

N° 450 - AVRIL 2020

l'actualité chimique

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE

**BREXIT
ET CHIMIE**

**CTIBIOTECH :
BIOIMPRESSION 3D**

**INGÉNIERIE DE
L'ENVIRONNEMENT**

Change is here

ChemPubSoc Europe has transformed into Chemistry Europe.



Our mission is

to evaluate, publish, disseminate and amplify the scientific excellence of chemistry researchers from around the globe in high-quality publications.

We represent 16 European chemical societies and support their members at every stage of their careers as they strive to solve the challenges that impact humankind. We value integrity, openness, diversity, cooperation and freedom of thought.

Chemistry Europe

- 16 chemical societies
- From 15 European countries
- Who co-own 16 scholarly journals
- And represent over 75,000 chemists
- With 72 Fellows recognized for excellence in chemistry
- 14,000 million downloads in 2019
- 9,800 articles published in 2019

www.chemistry-europe.org

Batteries & Supercaps

ChemBioChem

ChemCatChem

ChemElectroChem

ChemistryOpen

Chemistry-Methods

ChemistrySelect

ChemMedChem

ChemPhotoChem

ChemPhysChem

ChemPlusChem

ChemSusChem

ChemSystemsChem

l'actualité chimique

Édité par la Société Chimique de France

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. 01 40 46 71 60 – scf@societechimiquedefrance.fr

www.societechimiquedefrance.fr

Directeur de la publication : Marc Taillefer

Partenariats : CNRS, Fondation de la Maison de la Chimie

RÉDACTION

28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 – redaction@lactualitechimique.org

www.lactualitechimique.org

Rédactrice en chef : Patricia Pineau

Rédactrice en chef adjointe : Séverine Bléneau-Serdel

Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal

Responsable de L'Actualité Chimique Découverte :

Minh-Thu Dinh-Audouin

Rubrique Livres : Yves Dubosc

Secrétariat : Martine Maman

Webmestre : Pierre Miquel

COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, C. Bresson, J.-M. Campagne, P. Colombar, P. Dauban, C. de Novion, K. Fajferweg, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier, T. Hamaïde, A. Hervé, C. Houée-Levin, F. Launay, J. Livage, E. Marceau, V. Marvaud, M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, S. Tencé, H. This, H. Toulhoat, L. Valade, P. Walter, S. Younes

Publication analysée ou indexée par :

Chemical Abstracts, base de données PASCAL

ABONNEMENT

SCF, Martine Maman

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. : 01 40 46 71 60

abonnement@lactualitechimique.org

FABRICATION

MAQUETTE : Redouane Sahih, sahih.redouane@gmail.com

Mag Design, www.magdesign.fr, mag.design@me.com

IMPRESSION, ROUTAGE : N. Fortin & ses fils imprimeurs

94800 Villejuif, fortimprimerie@wanadoo.fr

PUBLICITÉ

FFE, 15 rue des Sablons, 75116 Paris

Tél. : 01 53 36 20 40 – www.ffe.fr

aurelie.vuillemin@ffe.fr

ISSN version papier 0151 9093

ISSN version électronique 2105 2409

© SCF 2020 – Tous droits de reproduction réservés

Dépôt légal : avril 2020

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans le but d'exemple ou d'illustration.



La chimie face aux défis

Qui aurait cru il y a quelques mois que presque tous les pays du monde seraient confrontés à une pandémie de Covid-19 ? Depuis le début de l'année, les scientifiques et professionnels de santé sont mobilisés pour définir des stratégies de confinement, soigner, mettre au point des tests, des médicaments et des vaccins.

La Chine a montré que sa stratégie était efficace ; à l'heure où j'écris ces mots, très rares sont les nouveaux cas déclarés à Wuhan. Mais aujourd'hui, face à l'ampleur de la contamination presque partout dans le monde, nous assistons à une véritable mobilisation. Les collaborations entre les gouvernements, médecins, infirmiers, soignants, chercheurs, industries, armées, ONG, associations caritatives... sont solides. Un élan superbe pour un défi de taille.

La chimie mondiale a un rôle à jouer dans cette pandémie. Les chimistes ne partent pas de rien, mais c'est une course contre la montre. Saluons l'initiative de l'American Chemical Society qui a rapidement mis en accès libre tous ses articles en lien avec le sujet*. Les essais cliniques s'accroissent, toutes les expertises sont mobilisées. Il y aura un avant et un après Covid-19 dans l'histoire. Nous retrouverons la sérénité

mais aujourd'hui, la Société Chimique de France salue les efforts et prouesses de toutes et tous.

Un autre défi, qui nous paraît mineur à la lueur du précédent, préoccupe l'Europe: le Brexit. Est-ce que sa mise en œuvre va menacer la recherche, l'industrie, les financements des programmes de coopération comme Horizon 2020 puis Horizon Europe ? Bien sûr, il n'y a pas que la chimie, mais nous avons demandé à des acteurs très différents, français et anglais, de nous décrire leur vécu, leurs craintes et espoirs.

Dans ce numéro, vous retrouverez les rubriques habituelles – clin d'œil étymologique, à propos... – et des articles de valorisation de la recherche : les innovations de la startup lyonnaise CTIBiotech, les travaux du prix 2019 de la division Chimie physique et les points forts de l'École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR). Enfin, pour se détendre, un clin d'œil sérieux dans « que voyez-vous ? ».

Bonne lecture, et Vive la Science, Vive la Chimie.

Patricia Pineau
Rédactrice en chef

*https://pubs.acs.org/page/vi/chemistry_coronavirus_research?ref=pubs_content_marketing

sommaire

N° 450 - AVRIL 2020

ÉDITORIAL	1
La chimie face aux défis, par P. Pineau	1
CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE	3
À propos de la méthionine, par P. Avenas	3
BREXIT ET CHIMIE	4
Is Brexit going to damage UK science? Interview of Professor Richard Catlow, Vice-President of the Royal Society, par P. Pineau	4
Le point de vue de l'industrie : entretien avec Sébastien Bossard, PDG de Kersia, un géant de la sécurité alimentaire, par P. Pineau	5
Passer du coq au rosbeef, l'expérience d'un chimiste de l'autre côté de la Manche, par C. Romain	7
À PROPOS DE	8
La chimie n'est pas partout, par H. This	8
Les batteries au lithium, une histoire (qui aurait pu être) française ?, par P. Colombar	10
RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	13
Comment un électron induit un dommage oxydatif dans l'ADN, par J. Ma, S. Denisov, A. Adhikary et M. Mostafavi	13
La modélisation numérique et l'ingénierie de l'environnement, par P. Le Cloirec, S. Giraudet, N. Cimetiere, P.-F. Biard, A. Couvert et D. Wolbert	19
Glycochimie : des polymères à la biocatalyse, par L. Legentil, L. Lemiègre, S. Tranchimand, S. Cammas-Marion, C. Nugier-Chauvin, T. Benvegnu et V. Ferrières	25
Principes et substances actifs	
Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par J. Fournier, J.-M. Paris et C. Monneret	34
INDUSTRIE	36
Startups	
CTIBiotech - La bioimpression 3D et l'innovation thérapeutique, par N. Forraz, C. Milet, M. Lègues et C. McGuckin	36
ENSEIGNEMENT ET FORMATION	40
Les IChO, de retour en France !, par E. Beauvineau, D. Bourissou, E. Duboué-Dijon, L. Garcia, C. Guibert, B. Haddou, H. Lakmini, A. Moncomble, M. Routier et A. Szymczak	40
Vers des méthodes de pédagogie plus « active », par C. Maranges, C. Rabut et C. Romano	44
Que voyez-vous ?	
Un liquide bleu dans un verre à vin ?, par C. Simon	48
EN BREF	50
LIVRES ET MÉDIAS	55
AGENDA	57
ACTUALITÉS DE LA SCF	58
Chimie supramoléculaire : un nouveau groupe thématique de la SCF	58
ChemPubSoc Europe devient Chemistry Europe : un nouveau look pour un nouvel avenir	59
UN POINT SUR	63
Fiche n° 75 : « Make anticoagulation great again », par L. Vial et B. Ourri	63



Couverture :

Photo : © Matteo/L'Oréal Recherche & Innovation.

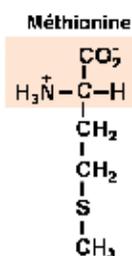
Conception graphique : Mag Design (magdesign.fr).

À propos de la méthionine

Un certain nombre de substances ont un nom dont la motivation peut être qualifiée de purement chimique, c'est-à-dire basée uniquement sur la terminologie de la chimie. C'est le cas de plusieurs acides aminés, dont la méthionine.

Un acide aminé soufré, comme son nom l'indique

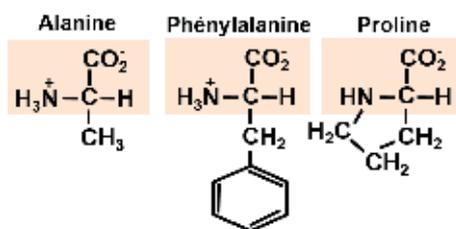
En 1923, le chimiste américain J. Howard Mueller découvre par hydrolyse de la caséine un nouvel acide aminé contenant du soufre, dont il donne la formule brute, $C_5H_{11}SNO_2$. Par la suite, ce nouvel acide aminé est isolé à partir d'autres sources protéinées, et en 1928, les chimistes anglais Barger et Coyne précisent sa structure: γ -methylthiol- α -aminobutyric acid.



Ils écrivent alors : « un nom plus court [...] semble souhaitable, et, après concertation avec Dr Mueller, nous suggérons le nom methionine [en anglais], en référence à son radical caractéristique. » Ce nom est composé de *me*(thyl) + *thion* + *ine*, où *thion* est formé sur le grec *theion*, « soufre ». Le radical *thiométhyle*, -S-CH₃, caractérise en effet cet acide aminé.

Deux acides aminés découverts par synthèse

Le cas de l'alanine est inhabituel en ce sens que cet acide aminé a été obtenu par synthèse et nommé en 1850, bien avant d'être isolé à partir de protéines en 1875 seulement. C'est un cas où il est donc logique de trouver un nom motivé par la chimie. Dans sa publication en effet, le chimiste allemand Strecker décrit la synthèse du produit à partir de « *Aldehyd-Ammoniak mit Blausäure* », c'est-à-dire un mélange d'aldéhyde (ici l'acétaldéhyde), d'ammoniac et d'acide cyanhydrique. Il en « déduit » sans explication le mot *Alanin*, où l'on reconnaît le *Al* de *Aldehyd*, peut-être le *a* de *Ammoniak* et le suffixe *-in* des acides aminés, ainsi qu'un *n* ajouté pour la prononciation. Un nom adopté par les autres langues, *alanine* en français et en anglais, mais un peu sibyllin. Seul le début du mot, *al-*, vient clairement de *Aldehyd*, créé en allemand par Liebig en 1835 à partir du latin scientifique *al(cohol)dehyd(rogenatus)*, « alcool déshydrogéné ». Le début *al-* de *alanine* est donc celui de *alcool*, issu lui-même de l'article arabe *al*.



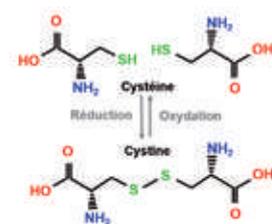
Le chimiste allemand Ernst Schulze a découvert ensuite un nouvel acide aminé naturel, dérivé phénylé de l'alanine, qu'il a nommé en 1879 *Phenylalanin* (*phénylalanine* en français).

Il existe enfin un second acide aminé qui a été synthétisé avant d'être trouvé dans la nature : Emil Fischer a synthétisé en 1905 le α -Pyrrolidincarbonsäure, nom qu'il a abrégé en *Prolin*, d'où *proline* en français et en anglais. Un nom chimique certes, mais encore plus sibyllin que celui de l'alanine.

Revenons à la méthionine en remarquant que c'est l'un des deux seuls acides aminés soufrés, l'autre étant la cystine, découverte auparavant, et qui joue un rôle très particulier dans les protéines.

La réticulation au soufre des protéines

La cystine a été isolée en 1810 à partir de calculs urinaires par le chimiste anglais Wollaston, qui l'a nommée alors *oxyde cystique*, du grec *kustis*, « vessie » (d'où viennent l'élément *cyst(o)*- pour les mots relatifs à la vessie, comme *cystite*, et d'autre part le mot *kyste*, le grec *kustos* signifiant à l'origine « cavité gonflée »). Le terme d'*oxyde cystique* de Wollaston était inapproprié, comme l'a écrit en 1833 Berzelius, qui l'a remplacé par *cystine*, avec courtoisie : « je me suis donc permis de changer le nom qu'avait proposé cet homme distingué. »



Échanges entre deux molécules de cystéine et une de cystine.

La structure de double acide aminé de la cystine n'a été élucidée qu'en 1885 par le chimiste allemand Baumann, qui a nommé *cystéine* l'acide aminé simple correspondant: il a montré que deux molécules de cystéine forment une molécule de cystine en s'assemblant par un pont disulfure.

C'est ce pont disulfure qui constitue les points de réticulation à l'intérieur d'une protéine, ou entre deux protéines, comme par exemple dans la kératine, constituant principal des cheveux.

Épilogue



© Pierre Fabre.

La méthionine et la cystéine sont des principes actifs de produits contre la chute des cheveux, appelée en médecine *alopécie*. Encore un mot en *al-*, comme *alcool*, *alanine* ? Non, *alopécie* vient du grec *alôpekia*, de même sens,

lui-même... du grec *alôpêx*, « renard ». Les Anciens ont remarqué en effet que le renard, recherché habituellement pour sa fourrure, perd ses poils par plaques disgracieuses à la fin de l'hiver. Cette mue catastrophique, qui n'a rien de pathologique, leur faisait penser à la chute des cheveux, temporaire ou définitive, des humains.



Pierre AVENAS*,
ex directeur de la R & D dans l'industrie chimique.
*pier.avenas@orange.fr

Is Brexit going to damage UK science?

Interview of Professor Richard Catlow, Vice-President of the Royal Society



As the Royal Society is the UK's National Academy of Sciences, do you think that Brexit will damage UK research?

Yes, there is a potential danger that Brexit could damage research in the UK and other European countries. We have been working hard with the other European Academies and Research Institutions to prevent this case. If UK stays closely associated with Horizon Europe [1], Brexit should not damage research in the UK and Europe. I am quite optimistic and our main challenge will be to be part of Horizon Europe.

Actually you have many collaborations with European Research Centers, National Academies and industries; this will probably protect UK Science?

Today we have many bilateral or multilateral collaborations with Europe and on both sides we are eager to continue. We are currently participating in Horizon 2020 [2] and we hope to participate in Horizon Europe. I am optimistic for two reasons: UK Government is positively disposed, and our colleagues in European Academies wish UK Science to be part of European scientific collaboration.

But no complacency, nothing is given yet and we are working hard to convince both UK and EU to keep UK participation for the advancement of Sciences.

Are all disciplines involved? What about the collaborations with industry?

Science is international across the full range of disciplines and all disciplines are involved in collaborative projects.

Obviously the funding of large facilities such as CERN, and the ESRF (European Synchrotron Radiation Facility), is already multinational. Maybe it will be more difficult to get funding for smaller bilateral and multilateral projects. If we succeed in remaining part of Horizon Europe, then the key issue will be largely solved for both bilateral or multilateral projects. For the industry, my experience is that they want to collaborate where the expertise is but they will all want to be involved in Horizon Europe.

Still optimistic for next years?

First, to be part of the next Horizon Europe, we need to continue to work with UK and European Governments and European Science Institutions to illustrate to both sides the benefits.

We have received strong support from the French Academy of Science, the Dutch KNAW and German Leopoldina; they help us to make it clear that Brexit has to preserve scientific collaboration. We have strong support from all our colleagues in Europe which we greatly appreciate.

To be part of Horizon Europe is our major challenge and objective.

Professor **Richard CATLOW** is Fellow of the Royal Society (FRS), Foreign Secretary and Vice-President of the Royal Society. <https://royalsociety.org/people/richard-catlow-11198>



[1] www.horizon2020.gouv.fr/cid145004/presentation-du-programme-horizon-europe-09-2019.html

[2] www.horizon2020.gouv.fr

Patricia PINEAU,
Rédactrice en chef.

* redac-chef@lactualitechimique.org

Le point de vue de l'industrie

Entretien avec Sébastien Bossard, PDG de Kersia, un géant de la sécurité alimentaire



Est-ce que le Brexit aura un impact sur la chimie française et sur Kersia ?

Nous ne sommes pas encore à la mise en place définitive, mais il est clair que les entreprises françaises qui ne se sont pas préparées seront impactées. Des nuances dans les normes et réglementations et autres formalités peuvent avoir lieu, et donc impacter les entreprises des pays hors Brexit. Si les autorités britanniques modifient la réglementation, les entreprises européennes devront adopter leurs normes.

Un exemple : les palettes normalisées de transport. À ce jour, les « palettes Europe » ne sont pas homologuées au Royaume-Uni, donc les produits pourraient être dépalettisés et la marchandise retournée ou bloquée.

Quelles sont par exemple les réglementations ou normes qui risquent d'impacter Kersia ? Comment anticiper ?

Kersia dépend de la réglementation des produits biocides (BPR). Nous produisons des bidons, des sacs de poudre, contenant des détergents et désinfectants qui permettent d'assurer la sécurité des aliments « de la fourche à la fourchette ». Nous fournissons les agriculteurs et les transformateurs de matières premières comme les restaurants fastfood, les cantines scolaires, etc.

Je ne sais pas à ce jour si les biocides européens vont satisfaire les normes britanniques. Est-ce qu'un biocide européen sera homologué sur le territoire britannique ? Nous ne serons fixés que dans dix-huit à vingt mois. Si finalement le biocide européen n'est pas identique au biocide « Brexit », nous devons le reformuler...

Plus généralement, si un produit européen et ses matières premières ne sont pas conformes à la réglementation britannique, il faudra le changer, d'où la cellule d'anticipation mise en place en 2017 avec la R & D, la « supply chain », les achats et le « business » pour anticiper. Nous avons alors décidé de faire l'acquisition d'une société au Royaume-Uni pour disposer ainsi d'une base de production locale et de rapatrier en Europe ce qui était produit au Royaume-Uni pour l'Europe. L'air de rien, il a fallu identifier d'où provenaient les matières premières de la société rachetée, et quand elles n'étaient pas d'origine britannique, nous demandions au fournisseur s'il avait les déclarations douanières et autres données. Lorsque ces données n'étaient pas disponibles, il a fallu changer de fournisseur ou modifier légèrement la formule. Cela a pris du temps en interne, avec un impact évalué à environ 200 000 euros pour un chiffre d'affaires au Royaume-Uni de 15 millions d'euros, donc non négligeable. Cet impact pourrait être alourdi si d'aventure les palettes européennes sont rejetées par le Royaume-Uni. Encore une fois, l'anticipation peut éviter des déconvenues, et donc une perte de chiffre d'affaires. C'est vrai pour les matières premières comme pour les produits.

Comment se positionne Kersia dans le « business » de la « food safety » ?

Kersia est présent dans tous les pays européens, mais le Royaume-Uni reste un territoire important. Dans le paysage de la transformation alimentaire européenne, le marché français est en tête, suivi de l'Allemagne et du Royaume-Uni (corrélé au nombre d'habitants). Nos concurrents britanniques fabriquent 70 % des produits pour le Royaume-Uni.

Pour limiter l'impact, nous avons vu les acquisitions, l'anticipation ; est-ce que la science, la R & D peut aider ?

La R & D est dans toutes les « taskforces » ou cellules de crise, et au premier plan si une matière première sourcée hors Royaume-Uni n'a pas d'analogue sur le territoire britannique. Il faut reformuler et la R & D est alors mobilisée.

Kersia, « De la fourche à la fourchette »



Date de création : après s'être progressivement réunies au cours des quinze derniers mois, les sociétés Hypred (fondée en 1985 en France), Anti-Germ (1938, Allemagne), Medentech (1983, Irlande), LCB Food Safety (1963) et G3 (2011, Brésil) ont adopté un nom unique, Kersia, en juin 2018. En juillet 2018, Kilco (1953, Royaume-Uni) rejoint le groupe, puis les Laboratoires Choisy (Canada) en juillet 2019. Siège à Dinard (Ille-et-Vilaine, France).

Activités, produits : sécurité des aliments. Fabrication et commercialisation de produits chimiques pour le nettoyage et la désinfection destinés à l'industrie et à l'agriculture.

Implantations : 23 sites industriels dans le monde, dont 2 au Royaume-Uni et 10 dans l'Union européenne (4 en France), présence dans 90 pays.

Effectifs : 1 200 collaborateurs.

Chiffre d'affaires : 255 millions d'euros (15 millions au Royaume-Uni).

• www.kersia-group.com

Est-ce que le Royaume-Uni pourrait être menacé en retour par l'Europe ?

Ce n'est pas d'actualité mais c'est un « vrai sujet ». On assiste à une augmentation des contrôles des camions à l'entrée du tunnel sous la Manche qui engendre un impact sur la « supply chain » et le délai de livraison. Si la réglementation britannique devenait un frein, il pourrait y avoir un bras de fer avec l'Europe. Nos concurrents britanniques sont les premiers à souhaiter une entente et à ne pas retomber dans le débat stérile « Brexiters/no Brexiters ». Mais Boris Johnson est un négociateur qui va essayer de tirer un bénéfice local pour son pays sans pour autant compromettre l'économie.

Qui peut aider les entreprises françaises confrontées à ces incertitudes ?

La France est bien préparée ; plus d'une entreprise sur deux est prête et les autres suivent. Nous sommes toujours dans une phase transitoire :

- les Britanniques veulent sortir de cette situation d'incertitude ;
- en France, les fédérations de tutelle, chambres de commerce, Régions et France Chimie sont mobilisées et investissent. Par exemple, le port de Saint-Malo a investi des millions d'euros pour les contrôles portuaires entrée/sortie.

En tant que président de Kersia et président de l'Association française des industries de la détergence, de l'entretien et des produits d'hygiène industrielle (AFISE), je suis plus optimiste qu'il y a un an.

Patricia PINEAU,
Rédactrice en chef.

* redac-chef@lactualitechimique.org

Recommandations aux auteurs

L'Actualité Chimique est une revue mensuelle qui permet d'assurer des échanges de connaissances, d'idées, de points de vue dans la communauté des chimistes. Elle publie des articles scientifiques de haut niveau sur les sciences chimiques, de l'approche fondamentale aux développements et aux applications industrielles dans de nombreux domaines. Les articles s'adressent donc à un large lectorat et sont lus par des chimistes spécialisés ou non dans un domaine (chercheurs, industriels), mais également par de jeunes scientifiques en formation et par leurs professeurs : ils doivent donc **être accessibles à l'ensemble du lectorat**.

Tout manuscrit adressé à la Rédaction est soumis à un ou deux experts du Comité de lecture. L'acceptation finale pour publication est conditionnée à un éventuel travail de révision ou de réécriture de l'article par ses auteurs, sur la base des remarques ou suggestions émises par les experts et le rédacteur en chef.

Les articles de *L'Actualité Chimique* sont référencés dans *Chemical Abstracts*.

I – Recommandations pratiques pour rédiger votre manuscrit

Les recommandations qui suivent sont nécessaires au bon déroulement de la composition ; nous vous demandons donc de les respecter.

- Le titre de votre article devra être clair, « accrocheur », et pas trop long. Il pourra faire l'objet d'une discussion avec la Rédaction, qui décidera du titre définitif.
- Les articles doivent être rédigés en français (exceptionnellement en anglais, après accord de la Rédaction) et être relativement brefs (10-15 pages en times 12 et en double interligne, soit 4 à 6 pages de la revue imprimée). Pour un article de longueur « standard » (4 à 6 pages), on peut compter environ 5 600 caractères (espaces compris) par page imprimée de la revue (incluant titres, résumés, légendes des figures, références...), auxquels il faut soustraire le nombre de caractères évalué pour chaque figure. Pour un court article (2-3 pages), compter environ 5 200 caractères par page imprimée.
- Le texte devra éviter toute rédaction esotérique ; il est indispensable par exemple d'expliquer les sigles ou abréviations. Si nécessaire, prévoir un glossaire ou des encadrés explicatifs pour les termes ou expressions techniques. Certains compléments pourront être publiés sous forme d'annexes sur le site Internet de la revue.
- Dans le cas de collaborations, les citer une seule fois. Si contrat avec l'industrie, éviter les formules « à couverture confidentielle » (et donc ne rien citer).
- Pour faciliter la lecture de votre article, prévoir des paragraphes, introduits par des titres (voire des sous-titres). « Introduction », « Conclusion » sont à bannir ; les remplacer plutôt par des termes plus accrocheurs.

Un manuscrit doit obligatoirement contenir :

- Pour chaque auteur : nom, prénom, fonction (professeur, directeur de recherche...), institution de rattachement, courriel. Préciser l'auteur correspondant.
- Le titre de l'article en anglais, un court résumé en français et en

anglais (une dizaine de lignes), 5-6 mots-clés en français et en anglais. Le résumé, destiné également à notre base de données sur Internet, doit faciliter la recherche (ce n'est pas l'introduction) ; il doit donc être bref et refléter l'esprit de l'article, en dégagant ses points essentiels. Éviter toute personnalisation (« je », « nos travaux », « notre laboratoire »...).

- Des illustrations, de préférence en couleur, destinées à « accrocher » le lecteur et à favoriser la compréhension de l'article (photos, tableaux, figures...). Accompagnées d'une légende et des sources éventuelles, elles doivent être numérotées et appelées dans le texte, et leurs fichiers adressés indépendamment du texte en format jpg, power point, gif... en bonne définition pour l'impression (300 dpi). Éviter les termes anglais y figurant (les traduire si possible). Les illustrations devront être adaptées au mieux au format de la revue (une colonne : 9 cm ; deux colonnes : 18,5 cm).
- Des encadrés sont les bienvenus pour expliciter ou mettre en relief un principe ou un fait particulier.



L'auteur doit s'assurer des autorisations nécessaires à toute reproduction et s'acquitter des droits éventuels.

Notes et références

Limiter la bibliographie à une vingtaine de références les plus représentatives.

Les références doivent **être numérotées par ordre d'apparition dans le manuscrit** [numéros entre crochets] et regroupées à la fin du manuscrit en **respectant le standard** suivant :

[1] Dupont M., Durant J.-M. (nom, initiale du prénom) *et al.* (si le nombre d'auteurs dépasse cinq), *La chimie est belle* (titre de l'article), *L'Act. Chim.* (abréviation usuelle de la revue en italique), **2011** (année en gras), 3 (volume en ital), p. 5 (1^{ère} page de l'article).

[2] Martin J., *La chimie et la vie* (titre de l'ouvrage en ital), R. Dupont, J. Durant (éditeurs), Springer (édition), **2011**, p. 56-71 (éventuellement les pages s'il s'agit d'une partie de l'ouvrage).

[3] Costa M., *Titre de la thèse* (en ital), thèse de doctorat, ENS Lyon, **1996**.

[4] www.lactualitechimique.org (éventuellement date de consultation).

[5] Dupont, *Titre* (en ital), Brevet US 0148785 (numéro officiel du brevet), **1999**.

Les notes doivent également être appelées entre parenthèses et en exposant par ordre d'apparition dans le manuscrit (ex. : voir⁽¹⁾) et regroupées en fin de manuscrit.



Ne pas faire de liens, les notes et références risquant de disparaître lors du travail éditorial.

II – Envoi des manuscrits

Le manuscrit, obligatoirement **sous format word**, doit être adressé à la Rédaction par voie électronique. Un accusé de réception vous sera envoyé avec attribution d'un numéro de dossier à rappeler dans les correspondances ultérieures.

III – Publication

En cas d'acceptation, aucun engagement sur la date de publication ne peut être fourni, mais l'auteur sera informé au plus tôt.

L'auteur recevra les épreuves de son article pour vérification avant publication.

Passer du coq au rosbeef, l'expérience d'un chimiste de l'autre côté de la Manche



« Et toi alors, le Brexit, ça va avoir un impact sur ton travail ? » est une question que l'on m'a souvent posée après les résultats du référendum du 23 juin 2016 et que l'on me pose encore maintenant que le Royaume-Uni a quitté l'Union européenne. Pour être tout à fait honnête, ma réponse est : « Aucune idée, difficile de prédire à ce stade ce qui va réellement se passer. »

Officiellement, le Royaume-Uni a quitté l'Union européenne le 31 janvier 2020 et entre maintenant dans une période de transition durant laquelle tous les arrangements existants sont maintenus jusqu'au 31 décembre 2020. Ainsi, en tant que chercheur, je peux toujours pleinement participer au programme de recherche européen Horizon Europe 2020, et en tant qu'individu, ayant vécu de « manière continue » depuis au moins cinq ans au Royaume-Uni, j'ai un droit de résidence permanent (« indefinite leave to remain »)⁽¹⁾. Pour le moment donc, pas trop de changement.

« Et pourquoi t'es parti ? T'as pas envie de rentrer ? » sont aussi des questions que l'on me pose, surtout après une pinte de « real ale » le vendredi soir. Pour être tout à fait honnête (décidemment), une réponse que j'aurais pu donner après ma thèse, avant que je ne parte, aurait été : « Je pars avec l'intention de revenir. Ça fait bien sur le CV, ça aide pour ensuite trouver un poste au CNRS ou un poste de maître de conférences. Ça ne fera pas de mal à mon anglais, et puis, c'est une occasion de voyager et de découvrir autre chose. » Ainsi, après trois ans à Tours (classes préparatoires au lycée Descartes), trois ans à Rennes (cycle en école d'ingénieurs à l'ENSCR), trois ans à Strasbourg (thèse à l'Institut de chimie), quand je suis parti à Londres pour un post-doctorat, beaucoup de personnes de mon entourage m'ont dit « On a donc trois ans pour venir te rendre visite à Londres. » Huit ans plus tard, j'y suis toujours...

Depuis septembre 2016, après presque cinq années de postdoctorat, je suis maintenant « research fellow » dans le département de chimie à l'Imperial College London (ICL). Je dirige une petite équipe de recherche⁽²⁾ qui inclut un étudiant de thèse, un chercheur postdoctorant (en collaboration), ainsi qu'un ou deux stagiaires de Master ou de Licence selon les années. J'accueille aussi parfois des étudiants dans le cadre du programme Erasmus, et j'espère bien que cela va durer. Les thématiques de recherche dans l'équipe visent à développer de nouvelles méthodologies et de nouveaux catalyseurs pour la synthèse de matériaux polymères en accord avec le développement durable : synthèse de nouveaux monomères issus de matières premières renouvelables, utilisation de métaux abondants et non toxiques en catalyse de polymérisation, développement de nouveaux matériaux « à fin de vie optimisée » (recyclables, compostables, biodégradables, etc.).

La position de research fellow est assez propre au modèle de recherche britannique et se situe d'une certaine manière entre le statut de postdoctorant et de maître de conférences (« lecturer »). C'est bien souvent ici un tremplin (nécessaire ?) vers une position permanente ou vers une autre « fellowship » plus avancée. La « research fellowship » est une opportunité de développer ses propres thématiques de recherche, de construire son équipe, d'engager des collaborations et d'établir son indépendance..., mais tout cela sur une durée limitée. En effet, elle peut s'étendre de deux à sept ans, et le financement (« starting package ») varie en conséquence. Une fellowship peut être financée directement par une université, par une agence de recherche (e.g. Research Councils tels que UKRI, EPSRC, BBSRC...), ou encore par une société savante telle que la Royal Society. Le starting package peut être conséquent,

parfois plus important que celui octroyé à un lecturer, et être un réel coup de pouce dans la carrière d'un jeune chercheur. Cependant, ce sont des financements relativement difficiles à obtenir et le taux de succès se situe souvent aux alentours de 10 % ou même en dessous selon les domaines de la fellowship en question. Je dirais que l'équivalent d'une fellowship dans le modèle français serait peut-être les chaires juniors proposées par certains IDEX ou LABEX.

Enfin, c'est un système qui encourage les initiatives personnelles et développe la personnalité d'un chercheur assez tôt dans sa carrière. Quand l'opportunité de pouvoir établir mon groupe et d'être libre de développer indépendamment mes thématiques de recherche s'est présentée à moi, je me suis dit que cela valait le coup de tenter l'aventure. Cependant, cela ne va pas sans risque, et cette transition vers une position plus stable, de plus longue durée, pourrait ne pas se concrétiser. J'ai eu des opportunités pour rentrer en France, mais pour des raisons plus personnelles que professionnelles, j'ai décidé de rester au Royaume-Uni.

« Et le Brexit dans tout ça ? »

L'institution dans laquelle je travaille est très internationale. C'est une université qui se considère européenne et qui a bien l'intention de le rester. À titre d'exemple récent, le campus de South Kensington accueille désormais l'Unité Mixte Internationale du CNRS Abraham de Moivre (mathématiques), et un partenariat entre ICL et Technical University of Munich (TUM) a été signé pour renforcer les liens entre les deux institutions et développer l'éducation, la recherche et l'innovation. De nouveaux financements en interne sont aussi disponibles pour initier et entretenir des collaborations avec des équipes européennes dans le but de soutenir de futures demandes de projet. Cette internationalité est aussi très présente dans les équipes de recherche. Il y avait, à titre d'exemple, jusqu'à cinq personnes de cinq nationalités différentes (dont quatre de l'Union européenne) dans notre équipe l'an dernier. Les universités britanniques sont conscientes de l'importance du rôle des chercheurs européens dans la recherche et l'enseignement au Royaume-Uni, et s'opposent, je le crois, à toutes éventuelles réformes migratoires qui pourraient leur nuire et nuire à la science.

Les collaborations européennes, mais aussi mondiales, sont une des clés du succès des universités britanniques... et de la science en général ! Il y a un engagement clair des universités britanniques pour faire en sorte que l'accès au programme de recherche européen (Horizon Europe) continue, et entre autres les financements ERC et les bourses Marie Skłodowska-Curie. Je ne crois pas me tromper en disant que le Royaume-Uni a tout à gagner d'une collaboration continue avec l'Union européenne en vue de développer une recherche innovante et compétitive internationalement. Les exemples fructueux passés sont nombreux et les exemples futurs le seront encore plus je l'espère.

⁽¹⁾ Pour le moment et jusqu'au 30 juin 2021, il n'y a pas de changement du statut et des droits des citoyens européens, de l'Espace économique européen (EEA) et suisses vivant au Royaume-Uni. Il est possible de demander un statut de résident européen (« EU settlement scheme ») pour rester vivre au Royaume-Uni. Pour en savoir plus : <https://uk.ambafrance.org/Qu-est-ce-que-le-EU-Settled-status>

⁽²⁾ www.imperial.ac.uk/romain-group

Charles ROMAIN,

Research Fellow dans le département de Chimie à Imperial College London (Royaume-Uni).

*c.romain@imperial.ac.uk

La chimie n'est pas partout

Depuis quelques mois, les aliments font l'objet d'attaques, surtout quand ils sont d'origine industrielle, dans une terrible confusion technique et politique. Ce sont d'abord les aliments prétendument « ultra-transformés » qui sont contestés, sur la base d'une classification qui n'a pas fait ses preuves scientifiques [1]. Puis, plus récemment, ce sont les additifs qui sont mis en cause par un député qui réclame leur taxation, avant que ce même député n'attaque les produits de charcuterie. Chaque fois, il y a cette terrible confusion entre la chimie et ses applications.

La chimie ? Elle est née de l'alchimie, comme l'a bien montré Didier Kahn dans son excellent livre *Le fixe et le volatil* [2]. La transition entre alchimie et chimie avait été discutée par Bernard Joly, professeur émérite de l'Université de Lille et auteur d'une *Histoire de l'alchimie* [3], qui rappelait bien que l'alchimie était et reste la proie des fantasmes [4]. Elle est populairement opposée à la chimie, avec d'un côté des divagations irrationnelles, et, de l'autre, le sérieux de la science. Nos collègues montrent très justement que, jusqu'au début du XVIII^e siècle, l'alchimie était le nom de la chimie.

Quel rapport entre tout cela ? La question essentielle des noms ! Qu'est-ce que l'alchimie ? La chimie ? La science ? Ayant beaucoup erré à ce propos, ayant beaucoup hésité, ayant parfois opté pour des positions intenable, j'en suis aujourd'hui arrivé à signer mes courriels d'un automatique « Vive la chimie, cette science merveilleuse qui ne se confond pas avec ses applications » et à militer pour que l'on ne dise pas que la chimie est partout.

Car je maintiens que cela n'est pas exact : la chimie est la science de la nature qui explore les réarrangements d'atomes, et, comme toute science de la nature, elle a un objectif et une méthode. L'objectif : comprendre les mécanismes de ces transformations. Sa méthode : l'identification d'un phénomène ; la caractérisation quantitative de celui-ci ; la réunion en lois synthétiques des résultats de mesure ; la production de théories compatibles avec les lois ; la recherche de conséquences testables des théories ; le test expérimental des conséquences testables ; et ainsi de suite, sans fin, parce que les théories, étant des modèles réduits de la réalité, sont sans cesse perfectibles.

Et c'est ainsi que la chimie n'est pas partout : un individu qui respire ou qui marche met en œuvre des transformations moléculaires, certes, mais il ne met pas en œuvre cette méthode des sciences de la nature, et il n'a d'ailleurs pas l'objectif scientifique d'élucider les mécanismes des phénomènes. De même, l'utilisation d'un savon ou la cuisson d'un aliment n'ont rien de scientifique, de sorte que, si la chimie est une science, alors se laver ou cuire des aliments ne sont pas de la chimie ! Non, la chimie n'est pas partout, mais oui, ses applications sont partout. Et la différence est essentielle pour qui ne veut pas tout confondre, pour qui

veut aider ses amis à comprendre plutôt qu'à être dans la confusion.

Mais il faut s'arrêter à cette hypothèse : « si la chimie est une science ». Car c'est là qu'il y a la question. Au départ, il y a la technique. Puis il y a de la technologie, qui vise à améliorer les techniques, et l'on se souviendra alors d'Antoine Laurent de Lavoisier qui distinguait bien son étude des bouillons de viande (technologique) de celle de Claude Joseph Geoffroy, dit Geoffroy le Cadet (Paris, 8 août 1685-Paris, 9 mars 1752) qui, lui, avait fait une étude véritablement chimique, scientifique. Cette position qui consiste à distinguer les trois champs (ce qui conduit à ne reconnaître pour chimie que la partie scientifique) a été très énergiquement soutenue par Louis Pasteur, qui insistait pour distinguer la science de ses applications et voyait comme la plus grande des incohérences la terminologie de « science appliquée » : l'arbre n'est pas le fruit.

Derrière tout cela, il y a la question du mot « science », que les sciences de la nature ont tendance à vouloir confisquer, alors que l'on parle depuis toujours de « science du cuisinier » ou « science du maître d'hôtel », par exemple, pour désigner un savoir. Mêmes confusions quand le cuisinier Auguste Escoffier prédit que la cuisine deviendra scientifique : s'il pense à une science de la nature, alors ce n'est plus de la cuisine, puisque c'est une production de connaissances (la « gastronomie moléculaire ») et non pas une production de mets (la « cuisine ») ; et s'il pense à un savoir, alors la cuisine de son temps était déjà une science. D'ailleurs, il faut signaler que cet homme confondait science et rigueur... en ayant d'étranges notions, puisque ses ouvrages prescrivent par exemple d'utiliser 0,222 gramme de sel dans certaines recettes, ce qui est à la fois impossible à peser avec des balances au gramme, et idiot, le goût de chacun changeant.

Mais il nous faut revenir au livre de Didier Kahn, à la dénomination de ces pratiques qui ont été parfois nommées alchimiques, et parfois chimiques. Comme la question est complexe, nous commencerons par nous souvenir que les sciences de la nature tiennent sur deux pieds : l'expérimentation, qui est supérieure à toute autorité disait Galilée, et le calcul. La merveilleuse expérimentation... En voici une pour nous replacer en plein cœur des questions qui ont contribué à l'avènement de la chimie moderne, à la naissance de la chimie à partir de l'alchimie : posons de la laine de fer sur une balance et faisons-la brûler, pour constater que, contrairement à l'intuition, qui voudrait que le fer soit débarrassé d'un « principe », la masse affichée par la balance augmente, le fer ayant « fixé » l'oxygène. Ceux qui connaissent l'histoire des travaux d'Antoine Laurent de Lavoisier ne manqueront pas de penser à ses études sur la calcination des métaux, grâce auxquelles il combattit l'hypothèse erronée du phlogistique.



D'ailleurs, Lavoisier... Avec Paracelse, il est l'un des deux personnages principaux du livre de Didier Kahn, ce dernier utilisant métaphoriquement l'idée alchimique du fixe et du volatil pour structurer son propos : il y a de fixes les faits établis par la recherche historique, et de volatiles, les légendes, préjugés qui obscurcissent l'appréciation de l'alchimie.

Ce qui est étonnant, pour en revenir au tout début de cette discussion, c'est que ni les travaux et publications de Bernard Joly, ni ceux du remarquable Robert Halleux, en Belgique, n'ont abattu les idées fausses à propos de l'alchimie. Nos collègues historiens se répéteraient-ils vainement, à dire que l'alchimie et la chimie ne sont pas opposées ? Aurions-nous ici une énième tentative inutile ? Certainement pas, car l'histoire de la chimie avance, met au jour les faits, affine les idées, au point que l'on prend mieux, progressivement, la mesure exacte de la transition entre alchimie et chimie. On voit mieux les évolutions, entre des Petrus Bonus (début du XIV^e siècle), pour qui « l'alchimie est la science par laquelle sont entièrement connus les principes de tous les métaux, leurs causes, leurs propriétés et leurs maladies, afin que ceux qui sont imparfaits, inachevés, mêlés et corrompus soient transmutés en or véritable », et des Paracelse, pour qui « les procédés de laboratoire n'étaient pas orientés vers la recherche de la pierre philosophale, mais seulement vers la préparation des remèdes. » Il n'est pas de chimie distincte de l'alchimie avant la seconde moitié du XVII^e siècle, le premier à utiliser le nom de « chimie »

pour désigner une discipline orientée vers la connaissance du monde matériel étant Guy de la Brosse (1586-1641).

Que ceux que mes discussions terminologiques rebutent ne le soient pas par le livre de Didier Kahn, car ce document merveilleux contient bien plus. Pour moi, je lui dois surtout de m'avoir finalement permis d'exprimer que l'alchimie est devenue vraiment chimie le jour où l'on a cessé de penser qu'une expérience qui « rate » est fautive, au lieu de penser que la théorie qui la sous-tend est à remplacer.

[1] Académie d'agriculture de France, séance du 2 mai 2018.

[2] Kahn D., *Le fixe et le volatil. Chimie et alchimie, de Paracelse à Lavoisier*, CNRS Éditions, 2016 ; voir *L'Act. Chim.*, 2016, 411, p. 37.

[3] Joly B., *Histoire de l'alchimie*, Vuibert, 2013.

[4] Joly B., Quand l'alchimie était une science, *L'Act. Chim.*, 2014, 386, p. 32.

Hervé THIS,

Physico-chimiste INRAE, directeur de l'International Centre for Molecular Gastronomy AgroParisTech-INRAE, Paris, membre de l'Académie d'agriculture de France.

*herve.this@agroparistech.fr

Les batteries au lithium, une histoire (qui aurait pu être) française ?

Dans le document publié par la Royal Swedish Academy of Sciences pour justifier le prix Nobel de chimie 2019 à John B. Goodenough, M. Stanley Whittingham et Akira Yoshino [1], les travaux de plusieurs Français sont cités : Nicolas Gautherot (1753-1803) pour les premières études électrochimiques [2], Gaston Planté (1834-1889), l'inventeur de la batterie au plomb [3], mais aussi Jean Rouxel (1935-1998), Michel Danot et Jean Bichon [4] pour un article des *Comptes Rendus de l'Académie des sciences* de 1973 sur l'intercalation des ions alcalins dans les lamellaires TiS_2 , et deux articles de Michel Armand et coll. sur le graphite comme matériau d'électrode, de 1977 et 1980 [5-6]. Le premier article cité des prix Nobel, de Whittingham, ne date que de 1974 [7] (voir *tableau*). Lorsque l'on recherche les publications à l'origine de la compréhension de l'intercalation ionique et du développement des batteries à haute densité indispensables pour les dispositifs électroniques mobiles et les véhicules électriques [8-11], deux problématiques sont concernées : des électrodes « légères » à large fenêtre électrochimique pour maximiser le voltage fourni (Li^+/Li : - 3,05 V), et des électrolytes, liquide ou solide, à forte conductivité ionique mais très faible conductivité électronique. En effet, pour éviter la polarisation des électrodes et maintenir l'efficacité, soit les électrodes, soit l'électrolyte doivent être liquides, et la surface de réaction doit être maximale. Les composés d'intercalation permettent, par leur double conductivité ionique et électronique, leur grande surface de réaction et pour certains leur large non-stœchiométrie, leur légèreté et leur grande stabilité électrochimique, de maximiser la densité d'énergie fournie.

Composés d'intercalation

L'utilisation du graphite comme électrode des fours électriques date d'Henri Moissan (prix Nobel 1906) et son usage dans des dispositifs électrochimiques était donc « naturel » comme collecteur de courant. L'insertion d'ions alcalins dans le carbone est connue depuis les années 1925 [12] et ce phénomène d'insertion d'ions, d'acides et de composés plus complexes fut largement étudiée [13-14], avec un regain d'attention dans les années 1970, y compris en France [5-6, 15-16], du fait de l'attention portée par les chercheurs des Bell Labs ou de Stanford, les leaders scientifiques de l'époque [16-17]. La thèse de Michel Armand portait sur les carbones intercalés et il effectua un séjour à Stanford dans le laboratoire de Robert Huggins, où se trouvait aussi M. Stanley Whittingham (Huggins est avec John B. Goodenough l'un des pionniers des études physiques de la conduction ionique après la découverte des propriétés superconductrices de l'alumine bêta). La démonstration de l'insertion du lithium dans le graphite date des années 1950 [17]. Les travaux du groupe de Jean Rouxel à Nantes sur l'intercalation dans les chalcogénures lamellaires [18], mais aussi ceux de Jean Galy et Michel Pouchard à Bordeaux sur les oxydes de vanadium dans le laboratoire de Paul Hagemuller, datent de 1967-1968 (*tableau*) [19]. Ils constituent le terreau

sur lequel se développeront les batteries au lithium. Au tournant des années 1960-1970, l'effort de recherche est mis sur le développement des batteries au sodium (Na liquide/alumine bêta solide/ NaS_x liquide), plus performantes que la solution lithium et pouvant ainsi permettre le stockage d'énergie et les voitures électriques, à l'initiative aux États-Unis du laboratoire Ford Motor à Schenectady (W.L. Roth *et coll.*), en France des laboratoires de Marcoussis de la CGE/SAFT (Y. Lazenec, R. Desplanches, A. Le Méhauté...) et de l'ENSCP-CECM à Vitry (R. Collongues *et coll.*), et au Japon, seul pays où la production industrielle s'est réalisée [9].

La solution alternative – électrodes solides/électrolyte liquide – utilise les travaux des années 1960 sur les électrolytes non aqueux (esters : diméthyle, éthylène ou propylène carbonates) [1], adaptés à l'incorporation et à la diffusion des ions Li^+ . Au meeting de Belgirate de 1972 [10], Michel Armand présente l'intérêt des électrodes « rocking-chair » comme le graphite pouvant accepter réversiblement l'incorporation et la désincorporation d'ions et l'accent est mis par les différents groupes sur le TiS_2 découvert par le groupe de Jean Rouxel. L'ammoniac liquide, le n-butyl lithium ou des mélanges $LiClO_4$ -esters sont utilisés comme électrolyte : il faut empêcher l'oxydation explosive du lithium ! Pour limiter ce risque réel, toujours présent [20] – de nombreuses explosions sont connues à l'époque dans les laboratoires –, les manipulations doivent se faire en boîtes à gants sans trace d'oxygène ; un alliage Li-Al est utilisé pour l'électrode négative en remplacement du lithium pur. Armand se tournera vers des polymères, l'oxyde de polyéthylène (PEO), pour limiter ces problèmes de sécurité. En 1975, Whittingham dépose le premier brevet pour Esso (devenu Exxon Research) [21], curieusement en Belgique et en français. Il est vrai que dans les articles antérieurs de Rouxel, l'intercalation n'était pas électrochimique [18, 22].

Brevets et politique industrielle

Si l'antériorité de Whittingham en termes de brevet est claire, elle ne l'est pas sur le plan scientifique, et cela à plusieurs étapes. Nous l'avons vu avec TiS_2 . Ce composé breveté, les équipes françaises se focalisent sur $NiPS_3$ et $FePS_3$ et déposent un brevet le 19 février 1977, mais un brevet américain de Whittingham a, vu les réglementations différentes, une antériorité au 19 avril 1976 ! Au début des années 1980, la CGE avec les laboratoires de Marcoussis dispose d'un portefeuille de brevets concernant les matériaux pour batteries lithium, mais sa filiale SAFT développe la batterie Ni-Cd au fort impact commercial [23]. Mais il n'y a pas en Europe de producteurs de petite électronique portable comme au Japon (les baladeurs de Panasonic, Sony, etc. équipés par des batteries fabriquées par Yuasa) et SAFT, ayant un bureau au Japon, vend son portefeuille de brevets à Yuasa. Michel Armand, Jean-Michel Chabagno et Michel Duclot déposent de leur côté un brevet en 1980 [11], mais là aussi, en raison d'une divulgation prématurée, la démarche fait l'objet d'un litige avec le

Tableau - **Les principaux jalons sur la route des batteries au lithium.** Ce tableau présente les étapes vers les batteries modernes à haute densité d'énergie. Le travail fondateur de J.T. Kummer (Ford Motor Co Lab) sur l'échange ionique dans l'alumine bêta de 1967 (déjà noté dans l'« à propos » sur la voiture électrique [8]) est à nouveau mis en exergue [1] car il montre que les ions peuvent diffuser aussi vite dans un solide que dans un sel fondu et atteindre des densités d'énergie de plus de 1 000 Wh/kg [9]. La réunion de Belgirate (Italie) organisée en 1972 par Van Gool avec le support de l'OTAN [10] fut le creuset où en quelque sorte naquit la batterie au lithium avec les présentations de Brian C.H. Steele et Michel Armand. Le lecteur intéressé peut trouver les interviews des principaux acteurs français et étrangers, dont M.S. Whittingham et M. Armand, réalisés en 2001 par la philosophe Bernadette Bensaude-Vincent [11].

Date	Pays	Composé	Auteurs	Motivation/Applications Remarques
1926 1938	Allemagne	Graphite	K. Fredenhagen, G. Cadenbach	Structure, intercalation (K ⁺)
			W. Rüdorff, U. Hofmann	
1965		NaCrS ₂	W. Rüdorff <i>et al.</i>	
1967	Italie	ZrHPO ₄ , nH ₂ O	G. Alberti	Purification de solutions aqueuses (nucléaire, santé)
	États-Unis		A. Clearfield	
	France, Bordeaux	Li _x V ₂ O ₅	J. Galy, M. Pouchard	Structure, intercalation
	États-Unis	Alumine bêta	J.T. Kummer <i>et al.</i> , brevet Ford	Échange ionique, batteries Na/β Al ₂ O ₃ /NaS _x pour véhicules
1968	France, Nancy	Graphite	A. Hérold <i>et al.</i>	Structure, intercalation
1969	Allemagne	TiS ₂	R. Ruthard, A. Weiss	Structure
	Nantes, France	K _x TiS ₂	J. Rouxel <i>et al.</i>	Structure
> 1971	France, Nantes	K _x ZrS ₂ , Na _x TiS ₂ , M _x SnS ₂	J. Rouxel <i>et al.</i>	Structure, Li ⁺ et Na ⁺ intercalation
	France, Paris, Marcoussis	Alumine bêta	CGE (SAFT)/CECM, R. Collongues <i>et al.</i>	Batteries
1972- 1973	Japon, RCA Labs	TiS ₂	T. Takahashi, O. Hamada	Magnétisme, piles
	États-Unis, Esso	TiS ₂	B.G. Silbernagel <i>et al.</i>	Structure
	États-Unis, Bell Labs	H _x TaS ₂	F.J. DiSalvo, D.W. Murphy <i>et al.</i>	Superconductivité, diffusion
	États-Unis, Exxon	LiTiX ₂ , NaTiX ₂	B.G. Silbernagel <i>et al.</i>	
	France, Grenoble	M _x /Graphite/CrO ₃	M. Armand <i>et al.</i> , stage à Stanford (laboratoire de R. Huggins)	Batteries « rocking-chair » Belgirate Nato Meeting
	Grande-Bretagne, Imperial College	Électrodes, électrolytes	B.C.H. Steele	Belgirate Nato Meeting Fast-ion transport in solids (W. Van Gool, Ed, North Holland)
États-Unis, Japon	Li/Ag ₂ CrO ₄	Différentes sociétés	Piles de pacemakers	
1974	Paris, France	Sulphures	O. Gorochov	Intercalation et non-stœchiométrie
1975	États-Unis, Exxon	M _x TX ₂	M.S. Whittingham	Brevet belge Batteries à base de chalcogénures
		M _x TX ₂	B.M.L. Rao, R.W. Francis	Structure, intercalation
	France, SAFT	Li/SOCl ₂	J.-P. Gabano	Batteries militaires
	États-Unis	Ni/H ₂		Batteries spatiales
	États-Unis, Zenith Radio Corp.	M _x WO ₃	H.N. Hersh <i>et al.</i> , B.W. Faugham <i>et al.</i>	Afficheur électrochromes
	Bells Lab	M _x TX ₂ , n-butyl lithium	F.J. DiSalvo <i>et al.</i>	Batteries (tests)
1976	États-Unis, Exxon	Li _x /Na _x TiX ₂ NiPS ₃ , FePS ₃	M.S. Whittingham, B.M.L. Rao <i>et al.</i>	Cathode Brevet américain 1976
	États-Unis, Env. Impact	Li _x TiS ₂	G.L. Holleck, J.R. Driscoll	Batteries
	CGE, Nantes, Grenoble	Électrodes Li/Al Électrolyte : LiClO ₄ /éthers	J. Rouxel, M. Armand, A. Le Méhauté	Batteries, électrochimie
1977	CGE, Nantes, Grenoble	NiPS ₃ , FePS ₃ Li _x FeS ₂	Brevet français 1977	
1979	États-Unis, Bell Labs		D.W. Murphy <i>et al.</i>	
>1980	Bordeaux	Oxydes et chalcogénides	M. Delmas <i>et al.</i>	Supercondensateurs solides
	Orsay	Électrolytes solides	M. Pham Thi, G. Velasco <i>et al.</i>	
	Paris	Instrument (analyseur d'impédances complexes)	I. Epelboin - Schlumberger	Solartron
1985	France	M _x TX ₂	CNRS, SAFT/CGE, Elf-Aquitaine	Vente des brevets aux Japonais
	Japon, Asahi	Li/CoO ₂	A. Yoshino	Batteries

Bureau des brevets américain. Le brevet débouche sur un projet auquel collaborent le CNRS, la compagnie pétrolière Elf-Aquitaine et le service public d'électricité canadien Hydro-Québec. Ce projet vise la mise au point d'une batterie lithium-polymère pour les véhicules électriques. Avec Ballard, le Canada est aussi en avance sur les véhicules électriques motorisés par la pile à combustible à hydrogène [8]. Entre 1980 et 1986, une trentaine de brevets sont déposés. Puis en 1986, le CNRS cède la propriété des brevets à Elf-Aquitaine, qui à son tour les cède de nouveau à la compagnie japonaise, Yuasa. Hydro-Québec tente de faire valoir ses droits mais se trouve finalement obligé de collaborer avec Yuasa et de quitter Elf-Aquitaine [11].

Sécurité

Le problème des explosions a été rencontré dès la conception des batteries au lithium. Akira Yoshino, récipiendaire du prix Nobel 2019, consacre son activité à renforcer la sécurité de la batterie lithium-ion [24]. Il promeut l'usage de structures particulières de carbone assurant une insertion réversible du lithium, c'est-à-dire selon le concept « rocking-chair » proposé par Armand dix ans auparavant, permettant d'atteindre 200 Wh/kg. En France, les polymères conducteurs sont testés. Le problème reste néanmoins présent [20].

Une contribution involontaire ?

Ce survol met en évidence l'apport indiscutable des recherches effectuées en France sur la naissance des batteries au lithium, tant dans les laboratoires académiques de Nantes, Grenoble et Bordeaux qu'industriels (CGE/SAFT), et leur contribution au développement des produits par les sociétés étrangères Exxon puis Yuasa. Comme nous le mentionnions sur la problématique plus générale du financement de la recherche [8], le manque de niches clientes en Europe et la volatilité des politiques industrielles françaises – en particulier du fait de la séquence nationalisation-dénationalisation bouleversant les structures de décision – ont joué un rôle ; la volatilité des tutelles académiques a aussi conduit des acteurs majeurs à s'expatrier ou à changer de thématique. L'impact académique, pourtant fondateur, s'est estompé : les articles originaux ont été publiés en français ou dans des revues françaises qui ne sont pas numérisées et sont donc aujourd'hui ignorés. À l'opposé, les récipiendaires du prix Nobel sont les auteurs de « textbooks » ou d'articles de mise au point de qualité et au très fort impact dans les communautés concernées. Sans sa disparition prématurée [22], Jean Rouxel aurait-il été mis de côté par l'Académie Suédoise ?

- [1] Scientific background on the Nobel Prize in Chemistry 2019: lithium-ion batteries, www.nobelprize.org/uploads/2019/10/advanced-chemistryprize2019.pdf; Voir aussi : Simon P., Prix Nobel 2019 : les batteries qui ont révolutionné notre quotidien, **2019**, 446, p. 7.
- [2] Gautherot N., Sur le galvanisme, *Ann. Chim.*, **1801**, 39, p. 203.
- [3] Planté G., Nouvelle pile secondaire d'une grande puissance, *C. R. Acad. Sci.*, **1860**.
- [4] Bichon J., Danot M., Rouxel J., Systématique structurale pour les séries d'intercalaires $MxTiS_2$ ($M = Li, Na, K, Rb, Cs$), *C. R. Acad. Sci., Sér. C, Sci. Chim.*, **1973**, 276, p. 1283.
- [5] Armand M.B., Intercalation electrodes, in *Materials for Advanced Batteries*, NATO Conf. ser. (VI Mater. Sci.), D.W. Murphy, J. Broadhead, B.C. Steele (eds), Springer, **1980**, 2, p. 145.
- [6] Armand M., Touzain P., Graphite intercalation compounds as cathode materials, *Mater. Sci. Eng.*, **1977**, 31, p. 319.
- [7] Yao Y.-F., Kummer J.T., Ion exchange properties of and rates of ionic diffusion in beta alumina, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1967**, 29, p. 2453.
- [8] Colomban P., La demande sociale doit-elle piloter la recherche pour être efficace ?, *L'Act. Chim.*, **2020**, 448, p. 9.
- [9] Colomban P., Les superconducteurs ioniques : un liquide ionique dans un réseau solide, *L'Act. Chim.*, **2016**, 408-409, p. 159.
- [10] Van Gool W. (ed.), Fast ion transport in solids: solid state batteries and devices, *Proceedings of the NATO sponsored Advanced Study Institute on Fast Ion Transport in Solids*, Belgirate, Italy, 5-15 sept. 1972, American Elsevier, Amsterdam, **1973**.
- [11] www.sho.espci.fr/spip.php?article8
- [12] Fredenhagen K., Cadenbach G., Die Bindung von Kalium durch Kohlenstoff, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1926**, 158, p. 249.
- [13] Rüdorff W., Hofmann U., Über Graphitsalze, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1938**, 238, p. 1.
- [14] Rene A., Ubbelohde J.P., Electrical anisotropy of synthetic metals based on graphite, *Proc. Roy. Soc. Lond. A*, **1972**, 327, p. 289.
- [15] Hérol M., Réflexions sur la synthèse des composés lamellaires, *Mat. Sci. Eng.*, **1977**, 31, p. 1.
- [16] https://shodhganga.inflibnet.ac.in/bitstream/10603/144850/9/09_chapter%202.pdf
- [17] Monconduit L., Croguennec L., Dedryvère R., *Électrodes de batteries Li-ion : Matériaux, mécanismes et performances*, ISTE Editions, Londres, **2015**.
- [18] Danot M., Le Blanc A., Rouxel J., Les composés intercalaires K_xTiS_2 , *Bull. Soc. Chim. France*, **1969**, 8 ; Le Blanc A., Danot M., Rouxel J., Sur l'insertion de métaux alcalins dans les structures de CdI_2 du disulfure d'étain, *Bull. Soc. Chim. France*, **1969**, 1.
- [19] Casalat A., Lavaud D., Galy J., Hagenmuller P., Les bronzes oxygènes de vanadium de formule $Cu_xV_2O_5$. II. Mécanisme de conduction et degré d'oxydation du cuivre, *J. Solid State Chem.*, **1970**, 2, p. 544 ; Pouchard M., Hagenmuller P., Le système $K_xV_2O_5$: sur quelques nouvelles familles de bronzes oxygènes de vanadium, *Mater. Res. Bull.*, **1967**, 2, p. 799.
- [20] <https://fr.theepochtimes.com/batteries-au-lithium-lautre-frayeur-des-compagnies-aeriennes-3865.html>
- [21] Whittingham M.S., Batteries à base de chalcogénures, Brevet belge 815672, **1975**.
- [22] Jean Rouxel est décédé en 1998 (www.lactualitechimique.org/L-apport-de-Jean-Rouxel-a-la-chimie).
- [23] Communication personnelle de A. Le Méhauté.
- [24] Yoshino A., The birth of the lithium-ion battery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, p. 5798.

Philippe COLOMBAN,

Directeur de recherche émérite au CNRS, Laboratoire MONARIS (UMR 8233), Sorbonne Université, Paris.

*philippe.colomban@sorbonne-universite.fr



Comment un électron induit un dommage oxydatif dans l'ADN

Résumé Les dommages causés à l'ADN par l'attachement dissociatif d'électrons ont été bien étudiés dans les phases gazeuse et solide. Cependant, la compréhension de ce processus dans l'environnement aqueux de l'ADN constitue encore un défi. Nous avons utilisé la radiolyse impulsionnelle picoseconde pour générer des électrons dans l'eau ou le diéthylène glycol (DEG) liquides afin d'observer la dynamique de capture de ces électrons par les bases ADN/ARN. Dans un liquide, il faut au moins distinguer trois états différents d'électron : un électron quasi libre (e_{qf}^-), qui a une certaine énergie cinétique dans le liquide, un électron présolvaté, qui a perdu son énergie cinétique et est en cours de solvatation, et un électron solvaté. Nous démontrons que contrairement à l'électron solvaté (e_{DEG}^-) et l'électron présolvaté, l'électron quasi libre se fixe efficacement à la ribothymidine, en formant juste après le dépôt d'énergie un radical anionique à l'état excité qui subit une dissociation de la liaison glycosidique N1-C1'. Grâce à la dissociation, ce processus, induit par un électron quasi libre dans l'eau, constitue de fait une oxydation de la molécule, qui aboutit à la même coupure de brin provoquée par une oxydation induite par le radical $\cdot OH$.

Mots-clés Radiolyse impulsionnelle picoseconde, bases d'ADN, attachement dissociatif, dommage oxydatif, radical anionique.

Abstract How can an electron induce oxidative damage in DNA

DNA damage caused by the dissociative electron attachment (DEA) has been well-studied in the gas and solid phases. However, understanding of this process at the fundamental level in solution is still a challenge. The electrons, after losing their kinetic energy via ionization and excitation events, are thermalized and undergo a multistep hydration process with a time constant of ca. ≤ 1 ps, to becoming fully trapped as a hydrated or solvated electron (e_{sol}^- or e_{aq}^-). Prior to the formation of e_{sol}^- , the electron exists in its presolvated (or prehydrated) state (e_{pre}^-) with no kinetic energy. We used picosecond pulse radiolysis to generate electrons in water or in liquid diethylene glycol (DEG) to observe the dynamics of capture of these electrons by DNA/RNA bases, nucleosides, and nucleotides. In diethylene glycol, we demonstrate that unlike e_{sol}^- and e_{pre}^- , e_{qf}^- effectively attaches itself to the RNA-nucleoside, ribothymidine, forming the excited state of the anion that undergoes the N1-C1' glycosidic bond dissociation. Thanks to DEA, this process induced in fact by e_{qf}^- leads to an oxidation of the parent molecule similar to the hydroxyl radical ($\cdot OH$), leading to the same glycosidic bond (N1-C1') cleavage.

Keywords Picosecond pulse radiolysis, DNA bases, dissociative electron attachment, oxidative damage, anionic radical.

Les différentes voies de dommage à l'ADN

L'acide désoxyribonucléique, ADN, est une macromolécule présente dans toutes les cellules. Il contient toute l'information génétique, permettant le développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants. Il est constitué des quatre bases adénine, thymine, guanine et cytosine (A, T, G, C) qui sont reliées par des groupements phosphate $O_2P(OR)_2$ et sucre (R : désoxyribose).

L'ADN peut être irradié par des rayonnements ionisants, soit accidentellement, soit lors de la radiothérapie afin d'éliminer les cellules cancéreuses. En raison de son rôle primordial dans le fonctionnement des êtres vivants, il est important de connaître de manière précise la nature des dommages causés quand l'ADN est soumis à l'irradiation. Il est bien établi que l'interaction des radiations ionisantes de grande énergie (rayons X et gamma, particules chargées accélérées) avec le milieu environnant l'ADN génère divers dommages à l'ADN, y compris les dommages sur les bases, la libération des bases, la rupture des brins et l'établissement de liaisons transversales ADN-ADN ou ADN-protéine, tous ces processus pouvant être irréversibles et souvent irréparables [1].

Le mécanisme des dommages causés à l'ADN par les rayonnements ionisants est très complexe et implique de nombreuses espèces intermédiaires. Dans un milieu biologique, l'eau est

une partie de l'environnement naturel de l'ADN. En fait, la fraction molaire de l'ADN dans l'eau est très importante, ce qui impose des réactions très rapides entre les radicaux issus de l'eau et l'ADN [2-3]. De nombreuses études résolues en temps ont été effectuées pour comprendre ces réactions impliquées lors de l'oxydation de l'ADN [4].

Au cours des deux dernières décennies, des études sur les dommages à l'ADN ont été menées pour élucider le rôle des électrons. Léon Sanche et ses collaborateurs ont effectué les premières observations expérimentales du clivage des brins d'ADN induit par les électrons de basse énergie (0-20 eV) [5-6]. Les études ont été effectuées sur ces molécules adsorbées sur une surface à très basse température en les bombardant par des électrons dans le vide avec une énergie cinétique bien maîtrisée. Ces travaux ont conduit à de nombreuses études mécanistiques sur les dommages induits par des électrons de basse énergie cinétique dans les systèmes modèles d'ADN (blocs de construction d'ADN à l'état gazeux, oligomères simples et doubles brins de séquences définies), de l'ADN plasmidique et de l'ADN de diverses cellules. Ces études ont établi que les électrons de basse énergie dans le vide conduisent tout d'abord à la formation d'anions transitoires. La fragmentation efficace subséquente de ces anions se produit dans un état énergétiquement excité. Cette dissociation induit une dégradation irréversible, et donc très sévère, de l'ADN.

Toutefois, les méthodes de mesures (spectroscopie d'électron, spectrométrie de masse...) ont restreint ces études à des molécules dans le vide ou bien déposées sur des substrats à basse température [7-8], alors que tous les processus chimiques et biologiques nécessaires à la vie se déroulent à température ambiante dans un milieu aqueux. Il est donc très important d'étudier les dommages aux bases d'ADN dans l'eau puisqu'elle joue un rôle-clé dans la voie indirecte des lésions de l'ADN induites par le rayonnement, et de mener des recherches sur les dommages induits à l'ADN par les électrons à température ambiante et dans l'eau.

Les réactions plus lentes avec e_{aq}^- ont été étudiées à faible concentration des bases de l'ADN, mais l'objectif de notre étude a été de suivre à température ambiante les processus très rapides qui se produisent comme en milieu biologique où la fraction molaire de l'ADN dans l'eau est très importante. Nous avons utilisé pour cela l'outil de choix qui est la radiolyse impulsioneuse avec des impulsions d'électrons les plus courtes disponibles (voir encadré).

Dans la radiolyse des solutions aqueuses à température ambiante, la majorité du rayonnement ionisant est initialement absorbée par l'eau environnante du soluté et un électron secondaire de grande énergie cinétique (E_c) est éjecté, en laissant un radical cationique de l'eau, $H_2O^{+\bullet}$ (ou le trou). Dans un laps de temps subpicoseconde, le trou $H_2O^{+\bullet}$ donne naissance à un radical hydroxyle ($\bullet OH$) par transfert de protons à la molécule d'eau proche [10-13]. L'électron secondaire énergétique provoque d'autres ionisations conduisant à une cascade d'électrons avec des énergies cinétiques de plus en plus faibles. Après avoir perdu son énergie cinétique, par des phénomènes d'ionisation et d'excitation des molécules du solvant, l'électron est thermalisé (avec une énergie cinétique égale à $k_B T$), et il subit ensuite un processus d'hydratation avec une constante de temps

d'environ 300 fs. Il devient ainsi entièrement piégé sous forme d'électron hydraté (e_{aq}^-), qui est une espèce thermodynamiquement stable mais très réactive [14].

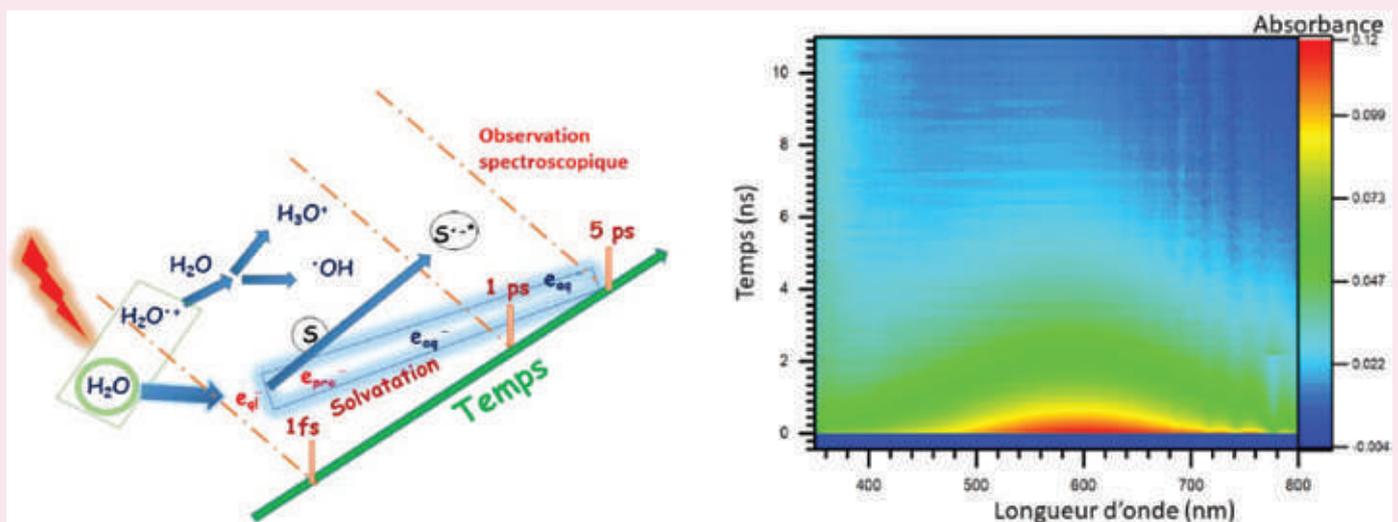
Pour plus de clarté, nous utilisons ici le terme d'électrons préhydratés e_{pre}^- pour les précurseurs de e_{aq}^- qui n'ont plus d'énergie cinétique et qui sont en cours de solvation, et nous nommons électrons quasi libres e_{ql}^- , des électrons qui ne sont pas thermalisés et qui possèdent encore une énergie cinétique dans l'eau (figure 1).

Dans l'environnement aqueux, e_{ql}^- , e_{pre}^- et e_{aq}^- sont des entités qui peuvent effectivement réagir avec l'ADN. L'étude de la réduction ultrarapide de modèles simples de biomolécules (par ex. nucléobases et nucléosides/nucléotides) par un électron en compétition avec son processus de thermalisation et d'hydratation est encore un sujet de défi expérimental. En effet, la durée de vie de l'électron quasi libre dans l'eau est extrêmement courte, estimée inférieure à une femtoseconde. D'après la littérature existante, il est admis qu'en milieu aqueux, l'étape initiale pour la réaction avec l'ADN soit la capture d'un électron par la purine (adénine et guanine) ou par la pyrimidine (thymidine et cytosine) [15-16]. Cette réaction conduit à la formation d'un anion radicalaire transitoire à l'état excité (figure 1).

Par la suite, cet anion génère des dommages complexes et souvent irréversibles de l'ADN qui détermineraient l'action biologique ultérieure [17]. C'est pourquoi, dans un premier temps, il est très important d'examiner expérimentalement les valeurs des constantes de vitesse et l'ampleur des réactions des blocs de construction de l'ADN avec e_{ql}^- . Dans un second temps, la nature des espèces transitoires à courte durée de vie (anions radiolytiques), qui sont produites immédiatement après la capture des électrons, doit être clarifiée pour mieux comprendre le clivage de la liaison ADN induit par les électrons. Nous étudions donc ici l'effet de l'état de l'électron

La radiolyse impulsioneuse

Les phénomènes cinétiques ultrarapides sont observés grâce à l'installation de radiolyse pulsée picoseconde ELYSE du Laboratoire de Chimie Physique [9]. Elle est basée sur un accélérateur d'électrons qui sont générés à partir d'une photocathode par un laser femtoseconde. Le montage synchronise le faisceau d'électrons pour l'ionisation avec une fraction du faisceau du laser pour sonder les espèces créées par l'impulsion d'électrons (voir figure).



À gauche : une impulsion ionise l'eau et e_{ql}^- est émis avec une certaine énergie cinétique. Cet électron perd son énergie et se thermalise par des collisions, et finalement s'hydrate en e_{aq}^- . Mais en présence d'un soluté S , e_{ql}^- peut réagir avec ce dernier et former un anion radical à l'état excité $S^{\bullet-}$. L'observation de cet anion à l'état excité, ou de son produit de fragmentation, est effectuée par spectroscopie optique après l'impulsion de 5 ps. À droite : exemple de données expérimentales enregistrées dans une solution de 0,3 M ribothymidine dans le diéthylène glycol obtenues par la radiolyse impulsioneuse. La ligne de retard permet de suivre la cinétique jusqu'à 11 ns avec des pas de 5 ps (voir figure 5). L'échelle des absorbances est croissante du bleu au rouge.

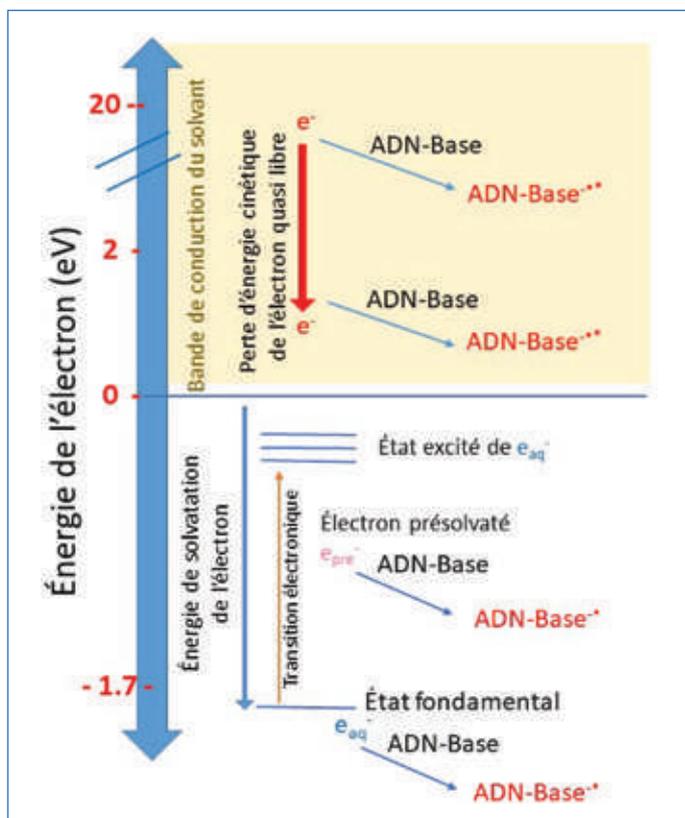


Figure 1 - Schéma représentant le cycle énergétique de la solvation des électrons et la réaction avec la base d'ADN. Un électron éjecté dans l'eau perd son énergie cinétique en quelques femtosecondes, pour devenir thermalisé. Cet électron subit ensuite la solvation, qui est un processus de réarrangement des molécules du solvant autour de l'électron en excès. Le zéro d'énergie est celui d'un électron thermalisé dans l'eau. L'électron en excès dans le solvant peut réagir avec un soluté, notamment avec une base d'ADN. La thermodynamique et le produit de cette réaction dépendent de l'état énergétique et de l'état de solvation de l'électron.

dans un solvant (dans ses trois états e_{ql}^- , e_{pre}^- et e_{aq}^-) sur sa réactivité avec des bases d'ADN.

Capture de l'électron dans ses différents états en solution

Capture de e_{ql}^- et e_{aq}^- dans l'eau

• Par les bases d'ADN

Les réactions de l'électron avant solvation sont extrêmement rapides car il possède une très grande mobilité et de plus son hydratation a lieu en moins de 300 fs [15]. En revanche, la mobilité de e_{aq}^- est beaucoup plus faible et ses réactions ont lieu bien au-delà de quelques picosecondes. Nous avons considéré tout d'abord le cas des bases de l'ADN ; celles-ci étant très peu solubles dans l'eau et à ces faibles concentrations, les réactions sont trop lentes. Par conséquent, il n'est pas possible d'observer la capture de e_{ql}^- , trop fugace, par ces bases. Seul l'électron hydraté réagit avec les bases d'ADN à l'échelle de la nanoseconde pour former leur anion.

• Par les nucléosides et les nucléotides

Nous avons donc examiné les réactions avec des nucléotides et des nucléosides, qui sont bien plus solubles que les bases dans l'eau. La diminution du rendement initial de la formation de e_{aq}^- observé à 5 ps, par rapport à celui dans l'eau pure, indique qu'une réaction de l'électron quasi libre, précurseur de e_{aq}^- , a eu lieu. Cette réaction chimique est terminée en moins d'une picoseconde et peut être considérée comme

l'événement de dommage indirect le plus précoce. La solubilité intrinsèque plus élevée dans l'eau des nucléotides par rapport aux nucléosides nous a permis d'étudier la capture de e_{ql}^- ainsi que de e_{aq}^- à des concentrations assez élevées. Comme le montre la figure 2, les analyses globales des données d'absorption transitoire, pour des solutions concentrées de nucléotides de 250 mM, montrent qu'outre la large bande d'absorption typique de e_{aq}^- , il existe une espèce absorbante supplémentaire qui est observée juste après l'impulsion (figure 2). L'observation du produit de la réaction est très délicate car sa très faible absorbance est masquée par la forte absorbance de l'électron hydraté. L'espèce transitoire formée pendant l'impulsion de 5 ps (figure 2, insert) est identifiée comme le radical anionique nucléotidique. Cette attribution repose sur le fait que le spectre observé est identique à celui des spectres de radicaux anioniques précédemment rapportés après réaction de e_{aq}^- avec des nucléotides. Parmi les nucléotides, la guanosine monophosphate (GMP) présente la réactivité la plus faible vis-à-vis de e_{ql}^- (seulement 7 % des électrons sont capturés), tandis que la thymidine monophosphate (TMP – dans ce cas la désoxythymidine monophosphate est utilisée) a la plus grande efficacité de capture (40 % des électrons). Nous avons pu estimer par la méthode de compétition (figure 2) les vitesses de réaction de e_{ql}^- avec les nucléotides à environ 5×10^{12} pour TMP, 4×10^{12} pour CMP, 3×10^{12} pour AMP, et $0,6 \times 10^{12} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pour GMP [18].

L'identification des sites où les électrons sont initialement piégés dans l'ADN pour produire les radicaux anioniques est une question importante pour élucider les voies de dégradation de l'ADN par réaction avec des électrons. Les études par résonance paramagnétique électronique de Bernhard [19] et Sevilla *et coll.* [20] ont conclu que les pyrimidines ont une plus grande affinité électronique que les purines. Steenken et ses collaborateurs ont constaté que la thymine a le potentiel de réduction le plus élevé, tandis que la guanine a le plus faible [21]. Nos résultats présentés sur la figure 2 montrent que la capture de e_{ql}^- confirme les modèles expérimentaux et théoriques selon lesquels les bases de pyrimidine entièrement solvatées ont une affinité électronique supérieure à celle des purines. Les conclusions de ces travaux obtenus par radiolyse pulsée sur des bases isolées indiquent que, parmi les radicaux anioniques de base, le radical anionique guanine ($G^{\bullet-}$) subit une protonation très rapide. Cependant, cette réaction ne survient pas dans l'ADN à cause du transfert rapide des électrons de $G^{\bullet-}$ à C et T, formant des radicaux anioniques de cytosine et de thymine ($C^{\bullet-}$, $T^{\bullet-}$) [21].

Les bases pyrimidines se révèlent être des capteurs d'électrons plus efficaces, avec une réactivité en ordre décroissant : $T > C > A > G$, en accord avec les résultats précédemment cités. En comparant le rendement initial de formation de e_{aq}^- , et par conséquent la quantité d'anions formés de ces bases, nos résultats suggèrent que la voie de dissociation de $GMP^{\bullet-}$ ne se produit pas dans les conditions de nos expériences. Ainsi, nos études montrent que ni e_{ql}^- ni e_{aq}^- ne peuvent induire une dissociation directe des bases de l'ADN par la voie de l'attachement dissociatif, en accord avec ce que l'on savait sur la réaction de e_{ql}^- . De plus, nos résultats démontrent que la réaction d'un nucléotide avec e_{ql}^- ou e_{aq}^- en solution neutre donne essentiellement les mêmes radicaux anioniques.

Pourquoi dans l'eau l'anion excité se relaxe-t-il sans se dissocier ? Est-ce que la dissipation d'énergie de l'état excité est plus rapide que la dissociation (figure 3) ? Sur un système simple ayant peu de degrés de vibration comme le soluté

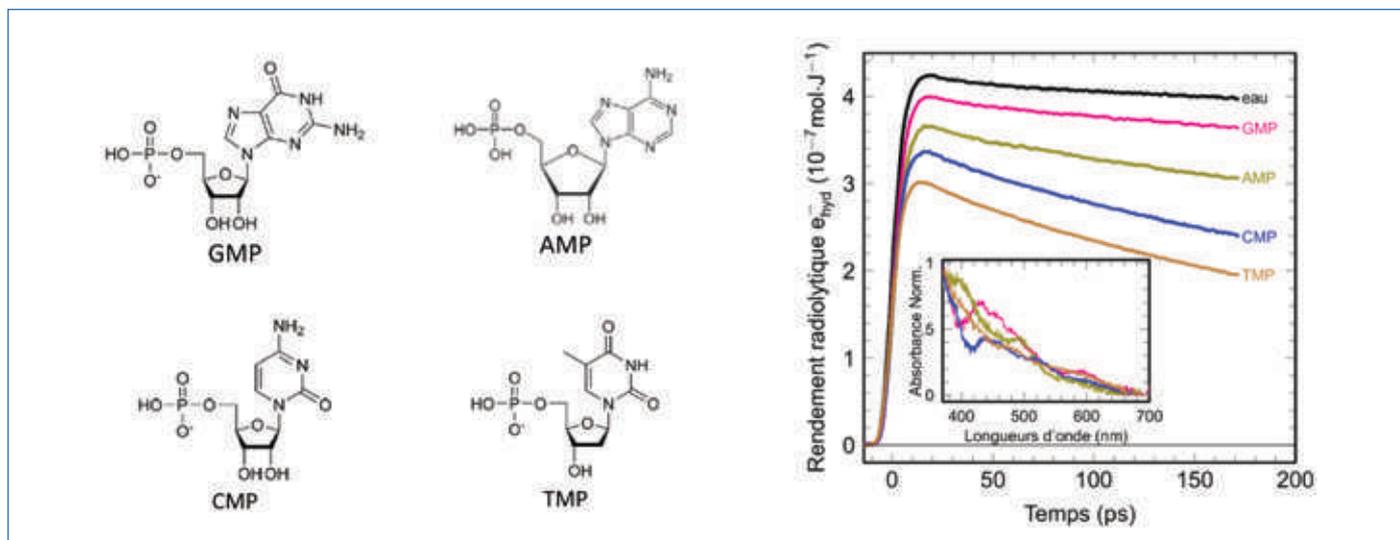
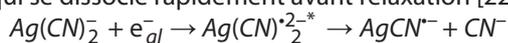


Figure 2 - Rendement radiolytique de e_{aq}^- en fonction du temps en présence de nucléotides 250 mM (GMP, AMP, CMP et TMP) dans l'eau. En encadré : les spectres d'absorption des radicaux ($GMP^{\bullet-}$, $AMP^{\bullet-}$, $CMP^{\bullet-}$ et $TMP^{\bullet-}$) observés à 5 ps sont obtenus par soustraction appropriée du spectre d'absorption de e_{aq}^- du spectre total enregistré expérimentalement, en utilisant une analyse globale des données [18]. Adapté avec permission de [18], © 2017 American Association for the Advancement of Science.

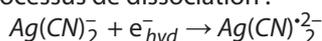


Figure 3 - Schéma représentant la réactivité de e_{qi}^- et de e_s^- avec une base de l'ADN et les deux voies possibles du déclin du radical anionique excité (base d'ADN $^{\bullet*}$) : relaxation ou dissociation. Dans l'eau, la dissociation de l'anion excité n'est pas observée.

inorganique $Ag(CN)_2^-$, nous avons observé au contraire que la réaction de l'électron quasi libre forme un état anionique excité qui se dissocie rapidement avant relaxation [22] :



Au contraire, le même soluté $Ag(CN)_2^-$ réagit avec l'électron hydraté sans processus de dissociation :



$AgCN^{\bullet-}$ est observé comme le produit de la réaction seulement dans le cas de la réaction d'un électron quasi libre et non dans le cas de l'électron hydraté [22]. Par rapport aux systèmes biologiques étudiés plus haut, $Ag(CN)_2^-$ possède peu de degrés de vibration et on peut se demander si le transfert d'énergie via de nombreux modes de vibration entre le soluté et le solvant est le facteur déterminant. En effet, si l'état excité de l'anion perd rapidement son énergie par couplages vibrationnels, on peut penser que cette voie de la dissipation d'énergie l'emporte sur celle de la dissociation.

Attachement électronique dissociatif de la ribothymidine dans le diéthylène glycol

Nous avons mené des études similaires sur un système biologique dans un autre solvant, le diéthylène glycol (DEG). La raison du choix de ce solvant est triple. Tout d'abord, le temps de solvation des électrons dans DEG, comme pour les autres alcools, est relativement long et la solvation se produit à l'échelle de quelques dizaines de picosecondes [23]. Ainsi nous pouvons, avec la résolution temporelle de notre montage (5 ps), observer directement non seulement e_s^- mais

aussi e_{ps}^- , et donc distinguer la réactivité de e_{ps}^- et celle de e_{qi}^- . Deuxièmement, la valeur de la constante diélectrique de DEG ($\epsilon_r = 31,69$) est bien plus faible que celle de l'eau libre, mais plus proche de celle d'un cytosol ou d'un noyau très concentré où l'eau est très liée aux molécules biologiques et riche en sels [24]. De plus, dans DEG, l'ADN peut conserver la même structure native double brin que dans l'eau [25]. Finalement, nous avons trouvé que la ribothymidine (rT), un nucléoside de l'ARN choisi comme modèle, peut être suffisamment dissoute dans DEG (jusqu'à 0,5 M) pour favoriser la capture des électrons quasi libres dans un temps ultracourt. Ainsi le choix de DEG nous permet d'étudier les réactions élémentaires plus pertinentes pour le système biologique. Nous avons donc réalisé des études similaires sur des solutions de rT dans DEG à différentes concentrations (0-0,5 M) à la température ambiante, pour rechercher s'il existe un processus d'attachement électronique dissociatif avec rT [26].

Les spectres d'absorption transitoire de l'électron en excès dans DEG pur sont illustrés sur la figure 4. Une fraction significative des électrons formés dans DEG immédiatement après l'impulsion subit progressivement le processus de la solvation. L'absorbance au-dessus de 900 nm diminue rapidement, et un spectre d'absorption optique large et intense avec un maximum à environ 750 nm, due aux électrons présolvatés dans DEG, subit un décalage continu d'environ 120 nm vers le bleu, accompagné d'une amplitude croissante sur environ 250 ps. À la fin de cette évolution spectrale (figure 4a), on observe une bande d'absorption large avec un maximum à 630 nm. Sur la base d'études antérieures portant sur divers alcools [27], cette bande est attribuée au spectre de l'électron solvaté dans DEG, e_{DEG}^- .

Pour étudier l'attachement des électrons à la ribothymidine (rT) et la formation consécutive de $rT^{\bullet*}$, des études de radiolyse par impulsions picosecondes ont été réalisées dans des solutions de 50 à 500 mM en rT. Dans ces solutions, l'ionisation directe ou l'excitation du soluté lui-même n'est pas significative. Comme exemple, les spectres transitoires et les cinétiques à différentes longueurs d'onde sont présentés pour la concentration de 0,3 M sur la figure 4. La capture rapide d'électrons par rT génère un nouveau signal transitoire qui est observé immédiatement après l'impulsion dans les régions visibles-UV

(figure 4). Contrairement à une légère augmentation du signal observé dans DEG pur, la cinétique transitoire dans tout le domaine de longueur d'onde 370-600 nm des solutions de rT montre un déclin marqué (figure 4). Une diminution substantielle de l'absorbance initiale dans le proche infrarouge en corrélation avec l'augmentation de la concentration en rT montre clairement que rT a capturé une fraction importante des électrons libres, e_{ql}^- , avant qu'ils ne soient solvatés dans DEG. Par exemple, selon la concentration, environ 12 à 75 % des électrons sont capturés par des molécules rT aux concentrations de 0,05 et 0,5 M, respectivement.

De plus, dans la région infrarouge de 720 à 1 000 nm, où les absorbances ne sont associées qu'à l'électron présolvaté, e_{pre}^- , quelle que soit la concentration de rT, elles déclinent avec une vitesse pratiquement identique à celles observées dans DEG pur. Par conséquent, ces résultats établissent que la présence de rT n'affecte pas de manière significative le processus de la solvation des électrons dans DEG. Cela signifie aussi que rT ne réagit pas avec e_{pre}^- sur l'échelle de temps de centaines de ps. En nous basant sur nos attributions des états e_{ql}^- (sans absorption dans le visible ou proche IR), e_{pre}^- (absorbant dans le proche IR) et e_{DEG}^- (absorbant dans le visible), nous concluons que les électrons capturés par rT

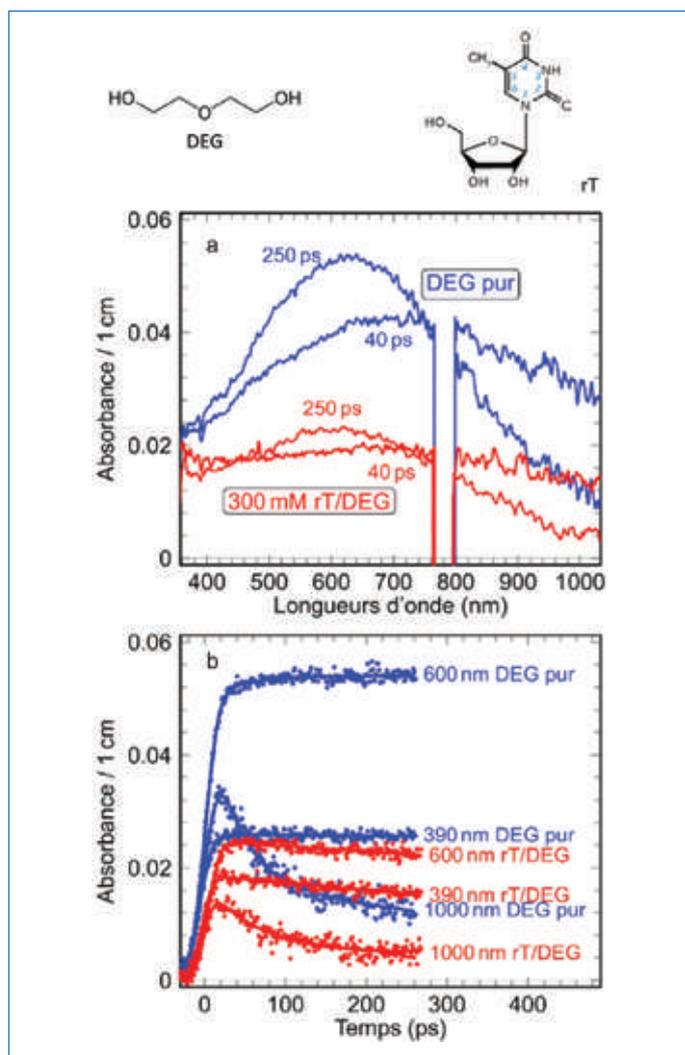


Figure 4 - En haut : formules chimiques du diéthylène glycol (DEG) et de la ribothymidine (rT). a) Exemples de spectres d'absorption transitoire dans DEG pur et de solutions de rT 0,3 M dans DEG obtenus par radiolyse impulsienne. Le signal du laser empêche des mesures autour de la longueur d'onde de 800 nm. b) Cinétiques enregistrées à différentes longueurs d'onde. La durée de l'impulsion électronique est d'environ 5 ps. La dose par impulsion électronique était de 25 Gy [27].

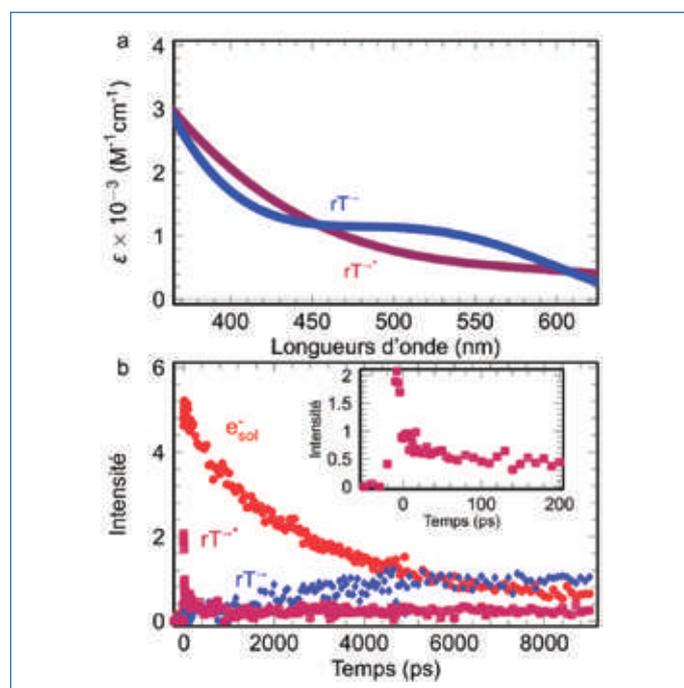


Figure 5 - a) Coefficients d'extinction molaire de l'état excité et de l'état fondamental des radicaux anioniques, rT^{*-} (obtenu en solution très concentrée) et rT^- (obtenu en solution diluée ou bien en solution concentrée mais à temps long corrélé avec le déclin de e_s^-). b) Cinétiques obtenues par la déconvolution des données expérimentales (figure 4). Insert : cinétique de rT^{*-} jusqu'à 200 ps [26]. Adapté avec permission de [26], © 2019 Nature Springer.

pendant la durée de l'impulsion (≤ 5 ps) sont les électrons quasi libres qui ont une certaine énergie cinétique. La signature de cette réaction est d'une part la baisse de la quantité de e_{pre}^- , et par conséquent celle de e_{DEG}^- observée en fin d'impulsion, et d'autre part la formation de rT^{*-} observée simultanément. La déconvolution des données spectroscopiques à différentes concentrations nous permet d'établir le spectre d'absorption distinct de rT^{*-} et de rT^- et de leurs cinétiques respectives (figure 5). Le déclin très rapide de rT^{*-} sans donner rT^- correspond à une dissociation de la liaison C-N qui a été identifiée par ailleurs par spectrométrie de masse dans des solutions irradiées par rayonnement gamma. Une telle dissociation a été observée pour des réactions d'oxydation par des radicaux $\cdot OH$ [28-29]. On peut illustrer cette similitude par le schéma montrant la comparaison entre la réaction de e_{ql}^- et rT et une des réactions du radical $\cdot OH$ avec le thymidine (figure 6). Dans les deux cas, la liaison glycosidique N-C est coupée, et par conséquent la base thymine est relâchée et un radical de ribose est formé. Notons que la nature des deux radicaux ribose n'est pas identique et que ces deux radicaux vont subir d'autres réactions dans le milieu. Les expériences dans DEG ont donc permis, grâce au ralentissement des événements, d'observer un attachement dissociatif de e_{ql}^- . Les phénomènes dans l'eau aux concentrations plus limitées, que nous avons pu étudier, n'ont pas permis de conclure à cette dissociation. Néanmoins, dans les conditions biologiques réelles où la fraction de l'ADN est très élevée, on peut penser que de telles dissociations induites par e_{ql}^- peuvent aussi avoir lieu.

L'enjeu des dommages à l'ADN par les rayonnements ionisants

Nos études en radiolyse impulsienne picoseconde ont clairement montré que des réactions ultrarapides peuvent

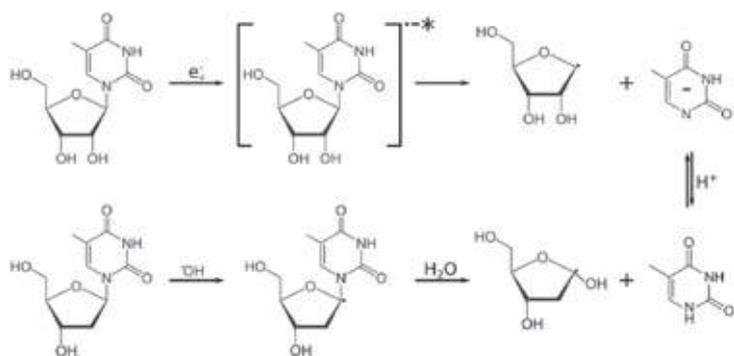


Figure 6 - Réactions entre e_{q1}^- et rT et entre le radical $^{\bullet}OH$ et le thymidine.

prendre place quand un système biologique est soumis à l'irradiation [30]. Nous nous sommes focalisés dans cette étude sur la capture de l'électron quasi libre en solution à la température ambiante. Nous avons constaté que dans l'eau, e_{q1}^- réagit efficacement avec les bases d'ADN en formant des anions stables. En revanche, les mesures dans le diéthylène glycol démontrent que e_{q1}^- peut réagir avec la ribothymidine (rT), permettant d'identifier le spectre d'absorption du radical anionique excité, rT^{*-} . Mais le principal résultat est que cet attachement électronique est dissociatif. Cette démonstration a pu se réaliser grâce à des mesures précises de l'absorbance des produits de réactions, juste quelques picosecondes après le dépôt d'énergie dans les solutions. Il s'agit d'une première importante puisque cela signifie que non seulement la voie oxydative peut causer des dommages irréversibles de coupures de liaison, mais également que paradoxalement, un électron, connu pour provoquer des réactions de réduction en formant un anion stable, peut aussi, quand il a de l'énergie cinétique, casser des liaisons glycosidiques en solution en formant un état excité dissociatif, et ainsi oxyder l'ADN. L'étude des réactions de e_{q1}^- en solution avec les systèmes biologiques est un enjeu important pour mieux connaître les premières étapes du mécanisme de dommage à l'ADN par les rayonnements ionisants. Nos données permettent aussi d'améliorer les codes de calculs utilisés pour simuler ces dommages.

Les auteurs remercient pour leur soutien la Fondation nationale chinoise des sciences naturelles (subventions n° 11975122 et 21906083), la Fondation scientifique pour la jeunesse de la province du Jiangsu (subvention n° BK2019030384), le National Cancer Institute of the National Institutes of Health (Grant RO1CA045424) et la National Science Foundation (subvention CHE-1920110), ainsi que le Research Excellence Found et le Center for Biomedical Research de l'Université d'Oakland.

- [1] Belloni J., Mostafavi M., Douki D., Spothem-Maurizot M., La chimie sous rayonnement : des aspects fondamentaux aux applications dans les sciences des matériaux et les sciences de la vie, *L'Act. Chim.*, **2008**, 316, p. 1.
- [2] von Sonntag C., *Free-Radical-Induced DNA Damage and Its Repair: A Chemical Perspective*, Springer, **2006**, p. 211-504.
- [3] Cadet J., Douki T., Gasparutto D., Ravanat J.L., Wagner J.R., in *Radical and Radical Ion Reactivity in Nucleic Acid Chemistry*, M. Greenberg (ed.), John Wiley & Sons, **2010**, p. 69-98.
- [4] Ma J., Denisov S.A., Marignier J.L., Pernot P., Adhikary A., Seki S., Mostafavi M., Ultrafast electron attachment and hole transfer following ionizing radiation of aqueous uridine monophosphate, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2018**, 9, p. 5105.
- [5] Boudaiffa B., Cloutier P., Hunting D., Huels M.A., Sanche L., Resonant formation of DNA strand breaks by low-energy (3 to 20 eV) electrons, *Science*, **2000**, 287, p. 1658.
- [6] Martin F. et al., DNA strand breaks induced by 0-4 eV electrons: the role of shape resonances, *Phys. Rev. Lett.*, **2004**, 93, 068101.
- [7] Ptasinska S., Denif S., Scheier P., Illenberger E., Märk T.D., Bond- and site-selective loss of H atoms from nucleobases by very-low-energy electrons (<3 eV), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, 44, p. 6941.
- [8] Zheng Y., Cloutier P., Hunting D.J., Wagner J.R., Sanche L., Glycosidic bond cleavage of thymidine by low-energy electrons, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, p. 1002.

- [9] Belloni J. et al., ELYSE: a picosecond electron accelerator for pulse radiolysis research, *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, **2005**, 539, p. 527.
- [10] Ma J., Schmidhammer U., Pernot P., Mostafavi M., Reactivity of the strongest oxidizing species in aqueous solutions: The short-lived radical cation $H_2O^{+\bullet}$, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2014**, 5, p. 258.
- [11] Ma J., Wang F., Mostafavi M., $H_2O^{+\bullet}$, l'espèce la plus fugace et oxydante, *L'Act. Chim.*, **2018**, 429, p. 32.
- [12] Ma J., Schmidhammer U., Mostafavi M., Picosecond pulse radiolysis of highly concentrated phosphoric acid solutions: mechanism of phosphate radical formation, *J. Phys. Chem. B*, **2014**, 119, p. 7180.
- [13] Wang F., Schmidhammer U., Larbre J.P., Zong Z.Z., Marignier J.L., Mostafavi M., Time-dependent yield of the hydrated electron and the hydroxyl radical in D_2O : a picosecond pulse radiolysis study, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2018**, 20, p. 15671.
- [14] Migus A., Gauduel Y., Martin J.L., Antonetti A., Excess electrons in liquid water: first evidence of a prehydrated state with femtosecond lifetime, *Phys. Rev. Lett.*, **1987**, 58, p. 1559.
- [15] Kumar A., Sevilla M.D., in *Handbook of Computational Chemistry*, M.K. Shukla, J. Leszczynski (eds), Springer-Verlag, **2012**, p. 1215-1256.
- [16] Gu J., Leszczynski J., Schaefer H.F., Interactions of electrons with bare and hydrated biological molecules: from nucleic acid bases to DNA segments, *Chem. Rev.*, **2012**, 112, p. 5603.
- [17] Sevilla M.D., Becker D., Kumar A., Adhikary A., Gamma and ion-beam irradiation of DNA: free radical mechanisms, electron effects, and radiation chemical track structure, *Radiat. Phys. Chem.*, **2016**, 128, p. 60.
- [18] Ma J., Furong W., Sergey D.A., Adhikary A., Mostafavi M., Reactivity of prehydrated electrons toward nucleobases and nucleotides in aqueous solution, *Science Advances*, **2017**, 3, e1701669.
- [19] Bernhard W.A., Sites of electron trapping in DNA as determined by ESR of one-electron-reduced oligonucleotides, *J. Phys. Chem.*, **1989**, 93, p. 2187.
- [20] Wang W., Sevilla M.D., Protonation of nucleobase anions in gamma-irradiated DNA and model systems: which DNA base is the ultimate sink for the electron?, *Radiat. Res.*, **1994**, 138, p. 9.
- [21] Steenken S., Jovanovic S.V., How easily oxidizable is DNA? One-electron reduction potentials of adenosine and guanosine radicals in aqueous solution, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, p. 617.
- [22] Wang F. et al., Effect of the solvation state of electron in dissociative electron attachment reaction in aqueous solutions, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2017**, 19, p. 23068.
- [23] Bonin J. et al., Solvation dynamics of electron produced by two-photon ionization of liquid polyols. III. Glycerol, *J. Phys. Chem. A*, **2008**, 112, p. 1880.
- [24] Goncharenko A.V., Chang Y.C., Effective dielectric properties of biological cells: generalization of the spectral density function approach, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113, p. 9924.
- [25] Eliasson R., Hammarsten E., Lindahl T., Björk L., Laurent T.C., The stability of deoxyribonucleic acid in glycol solution, *Biochim. Biophys. Acta*, **1963**, 68, p. 234.
- [26] Ma J. et al., Observation of dissociative quasi-free electron attachment to nucleoside via excited anion radical in solution, *Nature Comm.*, **2019**, 10, p. 102.
- [27] Jou F.J., Freeman G.R., Band resolution of optical spectra of solvated electrons in water, alcohols, and tetrahydrofuran, *Can. J. Chem.*, **1979**, 57, p. 591.
- [28] Dizdaroglu M., Neuwald K., von Sonntag C., Radiation chemistry of DNA model compounds. IX. Carbohydrate products in the γ -radiolysis of thymidine in aqueous solution: the radical-induced scission of the N-glycosidic bond, *Z. Naturforsch.*, **1976**, 31, p. 227.
- [29] Sy D., Savoye C., Begusova M., Michalik V., Charlier M., Spothem-Maurizot M., Sequence-dependent variations of DNA structure modulate radiation-induced strand breakage, *Int. J. Radiat. Biol.*, **1997**, 72, p. 147.
- [30] Ma J., Denisov S.A., Adhikary A., Mostafavi M., Ultrafast processes occurring in radiolysis of highly concentrated solutions of nucleosides/tides. Invited review (special issue, "Radiation Damage to DNA", J. Rak, M. Zdrozowicz (eds)), *Int. J. Mol. Sci.*, **2019**, 20, art. n° 4963.

Jun MA,

Professeur à l'Université de Nanjin (Chine). Il a effectué sa thèse et une partie de son postdoctorat au Laboratoire de Chimie Physique.

Sergey DENISOV,

Chargé de recherche au CNRS, Laboratoire de Chimie Physique (UMR 8000), Orsay.

Amitava ADHIKARY,

Professeur assistant à l'Université d'Oakland (États-Unis).



M. Mostafavi

Mehran MOSTAFAVI*,

Professeur à l'Université Paris-Sud, responsable de l'équipe « Actes chimiques élémentaires en phase condensée » à l'Institut de Chimie Physique, et directeur adjoint scientifique au CNRS en charge des grands instruments de recherche à l'Institut de chimie (INC).

Mehran Mostafavi a reçu le Prix Chercheur Confirmé 2019 de la division Chimie physique de la Société Chimique de France.

* mehran.mostafavi@universite-paris-saclay.fr

La modélisation numérique et l'ingénierie de l'environnement

Résumé Afin de montrer l'application de la modélisation et de la simulation des procédés dans le domaine du génie de l'environnement, deux exemples sont proposés. Le premier présente l'adsorption de micropolluants à l'état de traces dans l'eau à potabiliser sur des tissus de carbone activé. Des modèles permettent d'approcher les vitesses d'élimination et les capacités d'adsorption de ces composés sur ces matériaux poreux. Le deuxième exemple relate l'absorption de composés organiques volatils (COV) par des solutions organiques de lavage pour l'élimination de composés hydrophobes. Les modèles de transfert permettent une approche de dimensionnement et de performances des procédés mis en œuvre.

Mots-clés Ingénierie de l'environnement, adsorption, absorption, modélisation, simulation.

Abstract Process modeling and environmental engineering

In order to show the applications of process modeling and simulation in the field of environmental engineering, two examples are proposed. The first one presents the adsorption of trace micropollutants in water to produce drinking water on activated carbon fiber cloth. With these models it is possible to approach the rates of elimination and the adsorption capacities of these compounds on these porous media. The second example relates the absorption of volatile organic compounds (VOCs) by organic solutions scrubbing for the removal of hydrophobic compounds. The mass transfer models allow determining the design and the performance of the processes.

Keywords Environmental engineering, adsorption, absorption, modeling, simulation.

Le génie chimique appliqué aux traitements de l'eau et de l'air

Intelligence artificielle, numérique, modélisation... sont des expressions largement utilisées dans les médias. De nombreux recherches et développements industriels utilisant l'intelligence artificielle sont lancés dans la mécanique, le transport, la communication... Mais qu'en est-il pour l'ingénierie de l'environnement, et en particulier pour les procédés de protection de l'environnement ?

Du fait des activités humaines et dans le but de la préservation de la santé humaine et de l'environnement, le traitement et l'épuration des eaux, la purification de l'air et des émissions gazeuses ainsi que le traitement et la valorisation des déchets sont une nécessité. Afin de mettre à disposition des procédés performants et économiques en énergie, il est nécessaire de faire appel aux grands domaines scientifiques dans une approche multidisciplinaire. Il convient cependant de noter quelques spécificités de l'ingénierie de l'environnement. En effet, les flux volumiques sont généralement d'importance, la nature des mélanges est complexe et fluctuante, et les cibles des traitements peuvent présenter de très faibles concentrations. D'autre part, leurs mises en œuvre résultent le plus souvent de contraintes réglementaires. Ainsi, l'évaluation du retour sur investissement repose sur une analyse « coût de l'action » versus « coût de l'inaction » au niveau d'un territoire ou d'une collectivité qui dépasse largement le périmètre des seules entités émettrices [1].

La recherche et le développement de ces procédés demandent une approche expérimentale d'ampleur en laboratoire et sur les sites industriels [2]. Les procédés de traitement sont ainsi conçus, réalisés et appliqués à différentes échelles sous la forme d'unités pilotes. Les mécanismes sont étudiés, les performances suivant les conditions opératoires sont déterminées et le dimensionnement du procédé est réalisé pour une application industrielle. Ces différentes séquences mobilisent d'importants moyens humains et financiers. Dans le but de

conceptualiser les multiples opérations et afin de minimiser l'effort consenti au développement du procédé de traitement, il est fait appel à la modélisation, la simulation et la prévision numérique.

Pour montrer l'apport de la modélisation numérique dans les procédés de préservation de l'environnement, il aurait été possible de présenter les concepts de la modélisation et un panorama de modèles de systèmes de traitement et d'épuration. Il est apparu plus intéressant d'illustrer le propos par deux exemples dans les domaines des traitements de l'eau et de l'air. Ces travaux ont été conduits en collaboration, depuis une dizaine d'années, avec des sociétés privées comme des producteurs de charbon actif, des sociétés de service dans le domaine de l'ingénierie de l'environnement ou des sites industriels requérant des procédés de traitement spécifiques pour leurs problématiques d'émissions gazeuses ou de rejets aqueux.

Élimination de micropolluants par adsorption sur tissus de carbone activé

La présence de pesticides, insecticides, herbicides, œstrogènes, résidus de médicaments... dans la ressource en eau et dans les eaux usées est détectée à des concentrations de quelques $\mu\text{g L}^{-1}$ aux ng L^{-1} , voire la centaine de pg L^{-1} , par des analyses utilisant la GC/MS ou HPLC/MS [3-5]. La présence de ces micropolluants est due principalement à l'activité humaine. Par exemple, l'utilisation de pesticides en agriculture ou la prise de médicaments par un particulier amènera le relargage via les eaux usées épurées dans les eaux de surface ou la percolation dans les sols jusqu'aux eaux souterraines. Ces eaux pourront être utilisées comme ressource pour la production d'eau potable. On rencontre ainsi des herbicides comme du glyphosate, mais aussi de l'atrazine, des médicaments comme du paracétamol (analgésique) ou le diclofénac et l'ibuprofène (anti-inflammatoires), des plastifiants comme le bisphénol A. On trouve aussi presque systématiquement

Tableau I - Propriétés des micropolluants utilisés en adsorption sur tissus de carbone activé.

Composés	Acétaminophène	Caféine	Diclofénac	Carbamazépine	Ibuprofène	Mécoprop	Bisphénol A	Benzotriazole
N° CAS	103-90-2	58-08-2	15307-86-5	298-46-4	15687-21-1	93-65-2	80-05-7	95-14-7
Structure	C ₈ H ₉ NO ₂	C ₈ H ₉ N ₄ O ₂	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	C ₁₀ H ₁₁ ClO ₃	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	C ₆ H ₅ N ₃
MM (g mol ⁻¹)	151,16	194,19	296,15	236,27	206,28	214,65	228,29	119,12
pKa ₁ /pKa ₂	9,5	1,2/14	4,2	2,3/14	4,5	3,9	9,6	0,6/8,3
Log Kow	0,46	-0,07	4,51	2,45	3,97	3,13	3,32	1,44
Solubilité (g L ⁻¹)	14,9	21,7	2,4 x 10 ⁻³	17,7 x 10 ⁻³	21,3 x 10 ⁻³	7,3 x 10 ⁻¹	1,2 x 10 ⁻¹	19,8

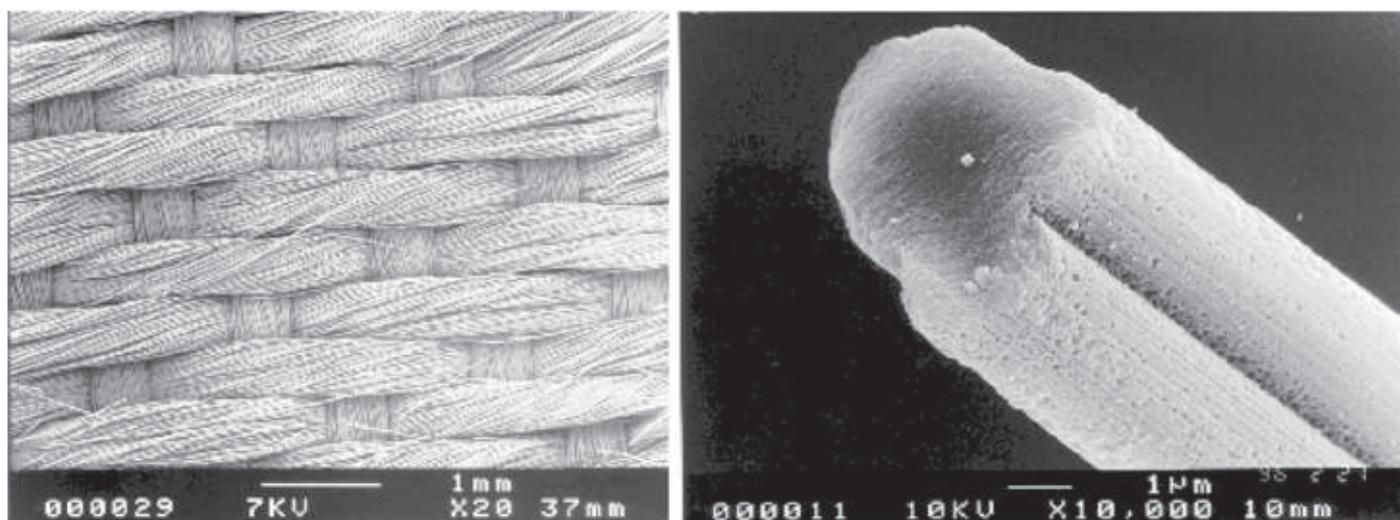


Figure 1 - Photos d'un tissu de carbone activé.

de la caféine. Ces différentes molécules sont retrouvées dans les eaux à l'état de traces, soit de l'ordre de 1 ng L⁻¹.

Il convient d'éliminer ces molécules indésirables avant la consommation des eaux ou leur rejet dans le milieu naturel. Dans les filières de traitement d'eau à potabiliser, et maintenant de plus en plus dans les stations d'épuration d'eaux usées, des étapes d'adsorption de micropolluants sur charbon actif sont présentes. Elles consistent à injecter directement de la poudre dans l'eau, à faire passer l'eau sur des filtres garnis de grains, ou encore à utiliser des lits fluidisés de micrograins de charbon actif. Ces procédés sont par nature en régime transitoire ou au mieux pseudo-permanent (i.e. une superposition de processus transitoires). Afin de définir les conditions opératoires associées aux meilleures performances du procédé et des adsorbants, il convient, dans un premier temps, de réaliser des tests en système discontinu (batch) en déterminant les cinétiques et les équilibres isothermes d'adsorption.

Dans l'exemple présenté ici, des micropolluants organiques en mélange sont éliminés d'une eau naturelle par adsorption sur un tissu de carbone activé [6]. Les données expérimentales des courbes cinétiques et d'isothermes d'adsorption sont simulées en combinant deux modèles : les équations issues de la théorie des solutions idéales adsorbées (IAST), et les équations du modèle de diffusion de surface homogène (HSDM) [7].

Dans une eau naturelle contenant généralement quelques mg L⁻¹ de carbone organique, provenant de la matière organique naturelle (MON), les micropolluants se retrouvent à des concentrations de traces dans un mélange complexe. Dans l'exemple présenté, neuf micropolluants potentiellement rencontrés dans les eaux à potabiliser ont été testés [8-9] (voir *tableau I*). Les conditions d'analyses par UPLC-MS/MS à des concentrations comprises entre 1 ng L⁻¹ et 10 µg L⁻¹ peuvent être trouvées dans la référence [10].

L'adsorbant choisi est un tissu de carbone activé (ACFC) commercial, fourni par la société française Dacarb. La base de viscose est carbonisée et activée pour développer une microporosité interne et donc une large surface spécifique (*figure 1*) [11-12]. Le *tableau II* donne quelques propriétés de cet adsorbant. On remarque une très forte surface spécifique et un volume majoritairement microporeux. Ces deux caractéristiques, liées à une surface externe plus importante que pour les grains ou la poudre de charbon actif, donnent à ces matériaux une cinétique de transfert bien plus importante et une très bonne capacité d'adsorption des molécules.

Les essais d'adsorption sont réalisés avec de l'eau ultrapure (UPW), de l'eau souterraine (GW) contenant des matières organiques d'origine naturelle (MON) de 2,9 ± 0,8 mg C L⁻¹ et de l'eau souterraine diluée au demi (GW/2) pour diminuer, entre autres, la concentration des espèces compétitrices,

Tableau II - Quelques propriétés texturales du tissu de carbone activé.

Surface spécifique ($\text{m}^2 \text{g}^{-1}$)	1615
Volume totale de pores ($\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$)	1,02
Volume microporeux ($\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$)	0,92
Taille moyenne des pores (nm)	< 0,48

et donc leur impact en termes d'inhibition et/ou de compétition. Les cinétiques d'adsorption et les courbes isothermes d'adsorption ont été tracées expérimentalement.

Modèles utilisés et discussions induites : transfert-adsorption

De nombreux modèles existent dans la littérature pour simuler les données expérimentales de l'adsorption en réacteur discontinu. Toutefois, ces modèles n'intègrent que rarement la compétition entre un ou plusieurs composés identifiés et une matrice complexe largement majoritaire. L'association de deux modèles a donc été choisie. Les équations sont issues de la théorie de la solution adsorbée idéale (IAST) pour simuler les équilibres isothermes et les équations du modèle de diffusion de surface homogène (HSDM) pour décrire les courbes cinétiques (pour un panorama complet des équations utilisées, voir [2]).

Il convient de noter que le comportement de chaque micropolluant est décrit par les équations du modèle, tout comme la matière organique naturelle qui est considérée comme un seul composé fictif (« Equivalent Background Compound », EBC), dont la concentration, exprimée en milligrammes de carbone organique par litre (mg C L^{-1}), fait partie des grandeurs à identifier. Les paramètres des modèles pour les micropolluants sont déterminés en eau ultrapure, tandis que ceux de l'EBC, qui ne peut être mesuré directement, sont obtenus en observant son influence sur l'adsorption du micropolluant dans l'eau naturelle, la dilution au demi de cette eau fournissant une information spécifiquement liée à la concentration de l'EBC. Leurs valeurs sont déterminées par identification paramétrique grâce à l'application du modèle IAST.

Les modèles [2] sont appliqués aux valeurs des courbes expérimentales de cinétiques et d'isotherme d'adsorption. La *figure 2* présente des exemples pour le diclofénac et l'ibuprofène, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, médicaments largement utilisés dans le monde, pour le bisphénol A, une molécule plastifiante rentrant dans la composition des plastiques et des résines, et pour la caféine, omniprésente dans les eaux. Du fait d'une utilisation importante de ces molécules, elles sont rencontrées dans les eaux de surface et par percolation dans les sols dans les eaux souterraines.

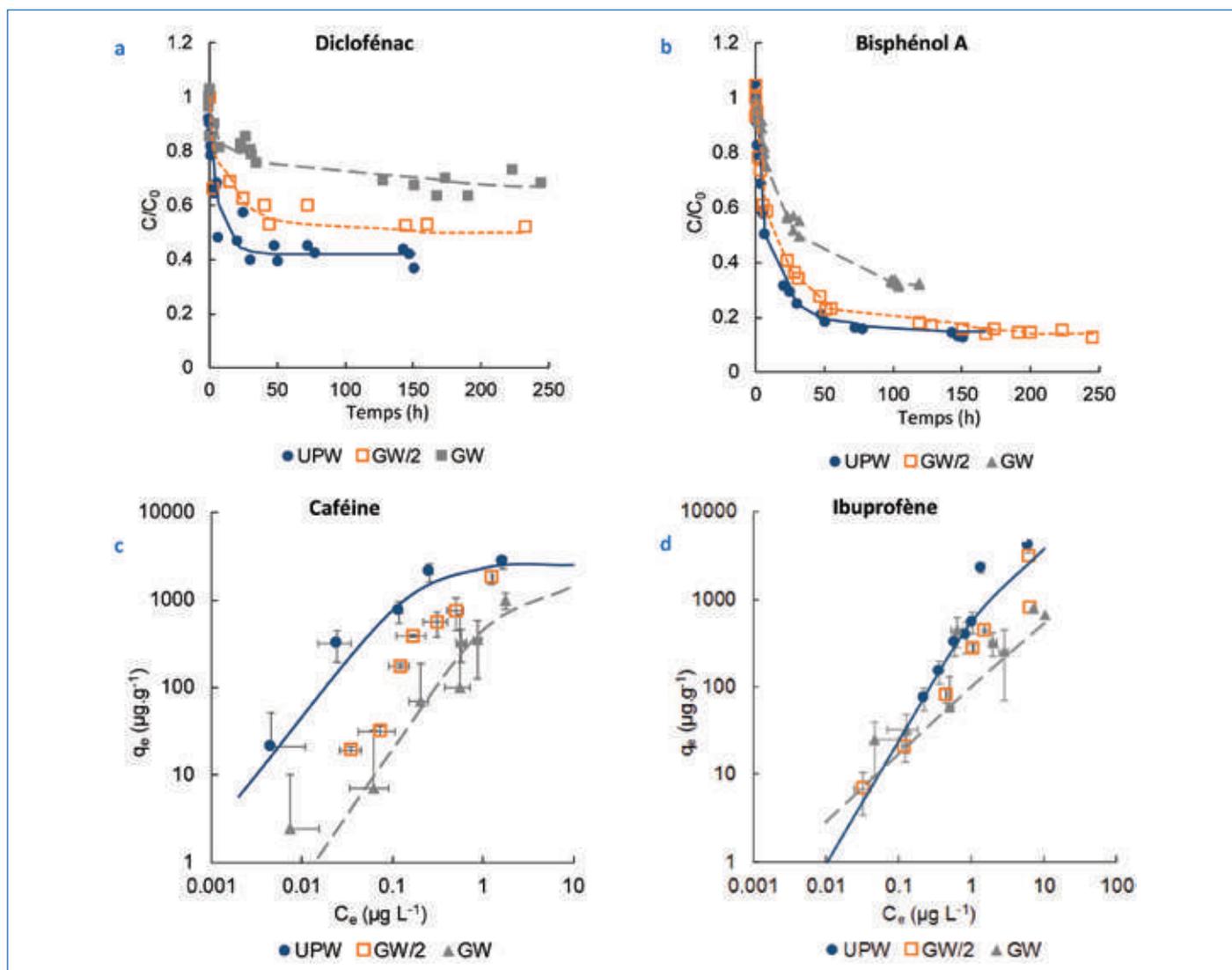


Figure 2 - Cinétiques d'adsorption du diclofénac (a) et du bisphénol A (b) et courbes isothermes ($T = 20^\circ\text{C}$) d'adsorption de la caféine (c) et de l'ibuprofène (d) ($C_0 = 10 \mu\text{g L}^{-1}$) dans de l'eau ultrapure (UPW), souterraine diluée au demi (GW/2) et souterraine (GW). Les traits pleins correspondent aux simulations et les symboles aux points expérimentaux.

C'est pourquoi les tests sont réalisés avec de l'eau ultrapure, prise comme référence, et des eaux à différentes concentrations en matières organiques.

À partir des courbes cinétiques, on peut souligner un rapide transfert de la phase aqueuse vers la surface externe du matériau poreux, bien plus rapide que pour des présentations classiques de charbon actif (poudre ou grain). Les capacités d'adsorption de ces molécules, même à de très faibles concentrations, sont conséquentes et doivent permettre une élimination des micropolluants des eaux à potabiliser.

On obtient une bonne concordance entre les valeurs expérimentales et les données calculées, même aux faibles concentrations proches de quelques ng L^{-1} (figure 2c-d), niveau généralement trouvé dans les ressources en eau.

La modélisation donne aussi quelques informations quant aux mécanismes gouvernant le transfert liquide-solide. Le modèle HSDM considère a priori deux processus : le transfert de masse vers la surface externe des fibres et la diffusion au cœur des fibres en phase adsorbée, également dénommée diffusion de surface ou superficielle. Les coefficients de transfert k_f et de diffusion D_s , ainsi que les nombres de Biot sont donnés dans le *tableau III*. En considérant les nombres de Biot (rapport sans dimension du taux de transfert externe à la diffusion de surface), deux situations se sont produites. Pour un nombre de Biot supérieur à 500 (par exemple pour la carbamazépine ou l'ibuprofène dans de l'eau ultrapure), la diffusion superficielle est le seul mécanisme cinétiquement limitant. Pour ces cas, le coefficient k_f n'a pas de signification statistique : la résistance au transfert de masse dans la couche limite autour des fils est négligeable. Il n'y a donc pas de résistance au transfert externe ; les molécules seront rapidement adsorbées sur la surface externe du charbon actif, puis diffuseront dans le volume poreux. On aura ici une diffusion lente dans les pores permettant, si la concentration de micropolluants à l'état de traces est constante, une saturation lente du matériau et un temps de vie relativement long.

Pour les nombres de Biot compris entre 1 et 100, les deux mécanismes (diffusion externe et diffusion interne) coexistent comme étapes limitantes du transfert de masse [2]. Si la diffusion lente dans les pores est un mécanisme identique au précédent, la diffusion externe peut être une étape limitante. Dans ce cas, la cinétique d'adsorption est lente et demandera,

pour une élimination de ces molécules, une dimension plus importante de l'adsorbent.

Absorption de molécules hydrophobes pour le traitement de l'air

Un grand nombre d'activités industrielles, agroalimentaires ou de traitement de déchets émettent dans l'atmosphère des rejets gazeux chargés de composés organiques volatils (COV). On trouve ainsi dans ces émissions des solvants organiques aromatiques, des solvants chlorés, des alcools, des cétones et des familles de composés odorants... La protection de la santé humaine et de l'environnement a amené le législateur à préconiser des normes drastiques en termes de flux gazeux et de concentrations rejetées. Il faut donc mettre en œuvre des procédés de traitement afin de limiter l'impact des émissions et respecter la législation en vigueur. Des procédés thermiques, thermiques catalytiques et biologiques, la condensation, l'adsorption et l'absorption, sont généralement utilisés suivant les situations rencontrées [13].

Parmi ces procédés, l'absorption gaz-liquide est largement mise en œuvre du fait de sa simplicité de fonctionnement et de ses bonnes performances [14]. On la rencontre en particulier dans le traitement des nuisances olfactives issues de l'épuration des eaux usées domestiques ou industrielles, et dans celui des déchets solides comme les équarrissages, le compostage ou les élevages. L'eau est souvent utilisée comme liquide de lavage de gaz. Cependant, les mélanges gazeux complexes comprennent très souvent un mélange de molécules hydrophiles et hydrophobes. Si les premières sont relativement facilement éliminées en utilisant de l'eau comme solution de lavage, il n'en est pas de même des composés hydrophobes. Depuis quelques années, des recherches et développements sont menés sur l'utilisation de solvants lourds comme des glycols ou des huiles de silicone [15-16] pour absorber les molécules hydrophobes.

Cependant, il est actuellement nécessaire, pour un changement d'échelle et un dimensionnement optimal (passage du stade pilote de laboratoire à l'installation industrielle), de modéliser et simuler ces systèmes innovants d'absorption tant au niveau hydrodynamique que du transfert de matière. En outre, ces modélisations doivent permettre de réaliser

Tableau III - Paramètres issus de la modélisation de l'adsorption de micropolluants traces dans de l'eau ultrapure et dans de l'eau souterraine.

	Eau ultrapure			Eau souterraine		
	D_s ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$)	k_f (m s^{-1})	Nombre de Biot	D_s ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$)	k_f (m s^{-1})	Nombre de Biot
Caféine	$4,4 \times 10^{-10}$	$1,0 \times 10^2$	32 609	$6,1 \times 10^{-9}$	$4,2 \times 10^{-2}$	3
Acétaminophène	$1,1 \times 10^{-9}$	$4,1 \times 10^{-2}$	2	$2,5 \times 10^{-10}$	$9,6 \times 10^{-3}$	3
Diclofénac	$1,3 \times 10^{-9}$	$2,9 \times 10^{-1}$	867	$4,2 \times 10^{-12}$	$6,5 \times 10^{-2}$	76 521
Carbamazépine	$1,4 \times 10^{-9}$	$7,4 \times 10^{-2}$	7	$2,1 \times 10^{-10}$	$1,1 \times 10^{-1}$	867
Ibuprofène	$4,4 \times 10^{-10}$	$1,4 \times 10^2$	177 170	$8,5 \times 10^{-10}$	$7,4 \times 10^{-2}$	56
Mécoprop	$1,2 \times 10^{-10}$	$2,9 \times 10^{-2}$	7	$9,9 \times 10^{-10}$	$8,5 \times 10^{-2}$	12
Benzotriazole	$4,4 \times 10^{-10}$	$3,9 \times 10^{-2}$	3	$9,6 \times 10^{-10}$	$1,6 \times 10^{-2}$	10
Bisphénol A	$1,2 \times 10^{-11}$	$1,4 \times 10^{-2}$	238	$9,8 \times 10^{-12}$	$8,9 \times 10^{-2}$	857

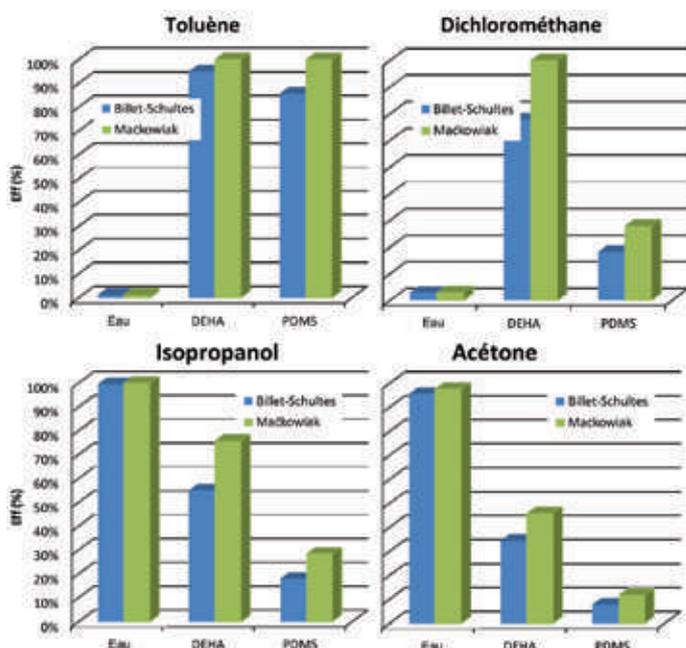


Figure 3 - Efficacité d'élimination modélisée en utilisant les théories de Billet-Schultes et de Mačkowiak.

des études paramétriques et d'obtenir les performances du procédé en fonction de ses dimensions et des conditions opératoires appliquées.

Modélisation de l'absorption de COV

À titre d'exemple de dimensionnement et de simulation, un procédé d'absorption utilisant différents solvants lourds comme solution de lavage pour l'élimination de composés hydrophobes est présenté [17].

Une colonne à garnissage de volume fixe a été simulée pour l'absorption à contre-courant de quatre composés organiques volatils d'hydrophobicité variable (toluène, dichlorométhane, isopropanol et acétone). Ces molécules sont des solvants utilisés classiquement dans la synthèse organique comme réactif ou solvant, mais aussi comme dégraissant pour les traitements de surface par exemple. Ils sont donc rencontrés dans les émissions gazeuses de sites industriels. Les solutions de lavage choisies sont l'eau, prise comme référence, une huile de silicone (PDMS 50) et le DEHA (bis(éthyl-2-hexyl) adipate). Le choix de ces solutions de lavage a été effectué sur une approche multicritère intégrant la non-toxicité, les caractéristiques physico-chimiques, la possible régénération, l'approvisionnement et le coût.

Une approche classique a été adoptée pour déterminer l'écoulement dans l'adsorbeur et pour réaliser la simulation des performances de la colonne d'absorption. Une étude hydrodynamique a été menée préalablement (voir [16]).

Les performances du système pour l'élimination de COV sont déterminées pour une colonne gaz-liquide fonctionnant à contre-courant. L'efficacité est calculée à partir des équations classiques utilisant la hauteur de l'unité de transfert (HTU) et du nombre d'unités de transfert (NTU). Pour cela, il est nécessaire d'apprécier le coefficient global de transfert qui est déterminé par des modèles utilisant les théories de Billet et Schultes [18-19] et de Mačkowiak [20-21], permettant de déterminer le produit du coefficient et de la surface d'échange côté liquide ($k_L a$) et côté gaz ($k_G a$).

Les différents modèles sont appliqués et comparés pour la détermination des performances de l'installation dans des conditions opératoires variées (figure 3) [14]. Ces données

expérimentales et numériques montrent la propension de chaque solution à éliminer certaines classes de molécules. Ainsi, les molécules hydrophobes (toluène et dichlorométhane) sont bien adsorbées dans les solutions organiques de lavage, alors que les composés hydrophiles (isopropanol et acétone) sont, bien sûr, mieux éliminés par un simple lavage à l'eau. Les modèles donnent des valeurs comparables, avec une estimation légèrement supérieure pour le modèle Mačkowiak. Les modèles présentés liés à des modélisations d'écoulement dans les colonnes de lavage permettent de déterminer les performances d'élimination pour diverses configurations (garnissage, diamètre, hauteur...) et des conditions opératoires variées comme le type de solution de lavage, les ratios de débit liquide/gaz, la température...

En outre, cette approche de modélisation permet de prévoir a priori les performances d'un procédé vis-à-vis d'une large gamme de molécules hydrophiles et hydrophobes à partir de leurs propriétés macroscopiques comme leur solubilité approchée par la constante de Henry. On note ainsi sur la figure 4 que l'efficacité chute drastiquement pour des valeurs de la constante de Henry de l'ordre de 5 à 7 $\text{Pa m}^3 \text{mol}^{-1}$.

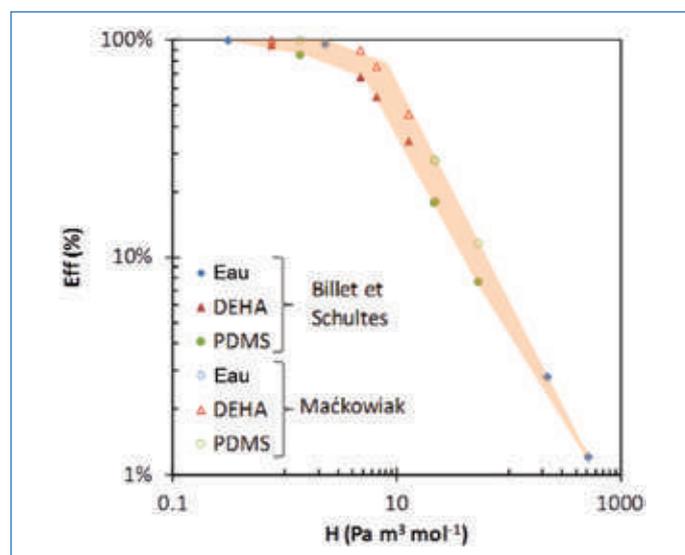


Figure 4 - Corrélation de valeurs simulées d'efficacité en fonction du coefficient de Henry de différents COV dans différentes solutions de lavage.

Absorption de COV hydrophiles et hydrophobes

Les émissions industrielles sont complexes du fait de la présence à la fois de composés hydrophiles et de composés hydrophobes. Les solutions de lavage ne peuvent répondre à cette problématique d'élimination de ces mélanges gazeux complexes. Il convient donc de mettre en œuvre un procédé de traitement comportant deux contacteurs : un lavage à l'eau pour les molécules hydrophiles et un lavage par un solvant lourd comme une huile de silicone ou le DEHA pour piéger les molécules hydrophobes.

Passer du laboratoire au procédé industriel

Deux exemples ont été présentés : l'adsorption de micropolluants sur du charbon actif en phase aqueuse et l'absorption de COV présents dans l'air dans des solutions aqueuses ou des solvants lourds. Connaissant les mécanismes de transfert et les conditions opératoires, des modèles de simulation peuvent être proposés. Les performances des procédés de traitement peuvent être alors approchées.

L'intérêt de ces approches numériques est multiple. Les mécanismes de compréhension des phénomènes peuvent être affinés en fonction des hypothèses choisies. Ces modélisations permettent aussi de minimiser les approches expérimentales et/ou les changements d'échelle pas à pas, pour passer du stade laboratoire au procédé industriel. Les performances des traitements peuvent être déterminées a priori, permettant d'adapter les conditions opératoires, voire le dimensionnement du procédé lui-même, aux flux pollués à traiter.

[1] Hernández-Sancho F., Lamizana-Diallo B., Mateo-Sagasta J., Qadir M., *Economic Valuation of Wastewater - The Cost of Action and the Cost of no Action*, United Nations Environment Programme, **2015**.

[2] Le Cloirec P. *et al.*, Le génie des procédés au service de l'environnement, *L'Act. Chim.*, **2010**, 338-339, p. 92, www.lactualitechimique.org/Le-genie-des-procedes-au-service-de-l-environnement

[3] de Jesus Gaffney V. *et al.*, Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human health risk assessment, *Water Res.*, **2015**, 72, p. 199.

[4] Huerta-Fontela M., Galceran M.T., Ventura F., Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment, *Water Res.*, **2011**, 45, p. 1432.

[5] Bazus L., Cimetiere N., Wolbert D., Randon G., Development of on-line solid-phase extraction-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry method to quantify pharmaceutical, glucuronide conjugates and metabolites in water, *J. Chromatogr. Sep. Tech.*, **2016**, 7, p. 337.

[6] Fallou H., Giraudet S., Cimetiere N., Wolbert D., Le Cloirec P., Adsorption onto ACFC of mixture of pharmaceutical residues in water: experimental studies and modelling, *Environ. Technol.*, **2020**, doi: 10.1080/09593330.2020.1716393.

[7] Baup S., Wolbert D., Laplanche A., Importance of surface diffusivities in pesticide adsorption kinetics onto granular versus powdered activated carbon: experimental determination and modeling, *Environ. Technol.*, **2002**, 23, p. 1107.

[8] Rigobello E.S., Dantas A.D.B., Di Bernardo L., Vieira E.M., Removal of diclofenac by conventional drinking water treatment processes and granular activated carbon filtration, *Chemosphere*, **2013**, 92, p. 184.

[9] Sotelo J.L. *et al.*, Competitive adsorption studies of caffeine and diclofenac aqueous solutions by activated carbon, *Chem. Eng. J.*, **2014**, 240, p. 443.

[10] Fallou H., Cimetiere N., Giraudet S., Wolbert D., Le Cloirec P., Adsorption of pharmaceuticals onto activated carbon fiber cloths: modeling and extrapolation of adsorption isotherms at very low concentrations, *J. Environ. Manage.*, **2016**, 166, p. 544.

[11] Brasquet C., Le Cloirec P., Effects of activated carbon cloth surface on organic adsorption in aqueous solutions: use of statistical methods to describe mechanisms, *Langmuir*, **1999**, 15, p. 5906.

[12] Le Cloirec P., Brasquet C., Subrenat E., Adsorption onto fibrous activated carbon: applications to water treatment, *Energy & Fuels*, **1997**, 11, p. 331.

[13] Le Cloirec P., *Les composés organiques volatils (COV) dans l'environnement*, Tec & Doc, Lavoisier, **1998**.

[14] Roustan M., Transferts gaz-liquide, in *Les procédés de traitement des eaux et des effluents gazeux*, Lavoisier, **2003**, p. 798.

[15] Darracq G., Couvert A., Couriol C., Amrane A., Thomas D., Dumont E., Andres Y., Le Cloirec P., Silicone oil: an effective absorbent for the removal of hydrophobic volatile organic compounds, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2011**, 86, p. 324.

[16] Quijano G., Couvert A., Amrane A., Darracq G., Couriol C., Le Cloirec P., Paquin L., Carrié D., Potential of ionic liquid for VOC absorption and biodegradation in multiphase systems, *Chem. Eng. Sci.*, **2011**, 66, p. 2707.

[17] Biard P.F., Couvert A., Giraudet S., Theoretical assessment of volatile organic compounds absorption in packed column using DEHA and PDMS 50, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2018**, 59, p. 70.

[18] Billet R., Schultes M., Prediction of mass transfer columns with dumped and arranged packings: updated summary of the calculation method of Billet and Schultes, *Chem. Eng. Res. Des.*, **1999**, 77, p. 498.

[19] Billet R., Schultes M., Predicting mass transfer in packed columns, *Chem. Eng. Technol.*, **1993**, 16, p. 1.

[20] Maćkowiak J., Model for the prediction of liquid phase mass transfer of random packed columns for gas-liquid systems, *Chem. Eng. Res. Des.*, **2011**, 89, p. 1308.

[21] Maćkowiak J., Progress in design of random packing for gas-liquid systems, *Chem. Eng. Res. Des.*, **2015**, 99, p. 28.

Pierre LE CLOIREC*, professeur, **Sylvain GIRAUDET**, **Nicolas CIMETIERE**, **Pierre-Francois BIARD**, maîtres de conférences, **Annabelle COUVERT**, professeure, et **Dominique WOLBERT**, professeur, à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR), CNRS UMR 6226 ISCR, Université de Rennes.

*pierre.le-cloirec@ensc-rennes.fr



**Culture
sciences
Chimie**



ENS



MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE, DE
L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE
LA RECHERCHE

Mis à disposition
**CAPES et
AGRÉGATION**
aux épreuves orales

Site de ressources en **Chimie** pour les enseignants

Thèmes en lien avec les
**PROGRAMMES
D'ENSEIGNEMENT**
Contenu validé par des
CHERCHEURS

Articles, Vidéos, Diaporamas
AGENDA, ACTUALITÉS
événements, conférences, parutions
scientifiques...

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>



Glycochimie : des polymères à la biocatalyse

Résumé Étendre la gamme des produits biosourcés au moyen de procédés présentant un moindre impact sur l'environnement constitue actuellement l'un des enjeux majeurs de développement pour nos sociétés. La variété des polysaccharides marins combinée à celle des lipides ouvre la voie à une grande diversité de glycolipides dont les propriétés physico-chimiques et biologiques sont ajustées pour des applications en santé/bien-être et santé des plantes. Dans ce contexte, des exemples de synthèse de composés amphiphiles originaux issus d'ulvanes, d'alginate et de β -(1,3)-glucanes, selon des réactions sans solvant ou dans l'eau, catalysés par des acides biocompatibles, sont décrits. Ces composés ont été élaborés pour leurs propriétés tensioactives, gélifiantes, ou comme bioprotecteurs des plantes. Ces approches de chimie durable ont plus récemment été complétées par une thématique biocatalyse, avec notamment l'utilisation d'enzymes pour produire des glycolipides ou des polymères, mais aussi des glycoconjugués rares, ces derniers étant obtenus à l'aide d'enzymes spécifiques de sucres furanosidiques.

Mots-clés Glycochimie, sucres marins, lipides, amphiphiles, chimie durable, biocatalyse.

Abstract Glycochemistry: from polymers to biocatalysis

Extending the range of bio-based products using processes that have a lower impact on the environment is currently one of the major challenges for our societies. The variety of marine polysaccharides combined with that of lipids offers the opportunity to create a great diversity of glycolipids whose physicochemical and biological properties are tuned for applications in health/well-being and plant health. In this context, examples of synthesis of new amphiphilic compounds derived from ulvans, alginates and β -(1,3)-glucans, according to reactions without solvent or in water, catalyzed by biocompatible acids, are described. These compounds have been developed for their surfactant, gelling properties or as plant bioprotectors. These sustainable chemistry approaches have been more recently supplemented by development in biocatalysis, with in particular the use of enzymes suitable for producing glycolipids or polymers, but also rare glycoconjugates, the latter being obtained using biocatalysts to specifically recognizing furanosidic sugars.

Keywords Glycochemistry, marine carbohydrates, lipids, amphiphiles, sustainable chemistry, biocatalysis.



De l'algue à la fiole.

Les sucres, tous les êtres vivants en produisent et en utilisent ! Les sucres et leurs dérivés sont en effet indispensables à la vie. Présents dans l'ADN et l'ARN, ribose et 2-désoxyribose contribuent au code génétique. De subtiles modulations structurales à partir du seul glucose conduisent à des polysaccharides variés, parmi lesquels l'amidon, la cellulose, les β -(1 \rightarrow 3)-glucanes. La substitution de fonctions hydroxyle par des groupements acétamide fournit des polymères naturels aux propriétés physico-chimiques très différentes. Ainsi, la chitine, constituée d'un enchaînement

d'unités β -(1 \rightarrow 4)-N-acétylglucosamine, est un matériau dur constitutif des carapaces de crustacés ou des ailes de papillons. Fucose, galactose, N-acétylglucosamine et N-acétylgalactosamine permettent de définir les groupes sanguins. D'autres unités sucres, sous forme oxydée, ou fonctionnalisées par des groupes sulfates, ou encore conjuguées à des protéines, conduisent à des macromolécules complexes (GAG, mucines), aujourd'hui intensément étudiées pour leurs rôles de structuration et pour des applications dans le traitement des maladies articulaires par exemple. Les algues sont capables de produire des polysaccharides avec des fonctions semblables, et on retrouve ces produits d'extraction dans l'alimentation, la cosmétique, la détergence, la santé. De plus petites structures glycosylées tapissent les membranes cellulaires et sont impliquées dans des phénomènes d'interactions variés : communication cellulaire, interactions hôte-pathogène, reproduction, formation de biofilms, cancers, maladies rares... Glycochimie, glycobiochimie, glycoenzymologie, glycomatériaux, glycomique se retrouvent aujourd'hui dans le vaste domaine des glycosciences.

La thématique sucres s'est installée à Rennes au début des années 1980 avec la synthèse de glycolipides et le souci de répondre à des critères préfigurant les actions de valorisation de bioressources et de chimie verte, toujours développées dans notre équipe. Nos travaux visent à proposer des alternatives aux méthodes traditionnelles de synthèse. Des exemples sur la production de polymères amphiphiles, de tensioactifs biosourcés, de biostimulants pour les plantes sont présentés ici. La biocatalyse est venue enrichir les approches

synthétiques et s'est particulièrement focalisée sur des sucres rares, les furanosides. Nous décrivons comment les outils de la biologie moléculaire implantés au laboratoire ont permis de synthétiser des produits originaux et de proposer des alternatives à la synthèse de dérivés dissymétriques du tréhalose.

Les polysaccharides d'algues comme bioressources

L'intérêt des algues marines comme sources de polysaccharides naturels possédant des structures chimiques originales et des activités biologiques prometteuses ne cesse d'attirer l'attention des industries, notamment pour des applications dans les domaines médical, pharmaceutique et biotechnologique [1]. Notre approche vise à développer de nouveaux composés glycosylés biosourcés pour des applications prédéfinies pour la cosmétique ou l'agrochimie.

Algues vertes

Parmi les trois classes d'algues marines brunes, vertes et rouges, les polysaccharides des algues vertes, et spécifiquement des genres *Ulva* et *Enteromorpha*, restent largement non exploités dans ces domaines [2]. Une possible justification de cette évolution limitée peut revenir à la structure complexe et particulière des ulvanes, principaux polysaccharides sulfatés formant la paroi cellulaire de ces deux genres d'algues vertes. L'alginate est un polysaccharide polyanionique naturel qui se trouve dans la paroi cellulaire de toutes les algues brunes comme composé majoritaire (jusqu'à 45 % de la matière sèche) [3]. Il est classé parmi les hydrocolloïdes grâce à sa solubilité importante dans l'eau où il se dissout pour former un gel avec des propriétés rhéologiques particulières [4]. Ainsi, les alginates ont pu trouver des applications dans de nombreux domaines allant de l'industrie textile à l'industrie alimentaire, en plus de l'imprimerie, la médecine, les biotechnologies et la cosmétologie [1]. Ils sont formés de ponts glycosidiques (1→4) entre les deux monomères β-D-mannuronate (M) et son épimère en C-5, l'α-L-gulonate (G). Ces motifs M

et G sont arrangés d'une façon irrégulière, par des blocs homopolymères (MMMM ou GGGG) séparés par des blocs alternés (MGMG) tout le long de la chaîne de l'alginate. Concernant l'ulvane, ce polysaccharide est trouvé comme composé majoritaire formant la paroi des algues vertes de genre *Ulva* ou *Enteromorpha* (environ 8 à 29 % de la matière sèche de l'algue verte) [2] ; il joue un rôle nutritionnel en tant que fibre alimentaire digestive. C'est un polysaccharide complexe sulfaté formé de teneurs variables en acides uroniques, incluant les acides D-glucuronique et L-iduronique, en alternance avec des sucres neutres comme le L-rhamnose, le D-xylose et le D-glucose. Ces motifs sucres sont arrangés majoritairement en une séquence de deux unités disaccharidiques glucuronorhamnose 3-sulfate et iduronorhamnose 3-sulfate. L'ulvane a démontré des activités biologiques et des propriétés physico-chimiques et gélifiantes très importantes liées à sa structure chimique particulière, ce qui permet d'ouvrir plusieurs perspectives pour des applications industrielles, notamment alimentaire, pharmaceutique, biomédicale et cosmétique [5].

Notre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années à la transformation de ces deux polysaccharides d'origine marine, l'alginate et l'ulvane, en macromolécules amphiphiles et/ou tensioactifs monosaccharidiques anioniques ou non ioniques entièrement biosourcés. Deux voies de synthèse ont été développées selon la famille de (macro)molécules amphiphiles visée :

- des amines grasses d'origine végétale (par exemple l'octylamine, *figure 1*) sont greffées sur la chaîne de l'alginate ou de l'ulvane sans entrainer de dégradation de ces polysaccharides selon une méthode de couplage par l'agent EDC-HCl dans un milieu aqueux et à température ambiante [6] ;
- l'alginate est dépolymérisé en ses monomères et les alcools ou amines grasses (*figure 2*) viennent se greffer sur les motifs L-gulonate et D-mannuronate pour former des compositions tensioactives uronates (tensioactifs anioniques) ou uronamides (tensioactifs non ioniques) selon une approche de chimie bleue, sans avoir recours à l'utilisation d'un solvant.

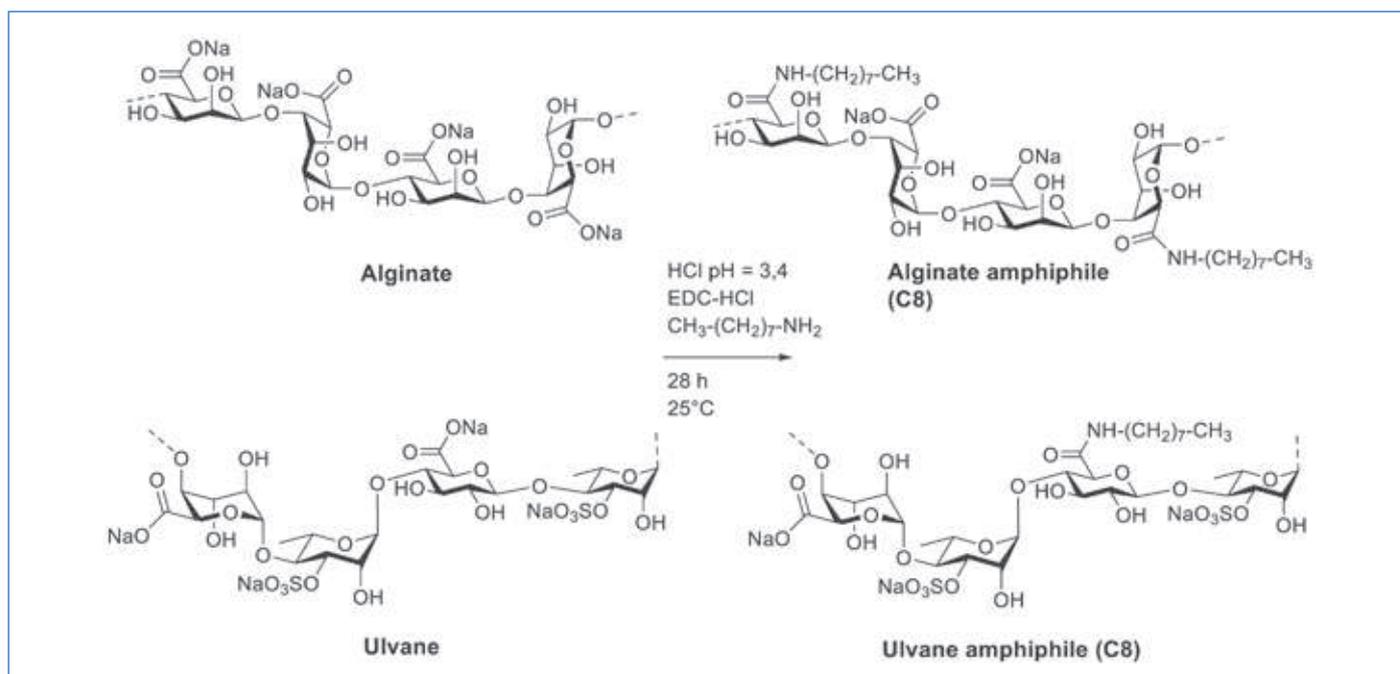


Figure 1 - Synthèse des alginate et ulvane amphiphiles dérivés de la dodécylamine par l'agent de couplage EDC-HCl. Alginate amphiphile : Rdt = 41 % ; masse molaire = 233 600 g mol⁻¹. Ulvane amphiphile : Rdt = 43 % ; masse molaire = 706 100 g mol⁻¹.

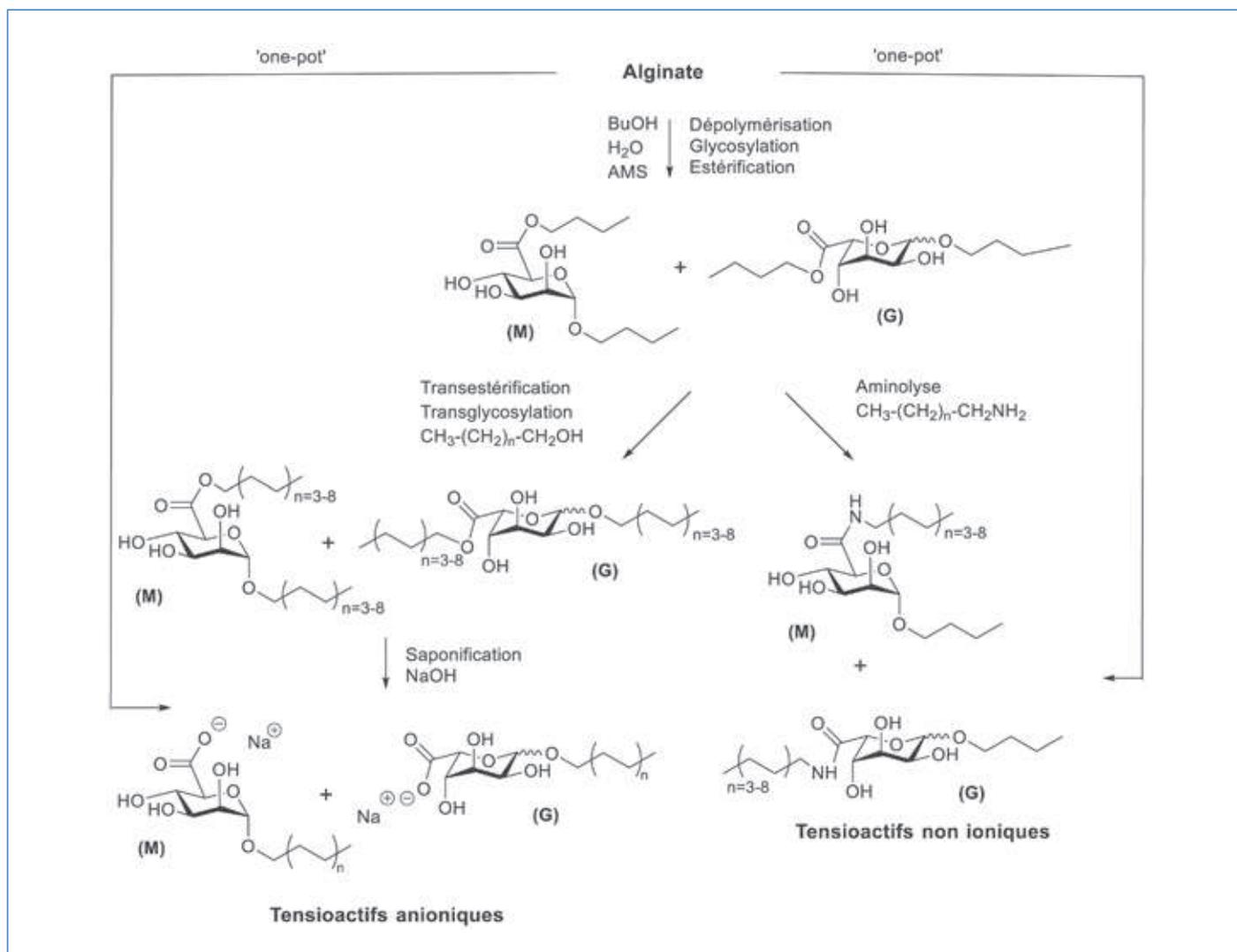


Figure 2 - Synthèse des tensioactifs monosaccharides dérivés de l'alginate par l'agent de couplage EDC-HCl. Tensioactifs anioniques : Rdt global (one-pot) = 42-45 % ; tensioactifs non ioniques : Rdt global (one-pot) = 40-45 %.

La préparation des structures tensioactives monosaccharidiques issues de l'alginate débute par une dépolymérisation (hydrolyse/butanolyse, glycosylation et estérification one-pot en présence d'acide méthane sulfonique (AMS), *figure 2*). Cette étape est suivie par des réactions de transestérification/transglycosylation et saponification (ajout de l'alcool gras) [7] ou d'aminolyse (ajout de l'amine grasse) [8] effectuées dans le même milieu réactionnel (one-pot), sans isolement ni purification des intermédiaires réactionnels.

L'introduction de chaînes lipophiles sur les polysaccharides alginate et ulvane se traduit par une augmentation très nette de la viscosité dynamique par rapport à celle des polysaccharides natifs, permettant ainsi d'améliorer grandement les propriétés rhéologiques en créant des associations hydrophobes dans la solution aqueuse du polysaccharide amphiphile. Ces comportements rhéologiques prometteurs ont été étudiés dans des conditions épaississantes, c'est-à-dire dans une solution NaCl (0,1 M) pour l'alginate modifié, et dans des conditions gélifiantes, c'est-à-dire dans une solution H₃BO₃ (7 mM) et CaCl₂ (7 mM) pour l'ulvane modifié. D'autre part, ces polysaccharides amphiphiles uronamides à chaîne courte en C8 présentent de bonnes propriétés de surface en diminuant la tension superficielle air/eau à des valeurs de l'ordre de 30 mN/m. Des applications de ces polysaccharides modifiés pour la formation d'hydrogels comme systèmes

d'encapsulation et de délivrance de principes actifs sont en cours de développement au laboratoire.

En ce qui concerne les performances des structures monosaccharidiques dérivées de l'alginate, les compositions tensioactives anioniques sans sulfate et sans éthylène glycol permettent un abaissement de la tension superficielle à des valeurs inférieures à 30 mN/m à des concentrations jusqu'à dix à quinze fois plus faibles que les tensioactifs pétrochimiques de référence (sodium lauryl éther sulfate par exemple). D'autre part, selon la nature de la chaîne grasse, ces produits conduisent à la formation de mousses stables et fines, ont un pouvoir dégraissant prometteur sur des surfaces salies par des matières grasses (99 % des salissures éliminées) et une capacité à stabiliser des émulsions à température ambiante et à 70 °C à des concentrations trois à six fois plus faibles que celles de références anioniques [7]. Les propriétés émulsionnantes des versions non ioniques uronamides sont également très prometteuses puisque la stabilité des émulsions formées (eau/huile et huile/eau), en présence ou non d'électrolytes, est nettement supérieure à celles observées avec des références commerciales de type APG [8]. Une autre caractéristique attractive pour le secteur cosmétique concerne les propriétés sensorielles observées à partir de ces tensioactifs innovants. Des touchers riches et non gras ont été obtenus dans le cas de formulations lavantes et de soin pour les mains

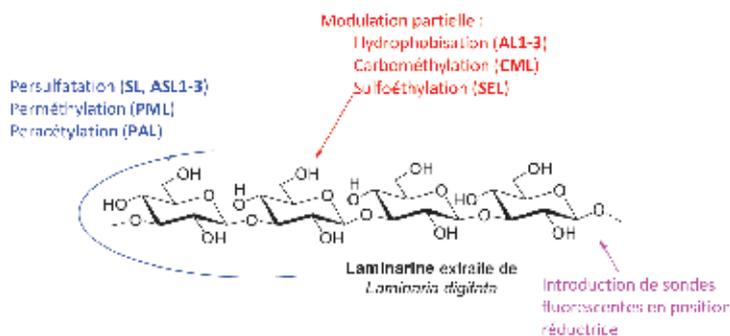


Figure 3 - Structure des laminarines modifiées.

et le corps. Ces technologies sont en cours de développement industriel au sein de la société SurfactGreen [9].

Algues brunes

La laminarine, composante de la famille des β -(1 \rightarrow 3)-glucanes, est extraite de l'algue brune *Laminaria digitata*. Des activités bénéfiques ont été démontrées, comme par exemple des activités anticancéreuses, anti-inflammatoires, anticoagulantes et antioxydantes [10]. Le système immunitaire des plantes est également impacté positivement. Cependant, les effets de biostimulation (activation de l'immunité de la plante), voire de bioprotection (action directe contre le parasite, ici *Plasmopara viticola*, Pv), diffèrent significativement entre les études contrôlées sous serre et les essais grandeur réelle en champs. Nous avons conçu, synthétisé et étudié des laminarines plus ou moins hydrophobisées (**AL1** : 1,6 chaîne ; **AL2** : 4,6 chaînes ; **AL3** : 7,6 chaînes ; **PAL** : laminarine peracétylée ; **PML** : laminarine perméthylée) dans le but d'accroître les interactions avec la membrane cuticulaire (figure 3). Formulation, solubilisation, pénétration à travers les feuilles, biostimulation et bioprotection ont ainsi fait l'objet d'études avec l'équipe des Laboratoires Goëmar [11] et les collègues de l'INRA de Dijon [12].

Dans un premier temps, à l'aide de laminarines fluorescentes, il a été montré que la pénétration est nettement favorisée par pulvérisation sur la face inférieure des plantes et lorsque les produits sont formulés avec le Dehscofix®, un tensioactif

hautement éthoxylé [13]. Dans un second temps, l'hydrophobisation de la laminarine tend à diminuer les effets biostimulants pour accroître les effets bioprotecteurs. Quant à la persulfatation (**SL** : laminarine sulfatée ; **ASL** : laminarines acylées et persulfatées), elle tend à faire perdre les propriétés de biostimulation mais à l'inverse renforce les activités de toxicité directe contre les pathogènes étudiés [14]. Les tests réalisés tendent à montrer que le mode de pénétration des polysaccharides étudiés implique essentiellement les stomates présents sur la face inférieure des feuilles de la plante, quel que soit le degré d'hydrophobisation ou de charges négatives présenté par les composés. Les modulations structurales ont en revanche un effet évident sur la balance activation du système immunitaire des plantes (activité élicitrice)/action directe contre le parasite (activité bioprotectrice) (voir tableau).

Approches enzymatiques

Le développement d'approches écoresponsables au laboratoire passe aussi par le développement de biocatalyseurs. Ces approches sont basées sur l'utilisation d'enzymes commerciales (lipases) pour la synthèse d'esters glucidiques, mais aussi pour la préparation de polymères précurseurs de nanoparticules. Les outils de biologie moléculaire permettant par ailleurs de faire évoluer les activités catalytiques d'enzymes d'intérêt, des exemples de réactions sélectives de thioglycosylation et d'acylation sont présentés ci-après.

Acylation 100 % enzymatique du tréhalose

Parmi les procédés de synthèse impliquant une étape enzymatique, l'utilisation de lipases fait partie des plus étudiés avec l'idée principale de réduire l'emploi de chlorures d'acyle ou d'agents de couplage toxiques [15]. Les lipases sont efficaces dans de nombreuses transformations comme la résolution cinétique de composés asymétriques [16], l'hydrolyse ou l'alcoolyse de triglycérides [17], la modification de sucres [18] et de polysaccharides [19]. Ces deux derniers exemples illustrent l'importance de ce type de transformation conduisant ici à des molécules biologiquement actives.

Tableau - Effet des modulations structurales sur les activités biologiques.

Composé	Efficacité de protection	Production de H ₂ O ₂	Production de stilbènes	Production d'espèces oxydantes	Toxicité directe contre le parasite Pv
NL	+	+++	++	+++	+
SL	+++	0	++	0	++/+++
AL1	0	+++	/	/	++
AL2	+	/	/	/	/
AL3	+++	+	/	/	+++
ASL1	++	+++	/	/	++/+++
ASL2	++	/	/	/	++/+++
ASL3	+++	+	+	/	++/+++
PAL	+	/	/	/	/
PML	+++	+	+++	/	/
CML	+	/	/	++	/
SEL	+	/	/	++	/
Acide laurique	+++	+	/	/	+++

Pourtant, l'estérification enzymatique est souvent peu efficace tant le processus est réversible. On lui préférera alors la transestérification enzymatique avec un ester d'alkyle ou de vinyle, dans un milieu organique. La transestérification est alors bien plus efficace, déplaçant l'équilibre vers la formation de l'ester désiré. Cependant, elle implique aussi une étape chimique pour accéder aux esters activés (ester d'alkyle ou de vinyle), réduisant parfois lourdement l'intérêt du processus enzymatique.

Récemment, notre groupe s'est intéressé à cette problématique en proposant une stratégie d'estérification/transestérification 100 % enzymatique [20]. Cette étude a été faite dans le cadre de l'estérification du tréhalose pour lequel les composés 6,6'-diacylés présentent un intérêt à la fois dans un contexte biologique [21] et comme molécules amphiphiles [22]. Jusqu'à maintenant, ce type de produits nécessitait plusieurs étapes de synthèse [23] et l'estérification enzymatique était peu efficace, conduisant principalement à une monoestérification [24].

Notre stratégie comprend deux étapes enzymatiques consécutives à partir des plus simples produits initiaux, des acides gras, le tréhalose et une lipase [20]. Dans un premier temps, l'ester gras du 2,2,2-trifluoroéthyle est préparé par une estérification enzymatique, puis cet ester est engagé dans une étape de transestérification enzymatique conduisant au glycolipide final (figure 4). Les esters de trifluoroéthyle présentent plusieurs avantages : en termes de réactivité, puisque le trifluoroéthanol est un bon groupe partant, et en termes d'accès à partir de trifluoroéthanol lui-même. Le défi consistait à développer un accès enzymatique efficace aux esters de 2,2,2-trifluoroéthyle, et à contrôler le processus de transestérification en vue de la préparation sélective des diacyles et/ou des monoacyltréhaloses, ouvrant alors l'accès à des dérivés dissymétriques.

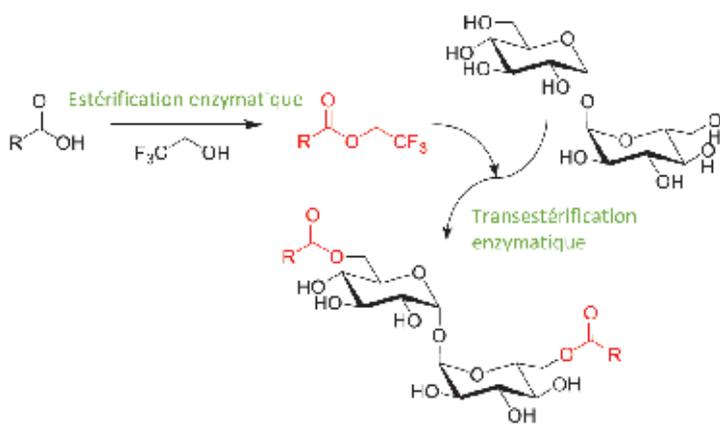


Figure 4 - Stratégie 100 % enzymatique pour l'accès aux acyltréhaloses.

Concernant l'estérification d'acide gras par le 2,2,2-trifluoroéthanol, la recherche des conditions optimales nous a conduits à mettre en réaction cinq équivalents d'alcool dans le *t*-BuOH ou le *n*-hexane en présence de la lipase CAL-B immobilisée (Novozyme 435). Ces conditions sont très efficaces, notamment lors d'une activation micro-onde (180 W, 46 °C), conduisant ainsi aux esters gras correspondants avec 59 à 82 % de rendement (figure 5).

En engageant les esters de trifluoroéthyle dans les réactions de transestérification en présence de tréhalose, nous avons pu préparer facilement les dérivés diacylés. L'acylation s'opère sélectivement sur les positions primaires 6 et 6' du sucre, permettant d'obtenir la double réaction avec des rendements

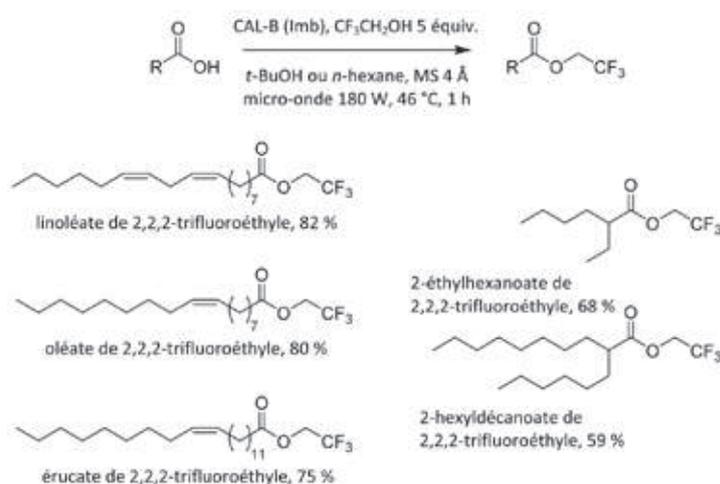


Figure 5 - Préparation des esters gras de 2,2,2-trifluoroéthyle.

allant de 33 à 92 %, là encore au moyen d'une activation micro-onde (figure 6).

Il faut noter ici que les deux acylations s'effectuent en deux temps ; il est alors possible d'isoler le dérivé monoacylé en réduisant la quantité d'agent acylant à 1,1 équivalent (73 %). Ce dernier peut être engagé dans une autre réaction de transestérification avec un autre ester gras, ouvrant l'accès aux dérivés diacylés dissymétriques (figure 7).

Cette stratégie 100 % enzymatique permet donc la synthèse simple et efficace de dérivés acylés du tréhalose, qui représentent une classe importante de molécules biologiquement actives. Le diacyltréhalose final est obtenu par une transestérification enzymatique à partir d'esters gras de 2,2,2-trifluoroéthyle. Ce choix était particulièrement approprié car il a permis de développer un processus enzymatique d'accès aux esters gras de 2,2,2-trifluoroéthyle, de sorte qu'un biocatalyseur unique a été utilisé pour une réaction d'estérification/transestérification en deux étapes. Ce travail renouvelle l'accès aux composés de type diacyltréhalose symétriques et dissymétriques d'une manière plus respectueuse de l'environnement, en évitant toute étape d'estérification classique.

Polymères biodégradables

L'utilisation de lipases a été étendue à la polymérisation de malolactonates afin d'obtenir des dérivés du poly(acide malique). Cette volonté de développer une voie de synthèse enzymatique alternative aux méthodes classiques provient des applications biomédicales souhaitées pour ces polymères. En effet, grâce à leurs remarquables propriétés de (bio)dégradabilité et de biocompatibilité, le poly(acide malique) et ses dérivés sont utilisés comme vecteurs de principes actifs, mais leur voie de synthèse classique met en jeu des amorceurs chimiques dont la présence, même à l'état de traces dans les matériaux finaux, peut être à l'origine d'effets toxiques [25]. La première phase de ce travail était donc de prouver la faisabilité de cette synthèse enzymatique en obtenant des poly(malate de benzyle), PMLABe, répondant à un cahier des charges établi en tenant compte des applications potentielles de ce type de polymères dans le domaine de la vectorisation de principes actifs.

Les premiers essais de polymérisation du malolactonate de benzyle (MLABe) par des lipases (figure 8) de pancréas de porc (PPL) ont permis de prouver la faisabilité de cette polymérisation et d'obtenir des oligomères (cinq unités de répétition). La PPL est mise en suspension dans du tampon Tris-HCl

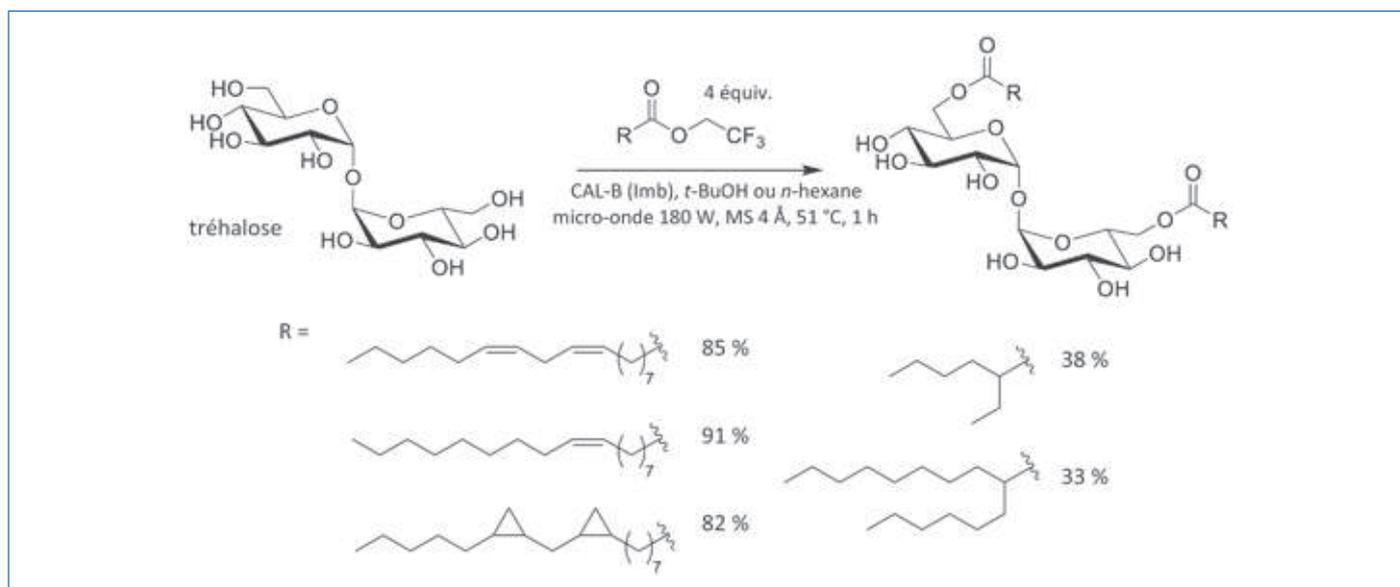


Figure 6 - Préparation des diacyltrisaccharides.

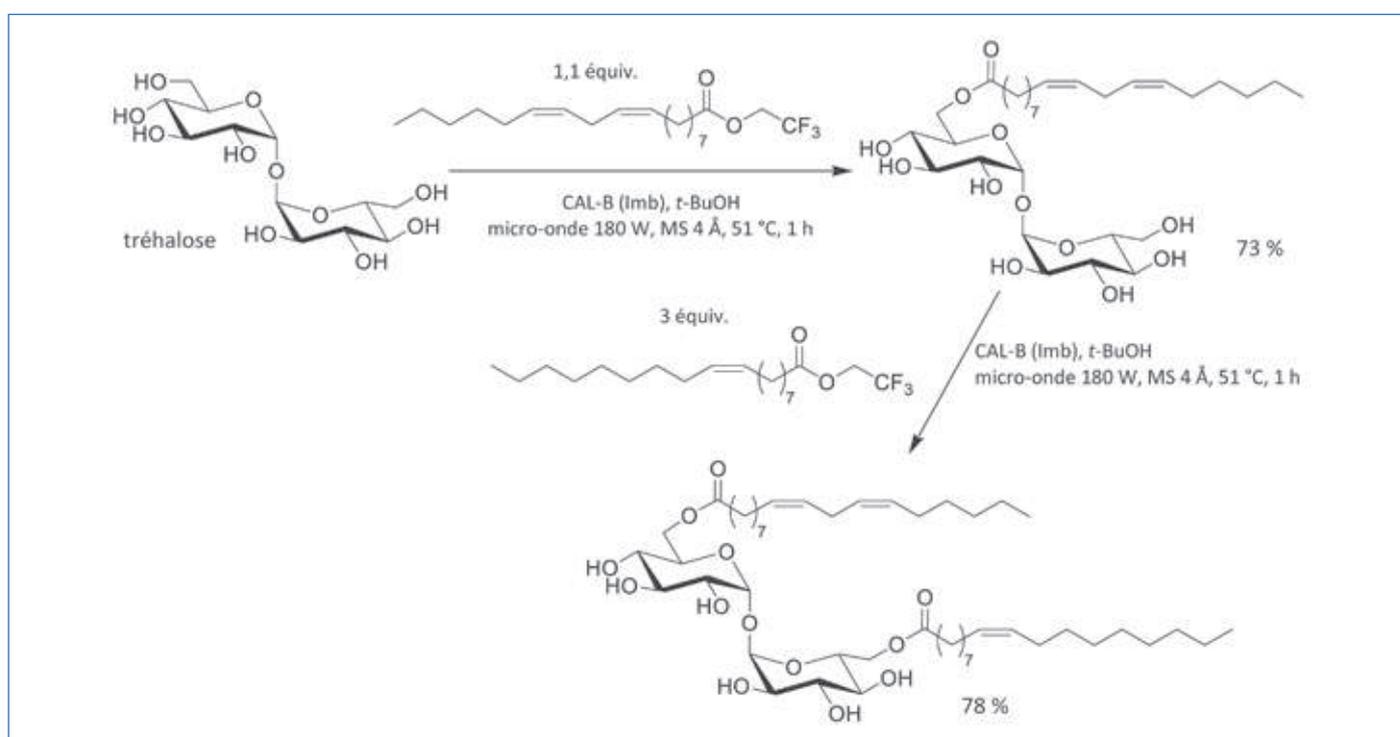


Figure 7 - Préparation des diacyltrisaccharides dissymétriques.

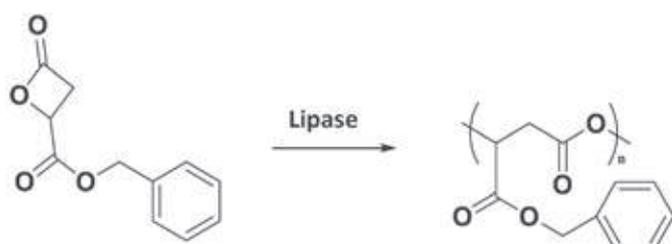


Figure 8 - Polymérisation par ouverture du cycle du MLABe.

et ajoutée au mélange contenant le MLABe dilué dans du toluène. La réaction a lieu à 60 °C pendant 72 h (300 rpm). Des essais complémentaires et une étude bibliographique [26] ont permis de choisir six paramètres à optimiser (ratio PPL/MLABe, ratio tampon/toluène, vitesse d'agitation, concentration en

MLABe dans le toluène, température et concentration du tampon). Un plan d'expérience a alors été réalisé pour obtenir les meilleures conditions expérimentales pour la synthèse de polymères de masse molaire élevée. Les résultats obtenus montrent que la masse molaire des polymères dépend principalement de la concentration en MLABe dans le toluène. Plus le MLABe est concentré dans le toluène, plus la masse molaire des polymères est élevée. En extrapolant ce résultat, la réaction de polymérisation a été réalisée sans solvant organique. Ce changement de conditions opératoires a permis la synthèse de polymères ayant un nombre d'unités supérieur à 50 (≈ 65).

Une banque de plusieurs lipases, issues de différents règnes du vivant (bactéries, champignons, végétaux et animaux), a ensuite été testée dans les conditions expérimentales déterminées par le plan d'expérience. Les lipases les plus

intéressantes sont celles issues de *Penicillium roqueforti*, du pancréas de porc et de *Mucor javanicus*. D'autres lipases provenant de champignons comme *Aspergillus* et *Rhizopus* présentent également des propriétés intéressantes. Les lipases des levures *Candida*, pourtant très décrites dans la littérature, ont une réactivité assez faible avec le MLABe.

Ainsi, un plan d'expérience de cent essais et l'extrapolation de celui-ci ont permis de montrer qu'il est possible d'obtenir des poly(malate de benzyle) avec une masse molaire supérieure à 10 000 g/mol et une dispersité de 1,5, le tout avec une conversion du monomère supérieure à 95 % [27].

Forts de ce succès, nous nous sommes penchés sur les différences de propriétés physico-chimiques observées entre les polymères synthétisés par voie chimique et ceux synthétisés par voie enzymatique. Les températures de fusion mesurées pour les polymères synthétisés par voie enzymatique à partir de monomère racémique semblent indiquer une organisation du polymère, alors que les polymères synthétisés par voie chimique à partir du même monomère n'ont pas de températures de fusion. Ce résultat surprenant nous a amenés à réfléchir sur le rôle de l'enzyme et sur son mécanisme d'action. Des études mécanistiques et cinétiques sont en cours pour essayer de mieux comprendre le mécanisme de la polymérisation.

Finalement, nous nous sommes intéressés aux applications des différents polymères synthétisés. En effet, nous voulions comparer les activités biologiques de différentes formulations à partir de polymères obtenus soit par voie chimique, soit par voie enzymatique, sur des cellules d'hépatome HepaRG. Ainsi, la captation, la toxicité aiguë et la toxicité chronique ont été étudiées sur un lot de sept formulations préparées à partir de sept polymères différents. Notre postulat de départ concernant une plus faible toxicité des formulations préparées avec les polymères enzymatiques s'est révélé inexact. Toutefois, l'étude a permis de mettre en relief certains paramètres de polymérisation pouvant jouer sur la toxicité des formulations correspondantes, tels que la masse molaire des polymères et la configuration du centre asymétrique de la chaîne principale. L'étude de l'influence de la nature du polymère sur la morphologie des nanoparticules par microscopie électronique à transmission (TEM) s'annonce très intéressante et pourrait démontrer des relations entre la nature du polymère composant la nanoparticule – la morphologie de la nanoparticule –, la captation et la toxicité de la nanoparticule. Ces résultats [28] ouvrent de nouvelles perspectives et les nanoparticules les plus intéressantes seront utilisées pour des tests in vivo.

Modulation de l'activité catalytique des arabinofuranosidases [29]

C'est particulièrement le cas en ce qui concerne les enzymes reconnaissant des substrats glycosylés comme les glycosyltransférases et les glycosylhydrolases [30]. Les premières reconnaissent des nucléotides sucres comme donneur et nécessitent la présence de cofacteur. Le coût et la faible stabilité de ces substrats limitent souvent leur utilisation en biocatalyse. Les deuxièmes sont plus abondantes, plus stables, et donc plus faciles à utiliser. Leur rôle principal est de dégrader les polysaccharides par rupture de la liaison glycosidique. Cependant, il est possible de moduler cette activité catalytique pour les utiliser en synthèse en faisant varier les paramètres opératoires ou par mutation d'acides aminés catalytiques [31].

Dans ce contexte, notre objectif a été de développer une nouvelle méthodologie d'accès à des galactofuranoconjugués possédant des liaisons anomères rares, comme les liaisons 5-glycosidiques et les liaisons esters. La présence de galactofuranose a été identifiée chez des micro-organismes souvent pathogènes comme les mycobactéries, dont *Mycobacterium tuberculosis* responsable de la tuberculose, ou encore chez les leishmanies, responsables d'infections cutanées ou viscérales [32]. Des molécules dérivées du galactofuranose, capables d'interférer avec l'anabolisme et le catabolisme de tels galactofuranoconjugués, constituent donc une cible de choix puisqu'elles sont xénobiotiques chez les mammifères.

Le choix du catalyseur enzymatique s'est porté sur l'arabinofuranosidase de *Ruminiclostridium thermocellum* ou CtAraf51. Cette enzyme catalyse la rupture des liaisons α -(1,3)-, (1,5)- et (1,2)- entre le motif L-arabinofuranose terminal et le squelette hémicellulosique chez les plantes [33]. De plus, elle reconnaît, même partiellement, le substrat D-galactofuranose, dont la structure présente une forte analogie avec le L-arabinofuranose. Des études préliminaires ont montré que la CtAraf51 est un catalyseur de transglycosylation performant sur les donneurs arabino- et galactofuranoses [34]. La mutation du résidu acido-basique E173 est cruciale car elle permet de diminuer de manière drastique la cinétique de l'attaque des fonctions alcool d'un sucre accepteur ou de l'eau. Cela permet une compétition en faveur d'autres nucléophiles plus forts comme les thiols. Après mutation, l'enzyme présente en effet une bonne activité de thioligation et catalyse le transfert du motif furanose sur différents thiophénols (figure 9) [35]. Le donneur utilisé dans ce cas, l'arabinofuranoside de thioimidoyle, est activé selon un mécanisme d'activation à distance jusqu'alors inédit. Ce résultat prometteur étend la stratégie décrite par Withers *et al.* à la série furanose [36].

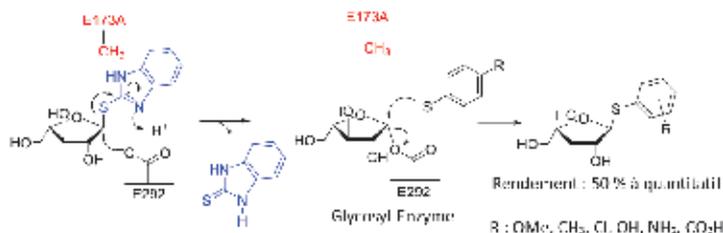


Figure 9 - Réaction de thioligation catalysée par le mutant CtAraf51 E173A.

Un crible large de différents nucléophiles a ensuite été réalisé avec pour objectif de mettre à jour des activités catalytiques inédites pour le mutant Araf51 E173A. Parmi l'ensemble des nucléophiles faibles testés, seuls l'azoture de sodium et l'acide *p*-méthoxybenzoïque ont été glycosylés en présence de l'enzyme mutée. La stabilité du *p*-méthoxybenzoyl d'arabinofuranose, isolé avec un rendement de 78 % sous forme d'un seul diastéréoisomère 1,2-*trans*, est particulièrement bonne car aucune migration d'acyle ni d'hydrolyse n'a été constatée à l'inverse de ce qui est décrit pour les esters de glycopyranosyle [37] (figure 10).

Les esters de glycosyle sont une famille osidique présentant un intérêt croissant pour l'industrie agroalimentaire ou pharmaceutique. En effet, les sucres acylés par des acides carboxyliques de types aryle [38], saponines [39] ou acides gras [40] sont connus comme des conservateurs, des tensioactifs, ou encore des additifs alimentaires (le stéviolside par exemple) [41]. Leur synthèse est souvent longue et fastidieuse et le développement d'alternatives plus efficaces est requis.

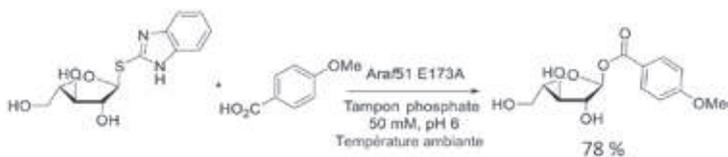


Figure 10 - Synthèse du 4-méthoxybenzoyl d' α -L-arabinofuranose catalysée par CtAra51 E173A.

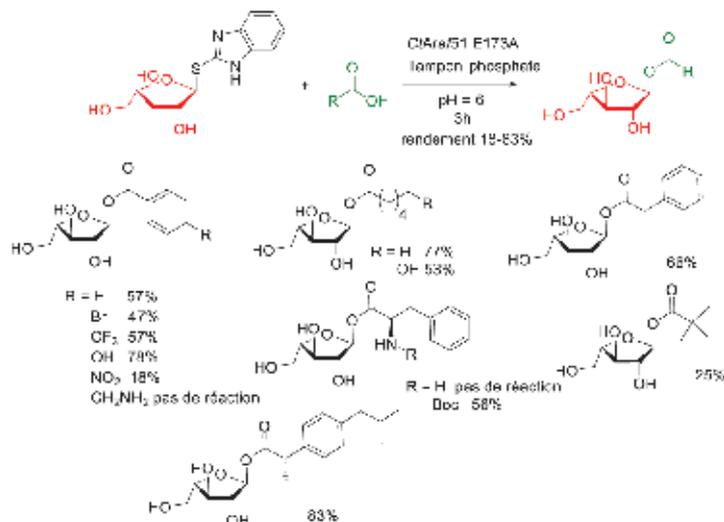


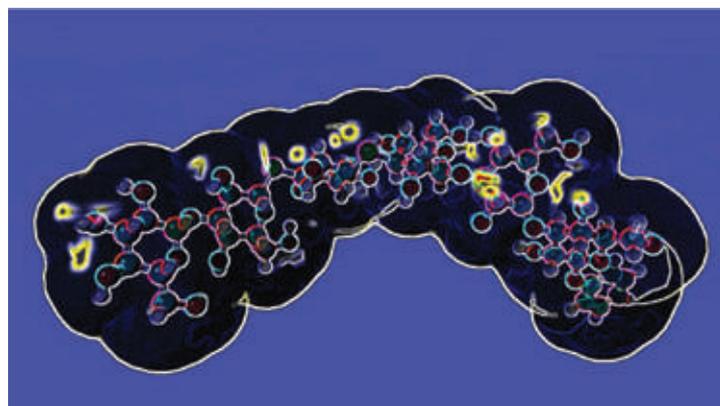
Figure 11 - Extension de la réaction d'acylation à des acides carboxyliques variés.

Pour valider l'intérêt de la méthode mise au point plus haut, une large gamme d'acides carboxyliques ont alors été criblés comme accepteur de la réaction d'acylation (figure 11). Parmi les acides choisis, on trouvera des acides aryliques, aliphatiques, des acides aminés, ou encore des médicaments comme l'ibuprofène. La majorité des substrats ont été convertis en acyle d'arabinofuranose, avec des rendements compris entre 18 et 83 %. La présence de groupements électroattracteurs ou encombrants réduit fortement le rendement obtenu. Par ailleurs, l'existence d'une charge positive sur l'accepteur acide (comme un ammonium) ne permet pas à l'enzyme de catalyser la réaction. Pour les acides aliphatiques ou aromatiques, l'acylation est stéréospécifique mais aussi chimiosélective. En effet, des éventuelles fonctions phénol ou alcool pendantes ne rentrent pas en compétition avec l'acide carboxylique. Par cette méthode, il a également été possible de glycosyler l'ibuprofène et la *N*-Boc phénylalanine, ce qui confirme la possibilité d'étendre la réaction à des médicaments et à des acides aminés.

Pour résumer, une voie d'accès originale aux esters de glycosyle a été mise au point en utilisant une glycosylhydrolase mutée comme catalyseur. Cette réaction a l'avantage d'être menée dans des conditions douces à partir de substrats facilement accessibles et d'un catalyseur sélectif. Elle fonctionne sur une large gamme d'acides carboxyliques avec des rendements plutôt bons et une excellente sélectivité [29]. Cette étude souligne la plasticité des glycosylhydrolases, et de l'arabinofuranosidase en particulier, pour catalyser des réactions variées. Par ailleurs, l'utilisation de cette méthodologie d'acylation est transposable à la synthèse d'acyle de galactofuranose potentiellement bioactif au regard du mimétisme existant entre le L-arabinose et le D-galactofuranose [42].

C'est bon pour la santé !

Ce travail se situe à l'interface de plusieurs domaines que sont la chimie des bioressources, la physico-chimie,



la biocatalyse et la biologie cellulaire. C'est cette interdisciplinarité qui fait son originalité et sa richesse pour le développement de composés aux propriétés variées pour des applications santé/bien-être et santé des plantes.

- [1] Alves A., Sousa R.A., Reis R.L., A practical perspective on ulvan extracted from green algae, *J. Appl. Phycol.*, **2013**, *25*, p. 407.
- [2] Lahaye M., Robic A., Structure and functional properties of ulvan, a polysaccharide from green seaweeds, *Biomacromolecules*, **2007**, *8*, p. 1765.
- [3] Benvegno T., Sassi J.-F., Oligomannuronates from seaweeds as renewable sources for the development of green surfactants, in *Carbohydrates in Sustainable Development. Renewable Resources for Chemistry and Biotechnology*, vol. 294, A.P. Rauter, P. Vogel, Y. Queneau (eds), Springer, **2010**, p. 143; Yabur R., Bashan Y., Hernández-Carmona G., Alginate from the macroalgae *Sargassum sinicola* as a novel source for microbial immobilization material in wastewater treatment and plant growth promotion, *J. Appl. Phycol.*, **2007**, *19*, p. 43.
- [4] Vincent E., Les alginales et leurs applications en pharmacie et en ingénierie : application à la construction d'un biomatériau, Thèse Univ. de Lorraine, **2010**; Penman G.R., Sanderson A., A method for the determination of uronic acid sequence in alginates, *Carbohydr. Res.*, **1972**, *25*, p. 273.
- [5] Robic A. et al., Seasonal variability of physicochemical and rheological properties of ulvan in two *Ulva* species (Chlorophyta) from the Brittany coast, *J. Phycol.*, **2009**, *45*, p. 9.
- [6] Sari-Chmayssem N., Taha S., Mawlawi H., Guégan J.-P., Jeftić J., Benvegno T., Extracted ulvans from green algae *Ulva linza* of Lebanese origin and amphiphilic derivatives: evaluation of their physico-chemical and rheological properties, *J. Appl. Phycol.*, **2013**, *25*, p. 407.
- [7] Benvegno T. et al., Process for preparing compositions comprising alkyl-(alkylglucoside)uronates, said compositions and use thereof as a surfactant, Brevet WO 2017/098175 A1, **2017**.
- [8] Sari-Chmayssem N., Pessel F., Guégan J.-P., Taha S., Mawlawi H., Benvegno T., Direct and one-pot conversion of polyguluronates and alginates into alkyl L-gulonamide based surfactant compositions, *Green Chem.*, **2016**, *18*, p. 6573.
- [9] www.surfactgreen.com
- [10] Legentil L. et al., Molecular interactions of β -(1,3)-glucans with their receptors, *Molecules*, **2015**, *20*, p. 9745; Descroix K., Ferrières V., Jamois F., Yvin J.-C., Plusquellec D., Recent progress in the field of β -(1,3)-glucans and new applications, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2006**, *6*, p. 1341.
- [11] Lecollinet G., Joubert J.M., Laboratoires Goëmar, Saint-Malo.
- [12] Daire X., Trouvelot S., Agroécologie, AgroSup Dijon, CNRS, INRA, Université Bourgogne Franche-Comté, Dijon.
- [13] Paris F. et al., An ethoxylated surfactant enhances the penetration of the sulfated laminarin through leaf cuticle and stomata, leading to increased induced resistance against grapevine downy mildew, *Physiol. Plant.*, **2016**, *156*, p. 338.
- [14] Paris F. et al., Hydrophobized laminarans as new biocompatible anti-oomycete compounds for grapevine protection, *Carbohydr. Polym.*, **2019**, *225*, 115224.
- [15] Otera J., Nishikido J., *Esterification: Methods, Reactions, and Applications*, 2nd ed., Wiley-VCH, **2010**, p. 363.
- [16] Bertau M., Jeromin G.E., Resolution of alcohols, acids, and esters by hydrolysis, in *Biocatalysis in Organic Synthesis*, K. Faber, W.-D. Fessner, N.J. Turner (eds), Georg Thieme Verlag, **2015**, p. 129; de Souza R.O.M.A. et al., Kinetic resolution of rac-1-phenylethanol with immobilized lipases: a critical comparison of microwave and conventional heating protocols, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, p. 6157; Engstroem K. et al., Dynamic kinetic resolution of β -amino esters by a heterogeneous system of a palladium nanocatalyst and *Candida antarctica* lipase A, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *10*, p. 1827; Izquierdo D.F. et al., An efficient microwave-assisted

- enzymatic resolution of alcohols using a lipase immobilised on supported ionic liquid-like phases (SILLPs), *RSC Adv.*, **2013**, 3, p. 13123; Kim M.-J. *et al.*, Dynamic kinetic resolution of secondary alcohols by enzyme-metal combinations in ionic liquid, *Green Chem.*, **2004**, 6, p. 471.
- [17] Chen C.-C. *et al.*, Study of microwave effects on the lipase-catalyzed hydrolysis, *Enzyme Microb. Technol.*, **2016**, 82, p. 164; Tan T. *et al.*, Biodiesel production with immobilized lipase: a review, *Biotechnol. Adv.*, **2010**, 28, p. 628; Yu D.-H. *et al.*, Microwave-assisted fatty acid methyl ester production from soybean oil by Novozym 435, *Green Chem.*, **2010**, 12, p. 844.
- [18] Abdul Rahman M.B. *et al.*, Microwave assisted enzymatic synthesis of fatty acid sugar ester in ionic liquid-*tert*-butanol biphasic solvent system, *Asian J. Chem.*, **2012**, 24, p. 5058; Kobayashi T., Lipase-catalyzed syntheses of sugar esters in non-aqueous media, *Biotechnol. Lett.*, **2011**, 33, p. 1911; Lay L. *et al.*, Regioselective acylation of disaccharides by enzymatic transesterification, *Carbohydr. Res.*, **1996**, 291, p. 197; Magrone P. *et al.*, Exploiting enzymatic regioselectivity: a facile methodology for the synthesis of polyhydroxylated hybrid compounds, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, p. 5583; Martinez-Montero S. *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 5483; Shi Y.-G. *et al.*, Enzyme-catalyzed regioselective synthesis of sucrose-based esters, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2011**, 86, p. 1457; Du L.-H., Luo X.-P., Lipase-catalyzed regioselective acylation of sugar in microreactors, *RSC Adv.*, **2012**, 2, p. 2663; Galletti P. *et al.*, Enzymatic acylation of levoglucosan in acetonitrile and ionic liquids, *Green Chem.*, **2007**, 9, p. 987; Rodriguez-Perez T. *et al.*, Novel and efficient chemoenzymatic synthesis of D-glucose 6-phosphate and molecular modeling studies on the selective biocatalysis, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2769.
- [19] Adak S., Banerjee R., A green approach for starch modification: esterification by lipase and novel imidazolium surfactant, *Carbohydr. Polym.*, **2016**, 150, p. 359.
- [20] Prabhakar S., Vivès T., Ferrières V., Benvegnu T., Legentil L., Lemiègre L., Fully enzymatic esterification/transesterification sequence for the preparation of symmetrical and unsymmetrical trehalose diacyl conjugates, *Green Chem.*, **2017**, 19, p. 987.
- [21] Guiard J. *et al.*, Synthesis of diacylated trehalose sulfates: candidates for a tuberculosis vaccine, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, p. 9734; Indrigo J. *et al.*, Influence of trehalose 6,6'-dimycolate (TDM) during mycobacterial infection of bone marrow macrophages, *Microbiology (Reading, U.K.)*, **2002**, 148, p. 1991; Lima V.M.F. *et al.*, Role of trehalose dimycolate in recruitment of cells and modulation of production of cytokines and NO in tuberculosis, *Infect. Immun.*, **2001**, 69, p. 5305; Sakamoto K. *et al.*, Mycobacterial trehalose dimycolate reprograms macrophage global gene expression and activates matrix metalloproteinases, *Infect. Immun.*, **2013**, 81, p. 764; Stocker B.L., Timmer M.S.M., Trehalose diesters, lipoteichoic acids and α -GalCer: using chemistry to understand immunology, *Carbohydr. Res.*, **2014**, 389, p. 3.
- [22] Franzetti A. *et al.*, Production and applications of trehalose lipid biosurfactants, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2010**, 112, p. 617; Hibert G. *et al.*, Organogels from trehalose difatty ester amphiphiles, *Soft Matter*, **2019**, 15, p. 956.
- [23] Paul N.K. *et al.*, Direct synthesis of maradolipids and other trehalose 6-monoesters and 6,6'-diesters, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, p. 363; Stocker B.L. *et al.*, On one leg: trehalose monoesters activate macrophages in a mIncle-dependent manner, *ChemBioChem*, **2014**, 15, p. 382; Taher S.G. *et al.*, Synthesis of wax esters and related trehalose esters from *Mycobacterium avium* and other mycobacteria, *Tetrahedron*, **2016**, 72, p. 3863; Taher S.G. *et al.*, Synthetic trehalose esters of cis-alkene and diene α' -mycolic acids of mycobacteria, *Chem. Phys. Lipids*, **2015**, 189, p. 28.
- [24] Czuk R. *et al.*, Synthesis of a maradolipid without using protecting groups, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, p. 2274; Hsieh S.-W. *et al.*, Enzymatic synthesis, purification and identification of bioactive trehalose ester derivatives for health applications, *Food Bioprod. Process.*, **2015**, 95, p. 163.
- [25] Tanzi M.C. *et al.*, Cytotoxicity of some catalysts commonly used in the synthesis of copolymers for biomedical use, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **1994**, 5, p. 393.
- [26] Lohith K. *et al.*, Influence of buffer and L-phenylalanine concentration in the *Rhizomucor miehei* lipase catalysed synthesis of L-phenylalanyl-D-glucose ester investigated through response surface methodology, *Eur. Food Res. Technol.*, **2006**, 224, p. 219; Makareviciene V. *et al.*, Optimisation of enzymatic transesterification of linseed oil and pork lard mixture with ethanol using response surface methodology, *J. Renew. Sustain. Energy*, **2015**, 7, 053119.
- [27] Casajus H. *et al.*, Optimization of lipase-catalyzed polymerization of benzyl malolactonate through a design of experiment approach, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2017**, 134, 44604.
- [28] Casajus H. *et al.*, Cell uptake and biocompatibility of nanoparticles prepared from poly(benzyl malate) (co)polymers obtained through chemical and enzymatic polymerization in human HepaRG cells and primary macrophages, *Polymers*, **2018**, 10, 1244.
- [29] Pavic Q., Tranchimand S., Lemiègre L., Legentil L., Diversion of a thioglycoligase for the synthesis of 1-O-acyl arabinofuranoses, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, p. 5550.
- [30] Schmaltz R.M. *et al.*, Enzymes in the synthesis of glycoconjugates, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, p. 4259.
- [31] Legentil L., Ferrières V., Regioselective glycosylation: what's new?, in *RSC Carbohydrate Chemistry*, A.P. Rauter, T. Lindhorst, Y. Queneau (eds), Royal Society of Chemistry, **2018**, p. 104-134.
- [32] Cabezas Y. *et al.*, Leishmania cell wall as a potent target for antiparasitic drugs: a focus on the glycoconjugates, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, p. 8393.
- [33] Numan M.T., Bhosle N.B., α -L-arabinofuranosidases: the potential applications in biotechnology, *J. Indus. Microbiol. Biotechnol.*, **2006**, 33, p. 247.
- [34] Chlubnova I. *et al.*, Enzymatic synthesis of oligo-D-galactofuranosides and L-arabinofuranosides: from molecular dynamics to immunological assays, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, p. 2092.
- [35] Almendros M. *et al.*, Exploring the synthetic potency of the first furanothioglycoligase through original remote activation, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, p. 8371.
- [36] Müllegger J. *et al.*, Engineering of a thioglycoligase: randomized mutagenesis of the acid-base residue leads to the identification of improved catalysts, *Prot. Eng. Design Select.*, **2005**, 18, p. 33.
- [37] Meo F.D. *et al.*, Acylglucuronide in alkaline conditions: migration vs. hydrolysis, *J. Mol. Model.*, **2013**, 19, p. 2423.
- [38] Baderschneider B., Winterhalter P., Isolation and characterization of novel benzoates, cinnamates, flavonoids, and lignans from Riesling wine and screening for antioxidant activity, *J. Agri. Food Chem.*, **2001**, 49, p. 2788.
- [39] Podolak I. *et al.*, Saponins as cytotoxic agents: a review, *Phytochem. Rev.*, **2010**, 9, p. 425.
- [40] Li J.-F. *et al.*, Glycoside modification of oleanolic acid derivatives as a novel class of anti-osteoclast formation agents, *Carbohydr. Res.*, **2009**, 344, p. 599.
- [41] Ceunen S., Geuns J.M.C., Steviol glycosides: chemical diversity, metabolism, and function, *J. Nat. Prod.*, **2013**, 76, p. 1201.
- [42] Pavic Q., Pillot A., Tasseau O., Legentil L., Tranchimand S., Improvement of the versatility of an arabinofuranosidase against galactofuranose for the synthesis of galactofuranosides, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, p. 1462.

Laurent LEGENTIL, chargé de recherche au CNRS, **Loïc LEMIÈGRE**, maître de conférences, **Sylvain TRANCHIMAND**, maître de conférences, **Sandrine CAMMAS-MARION**, chargée de recherche au CNRS, **Caroline NUGIER-CHAUVIN**, maître de conférences, **Thierry BENVENU**, professeur, **Vincent FERRIÈRES***, professeur à l'Université de Rennes, École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR), Institut des Sciences Chimiques de Rennes (ISCR, UMR CNRS 6226), équipe Chimie Organique et Interfaces (CORINT).

*vincent.ferrieres@ensc-rennes.fr
<https://iscr.univ-rennes1.fr/organic-chemistry-interfaces-corint>
www.ensc-rennes.fr/recherche/equipe-cos

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

La chimie toujours omniprésente dans le nouvel arsenal thérapeutique de 2019

La montée en puissance des biomolécules ne doit pas occulter le rôle que joue toujours la chimie dans le domaine de la thérapeutique. Ainsi, sur les 48 entités moléculaires approuvées par la FDA en 2019, on ne compte pas moins de **31 petites molécules chimiques**, soit 66 %. En 2018, sur un total de 59 entités approuvées, le pourcentage de petites molécules chimiques était sensiblement le même, soit 64 %.

Ce sont en premier lieu les **six nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase**, enzyme impliquée dans le processus de signalisation cellulaire comme les zanubrutinib ou Brukinsa™ (lymphome du manteau), l'upadacitinib ou Rinvoq™ (arthrite rhumatoïde modérée), le fedratinib ou Inrebic® (myélofibrose), l'entrectinib ou Rozlytrek™ (cancer du poumon non à petites cellules), le pexidartinib ou Turalio™ (tumeur ténosynoviale) et l'erdafitinib ou Balversa™ (cancer de la vessie métastatique).

Dans la classe des nouveaux antimigraineux, on trouve **deux petites molécules chimiques** : l'ubrogépanit ou Ubrelvy™, agissant comme antagoniste du récepteur au peptide relié au gène calcitonine (CGRP), et le lasmiditan ou Reyvow™, agoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT_{1F} (K_i = 2,2 nM). Administrés par voie orale, ils sont indiqués dans le traitement de patients adultes souffrant de migraine aiguë, mais ne doivent pas être prescrits pour le traitement préventif de la migraine.

La classe des immunoconjugués ou ADC comporte trois composés :

- le fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ou Enhertu® (cancer du sein métastatique), constitué d'un anticorps dirigé contre HER2 et d'un inhibiteur de topoisomérase 1, le deruxtecan ;
- l'enfortumab vedotine ou Padcev™, résultant du couplage d'un anticorps monoclonal, ayant pour cible la nectine-4 (PVRL4, « poliovirus receptor-related 4 »), avec la monométhylauristatine E ou MMAE, agent cytotoxique (carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, préalablement traité par un inhibiteur des points de contrôle immunitaire PD-1 et/ou PD-L1) ;
- le polatuzumab vedotine, immunoconjugué construit à

partir d'un anticorps monoclonal humanisé (IgG1-kappa) relié à la monométhylauristatine E via un bras espaceur clivable.

Parmi les autres nouvelles entités chimiques, signalons le **second ARN interférent**, mécanisme qui permet d'empêcher l'ARN messager de transmettre l'ordre d'un gène défectueux, et de ce fait de produire des protéines anormales. Après le patisiran ou Onpattro® en 2018, destiné au traitement d'une maladie rare, l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2, c'est le givosiran ou Givlaari™ qui a reçu l'approbation de la FDA en 2019. Il est destiné au traitement des porphyries hépatiques aiguës intermittentes, des maladies héréditaires métaboliques monogéniques, autosomiques dominantes, liées à un déficit de l'une des enzymes de la biosynthèse de l'hème.

Dans la classe des petites molécules chimiques, on retiendra également le voxelotor ou Oxbryta™ et le siponimod ou Mayzent®. L'Oxbryta™ est le 4^e traitement autorisé aux États-Unis pour le traitement de la drépanocytose. Il a obtenu une approbation accélérée, qui permet à la FDA d'approuver des médicaments pour traiter des maladies graves afin de répondre à un besoin médical non satisfait. Quant au siponimod, un modulateur sélectif des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate à usage oral, il est utilisé pour la sclérose en plaques, une maladie auto-immune au cours de laquelle les cellules immunitaires du corps détruisent le revêtement de myéline qui protège ses fibres nerveuses. Le siponimod réduit le risque de progression continue de la maladie et apporte ainsi un espoir dans le traitement de la forme avancée ou progressive secondaire de la maladie, une forme dans laquelle les handicaps ne disparaissent plus complètement.

En conclusion, on voit donc que la chimie a toujours sa place dans la recherche thérapeutique avec des avancées, parfois significatives, dans différents domaines. Parmi ces avancées considérées comme importantes ayant donné lieu à des accélérations de procédure (« breakthrough therapy ») figurent quatre petites molécules : le givosiran (déjà cité dans le numéro de février 2020, p. 21), le voxelotor (cf. numéro de mars 2020, p. 37), le tafamidis méglumine (amyloïdose, cf. le patisiran, numéro de septembre 2019, p. 50) et le brexanolone (dépression post-partum).

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Retraits

Après une période de transition jusqu'au 31 décembre 2020, les AMM délivrées par le Royaume-Uni ne seront plus

reconnues sur son territoire par aucun État membre de l'Union européenne.

Le mois de février 2020 est marqué par la décision de retrait de neuf produits à base de chlorpyrifos-méthyl et

chlorpyrifos-éthyl (organophosphorés) dont les substances actives n'ont pas été renouvelées sur la liste européenne ; une date limite de vente et d'utilisation est fixée au 16 avril. Ces insecticides inhibiteurs de l'acétylcholinestérase avaient été introduits par Dow Chemical en 1965-1966.

En outre sont retirées les AMM de soixante-seize autres produits : quatre sont des produits fongicides d'usage amateur à base de sulfate, hydroxyde ou oxychlorure de **cuivre**, seul ou associé au soufre ou (et) à des pyréthrinés (insecticides) ; soixante-douze concernent des usages professionnels : vingt-huit sont des herbicides, cinq sont des adjuvants, onze sont des régulateurs de croissance, dix-huit sont étiquetés substances de croissance, sept sont des fongicides dont un est reconnu aussi bactéricide et un reconnu aussi insecticide, un limite la destruction des germes, deux ne sont pas affectés à une culture définie.

Les substances actives en cause sont des *N*-phényl**carbamates** ou carbanilates (desmédiophame, phenmédiophame, chlorprophame), seuls ou associés entre eux et à l'éthofumésate (famille des benzofuranes) pour 58 des produits retirés. Sont aussi proscrits les produits à base de **chloridazone** (pyridazine), de lécithine de **soja**, le **chlorméquat** (ammonium quaternaire), l'**imazaquine** et la **quinoclamine**.

Les dérivés du cuivre sont accusés d'être à l'origine de la raréfaction des lombrics des sols.

Les trois carbamates éliminés étaient apparus respectivement en 1969, 1967 et 1951, introduits par Schering (aujourd'hui Bayer CropScience). Ce sont des inhibiteurs de la photosynthèse avec des activités antimétaboliques. Ils étaient utilisés pour les plantes ornementales à bulbes. Le phenmédiophame a été surtout l'un des herbicides les plus utilisés sur cultures de betteraves.

L'élimination du chlorprophame antigerminal préoccupe les producteurs de pommes de terre qui devront trouver des alternatives pour la conservation des tubercules et adapter leurs locaux pour éviter des contaminations résiduelles par cette substance désormais interdite et utilisée depuis plus d'un demi-siècle. La France est au second rang des producteurs européens de pommes de terre.

L'éthofumésate inhibiteur de la biosynthèse lipidique, utilisé en complément des phénylcarbamates n'est pas retiré.

La chloridazone était apparue en 1964, introduite par BASF. C'est un herbicide sélectif des cultures de betteraves et cultures légumières, inhibiteur de la photosynthèse. La culture intensive du soja, dont la France est demandeuse, est cause d'une déforestation massive en Amazonie. Le chlorméquat avait été présenté en 1960 comme régulateur de croissance ; c'est un inhibiteur de la biosynthèse de la gibbérelline. L'imazaquine est un herbicide sélectif du soja, inhibiteur de la biosynthèse des acides aminés branchés, introduit au début des années 1980. La quinoclamine introduite au Japon en 1972 est un désherbant, algicide et fongicide du riz.

Approbations récentes

Pour usages professionnels, des AMM sont attribuées à deux herbicides à base respectivement d'aclonifène (diphényl-éther) en suspension concentrée et de florasulame (sulfonamide) associé au diflufenicanil (phénoxy nicotinanilide) en granulés dispersables, ainsi qu'à trois fongicides de la famille

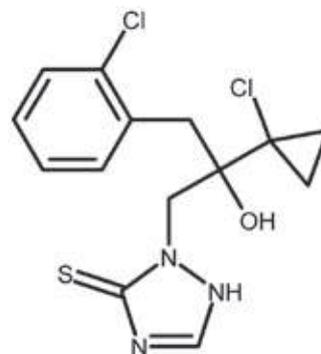
chimique des triazoles, en concentrés émulsionnables, respectivement à base de prothioconazole (2) et de metconazole qui possède aussi des propriétés de régulateur de croissance. L'aclonifène inhibe la biosynthèse des caroténoïdes. Le florasulame, sélectif du blé, inhibe la biosynthèse des acides aminés branchés. Le diflufenicanil, produit par Bayer CropScience, bloque la biosynthèse des caroténoïdes par inhibition de la phytoène désaturase. Les triazoles inhibent la biosynthèse de l'ergostérol, spécifique des champignons. Ils induisent malheureusement des résistances.

Les deux substances actives des produits fongicides nouvellement autorisés sont récentes ; elles ont été présentées respectivement en 2002 et 1992. Le prothioconazole est commercialisé sous forme racémique par Bayer CropScience. Le metconazole est commercialisé par BASF.

Pour usages amateurs en cultures ornementales sont autorisés un insecticide-acaricide à base de pyréthrinés et huile de colza, un acaricide-insecticide-fongicide à base de soufre et sels de potassium d'acides gras C7 à C18 et C18 insaturé, et un fongicide à base de soufre.

Des modifications d'AMM pour extension d'usage majeur sont publiées pour un fongicide professionnel à base de soufre et pour un herbicide professionnel à base de métamitronne et d'éthofumésate. La métamitronne, introduite en France par Bayer en 1975, inhibe la photosynthèse ; elle est sélective des cultures de betteraves.

Nous donnons la formule du **prothioconazole**, actif contre un grand nombre de champignons responsables de maladies des céréales et du colza.



Structure du prothioconazole. N° CAS : 178928-70-6 ; nom IUPAC : (RS)-2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophényl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione.

Cette rubrique est coordonnée et alimentée par **Josette FOURNIER**, qui a présidé de 2007 à 2010 le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) (josette.fournier4@orange.fr), et **Jean-Marc PARIS**, ancien directeur de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc et ancien directeur scientifique de la chimie organique et biotechnologies de Rhodia (jeanmarc.paris@free.fr). **Claude MONNERET**, président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie, directeur de recherche émérite au CNRS, a contribué à cet article (c_monneret@orange.fr).

La bioimpression 3D et l'innovation thérapeutique



Date de création : 2009

Implantation : Lyon

Technologies : ingénierie tissulaire, biobanque et bioimpression 3D

Fondateurs : Colin McGuckin et Nico Forraz

Produits : Multiskin (peaux reconstruites par bioimpression 3D), Babyskin (modèles de peaux pédiatriques), CTISebogland (modèles de glandes sébacées), CTIBiotumeur (microtumeurs produites par bioimpression 3D), modèles de peaux ex vivo, collections de cellules humaines in vitro (peau, cancer, cellules immunitaires), lignées cancéreuses non transformées (sein, ovaire, poumon, foie, pancréas, prostate, lymphome, leucémies, etc.)

Brevets : savoir-faire secrets

Effectifs : 16 personnes

Chiffre d'affaires : > 1,5 million d'euros

• www.ctibiotech.com

Grâce à l'ingénierie cellulaire et tissulaire, CTIBiotech produit et développe des modèles prédictifs de tissus et cellules humains pour des applications biomédicales, pharmaceutiques et dermatocosmétiques. Les modèles sont des tests biologiques permettant la détermination de la force relative d'une substance (telle qu'un médicament) en comparant son effet sur un organisme d'essai à celui d'une préparation étalon (contrôle).

Modéliser la réponse du corps humain en 3D

Dans le développement pharmaceutique, 2 % des molécules testées en phase préclinique parviennent à valider la phase clinique (figure 1) ; 98 % des molécules candidates échouent, ceci étant dû à un fort manque de capacité de prédiction des technologies actuelles !

Le coût de développement d'un nouveau médicament est aujourd'hui estimé à 2,6 milliards d'euros sur dix à quinze ans, dont un peu plus d'un milliard sont dus à la R & D et la sélection préclinique des candidats-médicaments. Le fort taux

d'attrition (plus de 40 %) confirme un manque de modèles in vitro humains prédictifs de l'efficacité du candidat-médicament et des interactions médicament/patient.

L'importance des modèles prédictifs dans le processus de développement préclinique de candidats-médicaments a considérablement augmenté ces dernières années. Dans la phase préclinique, des modèles cellulaires humains prédictifs adaptés et sophistiqués peuvent accélérer le temps de développement de manière significative. Ils permettent d'étendre les connaissances sur les voies de signalisation cellulaires activées lors de maladies, offrant des cibles nouvelles pour le développement de médicaments. Par ailleurs, les innovations dans la modélisation trois dimensions (3D) in vitro améliorent les possibilités d'analyses à exécuter non seulement sur une cellule unique, comme par le passé, mais aussi sur des systèmes cellulaires entiers et complexes pour une objectivation plus nuancée et efficace des candidats-médicaments.

CTIBiotech utilise trois types de production de modèles cellulaires prédictifs :

- **La culture « classique » en 2D :** ce procédé long et très « opérateur-dépendant » consiste à cultiver des cellules humaines en laboratoire et à soumettre ces modèles cellulaires à différents tests biochimiques.

- **L'ingénierie tissulaire en 3D :** trente ans d'expertise auront été nécessaires pour combiner différents types cellulaires sur des éponges ou biocharpentes et assembler les cellules en « organoïdes » 3D. Ces méthodes restent toutefois peu adaptées au criblage moyen et haut débit car très opérateurs-dépendantes également.

- **La bioimpression 3D :** cette nouvelle méthode, qui a nécessité quatre années de travaux de R & D réalisés par CTIBiotech, permet l'industrialisation de la production de modèles par un procédé plus rapide, plus précis et fortement automatisé (figure 2).

Pour imprimer des tissus humains en trois dimensions, nous utilisons des techniques de « bio-plotting » ou bio-extrusion d'une bio-encre (mélange de cellules en suspension dans un gel biocompatible) avec des imprimantes par bio-extrusion pneumatique développées et commercialisées par Cellink (Suède).

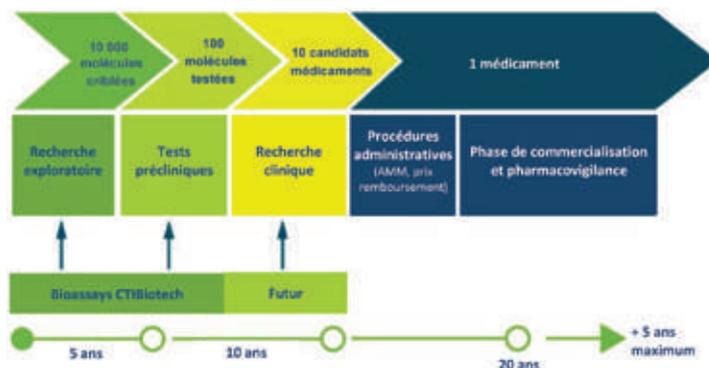


Figure 1 - Chaîne de développement d'un candidat-médicament : de l'idée au produit.

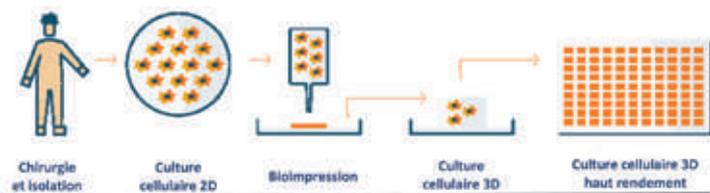


Figure 2 - Principe du développement de « bioassays » par bioimpression 3D.

Pour une médecine à la fois prédictive et personnalisée contre le cancer

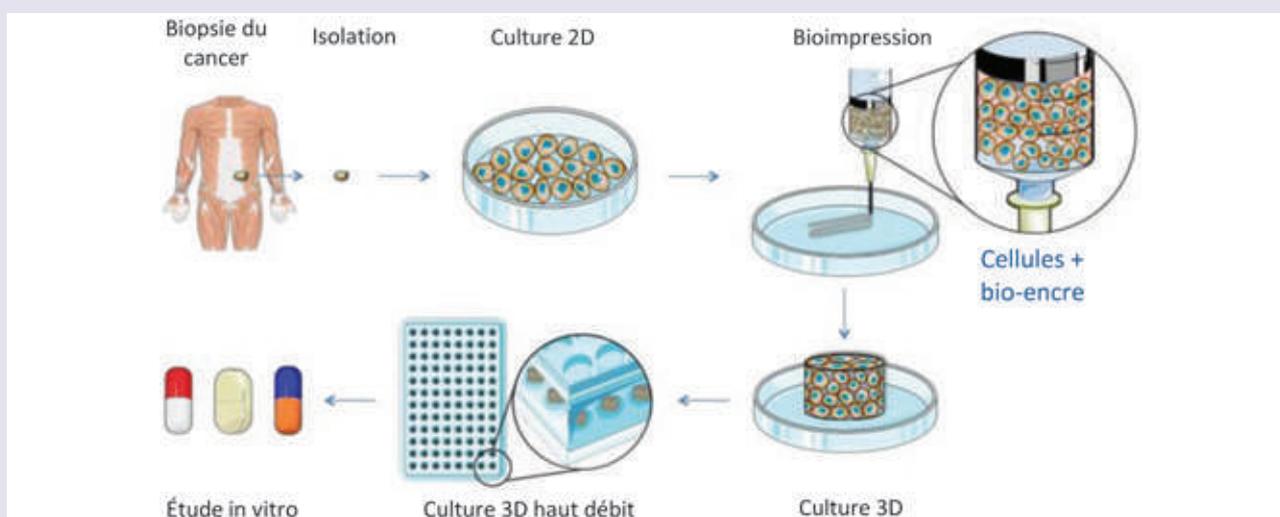
En combinant l'excellence en recherche sur le cancer, en ingénierie tissulaire et en impression 3D, la société a développé les briques technologiques de base pour produire à grande échelle des modèles biologiques de tumeurs humaines en 3D fiables, robustes, reproductibles, prédictifs, personnalisés et en quantité suffisante pour accélérer le développement de candidats-médicaments pour la chimiothérapie et l'immunothérapie contre le cancer.

Ces modèles bioimprimés sont représentatifs des tumeurs retrouvées chez les patients et sont donc des outils puissants pour l'obtention de résultats robustes et transférables à l'homme dans le cadre du test de candidats-médicaments.

Notre ambition est de réduire à la fois les coûts et le temps de développement de médicaments grâce à l'innovation dans l'automatisation du processus de développement et de production de modèles cellulaires. L'exemple des modèles de cancers humains bioimprimés en 3D appelés « CTIBiotumours » illustre nos objectifs (voir encadré 1).

Encadré 1

Modèles de cancers humains bioimprimés

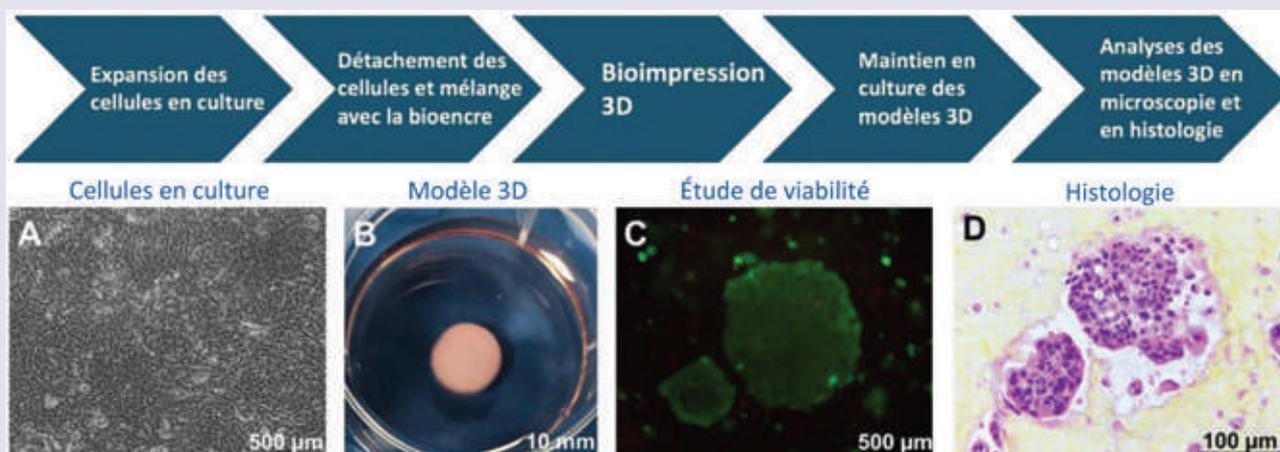


Représentation schématique du développement et de production des modèles CTIBiotumour.

Une tumeur est composée à la fois de cellules cancéreuses et d'autres cellules qui forment l'« environnement tumoral » et sont essentielles pour le développement de médicaments innovants.

Les tumeurs sont recueillies auprès de patients consentants après un diagnostic et dissociées pour isoler chaque type de cellules : les cellules cancéreuses et aussi les fibroblastes associés au cancer qui donnent une structure et envoient des signaux bénéfiques aux cellules cancéreuses, les cellules vasculaires qui forment des vaisseaux et fournissent des nutriments et de l'oxygène à la tumeur, ou les cellules immunitaires qui ne reconnaissent pas les cellules cancéreuses comme des cellules malades mais qui pourraient être réactivées dans une approche thérapeutique.

Après le tri cellulaire, chaque type de cellules est amplifié avant la construction d'un modèle de tissu en 3D qui imite la tumeur physiologiquement et morphologiquement, offrant un environnement réaliste pour le criblage de nouvelles solutions thérapeutiques.



Principe de production et réalisation de modèles 3D de tumeurs humaines.

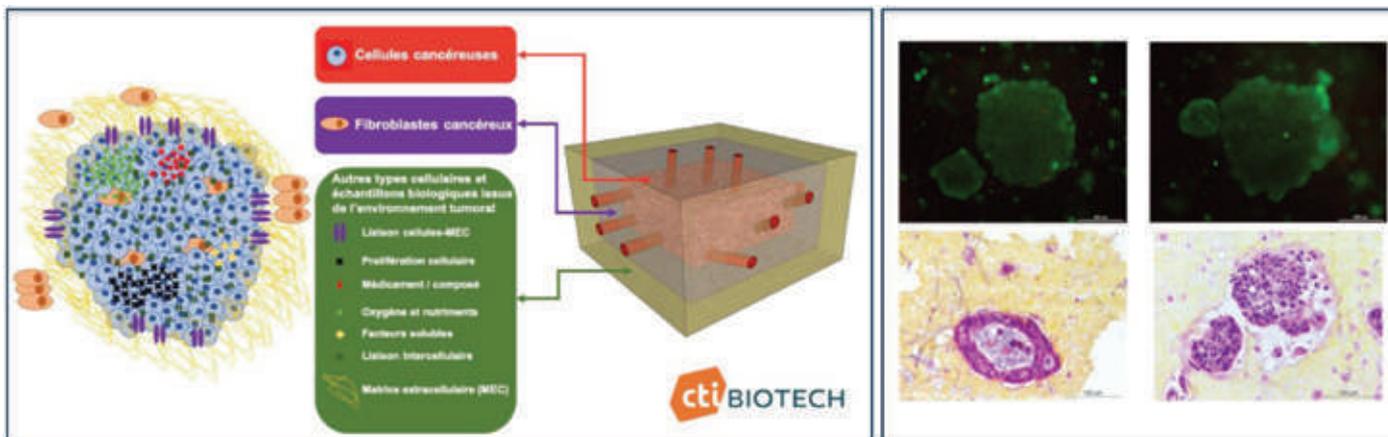


Figure 3 - CTIBiotumour du cancer du pancréas ; analogie du modèle de tumeur bioimprimée avec une tumeur (à gauche) et des tumeurs bioimprimées (à droite).

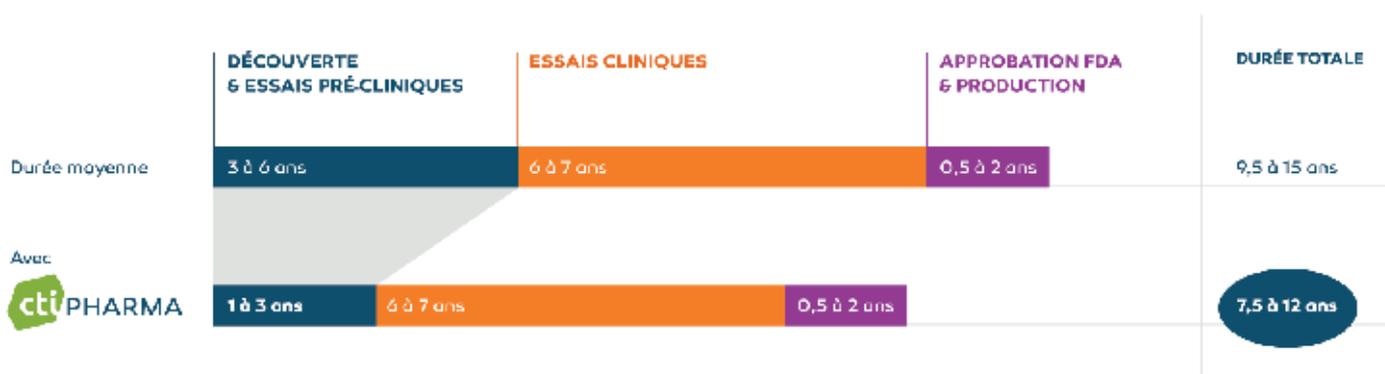


Figure 4 - Durée moyenne du développement de nouveaux médicaments avec et sans la technologie CTIBiotech.

De plus, à terme, ces modèles pourront être utilisés afin de déterminer la thérapie la plus efficace pour chaque patient, dans une démarche de médecine personnalisée.

CTIBiotech commercialise des modèles de tumeurs en 3D, produits et bioimprimés de façon automatisée, selon trois niveaux de complexité permettant d'évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament contre le cancer :

- **CTIBioTumour standard** : ce modèle contient un type de cellule (cellules cancéreuses) et la bio-encre associée ; il permet le développement de nouvelles thérapies contre les cellules cancéreuses dans un environnement 3D.

- **CTIBioTumour complexe** : ce modèle utilise deux cartouches, l'une contenant un type de cellules cancéreuses et l'autre des fibroblastes tumoraux ; il permet le développement de nouveaux traitements contre les cellules cancéreuses et d'autres cellules formant la tumeur.

- **CTIBioTumour avancé** : imprimé avec trois cartouches contenant des cellules cancéreuses, des fibroblastes tumoraux et des cellules endothéliales/de vaisseaux sanguins et/ou de cellules immunitaires, ce modèle permet le développement de nouvelles thérapies combinées contre tous les aspects de la tumeur.

La bioimpression 3D est une technologie révolutionnaire offrant un changement de paradigme dans la production de modèles de tumeurs en 3D, de par ses capacités de précision, de reproductibilité et de montée en échelle. La bioimpression 3D permet en effet la production rapide de systèmes multicellulaires complexes dans des réseaux de biomatériaux. Les cellules sont réparties de manière homogène et précise dans le modèle de tumeur et le rendement de production est extrêmement efficace (cinq à dix minutes par bioimpression

3D pour produire 48 modèles identiques de biotumeurs 3D contre quatre à huit heures avec des processus manuels) (figure 3).

Et demain ?

Notre objectif est de révolutionner le processus de production par l'automatisation de la bioimpression 3D permettant notamment :

- de créer une structure biologique en 3D constituée de cellules humaines donnant accès à des tests plus fiables et moins coûteux ;
- de réduire de trois ans le temps nécessaire à la phase d'évaluation préclinique en passant de trois à six ans à un à trois ans (figure 4) ;
- de réduire de 20 % les coûts sur la chaîne de développement de médicaments, ce qui représente jusqu'à 520 millions d'euros d'économie par médicament développé ;
- d'aboutir à une meilleure évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des candidats médicaments.

Notre valeur ajoutée est de produire des modèles prédictifs avec un haut degré de personnalisation lors de la phase préclinique, permettant de réduire considérablement les coûts, les temps de développement et le nombre d'animaux nécessaires aux essais précliniques. Ces modèles bioimprimés sont représentatifs des tumeurs retrouvées chez les patients et participent à l'obtention de résultats robustes et transférables à l'homme dans le cadre du test de candidats-médicaments en limitant l'expérimentation animale (figure 5).

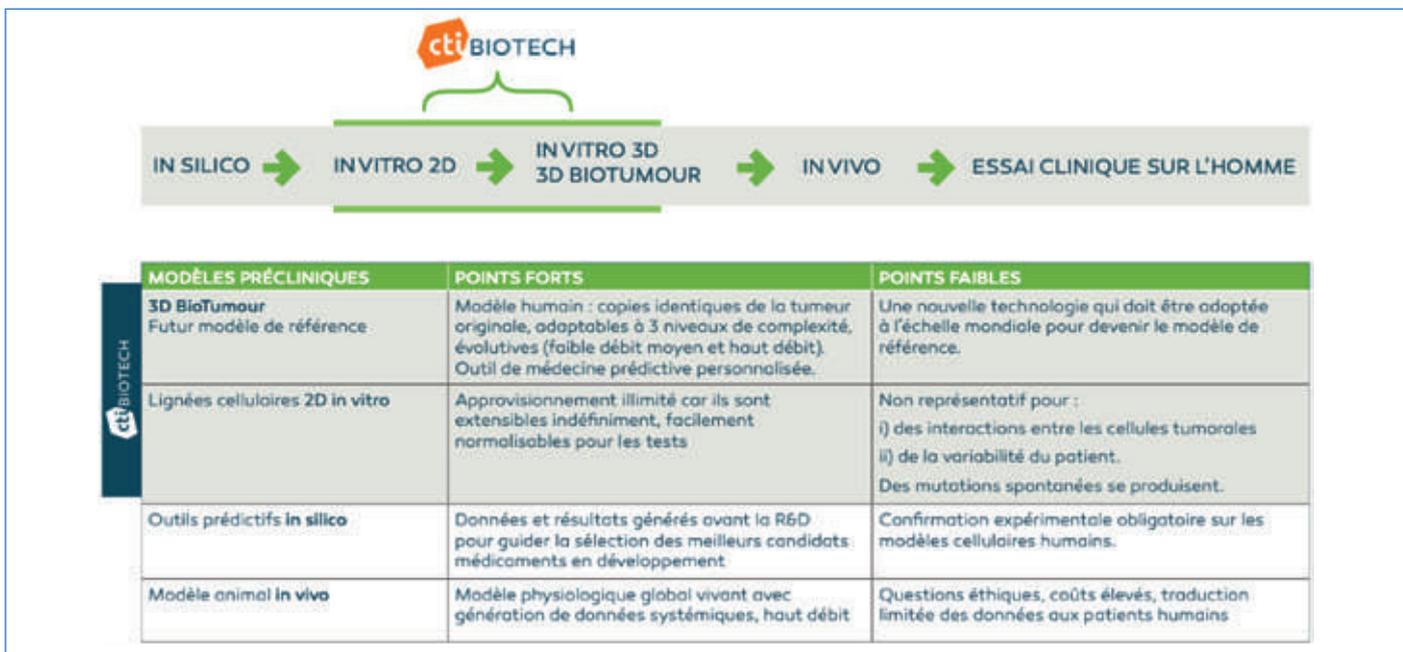


Figure 5 - Positionnement de la technologie 3D CTIBioTumour dans la phase préclinique.

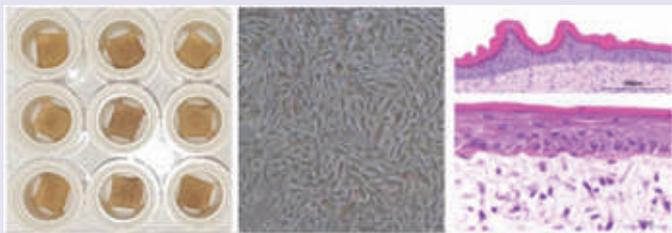
Encadré 2

CTIMultiskin, des peaux humaines bioimprimées

CTIBiotech répond à un besoin récurrent de tests visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité des ingrédients contenus dans les produits en dermatocosmétique, mais aussi pour des dispositifs médicaux et esthétiques, ou encore la préparation d'essais cliniques (régénération cutanée, brûlés, etc.).

Trois types de solutions technologiques ont été développées :

- des biopsies ex vivo (peau, scalp, cheveux).
- des modèles in vitro avec différents types cellulaires humains (fibroblastes, mélanocytes, sébocytes, kératinocytes, etc.) obtenus à partir d'une biopsie suivie d'une phase de séparation cellulaire et d'amplification par culture cellulaire. Ces tests donnent des informations intéressantes sur les mécanismes biochimiques entre une substance et des cellules d'intérêt, mais ne reflètent pas l'organisation en 3D de la peau.
- des modèles de peaux reconstruites par bioimpression 3D afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de nouveaux cosmétiques. Notre technologie Multiskin permet de modéliser les interactions entre trois voire quatre types cellulaires.



Tests UV sur biopsies Fibroblastes (cellules de la peau) Peau reconstruite

De gauche à droite : modèles « ex vivo » sur biopsie de peau ; modèles complexes « in vitro » pluricellulaires ; modèle « full skin » : peau reconstruite par bioimpression 3D ou ingénierie tissulaire.

En combinant des compétences d'ingénierie tissulaire et de bioimpression 3D, à partir d'une petite biopsie de peau issue d'un donneur, on peut isoler les différents types cellulaires d'intérêt

(fibroblastes, kératinocytes, mélanocytes, sébocytes, etc.), multiplier leur nombre, puis créer des biocartouches spécifiques contenant chaque type cellulaire et sa bio-encre associée, afin de recréer des peaux reconstruites en 3D par bioimpression. Il est ainsi possible d'en produire une centaine (chacune de 1 cm²) à partir d'un donneur unique, et de démultiplier les tests d'efficacité et d'innocuité lors d'une campagne de criblage par exemple. Elles sont utilisées en recherche pour élucider l'implication des voies du système immunitaire (par exemple macrophages M1 et M2) dans les différents stades de l'inflammation.

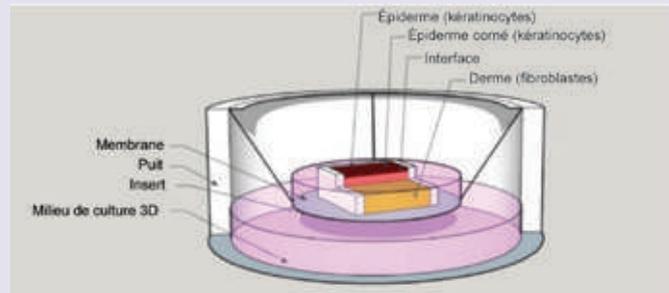


Schéma du nouveau modèle de peau bioimprimée en 3D.

Comparée à l'ingénierie tissulaire manuelle, la bioimpression 3D permet de gagner en précision, reproductibilité (série de 6, 12, 24, 48 ou 96 modèles identiques les uns aux autres) et productivité (une cinquantaine de modèles 3D en quelques dizaines de minutes suivant leur complexité, alors que manuellement, cela prendrait une grosse journée de travail).

Ces modèles Multiskin produits en plusieurs copies et biologiquement identiques au tissu du patient seront des accélérateurs puissants pour la recherche et le développement par exemple de nouveaux médicaments anticancéreux ou de soins de la peau plus efficaces.

Nico FORRAZ*, directeur général, **Clément MILET**, 3D Bioprinting manager, **Maxime LÈGUES**, chercheur, et **Colin McGUCKIN**, président et directeur scientifique de CTIBiotech.

* nico.forraz@ctibiotech.com

Les IChO, de retour en France !



Les Olympiades internationales de la chimie (International Chemistry Olympiad, IChO) sont la grande compétition internationale de chimie destinée à des étudiant-e-s de moins de 20 ans non spécialisé-e-s en chimie. La France a accueilli du 21 au 30 juillet 2019 à Paris les 309 participant-e-s à la finale internationale de la 51^e édition, apportant ainsi la dernière pierre à l'édifice de « 2018-2019, Année de la chimie de l'école à l'université ».

Histoire des IChO

C'est à Prague, en 1968, que la première compétition internationale de chimie eut lieu, réunissant la Hongrie, la Pologne et la Tchécoslovaquie. Limitée à ses débuts aux pays d'Europe de l'Est, elle s'est progressivement ouverte : la Belgique, premier pays d'Europe de l'Ouest, y participe en 1975, suivie par les Pays-Bas et l'Italie (1980), puis par la France (1981). En 1984, les premiers pays non européens sont intégrés (États-Unis et Koweït).

Cette compétition a lieu chaque année au mois de juillet dans un pays différent. La France a organisé les 22^e Olympiades en 1990 et les 51^e Olympiades en 2019. Le succès des IChO peut

se mesurer au nombre de pays participants : 28 délégations présentes en 1990, 80 équipes en 2019.

Les prochaines finales devraient avoir lieu à Istanbul en 2020 et à Osaka en 2021.

Les temps forts du concours international

Chaque année, les pays qui participent aux Olympiades internationales de chimie présentent, quelle que soit leur taille, une délégation de quatre candidat-e-s (au plus). Ces étudiant-e-s, sélectionné-e-s selon des modalités nationales, doivent avoir moins de 20 ans et ne pas être spécialisé-e-s en chimie.

Cette délégation est accueillie pour une dizaine de jours, parmi lesquels deux sont dévolus aux épreuves de la compétition scientifique, tandis que le reste du temps est consacré à la découverte du pays organisateur et à des rencontres entre délégations. La compétition est divisée en deux épreuves de cinq heures : une épreuve écrite, recouvrant tous les thèmes de la chimie en mettant l'accent sur les spécificités du pays d'accueil (voir ci-après pour l'épreuve française), et une épreuve pratique visant à tester l'habileté et la capacité des candidat-e-s à suivre rigoureusement et rapidement un mode opératoire, mais également à anticiper et à faire face à des situations imprévues.

La préparation de ces épreuves mobilise un nombre considérable d'intervenant-e-s du pays organisateur. En effet, en plus de fournir les deux épreuves, le comité scientifique, responsable de leur organisation, doit également proposer des « problèmes préparatoires ». Ce recueil de problèmes vise à faciliter la préparation des différentes équipes en fournissant des exemples et en précisant les limites du programme nécessaire pour réussir l'épreuve. Au total, ce sont une quarantaine



Plus de 300 étudiant-e-s réuni-e-s au lycée Pierre-Gilles de Gennes (Paris) pour les IChO 2019.

Les sujets du concours de juillet 2019

Les sujets choisis par le Comité ont mis en valeur des spécificités de la chimie française, mais également des thèmes plus larges, sur un grand nombre de domaines. Les épreuves sont disponibles sur le site du concours international*.

En particulier, sur le plan théorique, les sujets étudiés par Jean-Pierre Sauvage, prix Nobel de chimie 2016 et président d'honneur du Comité scientifique des IChO 2019, ont été mis à l'honneur dans une étude de la synthèse de caténanes. La chimie des polymères ou la synthèse de nanomachines ont également fait l'objet de problèmes. Un sujet contemporain, la production du dihydrogène par électrolyse de l'eau, a été soumis aux candidats, mais des thématiques plus anciennes telles que l'étude d'un cours de Louis Joseph Gay-Lussac (autour du chlorure d'argent) et la découverte de l'iode, ont également été abordées. Enfin, afin de compléter les domaines étudiés, le butadiène et ses niveaux d'énergie ont permis une incursion dans le domaine de la chimie quantique, et l'étude de deux synthèses a permis aux candidat-e-s ayant des affinités avec la chimie organique de se démarquer.

La partie expérimentale a permis aux candidat-e-s de découvrir deux aspects du vin, pièce incontournable du patrimoine français. En effet, les connaissances de chimie physique et de chimie minérale ont été mises à l'épreuve à travers la détermination des quantités de fer et de dioxyde de soufre dans un échantillon fourni. La chimie verte a été mise à l'honneur par une oxydation en chimie organique dans laquelle l'oxone remplaçait des oxydants polluants.

* <https://icho2019.paris/problemes/problemes-icho-2019>



Vote lors d'une session de jury lors du concours international à Paris.



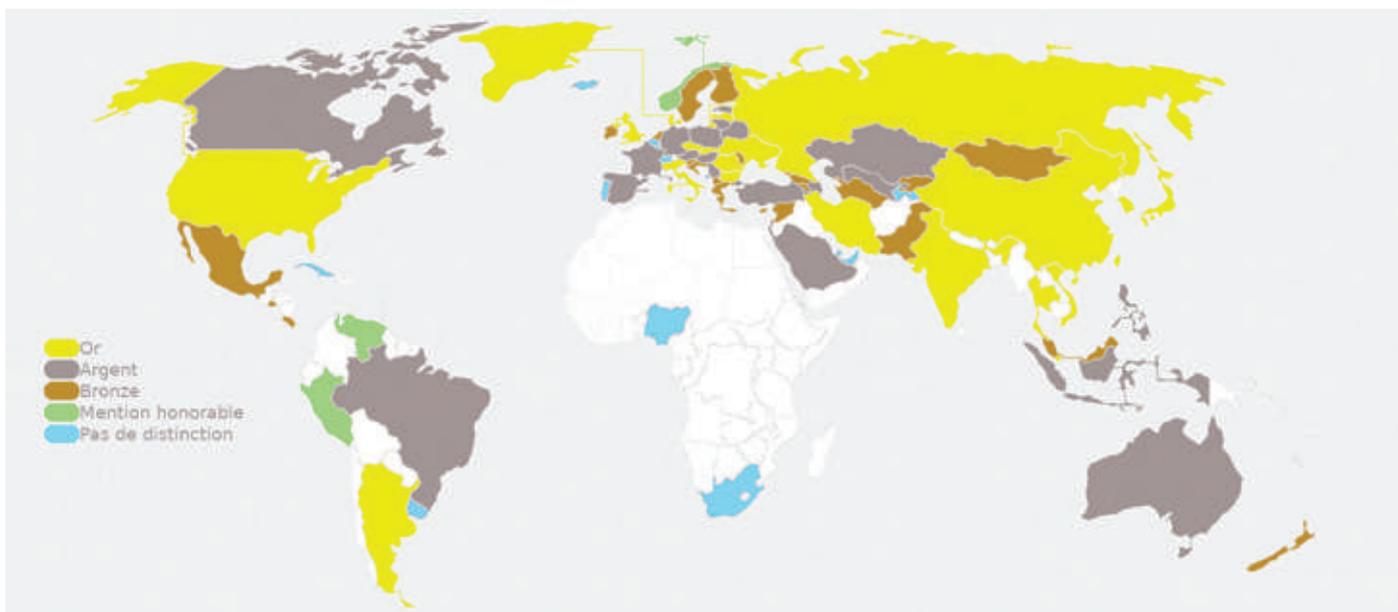
Vérifications du moindre détail lors de l'arbitrage.

de problèmes théoriques et une dizaine de problèmes pratiques qui ont été élaborés, impliquant plus d'une centaine d'auteur-e-s et relecteurs-trices. Finalement, pour cette édition française, vingt-sept problèmes théoriques et six problèmes pratiques ont été sélectionnés comme problèmes préparatoires et publiés en janvier 2019, tandis que neuf problèmes théoriques et trois problèmes pratiques ont été soumis à des tests poussés et des réécritures multiples afin de constituer l'épreuve internationale utilisée en juillet 2019. Les tests ont mobilisé des cohortes importantes d'étudiant-e-s qui ont permis de proposer des grilles de notation, en particulier sur les problèmes pratiques à partir d'une étude de la dispersion statistique des résultats obtenus.

Une spécificité du concours international concerne l'aspect linguistique : afin d'évaluer les candidat-e-s sur leurs compétences en chimie et non sur leur compréhension de la langue, ils-elles sont accompagné-e-s par une équipe chargée d'assurer la traduction. Ainsi, les sujets sont fournis par le comité scientifique du pays d'accueil en anglais et des journées consacrées à la traduction sont prévues dans l'emploi du temps. Mais le rôle de l'équipe d'accompagnement ne se limite pas à cette tâche : avant la traduction, les sujets sont discutés entre le comité scientifique du pays d'accueil et le jury international – constitué par les représentant-e-s de chaque pays participant, soit environ 160 personnes en 2019 ! Les discussions sont souvent longues, régulièrement nocturnes, et aboutissent à une version de consensus.

Après l'épreuve, le travail n'est pas fini : une double correction a lieu. Le comité scientifique local corrige les épreuves de toutes les délégations, tandis que chaque équipe d'accompagnement corrige les copies de ses étudiant-e-s. Cette double correction est suivie d'une étape de discussion (l'arbitrage) lors de laquelle chaque délégation cherche à défendre ses candidat-e-s, tandis que le comité scientifique local s'efforce de garantir une correction homogène et équitable.

Pendant ce temps, les candidat-e-s peuvent profiter de leur séjour. Lors du mois de juillet 2019, des visites ont été organisées, aussi bien historiques (musée du Louvre, château de Versailles) que scientifiques (Palais de la découverte, Cité des sciences). Cette période est également l'occasion de rencontres entre candidat-e-s d'horizons différents. L'aspect linguistique oriente parfois la formation de groupes, mais un cadre agréable permet aux candidat-e-s de profiter de ce qui est souvent leur première expérience internationale. Une gazette quotidienne préparée par le pays d'accueil, le *Catalyzer*, enrichit le panorama historique et scientifique en fournissant aux candidat-e-s des informations complémentaires (publications consultables sur le site des Olympiades). Qui dit concours dit également récompenses : des médailles sont remises lors d'une cérémonie finale (accueillie en 2019 à la Maison de la Chimie). Les 10 à 12 % les mieux classés reçoivent une médaille d'or (37 en 2019), les 20 à 22 % suivants une médaille d'argent (64 en 2019), les 30 à 32 % suivants une médaille de bronze (95 en 2019), auxquelles quelques mentions honorables (23 en 2019) sont ajoutées (voir la carte de répartition des « meilleures médailles » en 2019). Quelques tendances sont observées chaque année : l'Asie et l'Europe de l'Est remportent la plupart des médailles d'or. L'Europe occidentale remporte en général un certain nombre de médailles, et parfois des médailles d'or (comme l'Italie et le Royaume-Uni en 2019). Le continent africain est assez peu représenté, mais plusieurs pays envisagent de participer pour les prochaines années.



La carte représente la « meilleure » médaille obtenue par chaque pays en 2019 (les pays représentés en blanc n'ont pas participé).

Interview croisée de lauréats



À Paris, la délégation française est revenue avec quatre médailles : Marceau Jeanjean a décroché une médaille d'argent, et Dorian Bischoff, Alexis Dougha et Valentine Fournier ont reçu chacun une médaille de bronze.

Rencontre avec **Matteo Stockinger** (PCSI, lycée Louis-le-Grand, Paris), qui représentait la France et a obtenu une médaille d'or au concours 2018 à Bratislava et Prague, et **Valentine Fournier** (BCPST, lycée Pierre-de-Fermat, Toulouse).

Comment avez-vous découvert les Olympiades ?

MS : Grâce à un professeur de physique-chimie du lycée, passionné de chimie, qui nous a parlé des Olympiades internationales en précisant qu'elles étaient accessibles dès la Terminale.

VF : En Terminale, mais mon lycée ne proposait pas de préparation. C'est en prépa que l'on nous en a réellement parlé.

Qu'avez-vous vécu pendant les Olympiades ?

VF : C'était une expérience inoubliable !

MS : Les Olympiades ont été un merveilleux moment de rencontre avec des étudiants partageant le même intérêt que moi pour la chimie et venant du monde entier [...]. Nous avons pu notamment échanger sur nos formations, très différentes les unes des autres.

Avez-vous un souvenir marquant que vous aimeriez partager ?

MS : La cérémonie d'ouverture, très impressionnante dans son

organisation. De nombreuses équipes portaient un habit traditionnel. Un bel exemple qui nous a tout de suite plongés dans l'esprit d'équipe et d'ouverture des IChO. [...] Entouré par toutes les équipes, on se rend compte de l'importance de la compétition !

VF : Comme porteuse de la mascotte, je me souviendrai toujours de *Kokoch* et de toutes les tentatives de vol de celle-ci qui ont rythmé les journées.



Kokoch, accompagnateur de la délégation française depuis 2008.

Quels sont vos projets, en lien ou non avec la chimie ?

VF : Je suis actuellement en BCPST2. J'aimerais faire de la recherche en biologie et continuer à concilier chimie et biologie lors de mes études.

MS : J'ai eu la chance d'intégrer l'ENS Ulm à la rentrée ; c'est une formidable école ouverte aux savoirs. J'ai décidé de me consacrer aux mathématiques et à la physique cette année, [...] mais faire un choix définitif est encore assez difficile pour moi et je me laisse les portes ouvertes...



Préparation expérimentale en phase 2 de la sélection française au lycée Galilée (Gennevilliers).

La délégation française rapporte la plupart du temps des médailles, assez souvent une par étudiant-e, et occasionnellement une médaille d'or. En 2019, la délégation française est revenue avec une médaille d'argent et trois médailles de bronze.

La participation française

La France participe aux Olympiades depuis 1981. La préparation se déroule en plusieurs temps. Dans une première phase, celle-ci est décentralisée dans une trentaine de centres régionaux de taille variable. Ces centres, localisés la plupart du temps dans des lycées et animés par des enseignant-e-s bénévoles, permettent ainsi à près de 300 élèves à travers toute la France de passer une première épreuve fin mars, à l'issue de laquelle 24 d'entre eux-elles sont présélectionné-e-s. Les élèves présélectionné-e-s sont ensuite invité-e-s à préparer une épreuve pratique pendant une semaine en région parisienne au mois de mai. Cette préparation se déroule depuis 2010 au lycée Galilée, à Gennevilliers. Si cette semaine est avant tout l'occasion d'un entraînement intensif aux épreuves pratiques des Olympiades et à leurs exigences particulières, elle permet également aux élèves de rencontrer leurs camarades venant des différentes régions françaises dans une ambiance conviviale et de visiter des grandes écoles telles que Chimie ParisTech, l'ENS de Paris ou l'ESPCI. À l'issue de la semaine, une épreuve pratique et une épreuve théorique portant sur le programme spécifique des problèmes préparatoires des Olympiades à venir permettent de sélectionner les quatre élèves qui représenteront la France au mois de juillet qui suit.

La dernière phase consiste, une semaine avant leur départ pour la compétition, en un passage en revue intensif du programme des problèmes préparatoires avec les quatre élèves sélectionné-e-s, en compagnie de *Kokoch* (orthographe variable), le coq à l'esprit vif et au regard conquérant, mascotte de l'équipe depuis 2008.

L'un des objectifs de la préparation française est bien entendu de sélectionner et d'armer au mieux sa délégation pour qu'elle puisse porter dignement les couleurs de la France au concours international. Cependant, un autre de ses objectifs, au moins aussi important, est de permettre aux élèves, à toutes les étapes de la préparation, d'avoir une occasion de s'intéresser à la chimie et de la découvrir dans un cadre complémentaire à ce qu'ils-elles ont l'occasion de voir pendant leur scolarité. Le succès de cette préparation tient avant tout à sa communauté de bénévoles de tous âges, souvent anciens participants eux-mêmes, qui permettent ainsi chaque année à près de 300 élèves curieux-ses et motivé-e-s à travers la France de découvrir et d'enrichir leurs connaissances en chimie. Merci à eux-elles !

Pour en savoir plus

- www.olympiades-de-chimie.org
- www.sciencesalecole.org/olympiades-internationales-de-chimie-presentation
- <https://icho2019.paris>
- Comptes Facebook [OlympiadesInternationalesDeLaChimieFrance](#) et Twitter [@OICFrance](#) de la préparation française.

Pour le Comité d'organisation des IChO 2019: **Erwan BEAUVINEAU**, IA-IPR de physique chimie, Académie de Versailles, **Didier BOURISSOU**, directeur de recherche au CNRS, président du comité scientifique, **Élise DUBOUÉ-DIJON**, chargée de recherche au CNRS, **Ludivine GARCIA**, professeure agrégée au lycée Jean Moulin (Béziers), **Clément GUIBERT**, maître de conférences à Sorbonne Université (Paris), **Baptiste HADDOU**, professeur agrégé au lycée d'Arsonval (Saint-Maur-des-Fossés), **Hakim LAKMINI**, professeur agrégé au lycée Saint-Louis (Paris), **Aurélien MONCOMBLE***, maître de conférences à l'Université de Lille, vice-président du comité scientifique, **Mathilde ROUTIER**, professeure agrégée, chargée de mission IChO France 2019, DGESCO, et **Anne SZYMCZAK**, inspectrice générale de l'éducation, du sport et de la recherche, présidente du comité d'organisation et du comité éducatif.

* aurelien.moncomble@univ-lille.fr

Vers des méthodes de pédagogie plus « active »

Résumé Les attentes des acteurs impliqués dans les formations de l'enseignement supérieur ont changé depuis plusieurs années, faisant des innovations pédagogiques deux enjeux majeurs. Deux méthodes actives, l'apprentissage par problèmes et projets (APP) et les amphithéâtres collaboratifs, sont présentées dans cet article, en détaillant leurs mises en œuvre, les points de vigilance et leurs apports sur l'apprentissage des étudiants.

Mots-clés Transformation pédagogique, pédagogies actives, motivation, durabilité des apprentissages.

Abstract Towards more "active" teaching methods

The expectations of those involved in higher education training have changed for several years, making educational innovations two major challenges. Two active methods, Problem-Based Learning (PBL) and collaborative amphitheatres, are presented, by detailing their implementation, points of vigilance and their contributions to student learning.

Keywords Educational transformation, active pedagogies, motivation, sustainability of learning.

L'apprentissage par problèmes et projets (APP)

L'acronyme APP fait référence à une famille d'approches qui ont en commun de mettre l'étudiant au centre du dispositif d'apprentissage. « *Les principes de bases sont communs (pédagogie active en petits groupes), mais la mise œuvre est différente en raison des différences de durée, de portée, de complexité, d'objectifs poursuivis* » [1]. Ces approches s'appuient sur une démarche d'investigation des apprenants. L'APP s'appuie sur les théories socioconstructivistes de l'apprentissage qui postulent, entre autres, que les nouvelles connaissances se construisent sur la base des connaissances antérieures et de l'importance de la confrontation des points de vue et des représentations (conflit sociocognitif) dans le processus d'apprentissage.

L'APP place les étudiants face à une situation-problème dans laquelle ils devront activer leurs acquis antérieurs ; leurs connaissances se construiront en mettant en relation les informations pertinentes trouvées, dans un processus à la fois individuel et collectif. L'APP requiert la participation active de l'étudiant dans l'ensemble du processus d'apprentissage.

Principes de la méthode

Au lieu de partir d'un cours où différents concepts sont exposés et de faire ensuite des exercices d'application, l'étudiant est mis face à une situation-problème qu'il doit résoudre en équipe. La recherche de solutions avec ses pairs l'amène à apprendre les concepts par lui-même. La démarche demeure guidée. Un examen individuel permet de s'assurer que chaque membre de l'équipe a acquis les apprentissages visés.

Les équipes formées sont classiquement constituées de six à huit étudiants. Un ou des tuteurs en fonction du nombre d'équipes (un tuteur encadre environ quatre équipes) accompagneront celles-ci dans le processus de résolution du problème. On peut différencier l'enseignant concepteur de l'APP et les tuteurs préalablement formés pour accompagner les équipes. L'enseignant pourra être amené à jouer un rôle de tuteur.

Un planning détaille l'alternance de temps de travail en équipe autonome, en équipe avec tuteur et de travail individuel. L'enseignant fournit également les ressources nécessaires pour avancer sur le problème.

La situation-problème, les consignes, les étapes, le planning, les ressources et différents outils sont consignés dans un livret fourni aux étudiants.

Même si l'APP peut prendre différentes formes, on retrouve des étapes clés dans le déroulement. Lors d'une première étape, les étudiants identifient les éléments significatifs du problème, clarifient les termes et s'entendent sur une formulation commune. Ils partagent ce qu'ils savent déjà et établissent les connaissances à acquérir, ce qui est à rechercher et ce qui est à apprendre. Ils émettent des hypothèses.

Dans une deuxième étape, chaque étudiant mène une réflexion et une recherche individuelles de façon autonome suivant ce qui a été défini au cours de la première étape.

Puis lors de la troisième étape, de nouveau en équipe, les étudiants mettent en commun les nouvelles connaissances dont ils disposent suite à leur recherche individuelle et avancent sur les réponses à la situation-problème.

Ce processus peut être récurrent.

Le choix de la situation-problème revêt de l'importance ; il impactera l'engagement des étudiants. La situation-problème s'inspire de contextes réels si possible interdisciplinaires. Elle introduit une certaine controverse pour avoir des avis différents et favorise la collaboration car elle ne peut pas être résolue par une seule partie de l'équipe.

Dans un APP, l'enseignant joue davantage un rôle d'accompagnant que de transmetteur de connaissances.

Dans une phase amont, il conçoit la situation-problème et le scénario dans lequel il plongera ses étudiants pour les amener à apprendre. On peut se référer à l'ouvrage de B. Raucent et C. Vander Borghet au titre explicite : *Être enseignant : Magister ? Metteur en scène ?* [2].

Durant l'APP, en tant que le tuteur, il accompagne l'apprentissage des étudiants tout au long du processus et met en place un environnement qui favorise les échanges des étudiants, les empêche de s'égarer et les incite à approfondir.

L'introduction d'un enseignement en APP a pour objectif de répondre à une évolution du public étudiant, au changement du rapport et de l'accès aux savoirs, et à une demande sociétale de développement des compétences visant la professionnalisation, que l'on retrouve dans le processus de Bologne⁽¹⁾. Pour autant, la question de l'efficacité posée fréquemment par le corps professoral reste légitime.

La recherche sur l'APP en termes d'efficience par rapport à d'autres méthodes reste problématique dans sa mise en œuvre, toutes choses n'étant pas égales par ailleurs. Il est difficile de constituer des cohortes différentes à comparer et de maîtriser les variables qui interviennent dans l'acquisition des connaissances.

En 2000, la Faculté des sciences appliquées de l'Université catholique de Louvain a passé ses enseignements traditionnels en APP pour les étudiants ingénieurs des deux premières années. L'étude d'impact menée par Galand et Frenay fait référence [3]. Elle compare les résultats d'un test standardisé pour deux importantes cohortes d'étudiants ayant suivi respectivement un enseignement en APP et un enseignement « traditionnel ». Les résultats montrent que les étudiants qui ont suivi un enseignement en APP obtiennent des résultats similaires en ce qui concerne les connaissances mais de meilleurs résultats pour les explications ainsi que sur la rétention à long terme. Ils ne font apparaître aucun effet négatif de l'APP sur les apprentissages des étudiants, et révèlent des effets positifs sur les capacités de résolution de problèmes des apprenants.

On peut également se référer à une méta analyse de Dochy et coll. [4]. Leur examen d'une sélection de 43 articles montre un effet robuste positif de l'APP. Les enseignements organisés autour de l'APP sont en particulier plus efficaces en termes de développement de compétences.

Pour conclure, on peut constater que la méthode APP touche aujourd'hui tous les champs disciplinaires. Elle s'est historiquement implantée en premier lieu dans la formation médicale et dans celle des médecins. On n'a pas constaté à ce jour un impact sur la mortalité...

Des amphithéâtres « collaboratifs »

Surtout pour les matières théoriques, beaucoup d'enseignants pensent qu'il est indispensable de présenter la matière lors d'un « cours magistral ». Nous présentons ici d'une part des moyens de faire collaborer les étudiants pendant les cours, d'autre part des façons de transformer radicalement les cours en basant ceux-ci sur leur travail collaboratif et leurs réponses à des questions. Tout ce qui suit est utilisable pour de grands groupes (amphis de plus de 200 étudiants) comme pour de plus petits groupes.

La première façon de faire collaborer les étudiants lors d'un cours magistral est de s'arrêter périodiquement en disant aux étudiants : « Vous avez trois (ou quatre) minutes pour discuter ensemble ; vous pouvez discuter de ce que vous voulez, de ce que vous n'avez pas ou mal compris, de ce qui vous paraît important, pour comparer vos notes ou décider ensemble une question que vous aimeriez me poser, ou encore d'une intervention que vous aimeriez faire. » Vous verrez, vous serez surpris de l'intérêt et de l'efficacité de telles pauses régulières : cela change totalement l'atmosphère du cours. En particulier, les étudiants impactent directement sur le déroulement du cours, qui dépend donc de leurs interventions. Ils s'en rendent compte et apprécient. La qualité d'attention, le taux de présence en sont transformés. À notre connaissance, aucune étude objective d'impact (taux de présence, qualité de compréhension ou des acquis à long terme) n'a été faite sur cette méthode.

La mise en œuvre effective (en particulier rythme et durée des interruptions pour discussions) est souple et dépend de l'à propos de l'enseignant. C'est en général lorsqu'un point important ou délicat a été présenté, afin de permettre aux



étudiants une certaine réflexivité (où en sont-ils par rapport à ce qu'a dit l'enseignant ?), une pause dans l'avancement pour s'assurer qu'ils ont bien compris... Il est raisonnable d'éviter des exposés de plus de vingt minutes sans interruption. Le temps de l'interruption doit être assez court pour conserver un dynamisme important à la séance. Assez souvent, à l'issue de l'interruption, certains groupes d'étudiants posent une question à l'enseignant, du type « nous n'avons pas compris pourquoi ... », ou « y a-t-il un lien entre ... et ... ? », ou encore « quelle est la différence entre ... et ... ? ». C'est alors l'occasion pour l'enseignant de clarifier pour l'ensemble des étudiants de la salle les points qui font difficulté.

La seconde façon a été introduite par Éric Mazur sous le nom de « peer instruction » (instruction par les pairs) [5-6]. Périodiquement, l'enseignant pose une question de type QCM à l'ensemble des étudiants. C'est en général une question « conceptuelle », c'est-à-dire qui est révélatrice de la bonne compréhension d'un concept, d'un point important. Les étudiants répondent de manière anonyme au moyen de leur smartphone et d'un logiciel approprié⁽²⁾, ou à l'aide de boîtiers de vote dédiés commercialisés⁽³⁾. L'enseignant accède instantanément à leurs réponses et peut adapter la suite de son cours en fonction de cela. En particulier, il peut demander aux étudiants d'argumenter leurs réponses avec leurs voisins, puis faire un nouveau « vote » (conseillé si le taux de bonnes réponses se situe entre 30 et 70 %). Les études sur cette méthode et ses variantes sont nombreuses [7-8]. Elles ont montré qu'elle est très efficace, en particulier la phase d'argumentation entre étudiants. Elle favorise en particulier un meilleur approfondissement et une meilleure rétention des concepts, car cela oblige les étudiants à approfondir leur réflexion dès l'exposé du cours, à la formuler aussi clairement que possible, et à écouter par ailleurs les arguments de leurs voisins. Cette méthode présente beaucoup d'autres avantages : qualité d'attention préalable, car les étudiants savent qu'ils auront à répondre à une question et ont à cœur de le faire correctement, à expliquer leur position à leurs voisins ; qualité d'écoute d'arguments autres que les leurs, d'expression de leurs propres arguments ; solidarité et entraide entre étudiants...

Les questions posées ne doivent pas (en général) correspondre à un calcul à faire, mais plutôt être qualitatives et nécessiter d'avoir bien compris le phénomène sur lequel on désire que les étudiants réfléchissent. Un exemple pour illustrer ce propos : lorsque les astronautes « flottent » à l'intérieur de la station spatiale, l'attraction que la Terre exerce sur eux



est-elle : a) très proche de celle que la Terre exerce sur les astronautes lorsqu'ils sont normalement sur Terre ? ; b) nulle ou pratiquement nulle ? ; c) sensiblement plus faible que si les astronautes étaient sur Terre, mais tout de même significative ? Les questions pour lesquelles la réponse juste est assez contre-intuitive (comme dans cet exemple où il s'agit de la réponse a), celles qui illustrent un phénomène faisant intervenir deux influences contradictoires, sont souvent des questions intéressantes.

Les deux méthodes suivantes s'inspirent à la fois de l'instruction par les pairs et de la classe inversée ; elles remettent plus fondamentalement en cause l'organisation des séances et restent parfaitement adaptées à toutes les tailles des groupes-classes. Elles s'appuient sur un constat clair : le travail en séance est beaucoup plus efficace s'il est précédé d'un travail personnel guidé des étudiants, et ceux-ci font un tel travail préalable s'ils en perçoivent clairement l'intérêt, en particulier si la séance est organisée en fonction de ce travail personnel et de ce que les étudiants ont compris ou non lors de ce travail.

La troisième méthode nécessite de demander aux étudiants de lire une partie précise d'un document, c'est-à-dire essayer de la comprendre, repérer précisément ce qu'ils n'ont pas compris ou qui leur fait difficulté, ou encore ce qui leur paraît le plus important. La séance est ensuite organisée en deux temps : tout d'abord, une discussion entre voisins pour comparer leurs réactions, s'expliquer mutuellement certains points, voire poser une ou des questions à l'enseignant (de préférence par écrit, soit sur un papier transmis à l'enseignant, soit mieux, avec une transmission directe sur l'ordinateur de l'enseignant). La séance entre ensuite dans une phase d'instruction par les pairs plus classique, où les questions

posées à l'ensemble de la salle dépendent des points (ou questions) soulevés par les étudiants. Une variante particulièrement intéressante consiste, lors de la première phase, à demander aux étudiants de formuler une question à poser à l'ensemble de la salle pour voir s'ils ont compris le point qu'ils souhaitent mettre en avant. Ces questions sont alors envoyées sur l'ordinateur de l'enseignant qui sélectionne celles qui lui paraissent les plus intéressantes à poser à l'ensemble des étudiants. Cette méthode est particulièrement motivante pour les étudiants car ils perçoivent clairement que le cours est organisé en fonction d'eux et pour eux, et que la préoccupation de l'enseignant est de les aider dans leur travail d'assimilation et d'approfondissement.

Par les questions que les équipes d'étudiants posent, l'enseignant perçoit déjà ce qui a été compris et ce qui a été perçu comme important. Parmi l'ensemble des questions posées, il peut choisir celles qui touchent aux points les plus importants et/ou qui sont les plus clairement posées. Les discussions entre étudiants leur permettent d'approfondir ensemble ces points, et l'intervention de l'enseignant après le second « vote » clarifie et « solidifie » l'édifice. Il est à noter que les questions que posent les étudiants sont souvent plus difficiles que celles que l'enseignant n'aurait osé poser. Enfin, les étudiants apprécient d'influencer directement le déroulement des cours.

La quatrième méthode vise non seulement à la compréhension et l'assimilation des notions par les étudiants, mais aussi à la qualité de l'expression et de la rédaction, ainsi qu'à la compréhension des arguments d'autrui. Elle a été mise au point par Frank Sylvestre à l'Université de Toulouse 3 Paul Sabatier. Lorsqu'une question à choix multiples est posée à l'ensemble de la salle, chaque étudiant doit non seulement

donner son choix, mais aussi en rédiger une brève argumentation. L'ensemble des réponses est collationné en direct sur l'ordinateur de l'enseignant, et chaque réponse est envoyée à trois étudiants différents, de telle sorte que chaque étudiant reçoive des réponses correspondant à au moins deux choix différents. Les étudiants doivent alors estimer (de une à cinq étoiles) la qualité de la rédaction (clarté, cohérence avec le choix exprimé...). L'enseignant reçoit alors ces nouvelles réponses et commente les résultats en prenant certaines réponses, les rédactions et appréciations associées. Pour plus de précision, évaluations de la méthode et téléchargement de l'application dédiée, voir la note⁽⁴⁾ et un article présentant et commentant de façon détaillée cette méthode, avec en particulier un exemple de questions et réponses d'étudiants [9].

Soyons clair : cette méthode prend davantage de temps, de façon significative. Mais son but est différent : il ne s'agit plus seulement de la question de la transmission, l'approfondissement et l'assimilation des notions du cours, mais aussi d'apprendre à rédiger, de se rendre compte qu'un argument mal rédigé est au mieux peu convaincant, et de percevoir, par la lecture de la rédaction d'autres étudiants, ce qui est clair et ce qui ne l'est pas. Cette méthode présente l'avantage d'être très formatrice pour l'acquisition d'une compétence (rédiger, argumenter par écrit, lire et comprendre l'argument d'un autre), qui est rarement travaillée en tant que telle.

À noter que dans toutes ces méthodes (APP, amphis collaboratifs), il est souvent utile de faire un cours de synthèse et de structuration, qui aide les étudiants à prendre du recul, faire le lien avec d'autres matières ou d'autres parties de la même matière. Un tel cours se base sur ce qui a déjà été étudié sans le reprendre explicitement ; il motive aussi les étudiants pour la suite.

Toutes ces méthodes utilisent pleinement la force d'un groupe-classe, qui est justement la complémentarité entre les étudiants et leur possible collaboration. Par ailleurs, dans le cas de groupes-classes de petite taille (jusqu'à une trentaine d'étudiants), il est bien de grouper les étudiants en équipes de quatre, et de tirer bénéfice de la disponibilité de l'enseignant pour lui permettre des interventions personnalisées à la demande des équipes. Dans ce cas, il est possible de reporter les séances de questions collectives ainsi que les cours de synthèse et de structuration à des séances spécifiques (éventuellement avec regroupement de différents groupes-classes en un grand groupe). Pour des séances d'exercices, en groupes-classes de petite taille, la stratégie de travail en équipes de quatre, avec travail personnel en amont et aide de l'enseignant à la demande des équipes, est aussi particulièrement efficace.

Des étudiants acteurs de leur formation

La collaboration entre étudiants, pendant les séances et sous la direction de l'enseignant, est extrêmement efficace, et nombreuses sont les stratégies qui permettent de la mettre en œuvre. Il faut conserver beaucoup de souplesse de mise en œuvre pour s'adapter aux circonstances et aux difficultés que peuvent rencontrer les étudiants. C'est pourquoi nous n'avons pas voulu donner des règles trop strictes quant à leur réalisation.

Ces différentes méthodes (et toutes les variantes possibles existant) visent à rendre les étudiants acteurs de leur formation en les impliquant directement dans les enseignements

qu'ils reçoivent. Ils se retrouvent au cœur du dispositif pédagogique et s'en sentent valorisés. Ces méthodes ne changent pas radicalement la quantité des connaissances acquises. Par contre, toutes les études montrent que les connaissances et compétences acquises par ces méthodes sont beaucoup plus approfondies et pérennes. En général, elles ne nécessitent pas beaucoup plus de temps car elles incitent les étudiants à travailler régulièrement, ce qui permet de « gagner du temps », puisque l'étude d'un chapitre ne nécessite pas la reprise d'éléments des chapitres précédents, tout en opérant un approfondissement des notions et compétences précédemment étudiées. Par ailleurs, toutes ces méthodes développent efficacement les « soft skills » des étudiants (travail en groupe, écoute, argumentation...).

Cet article fait suite à la conférence donnée lors des Journées de l'Innovation et de la Recherche pour l'Enseignement de la Chimie (JIREC) 2018 ont eu lieu du 20 au 23 mars 2018 à Roz Armor, Erquy (22). Ces Journées sont organisées par la division Enseignement-Formation de la Société Chimique de France et par un établissement d'enseignement supérieur (www.societechimiquedefrance.fr/Ressources-JIREC.html#ArchiveJIREC2018).

Notes et références

- (1) Le processus de Bologne est un processus de rapprochement des systèmes d'études supérieures européens amorcé en 1998 et qui a conduit à la création en 2010 de l'espace européen de l'enseignement supérieur ; www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid124889/le-processus-de-bologne-questions-reponses.html
- (2) Par exemple : [lquiz.univ-toulouse.fr, https://moodle.org/plugins/mod_evoting](https://moodle.org/plugins/mod_evoting) ou autre.
- (3) Voir « boitiers de vote » dans votre moteur de recherche préféré.
- (4) <http://questions.elastic.com>
- [1] Raucant B. et al., *Guide pratique pour une pédagogie active : les APP, Apprentissages par Problèmes et par Projets*, INSA Toulouse, 2015, p. 14.
- [2] Raucant B., Vander Borcht C., *Être enseignant : Magister ? Metteur en scène ?*, de Boeck, 2006.
- [3] Galand B., Frenay M., *L'approche par problèmes et par projets dans l'enseignement supérieur : impact, enjeux et défis*, Presses Universitaires de Louvain, 2005, p. 173-183.
- [4] Dochy F., Segers M., Van Den Bossche P., Gijbels D., Effects of problem-based learning: a meta-analysis, *Learning and Instruction*, 2003, p. 533.
- [5] Mazur E., Peer instruction: getting students to think in class, In *The Changing Role of Physics Departments in Modern Universities, Part Two: Sample Classes*, E.F. Redish, J.S. Rigden (eds), American Institute of Physics, Publisher's version abstract, 1997, p. 981-988.
- [6] Mazur E., *Peer instruction : une méthode éprouvée d'enseignement interactif*, Presses polytechniques et universitaires romandes, 2014.
- [7] Voir par exemple Knight J.K., Brame C.J., Peer instruction, CBE Life Sciences Education, 2018, 17(2):fe5, www.researchgate.net/publication/325500158_Peer_Instruction
- [8] Huez J., Parmentier J.F., Poquillon D., Compréhension des trois lois de Newton chez des élèves ingénieurs, 24^e Congrès français de mécanique, Brest, 26-30 août 2019.
- [9] Silvestre F., Vidal P., Broisin J., Reflexive learning, socio-cognitive conflict and peer-assessment to improve the quality of feedbacks in online tests, In 10th European conference on technology enhanced learning (EC-TEL 2015), 15-18 sept. 2015, Tolède, Espagne, https://oatao.univ-toulouse.fr/15337/1/silvestre_15337.pdf

Claude MARANGES*, **Christophe RABUT** et **Christophe ROMANO**, professeurs à l'Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse.

* claudemaranges@insa-toulouse.fr

Un liquide bleu dans un verre à vin ?



Vins bleu azur ou cyan débarquent sur le marché depuis quelques années et font concurrence au rosé. Succès auprès des touristes et des boîtes de nuit comme celle du célèbre Michou à Montmartre.

Les colorants bleus, rares à l'état naturel, ont de tout temps fasciné [1]. Les rois, les guerriers, les égyptiennes, les peintres... et en 2019, cette nouvelle boisson qui s'exporte et se vend cher aux États-Unis, en Asie, à Dubaï, en Europe de l'Est... Bref, aurait-on découvert le nouvel or bleu ?

Est-ce du vin ?

On a l'habitude des vins rouges, blancs et rosés, voire des appellations de vins gris et jaunes, mais les nouveaux venus intriguent le grand public et les journalistes dès 2016 sans qu'une étude scientifique n'ait été menée à l'époque.

Alors que les curieux sont intrigués, les amateurs de bon vin le boudent, et les chimistes eux... l'analysent. Et ce qui devait arriver arriva ; voici la saga de l'été 2019.

Premier hic : en mai 2019, les étudiants de Master du département de chimie de l'Université de Toulouse publient un article scientifique relevant des taux de bleu brillant (E133) de 5 à 9 mg L⁻¹ dans les vins espagnols et français Vindigo et Imajyne, mesurés par spectroscopie d'absorption et identifiés par spectrométrie de masse [2].

Une enquête vise alors le vin corse Imajyne ; le procureur d'Ajaccio affirme que l'« on retrouve le colorant E133. » « En 2017, ajoute-t-il, des achats de E133 ont été réalisés par un ancien associé des producteurs de ce vin bleu. » Bizarre ces achats de colorants alimentaires bleus, non ? Avertis par les autorités, les producteurs d'Imajyne ont tenté de changer l'appellation de leur produit en « cocktail aromatisé ». Mais là encore, la dénomination est trompeuse : « Pour qu'il s'agisse d'un cocktail, il faut que la boisson soit aromatisée. Or, la nouvelle version d'Imajyne ne contient pas d'aromatisant. » En effet, la chimie des arômes est aussi très riche, mais un arôme dans l'industrie agroalimentaire ne peut être qu'une molécule modifiant le goût et/ou l'odeur, pas la couleur...

Rebondissement en juin : les vignerons d'Imajyne opposent dans les journaux une autre étude de la composition de leur vin, sans E133...

Qui a tort, qui a raison ? L'analyse de l'Université de Toulouse ou celle commandée par les vignerons à la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) ? [3].

Deuxième hic : l'explication se trouve dans un autre article daté d'août 2019 ; après vérification des journalistes, une ligne avait été masquée sur le rapport d'analyses qui leur était parvenu... et elle figure bien sur le document original. Entre les lignes « Rouge allura » (E129) et « Indigotine » (E132), on aurait dû lire : « Bleu patenté » (E131) : 2,6 mg/L. À la place, on distingue nettement une ligne blanche...

Les vignerons se défendent en prétendant que leur nouvelle version ne contient que du sel. Chimiquement, ce n'est pas faux : le E131 est commercialisé sous forme de sel de sodium, de calcium ou de potassium, tout comme le E133 commercialisé sous forme de sel disodique.

Par contre, ce colorant E131 que l'on retrouve souvent dans les bonbons même s'il tend actuellement à être remplacé par la spiruline (bleu naturel extractible à partir d'algues), est interdit aux États-Unis, donc plus difficile à exporter que le vin « coloré » au E133...

Le verdict est donc...

...que ce verre ne contient que du vin blanc et le colorant habituellement utilisé dans les sirops colorés ! Les consommateurs sont floués et les chimistes sont déçus...

Il semblerait que les vins bleus type bleu curaçao aient bien été colorés par du colorant alimentaire E133 ou E132 (en Espagne), ou encore du E131 pour détourner l'attention

des enquêteurs. Ce vin coloré ne peut pas être considéré comme étant du vin au vu de la législation actuelle, ce qui a conduit la plupart des fabricants à modifier leurs étiquettes. Pour l'Organisation internationale de la vigne et du vin (OIV), sont uniquement définis – donc autorisés par les États adhérents – certains additifs et auxiliaires technologiques pour des usages bien précis. Le code international stipule que toute boisson contenant un autre colorant que du caramel ou les colorants rouge et jaune (qui sont autorisés pour les « vins aromatisés », mais pas pour le vin) ne peut être vendue en tant que vin, mais seulement en tant que « boisson à base de vin » ou « boisson à base de produit vitivinicole » [4].

Verra-t-on un jour du vin bleu « naturel » ?

Il est surprenant que ces vins bleus aient réussi à s'engouffrer ainsi sur le marché et à duper des milliers de consommateurs. Mais le rêve faisant partie des vacances, le consommateur s'est laissé facilement charmer.

Il ne faut jamais dire jamais... plus d'un scientifique se serait contredit. Si on exclut que la législation du vin devienne plus souple, les découvertes avancent. En témoignent deux articles scientifiques de 2009 et 2010 au sujet des colorants bleus naturels des végétaux ou issus du raisin puis transformés dans le processus de vieillissement du Porto [5]. L'espoir subsiste donc !

[1] Delamare F., *Bleus en poudres. De l'art à l'industrie, 5 000 ans d'innovations*, Presses de l'École des mines de Paris, **2007**.

[2] Galaup C. *et al.*, Blue wine, a color obtained with synthetic blue dye addition: two case studies, *Eur. Food Res. Technol.*, **2019**, 245, p. 1777.

[3] Un vin bleu qui fait débat, *European Scientist*, 09/08/2018, www.europeanscientist.com/fr/agriculture-fr/un-vin-bleu-qui-fait-debat/; Sermondadaz S., Vin « naturellement » bleu venu d'Espagne: un problème de chimie... et d'oenologie, *Sciences et Avenir*, 16/08/2018, www.sciencesetavenir.fr/fondamental/vin-naturellement-bleu-venu-d-espagne-un-probleme-de-chimie-et-d-oenologie_126467; « Vin bleu » corse: enquête ouverte pour « pratiques commerciales douteuses », AFP, 31/07/2019.

[4] Ribereau-Gayon P., *Traité d'oenologie* (tomes 1 et 2), Dunod, **2017**; Fei He, Anthocyanins and their variation in red wines. I. Monomeric anthocyanins and their color expression, *Molecules*, **2012**, 17, p. 1571; Boulton R., The copigmentation of anthocyanins and its role in the color of red wine: a critical review, *Am. J. Enology & Viticulture*, **2001**, 52, p. 67.

[5] Mateus N. *et al.*, New family of bluish pyranoanthocyanins, *J. Biomed. Biotechnol.*, **2004**, 5, p. 299; Yoshida K., Mori M., Kondo T., Blue flower color development by anthocyanins: from chemical structure to cell physiology, *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, 26, p. 884; Oliveira J. *et al.*, Pyranoanthocyanin dimers: a new family of turquoise blue anthocyanin-derived pigments found in Port wine, *J. Agric. Food Chem.*, **2010**, 58, p. 5154.

Christine SIMON,

Professeure de physique-chimie au lycée Camille Claudel, Blois.

*prof.simon@free.fr

L'Union des professeurs de physique et de chimie

Une association d'enseignants au service des enseignants

Tous les Bup de 1907 à ce jour
en téléchargement gratuit pour toute adhésion et abonnement

Publication numérique mensuelle
avec impression papier trimestrielle

Consultation du Bup en ligne
par articles et par numéro avec BupDoc

- ◆ Pour tous : 1907 → 2014
- ◆ Pour les abonnés : 2015 → 2019

Un congrès organisé chaque année
par une académie différente

Le site : <http://www.udppc.asso.fr>

<p>Espace Labo</p> <p>Textes statutaires et documents Gestion du laboratoire...</p>	<p>Espace Collège</p> <p>Programmes Liens intéressants</p>	<p>Espace Lycée</p> <p>Enquêtes Programmes...</p>	<p>Documents thématiques</p> <p>Autour de la classification périodique Métrologie...</p>
--	---	--	---

Siège social et courrier : 42 rue Saint-Jacques - 75005 PARIS
Tél. : 01 40 46 83 80 - Fax : 01 46 34 76 61 - secretariat.national@udppc.asso.fr

Les talents 2020 du CNRS

Chaque année, le CNRS récompense celles et ceux qui ont le plus contribué à son rayonnement et à l'avancée de la recherche. Voici les talents de chimie distingués en 2020 :

Médaille d'argent

La Médaille d'argent distingue un chercheur pour l'originalité, la qualité et l'importance de ses travaux, reconnus sur le plan national et international.



• David Farrusseng

Après sa thèse effectuée à l'Institut Européen des Membranes de Montpellier, suivie d'un postdoctorat au Max-Planck-Institut für Kohlenforschung (Allemagne), David Farrusseng a rejoint l'Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon (IRCELYON, CNRS/Université Claude Bernard). Habilité à diriger des recherches en 2007, il est nommé directeur de recherche en 2014 et dès 2015, il anime l'équipe « Ingénierie » au sein de laquelle il développe ses recherches. Il dirige depuis 2019 le Laboratoire International Associé « Small Molecule Lab » qui regroupe un laboratoire de l'Université de Kyoto et Air Liquide.

David Farrusseng est un spécialiste internationalement reconnu de la synthèse et du développement de nouveaux solides – MOF (« metal-organic frameworks ») et zéolithes en particulier – pour de nombreuses applications, notamment la synthèse sélective de molécules à haute valeur ajoutée, la conversion des alcanes légers et la capture du CO₂. Il a aussi été précurseur dans le développement de méthodes « haut débit », en particulier pour le développement de descripteurs de solides pour la catalyse hétérogène et l'adsorption.

Plus récemment, il a effectué une percée dans le domaine de la synthèse de zéolithes creuses d'intérêt et s'est affirmé comme pionnier pour leur exploitation dans le domaine de la catalyse métallique à hautes performances.

Ses travaux ont été récompensés notamment par le prix Jeune chercheur de la division Catalyse de la SCF en 2008 et le prix de l'Association Internationale de Catalyse (IACS Award) en 2016. David Farrusseng a établi de longue date des liens avec l'industrie, notamment via de nombreuses conventions de recherches (IFPEN, CEA-DAM, CNES, Saint-Gobain, ENGIE, EDF). Outre sa production scientifique importante (170 articles dans des journaux à comité de lecture), il est co-inventeur de 26 brevets et consultant pour la startup MOFapps qui développe des applications pour les MOF, comme la purification des gaz, la capture des composés organiques volatils (COV) et la valorisation de chaleurs fatales (chaleurs de récupération).



• María Vanessa Fierro Pastor

Après sa thèse à l'Institut de Carbochimie à Saragosse (Espagne), suivie de postdoctorats en Espagne et en France à l'IFP Solaize et à l'Institut de Recherches sur la Catalyse à Villeurbanne, María Vanessa Fierro Pastor est

recrutée en tant que chercheuse financée par le programme « Ramon y Cajal » à l'Université Rovira i Virgili de Tarragone (Espagne). Elle rejoint ensuite le CNRS en 2006 en intégrant le Laboratoire de Chimie du Solide Minéral, devenu l'Institut Jean Lamour en 2009, où elle est directrice de recherche depuis 2014.

Ses travaux s'articulent autour des matériaux biosourcés pour l'énergie et l'environnement, avec la préparation et l'étude des propriétés de nouveaux solides poreux multifonctionnels d'origine naturelle pour des applications énergétiques et environnementales, sous forme organique, carbonée ou céramique. Elle développe des mousses à base de tanins, des précurseurs de mousses céramiques, des gels de tanins ou de carbones à partir de résines phénoliques, et s'intéresse aussi à la valorisation de la lignine et de la biomasse (déchets agricoles et industriels) pour des applications dans le stockage de l'énergie, de l'hydrogène dans les carbones nanoporeux, la catalyse, l'isolation thermique dans le bâtiment. Elle développe également une activité de modélisation des propriétés liées à la porosité.

Auteure de 250 publications (plus de 8 200 citations) et sept brevets, María Vanessa Fierro Pastor a obtenu notamment le Grand Prix des Techniques innovantes pour l'environnement de l'Ademe (2012), le German High Tech Champions Award, Catégorie « Green Buildings », de l'Institut Fraunhofer (2012), le Micromeritics Grant par la société américaine du même nom (2017), et le Charles E. Pettinos Award, décerné tous les trois ans par l'American Carbon Society (2019).

Au sein du département Nanomatériaux, Électronique et Vivant (N2EV) de l'Institut Jean Lamour, elle assume aujourd'hui la direction de l'équipe « Matériaux biosourcés » à Épinal.



• Philippe Poulin

Après une thèse au Centre de recherche Paul Pascal (CRPP, CNRS/Université de Bordeaux) et un postdoctorat à l'Université de Pennsylvanie, Philippe Poulin a commencé sa carrière au CRPP sur des thématiques de matière molle, qu'il a fait évoluer vers des sujets liés aux matériaux fonctionnels, en particulier à base de nanotubes de carbone et de graphène. Directeur de recherche, responsable du Laboratoire commun de recherche CRPP-Arkema de 2005 à 2010, il est également directeur adjoint du GDR Polynano.

Philippe Poulin développe ses sujets de recherche vers la conception de matériaux en gardant une approche fondamentale. Il a été pionnier dans l'étude du comportement d'émulsions de cristaux liquides, avec la découverte de nouvelles structures colloïdales et de nouveaux mécanismes de stabilisation d'émulsions. Après ses travaux sur les cristaux liquides, il s'est intéressé aux nanotubes de carbone. Il a proposé le premier procédé pour assembler les nanotubes sous forme de fibres en mêlant de manière originale des concepts d'hydrodynamique et de comportement de phase, permettant ainsi la conception de matériaux à haute résistance mécanique. Les concepts introduits par Philippe Poulin ont été repris par de nombreuses équipes dans le monde. Son procédé

Covid-19, la chimie solidaire

En cette période de crise sanitaire liée au Covid-19, la Société Chimique de France a mis en place une veille pour vous tenir informé-es sur des actions du monde de la chimie et de la recherche en général. Cette liste (développée en quatre thèmes : édition scientifique, industrie, recherche, ressources documentaires) est loin d'être exhaustive car ces actions sont nombreuses, et de nouvelles sont mises en ligne très régulièrement : à suivre en Une du site*.

Vous y trouverez par exemple le lien sur une collection d'articles mis en accès libre par ACS Publications⁽¹⁾ (*ACS Infectious Diseases*, *ACS Chemical Biology*, *Journal of Medicinal Chemistry*, *Biochemistry*, *Chemical Reviews* et *ACS Applied Materials & Interfaces*). Ces articles présentent un aperçu des contributions importantes de la chimie dans la recherche menée sur les coronavirus : de la structure virale à la pathogenèse, l'isolement des vaccins et les thérapies, et le développement de matériaux et techniques utilisés par les chercheurs, les virologues et les cliniciens.

* www.societechimiquedefrance.fr

(1) https://pubs.acs.org/page/vi/chemistry_coronavirus_research?ref=pubs_content_marketing

de filage a été transféré à une échelle pilote. Outre des records d'absorption d'énergie mécanique, il permet de réaliser des textiles conducteurs ou des microélectrodes performantes pour les applications de biocapteurs ou de biopiles.

De la même manière, la découverte d'une mémoire de température dans les polymères à mémoire de forme est issue d'une réflexion scientifique sur la capacité des matériaux polymères à stocker de l'énergie de déformation aux alentours de la transition vitreuse. Ses travaux sur les suspensions de nanotubes de carbone et de graphène ont permis de valider plusieurs prédictions théoriques concernant les phénomènes de percolation. Ces validations sont mises à profit pour réaliser des capteurs de pression à haute sensibilité et de nouveaux systèmes de conversion et récupération d'énergie.

Plus récemment, la compréhension des mécanismes de mémoire de forme dans des nanocomposites torsadés a permis la conception de nanomoteurs et de dispositifs de conversion d'énergie remarquables.

Ses travaux lui ont valu l'attribution de la Médaille de bronze du CNRS (2002), le prix Jeune chercheur de la division Chimie physique de la Société Chimique de France (2003), le Prix *La Recherche* (2004), la Médaille Vermeil de la Société d'Encouragement au Progrès (2007), ainsi qu'une grande réputation internationale (plus de 150 publications dans des revues internationales et plus de 14 000 citations).

À ce volet d'excellence scientifique s'ajoute un souci de valorisation et de transfert de ses connaissances vers le milieu industriel, concrétisé par de nombreux brevets (18 dont 12 actifs).

Médaille de bronze

La Médaille de bronze récompense le premier travail d'un chercheur ou enseignant-chercheur prometteur dans son domaine.



• Julien Gigault

Julien Gigault a rapidement développé des compétences dans un domaine en pleine émergence : les nanoplastiques dans l'environnement. Grâce à de nombreux séjours à l'étranger et dans plusieurs unités en France (Rennes, Bordeaux et Pau), il a acquis une solide formation en chimie analytique, environnementale et marine. Il a notamment participé, lors de son doctorat à l'IPREM Pau (UPPA), au développement des savoirs dans la mesure et la caractérisation des nanoparticules, puis effectué plusieurs

stages aux États-Unis comme jeune chercheur à l'Université d'Utah et postdoctorant au NIST (National Institute of Standards and Technology) à Gaithersburg (MD, E.-U.), où il fera les premières déconvolutions de la détection des nanoparticules dans l'environnement. Il obtient une jeune chaire d'excellence à l'Université de Bordeaux dans l'UMR EPOC (Environnements et Paléoenvironnements Océaniques et Continentaux) avant de rentrer au CNRS en qualité de chargé de recherche en 2014. Après un parcours international et ayant visité plusieurs institutions majeures, son projet prend finalement toute sa dimension à l'Université de Rennes 1 comme chimiste dans une unité de géosciences (Géosciences Rennes). Cette intense activité s'accompagne d'une excellente production scientifique, initialement focalisée sur les stratégies de détection des nanoparticules, puis passant rapidement aux nanoplastiques dans l'environnement et l'océan avec des articles très bien cités dans l'audience internationale. Il a déjà une licence de savoir-faire, deux brevets en cours de validation, et une carrière internationale bien assise avec les États-Unis, où il a effectué de longs séjours, et plus récemment avec la Norvège dans le cadre d'un programme d'échange – il a d'ailleurs reçu le prix « Emerging leaders » en 2018 à Tromsø.



• Marie Le Merrer

Marie Le Merrer est une physicienne de la matière molle. Après sa thèse en hydrodynamique interfaciale, elle a effectué un postdoctorat sur la dynamique de bulles dans les mousses humides, proches du point de blocage (« jamming »). Recrutée chargée de recherche à l'Institut Lumière Matière (Lyon) en 2013, elle développe une activité centrée sur la compréhension des propriétés mécaniques de systèmes mous à partir de la description de leur structure et dynamique microscopiques. Pour ce faire, elle s'intéresse à un ensemble varié de systèmes (mousses, gels, suspensions colloïdales...) qu'elle sonde à l'aide de différentes méthodes expérimentales (rhéomètre, diffusion multiple de la lumière, microfluidique par exemple) et numériques (en collaboration avec le Laboratoire de Mécanique des Fluides et d'Acoustique de Lyon).

Pour comprendre comment une mousse s'écoule et faire le lien avec les propriétés physico-chimiques des agents tensioactifs moussants, les simulations de cisaillement d'amas de bulles lui ont permis d'obtenir la répartition des tensioactifs à l'interface et en volume pour identifier les mécanismes de dissipation correspondants. Du point de vue expérimental, elle étudie la rupture de films de savon, événement élémentaire de

l'effondrement d'une mousse, en particulier lorsque les parois présentent une forte réponse élastique.

Au-delà des mousses, elle développe par ailleurs un axe de recherche centré sur la réponse mécanique des fluides à seuil, comme les suspensions de carbopol (microgels de polymères) ou les pâtes colloïdales, sujet d'expertise de son équipe d'accueil. Son originalité est de prendre en compte le rôle des interfaces dans les déformations de fluides non newtoniens, qu'il s'agisse de parois solides, où elle étudie le phénomène de glissement, ou fluides, lorsque le fluide à seuil forme un pont capillaire ou un film de savon.

Ses projets actuels se concentrent d'ailleurs sur le moussage de fluides à seuil réactifs, comme un ciment ou un plâtre frais, et leur solidification, en lien avec l'élaboration de matériaux minéraux poreux et isolants.



• Julien Marcoux

Après une thèse en biologie structurale visant à étudier les changements conformationnels de protéines par échange hydrogène-deutérium (H/D) couplé à la spectrométrie de masse (MS), effectuée à l'Institut de Biologie Structurale (Grenoble), un postdoctorat à l'Université d'Oxford (R.-U.) sur l'étude de complexes solubles et membranaires par MS native et mobilité ionique, et un second au LSMBO (Strasbourg) sur la caractérisation d'anticorps monoclonaux par MS native, Julien Marcoux est recruté comme chargé de recherche à l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS, Toulouse), au sein de l'équipe « Protéomique et spectrométrie de masse des biomolécules ».

Ses travaux concernent le développement d'une nouvelle thématique en lien avec les études des systèmes non covalents (protéine/ligand, protéine/protéine) par MS structurale, notamment appliquée au protéasome. Cette nouvelle thématique à Toulouse vient renforcer le paysage scientifique français dans ce domaine de pointe en chimie et biologie structurale, en synergie avec l'équipe de spectrométrie de masse à l'Institut pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC) de Strasbourg.

Le projet ProteasoRegMS (ANR JCJC 2019-2022) vise à utiliser ces méthodes de MS structurale pour mieux comprendre l'interaction complexe entre les différentes voies de régulation du protéasome humain dans le contexte de l'inflammation (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et cancer colorectal). Une question à aborder en particulier est de comprendre comment l'insertion de différentes sous-unités catalytiques peut favoriser l'interaction avec différents régulateurs en utilisant les méthodes d'échange H/D couplé à la MS. Plus de 3 000 molécules seront également criblées pour chercher de nouveaux inhibiteurs spécifiques de la régulation du protéasome.

Depuis son recrutement, les résultats acquis en collaboration avec plusieurs équipes du laboratoire ont contribué à l'étude du rôle de modifications post-traductionnelles de plusieurs protéines mycobactériennes ainsi qu'à la caractérisation fine d'un complexe toxine-antitoxine, grâce à la combinaison d'approches innovantes de RMN et de spectrométrie de masse.

Ces travaux reconnus à l'international ont donné lieu à plusieurs conférences et à des publications dans des journaux à forte visibilité.



• Nathanaelle Schneider

Après un doctorat en chimie organométallique sur la catalyse asymétrique par des complexes de type carbènes N-hétérocycliques (Universités de Heidelberg et de Strasbourg), un court séjour au Japon au sein de l'Institut

AIST (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology) où elle a travaillé sur la synthèse et la caractérisation de systèmes moléculaires auto-assemblés sur les surfaces, Nathanaelle Schneider a été recrutée pour 18 mois en tant que chercheuse par Air Liquide au Japon. Après un postdoctorat à l'Institut de Recherche et Développement sur l'Énergie Photovoltaïque (IRDEP) sur les nouveaux matériaux pour les cellules photovoltaïques CIGS, elle intègre le CNRS en 2013 en tant que chargée de recherche à l'IRDEP, devenu depuis 2018 l'Institut Photovoltaïque d'Ile-de-France (IPVF), où elle travaille sur la synthèse de nouveaux matériaux par ALD (« atomic layer deposition ») pour des applications photovoltaïques.

Ses contributions dans le domaine du photovoltaïque sont remarquables et spécifiques, avec à son actif la synthèse de plusieurs nouveaux matériaux ALD pour le photovoltaïque (type oxydes, sulfures, composés binaires ou ternaires), et notamment du premier absorbeur en couches minces déposé par ALD à basse température. Ses travaux dans le domaine de la simulation numérique sont également remarquables et elle est à l'origine de la première étude à grande échelle par DFT permettant de décrire la chimie de surface lors de la croissance par ALD d'un matériau sulfure.

Utilisant notamment les apports de la chimie de coordination, ses recherches ont donné lieu à de nouvelles approches méthodologiques pour la préparation de matériaux par ALD pour des applications photovoltaïques, la compréhension des mécanismes de croissance impliqués, ainsi que la caractérisation de ces couches par des techniques d'analyse de surface (QCM, QMS, XPS).

Cette spécialiste au niveau national dans le domaine de l'ALD (29 articles, deux chapitres d'ouvrage, quatre brevets), à l'origine de nouvelles collaborations nationales et internationales, a obtenu une ANR JCJC et la co-direction du GDR RAFALD (Réseau des Acteurs Français de l'ALD).

Elle contribue aussi aux enseignements dans les domaines de la science des matériaux et de la conversion photovoltaïque ainsi qu'à la vulgarisation scientifique.



• Damien Voiry

Après une thèse au Centre de Recherche Paul Pascal (CRPP, Bordeaux) sur les nanotubes de carbone et un postdoctorat (2011-2016) à la Rutgers University (NJ, E.-U.) sur les sulfures bidimensionnels, Damien Voiry a été

recruté comme chargé de recherche à l'Institut Européen des Membranes (IEM, Montpellier).

Ses travaux actuels concernent la synthèse de matériaux 2D pour la photosynthèse artificielle et la réduction du CO₂. Parmi les faits les plus marquants de ses recherches, on peut citer la synthèse de feuillets bidimensionnels de MoS₂, leur dépôt en couches minces et la découverte de propriétés exceptionnelles en électrocatalyse et photoluminescence. L'impact de ces découvertes sur la communauté internationale est de tout premier plan puisqu'elles ont déjà donné lieu à

Des procédés plus verts pour le recyclage des métaux



Banc instrumenté de microfluidique, actuellement opérationnel à Singapour au laboratoire CEA/NTU SCARCE, permettant de réduire à 1 mL une expérience d'extraction sélective de métaux. © CEA/ICSM.

Des chimistes du CEA, du CNRS, de l'ENSCM et de l'Université de Montpellier, travaillant à l'Institut de chimie séparative de Marcoule (ICSM), en collaboration franco-allemande avec le Max Planck Institute of Colloids and Interfaces (Potsdam) et l'Université de Ratisbonne (Allemagne), sont parvenus à comprendre le comportement de molécules extractantes utilisées dans le cadre du recyclage des métaux et de la décontamination des solvants (récupération de molécules à valoriser ou à dépolluer), mais aussi de l'extraction des plantes ou la formulation de biodiesel. Cette découverte répond à un mystère irrésolu depuis les années 1960 : des agrégats moléculaires aussi furtifs que polymorphes sont responsables de l'efficacité de l'extraction des molécules d'intérêt. La compréhension de ces mécanismes devrait permettre d'optimiser les procédés en exploitant au mieux les synergies de ces extractants détergents, amenant vers des extractions plus efficaces et écologiquement acceptables. L'intérêt industriel de cette approche a d'ores et déjà été souligné dans trois publications, dont la revue *ACS Nano* [1], et un dépôt d'une demande de brevet [2] groupés entre décembre 2019 et février 2020.

Cette nouvelle approche, que les chercheurs ont baptisée la « ienaique »⁽¹⁾, ouvre un œil nouveau sur les interactions physico-chimiques au-delà du premier voisin en solution. Pour cela, des expériences et mesures dix fois plus précises que toutes celles publiées jusqu'ici ont été réalisées avec le banc instrumenté monté à Marcoule et déployé dans le laboratoire SCARCE à Singapour, quantifiant rigoureusement pour la première fois l'efficacité des molécules extractantes et de leur synergie.

Parallèlement, le CEA, en partenariat avec le CNRS et les Universités de Ratisbonne et de Montpellier, a breveté cette nouvelle méthodologie, couvrant l'association d'extractants classiques mélangés à des molécules non extractantes de la classe des hydrotropes, famille chimique jusque-là non utilisée pour le recyclage, mais qui présente un phénomène de synergie nouveau.

Une autre publication vient confirmer l'intérêt industriel de l'approche ienaique [3], en l'appliquant comme modèle prédictif de la viscosité des fluides utilisés en hydrométallurgie nucléaire, qui était un verrou important limitant l'intensification des procédés, mais aussi de la turbidité des dégraissants détergents.

• Source : CEA, 25/02/2020. Pour en savoir plus : <http://www.cea.fr/presse/Pages/actualites-communiques/sante-sciences-du-vivant/chimie-s%3%A9parative-bient%3%B4t-des-proc%3%A9d%3%A9s-plus-verts-pour-le-recyclage-des-m%3%A9taux.aspx>

[1] Špadina M., Bohinc K., Zemb T., Dufreche J.-F., Synergistic solvent extraction is driven by entropy, *ACS Nano*, 2019, 13(12), p. 13745, doi: 10.1021/acsnano.9b07605.

[2] Brevet n° EP20305039, déposé le 17/01/2020 par le CEA, le CNRS et Universität Regensburg.

(1) La ienaique, du grec « ienai », « aller, qui se déplace », et qui a donné le mot « ion », est la sous-discipline des nanosciences qui traite de l'échange d'espèces entre fluides sous l'influence des forces colloïdales et sans champ extérieur.

49 publications, dont quinze sont toujours placées dans les 1 % les plus citées de leur discipline (plus de 10 000 citations). L'expérience acquise pendant son postdoctorat a été mise au service de projets propres et novateurs au sein de son laboratoire d'affectation, comme le démontre la récente publication dans *Nature Materials* des recherches du groupe sur des membranes de MoS₂. Il est aussi coauteur de quatre brevets, dont un est licencié.

Récemment, une revue sur les bonnes pratiques pour aboutir à des résultats fiables en électrocatalyse confirme l'attrait de ce jeune chercheur pour les défis expérimentaux complexes comme l'établissement d'un contact électrique contrôlé sur des monofeuillets non métalliques. Sa dynamique a été reconnue en 2018 par l'ERC qui lui a accordé une « starting grant » sur la photosynthèse artificielle basée sur des hétérostructures dites de van der Waals alliant des nanofeuillets inorganiques et des molécules organiques. Il est également porteur de deux projets PEPS (2017, 2018) et d'un projet de l'US Army (2017).



• Joanna Wencel-Delord

Après une thèse à l'Université de Rennes 1 et un stage postdoctoral à l'Université de Münster (Allemagne), un poste d'ATER à l'École Européenne de Chimie, Matériaux et Polymères (ECPM, Université de Strasbourg),

Joanna Wencel-Delord est recrutée au CNRS en 2013 en tant que chargée de recherche au Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications (Université de Strasbourg), dans l'équipe SynCat (Synthèse et Catalyse Asymétrique).

Ses travaux concernent notamment l'activation stéréosélective de liaisons C-H – une thématique de recherche en plein essor – catalysée par des métaux de transition, en s'intéressant en particulier à des réactions atropo-stéréosélectives permettant de construire des biaryles à chiralité axiale et à la fonctionnalisation directe asymétrique des alcanes.

Ses activités se sont axées en particulier sur l'utilisation du motif sulfoxyde en tant que groupement directeur et auxiliaire chiral, donnant ainsi accès à des transformations diastéréosélectives. Plus récemment, de nouveaux ligands comportant un motif sulfoxyde énantiopur ont également été développés.

Par ailleurs, elle a également démontré sa capacité à travailler sur de nouveaux thèmes de recherche dans le domaine de la méthodologie en synthèse organique. Ainsi, des projets portant sur la fonctionnalisation d'hétérocycles par photocatalyse, la synthèse de composés à chiralité axiale C-N et la préparation de composés P-chirogéniques ont été développés.

Les travaux qu'elle a développés sont innovants comme en attestent ses publications (46 publications et plus de 6 400 citations) et elle a acquis rapidement une visibilité nationale et internationale de tout premier plan dans le domaine très compétitif de l'activation de liaisons C-H et la synthèse de briques moléculaires complexes.

Les nouveaux composés triaryliques obtenus sont des plate-formes inédites pour préparer les ligands chiraux inédits, dont l'application en catalyse asymétrique est actuellement étudiée, notamment grâce au financement CNRS Prématuration. De plus, le nouveau projet collaboratif H2020-MSC-ITN financé par la Commission européenne, dont elle est porteuse, permettra de construire un consortium de neuf groupes académiques et six entreprises autour de la thématique de l'activation de liaisons C-H et ses applications industrielles.

[3] Pleines M., Hahn M., Duhamet J., Zemb T., A minimal predictive model for better formulations of solvent phases with low viscosity, *EPJ Nuclear Sci. Technol.*, 2020, 6, art. 3, doi: 10.1051/epjn/2019055.

TWB poursuit son développement

Créée en 2011, l'unité mixte de service TWB recevait un premier financement via l'ANR au titre de l'appel à projets du Programme d'Investissement d'Avenir « Santé et biotechnologies - Démonstrateurs préindustriels » lancé par l'État. Grâce à ce financement (20 M€ dont 10 M€ de fonctionnement pour la période 2011-2019), la structure a démarré son activité en 2012 avec une trentaine de partenaires publics et privés (dont INRAE, INSA et CNRS). TWB compte aujourd'hui plus de cinquante membres, parmi lesquels des grands groupes industriels (Adisseo, Braskem, L'Oréal, Michelin, Roquette, Servier, Solvay, Total), des investisseurs (Sofinnova Partners, BPI France...), des startups, des pôles de compétitivité, des structures de transfert technologique et de valorisation et des collectivités territoriales. L'objectif partagé de cet écosystème original est d'accélérer le développement des biotechnologies industrielles afin de répondre aux principaux enjeux sociétaux, dont la lutte contre le réchauffement climatique.

Depuis sa création, TWB a contribué au lancement de 150 projets collaboratifs de R & D (35 M€ de contrats industriels), a généré 250 emplois directs et indirects, et a contribué à la levée de plus de 100 M€ par les startups qui ont été accompagnées.

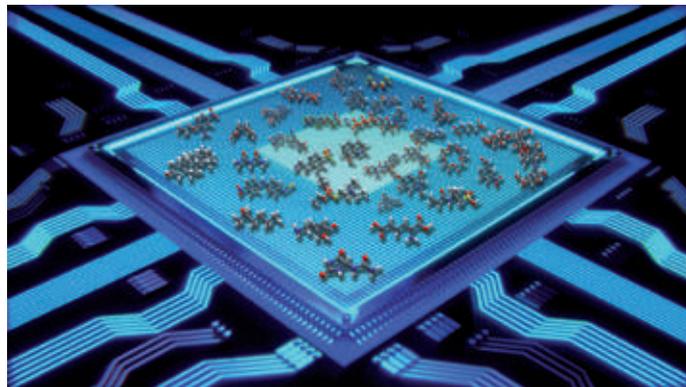
Pour poursuivre ses actions et devenir le leader européen des biotechnologies industrielles, TWB reçoit une dotation de sept millions d'euros de l'État. Ses objectifs pour les cinq ans à venir sont : d'accroître la création de valeur via l'utilisation des biotechnologies industrielles ; de fidéliser et développer son réseau de partenaires, notamment à l'international ; de proposer une offre technologique de pointe intégrée sur un continuum de recherche dans une vision européenne d'infrastructure distribuée (projet IBISBA) ; d'explorer des marchés actuellement à fort enjeu pour lesquels les biotechnologies industrielles peuvent apporter des solutions compétitives et responsables (agriculture, santé, alimentation) ; et enfin de former la prochaine génération d'ingénieurs en biotechnologies grâce à son pôle « TWB Education ».

• Source : TWB, 25/02/2020.

Industrie

Alysophil annonce la génération d'une bibliothèque d'un million de molécules

Créée en 2018, la startup Alysophil développe un nouveau concept de chimie industrielle basé sur la chimie en flux continu avec une approche frugale. Elle utilise des outils d'intelligence artificielle (IA) pour accélérer le processus de développement, générer de nouvelles solutions et piloter des installations de production. Ses solutions se concentrent sur la chimie à faible impact environnemental, en s'appuyant sur des technologies biomimétiques, permettant une nouvelle stratégie de marché pour concrétiser l'idée jusqu'à la molécule finale*.



La société vient d'annoncer la génération d'une bibliothèque d'un million de molécules jamais synthétisées. Ce projet démontre la possibilité de créer *in silico* des molécules dédiées à un marché à l'aide d'outils d'IA connectés. Au-delà des structures moléculaires, la base de données contient leurs propriétés physiques et chimiques, ainsi que des données du type sociétales, économiques ou liées à la perception humaine telles que l'odeur, la toxicologie, l'application potentielle, le secteur économique ou la synthétisabilité. La base sera régulièrement mise à jour, à chaque amélioration de l'algorithme sous-jacent, ainsi que de la disponibilité des nouvelles données d'entraînement des neurones.

Pour Philippe Robin, président et co-fondateur d'Alysophil, « un jalon important vient d'être franchi ». Ce catalogue va permettre de proposer des solutions originales pour répondre aux besoins de ses partenaires dans les secteurs de la défense et de l'espace, mais aussi des cosmétiques, des arômes et des parfums.

• Source : Alysophil, 03/03/2020.

* voir Robin R., Alysophil : FC^{AI}, la chimie en flux augmentée par l'intelligence artificielle, *L'Act. Chim.*, 2019, 444-445, p. 87.

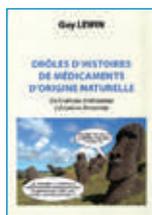
Une usine solaire métropolitaine dans la Vallée de la Chimie

Depuis quatre ans, la Métropole de Lyon impulse et organise un ambitieux projet de transition énergétique dans la Vallée de la Chimie: créer une usine solaire qui produira environ 7500 MWh par an – soit l'équivalent de la consommation annuelle de 1 591 foyers –, et permettra d'éviter le rejet dans l'atmosphère de plus de 709 tonnes de CO₂ chaque année.

Débuté dans le cadre de « l'Appel des 30 ! » en 2016, le projet repose sur l'engagement de six industriels (Arkema, JTEKT, Kem One, VOS Logistics, Total CRES et IFPEN) qui mettent à disposition des surfaces sur les toitures de leurs bâtiments et en ombrières de parking pour permettre le déploiement de 35000 m² de panneaux photovoltaïques d'ici l'été 2020, la création de la société Lyon Rhône Solaire (partenariat public-privé) pour maximiser la production d'énergie, et l'implication des salariés et habitants du territoire par un financement participatif.

Plus de 30000 m² de panneaux photovoltaïques sont déjà installés sur le territoire de Lyon Vallée de la Chimie. De nouveaux projets innovants vont être développés progressivement avec les entreprises, permettant de poursuivre la transformation de la Vallée de la Chimie comme un site producteur majeur d'énergie renouvelable.

• Source : Vallée de la Chimie, 12/03/2020.



Drôles d'histoires de médicaments d'origine naturelle
De A comme Artémisinine à Z comme Ziconotide

G. Lewin
 284 p., 13 €
 Books on Demand, 2019

Drôle de livre qui mélange allègrement brèves de comptoir (pharmaceutiques), conversations imaginaires, anecdotes, filmographie, voire même mots croisés et contenu scientifique plus sérieux à propos de vingt-huit médicaments d'origine naturelle. Au gré des pages, on parcourt ces vingt-huit histoires qui, comme l'indique le sous-titre, vont traiter de médicaments destinés à soigner des pathologies diverses allant du paludisme (artémisinine pour A) à la douleur (ziconotide comme Z), en passant par vingt-six autres composés d'importance thérapeutique certaine comme, entre autres, les insulines, l'ivermectine, le Taxol® et le Taxotère®. Ces histoires sont subdivisées en deux grandes parties, l'une générale qui relate la découverte et le mode d'action, l'autre intitulée « Pour aller plus loin », encore plus scientifique avec formules chimiques à l'appui. Les jeux de mots fleurissent presque à chaque page et le tout est agrémenté soit de caricatures, soit de dessins ou de publicités anciennes.

La dernière histoire se rapporte au tramadol, produit de synthèse préparé dans les années 1960 et dont l'origine naturelle publiée cinquante ans plus tard fait l'objet d'une longue controverse scientifique. Jusqu'à preuve du contraire, il semble bien que sa présence dans la nature ne soit que le résultat d'une pollution résultant de l'usage inconsidéré dont il est l'objet, entre autres comme stupéfiant. L'occasion pour l'auteur de faire un dernier jeu de mot impliquant Pasteur qui, perplexe, se demande à propos de sa ville natale : « Un jour je saurais ce qui se trame à Dôle ! »

On sent tout le plaisir que l'auteur, un spécialiste de pharmacognosie, a eu à

écrire. Si le lecteur n'est pas désorienté de prime abord par la présentation et qu'il sait « trier le bon grain de l'ivraie », une plante considérée comme mauvaise herbe, encore qu'ici il n'y a rien de mauvais mais plutôt de surprenant, il trouvera une mine de renseignements dans cet ouvrage, qu'on ne s'y trompe pas. Une bibliographie sommaire mais essentielle lui permettra de se documenter aisément, s'il est avide de plus de connaissances. En conclusion, je recommande ce livre à tous ceux qui souhaitent enrichir leurs compétences dans le domaine des substances naturelles et qui font encore preuve d'un esprit jeune pour apprendre en s'amusant. Après tout, « *la vie ce n'est pas sérieux* » disait l'auteur de Jean de la Lune, l'écrivain Marcel Achard, avant d'ajouter « *on y entre sans le demander...* » Entrez dans ce livre et, si comme moi vous n'en sortez qu'à la fin, vous serez conquis.

Claude Monneret



La science en France
Dictionnaire biographique des scientifiques français de l'an mille à nos jours

J.-P. Poirier, C. Labrousse
 1504 p., 55 €
 Éditions J.-C. Godefroy, 2017

Par son ambition et son envergure, l'entreprise de cet ouvrage n'a pas d'autre objectif que de nous faire partager une passion, celle de la découverte, car la curiosité qui animait les héros des 3 000 notices présentées ici anime aussi les auteurs de ce dictionnaire. Jean-Pierre Poirier, aujourd'hui disparu, était las de trouver des informations trop éparées sur tel ou tel Français. Avec son collègue Christian Labrousse, il envisagea de les réunir en un seul volume afin d'avoir sous la main, en quelque sorte, tout ce dont ils avaient besoin pour leurs recherches. Le but est atteint et le propos attire, la curiosité excitée faisant le reste. Du mathématicien Nicole Oresme, au XIV^e siècle, au médecin Joseph Guillotin, au XVIII^e siècle, des frères Henry, photographes du ciel au XIX^e siècle, au méde-

cin immunologiste Abel Laurent né en 1965, le champ des découvertes s'étend par biographies successives que seul l'ordre alphabétique permet de croiser. Certains sont illustres, pour d'autres l'histoire les a écartés, au mieux ignorés. Un des intérêts de l'ouvrage réside dans la présentation de nombreux contemporains, ceux qui ont marqué le XX^e siècle et le début de ce XXI^e siècle, dont nous avons entendu parler mais que l'on ne connaît pas vraiment.

Un second intérêt, et non des moindres, porte sur les dizaines de notices sur des femmes de science, de l'Antiquité à nos jours. Bien sûr, elles ne pèsent guère devant le nombre de leurs collègues masculins, mais elles sont présentes de tout temps. De la trop brillante Héloïse pour son époque, à la discrète et efficace Marie Meurdrac, en passant par Émilie du Châtelet et Marie Anne Paulze-Lavoisier dont on redécouvre la part active aux travaux de Lavoisier, à notre contemporaine Emmanuelle Charpentier (CRISP), on mesure tout ce que l'humanité a perdu en muselant les femmes. Depuis qu'elles ont accès aux études les plus élevées, elles sont toute une cohorte maintenant à occuper les premières places. On les trouve donc nombreuses en biologie moléculaire et en physique quantique, moins en physique ou sciences de la Terre ou en technologie. Compte tenu du nombre d'hommes dans les mêmes domaines, nous restons très loin d'une hypothétique parité, même sur les cinquante dernières années. Le nombre de femmes de sciences reste proportionnellement très faible.

Un index général présente les noms en dix-sept classes. La biologie, subdivisée en quatre catégories, est la grande gagnante de ce recueil avec plus d'un tiers des notices (mais J.-P. Poirier était médecin !). La chimie comporte 10 % des notices, dont 1 % de femmes chimistes (!). Une classe est réservée à l'histoire et la philosophie des sciences ainsi qu'à la médiation scientifique, pour une centaine de noms. C'est ici que l'on trouve Héloïse et M.-A. Lavoisier, ou B. Bensaude-Vincent. Mais les femmes répertoriées ici constituent moins de 1 % de cette petite classe.

Si un tel ouvrage ne peut éviter un certain nombre de défauts – certaines informations auraient mérité d'être vérifiées –, il présente cependant un

réel intérêt. Il fait découvrir des auteurs dont les découvertes et innovations sont devenues tellement ordinaires que la question de leur créateur ou créatrice ne se pose même pas.

Cet ouvrage, à laisser sur la table du salon ou sur son bureau, est à mettre dans toutes les mains ; il pourrait jouer un rôle initiateur dans la naissance d'une vocation de scientifique.

Danièle Fauque



Matériaux supraconducteurs Structures et propriétés physico-chimiques

P. Mangin, R. Kahn

232 p., 42 €

EDP Sciences, 2017

Le livre de la collection Grenoble Sciences présente les fondements physiques de ce phénomène, les différents matériaux concernés et leurs différentes applications.

En effet, la physique des supraconducteurs a été une grande aventure de la physique du XX^e siècle, depuis la découverte en 1911 par Kammerlingh Onnes de l'annulation de la résistivité électrique à très basse température dans certains métaux, des propriétés de diamagnétisme parfait caractérisé par l'expulsion du champ magnétique et l'effet de lévitation spectaculaire (effet Meissner-Ochensfeld), des modèles expliquant le comportement magnétique macroscopique, et les premières théories microscopiques expliquant l'origine de ce phénomène comme un couplage entre deux électrons (les paires de Cooper) du modèle de Bardeen-Cooper et Schrieffer. Puis est venue en 1986 la découverte de la supraconductivité au-dessus de la température de liquéfaction de l'azote dans les oxydes à base de cuivre. Ceci a relancé la recherche de nouveaux composés et ouvert la voie à la généralisation de ce phénomène extraordinaire à de nombreux autres systèmes inorganiques ou organiques.

Ce livre a été écrit par des chercheurs physiciens, Philippe Mangin et Rémi Kahn, tous deux spécialistes de la science des supraconducteurs qu'ils ont étudiés dans l'environnement des grands instruments scientifiques. La physique décrite

dans le chapitre d'introduction aux matériaux supraconducteurs est assez ardue, mais elle ne doit pas rebuter le non-spécialiste car elle est adroitement présentée dans un chapitre court et général qui est complété par de nombreuses annexes théoriques complexes mais pas nécessaires dans une première lecture. Ce chapitre initial suffit donc largement pour bien comprendre la progression des découvertes de matériaux supraconducteurs. En effet, ce qui fait la valeur de cet ouvrage, c'est le caractère quasi exhaustif de la présentation des matériaux alliant à la fois un classement par grandes familles mais aussi des considérations historiques. Toutes les familles de matériaux supraconducteurs sont donc analysées, en partant des métaux purs, des alliages métalliques, des fermions lourds, des oxydes, des composés organiques, des phases carbonées, jusqu'aux composés à base de fer découverts au début des années 2000. Chaque famille est décrite en utilisant des tableaux de propriétés et des graphes historiques alliés à des descriptions à la fois simples et rigoureuses de leurs structures cristallines. Les découvertes récentes du début du XXI^e siècle montrent aussi que le sujet des supraconducteurs n'est pas clos, aussi bien du point de vue de la compréhension des mécanismes microscopiques que de la découverte de nouveaux systèmes.

Ce livre est focalisé sur les aspects fondamentaux de la physique des supraconducteurs en faisant une place très importante aux propriétés magnétiques. Il est complété par un deuxième ouvrage des mêmes auteurs, *Supraconducteurs en micro et nanotechnologie – SQUIDS, détecteurs, électronique*, qui permettra au lecteur de bien comprendre l'importance des applications technologiques de ces matériaux et leur mise en œuvre. Par sa richesse de documentation et ses nombreuses références, cet ouvrage reste vraiment une base académique sûre qui donne un panorama complet de l'état de l'art des connaissances en 2020. Il est à la fois concis et dense, ce qui en fera un outil très précieux aussi bien pour l'étudiant physicien ou chimiste qui voudra aborder le sujet que pour l'enseignant ou le scientifique qui cherchera à avoir une vue d'ensemble de ces matériaux passionnants. Clairement, un manuel utile à garder à portée de main.

Jean-Pierre Foulon



Entre reconstruction et mutations, les industries de la chimie entre deux guerres

G. Emptoz, D. Fauque, J. Breysse (eds)

422 p., eBook gratuit

EDP Sciences Proceedings, 2018

L'industrie chimique française a pu bénéficier du procédé Haber-Bosch pour la fabrication de nitrates à partir de l'azote de l'air. Ce procédé, rappelons-le, a contribué à permettre à l'Empire allemand de poursuivre la guerre bien que privé des nitrates du Chili suite au blocus maritime anglais. Le gouvernement français, avec l'accord du Parlement, créa l'ONIA, l'Office national industriel de l'azote, à Toulouse, loin de l'Allemagne. Cette entreprise n'aurait jamais été bénéficiaire. L'industrie chimique française était formée d'un nombre important d'entreprises distinctes, dont l'esprit d'innovation technologique n'était pas encouragé, en particulier par des comptoirs (de l'azote, des textiles artificiels par exemple...).

Le livre rappelle par ailleurs les interventions de représentants de l'État dans les domaines très techniques qu'il aurait été préférable de connaître concrètement par expérience. La France, vainqueur de la guerre de 14-18, ne bénéficia pas autant qu'on pouvait l'espérer des innovations de son envahisseur dans l'important domaine de l'ammoniac – c'est la fertilisation azotée qui permit de faire passer le rendement en blé de vingt à cent quintaux par hectare avec un apport de phosphore et de potassium adéquat –, de l'essence synthétique et du caoutchouc. Le lecteur pourra lire avec intérêt le compte rendu concret du voyage d'une promotion d'une école supérieure de chimie qui comprenait bien sûr la visite des usines et des laboratoires, mais aussi celle du grand établissement commercial qu'était déjà Casinò.

Un ouvrage utile, grâce à un travail considérable, pour mieux connaître les tenants et les aboutissants de la politique industrielle française dans la chimie entre les deux guerres. On peut juste regretter qu'il ne soit pas paru plus tôt, compte tenu des enseignements qu'on aurait pu et qu'on peut y trouver.

Philippe Pichat

Agenda

11-14 mai 2020

SBCN 2020

15th International symposium on bio-chromatography and nanoseparation

Nancy

www.sbcn2020.com

12-14 mai 2020

JEC world 2020

Journées européennes des composites

Paris-Villepinte

www.jeccomposites.com/knowledge/french-composites-agenda/jec-world-2020

18-19 mai 2020

Materials science and chemistry

18th International conference

Berlin (Allemagne)

<https://materialschemistry.chemistryconferences.org>

24-28 mai 2020

Nanohybrides XVII

Toward material and biological applications

Bastia

<https://ulrichdarbost.wixsite.com/nanohybrid>

25-28 mai 2020

EnergEn 2020

New cryogenic and isotope technologies for energy & environment

Baile Govora (Roumanie)

www.icsi.ro/energen2020

27-28 mai 2020

AFI 2020

Allergies for industry

Romainville

<https://event.adebiotech.org/allergies-for-industry-afi-2020>

2 juin 2020

CO₂ : déchet ou matière première d'avenir ?

Paris

Dans le cadre des « Défis de la chimie ». <https://actions.maisondelachimie.com/colloques/defis-de-la-chimie>

2-3 juin 2020

Journées annuelles de la SP2P

(subdivision Photochimie, photophysique et photosciences)

Rennes

julien.boixel@univ-rennes1.fr

2-3 juin 2020

Redox flow 2020

Amiens

<https://redoxflow2020.sciencesconf.org>

3-4 juin 2020

JPFSA 2020

4^e Journées pratiques francophones de sciences analytiques

Marrakech (Maroc)

www.jpfsa.com

9-11 juin 2020

Eaux, déchets et santé

99^e Congrès ASTEE

Lyon

www.astee.org/evenements/99e-congres-lyon-9-au-11-juin-2020

11 juin 2020

Journée de printemps

SCF-Rhône Alpes

Bourget-du-Lac

Journée gratuite mais inscription obligatoire

<https://scfrhonealp2020.sciencesconf.org>

16-17 juin 2020

Journées de la mesure 2020

Lyon

www.cfmetrologie.com

16-19 juin 2020

France innovation plasturgie

Salon Plasturgie, composites et caoutchoucs

Lyon

www.f-i-p.com

16-19 juin 2020

Materials for health, energy and environment

Balard chemistry conferences

Montpellier

<https://conf-balard.enscm.fr>

18 juin 2020

Journée Innovation & recyclage

Paris

www.recyclage-recuperation.fr/produit/journee-innovation-et-recyclage-18-juin-2020



23-25 juin 2020

Nanotech France 2020

6th International nanotech and nanoscience conference

Paris

www.setcor.org/conferences/Nanotech-France-2020

28 juin-3 juillet 2020

ERIN2 C'Nano 2020

École thématique du CNRS

Nanosciences et nanotechnologies

Erquy

<https://erin2cnano.sciencesconf.org>

29-30 juin 2020

World chemistry congress

Scientific and industrial progress in chemistry

Florence (Italie)

<https://med2pharm.com/chemistry>

30 juin-2 juillet 2020

Bioket 2020

Processes and technologies applied to biomass

Lille

www.iar-pole.com/evenements/bioket-2020

4-9 juillet 2020

Green chemistry postgraduate summer school

Venise (Italie)

www.unive.it/ssgc

5-9 juillet 2020

BioMetals 2020

12th International biometals symposium

Villard de Lans

<https://biometals2020.sciencesconf.org>

5-10 juillet 2020

ICCC 2020

44th International conference on coordination chemistry

Rimini (Italie)

www.iccc2020.com

6-8 juillet 2020

ECRICE 2020

European conference of research in chemistry education

Rehovot (Israël)

www.euchems.eu/events/european-conference-of-research-in-chemistry-education-ecrice-2020

En raison des mesures sanitaires liées au Covid-19, certaines manifestations peuvent être annulées et/ou reportées.

Chimie supramoléculaire : un nouveau groupe thématique de la SCF



Exemples de contributions françaises récentes à la chimie supramoléculaire (de gauche à droite) : inhibition de l'entrée du virus Ebola dans des cellules en culture à l'aide de molécules globulaires géantes [8], production de muscles artificiels à l'aide de machines moléculaires [9], capture et purification de métaux simultanées à partir de gaz d'échappement [10].

La chimie supramoléculaire, comme définie par Jean-Marie Lehn lors de l'obtention du prix Nobel de chimie en 1987, est la chimie « au-delà de la molécule » [1]. Elle repose sur la conception et la manipulation de systèmes chimiques constitués de molécules discrètes assemblées au travers de la formation de liaisons non covalentes (e.g. liaisons hydrogène, de coordination, électrostatiques), ou bien de réactions covalentes réversibles. Ces phénomènes d'auto-assemblage permettent d'accéder facilement à des architectures complexes originales et adaptables, qui trouvent des applications allant de la thérapie aux matériaux, en passant par la détection, la catalyse, et bien d'autres encore [2]. La chimie supramoléculaire est donc une aventure interdisciplinaire qui trouve son inspiration dans des domaines tels que la biologie, la science des matériaux ou bien la physique.

La communauté française des chercheuses et chercheurs est très active dans ce domaine comme cela a été démontré lors du congrès Supr@Lyon en décembre 2018 [3]. Cet événement – le premier congrès d'envergure internationale en chimie supramoléculaire organisé par des équipes françaises – fut non seulement l'occasion de rencontrer les actrices et acteurs de la communauté, mais a aussi confirmé la grande diversité et qualité des recherches françaises, dans un pays qui compte aujourd'hui deux prix Nobel de chimie dans le domaine après la consécration de Jean-Pierre Sauvage en 2016. Le succès de Supr@Lyon a été l'impulsion nécessaire pour la création d'un groupe thématique de la SCF et la pérennisation de cet événement français majeur dédié à la chimie supramoléculaire sous la forme d'un congrès bisannuel, dont le prochain se tiendra à Strasbourg [4]. L'objectif est que le plus grand nombre d'universités françaises puissent l'accueillir à tour de rôle afin d'accroître sa visibilité.

Le Bureau de ce nouveau groupe a été constitué au début de cette année. La diversité géographique et thématique de ses membres est très certainement un gage de représentativité de la majorité des chercheuses et chercheurs en chimie supramoléculaire en France. Ce groupe, qui compte déjà près de 300 adhérents, est de plus actuellement associé aux divisions Chimie organique et Chimie de coordination, lui assurant ainsi des interactions nécessaires avec les acteurs de ces différents champs d'intérêt scientifique qui sont au cœur du métier de chimiste supramoléculaire.

Au-delà de l'organisation d'un congrès biennal, le groupe souhaite également favoriser l'échange d'informations au sein de la communauté française (actualités scientifiques des équipes françaises, offres de thèses, de postes, de financements, etc.) au travers de son site Internet [5], de son compte Twitter [6], ou encore via une lettre d'information électronique adressée à l'ensemble de ses adhérents.

Enfin, la reconnaissance de la qualité de certains travaux de recherche français se fera par la remise de prix biennaux. Un premier appel d'offres vient d'être lancé [7], et les premiers lauréats junior et senior seront invités à présenter leurs travaux lors du futur congrès Supr@Strasbourg.

Toutes ces actions devraient permettre dans un futur proche de fédérer les équipes nationales travaillant dans le domaine de la chimie supramoléculaire, ceci afin d'accroître leur visibilité et leur reconnaissance par les institutions publiques et les groupes industriels. La création de ce nouveau groupe thématique de la SCF est de ce fait une très bonne nouvelle pour une communauté très dynamique qui porte un héritage prestigieux dans le domaine, et dont l'avenir ne le sera pas moins. Nous espérons vous y accueillir nombreux.

Le Bureau du groupe de chimie supramoléculaire



Les membres du Bureau du groupe de chimie supramoléculaire (de gauche à droite) : Damien Bourgeois (ISCM/CNRS-CEA Marcoule), Jean-Pierre Dutasta (ENS Lyon/CNRS-Université de Lyon), Claire Fave (LEM/CNRS-Université de Paris), David Leboeuf (ISIS/CNRS-Université de Strasbourg), Nathan D. McClenaghan (ISM/CNRS-Université de Bordeaux), Jean-François Nierengarten (LIMA/CNRS-Université de Strasbourg), Matthieu Raynal (IPCM/CNRS-Sorbonne Université), Olivia Reinaud (LCBPT/CNRS-Université Paris Descartes), Sébastien Ulrich (IBMM/CNRS-Université de Montpellier), Laurent Vial (ICBMS/CNRS-Université de Lyon).

[1] Lehn J.-M., Supramolecular chemistry - Scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel lecture), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, 27, p. 89 ; www.nobelprize.org/uploads/2018/06/lehn-lecture.pdf

[2] Voir numéro spécial « La chimie supramoléculaire », S. Choua, I. Fechete, F. Garin, N. Guiseppone, J.-M. Lehn (coord.), *L'Act. Chim.*, **2018**, 430-431, p. 13-108.

[3] <http://supralyon.univ-lyon1.fr>

[4] <https://suprastras.chimie.unistra.fr>

[5] www.societechimiquedefrance.fr/Groupe-de-chimie-supramoleculaire.html

[6] @supraSCF

[7] www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/prix_gcs_2020.pdf

[8] Muñoz A., Sigwalt D., Illescas B.M., Luczkowiak J., Rodríguez-Pérez L., Nierengarten I., Holler M., Remy J.-S., Buffet K., Vincent S.P., Rojo J., Delgado R., Nierengarten J.-F., Martín N., Synthesis of giant globular multivalent glycofullerenes as potent inhibitors in a model of Ebola virus infection, *Nat. Chem.*, **2016**, 8, p. 50.

[9] Du G., Moulin E., Jouault N., Buhler E., Guiseppone N., Muscle-like supramolecular polymers: integrated motion from thousands of molecular machines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, p. 12504.

[10] Septavaux J., Tosi C., Jame P., Nervi C., Gobetto R., Leclaire J., Simultaneous CO₂ capture and metal purification from waste streams using triple-level dynamic combinatorial chemistry, *Nat. Chem.*, **2020**, 12, p. 202.

ChemPubSoc Europe devient Chemistry Europe

Un nouveau look pour un nouvel avenir



Fondée il y a vingt-cinq ans avec la création de *Chemistry - A European Journal*, ChemPubSoc Europe est devenue Chemistry Europe le 31 mars 2020. Cette association regroupe seize sociétés chimiques européennes – dont la Société Chimique de France – et représente plus de 75 000 chimistes.

Sa mission est d'évaluer, de publier, de diffuser et d'amplifier l'excellence scientifique des chercheur·ses en chimie du monde entier dans des publications de haute qualité pour résoudre les défis de l'humanité. Les revues de Chemistry Europe englobent un très large éventail de disciplines de la chimie, montrant la vitalité de la recherche dans des domaines essentiels à l'avenir de la planète tels que le changement climatique, l'énergie et l'environnement.

L'association, qui soutient ses membres dans toutes les étapes de leur carrière, valorise l'intégrité, l'ouverture, la diversité, la coopération et la liberté de pensée.

Depuis juin 2018, une équipe composée de membres des sociétés chimiques, de son Conseil et de son partenaire éditorial Wiley-VCH réfléchissait sur la redéfinition des valeurs fondamentales, sur l'identité et la représentation de l'association, ainsi que sur ses missions. Qu'attend-on de la communauté scientifique, des sociétés savantes et des revues scientifiques ? C'est ainsi que Chemistry Europe est née, une nouvelle identité – accompagnée de la mise en ligne d'un nouveau site – avec un objectif renouvelé, digne de l'avenir de la chimie et de l'édition.

De courtes vidéos présentant Chemistry Europe et la diversité et l'excellence de nos chercheur·ses, avec notamment Ben Feringa, Angela Casini et Bert Weckhuysen, seront diffusées sur les réseaux sociaux pour accompagner le changement d'identité.

Par ailleurs, dans la continuité du programme « Fellowship » de ChemPubSoc Europe, qui honore depuis 2015 des chimistes pour leur soutien exceptionnel en tant qu'auteurs, conseillers, éditeurs invités, ainsi que pour les services rendus à leur société chimique respective – ce titre est la plus haute récompense décernée par Chemistry Europe –, trente-sept nouveaux « Fellows » sont nommés cette année, dont Gilberte Chambaud, Jean-François Nierengarten et Matthieu Sollogoub pour la France ; leur nomination sera célébrée lors du 8^e congrès de chimie EuChemS à Lisbonne (ECC8, 30 août-3 septembre 2020⁽¹⁾).

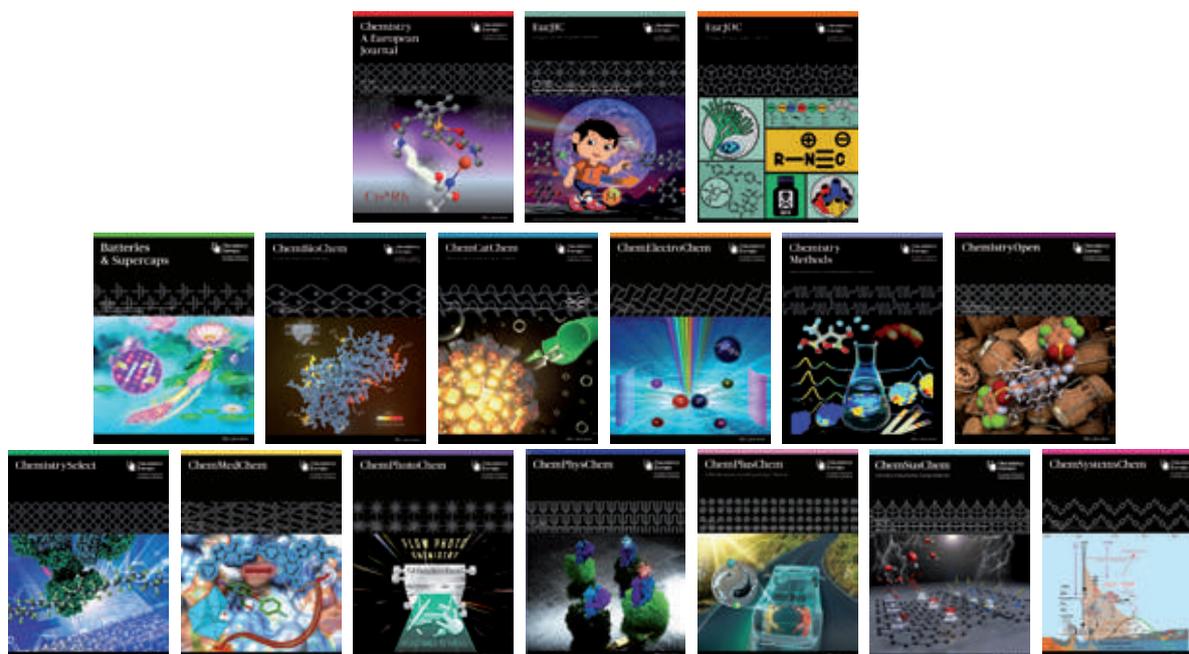
• Pour en savoir plus : www.chemistry-europe.org

@Chemeurope

(1) www.euchems.eu/events/ecc8-8th-euchems-chemistry-congress, voir 4^e de couverture.

À l'occasion de la naissance de Chemistry Europe, les revues vous dévoilent leurs nouvelles couvertures.

N'oubliez pas, ces revues sont les vôtres !



Actions innovantes : appel d'offres

Le Bureau national lance un nouvel appel d'offres. Son objectif est d'encourager les entités opérationnelles à innover dans leurs actions pour développer la structuration, l'attractivité et le rayonnement de la SCF. Il entend créer un effet d'amorçage leur permettant de se renouveler en touchant un nouveau public et en créant de nouvelles interactions.

Toute division scientifique, section régionale ou réseau de jeunes chimistes (RJ-SCF) est éligible pour porter une demande, seul ou en partenariat avec une ou plusieurs autres entités opérationnelles, dont les groupes thématiques, ou encore avec une société savante sœur française ou étrangère. Deux vagues d'appel par an sont prévues. Les résultats de la première concernant des événements programmés à partir du mois d'avril seront bientôt communiqués. Une campagne d'automne est prévue à échéance de septembre 2020 pour des actions ayant lieu de fin 2020 au premier trimestre 2021. Des subventions pouvant aller jusqu'à deux mille euros seront allouées pour participer à la prise en charge des frais d'organisation par les entités organisatrices et dix projets pourront être financés.

Les subventions sont attribuées après analyse des dossiers par le Bureau national. Les principaux critères de sélection sont : le caractère inédit et l'originalité de l'action ; sa pertinence et son impact potentiel au regard de l'objectif de développement de la structuration, de l'attractivité et du rayonnement de la SCF ; le degré d'intégration des différentes entités opérationnelles ou sociétés savantes au sein du projet dans le cas d'un portage multiple ; la qualité du dossier en termes de préparation et d'organisation de l'action, de rigueur du budget.

En regard de ce nouvel appel soutenant le lancement d'actions inédites par les entités opérationnelles, le dispositif existant de soutien aux manifestations se recentrera sur l'accompagnement d'événements récurrents dont le rayonnement est établi.

Prix des divisions

Chimie de coordination

Prix 2020

Appel à candidatures

La division attribuera un prix jeune chercheur (moins de 40 ans au 1^{er} janvier 2020) et un prix Chercheur confirmé.

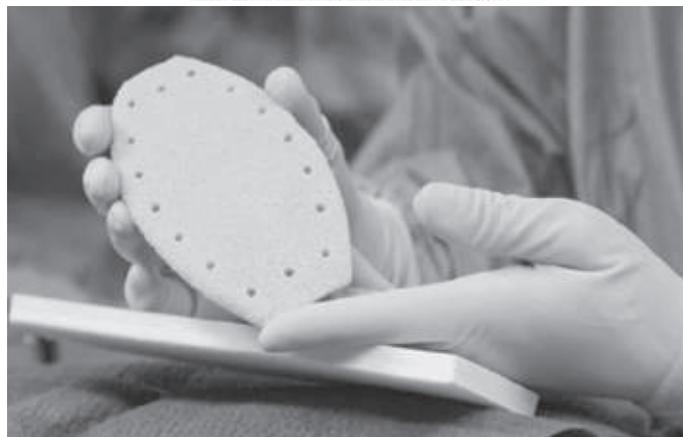
Le-la lauréat-e doit être membre de la SCF-DCC (division principale) au moment de l'examen des dossiers. Il-elle présentera une conférence invitée dans le cadre des Journées de la division qui se tiendront à l'occasion du congrès SCF21 à Nantes en juin 2021. Tout cadre de l'enseignement supérieur, du CNRS ou de l'industrie, membre de la SCF, est habilité à présenter un-e candidat-e. Les dossiers de candidature comprenant un curriculum vitæ, une liste actualisée des publications et brevets, conférences et séminaires invités, un résumé du parcours scientifique, d'autres éventuelles lettres de soutien (non obligatoire), accompagnés d'une lettre de nomination doivent être adressés en fichiers attachés (au format doc ou pdf) par courrier électronique uniquement à Gilles Lemerrier et Carole Duboc*.

Date limite d'envoi des candidatures : 29 mai 2020.

*gilles.lemerrier@univ-reims.fr ; carole.duboc@univ-grenoble-alpes.fr

Chimie industrielle

Prix 2019 : I.CERAM



En 2015 a eu lieu la première implantation au monde d'un sternum en céramique, développé par I.CERAM en collaboration avec le corps médical.

Créée en décembre 2005 sur le parc ESTER de Limoges par André Kérisit, la société I.CERAM conçoit depuis son origine des implants articulaires pour le marché de l'orthopédie. Devant la mondialisation et la diminution constante des remboursements des implants par les organismes de santé, le choix stratégique de faire évoluer l'entreprise vers des implants à plus forte valeur ajoutée a été mis en place en 2013. La société s'appuie sur un savoir-faire de plus de trente années en matière de dialogues, de conseils et d'appuis auprès des chirurgiens orthopédistes. Le mariage de différents matériaux et traitements céramiques est l'une des principales spécificités de la société. Ainsi, le recul clinique allié aux qualités de résistance en compression, d'ostéo-compatibilité ou encore de diminution des frottements des céramiques sont exploités dans la conception de nouveaux implants*. I.CERAM utilise sa propriété industrielle unique au monde pour mettre au point des **implants en biocéramique d'alumine capables d'adresser les indications de traitement des infections osseuses et des métastases osseuses.**

En 2014, la société a franchi une nouvelle étape avec son introduction en bourse sur Alternext Paris. Le défi que s'est fixé la société est ambitieux, mais à la hauteur de ses forces et de son potentiel : devenir le leader mondial dans le traitement des infections et métastases osseuses.

En 2015, une première mondiale est réalisée au CHU de Limoges, l'implantation d'un sternum en céramique (alumine poreuse Céramil®, voir photo), suivie en 2016 d'une autre première mondiale : l'implantation humaine d'une céramique Céramil® chargée en antibiotiques (sternum)*. La structure poreuse de l'implant sternal en alumine permet un relargage intégral et local de l'antibiotique au moment de l'implantation et jusqu'à quatre jours après l'opération. La présence de l'antibiotique (gentamicine) au cœur même de l'implant prévient le risque infectieux lors de l'opération et des premières étapes de cicatrisation. La concentration locale et inédite d'antibiotique, offerte par cette nouvelle alternative chirurgicale au cœur du squelette, éradique les bactéries.

Un procédé permettant de protéger les implants médicaux (titane anodisé et acier inoxydable 316L, alumine poreuse



FICS 2020, le premier « French Industrial Chemical Symposium »

Le premier colloque de la division de chimie industrielle (DCI) s'est tenu avec succès le 6 mars dernier sur le campus de Jussieu de Sorbonne Université qui a accueilli gracieusement l'événement.

Merci aux industriels qui ont sponsorisé généreusement cet événement : Charles Friedel consulting Corning, Firmenich, Ipsen, Janssen, Lundbeck, Minakem, Nuvisan, Sanofi, Servier et Syngenta.

Plus de 150 personnes ont pu apprécier les différentes conférences faites par des industriels et un professeur de l'Université libre de Bruxelles, Gwilherm Evano.

On notera particulièrement les différents exemples d'amélioration de procédé visant à réduire les impacts environnementaux en s'inscrivant dans une démarche de chimie durable : diminution du nombre d'étapes de synthèse, réaction dans l'eau avec surfactants, économie d'atomes et réduction des déchets, catalyse et efficacité énergétique, etc. Enfin, une cinquantaine de posters ont illustré la vitalité de la recherche dans de nombreux laboratoires français et étrangers ; les deux meilleurs ont été récompensés.

Rendez-vous en 2021 pour la seconde édition.

Le comité d'organisation

Guillaume Journot, Philippe Mackiewicz et Laurent Petit

Les membres du comité d'organisation, de gauche à droite : Philippe Mackiewicz, Guillaume Journot et Laurent Petit.

• Recueil des résumés disponible sur <https://lnkd.in/g/Wdne>

Céramil®) contre des infections au long terme est également développé et breveté en 2017, répondant à une demande des chirurgiens. En effet, entre 1 et 7 % des prothèses posées nécessitent d'être remplacées suite à une infection bactérienne, infection pouvant avoir lieu plusieurs mois voire plusieurs années après l'implantation. Typiquement, le patient se blesse et des bactéries vont entrer dans son corps, circuler via les flux sanguins et se déposer sur la prothèse. Cette innovation assure ainsi une protection longue durée de l'implant grâce à un procédé permettant de fixer un antibiotique à sa surface de manière définitive. L'implant « protégé » permet d'empêcher une future prolifération bactérienne ainsi que la formation de biofilm bactérien, extrêmement difficile à combattre une fois installé. L'efficacité de ce procédé a été testée et démontrée sur plusieurs types de surfaces (céramique d'alumine poreuse, acier inoxydable, titane).

Les essais en bactériologie sur plusieurs souches bactériennes permettant de vérifier l'efficacité des implants ont été réalisés

au laboratoire R & D de la société. De même, des essais de culture cellulaire sur des implants métalliques (acier inoxydable et titane anodisé) avec des cellules osseuses (pré-ostéoblastes) ont montré que ces implants « protégés » permettent la croissance de cellules osseuses à leur surface. Actuellement, la technique de protection sur le long terme est réalisée sur des prothèses entières. Ces implants chirurgicaux sont analysés afin de montrer leur efficacité avant de pouvoir réaliser une implantation et une première mondiale.

Pour compléter son arsenal thérapeutique, I.CERAM a intégré un laboratoire de biologie puis de chimie. Tout en continuant à maîtriser la fabrication de ses implants métalliques, la société poursuit ses recherches sur les céramiques et les traitements de surface des implants afin de développer de nouveaux dispositifs médicaux s'adressant aux marchés de l'infectiologie et des métastases osseuses.

*Voir Poli E., Barrière G., Denes E., Lévêque G., I.CERAM - Les implants chirurgicaux : la céramique au service de l'humain, *L'Act. Chim.*, 2019, 438-439, p. 55.

Témoignages de chimistes : la série continue !

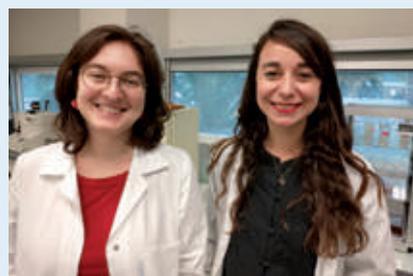


Pauline Bacle est postdoctorante à l'Institut de minéralogie, de physique des matériaux et de cosmochimie (IMPMC) à Sorbonne Université (Paris) dans le domaine de la chimie théorique appliquée à la géologie.

Dans cette **nouvelle vidéo***, elle témoigne de tout le soutien qu'elle a reçu au cours de son parcours scolaire et encourage à dépasser le handicap pour suivre la voie qui vous passionne.

• <https://youtu.be/HA5xlpJT-M>

* Voir la vidéo précédente : <https://youtu.be/gmXhHgZBf8Q>



Valentina Valbi et **Anne Pérez** étudient l'altération des vitraux médiévaux. Valentina Valbi est doctorante au Laboratoire Géomatériaux et Environnement (LGE) de l'Université Paris-Est Marne-la-Vallée (UPEM)* où elle travaille sur les phénomènes de brunissement des vitraux médiévaux. Elle a obtenu le Prix Jeunes Talents France 2019 « Pour les Femmes et la Science » de la Fondation L'Oréal-UNESCO. Anne Pérez est ingénieure de recherche au LGE. En plus de ses recherches, elle est en charge de la gestion de plusieurs salles et appareillages au laboratoire et de l'encadrement de stagiaires et doctorant-e-s comme Valentina. Elles nous racontent le quotidien de leurs recherches, le travail en équipe et l'interdisciplinarité de leurs sujets.

• <https://youtu.be/11mu5Q0hQG8>

* en expérimentation dans une fusion avec l'Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux (IFSTTAR), sous le nom de Gustave Eiffel.

Retrouvez l'ensemble des vidéos sur la chaîne YouTube de la SCF : www.youtube.com/user/SocChimFrance

Chimie du solide

Prix 2020

Appel à candidatures

Au-delà des publications dans des journaux scientifiques de qualité, l'objectif du **prix de thèse** (1 000 €) est de récompenser un-e chercheur-euse ayant fait preuve d'initiatives et de maturité, et dont la qualité des travaux a fait progresser le domaine de la chimie des solides. Le-la lauréat-e devra être membre de la SCF au moment de sa nomination et avoir soutenu sa thèse entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2019.

Le **prix Chercheur** (1 500 €) sera attribué à un-e chercheur-euse appelé-e à jouer un rôle majeur dans la communauté, pour un travail original et de très haute qualité dans la chimie du solide. Les candidatures des maîtres de conférences ou chargés de recherche sont encouragées par la division.

Date limite pour candidater : 29 mai 2020.

• Pour l'envoi des candidatures et en savoir plus :

www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/prix_these_dcs-scf_2020-2.pdf

www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/prix_chercheur_dcs-scf_2020-2.pdf

Subdivision Électrochimie

Prix de stage (L3, M1, M2)

Appel à candidatures

La subdivision reconduit cette année l'appel à candidatures pour ses prix destinés à promouvoir l'électrochimie au niveau de son enseignement. Les prix sont destinés à récompenser les meilleurs travaux de fin d'étude, présentés pendant l'année académique en cours, par des Licence 3 et Masters 1 et 2, étudiants d'universités et de grandes écoles françaises.

Date limite d'envoi des candidatures : 15 juillet 2020.

• www.societechimiquedefrance.fr/spip.php?page=news-entite&id_rubrique=167

Polymères

Commission Enseignement du Groupe français des polymères (GFP)

Prix de thèse 2019



• Jessica Delavoipière

Jessica Delavoipière a effectué sa thèse intitulée «Transport dans des films minces d'hydrogel: gonflement, frottement et rhéologie» au Laboratoire Sciences et Ingénierie de la Matière Molle (SIMM, ESPCI Paris), à Sorbonne Université et Saint-Gobain Research Paris, sous la direction d'Antoine Chateauminos, Émilie Verneuil et Yvette Tran. Elle est à ce jour ingénieure de recherche chez Saint-Gobain Research Paris.

Les films d'hydrogel sont envisagés comme revêtements antibuée sur les vitrages. En effet, ils peuvent retarder l'apparition de la buée en absorbant plusieurs fois leur volume en eau. Cependant, une fois gonflés, la question de leur résistance mécanique se pose. Les transferts d'eau vers et au sein de films d'hydrogel hors équilibre dans deux situations ont été analysés. Leur cinétique de gonflement a été étudiée lorsqu'ils sont secs puis soumis à un flux d'air humide sur un

substrat refroidi. Puis leur réponse mécanique en indentation et en frottement lorsque l'eau retenue par l'hydrogel draine au sein du contact a été caractérisée. Dans ce but, des films micrométriques d'hydrogel modèles, de physico-chimie variée et contrôlée, sont réalisés. Des dispositifs expérimentaux ont été développés, dont les résultats sont modélisés en lien avec l'architecture des hydrogels et leur physico-chimie. Il a été montré que la cinétique de gonflement des films d'hydrogel dans un flux de vapeur est contrôlée par l'hygroscopie du polymère, l'architecture et l'épaisseur des films. Il a également été établi que le frottement de films d'hydrogel a pour origine l'écoulement forcé de l'eau au sein du réseau perméable de polymère. Enfin, à forte indentation où la teneur en eau devient faible, le rôle des transitions (vitreuse ou de type LCST) du polymère sur la réponse mécanique des films a été mis en évidence.



• Marvin Langlais

Marvin Langlais a effectué sa thèse intitulée «Des xanthates aux γ -thiolactones fonctionnelles: synthèse et applications à l'ingénierie macromoléculaire» au Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique (IMRCP, Université Paul Sabatier, Toulouse 3) sous la direction de Mathias Destarac et Olivier Coutelier.

Différentes méthodes pour la conception d'architectures macromoléculaires complexes, bien définies et fonctionnelles, ont été développées, comme les techniques de polymérisations contrôlées ou les réactions de couplages dites «click» permettant d'accéder à des matériaux originaux aux propriétés souhaitées et modulables. La réaction «click» impliquant les γ -thiolactones consiste en l'ouverture du cycle thiolactone par une amine, libérant alors un thiol qui pourra réagir à son tour par réaction thiol-ène et conduire à la synthèse ou à la fonctionnalisation de polymères. Bien que cette approche s'avère très intéressante, l'accès à des thiolactones fonctionnelles n'est pas quelque chose de trivial et pouvait constituer une limite à leur utilisation. Dans ce contexte, un des objectifs de cette thèse a été de développer une nouvelle stratégie de synthèse de γ -thiolactones, basée sur la chimie des xanthates, facile à mettre en œuvre et tolérante vis-à-vis des fonctions pouvant être introduites. Ce procédé développé a permis l'obtention d'une trentaine de nouvelles molécules fonctionnelles porteuses de fonctions d'intérêt. De la même façon, cette méthode a été adaptée pour la synthèse de bis (γ -thiolactones) fonctionnelles. Enfin, ces nouvelles γ -thiolactones ont été étudiées en termes de réactivité et utilisées pour accéder à de nouvelles macromolécules fonctionnelles avec la fonctionnalisation de polymères commerciaux, ou encore la synthèse de polymères contrôlés porteurs d'unité(s) thiolactone terminales pouvant être impliquées dans des réactions de modification post-polymérisation.

Suivez les actus de la SCF, du RJ-SCF et de la chimie

Facebook Société Chimique de France | Twitter@reseauSCF
Facebook Réseau des Jeunes Chimistes-SCF | Twitter@RJ_SCF

« Make anticoagulation great again »

Les héparines

Les héparines sont des anticoagulants pour administration intraveineuse très largement utilisés en milieu clinique [1]. On estime qu'environ un milliard de doses d'héparines sont produites chaque année, dans un marché mondial connaissant une croissance rapide nourrie par le vieillissement des populations et l'incidence progressive des maladies cardiovasculaires. Les héparines sont des polysaccharides linéaires polyanioniques constitués d'unités disaccharidiques trisulfatées faites d'acide uronique et de glucosamine (figure 1). Leur activité biologique provient de leur capacité à se lier puis à accélérer la vitesse à laquelle l'antithrombine inhibe les protéases à sérine telles que le facteur Xa et la thrombine. Ces protéases sont impliquées dans une succession d'événements enzymatiques, appelée la cascade de la coagulation, qui permet la transformation du fibrinogène soluble en un réseau de fibrine insoluble.

Des polymères de différentes longueurs sont utilisés à l'hôpital, incluant l'héparine non fractionnée (correspondant à des polymères d'environ 23 unités disaccharidiques), les héparines de bas poids moléculaire (polymères de cinq à dix unités disaccharidiques) et un pentasaccharide nommé fondaparinux. Alors que l'héparine non fractionnée est utilisée pour traiter les événements thrombotiques aigus ou pour maintenir la fluidité du sang dans les circuits pendant les interventions nécessitant une circulation extracorporelle (pontages coronariens, hémodialyses), les héparines plus courtes sont prescrites pour le traitement et/ou la prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.

La protamine, antidote des héparines

La protamine est une petite protéine polycationique majoritairement constituée de résidus arginine qui est capable de neutraliser l'activité anticoagulante des héparines. L'arginine est caractérisée par la présence à l'extrémité de sa chaîne latérale d'un groupe guanidine très basique (pKa = 12,1 à 25 °C) en raison de la délocalisation de la charge positive dans sa forme acide. La protamine est donc polycationique à pH physiologique et forme, via des d'interactions électrostatiques, des complexes biologiquement inertes avec l'héparine (figure 1) [2]. Cependant, son utilisation thérapeutique pose un certain nombre de difficultés :

- l'incidence des réactions indésirables, parfois mortelles, à cette protéine peut atteindre 10 % ;
- la protamine a un spectre d'efficacité limité : alors qu'elle neutralise efficacement l'héparine non fractionnée, elle n'est que partiellement

active contre les héparines de bas poids moléculaire et non active contre les fondaparinux ;

- comme cette protéine est extraite de la laitance de saumon, sa production est limitée par la disponibilité des espèces sauvages ou d'élevage. Par exemple, la pollution radioactive à Fukushima au Japon a entraîné une pénurie mondiale de protamine en 2012 ;

- la protamine n'a pas de substitut médicamenteux approuvé et figure donc sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé.

L'ensemble de ces problèmes ont incité les scientifiques à rechercher de nouveaux antidotes qui soient synthétiques, à large spectre (c'est-à-dire capables de neutraliser l'activité anticoagulante des héparines de toute taille) et non toxiques. Les antagonistes de l'héparine qui satisferaient ces exigences répondraient indiscutablement à un besoin médical.

À la recherche d'un substitut de la protamine

Le principe de base derrière le développement de nouveaux antidotes pour l'héparine est d'imiter la densité de charges positives portée par la protamine. Au cours de la dernière décennie, un large éventail d'édifices moléculaires a ainsi été proposé dans la littérature, allant des (bio)particules nanométriques aux petites molécules organiques (figure 2) [3]. Les étapes actuelles de leur évaluation vont des essais de laboratoire aux essais cliniques de phase II. Sur l'échelle des tailles, les (bio)polymères synthétiques linéaires ou dendritiques portant de nombreux groupements ammonium – afin d'offrir de larges surfaces cationiques pour former des complexes inertes avec l'anticoagulant via la mise en place d'interactions électrostatiques – sont actuellement la classe des substituts potentiels de la protamine la plus explorée.

Il y a moins d'une décennie, les dendrigrafts de poly-L-lysine (DGL) ont rejoint la famille des macromolécules polycationiques. Les dendrigrafts, ou polymères dendritiques greffés, partagent des caractéristiques structurales avec à la fois les dendrimères et les polymères hyperbranchés [4]. Constitués par l'enchaînement d'une unique acide aminé, la L-lysine, les DGL ressemblent fortement à une petite protéine basique telle que la protamine (figure 3). Dans un contexte biomédical, l'attractivité de ces macromolécules repose principalement sur leur écosynthèse simple et robuste, ainsi que sur leur biodégradabilité et leur non-immunogénicité. Étant donné le succès précédemment rencontré avec les DGL pour la détection et la quantification de l'héparine non fractionnée dans les échantillons

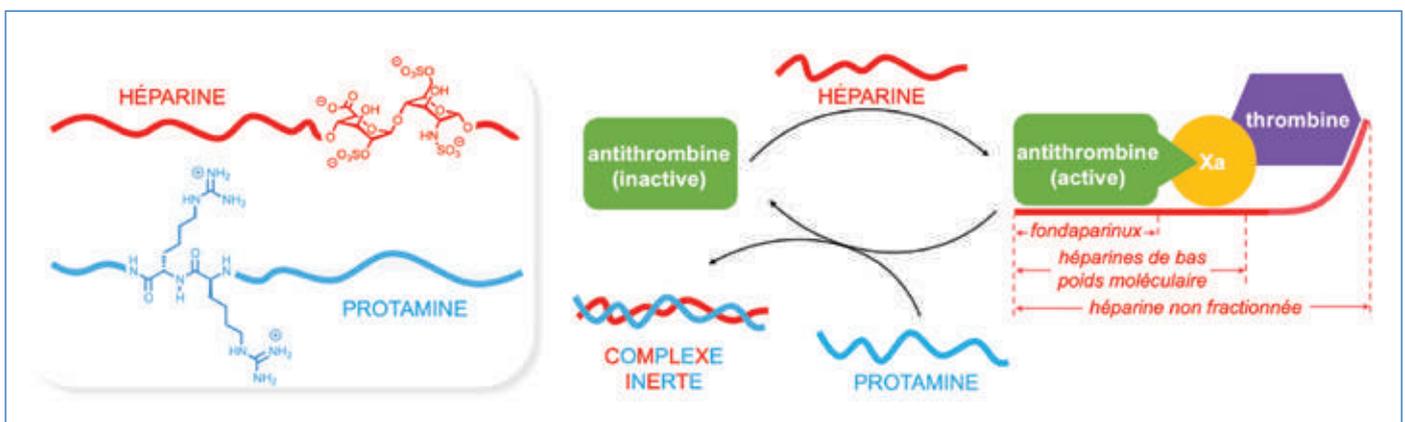


Figure 1 - Représentations schématiques de l'héparine et la protamine et de leur implication dans la cascade de la coagulation. Adaptée avec permission de [3].

Abonnez-vous pour un an (numéros spéciaux inclus)

Cochez la case qui correspond à l'abonnement auquel vous voulez souscrire :

	Abonnement papier + électronique*			Abonnement électronique seul*
	France métropolitaine	DROM-COM / Zone 1**	Zone 2**	
Particuliers	<input type="checkbox"/> 105 €	<input type="checkbox"/> 145 €	<input type="checkbox"/> 160 €	Particuliers <input type="checkbox"/> 55 €
Lycées	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 160 €	<input type="checkbox"/> 175 €	Lycées <input type="checkbox"/> 70 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 245 €	<input type="checkbox"/> 260 €	Institutions <input type="checkbox"/> 155 €

* Courriel obligatoire ** Zone 1 : Union européenne et Suisse ; Zone 2 : reste du monde.

Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site www.lactualitechimie.org

Tous les articles et numéros de plus de cinq ans sont téléchargeables gratuitement

Numéros spéciaux également disponibles en **version électronique** sur le site à un tarif préférentiel

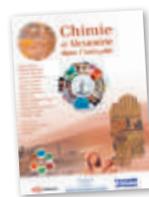
Dernières parutions :

- Pigments et colorants (oct.-nov. 2019) : 32 €
- La montée en puissance de la RPE (sept. 2019) : 20 €
- Les applications actuelles de la calorimétrie (juin 2019) : 20 €
- Quelles réponses aux menaces chimiques, biologiques et radiobiologiques ? (mai 2019) : 20 €
- Les startups de la chimie (mars-avril 2019) : 32 €
- La chimie supramoléculaire (juin-juil.-août 2018) : 32 €
- Chimie et développement durable (mars-avril 2018) : 32 €
- Polymères de demain, boosters d'innovations (oct.-nov. 2017) : 32 €
- Chimie et miniaturisation (mai-juin 2017) : 32 €
- La sonochimie, ou comment les ultrasons font vibrer la chimie ! (sept. 2016) : 20 €
- Chimie et transition énergétique (juin-juil.-août 2016) : 32 €
- L'électrochimie au cœur des sciences (oct.-nov. 2015) : 32 €
- La chimie fête la lumière (juin-juil. 2015) : 32 €
- Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI^e siècle (fév.-mars 2015) : 32 €
- La chimie et la ville de demain. Colloque Recherche de la Fédération Gay-Lussac (nov. 2014) : 24 €
- 2014, Année internationale de la cristallographie (juil.-août-sept.-oct. 2014) : 32 €
- Modéliser et simuler la chimie (fév.-mars 2014) : 32 €
- La chimie mène l'enquête, saison 2 (oct.-nov. 2013) : 32 €

Collection "Chimie et...", co-éditée et diffusée par EDP Sciences

Dernières parutions :

- Chimie et Alexandrie dans l'Antiquité (janv. 2020) : 25 €
- Chimie, nanomatériaux, nanotechnologies (sept. 2019) : 25 €
- Chimie et biologie de synthèse - Les applications (janv. 2019) : 25 €
- Chimie, aéronautique et espace (sept. 2018) : 25 €
- La chimie et les sens (janv. 2018) : 25 €
- La chimie et les grandes villes (sept. 2017) : 25 €
- Chimie, dermo-cosmétique et beauté (janv. 2017) : 25 €
- Chimie et changement climatique (sept. 2016) : 25 €
- Chimie et expertise : santé et environnement (janv. 2016) : 25 €
- Chimie et cerveau (sept. 2015) : 25 €
- Chimie et expertise : sécurité des biens et des personnes (janv. 2015) : 25 €
- Chimie et technologies de l'information (sept. 2014) : 25 €



À commander
chez votre libraire
ou directement sur
laboutique.edpsciences.fr

Bon de commande

Nom Prénom

Adresse (pour les particuliers, préciser l'adresse personnelle)

Code postal Ville Pays

Tél Courriel

Adresse IP (pour l'abonnement multiple)

Montant total de la commande (frais de port inclus) :

Mode de règlement

- sur facturation (joindre obligatoirement le bon de commande)
- par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SCF souhaite recevoir une facture acquittée
- par virement bancaire ou postal
France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90
Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp
- par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard) Validité /
Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos)

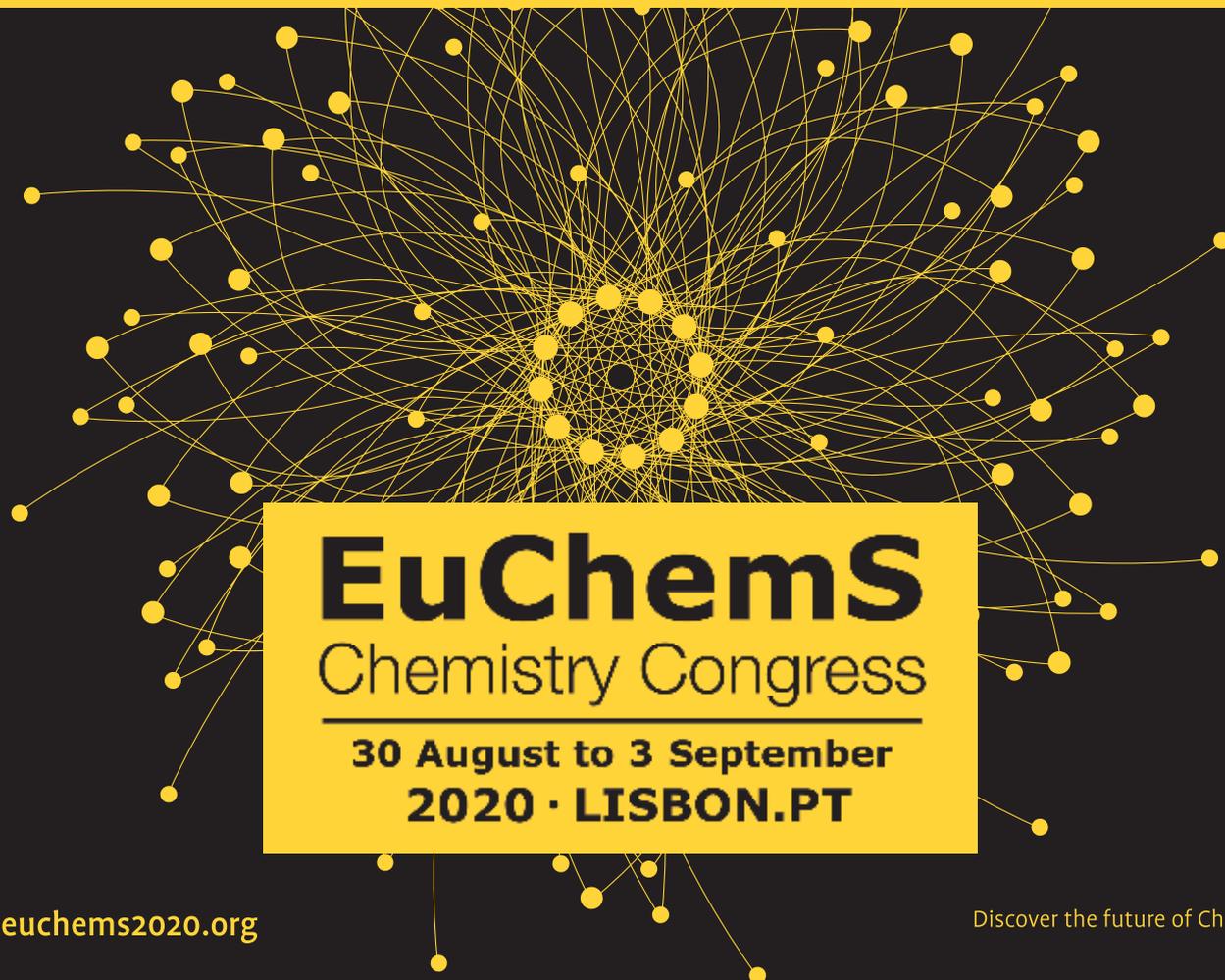
L'Actualité Chimique

SCF, Service Abonnement, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris - Tél. : 01 40 46 71 66/60.

abonnement@lactualitechimie.org - www.lactualitechimie.org



Chemistry the Central Science



EuChemS

Chemistry Congress

30 August to 3 September
2020 · LISBON.PT

www.euchems2020.org

Discover the future of Chemistry

Stay connected

Innovate to Build

ABSTRACT CALL:

- **Deadline for Oral Communications Presenters:**
29th February, 2020
- **Notification of Oral Communications Acceptance:**
25th April, 2020
- **Deadline for Student Grant Application:**
25th April, 2020
- **Deadline for Poster Communications Presenters:**
25th April, 2020
- **Abstract notification:** 1st June, 2020

REGISTRATION:

- **Standard Registration deadline:** 6th June, 2020
- **Late registration deadline:** 15th August, 2020

PLENARY LECTURERS

- Hanadi Sleiman** (Chemistry and Biology)
McGill University, Canada
- Cristina Nevado** (Organic Synthesis/Medicinal Chemistry)
University of Zurich, Switzerland
- João Rocha** (Materials and Solids)
University of Aveiro, Portugal
- Lutz Ackermann** (Catalysis)
University of Gottingen, Germany
- Nicola Armaroli** (Energy and Sustainability)
National Research Council, Bologna
- Joanna Aizenberg** (Materials)
Harvard University USA
- Takuzo Aida** (Polymer and Supramolecular Chemistry)
The University of Tokyo, Japan