*, **3**, 101-105.
- <sup>36</sup> CAGLIOTI G., PAOLETTI A. RICCI F.P. (1958) – Choice of collimators for a crystal spectrometer for neutron diffraction, *Nucl. Instrum.*, **3**, 223-228.
- <sup>37</sup> RODRÍGUEZ-CARJAVAL J. 2001. Recent Developments of the Program *FULLPROF*. In Commission on Powder Diffraction (IUCr). Newsletter 26:12-19, <http://www.ill.eu/sites/fullprof/>
- <sup>38</sup> WELCOMME Eléonore, Développement de techniques combinées de microanalyse par rayonnement synchrotron pour l'étude des pigments à base de carbonates de plomb, thèse de l'Université Paris VI, 2007.
- <sup>39</sup> WILLIAMSON G. K. ET HALL W. H. (1953) – X-ray line broadening from fcc aluminium and wolfram, *Acta Metallurgica*, **1**, pp. 22-31.
- <sup>40</sup> DEJOIE Catherine, Structure et propriétés de pigments hybrides archéomimétiques, thèse de l'Université Grenoble 1, 2009.
- <sup>41</sup> Reyes-Valerio C. (1993) – De Bonampak al Templo Mayor, *La historia del Azul Maya en Mesoamerica*, Siglo XXI Editores ; GETTENS R.J. (1962) – An unsolved problem in ancient pigments, *Am. Antiquity*, **7**(4), 557-564, 1962..
- <sup>42</sup> VAN OLPHEN H. (1966) – Maya blue: a clay-organic pigment ?, *Science*, **154**, 645-646 ; KLEBER R., MASSCHELEIN-KLEINER L., TISSEN J. (1967) – Etude et identification du Bleu Maya, *Stud. Conservat.*, **12**, 41-55 ; JOSÉ-YACAMAN M., RENDON L., ARENAS J., SERRA PUCHE M.C. (1996) – Maya Blue paint : an ancient nanostructured material, *Science*, **273**, 223-224 ; CHIARI G., GIUSTETTO R., RICCHIARDI G. (2003) – Crystal structure refinements of palygorskite and Maya Blue from molecular modelling and powder synchrotron diffraction, *Eur. J. Mineral.*, **15**, 21-33 ; POLETTE-NIEWOLD L.A., MANCIU S.F., TORRES B., ALVARADO Jr. M., CHIANELLI R.R. (2007) – Organic/inorganic complex pigments: ancient colors Maya Blue, *J. Inorg. Biochem.*, **101**, 1958 ; HUBBARD B., KUANG W., MOSER A., FACEY G.A., DETELLIER C. (2003) – Structural study of Maya Blue: textural, thermal and solid-state multinuclear magnetic resonance characterization of the palygorskite-indigo and sepiolite-indigo adducts, *Clays and Clay Minerals*, **51**, 318-326.
- <sup>43</sup> DEJOIE C., MARTINETTO P., DOORYHÉE E., VAN ELSLANDE E., BLANC S., BORDAT P., BROWN R., PORCHER F., ANNE M. (2010) – Association of Indigo with zeolites for improved color stabilization, *Applied Spectroscopy*, **64**(10), 1131-1138.

- 
- <sup>44</sup> DEJOIE C., MARTINETTO P., DOORYHEE E., STROBEL P., BLANC S., BORDAT P., BROWN R., PORCHER F., SÁNCHEZ DEL RÍO M., ANNE M. (2010) – Indigo@silicalite: a new organic-inorganic hybrid pigment, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2(8)**, 2308–2316.
- <sup>45</sup> FAVRE-NICOLIN V. and ČERNÝ R. (2002) – 'free objects for crystallography': a modular approach to ab initio structure determination from powder diffraction, *J. Appl. Cryst.*, **35**, 734-743, <http://objcryst.sourceforge.net>
- <sup>46</sup> La technique picturale de Grünewald et de ses contemporains, Techné, Hors-série, 2007.
- <sup>47</sup> [http://ftp.esrf.eu/pub/UserReports/29570\\_B.pdf](http://ftp.esrf.eu/pub/UserReports/29570_B.pdf)
- <sup>48</sup> Fit2D : <http://www.esrf.eu/computing/scientific/FIT2D/>
- <sup>49</sup> GROS G., PASCAL N., PELLETIER S. (2001) – ARTEMIS-Software for generating elemental maps using X-ray fluorescence spectra, European Synchrotron Radiation Facility. ARTEMIS a été depuis intégré dans le logiciel PyMca : V.A. SOLE, E. PAPPILLON, M. COTTE, Ph. WALTER, J. SUSINI (2007) – A multiplatform code for the analysis of energy-dispersive X-ray fluorescence spectra, *Spectrochim. Acta Part B* **62**, 63-68.
- <sup>50</sup> <http://www.esrf.eu/UsersAndScience/Experiments/StructMaterials/ID31>
- <sup>51</sup> DOORYHEE E., ANNE M., BARDIES I., HODEAU J.-L., MARTINETTO P., RONDOT S., SALOMON J., VAUGHAN G.B.M. AND WALTER P. (2005) – Non-destructive synchrotron X-ray diffraction mapping of a Roman painting, *Applied Physics A*, **81(4)**, 663 – 667.
- <sup>52</sup> SÁNCHEZ DEL RÍO M., MARTINETTO P., SOMOGYI A., REYES-VALERIO C., DOORYHEE E., PELTIER N., ALIANELLI L., MOIGNARD B., PICHON L., CALLIGARO T. AND DRAN J.-C. (2004) – Microanalysis study of archaeological mural samples containing Maya blue pigment, *Spectrochimica Acta*, **B59**, 1619-1625 ; SÁNCHEZ DEL RÍO M., SODO AECKHOUT., S. G., NEISIUS T., MARTINETTO P., DOORYHÉE E. AND REYES-VALERIO C. (2005) – Fe K-edge XANES of Maya blue pigment, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* **238** (1-4): 50-54.
- <sup>53</sup> SÁNCHEZ DEL RÍO M., <http://ftp.esrf.eu/pub/scisoft/xop2.3/>
- <sup>54</sup> BYRN S.R. (1982) – Solid State Chemistry of Drugs, Academic Press, New York ; THRELFALL T.L. (1995) – Organic polymorphs. A review. *Analyst*, **120**, 2435-2460 ; BRITAIN H.G. (Ed.) (1999) – Polymorphism in Pharmaceutical Solids, **95**, Marcel Dekker, New York ; BERNSTEIN J. (2002) – dans Polymorphism in Molecular Crystals. *IUCr Monographs on Crystallography*, **14**. Oxford Science Publications ; HILFIKER R. (Ed.) (2006) – Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley VCH, Weinheim.
- <sup>55</sup> BAUER J., SPANTON S., HENRY R., QUICK J., DZIKI W., PORTER W. and MORRIS J. (2001) – Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism, *Pharmaceutical Research*, **18(6)**, 859-866.
- <sup>56</sup> SHANKLAND K., DAVID W. I. F. (2001) – Global optimization strategies. In David W. I. F. , Shankland K., McCusker L. B. et Baerlocher Ch., editors. Structure Determination from Powder diffraction data, *IUCr Commission on Powder Diffraction*, **13**, 252-282, Oxford Science Publications.
- <sup>57</sup> <http://www.cristal.org/SDPDRR3/index.html> ; Le Bail A., Cranswick L. M. D., Adil K. (2009) – Third structure determination by powder diffractometry round robin (SDPDRR-3), *Powder Diffr.* **24(3)**, 254-262.
- <sup>58</sup> OSZLANYI G. and SÜTO A. (2004) – Ab initio structure solution by charge flipping, *Acta Crystallogr. A*, **60**, 134-141.
- <sup>59</sup> BAERLOCHER Ch., MCCUSKER L., PALATINUS L. (2007) – Charge flipping combined with histogram matching to solve complex crystal structures from powder diffraction data, *Z. Kristallogr.*, **222**, 47-53

- 
- <sup>60</sup> <http://www.freepatentsonline.com/EP0447285.html>
- <sup>61</sup> TINANT B, DECLERCQ JP, POUPAERT JH, YOUS S; LESIEUR D. (1994) – N-[2-(7-methoxy-1-naphtyl)ethyl]-acetamide, a Potent Melatonin Analog. *Acta Crystallogr C.*, **50**: o907-o910.
- <sup>62</sup> Laboratoire SMS : [http://www.univ-rouen.fr/LSMS/0/fiche\\_DPCH\\_\\_structure/](http://www.univ-rouen.fr/LSMS/0/fiche_DPCH__structure/)
- <sup>63</sup> SOUVIE J.-C., GONZALEZ BLANCO I., THOMINOT G., CHAPUIS G., HORVATH S., DAMIEN G. (2005) – Nouveau procédé de synthèse et nouvelle forme cristalline de l'agomélatine ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent, *International Patent* WO 2005/077887.
- <sup>64</sup> Rapport interne pour Technologie Servier, novembre 2004
- <sup>65</sup> BOULTIF A., LOUËR D. (1991) – Indexing of powder diffraction patterns for low-symmetry lattices by the successive dichotomy method, *J. Appl. Cryst.*, **24**, 987-993.
- <sup>66</sup> ENGEL G. E., WILKE S., KÖNIG O., HARRIS K. D. M, LEUSEN F. J. J. (1999) – Powder Solve – a complete package for crystal structure solution from powder diffraction patterns, *J. Appl. Cryst.*, **32**, 1169-1179.
- <sup>67</sup> LINOL Julie, Influence du broyage Haute Energie sur quelques composés organiques. Sur l'existence d'un point critique dynamique, thèse de l'Université de Rouen, 2008.
- <sup>68</sup> MARTINETTO, M. ANNE, J. LINOL, G. COQUEREL, S. HORVATH – Ab initio crystal structure determination of a new polymorphic form of agomelatine, *J. Pharm. Sci.*, à paraître.
- <sup>69</sup> Rapport interne pour Technologie Servier, mars 2008
- <sup>70</sup> TERECH P., VOLINO F. and RAMASSEUL R. (1985) – Small angle neutron scattering study of steroidal gels, *J. Phys. France*, **46**, 895 - 903.
- <sup>71</sup> WADE R. H., TERECH P., HEWAT E. A., RAMASSEUL R. and VOLINO F. (1986) – The network structure of a steroid/cyclohexane physical gel, *J. Colloid Interface Sci.*, **11 (2)**, 442 - 451.
- <sup>72</sup> TERECH, P. and FRIOL, S. (2007) – Rheometry of an Androstanol Steroid Derivative Paramagnetic Organogel. Methodology for a Comparison with a Fatty Acid Organogel, *Tetrahedron*, **63**, 7366 - 7374.
- <sup>73</sup> TERECH P. (1989) – A Non-Aqueous Thermoreversible Lyotropic Gelling System : Characterization of Gels and Xerogels from Low Molecular Weight Steroid Derivatives, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **166**, 29-41.
- <sup>74</sup> TERECH P. et WADE R. H. (1988) – The relationship between a dried and native steroid gel, *J. Colloid Interface Sci.*, **125**, 542- 551.
- <sup>75</sup> MARTINETTO P., TERECH P., GRAND A., RAMASSEUL R., DOORYHEE E., ANNE M. (2006) – Molecular Structure of a D-homoandrostanol Steroid Derivative: Single Crystal and Powder Diffraction Analyses, *J. Phys. Chem. B*, **110(31)**, 15127 - 15133.
- <sup>76</sup> <http://www.esrf.eu/UsersAndScience/Experiments/CRG/BM02/detectors/detectors.html>
- <sup>77</sup> COURBION G., FÉREY G. (1988) – Na<sub>2</sub>Ca<sub>3</sub>Al<sub>2</sub>F<sub>14</sub>: A new example of a structure with “independent F<sup>-</sup>”—A new method of comparison between fluorides and oxides of different formula, *J. Solid State Chem.*, **76**, 426-431.
- <sup>78</sup> WALTER Ph., WELCOMME E., HALLEGOT Ph., ZALUZEC N.J., DEEB C., CASTAING J., VEYSSIERE P., BRENIAX R., LEVEQUE J.L., TSOUCARIS G. (2006) – Evidence for early use of nanotechnology from an ancient hair dyeing formula, *Nanoletters* **6**, 2215.
- <sup>79</sup> DE VIGUERIE L., WALTER Ph., LAVAL E., MOTTIN B., SOLE V. A. (2010) – Revealing the sfumato Technique of Leonardo da Vinci by X-Ray Fluorescence Spectroscopy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 1-5.

---

<sup>80</sup> <http://www.esrf.eu/files/Newsletter/ESRFNewsSep2010.pdf>

<sup>81</sup> GUNN M., CHOTTARD G., RIVIERE E., GIRERD J.-J., CHOTTARD J.-C. (2002) – Chemical reactions between copper pigments and oleoresinous media, *Studies in Conservation*, **47**(1), 12-23 ; GUNN M., MARTIN E. (1998) – Mécanisme d'altération d'un alliage cuivreux en présence d'un liant huileux, *Art et chimie La couleur*, Actes du congrès, CNRS Editions (Paris), 141-145.

<sup>82</sup> COTTE M., SUSINI J., SOLE V. A., TANIGUCHI Y., CHILLIDA J., CHECROUN E., WALTER Ph. (2008) – Applications of synchrotron-based micro-imaging techniques to the chemical analysis of ancient paintings *J. Anal. Spectrom.* **23**, 820–828

<sup>83</sup> GREY I., BORDET P., WILSON N., TOWNEND R., BASTOW T. and BRUNELLI M. (2010) – A new Al-rich hydroxylated pseudorutile from Kalimantan, Indonesia, *Am. Mineralogist*, **95** (1), 161-170.

<sup>84</sup> BOLDYREV V. (2003) – Mechanochemical modification and synthesis of drugs, *J. Mater. Sci.*, **39**, 5117-5120.

<sup>85</sup> BRIGGER I., DUBERNET C. AND COUVREUR P. (2002) – Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **54**, 631–651 ; CARON Vincent, Mécanosynthèse et vitrification à l'état solide d'alliages moléculaires, thèse de l'Université de Lille 1, 2006 ; KLOSE D., SIEPMANN F., WILLART J.F., DESCAMPS M., SIEPMANN J. (2010) – Drug release from PLGA-based microparticles: Effects of the “microparticle:bulk fluid” ratio, *International Journal of Pharmaceutics*, **383**, 123–131.

<sup>86</sup> COUVREUR P., STELLA B., REDDY L., HILLAIREAU H., DUBERNET C., DESMAËLE D., LEPETRE-MOUELI S., ROCCO F., DEREUDDRE-BOSQUET N., CLAYETTE P., ROSILIO V., MARSAUD V., RENOIR J.-M. AND CATTEL L. (2006) – Squalenoyl Nanomedicines as Potential Therapeutics, *Nanoletters*, **6**(11), 2544-2548.

<sup>87</sup> LERK C. F., ANDREA A. C., DE BOER A. H., DE HOOG P., KUSSENDRAGER K., VAN LEVERINK (1984) – Alterations of alpha-lactose during differential scanning calorimetry, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 856 – 857 ; LERK C. F., ANDREA A. C., DE BOER A. H., DE HOOG P., KUSSENDRAGER K., VAN LEVERINK (1984) – Transitions of lactoses by mechanical and thermal treatment, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 857 – 859 ; Garnier S., Petit S., Coquerel G. (2002) – Dehydration mechanism and crystallisation behaviour of lactose, *J. Therm. Anal. Cal.*, **68**, 489-502.

<sup>88</sup> FABBIANI F. and PULHAM C. (2006) – High-pressure studies of pharmaceutical compounds and energetic materials, *Chem. Soc. Rev.*, **35**, 932-942

<sup>89</sup> CHAN H. K., DOELKER E. (1985) – Polymorphic transformation of some drugs under compression, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **11**, 315-322.

<sup>90</sup> BRITAIN H. G. (2002) – Effects of mechanical processing on phase composition, *J. Pharm. Sci.*, **91**, 1573 – 1580.

<sup>91</sup> BOLDYREV V. V. (2004) – Mechanochemical Modification and Synthesis of Drugs, *J. Mater. Sci.*, **39**, 5117 – 5120.

<sup>92</sup> OKUMURA T., ISHIDA M., TAKAYAMA K., OTSUKA M. (2006) – Polymorphic transformation of indomethacin under high pressures, *J. Pharm. Sci.*, **95**, 689 – 700.

<sup>93</sup> WILLART J.-F., LEFEBVRE J., DANEDE F., COMINI S., LOOTEN P., DESCAMPS M. (2006) – Polymorphic transformation of the  $\Gamma$ -form of D-sorbitol upon milling: structural and nanostructural analyses, *Solid State Communications*, **135**, 519 – 524 ; SHAKHTSHNEIDER T.P. (1997) – Phase transformations and stabilization of metastable states of molecular crystals under mechanical activation, *Solid State Ionics*, **101 - 103**, 851 - 856.

<sup>94</sup> WILLART J. F., DESCAMPS M. (2008) – Solid State Amorphization of Pharmaceuticals, *Mol. Pharmaceutics*, **25**(6), 905-920.

- 
- <sup>95</sup> DESPREZ S., Transformations de phase induites par broyage dans un composé moléculaire : l'indométhacine, Thèse de l'Université de Lille 1, 2004 ; DESPREZ S., DESCAMPS M. (2006) – Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling, *Journal of Non-Crystalline Solids*, **352**, 4480–4485.
- <sup>96</sup> MARTIN G., BELLON P. (1997) – Driven Alloys dans Ehrenreich H., Spaepen F. (eds) *Solid State Physics : Advances in Research and Applications*, **50**, 189 - 331, Academic, New York.
- <sup>97</sup> FONT J., MUNTASELL J., CESARI E., PONS J. (1996) – Preparation of molecular alloys by the ball-milling technique, *Journal of Materials Research* **11**, 1069 - 1071 ; DUOGNON E., WILLART J.-F., CARON V., CAPET F., LARSSON T., DESCAMPS M. (2006) – Formation of budesonide/a-lactose glass solutions by ball-milling, *Solid State Communications*, **138**, 68 – 71 ; CARON V., WILLART J.-F., DANEDE F., DESCAMPS M. (2007) – The implication of the glass transition in the formation of trehalose/mannitol molecular alloys by ball milling, *Solid State Communications*, **144**, 288 – 292 ; WILLART J.-F. DESCAMPS N., CARON V., CAPET F., DANEDE F., DESCAMPS M. (2006) – Formation of lactose-mannitol molecular alloys by solid state vitrification, *Solid State Communications*, **138**, 194 – 199.
- <sup>98</sup> KELLER A., HIKOSAKA M. , RASTOGI S., TODA A., BARHAM P. J., GOLDBECK-WOOD G. (1994) – An approach to the formation and growth of new phases with application to polymer crystallization: effect of finite size, metastability, and Ostwald's rule of stages, *J. Mater. Sci.*, **29**, 2579 – 2604.
- <sup>99</sup> OKAMOTO P.R., LAM N.Q., REHN L.E. (1999) – dans Ehrenreich H., Spaepen F. (eds) *Solid State Physics : Advances in Research and Applications*, **52**, 1, Academic, New York ; FECHT H. J. (1992) – Defect-induced melting and solid-state amorphization, *Nature*, **356**, 133 – 135
- <sup>100</sup> WILDFONG P., HANCOCK B., MOORE M., MORRIS K. (2006) –Towards an Understanding of the Structurally Based Potential for Mechanically Activated Disorder of Small Molecule organic Crystals, *J. Pharm. Sci.*, **95(12)**, 2645 - 2656.
- <sup>101</sup> BROQUAIRE M., COURVOISIER L., MALLET F., COQUEREL G., FRYDMANN A. (2004) – Modafinil polymorphic forms, *US patent*, WO/2004/014846.
- <sup>102</sup> PAUCHET M., GERVAIS C., COURVOISIER L., COQUEREL G. (2004) – Successful Application of the Derived Crystal Packing (DCP) Model in Resolving the Crystal Structure of a Metastable Polymorph of (±) Modafinil, *Cryst. Growth Des.*, **4**, 1143 - 1151 ; PAUCHET M., MORELLI T., COSTE S., MALANDAIN J.-J., COQUEREL G. (2006) – Crystallization of (±)-Modafinil in Gel: Access to Form I, Form III, and Twins, *Cryst. Growth Des.*, **6**, 1881 - 1889.
- <sup>103</sup> LINOL J., MORELLI T., PETIT M.-N., COQUEREL G. (2007) – Inversion of the Relative Stability between Two Polymorphic Forms of (±) Modafinil under Dry High-Energy Milling: Comparisons with Results Obtained under Wet High-Energy Milling, *Cryst. Growth and Design*, **7(9)**, 1608 - 1611.
- <sup>104</sup> EGAMI T., BILLINGE S. J. L. (2003) – *Underneath the Bragg Peaks: Structural analysis of complex materials*, Pergamon, Oxford, England.
- <sup>105</sup> BORDET P. (2008) – Étude de la structure locale par la fonction de distribution de paires, *Collection de la Société Française de la Neutronique*, **9**, O. Isnard, Ed., EDP Sciences.
- <sup>106</sup> LOUCA D.; KWEI G. H.; DABROWSKI B.; BUKOWSKI Z. (1999) – Lattice effects observed by the isotope-difference pair density function of the  $\text{YBa}_2^{63/65}\text{Cu}_3\text{O}_{6.92}$  superconductor, *Phys. Rev. B* **60**, 7558 – 7564.
- <sup>107</sup> DIFFUSE : <http://www.pa.msu.edu/cmp/billinge-group/discus/index.html>
- <sup>108</sup> BILLINGE S. J. L., EGAMI T. (1993) – Short-range atomic structure of  $\text{Nd}_{2-x}\text{Ce}_x\text{CuO}_{4-y}$  determined by real-space refinement of neutron-powder-diffraction data, *Phys. Rev. B*, **47**, 14386 - 14406 ; PROFFEN Th., BILLINGE S. J. L. (1999) – PDFFIT, a Program for Full Profile Structural Refinement of the Atomic Pair Distribution Function, *J. Appl. Cryst.* **32**, 572 - 575.

- 
- <sup>109</sup> JUHAS P., CHERBA D. M., DUXBURY P. M., PUNCH W. F., BILLINGE S. J. L. (2006) – Ab initio determination of solid-state nanostructure, *Nature*, **440** (30), 655-658.
- <sup>110</sup> SCHMIDT M. U., BRÜHNE S., WOLF A. K., RECH A., BRÜNING J., ALOG E., FINK L., BUCHSBAUM C., GLINEMANN J., VAN DE STREEK J., GOZZO F., BRUNELLI M., STOWASSER F., GORELIK T., MUGNAIOLI E., KOLB U. (2009) – Electron diffraction, X-ray powder diffraction and pair-distribution-function analyses to determine the crystal structures of Pigment Yellow 213, C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>, *Acta Cryst. B*, **65**, 189-199 ; NOLLENBERGER K., GRYCZKE A., MEIER Ch., DRESSMAN J., SCHMIDT M. U., BRÜHNE S. (2009) – Pair distribution function X-ray analysis explains dissolution characteristics of felodipine melt extrusion products, *J. Pharm. Sci.*, **98**, 1476-1486 ; BATES S., ZOGRAFI G., ENGERS D., MORRIS K., CROWLEY K., NEWMAN A. (2006) – Analysis of Amorphous and Nanocrystalline Solids from Their X-Ray Diffraction Patterns, *Pharmaceutical Research*, **23** (10), 2333-2349.
- <sup>111</sup> BATES S. et IVASINEVIC I. (2005) – International Patent Application PCT WO 2005082012 A2
- <sup>112</sup> MEDARD F., ROHMER P., MOULHERAT C., GUILLAUME J. (2006) – La nécropole mérovingienne d’Erstein (Bas-Rhin) : étude des textiles minéralisés au contact des fibules, *Revue archéologique de l’Est*, **55**, 307-322.
- <sup>113</sup> MOULHERAT C. (2008) – L’archéologie des textiles : une nouvelle discipline au service de la connaissance et de la compréhension des sociétés humaines, *L’Actualité chimique*, **318**, 30-34.
- <sup>114</sup> MOULHERAT C., TENGBERG M., HAQUET J.-H., MILLE B. (2002) – Evidence of Cotton at Neolithic Mehrgarh, Pakistan: Analysis of Mineralized Fibres from a Copper Bead, *Journal of Archaeological Science*, **29**(12), 1393 – 1401.
- <sup>115</sup> COTTE Marine, Applications des méthodes micro-spectroscopiques X et infra-rouge pour l’étude des processus chimiques (synthèses, altérations), en jeu dans les peintures et autres matériaux du patrimoine, Habilitation à Diriger des Recherches, Université Paris 6, 2010.
- <sup>116</sup> DUVAL A., R. (1992) – Les préparations colorées des tableaux de l’école française du 17 et 18 ème siècles, *Studies in Conservation*, **37**, 239-258.
- <sup>117</sup> COTTE M., CHECROUN E., SUSINI J., WALTER P. (2007) –Micro-analytical study of interactions between oil and lead compounds in paintings, *Applied Physics A : Materials Science & Processing*, **89** (4), 841-848.
- <sup>118</sup> COTTE M., DUMAS P., RICHARD G., BRENIAUX R., WALTER Ph. (2005) – New insight on ancient cosmetic preparation by synchrotron-based infrared microscopy, *Analytica Chimica Acta*, **553**, 105–110.
- <sup>119</sup> COTTE M., CHECROUN E., SUSINI J., DUMAS P., TCHORELOFF P., BESNARD M., WALTER Ph. (2006) – Kinetics of oil saponification by lead salts in ancient preparations of pharmaceutical lead plasters and painting lead mediums, *Talanta* **70** 1136–1142.
- <sup>120</sup> KHANNA P. K., KALE T. S., SHAIKH M., RAO N. K., SATYANARAYANA C. V. V. (2008) – Synthesis of oleic acid capped copper nano-particles *via* reduction of copper salt by SFS, *Mat. Chem. Phys.*, **110**, 21 - 25 ; ROCCA E., STEINMETZ J. (2001) – Inhibition of lead corrosion with saturated linear aliphatic chain monocarboxylates of sodium, *Corrosion Science*. **43**, 891 - 902.
- <sup>121</sup> HOLLNER Stéphanie, Développement de nouveaux traitements de protection à base d’acide carboxylique pour la conservation d’objets en fer du patrimoine culturel, thèse de l’Université de Henri-Poincaré Nancy I, 2009.
- <sup>122</sup> MIRAMBET F., REGUER S., ROCCA E., HOLLNER S., TESTEMALE D. (2010) – A complementary set of electrochemical and X-ray synchrotron techniques to determine the passivation mechanism of iron treated in a new corrosion inhibitor solution specifically developed for the preservation of metallic artefacts, *Applied Physics A: Materials Science & Processing*, **99**(2), 341 – 349.

- 
- <sup>123</sup> ROCCA E., BERTRAND G., RAPIN C., LABRUNE J.-C. (2001) – Inhibition of copper aqueous corrosion by non-toxic linear sodium heptanoate: mechanism and ECAFM study, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **503**, 133 – 140.
- <sup>124</sup> MESBAH A., JUERS C., LACOUTURE F., MATHIEU S., ROCCA E., FRANÇOIS M., STEINMETZ J. (2007) – Inhibitors for magnesium corrosion: Metal organic frameworks, *Solid State Sciences*, **9**, 322 - 328.
- <sup>125</sup> ROCCA E., RAPIN C., MIRAMBET F. (2004) – Inhibition treatment of the corrosion of lead artefacts in atmospheric conditions and by acetic acid vapour: use of sodium decanoate, *Corrosion Science*, **46**, 653 - 665
- <sup>126</sup> GHERMANI N. E., LECOMTE C. (1994) – Structure and Preliminary Electron Distribution of Copper, *Acta Cryst. B* **50**, 157 - 160.
- <sup>127</sup> LACOUTURE F., FRANÇOIS M., DIDIERJEAN C., RIVERA J.-P., ROCCA E., STEINMETZ J. (2001) – Anhydrous lead(II) heptanoate, *Acta Cryst. C*, **57**, 530 – 531.
- <sup>128</sup> MAZEL V.; RICHARDIN P.; TOUBOUL D.; BRUNELLE A.; WALTER P.; LAPREVOTE O. (2006) – Chemical imaging techniques for the analysis of complex mixtures: New application to the characterization of ritual matters on African wooden statuettes, *Analytica Chimica Acta*, **570 (1)**, 34-40 ; MAZEL V.; RICHARDIN P.; DEBOIS D.; TOUBOUL D.; COTTE M.; BRUNELLE A.; WALTER P.; LAPREVOTE O. (2007) – Identification of ritual blood in African artifacts using TOF-SIMS and synchrotron radiation microspectroscopies, *Analytical Chemistry*, **79 (24)**, 9253-9260 ; MAZEL V.; RICHARDIN P.; DEBOIS D.; TOUBOUL D.; COTTE M.; BRUNELLE A.; WALTER P.; LAPREVOTE O. (2008) – The patinas of the Dogon-Tellem statuary: A new vision through physico-chemical analyses, *Journal of Cultural Heritage*, **9 (3)**, 347-353.
- <sup>129</sup> VAN ELSLANDE E., LECOMTE S., LE HO A.-S. (2008) – Micro-Raman spectroscopy (MRS) and surface-enhanced Raman scattering (SERS) on organic colourants in archaeological pigments, *J. Raman Spectrosc.* **39**, 1001-1006.
- <sup>130</sup> MONNIER J., NEFF D., REGUER S., DILLMANN P., BELLOT-GURLET L., LEROY E., FOY E., LEGRAND L., GUILLOT I. (2010) – A corrosion study of the ferrous medieval reinforcement of the Amiens cathedral. Phase characterisation and localisation by various microprobes techniques, *Corrosion science*, **52(3)**, 695-710.
- <sup>131</sup> <https://sites.google.com/a/lbl.gov/bl12-3-2/> ;  
<http://www.esrf.eu/UsersAndScience/Experiments/CRG/BM32/Microdiffraction/p10> ;  
<http://www.esrf.eu/UsersAndScience/Experiments/StructMaterials/ID11/ID11Highlights>
- <sup>132</sup> DIK J., JANSSENS K., VAN DER SNICKT G., VAN DER LOEFF L., RICKERS K., COTTE M. (2008) – Visualization of a Lost Painting by Vincent van Gogh Using Synchrotron Radiation Based X-ray Fluorescence Elemental Mapping, *Anal. Chem.* **80**, 6436–6442.
- <sup>133</sup> POULSEN H.F. (2004) – Three dimensional x-ray diffraction microscopy, Springer ; Benoît MALARD, Caractérisation multiéchelle par diffraction de neutrons et rayonnement synchrotron de la transformation martensitique sous contrainte dans un alliage à mémoire de forme CuAlBe, Thèse de L'École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers, 2008.
- <sup>134</sup> BASOLO S., BERAR J.-F., BOUDET N., BREUGNON P., CAILLOT B., CLEMENS J.-C., DELPIERRE P., DINKESPILER B., HUSTACHE S., KOUDOUBINE I., MEESSEN Ch., MENOUNI M., MOUGET C., PALANCHER H., PANGAUD P., POTHEAU R., VIGEOLAS E. (2007) – Application of a hybrid pixel detector to powder Diffraction, *J. Synchrotron Rad.*, **14**, 151–157.
- <sup>135</sup> ESRF Seminar, J.-F. Bélar, XPAD3 hybrid pixel detector applications, 21 septembre 2010, <http://www.esrf.eu/events/Seminars/laurent-vasse-jean-francois-berar21september2010>.
- <sup>136</sup> <http://umet.univ-lille1.fr/>
- <sup>137</sup> <http://www.arc-nucleart.fr/scripts/home/publigen/content/templates/show.asp?P=130&L=FR>