

Présentation de la Majeure Chimie&IA de l'ECPM

Description de l'apport de l'IA pour la préparation et la caractérisation de matériaux pour la santé

Sylvie Bégin-Colin, Professeur et ancienne directrice de l'ECPM, Université de Strasbourg (activités de recherche à l'Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg, CNRS-UNISTRA UMR7504).

Loïc Jierry, Professeur à l'ECPM, Université de Strasbourg (activités de recherche Institut Charles Sadron, CNRS-UPR22).

Sylvie BÉGIN-COLIN a obtenu en 1992 un doctorat à l'Université de Nancy dans le domaine de la science du génie des matériaux, puis a été 11 ans chargée de recherche au CNRS dans cette même discipline à l'École des Mines de Nancy. Elle devient en 2003 Professeur à l'École européenne de Chimie Polymères et Matériaux (ECPM) de l'Université de Strasbourg dont elle a assuré la direction entre 2014 et 2021. Elle effectue son activité de recherche au sein de l'Institut de Physique et de Chimie des Matériaux de Strasbourg. Son activité porte sur la synthèse, la fonctionnalisation et la structuration de nanoparticules d'oxydes pour des applications en santé, énergie et environnement.

Loïc JIERRY devient docteur de l'Université de Strasbourg en chimie organique, en 2003. Il a été attaché temporaire d'enseignement et recherche au sein du laboratoire du Professeur

Jean-Marie Lehn à l'ISIS¹ en 2004, puis à l'École Normale Supérieure de Lyon en 2007. Entre 2005 et 2007, il a été chef de projets dans les entreprises MENARINI et ALSACHIM. Il rejoint l'ECPM en 2009 en tant que Maître de Conférences et devient Professeur en 2018 où il a mis en place et codirige actuellement avec Sylvie BÉGIN-COLIN la Majeure Chimie et Intelligence Artificielle (Chimie&IA).

Introduction au chapitre

La première partie du chapitre (auteur Loïc Jierry) traite de la mise en place d'une formation pédagogique unique, conduite par l'ECPM à l'Université de Strasbourg sur la formation d'une promotion d'ingénieurs chimistes spécialisés dans l'utilisation de l'intelligence artificielle en chimie. La structure pédagogique en cause s'intitule « Majeure Chimie&IA ».

La seconde partie (autrice Sylvie Begin-Colin) présente de façon détaillée les travaux de son équipe utilisant l'intelligence artificielle pour contrôler la synthèse de nanoparticules de différentes formes développées comme agents de diagnostic et thérapie pour le traitement de cancer. La réputation ancienne de « problèmes impossibles » a été battue en brèche par le recours judicieux à l'IA.

Première partie

Présentation de la Majeure Chimie&IA de l'ECPM

Introduction

Cette première partie présente la Majeure Chimie&IA, qui a été mise en place en 2019 à l'École européenne de Chimie Polymères et Matériaux de Strasbourg sous la direction de Sylvie Bégin-Colin.

La mise en place de cette nouvelle Majeure Chimie&IA est le fruit d'une longue réflexion de la part de groupes de travail spécifiques, alimentée par la consultation d'acteurs industriels partenaires de l'école ou impliqués dans le Conseil de

l'ECPM, ainsi que celle d'anciens élèves. S'il est vrai que la presse « grand public » relaye régulièrement les miracles accomplis par les IA, ces dernières constituent également des outils de choix dans les activités de recherche académique mais aussi en R&D dans les entreprises. L'objectif de cette première intervention est de définir le besoin et le positionnement d'un nouveau profil d'ingénieur chimiste, compétent en science des données, recherché par les entreprises du monde de la chimie. Quel est son rôle et les connaissances/compétences qu'il doit posséder pour exercer ses fonctions ? Quels enseignements et sous quelle forme

1. Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires, Laboratoire de Chimie Supramoléculaire, basé à l'Université de Strasbourg/CNRS.

doivent-ils lui être dispensés pour assurer une formation adéquate de haut niveau et ainsi répondre aux besoins des entreprises de la chimie ?

1 Pourquoi une nouvelle Majeure à l'ECPM ?

Cela fait quelques années maintenant que l'intérêt de l'IA est apparu dans certains domaines de recherche, comme celui des sciences analytiques, où l'acquisition de grandes quantités de données est relativement aisée. Ainsi, on a vu apparaître dans les titres d'articles scientifiques de plus en plus de termes tels que « *machine learning*² », « *deep learning*³ », ou « réseaux de neurones⁴ ». Aujourd'hui, les outils proposés par l'IA, sont présents dans tous les domaines de la recherche en chimie, ce qui représente une petite révolution dans nos laboratoires. À l'ECPM, comme dans d'autres écoles d'ingénieurs chimistes, une cellule de veille scrute les nouvelles évolutions dans l'industrie, les différentes offres d'emploi ou de stage, afin de toujours adapter au mieux notre enseignement aux besoins de l'entreprise et si possible les anticiper. Dans

2. Domaine scientifique qui est considéré comme une sous-catégorie de l'intelligence artificielle, consiste à laisser des algorithmes découvrir des modèles dans les ensembles de données.

3. Technologie principale du *machine learning*, algorithmes capables de mimer les actions du cerveau humain grâce à des réseaux de neurones artificiels.

4. Ensemble organisé de neurones interconnectés permettant la résolution de problèmes complexes.

des grands groupes de chimie, comme MICHELIN, SOLVAY ou NOVARTIS, des propositions d'embauche ou de stage ont été publiées mentionnant le besoin de compétences en IA, mais une ambiguïté demeurerait car ces profils combinaient des compétences qui semblaient a priori très éloignées : s'agissait-il de propositions à l'attention de chimistes ou de « *data scientists* » ?

Ainsi, au cours de l'année 2017-2018, nous nous sommes donc demandés si le moment n'était pas venu de former des ingénieurs chimistes à l'IA, leur conférant ainsi des connaissances et des compétences solides en sciences des données. Pour répondre à cette question, nous nous sommes entretenus avec de nombreux anciens élèves qui occupent actuellement des postes à responsabilité dans diverses entreprises de la chimie, et nous avons également consulté les membres industriels du Conseil de l'ECPM. C'est précisément à cette période, que des acteurs industriels se sont adressés à la direction de l'école pour leur faire part de leur besoin à venir d'ingénieurs chimistes maîtrisant les nouveaux outils numériques tels que les « IAs ». Le premier d'entre eux est Philippe Robin, qui dirige la société ALYSOPHIL⁵, une entreprise spécialisée dans le développement de procédé de production chimique en flux continu contrôlé et optimisé

5. ALYSOPHIL est une société qui développe un nouveau concept de chimie industrielle pour la production de molécules à haute valeur ajoutée en combinant la chimie en flux et l'intelligence artificielle.

par l'IA. Sa venue et ses propos nous ont confortés dans la pertinence de notre réflexion en nous interpellant : « Est-ce que vous êtes conscients qu'aujourd'hui dans l'entreprise, on a certes besoin de chimistes, mais on a besoin de chimistes qui ont des compétences en IA, qui savent ce que c'est et qui savent l'utiliser ? » Il s'agit d'un métier nouveau pour une position nouvelle au sein des entreprises. Ces discussions nous ont poussés à poursuivre et intensifier notre réflexion. Nous avons continué à travailler et à échanger avec d'autres entreprises comme CHEMINTELLIGENCE, MAYFAIR VILLAGE, L'ORÉAL ou MANE.

En début d'année 2019, la célébration des 100 ans de l'ECPM conviant l'ensemble des élèves de toutes les promotions précédentes a rassemblé énormément d'anciens élèves, ce qui a représenté une occasion unique de les interroger à travers un questionnaire leur demandant, entre autres : « Vous semble-t-il important d'intégrer des outils

de sciences des données dans la formation de l'ingénieur chimiste à l'ECPM ? ». Bien entendu, nous nous attendions à une réponse majoritairement affirmative, mais nous n'imaginions pas que celle-ci serait à hauteur de 93 % (**Figure 1**) ! Un questionnaire plus complet a ensuite été envoyé à nos anciens élèves, ce qui nous a tout d'abord conforté dans la nécessité d'une formation à l'IA pour nos élèves ingénieurs, mais aussi apporté des premiers éléments d'informations précis sur les réels besoins des entreprises. Le besoin de ce nouveau profil d'ingénieur, déjà en 2019, nous est apparu évident, et nous avons ainsi anticipé que ce besoin allait s'intensifier. Il était donc nécessaire que l'ECPM non seulement forme ses élèves aux outils de l'IA mais réagisse aussi en proposant une nouvelle offre de formation en adéquation avec les attentes industrielles. Ainsi, nous avons entamé une course contre la montre pour pouvoir proposer une formation en chimie et IA adéquate, qui ouvrirait dès la rentrée universitaire 2019-2020, soit quelques mois plus tard.

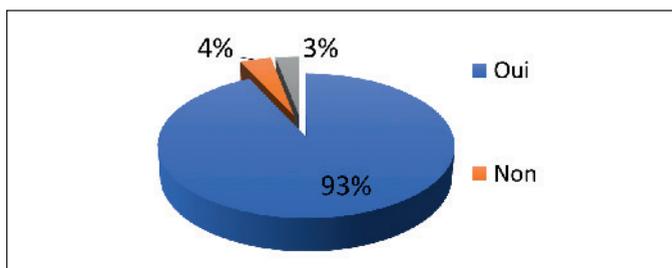


Figure 1

Statistiques des réponses des anciens élèves de l'ECPM à la question : « Est-ce qu'il est important selon vous d'intégrer des outils de sciences des données dans la formation de l'ingénieur chimiste à l'ECPM ? ». Question posée lors de la célébration des 100 ans de l'ECPM, en début d'année 2019 (bleu = OUI ; orange = NON ; gris = sans opinion).

2 Positionnement de l'ingénieur chimiste compétent en science des données au sein des entreprises de la chimie et compétences ciblées

Un aspect important a émergé très rapidement de nos consultations : cet ingénieur compétent en science des données sera avant tout un chimiste et non un *data scientist*. Il

doit être en mesure de comprendre parfaitement la nature des données qu'il manipule et savoir comment les exploiter. L'ingénieur chimiste compétent en science des données doit pouvoir parfaitement s'intégrer dans des équipes de R&D&I et dans celles dédiées à l'exploitation des outils numériques.

Nous avons établi les principales compétences de ce nouveau profil d'ingénieur à l'interface de la chimie et de la science des données :

- **Concevoir** des cibles moléculaires, macromoléculaires ou de formulations originales et des nanomatériaux hybrides nouveaux.
- **Prédire** les propriétés d'une molécule, d'un matériau, d'un polymère, d'une formulation.
- **Optimiser** une formulation de matériaux moléculaires ou inorganiques ou hybrides pour cibler des propriétés.
- **Piloter** des procédés de production pour optimiser les paramètres de synthèse.

3 Que doit-il savoir faire et comment le former ?

3.1. Programme d'enseignement

Nous avons établi la nécessité de dispenser des bases solides en programmation dans différents principaux langages. Les élèves qui intègrent l'ECPM ont déjà quelques notions en langage Python et il est essentiel de consolider et d'approfondir la maîtrise de celui-ci ainsi que de les former

à d'autres langages comme le langage R. En plus de ces langages de programmation, les élèves doivent maîtriser des logiciels comme Knime ou Matlab ainsi que l'utilisation de logiciels d'interprétation de données généralement multidimensionnelles comme WEKA ou encore ISIDA. Nous ne visons pas de former les élèves à l'établissement d'algorithmes complexes, mais souhaitons qu'ils soient capables de trouver et d'utiliser des algorithmes déjà existants. En effet, beaucoup d'algorithmes sont accessibles et leur nombre ne fait que croître. Certes, connaître des langages de programmation, des logiciels de visualisation, maîtriser l'utilisation d'algorithmes sont des éléments de formation importants, mais le plus important réside dans la capacité à construire **une base de données fiables** à partir de données expérimentales acquises dans l'entreprise mais aussi à partir de bases de données chimiques existantes (PubChem, SciFinder...). Ce nouvel ingénieur chimiste doit savoir où sont ces bases de données, savoir les extraire des données variées, nettoyer ces données et **vérifier leur fiabilité**.

Ces savoir-faire de base ont tout d'abord été visés en termes de formation. Rappelons encore que nous souhaitons former avant tout des ingénieurs chimistes, pas des statisticiens, ni des informaticiens. L'étape suivante a été d'intégrer cette formation en IA dans l'ensemble des enseignements dispensés à l'ECPM, sans altérer la qualité de la formation en chimie.

3.2. Dispense de l'IA aux élèves ingénieurs de l'ECPM – Création de la nouvelle Majeure Chimie&IA en septembre 2019

De notre travail de prospection en amont est ressorti que l'apprentissage des sciences des données nécessite de la pratique qui s'acquiert principalement au cours de travaux par projets. C'est un apprentissage long, qui ne peut prendre la forme d'un cours de quelques dizaines d'heures dispensé en fin de formation. D'autre part, l'enseignant/encadrant doit être chimiste à la base, afin de pouvoir illustrer au mieux l'intérêt de son enseignement.

Il était donc important de trouver un nombre conséquent d'heures disponibles pour l'enseignement en science des données, étalées dans le temps, dispensées par des enseignants chimistes et compétents dans l'utilisation des outils numériques. Sans porter atteinte à la qualité de la formation d'ingénieur chimiste dispensée à l'ECPM.

Pour remplir ce cahier des charges, nous avons mis à profit une des particularités de l'ECPM, qui est celle d'inclure un grand nombre d'heures de travaux pratiques (TP). En effet, dès leur intégration en première année à l'ECPM et jusqu'à la fin de la 2^e année, les élèves suivent en moyenne et de façon alternée, une semaine de cours et une semaine de TP. Nous avons décidé que des élèves appelés à être formés aux sciences des données suivraient uniquement des TP dits « de base » (soit un total de 8 semaines) mais

qu'ensuite ces semaines de TP seraient dédiées à l'enseignement de l'IA : un ingénieur chimiste formé par l'IA quand les autres majeures forment des ingénieurs chimistes par l'expérimentation.

Le profil d'enseignants compétents à la fois en chimie et en science des données était aussi rare au moment de la création de cette Majeure que les ingénieurs présentant le profil que nous souhaitions former. Notre étude prospective nous avait permis d'identifier un ensemble d'entreprises, qui étaient prêtes à nous aider dans cette mission de formation en se proposant d'intervenir. Parmi ces entreprises, nous avons pu compter tout d'abord et surtout sur **ALYSOPHIL** dirigée par Philippe Robin, puis sur **CHEMINTELLIGENCE** dirigée par Thomas Galeandro, Alexandre Bouqueau (un Alumni de chez MANNE) et ensuite sur l'entreprise **MAYFAIR VILLAGE** avec Christophe Wilmort, également un de nos Alumni. Ils nous ont tous beaucoup aidés dans la phase de construction des enseignements et interviennent également dans la formation auprès des élèves. Des enseignants du Master Chemoinformatique de la Faculté de chimie de l'Université de Strasbourg, co-dirigé par le Docteur Gilles Marcou, et des enseignants de l'école Télécom Physique Strasbourg interviennent également dans des enseignements très spécifiques de science des données. Par ailleurs, nous bénéficions du soutien d'Alsace Tech (regroupement des écoles

d'ingénieurs, en management et architecture d'Alsace) pour tout ce qui va être acculturation à l'IA pour l'ensemble des élèves de l'école.

La formation d'ingénieur ECPM standard s'étend sur trois années à partir de BAC + 2 (Figure 2). Au cours de ces 3 années, les élèves suivent un tronc commun de chimie pour acquérir les bases en chimie moléculaire, sciences analytiques, ingénierie des polymères et « matériaux et nanosciences ». À partir du milieu de la deuxième année, les élèves sont invités à choisir ce qu'on appelle une majeure expérimentale qui peut être chimie moléculaire, ingénierie des polymères, matériaux de fonction et nanosciences et sciences analytiques. Ils sont ainsi divisés en 4 majeures, ce qui fait en moyenne 25 élèves par majeure.

Conscients de la nécessité de commencer la formation spécifique en science des données très tôt dans le cursus ingénieur, en particulier parce que les enseignements par projet requièrent de s'étaler sur plusieurs semaines, nous avons décidé d'ouvrir aux élèves la Majeure Chimie&IA dès la fin du premier semestre de la 1^{re} année (Figure 2). À la fin du 1^{er} semestre de la 2^e année, les élèves de cette Majeure Chimie&IA vont, comme les autres, être invités à choisir une majeure « expérimentale » en même temps que l'enseignement de science des données : ils suivront tous les mêmes enseignements de chimie (cours, travaux dirigés, projets) que les élèves qui ne suivent pas la Majeure Chimie&IA ; en revanche, ils

n'assisteront pas aux travaux pratiques en chimie à partir du 2^e semestre de la 1^{re} année. Mais ils effectuent un stage en laboratoire de 6 semaines lors de la 2^e année au cours duquel ils peuvent choisir de revenir à l'expérimentation ou combiner les deux : expérimentation et IA. Les élèves de cette Majeure effectuent les mêmes stages et projets que les autres élèves. Ils peuvent choisir d'effectuer un stage de 1^{re} année qui est soit l'interface de l'IA et de la chimie ou un stage purement « chimie ». Pour les stages de 2^e année et de 3^e année, les élèves doivent choisir une thématique spécifique « IA et chimie ». Ils participent également à un projet élève entreprise en 2^e année qui s'étale sur 6 mois et traite d'une problématique industrielle « Chimie et IA ».

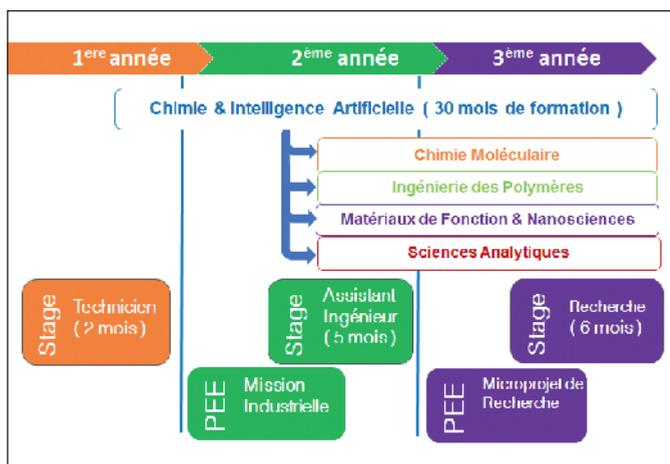


Figure 2

Représentation schématique de la formation d'ingénieur chimiste à l'ECPM, et implémentation de la nouvelle Majeure Chimie&IA.

4 Enseignements dispensés au sein de la formation en Majeure Chimie&IA

4.1. Enseignements dispensés en première année

Voici une brève description des différents enseignements que l'on dispense à l'école. En première année, les élèves suivent à partir du second semestre :

- Un enseignement d'**Introduction à la science des données** où ils vont revoir les bases de la programmation en langage Python, des études statistiques, de la modélisation et introduction aux bases de données générales.
- Un enseignement « **Chemical Databases** » en anglais sur la construction de bases de données chimiques fiables.
- Un cours d'introduction au « **Machine Learning** » et aux différents modèles utilisés, appliqués à la chimie.
- Une introduction aux **Systèmes d'exploitation, Linux** et autres.
- Un renforcement en **Mathématiques** avec beaucoup de notions de statistiques et une introduction au langage R.

Les élèves assistent également régulièrement à des conférences industrielles et chaque année, des conférenciers sont invités pour sensibiliser les élèves à l'intérêt de l'IA en chimie.

4.2. Enseignements dispensés en deuxième année

La formation en deuxième année s'intensifie avec de nombreux enseignements :

- Des enseignements de « **Data Mining** » où on poursuit tout ce qui est exploitation de « **Machine Learning** », arbre de décision, réseau de neurones, etc.
- Un approfondissement conséquent de l'enseignement sur les modèles prédictifs et sur les algorithmes d'optimisation.
- Un cours de renforcement en **Python**.
- Un cours dédié au **traitement d'images** et à **Matlab**.
- Un module très important de **modélisation moléculaire, DFT⁶** ; il s'agit de branches de la chimie qui génèrent des données très utiles pour le développement d'outils à base d'IA.
- Un cours d'approfondissement en **Langage R**.
- Une **mission industrielle**. Il s'agit d'un projet proposé par un industriel où des élèves de la Majeure Chimie&IA vont répondre à une problématique réelle.
- Le **stage de deuxième année** (4-5 mois) où les élèves vont obligatoirement choisir un stage à l'interface de la chimie et de l'IA.
- 6 semaines de « **TP Projet Recherche IA** » en chimie et IA qui ont lieu dans les laboratoires de l'école. Dans le cadre de ces 6 semaines, l'élève va travailler avec un tuteur expérimental au sein du laboratoire mais il travaillera également avec un tuteur « IA ».

6. *Density Functional Theory* : théorie de la fonctionnelle de la densité, méthode de calcul quantique permettant l'étude de la structure électronique.

4.3. Enseignements dispensés en troisième année

Pendant la troisième année, trois enseignements sont prévus pour le moment, mais d'autres devraient compléter cette première liste très rapidement :

- Approfondissement du langage **Python**.
- Utilisation d'outils de type « **Deep Learning** » en chimie.
- Enseignements spécifiques au **traitement du signal**.

La troisième année à l'école peut se dérouler suivant différents parcours au choix pour les élèves de la Majeure Chimie&IA :

- Cours standard de l'école et réalisation d'un stage de 6 mois à partir de fin janvier dans le domaine de la chimie et de l'IA.
- 3^e année en contrat de professionnalisation dans une entreprise (alternance en entreprise et à l'ECPM).
- 3^e année en contrat de professionnalisation « augmenté » dans une entreprise avec « coaching » par l'entreprise Mayfair Village. Ce contrat de professionnalisation « augmenté » permet à l'élève de bénéficier d'une supervision tripartite entre un superviseur de l'ECPM, un tuteur dans l'entreprise d'accueil et un tuteur de l'entreprise Mayfair qui va le guider au sein de l'entreprise sur le projet Chimie et IA qui lui a été confié.
- 3^e année en master de Chemoinformatique à l'Université de Strasbourg.
- 3^e année dans une université étrangère grâce aux divers

partenariats internationaux de l'école avec un programme proche de celui de l'école.

Une année césure entre la 2^e année et la 3^e année en entreprise ou sur un projet personnel est possible. Depuis 2023, les élèves Chimie et IA ont la possibilité de suivre un programme Erasmus Mundus sous une thématique axée Chemoinformatique. Ces élèves ont une bourse pour suivre des enseignements dans un autre pays et reviennent ensuite suivre leur troisième année à l'école.

5 Bilan – Où sont les élèves et que font-ils dans l'entreprise ?

Que savent faire les élèves formés par la Majeure Chimie&IA et quelle est leur place dans l'entreprise ? Voici un ensemble de quelques titres de stage, qui peut donner une idée des sujets traités par nos élèves :

- *Compréhension et prédiction des propriétés à froid des biocarburants par une approche chimiométrique appliquée aux données de CPG⁷.*
- *Parallélisation du traitement d'image de wafers afin d'y accélérer l'exploitation par « Machine Learning ».*
- *Conception de capteurs optiques assistée par des IAs.*
- *Structuration d'une base de données pour la conception de produits innovants pour l'impression 3D.*

7. Chromatographie en Phase Gazeuse : méthode de séparation des composés chimiques volatils ou semi-volatils d'un mélange.

Les élèves en stage de deuxième, troisième année ou en contrat de professionnalisation ne sont jamais « à la paillasse ». Ils sont derrière un ordinateur et supervisés par quelqu'un qui est, soit un *data scientist*, soit un chimiste qui s'est formé en interne à la science des données. Au sein des entreprises, les élèves de la Majeure Chimie&IA sont généralement au sein des équipes de R&D. Tous les élèves ont déclaré qu'ils ont eu besoin de leurs connaissances en chimie pour réaliser leur stage. Cela conforte le besoin de ce profil d'ingénieurs compétents en chimie et qui savent ce que sont les outils à base d'IA.

Le succès de notre formation tient certainement à la mise en place d'un enseignement avec les conseils d'industriels dans ce domaine et à la pédagogie par projet. En outre, ces élèves sont très « adaptables » : ils savent se former très rapidement et facilement aux outils spécifiques développés dans les entreprises. L'école a aujourd'hui environ 50 élèves dans la Majeure Chimie&IA et la 2^e promotion va être diplômée cette année 2023.

Des élèves intègrent spécifiquement notre école pour suivre cette formation. Il y a par ailleurs actuellement un réel engouement des élèves pour les enseignements de science des données ; les élèves semblent parfaitement conscients de l'importance de ces nouveaux outils aujourd'hui et pour demain.

Les élèves de la Majeure Chimie&IA ne rencontrent pas de problèmes pour trouver des stages et il y a actuellement plus d'offres de stage que d'élèves disponibles, ce qui nous incite à augmenter les effectifs de cette majeure. Des grands groupes chimiques comme des start-ups recrutent nos élèves.

Nous sommes dans un processus d'amélioration continue de cette formation et nous sommes très attentifs aux retours des industriels et des élèves après les différents stages ou projets effectués. Notre objectif à moyen terme est de renforcer les partenariats industriels et de monter une Chaire Industrielle pour consolider le programme des études et développer une recherche en partenariat avec l'industrie.

Deuxième partie

Présentation d'une étude incluant l'IA, réalisée par l'équipe de Sylvie Begin-Colin et des élèves de la Majeure Chimie&IA en stage laboratoire :

*Iron oxide nanoplates synthesis guided by artificial intelligence to design theranostic iron oxide nanoparticles combining photothermal and magnetothermal therapies*⁸.

Introduction

L'objectif de cette deuxième partie est de montrer les travaux effectués en six semaines par deux étudiants de 2^e année issus de la Majeure Chimie et IA et comment leur collaboration nous a aidés dans nos recherches en synthèse de nanoparticules adaptées à une application visée.

Notre objectif en recherche est de développer des nanoparticules⁹ d'oxyde de fer fonctionnalisées pour diagnostiquer et traiter des cancers. Nous avons constaté que des nanoparticules de forme plaquette étaient prometteuses, mais malheureusement le rendement en nanoplaquettes lors de la synthèse était plutôt faible et les paramètres de synthèse très nombreux. L'approche IA nous a permis de trouver très rapidement les paramètres optimaux pour obtenir un rendement élevé en nanoplaquettes.

8. Synthèse de particules nanométriques d'oxyde de fer guidée par intelligence artificielle, dans le but d'avoir des nanoparticules d'oxyde de fer théranostiques, combinant des possibilités de diagnostic par IRM et une thérapie par photothermie et/ou hyperthermie magnétique.

9. Particules dont la taille est comprise entre 1 et 100 nanomètres (millionième de millimètre).

1 Contexte de l'étude

Notre élément de départ, ce sont des nanoparticules d'oxyde de fer fonctionnalisées à partir desquelles nous développons des plateformes théranostiques¹⁰ (Figure 3), c'est-à-dire des composés capables de cibler spécifiquement des organes malades, de les imager (diagnostic), de traiter ces organes, de suivre l'effet du traitement par imagerie

10. Néologisme construit à partir des termes thérapie et diagnostic, qui correspond à une nouvelle approche médicale visant à privilégier le développement simultané de ces aspects.

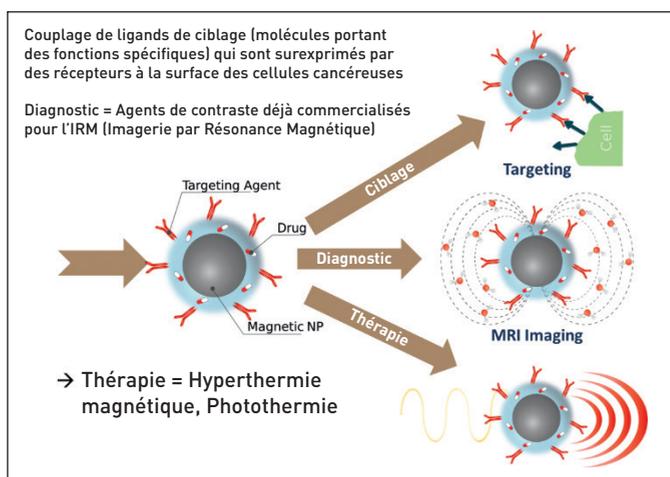


Figure 3

Ingénierie de nanoparticules à base d'oxyde de fer magnétique combinant des propriétés de ciblage, d'imagerie par IRM et de thérapie par hyperthermies.

et d'adapter le traitement suivant cette imagerie pour une meilleure prise en charge de la maladie du patient (nanomédecine personnalisée). Un enjeu est de pouvoir tester différents traitements avec une seule formulation de nanoparticules. À l'heure actuelle, il y a donc un fort engouement pour ces nanoplateformes ou nanobjets théranostiques.

2 L'hyperthermie magnétique

Une des particularités de certaines nanoparticules d'oxyde de fer magnétique est qu'elles peuvent s'échauffer lorsqu'elles sont soumises à un champ magnétique alternatif¹¹. Elles permettent de procurer une thérapie par hyperthermie magnétique exploitant le fait que les cellules tumorales sont beaucoup plus sensibles aux élévations de température que les cellules saines. Une société, MagForce, est déjà en phase clinique II¹² et elle teste aussi ce traitement par hyperthermie magnétique sur d'autres types de cancers. Leurs études ont montré que combiner l'hyperthermie magnétique avec la chimiothérapie¹³ ou la radiothérapie¹⁴ donnait de très bons résultats. Le problème actuel est qu'il est nécessaire d'injecter dans la tumeur une

grande quantité de nanoparticules pour y produire un effet d'hyperthermie magnétique. D'intenses recherches sont menées pour obtenir une nanoparticule ayant un potentiel de chauffe plus important que ce que l'on a actuellement. Pour résumer le mécanisme actuel expliquant le phénomène d'hyperthermie magnétique : vous avez une nanoparticule portant un moment magnétique, vous la soumettez à un champ magnétique alternatif et la particule s'échauffe localement parce que, soit le moment magnétique tourne dans la particule, soit c'est la particule qui tourne dans ce milieu.

Pour avoir de bons résultats en hyperthermie magnétique, il y a des paramètres extrinsèques qui sont importants : la fréquence¹⁵ et l'amplitude de champ magnétique, la viscosité du milieu, ou encore les conditions cliniques d'utilisation. Mais il y a aussi des paramètres intrinsèques liés aux nanoparticules comme leur anisotropie¹⁶ et il a été montré que des nanoparticules qui ont des formes anisotropes sont intéressantes pour augmenter l'anisotropie et donc le pouvoir chauffant. Ainsi, des nanocubes de 19 nm ont montré des capacités de chauffage très élevées par rapport à des nanoparticules de forme sphérique. Mais d'autres formes sont également intéressantes à étudier comme la forme « plaquette ». De plus, les

11. Champ magnétique dont le sens varie périodiquement.

12. Phase d'essai pendant laquelle le médicament est testé sur un échantillon de 50 à 100 patients.

13. Traitement par des substances chimiques.

14. Application thérapeutique des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses.

15. Nombre de changements de sens du champ magnétique par seconde.

16. Propriétés liées à la cristallinité et à la forme des nanoparticules.

nanoparticules d'oxyde de fer peuvent également s'échauffer sous un faisceau laser et on parle de traitement par photothermie¹⁷.

Il y a donc un grand intérêt à développer une nanoparticule qui chauffe par hyperthermie magnétique et qui chauffe aussi par photothermie. L'effet de la forme des nanoparticules ne semble actuellement pas important pour avoir un effet photothermique mais il est important pour la magnétothermie.

3 Les différentes formes de nanoparticules

3.1. Synthèse des formes sphériques

La synthèse des nanoparticules sphériques est réalisée par la méthode de décomposition thermique. Elle consiste à décomposer thermiquement (2 500-400 °C) un précurseur de fer¹⁸ en présence d'un surfactant¹⁹, l'acide oléique, dans un solvant organique. Cette technique permet d'obtenir des nanoparticules non agrégées et très stables colloïdalement (Figure 4).

Pour nos études, nous avons utilisé deux types de précurseur de fer : des stéarates de fer avec des rapports, stéarate/fer, de 2 et 3 (Figure 5). Ces deux précurseurs conduisent à des nanoparticules sphériques mais nous avons modifié les

17. Production de chaleur à partir de l'énergie lumineuse.

18. Espèce chimique qui, une fois dans le milieu réactionnel, va libérer du fer.

19. Tensioactif.

conditions de synthèse pour obtenir d'autres formes : des cubes ou des plaquettes.

3.2. Synthèse des nanocubes et des nanoplaquettes

Un moyen pour obtenir des nanoparticules anisotropes par cette méthode de synthèse est de modifier la nature des surfactants : nous utilisons pour les nanosphères, l'acide oléique, mais si l'on remplace une partie de l'acide oléique par de l'oléate de sodium²⁰ plus chélatants, les oléates vont

20. Sel, base conjuguée de l'acide oléique.

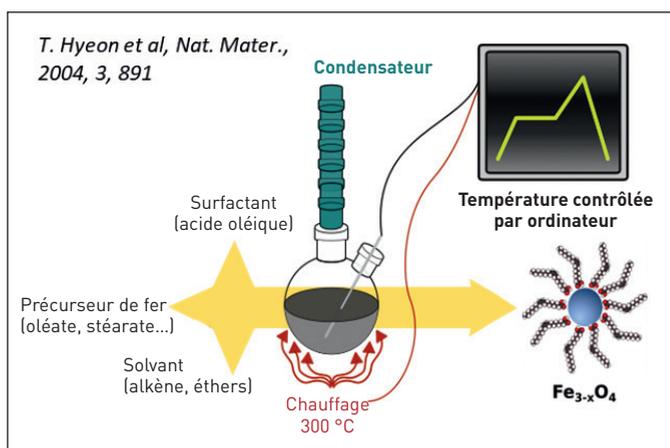


Figure 4

La décomposition thermique : méthode de synthèse des nanoparticules.

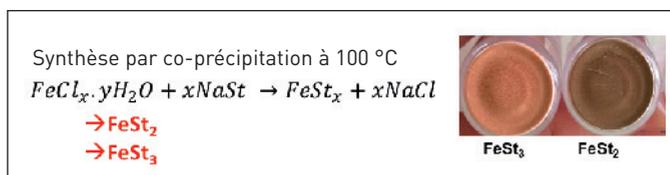


Figure 5

Précurseurs de fer.

s'adsorber sur les faces les plus énergétiques des germes et bloquer la croissance selon ces faces, permettant ainsi de contrôler la croissance suivant certaines faces et d'avoir des formes non sphériques, plus anisotropes.

Cependant, le type de précurseur peut également avoir un effet sur la forme des nanoparticules, tout comme le rapport des surfactants, la quantité de surfactant, la température de réaction, le temps de réaction et la vitesse de chauffage et il y a ainsi de nombreux paramètres à contrôler. Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence du précurseur et de la quantité de surfactant. Avec le précurseur de fer, FeSt2 (Figure 5), nous avons observé que nous obtenions plutôt des nanoplaquettes avec le ratio 80/20 alors que le précurseur, FeSt3 (Figure 5), conduit à des cubes mais avec des mélanges de différentes formes pour chaque condition expérimentale.

Nous avons optimisé les synthèses et réussi à obtenir des nanocubes avec des bords très réguliers avec le précurseur FeSt2 en travaillant avec une vitesse de montée en température élevée (Figure 6 gauche). Les nanocubes ont beaucoup été étudiés et la formation de nanoplaquettes était intéressante à tester pour combiner hyperthermie magnétique et photothermie. Nous avons donc recentré notre étude sur le précurseur FeSt2 en faisant varier différents paramètres. Si on diminue la vitesse de chauffage et si on introduit une étape de nucléation²¹, des nanoplaquettes étaient obtenues (Figure 6 droite). Cependant, quelles que soient les conditions, un mélange de nanoplaquettes avec des cubes, des sphères est obtenu. Le rendement en nanoplaquettes était au maximum de 50 %.

Au vu du nombre très élevé de paramètres à varier pour optimiser la synthèse des nanoplaquettes et surtout le rendement en nanoplaquettes, nous avons fait appel à l'IA : quels sont les paramètres les plus importants pour obtenir un rendement élevé en nanoplaquettes ?

4 Approche IA pour résoudre ce problème

Nous avons décidé d'accueillir dans notre laboratoire des stagiaires de la majeure Chimie et IA, qui ont été supervisés par Thomas Galeandro de ChemIntelligence. Nous avons déjà 35 expériences,

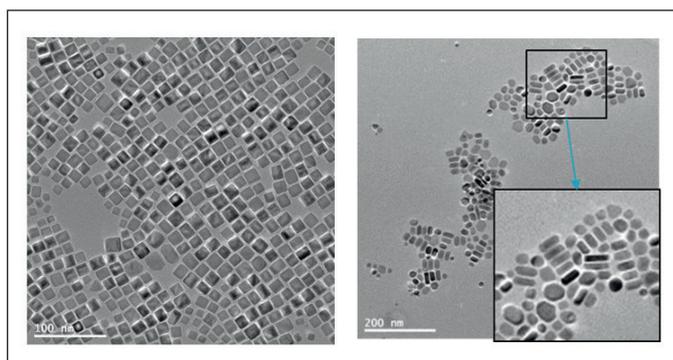


Figure 6

Image par microscopie électronique à transmission de (gauche) nanocubes formés à partir de FeSt2 grâce à une vitesse de montée en température élevée et (droite) de nanoplaquettes (avec un mélange de sphères et cubes) formées à partir de Fe(St)2 grâce à une faible vitesse de chauffage et une étape de nucléation à 180 °C.

21. Formation de germes qui vont ensuite croître.

qui pouvaient être utilisées comme données. Cependant, le comptage du % de forme par image se fait manuellement et nous avons besoin d'un programme d'analyse d'image pour réaliser des études statistiques automatiques précises. La difficulté est que, sur une image, les plaquettes peuvent être visualisées de profil (visualisation du « côté » / « tranche » de la plaquette) ou de face (forme hexagonale ou triangulaire ou entre les deux) (**Figure 6 droite et Figure 8**). Cette analyse d'images est donc complexe, diverses méthodes sont testées : **OpenCV module** qui est une extension de Python²² tout d'abord et actuellement nous travaillons sur la méthode **crYOLO**. Ce travail d'analyse d'image est encore en cours.

Ensuite, pour l'optimisation des paramètres de synthèse des nanoplaquettes, différents modèles prédictifs ont été étudiés : *linear regression* (régression linéaire), *decision tree* (arbre de décision), *aleatory forest* (forêt aléatoire)... Au final, c'est le modèle *ExtraTree* qui s'est avéré le plus efficace (**Figure 7**). Le logiciel de *machine learning* nous a permis de construire des graphiques et nous a demandé de varier divers paramètres, même des paramètres conduisant à des expériences qui ne marchent pas, à des fins de comparaison. Les paramètres les plus importants se situent dans les cases 1 ou -1 (**Figure 7 bas**). Les paramètres les plus importants sont le type de précurseur et la vitesse de montée

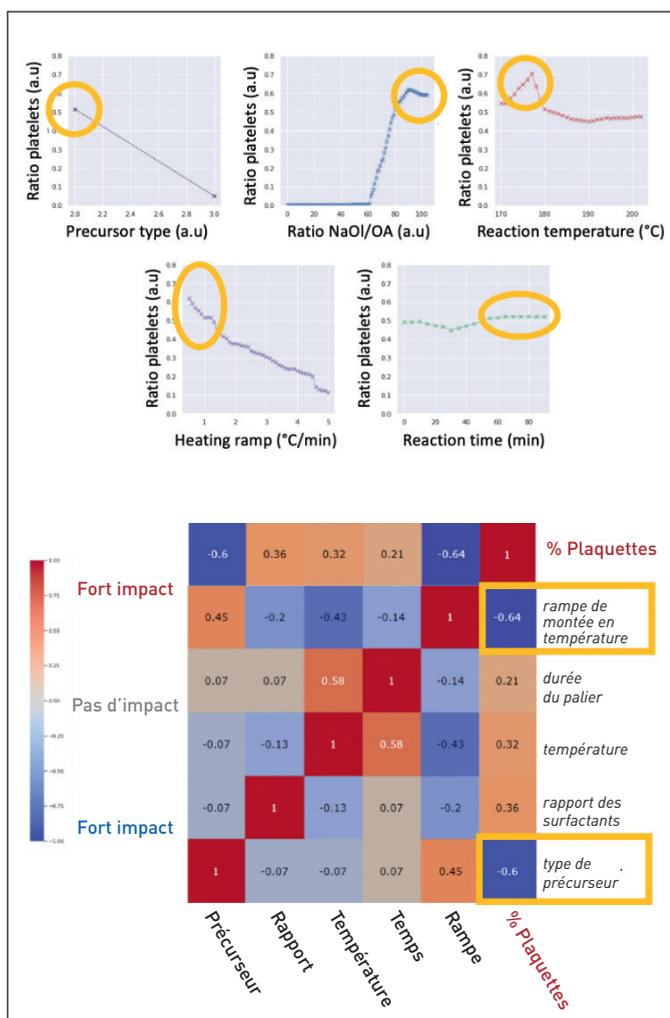


Figure 7

Impact des différents paramètres de synthèse sur la formation des nanoplaquettes (haut) et « ExtraTree Heatmap » pour comprendre l'influence des paramètres (bas).

en température, sachant que le temps, la température et le rapport des surfactants ne sont pas déterminants mais peuvent être optimisés avec bénéfice.

Ainsi, avec environ 10 expériences supplémentaires, nous avons réussi à atteindre un rendement de 80 % de plaquettes

22. Logiciel de codage.

(Figure 8). Cette approche permet de mieux comprendre l'effet des paramètres et la corrélation entre eux. Ces nanoplaquettes ont montré

des propriétés de chauffage par hyperthermie très intéressantes à faible concentration. Nous poursuivons ce travail d'optimisation du rendement.

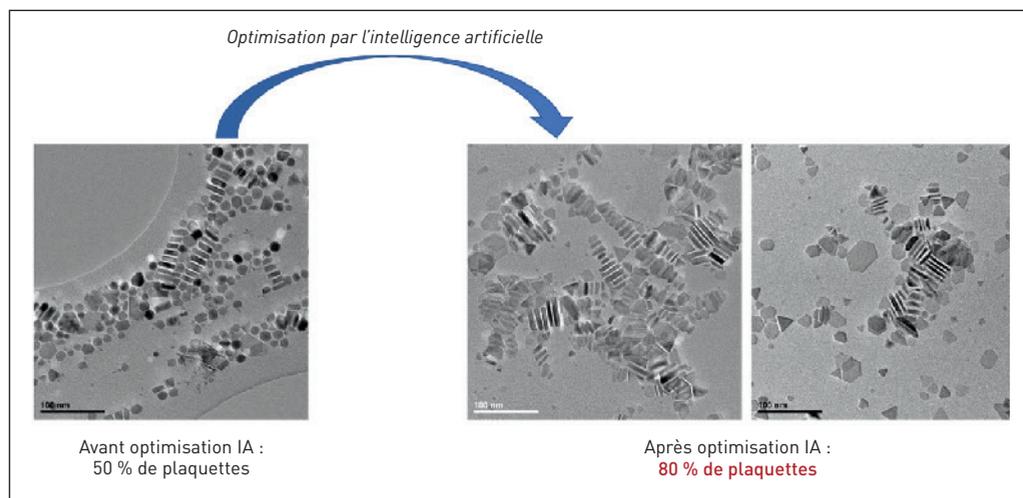


Figure 8

Pourcentage de plaquettes obtenu avant (50 %) et après optimisation (80 %) par l'approche IA.

Conclusion

Les vrais succès de l'IA en chimie sont nés

Au-delà des espoirs théoriques voire journalistiques que tire l'intelligence artificielle dans son sillage, il y a incontestablement des réalisations que l'on peut sans exubérance taxer de « révolutions techniques ». La chimie n'apparaît pas comme la discipline technique la mieux placée pour en profiter au regard de son extrême diversité de composés (les « dix puissances beaucoup » de molécules) et d'arrangements et interactions entre eux et de la complexité des paramètres qui les déterminent... Mais depuis une dizaine d'années, les recherches des chimistes font aussi des miracles et s'apprêtent

à en faire de plus grands ; pas seulement sur la gestion des données, le domaine principal de l'IA, mais sur son utilisation des connaissances propres des sciences de la chimie. Un signal qui ne trompe pas, c'est l'effort maintenant fortement croissant des industriels dans ce domaine pour optimiser/adapter leurs recherches et leurs procédés.

Dans ce chapitre, on voit, très concrètement et sans langue de bois, la description des efforts de l'école d'ingénieurs chimistes strasbourgeoise, l'EPCM, pour former des étudiants que des industriels maintenant demandent instamment. En un petit nombre d'années, cette école s'est fait la réputation locale de centre de ressources pour l'exploitation, et donc indirectement pour la réputation de l'IA en chimie. Et les travaux sur la théranostic (pour la mise au point de médicaments anticancéreux) présentés à la suite nous laissent sans voix : comment le contrôle impossible de la texture détaillée des systèmes moléculaires mixtes, organisés, mal organisés, réputé impossible est-il devenu possible ? Et les conséquences sont là dans la mise au point de nouveaux anticancéreux par des méthodes, à commencer par les exploitations si pertinentes de l'IA, qui nous laissent pantois par leur ambition scientifique et technique.

Très beau chapitre qui sait marier le concret, la pédagogie, le recours aux possibilités de la science et l'attraction pour les applications, le tout dans une atmosphère à la fois académique et industrielle très séduisante.