

Covid-19, ou quand le manque d'antiviraux efficaces devient un problème mondial

Depuis le début de l'année 2020, le monde entier doit faire face à une pandémie virale très contagieuse, obligeant la plupart des pays touchés à mettre en place un confinement des populations pendant de très nombreuses semaines. Une telle situation est un choc pour les habitants du « global village » habitués depuis une trentaine d'années à se déplacer sans contraintes aux quatre coins du monde, et à recevoir facilement les objets et produits fabriqués dans les pays d'Asie, les « usines du monde ». Un rétrovirus est venu, brutalement, en moins de trois mois, mettre à bas tout cet édifice. Ces virus à ARN sont à l'origine de la grippe (qui ne se souvient pas de la grippe dite espagnole qui a tué des millions de personnes en 1918 et 1919), du sida (pour lequel nous n'avons toujours pas de vaccin trente-cinq ans après son apparition) et plus récemment de syndromes respiratoires aigus sévères (SRAS en français, mais SARS pour « severe acute respiratory syndrome coronavirus » ; l'acronyme anglais est maintenant adopté par tout le monde). Parmi ces virus à ARN simple brin, on peut ajouter sur la liste les rhinovirus, responsables du banal rhume, qui se rappellent à nous chaque hiver.

Depuis le début de ce siècle, le monde a connu trois épidémies provoquées par des coronavirus : celle de 2003 avec l'apparition en Chine du SARS-CoV (ou rétroactivement SARS-CoV-1), le MERS-CoV (« Middle East respiratory syndrome ») en 2012 et le SARS-CoV-2 à l'origine de la pandémie actuelle nommée Covid-19 [1]. Du fait de la relativement faible contagiosité des deux premiers coronavirus, les épidémies ont été limitées à l'Asie ou au Moyen-Orient. Au contraire, le SARS-CoV-2 s'est répandu dans la plupart des pays du monde en quelques mois depuis son apparition dans la ville de Wuhan en décembre 2019.

Comment faire face à ces infections virales ?

Au-delà des méthodes de confinement de la population, visant à limiter la transmission du virus, nos moyens sont limités. Deux approches sont possibles et complémentaires : soit les prévenir à l'aide d'un vaccin, soit les traiter avec un antiviral chimique. Rappelons que la fabrication du vaccin contre la grippe saisonnière passe par la culture d'une souche virale dans des œufs de poule, souche ensuite inactivée à l'aide de formaldéhyde ou de β -propiolactone. L'efficacité du vaccin grippal tient à l'exactitude de la prévision des deux ou trois souches principales qui seront en circulation pendant la saison hivernale suivante. Il n'existe pas de vaccin universel capable de stimuler notre système immunitaire contre les coronavirus. Les candidats-vaccins contre le SARS-CoV de 2003 ne sont pas utilisables sur la souche du SARS-CoV-2, bien que ces deux virus partagent près de 82 % de leur ARN total [2]. Cette absence d'efficacité est principalement due au fait que les protéines des spicules de ces deux virus, impliquées dans la fixation des particules virales sur les cellules à infecter, sont assez dissemblables, ne partageant que 40 % de leur séquence d'acides aminés. De plus, la mise au point d'un nouveau vaccin

actif sur le SARS-CoV-2 demandant plusieurs mois, elle ne peut permettre de faire face à une situation d'urgence.

Les antiviraux chimiques sont donc les seuls outils thérapeutiques à la disposition des médecins. Sommes-nous bien équipés dans ce domaine-là ? La réponse est non [3]. Et ceci pour diverses raisons, dont deux essentielles : d'une part c'est une recherche difficile, et d'autre part la chimie thérapeutique n'est plus à la mode depuis plus de vingt ans [4-5]. On oublie vite que dans le domaine du sida, les seuls traitements ayant permis d'endiguer la maladie sont des inhibiteurs chimiques agissant sur les enzymes des différentes phases du virus (transcriptase, intégrase, protéase). Les recherches et la mise au point de ces médicaments ont été soutenues par de puissantes associations de patients qui ont conduit les pouvoirs publics et les groupes pharmaceutiques à mettre en place la chaîne recherche-innovation-médicaments. Mais comment mettre en place cette même chaîne pour une maladie virale à venir, alors même qu'il n'y a pas encore de patients ? À l'opposé des recherches sur les maladies infectieuses qui touchent tout le monde, sans distinction, l'attrait de la « médecine personnalisée », celle qui s'adresse à chaque individu avec des produits sophistiqués, s'est largement développé. Dans ce domaine, la plupart des grands groupes pharmaceutiques se sont focalisés sur les pathologies les plus lucratives : les cancers et les maladies orphelines. Les maladies communes, infectieuses ou non, ont été trop souvent laissées à l'écart, à la fois dans le monde académique et chez les industriels du médicament.

Dans le domaine de la recherche, la chimie thérapeutique a totalement disparu des appels à projets européens ou nationaux, emportée par le discrédit de la chimie considérée comme incompatible avec l'idéalisation du « naturel » ou la lutte contre la pollution. Dans une époque binaire, comment défendre la raison, c'est-à-dire concilier la lutte contre les pollutions (diverses), tout en gardant la recherche sur les médicaments chimiques, les « petites molécules » dans un langage « correct ». Décideurs et médias se sont accordés pour ne plus utiliser le mot « chimie ». On a laissé croire que les « médicaments chimiques » avaient disparu. Suivant le pas, l'enseignement de la discipline a été réduit dans les universités. Sans remords, une grande partie de la synthèse des précurseurs chimiques et de médicaments essentiels a été transférée en Asie. La société « post-industrielle », vantée au tournant du siècle, n'avait pas besoin d'usines, encore moins d'usines chimiques. C'est dans ces conditions que la pandémie Covid-19 nous a frappés de plein fouet.

Traitement du Covid-19 avec l'hydroxychloroquine

En l'absence d'antiviraux à large spectre, que reste-t-il pour traiter les malades dans l'urgence d'une pandémie ? Peu de choses, sinon quelques molécules qui avaient été testées lors de précédentes épidémies virales. En font partie la chloroquine et l'hydroxychloroquine (*figure 1*) – deux antipaludiques

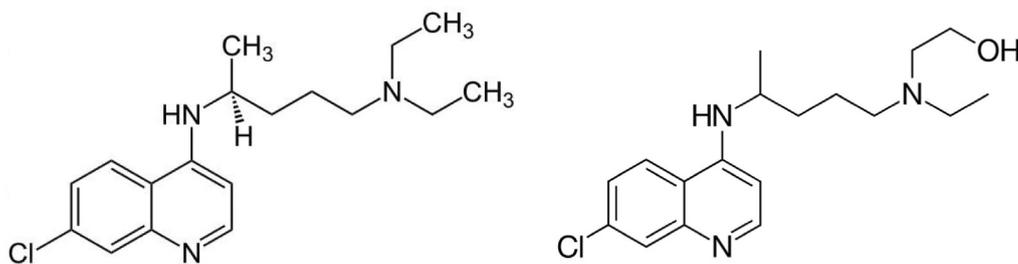


Figure 1 - Formules de la chloroquine CQ (à gauche, l'énantiomère (S) est représenté) et de l'hydroxychloroquine HCQ (à droite).

mis au point dans les années 1940-1950 –, très largement utilisées pendant plus de quarante ans. La chloroquine, commercialisée en France sous le nom de Nivaquine®, a été prescrite à titre curatif à la dose de 500 mg/jour pendant trois jours, et à titre préventif à la dose de 100 mg/jour, jusqu'à ce que ces molécules perdent leur activité sur *Plasmodium falciparum*, devenu résistant suite à une utilisation excessive en prophylactique.



La première étude sur l'activité antivirale de la chloroquine date de 1969 et portait sur le virus de l'herpès [6]. Des essais ont été effectués sur les virus de la grippe saisonnière *Influenza A H5N1*, du SARS-CoV de 2003, de la dengue, de l'hépatite C ainsi que du chikungunya [7]. La chloroquine et ses dérivés ont une activité sur les virus nécessitant un pH acide pour atteindre leur cible, ce qui est le cas des filovirus comme celui d'Ebola [8]. L'internalisation du virus par voie endosomale est suivie par la digestion des glycoprotéines de l'enveloppe virale par les protéases de l'endosome, actives à faible pH. Par sa basicité, la chloroquine inhibe l'activité de ces protéases et limite ainsi l'infektivité du virus. Par ailleurs, l'accumulation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans les macrophages et les lymphocytes confère à ces deux molécules une activité anti-inflammatoire, s'ajoutant à leur activité antivirale [9].

L'hydroxychloroquine – commercialisée sous le nom de Plaquénil® et inscrite sur la liste des « médicaments essentiels » de l'OMS [10] – est actuellement prescrite pour des pathologies inflammatoires, la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux [11]. Cette molécule inhibe la transcription du gène de la cytokine, et donc la production de cytokines – certaines maladies inflammatoires provoquent une surproduction de cytokines, dite « cytokine storm », qui conduit à de la fièvre, une perte d'appétit, des douleurs musculaires et une accélération du rythme cardiaque. Ces utilisations médicales de l'hydroxychloroquine à 400 ou 500 mg/jour pour des pathologies chroniques peuvent conduire sur le long terme à des effets secondaires cardiaques avec hypertrophie des ventricules ou dysfonction des valves [12]. Ces effets secondaires apparaissent chez des patients auxquels ont été administrées des doses cumulées pouvant atteindre 1 000 g pour l'hydroxychloroquine ou 460 g lorsque la chloroquine est utilisée ! La cinétique d'élimination de la chloroquine par l'organisme étant très lente, il est donc important de limiter la dose et la durée du traitement pour éviter ces effets toxiques. Il serait dangereux de laisser des dérivés de la chloroquine en automédication. Les données provenant d'une tentative de suicide, non réussie, d'une jeune femme ayant absorbé 7,5 g de chloroquine en une seule fois sont souvent citées comme indicatives de la toxicité de cette molécule [13]. Cette dose correspond à 75 fois la dose quotidienne recommandée pour la Nivaquine® en préventif pendant un court séjour en zone impaludée, ce qui relativise la toxicité de la chloroquine.

Connaissant cette longue histoire des dérivés de la chloroquine, Didier Raoult, directeur de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) dédié à l'infectiologie de Marseille, a proposé au milieu du mois de mars un protocole pour traiter en milieu hospitalier les malades du Covid-19 avec 600 mg/jour d'hydroxychloroquine en association avec de l'azithromycine, un antibiotique largement utilisé pour traiter les surinfections bactériennes lors de pneumopathies sévères [14]. Les premiers résultats de cette étude clinique mettent en évidence une diminution importante de la charge virale des patients. Au-delà des critiques portées sur cette étude préliminaire, faite dans l'urgence d'une crise sanitaire extrêmement grave, il faut noter que plusieurs agences du médicament, dont la FDA, recommandent de mettre en place des essais cliniques basés sur ce protocole. Au moment de l'écriture de cet article, aucune autre information n'était disponible sur des essais cliniques effectués sur un plus grand nombre de patients. Il faut garder à l'esprit la très grande difficulté à laquelle les cliniciens doivent faire face lors des essais d'antiviraux dans une pathologie déclenchée par un nouveau virus. Ceci se fait dans l'urgence, un peu loin des conditions des

essais cliniques « à froid », ceux qui peuvent se faire sur une période plus longue d'inclusion de patients, en utilisant les procédures bien normalisées d'essais de phase III qui peuvent s'étaler sur une ou deux années.

De nombreuses nations, touchées par le Covid-19, font des commandes massives de ces deux dérivés antipaludiques, en particulier après la recommandation de la FDA d'administrer ces produits en première intention [15]. Sanofi, grâce à l'héritage des usines chimiques des sociétés de pharmacochimie comme Rhône-Poulenc, Synthélabo et Hoechst (entre autres) *via* des acquisitions-fusions successives, se retrouve maintenant en première ligne, parmi les producteurs les plus importants.

Quels sont les autres antiviraux en lice pour traiter le Covid-19 ?

Un essai clinique européen multicentrique vient d'être lancé sous le nom de « Discovery » avec un recrutement de 3 200 patients, dont 800 en France, sous l'égide de l'Inserm [16]. Cette étude comporte « cinq bras », c'est-à-dire quatre médicaments (ou combinaison) différents – le remdesivir, l'association lopinavir/ritonavir, l'interféron β -1A, l'hydroxychloroquine – et un groupe contrôle recevant le traitement considéré comme standard.

Le remdesivir ou GS-5734, développé par la société Gilead, inhibe l'ARN polymérase du virus Ebola [17]. Chimiquement, c'est un monophosphoramidate d'analogue d'adénosine. La présence d'un groupe cyano en position 1' est essentielle pour assurer la sélectivité de cette molécule vis-à-vis de l'ARN polymérase du virus (*figure 2*). L'efficacité de cette molécule a été démontrée sur des primates avec 100 % de survivants à la dose de 10 mg/kg/jour en injection intramusculaire. Cette molécule a déjà fait l'objet d'un essai clinique préliminaire chez des patients ayant contracté la maladie Ebola. De plus, le remdesivir s'est montré efficace *in vitro* et *in vivo* (modèle murin) sur le SARS-CoV de 2003, en inhibant également la polymérase virale [18]. Très récemment, l'équipe de Zhihong Hu, à Wuhan, a montré que le remdesivir inhibe l'infection de cellules Vero par le SARS-CoV-2 à des concentrations de l'ordre du micromolaire. La chloroquine produit le même effet à la même concentration [19]. Ces résultats font de cette molécule un bon candidat-médicament pour traiter la maladie Covid-19.

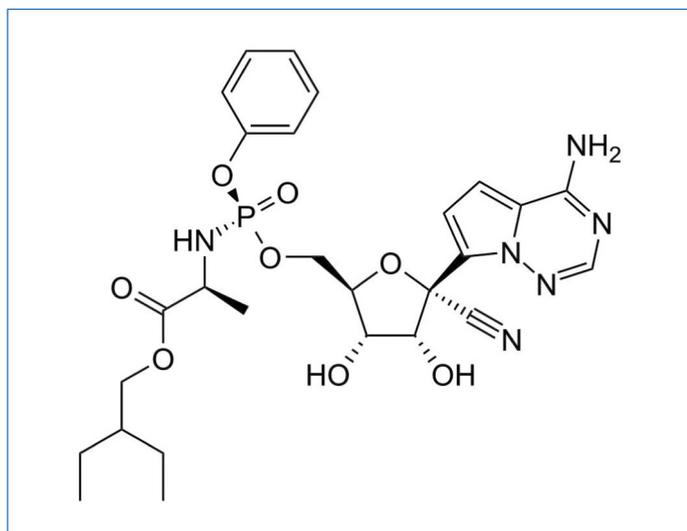


Figure 2 - Formule du remdesivir.

Le savoir-faire de la société Gilead dans la chimie des nucléotides modifiés avait conduit à la mise au point d'un autre analogue de nucléotides, le sofosbuvir (Solvadi®, *figure 3*), une des premières molécules capables de guérir les patients infectés par le virus de l'hépatite C [20]. Notons que cette société a été démarrée comme « biotech » pour l'application biologique des oligonucléotides anti-sens ; grâce à un retournement spectaculaire de sa stratégie se recentrant sur la chimie médicinale, elle est devenue l'une des dix premières compagnies pharmaceutiques mondiales.

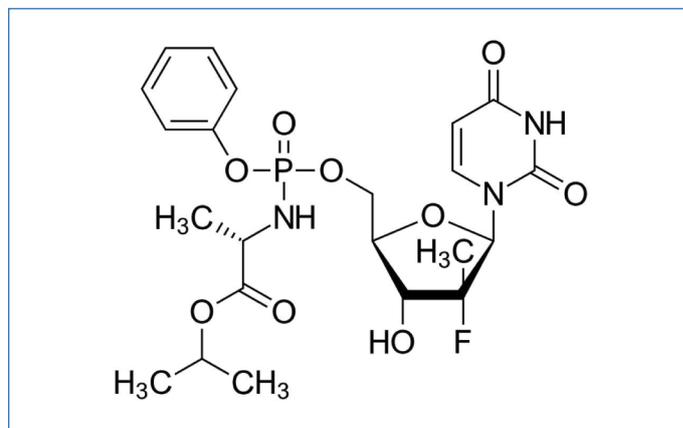


Figure 3 - Formule du sofosbuvir.

L'association lopinavir/ritonavir, utilisée depuis l'an 2000 comme traitement du sida, a été testée en 2018 sur le coronavirus MERS-CoV [21] (voir *figure 4* pour les formules). Le lopinavir est un inhibiteur de protéase virale dont la durée de vie plasmatique est réduite du fait d'une forte métabolisation par les cytochromes P450 hépatiques. L'association avec le ritonavir, un antirétroviral peu actif mais puissant inhibiteur du cytochrome P450 CYP3A4, permet d'augmenter la demi-vie du lopinavir et donc de diminuer la fréquence des prises de ce médicament. Cette association a été commercialisée par la société Abbott sous le nom de Kaletra®. Ces données pharmacologiques positives sur le VIH et MERS-CoV ont conduit naturellement à un essai clinique pour les malades atteints par le Covid-19.

L'interféron β -1A, un polypeptide de 166 acides aminés produit par la société Merck Serono, est un immunomodulateur utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques [22]. Les interférons humains de type I sont généralement produits par les fibroblastes et présentent une activité antivirale vérifiée dans le cas du SARS-CoV de 2003 [23]. La maîtrise de l'utilisation de cet interféron pour la sclérose en plaques permet d'étendre rapidement son utilisation au cas du Covid-19, un coronavirus proche de celui de 2003.

De son côté, la société Fujifilm va lancer en mai un essai clinique avec le favipiravir (T-705, Avigan®), un antiviral créé initialement pour traiter la grippe classique par sa filiale Toyama Chemical [24]. Cette petite molécule, un pyrazine-carboxamide (*figure 5*), avait été évaluée sur d'autres virus à ARN, en particulier le VIH [25]. Dans une conférence de presse du 17 mars dernier, Xinmin Zhang, directeur du Centre national pour la biotechnologie au Ministère de la science et de la technologie de Chine, avait déjà annoncé que cet antigrippe était recommandé pour traiter les patients touchés par le SARS-CoV-2 [26].

Une des grandes questions médicales posée par cette pandémie virale concerne le moment d'utilisation des antiviraux,

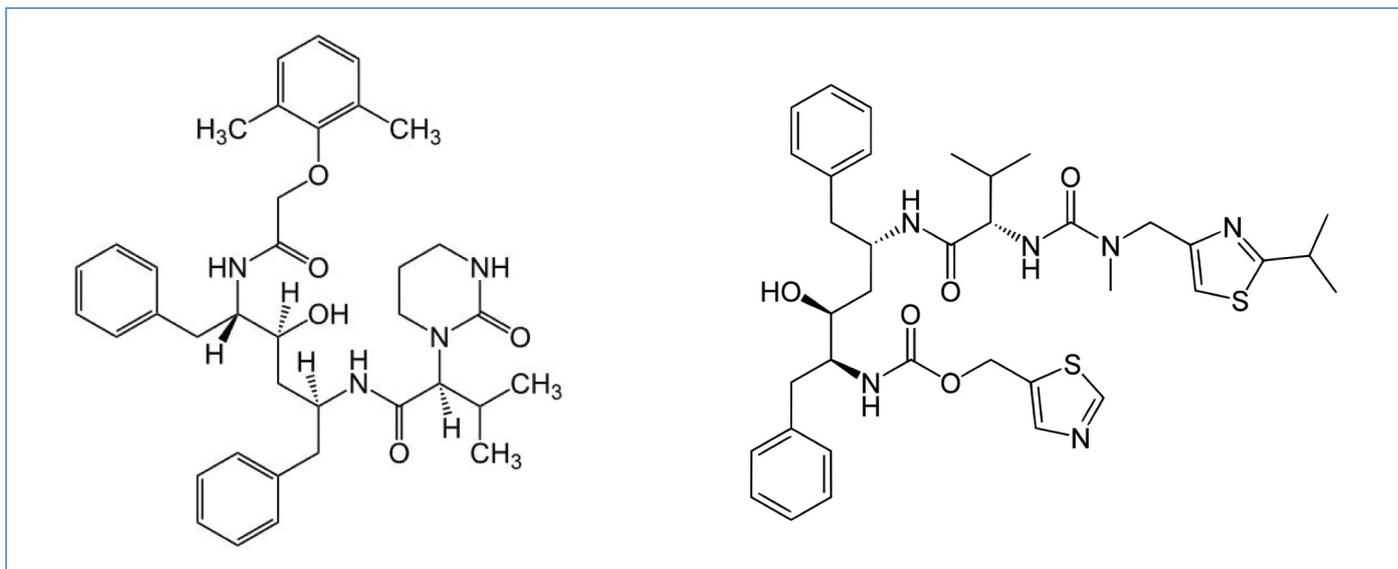


Figure 4 - Formules du lopinavir (à gauche) et du ritonavir (à droite).

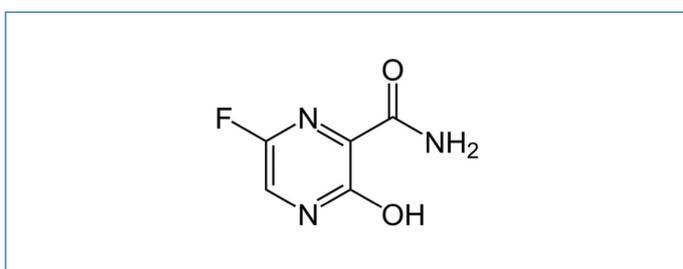


Figure 5 - Formule du favipiravir.

selon leur classe et leur mode d'action. Faut-il traiter toutes les personnes porteuses du virus, avec ou sans symptômes ? Probablement au plus vite, afin d'éviter le développement de la pneumopathie sévère qui est la marque du Covid-19. Tout ceci reste à déterminer. L'identification rapide et massive des porteurs du virus, associée à des moyens de protection et à des traitements capables d'inhiber l'infection des cellules humaines, serait peut-être le moyen le plus efficace pour enrayer l'épidémie, sans avoir à confiner des milliards d'individus à l'échelle de la planète.

Et en France ? Un PIRMED-CHEM !

À la lecture de cette liste d'antiviraux, on ne peut que constater l'absence de molécules élaborées en France ou dans d'autres pays européens : quel dommage ! Après avoir raté le démarrage des « biotechs » dans les années 1980, l'Europe a voulu se rattraper en se lançant dans les « biopharmaceutiques », en oubliant que 60 à 70 % des nouveaux médicaments validés chaque année par la FDA sont en fait des médicaments d'origine chimique, et que cette proportion est stable depuis trente ans. Notons également que la proportion des médicaments chimiques dépasse largement les 80 % dans la liste des médicaments essentiels établie par l'OMS [10]. Il est donc urgent de revenir à un soutien plus substantiel de la chimie médicinale dans les programmes liés à l'innovation thérapeutique.

La France a eu un Programme interdisciplinaire de recherche sur les médicaments au CNRS, le PIRMED, dirigé par Pierre Potier de 1978 à 1984. C'était au siècle dernier... au temps de

la « vieille » pharmacologie chimique ! Ce brillant inventeur de la Navelbine® et du Taxotère®, des grands médicaments pour lutter contre les tumeurs, ne manquerait pas, s'il était parmi nous, de « tirer les oreilles » des décideurs pour n'avoir rien fait, ou si peu, pour la chimie thérapeutique au cours de ces quinze dernières années. Il est urgent de recréer un programme pour soutenir efficacement la recherche de nouveaux médicaments chimiques. Il pourrait s'appeler « PIRMED-CHEM », d'une part pour rendre hommage à Pierre Potier, et d'autre part pour bien situer son point d'équilibre entre la chimie thérapeutique et la pharmacologie.

La France a été un pays créateur de nombreux médicaments au cours du XX^e siècle. Osons créer une nouvelle dynamique ! En ce moment de pandémie, nous faisons l'expérience cruelle du manque d'une « filière médicaments d'urgence » structurée, celle-là même qui va du laboratoire à l'étape industrielle. Tous les chaînons sont nécessaires.

Le monde des virus n'est pas en déclin, nous devons y faire face en mettant en place des stocks stratégiques de médicaments, de matériels et équipements médicaux, et ceci au niveau de notre pays. En période de pandémie, nous sommes en train d'expérimenter le fait que la solidarité internationale est inversement proportionnelle au nombre de personnes infectées par le virus en circulation.

L'auteur remercie Anne Robert (LCC-CNRS à Toulouse) pour ses commentaires pertinents, ainsi que Jean-Pierre Armand pour avoir attiré son attention sur la photo de la boîte de Nivaquine® de la société Specia, filiale de Rhône-Poulenc.

[1] Wu F. *et al.*, A new coronavirus associated with human respiratory disease in China, *Nature*, **2020**, 579, p. 265 ; Zhou P. *et al.*, A pneumonia outbreak associated with a coronavirus of probable bat origin, *Nature*, **2020**, 579, p. 270.

[2] Chan J.F. *et al.*, Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan, *Emerg. Microbes Infect.*, **2020**, 9, p. 221.

[3] Meunier B., Où sont les antiviraux dont la France a besoin ?, *Les Échos*, 27 mars 2020.

[4] Meunier B., Does chemistry have a future in therapeutic innovations?, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, p. 8702.

[5] Meunier B., *L'innovation thérapeutique : évolution et tendances*, Collège de France/Fayard, **2015**.

[6] Inglot A.D., Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs, *J. Gen. Virol.*, **1969**, 4, p. 203. Note : cet article évoque l'action antiphlogistique de ces molécules ! Stahl aura presque autant marqué les esprits que Lavoisier.

- [7] Thoutet F., de Lamballerie X., Of chloroquine and Covid-19, *Antiviral Res.*, **2020**, 177, art. 104762, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762.
- [8] Akpovwa H., Chloroquine could be used for the treatment of filoviral infections and other viral infections that emerge or emerged from viruses requiring an acidic pH for infectivity, *Cell. Biochem. Funct.*, **2016**, 34, p. 191.
- [9] Savarino A. *et al.*, Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?, *Lancet Inf. Dis.*, **2003**, 3, p. 722.
- [10] Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS (Report of the 22nd WH Committee on the selection and use of essential medicines, **2019**, www.who.int/selection_medicines/committees/expert/22/en/).
- [11] Schrezenmeier E., Dörner T., Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology, *Nat. Rev. Rheumat.*, **2020**, 16, p. 155.
- [12] Chatre C. *et al.*, Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature, *Drug Saf.*, **2018**, 41, p. 919.
- [13] Frisk-Holmberg M. *et al.*, Chloroquine intoxication, *Br. J. Clin. Pharm.*, **1983**, 15, p. 502.
- [14] Gautret P. *et al.*, Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2020**, art. 105924, sous presse, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- [15] Réponse de la FDA à la lettre datée du 28 mars 2020 de Rick Bright, directeur du "Biomedical advanced research and development authority" (BARDA), www.fda.gov/media/136534/download
- [16] Trial of treatments for Covid-19 in hospitalized adults (Discovery), NCT04315948, ClinicalTrials.gov, mars **2020**, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>
- [17] Cardile A.P. *et al.*, Will there be a cure for Ebola?, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2017**, 57, p. 329.
- [18] Agostini M.L. *et al.*, Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease, *mBio*, **2020**, 9, art. 00221-18, doi: 10.1128/mBio.00221-18.
- [19] Wang M. *et al.*, Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro, *Cell Res.*, **2020**, 30, p. 269.
- [20] Smolders E.J. *et al.*, Viral hepatitis C therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations: a 2019 update, *Clin. Pharmacokinet.*, **2019**, 58, p. 1237.
- [21] Arabi Y.M. *et al.*, Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial, *Trials*, **2018**, 8, doi: 10.1186/s13063-019-3846-x
- [22] Winkelmann A. *et al.*, Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis, *Nature Rev. Neurol.*, **2016**, 12, p. 217.
- [23] Hensley L.E. *et al.*, Interferon- β 1a and SARS coronavirus replication, *Emerg. Infect. Dis.*, **2004**, 10, p. 317.
- [24] De Clercq E., Dancing with chemical formulae of antivirals: a panoramic view (part 2), *Biochem. Pharmacol.*, **2013**, 86, p. 1397.
- [25] Basu A. *et al.*, New small molecule entry inhibitors targeting hemagglutinin-mediated influenza A virus fusion, *J. Virol.*, **2014**, 88, p. 1447.
- [26] Zhang X., Communiqué de presse du Ministère de la science et de technologie de Chine du 17 mars **2020**, www.xinhuanet.com/english/2020-03/17/c_138887971.htm

Bernard MEUNIER,

Directeur de recherche émérite au CNRS (Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, Toulouse), membre de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de pharmacie.

* bernard.meunier@lcc-toulouse.fr

Dernière parution de la collection **CHIMIE ET...**

Chimie et Alexandrie dans l'Antiquité

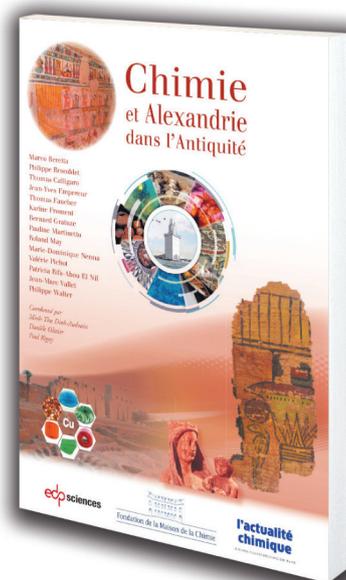
Coordination éditoriale par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny

Alexandrie était la deuxième ville de l'Empire romain et un centre culturel et technique unique jusqu'aux premiers siècles de notre ère. Les ruines de la ville, en partie sous-marines, sont très difficiles d'exploitation et sont loin d'avoir livré leurs informations. Les techniques modernes de l'archéologie (instrumentation, méthodes numériques, pluridisciplinarité) apportent depuis quelques décennies des informations qui ne cessent d'étonner.

L'utilisation des papyrus, l'amélioration des encres, le développement des pigments, l'art de la céramique, l'amélioration et la diversification du verre comme matériau... On est stupéfait de voir la parfaite maîtrise des artisans d'Alexandrie.

La chimie et la physico-chimie permettent de dévoiler la composition fine des matériaux mis en œuvre, de comprendre les procédés de fabrication, les origines des composants et leur évolution avec les époques. C'est alors toute l'activité de cet impressionnant fleuron de l'Antiquité qui apparaît : l'exploration des pays voisins, les voyages, le commerce, l'importation des techniques et la puissance de leurs inventions.

Les meilleurs spécialistes, en particulier provenant du Centre d'Études Alexandrines, présentent de façon scientifique et très claire les points forts d'Alexandrie et les enseignements tirés par l'archéologie de ces travaux effectués dans des conditions si particulières ; ils ont ainsi conduit à l'introduction de nouvelles techniques de conservation, par exemple pour l'archéologie sous-marine.



ISBN : 978-2-7598-2409-0
280 pages couleur
Prix : 25 € TTC

Commandez en ligne sur laboutique.edpsciences.fr

edpsciences