

N° 451 - MAI 2020

l'actualité chimique

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE

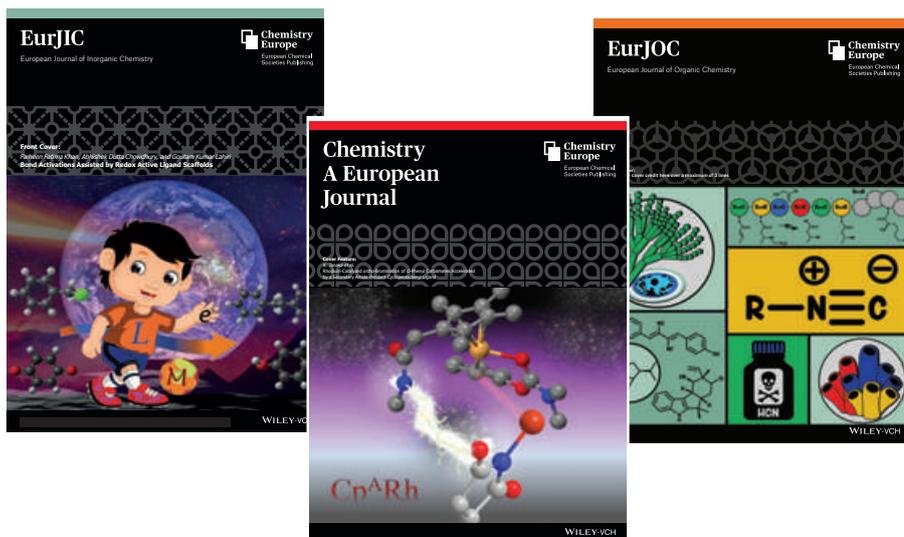
**COVID-19
ET CHIMIE**

.....
**PRÉCIEUX
MARC DE CAFÉ**

.....
**ÉLABORER
UN TITRATEUR**

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. Fajerberg, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier, T. Hamaide, 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 : mai 2020

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait 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, porteuse d'espoir

Prise de cours, l'humanité fait face à une pandémie qui met à mal les équilibres, les certitudes et remet en lumière plusieurs facettes de la recherche scientifique: les acteurs avant tout, la coopération, le partage des données et des résultats. Le libre accès aux résultats devient une règle et une véritable science ouverte s'installe à grande vitesse. Pur hasard, un article de Philippe Colombar analyse l'évolution de l'open science, des premières tentatives à une adoption mondiale. Jamais l'activité des sciences et techniques n'a été aussi élevée et la chimie joue un rôle essentiel dans la lutte contre les coronavirus. Quatre éminents chercheurs – Bernard Meunier, Bruno Canard, Antoine Danchin et Philippe Marlière – livrent leur analyse de la situation d'hier, d'aujourd'hui et demain. Nous les remercions d'avoir été réactifs et rapides: en trois semaines, le dossier était bouclé et mis en ligne.

En libre accès

Les circonstances nous ont conduits, comme pour le précédent numéro, à faire en sorte que la revue soit en phase avec l'actualité, vous parvienne à la date attendue, et tout cela en accès libre ! Merci à l'équipe et aux auteurs ! Au-delà du dossier Covid-19, nous vous proposons de découvrir d'autres recherches et innovations comme la valorisation du marc de café au point d'y voir un or brun, la synthèse

d'espèces organométalliques poly-fonctionnelles, la modification de la mouillabilité d'un solide en le déformant, et enfin des hydrogels injectables pour réparer le cerveau. L'enseignement de la chimie analytique innove aussi. Jérôme Randon l'illustre au travers d'un exemple concret : la construction et l'évaluation d'un instrument tel qu'un titrateur automatique pour des dosages acido-basiques.

Des situations insolites

Avez-vous déjà vu, la nuit, des volcans aux cratères bleus ? Si oui, savez-vous pourquoi ? Vous trouverez la réponse dans l'article de Bernard Valeur. Enfin Rinaldo Poli, un des membres de la Société Chimique de France récemment coopté par le Bureau d'EuChemS, nous dévoile le rôle et les activités de cette structure qui fédère sociétés savantes et autres organisations liées à la chimie en Europe – représentant plus de 160 000 chimistes – pour définir des actions et prendre des positions communes.

Il me reste à vous souhaiter une bonne lecture dans cette période de confinement, mot qui avait un tout autre sens que celui de la situation inédite que nous vivons, propice à la lecture, la réflexion et la créativité.

Patricia Pineau
Rédactrice en chef

ÉDITORIAL	1
La chimie, porteuse d'espoir, par P. Pineau	1
CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE	3
À propos de la nitrocellulose, par P. Avenas	3
À PROPOS DE	4
Ces volcans qui produisent des flammes bleues : un cas insolite de chimiluminescence naturelle, par B. Valeur	4
Immersion dans EuChemS, par R. Poli	6
Science ouverte : à qui profitera le changement !, par P. Colombar	8
COVID-19 ET CHIMIE	12
Covid-19, ou quand le manque d'antiviraux efficaces devient un problème mondial, par B. Meunier	12
Covid-19 : la chimie médicinale à l'assaut des mécanismes de propagation virale, par B. Canard	17
La cytosine, au cœur de l'immunité antivirale innée, par A. Danchin et P. Marlière	19
RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	22
Préparation d'espèces organométalliques polyfonctionnelles du zinc et du magnésium, par F. Danton , C. Hamze , A. Desaintjean et P. Knochel	22
Le marc de café : nouvel or brun des chimistes ?, par A. Vandepoosele , M. Draye et G. Chatel	29
Déformer un solide modifie sa mouillabilité... ou pas !, par T. Salez	34
Principes et substances actifs	
Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par J. Fournier et J.-M. Paris	39
ENSEIGNEMENT ET FORMATION	41
Repenser l'enseignement des sciences analytiques par la construction et l'évaluation d'instruments : un titrateur automatique pour les dosages acido-basiques, par J. Randon	41
HISTOIRE DE LA CHIMIE	49
L'Institut de chimie de la nouvelle Faculté des sciences de Marseille en 1922 : un patrimoine à préserver, par B. Vila et P. Bret	49
EN BREF	57
LIVRES ET MÉDIAS	59
AGENDA	61
ACTUALITÉS DE LA SCF	62
UN POINT SUR	63
Fiche n° 76 : Des hydrogels injectables pour réparer le cerveau, par T. Trimaille , V. Pertici et D. Gignes	63



Couverture :

Homme au masque : photo by H Shaw on Unsplash ; virus : © Can Stock Photo/focalpoint.
Conception graphique : Mag Design (magdesign.fr).

À propos de la nitrocellulose

La nitrocellulose a joué un rôle important dans la chimie des explosifs nitrés, mais elle aussi ouvert la voie au développement des polymères, matières plastiques et textiles artificiels.

Tout commence avec les cellules du bois

Grâce au microscope qu'il a conçu lui-même, le savant anglais Robert Hooke a découvert l'existence des cellules dans les végétaux. Dans son ouvrage *Micrographia* (1665), il comparait la texture du liège aux alvéoles d'un nid d'abeilles en plus petit, et il appliquait le nom d'un alvéole, *cell*, à l'élément de structure observé dans le liège.



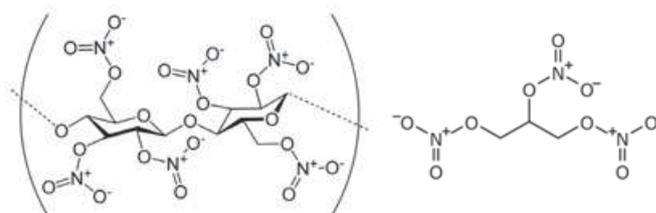
Chêne-liège, coupe microscopique de liège (in *Micrographia*) et nid d'abeilles.
Nid : Wikipédia, licence cc-by-sa-3.0, Waugsberg.

Notons que *cell* vient, avec les mêmes significations, de l'ancien français *celle*, lui-même du latin *cella*, « petite chambre, alvéole ». Cependant, à la différence de l'anglais, le mot *celle* a été supplanté en français par son diminutif *cellule*, du latin *cellula*. Par la suite, Hooke a confirmé le nom de l'unité biologique qu'il avait révélée : en anglais *cell*, d'où en allemand *Zelle*, et des diminutifs dans les langues romanes, en français *cellule*, en espagnol *célula*...

Presque deux siècles plus tard, dans sa publication de 1839, le chimiste français Anselme Payen a créé le mot *cellulose* pour désigner « dans le bois le tissu primitif isomère avec l'amidon » formant les parois des cellules, par opposition à « la matière ligneuse véritable », qui remplit ces cellules et sera ensuite nommée *lignine* (cf. À propos de la lignine, *L'Act. Chim.*, 2014, n° 384). Payen a donc formé *cellulose* sur *cellule* en adoptant le suffixe *-ose* qui venait d'apparaître avec le mot *glucose*, la cellulose étant, comme l'amidon, un polymère du glucose. Ce nom *cellulose* a été adopté par les autres langues : *celulosa* en espagnol, *cellulose* en anglais, *Zellulose* en allemand...

De la cellulose à la nitrocellulose

Dès 1838, le chimiste français Pelouze a obtenu des produits inflammables en traitant à l'acide nitrique des substances cellulosiques comme du papier ou des fibres de lin et de coton. Puis en 1845, le chimiste allemand Schönbein, en mettant fortuitement un tissu de coton en contact avec l'acide nitrique et l'acide sulfurique, a obtenu une substance à caractère explosif. De là, il est arrivé à un produit explosif plus performant que la poudre à canon, qui s'est logiquement appelé *coton-poudre*, ou encore *coton fulminant* ou



Trinitrocellulose et trinitroglycérine.

fulmicoton (du latin *fulmen*, « foudre », *fulminare*, « lancer la foudre, fulminer »). En termes de chimie, cette substance est la *nitrocellulose*, ou lorsque la nitration est complète, la *trinitrocellulose*.

De la nitrocellulose à la dynamite

Juste après la découverte de la nitrocellulose, le chimiste italien Sobrero écrit en 1847 : « Les résultats que je viens d'obtenir prouvent que la glycérine est capable de donner, avec un mélange d'acide nitrique et sulfurique, un corps analogue au coton fulminant. » C'était la découverte de la *nitroglycérine*, dont la fabrication a été effectuée par la société du chimiste suédois Alfred Nobel, mais interrompue à la suite de plusieurs explosions accidentelles. Nobel a alors eu l'idée de mélanger de la nitroglycérine avec de la poudre de diatomées, donnant une pâte moulée en bâtonnets. C'est ainsi qu'a été inventée la dynamite, que Nobel a brevetée en 1867 et nommée à partir du grec *dunamis*, « puissance ».

Mais revenons à la nitrocellulose et à ses applications développées très loin de la dynamite et des explosifs.

Épilogue

À partir d'une solution concentrée de nitrocellulose, le *collodion*, on a obtenu par évaporation du solvant des films, pour la photographie par exemple, et des fibres textiles, inventées par Hilaire de Chardonnet en 1884. Cependant, la nitrocellulose étant trop inflammable, ces applications ne se sont développées qu'avec d'autres dérivés, tels que l'acétate de cellulose ou le xanthate de cellulose pour la viscose et la rayonne.

Le mot *cellulose* transparait dans les noms de deux produits importants de l'histoire des polymères artificiels : le *celluloïd*, breveté en 1870 aux États-Unis et obtenu en plastifiant la nitrocellulose par le camphre, et la *cellophane* (nom formé sur *cellulose* et *diaphane*) inventée en Suisse en 1908, qui est un film transparent d'hydrate de cellulose.

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

Ces volcans qui produisent des flammes bleues

Un cas insolite de chimiluminescence naturelle



Figure 1 - La nuit, des flammes bleues sont visibles dans le cratère du volcan Kawah Ijen sur l'île de Java. Photo : Stéphane Damour/Flickr-Creative Commons.

La nuit, les cratères de certains volcans, comme le Dallol en Éthiopie ou le Kawah Ijen en Indonésie (sur l'île de Java) [1], offrent un spectacle grandiose, exceptionnel et intrigant : ils semblent produire de la lave bleue (*figure 1*). En fait, ce sont les flammes au-dessus de la lave qui sont de couleur bleu azur. Elles sont connues depuis l'Antiquité : le naturaliste romain Pline l'Ancien (au I^{er} siècle de notre ère) les avait déjà observées sur le Vésuve. En guise d'explication, il ne suffit pas de rappeler que la combustion du soufre s'accompagne d'une flamme bleue, et que ce dernier est présent en abondance dans les volcans mentionnés. À notre connaissance, aucun article ne précise la nature exacte du phénomène à l'origine de cette couleur bleue. Alors, menons l'enquête !

La couleur habituelle de la lave : rouge, orangé, jaune

La lave en fusion doit ses couleurs usuelles rouge, orangé, jaune, à l'incandescence des matériaux qu'elle contient. Cette émission de lumière ne dépend quasiment pas de la nature de ces derniers mais seulement de la température : de rouge vers 700 °C à jaune-orangé vers 1 500 °C. Il faudrait que la température dépasse 10 000 °C pour observer une incandescence bleutée (comme dans les étoiles les plus chaudes) [2]. Il est donc totalement exclu que la lumière bleue observée

dans le cratère de certains volcans résulte du phénomène d'incandescence.

Sachant que le soufre est très abondant dans ces volcans et que sa combustion s'accompagne d'une flamme bleue, regardons de plus près ce qui se produit dans cette flamme.

Zoom sur la combustion du soufre

Pour observer la flamme bleue qui apparaît lors la combustion du soufre, c'est très simple : il suffit de mettre des cristaux de soufre au contact de la flamme d'un allume-bougie [3]. Une petite flamme bleue se forme effectivement et se propage lentement. Son intensité étant faible, l'observation est plus facile dans la pénombre (*figure 2*).

L'incandescence étant hors de cause, la seule autre possibilité est le phénomène de luminescence. Il s'agit d'une émission de lumière par des espèces chimiques après qu'un apport d'énergie les a portées dans un état excité, c'est-à-dire dans un état d'énergie supérieure à celle de leur état normal [2]. Elles retournent à leur état initial en rétrocédant partiellement cette énergie sous forme de lumière, dénommée luminescence. Dans le cas particulier où c'est une réaction chimique qui procure l'apport d'énergie, on parle de chimiluminescence. C'est ainsi que l'on explique la couleur bleue de la flamme de combustion d'une gazinière [2]. La même

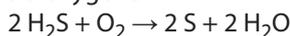


Figure 2 - La combustion du soufre produit une flamme bleue, plus facilement observable dans la pénombre (en dessous). Photos : Johannes « volty » Hemmerlein, CC BY-SA 3.0.

explication s'applique à la lumière bleue émise à la base de la flamme d'une bougie, ou émise par toute la flamme de celle-ci en apesanteur [4]. Dans tous ces cas, ce sont le dioxyde de carbone CO_2 et d'autres espèces chimiques dans la flamme qui sont responsables de l'émission d'une lumière bleue. Un phénomène analogue de chimiluminescence se produit-il dans la flamme accompagnant la combustion du soufre ? En d'autres termes, les molécules de dioxyde de soufre SO_2 , produites lors de la combustion, émettent-elles de la lumière bleue ? Non, car il est prouvé que la chimiluminescence de SO_2 se situe dans l'ultraviolet [5]. Examinons alors les autres espèces chimiques à base de soufre présentes dans la flamme.

La solution de l'énigme se trouve dans la vapeur de soufre

Par ordre décroissant d'importance, voici les composés soufrés présents dans les gaz émis par les volcans : dioxyde de soufre SO_2 , sulfure d'hydrogène H_2S , soufre à l'état vapeur, sulfures et sulfates divers [6]. La vapeur de soufre est souvent abondante car la température d'ébullition du soufre liquide est de $445\text{ }^\circ\text{C}$ à la pression atmosphérique. En outre, du soufre se forme dans la vapeur par oxydation incomplète du sulfure d'hydrogène par le dioxygène :

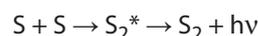


La forme sous laquelle le soufre se trouve dans la vapeur dépend de la température [7]. Aux environs de $600\text{ }^\circ\text{C}$, la forme prédominante est S_8 (molécule cyclique comportant huit atomes de soufre liés entre eux). Entre 620 à $720\text{ }^\circ\text{C}$, la vapeur est constituée d'un mélange de S_6 , S_7 et S_8 . Au-delà de $720\text{ }^\circ\text{C}$, le soufre est sous forme de molécules diatomiques S_2 . Cependant, à la température de la flamme, les molécules S_2 sont partiellement dissociées en deux atomes de soufre [8]. Il s'établit l'équilibre :



Or, il a été démontré que la recombinaison d'atomes de soufre à l'état gazeux conduit à des molécules S_2 à l'état excité qui

perdent leur surplus d'énergie en émettant de la lumière bleue [5] :



On a donc bien affaire à un phénomène de chimiluminescence.

Il reste à déterminer la transition électronique responsable de l'émission de la lumière bleue. Rappelons que les molécules S_2 et O_2 sont isoélectroniques ; l'état fondamental de chacune d'elles est un état triplet [9]. Les trois états électroniques excités de plus basse énergie de S_2 sont des états singulets ($^1\Delta_g$, $^1\Sigma_g^+$, $^1\Sigma_u^-$) à partir desquels les transitions vers l'état fondamental triplet ($^3\Sigma_g^-$) se situent respectivement à $4\,395$, $7\,981$ et $20\,203\text{ cm}^{-1}$ [10]. Seule la troisième ($^1\Sigma_u^- \rightarrow ^3\Sigma_g^-$) correspond à une émission dans le visible, et plus précisément dans le bleu à 495 nm .

C'est donc de cette façon que l'on peut expliquer la couleur bleue des flammes observées lors de la combustion du soufre, ainsi que dans les volcans qui produisent de grandes quantités de soufre. Il s'agit, dans ce dernier cas, d'un exemple remarquable de chimiluminescence naturelle, à bien distinguer de la bioluminescence [2] qui implique, elle aussi, une réaction chimique, mais plus précisément une réaction biochimique au sein d'un être vivant.

Cet article est l'occasion de mettre en garde contre toutes les inexactitudes, erreurs et autres inepties que l'on peut trouver sur la toile, concernant en particulier le sujet traité ici [11].

Cet article est inspiré d'un billet du blog de l'auteur, « Questions de couleurs », hébergé par le site Scilogs de la revue Pour la Science (www.scilogs.fr/questions-de-couleurs).

[1] Voir le reportage photo d'Olivier Grunewald, « La nuit des forçats du soufre » (Volcan Kawah Ijen, Java, Indonésie), www.oliviergrunewald.com/photo/french/Stories-Kawah-Ijen.html#prettyPhoto

[2] Valeur B., *Lumière et luminescence – Ces phénomènes lumineux qui nous entourent*, Belin, 2005, 2^e éd. 2017.

[3] Voir la vidéo « Burning sulfur in the open air », www.youtube.com/watch?v=6Fv69ildQlc

[4] Valeur B., Pourquoi la flamme d'une bougie est-elle bleue et ronde en apesanteur ?, 2019, www.scilogs.fr/questions-de-couleurs/pourquoi-la-flamme-dune-bougie-est-elle-bleue-et-ronde-en-apesanteur

[5] Fontijn A., Golomb D., Hodgeson J.A., A review of experimental measurement methods based on gas-phase chemiluminescence, in *Chemiluminescence and Bioluminescence*, M.J. Cormier (ed.), Springer, 1973, p. 393.

[6] Thomas P., Les dépôts (soufre, sulfates et sublimés divers) des fumeroles et solfatares du Vulcano (Iles Éoliennes, Italie), 2016, <https://planet-terre.ens-lyon.fr/image-de-la-semaine/lmg538-2016-06-27.xml>

[7] Steudel R., Steudel Y., Wong M.W., Speciation and thermodynamics of sulfur vapor, *Top Curr. Chem.*, 2003, 230, p. 117.

[8] S_2 est beaucoup moins stable que O_2 : les énergies de liaison sont dans un rapport 6.

[9] Bardez E., *Mini Manuel de Chimie générale - Structure de la Matière*, Dunod, 2018 (3^e éd.), p. 150.

[10] Startsev A.N., Diatomic sulfur: a mysterious molecule, *J. Sulfur Chem.*, 2019, 40, p. 435.

[11] Florilège de ce que l'on peut lire sur l'origine des flammes bleues des volcans : « combustion des gaz sulfuriques », « coulées d'acide sulfurique enflammées », « le gaz [...] très chargé en acide sulfurique s'enflamme spontanément », « combustion [...] plus particulièrement du disulfure ». Remarquons que le terme « disulfure » est ici une transposition incorrecte en français du mot anglais *disulfur* ; on doit dire « disoufre » (S_2). Mais la couleur bleue ne vient pas de sa combustion (voir le texte). Il y a en outre souvent une confusion entre les phénomènes d'incandescence et de luminescence. On peut lire par exemple : « incandescence inhabituelle pour un volcan », ou encore « The blue sulfurous flares are much hotter than embers of red or orange because much more energy is being released » (les éruptions sulfureuses bleues sont beaucoup plus chaudes que les braises de couleur rouge ou orange car elles libèrent beaucoup plus d'énergie), ce qui est complètement erroné !

Bernard VALEUR,

Professeur honoraire du Conservatoire national des arts et métiers.

*valeur.bernard@orange.fr

Immersion dans EuChemS

Il y a environ un an, j'ai été sollicité par le président de la Société Chimique de France (SCF) à me porter candidat pour rejoindre l'« Executive Board » d'EuChemS en qualité de membre. Lors de l'Assemblée générale d'EuChemS en octobre 2019 à Bucarest, j'ai été élu pour quatre ans (2020-2024). Voici mes premières impressions et missions.

Qu'est-ce que EuChemS ?

À mon avis, cette organisation est relativement méconnue au sein de la communauté des chimistes français, tout comme dans les autres pays européens. J'avoue que je n'avais pas moi-même une idée très précise de l'organisation interne et des missions de cette institution jusqu'à récemment. EuChemS (European Chemical Society) est une organisation faitière représentant les sociétés nationales de chimie et d'autres organisations liées à la chimie en Europe. Les chimistes européens, à titre individuel, y sont représentés en tant qu'adhérents de leurs sociétés membres respectives. L'association ne reçoit aucune cotisation directement des particuliers ; elle reçoit en revanche des contributions financières de la part des sociétés membres, calculées en fonction de leur nombre d'adhérents.

Historiquement, cette société a été créée le 3 juillet 1970 à Prague par dix-sept sociétés d'Europe orientale et occidentale, initialement sous le nom de FECS (Federation of European Chemical Societies). Elle fête donc cette année son 50^e anniversaire⁽¹⁾, qui sera célébré lors d'une cérémonie commémorative le 3 juillet prochain à Prague. Le nom de l'organisation a changé deux fois, en 2004 (European Association for Chemical and Molecular Sciences, EuChemS), puis en 2018 pour adopter EuChemS (European Chemical Society).

EuChemS est une plateforme de discussion scientifique et le porte-parole européen unique et impartial sur les enjeux politiques de la chimie et des domaines connexes. La société, dont le siège est à Bruxelles, est enregistrée comme association internationale sans but lucratif. Elle compte 51 membres, entre sociétés savantes (« member societies ») et d'autres organisations liées à la chimie (« supporting members »), et représente plus de 160 000 chimistes. Parmi les 31 pays membres, certains sont représentés par plus d'une société (par exemple l'Allemagne, l'Autriche et la Belgique). EuChemS est structurée en divisions scientifiques, chacune ayant un Bureau où chaque société membre peut être représentée. Je suis moi-même le représentant de la SCF au sein du Bureau de la division de Chimie organométallique depuis 2015.

Outre les divisions scientifiques, EuChemS a également la possibilité d'établir des « working parties » qui, comme les divisions, ont pour mission de renforcer la mise en réseau dans leurs propres domaines d'expertise et de favoriser la collaboration avec d'autres organisations européennes et internationales. Actuellement, quatre « working parties » sont opérationnels dans les domaines suivants : patrimoine culturel, éthique, formulation et histoire de la chimie, et un cinquième représente les intérêts de tous les jeunes chimistes européens

(âgés de moins de 35 ans) : l'« European Young Chemists' Network » (EYCN). L'ensemble des divisions et « working parties » constitue les « réseaux professionnels » (« professional networks »). À travers ces réseaux, EuChemS organise plusieurs conférences académiques spécialisées ainsi que le congrès bisannuel de chimie (European Chemistry Congress, ECC), dont la prochaine édition aura lieu à Lisbonne du 30 août au 3 septembre 2020 (ECC8⁽²⁾).

EuChemS, quelle portée ?

EuChemS promeut le rôle et l'image des sciences chimiques auprès du grand public et des décideurs politiques à travers les médias sociaux, les newsletters et l'organisation de conférences et d'ateliers. Par exemple, une vingtaine d'ateliers politiques ont été organisés pendant les dix dernières années, y compris au siège du Parlement européen, parfois en collaboration avec d'autres organisations telle la Fédération européenne de chimie médicinale (EFMC), sur des sujets aussi variés que le développement durable, le défi énergétique, l'employabilité des chimistes, la protection des éléments rares et menacés, la résistance aux antibiotiques, ou encore sur des controverses autour des glyphosates. Ces ateliers visent à débattre avec les décideurs politiques et à fournir des commentaires et des réponses scientifiques à certains défis plus urgents auxquels nous sommes confrontés. EuChemS est aussi partie prenante accréditée par l'Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA) et l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA).

La gouvernance d'EuChemS

Elle comprend une Assemblée générale, un secrétariat et un Conseil exécutif. L'Assemblée générale est constituée par l'ensemble des sociétés membres (un représentant pour chaque membre, typiquement le président ou le secrétaire général). Elle se réunit une fois par an et son rôle est de définir la politique générale de l'Association. Le secrétariat (deux salariés à plein temps), situé dans les bureaux d'EuChemS à Bruxelles, est responsable de sa gestion administrative quotidienne. Enfin, le Conseil exécutif est responsable de la gestion des activités scientifiques, pédagogiques et professionnelles et se réunit trois fois par an. Il comprend le président, le président élu/président sortant, le trésorier, les membres élus par l'Assemblée générale (sept) et d'autres membres nommés par le Conseil exécutif pour fournir une expertise particulière (six), pour un total de quinze membres. Ce chiffre est largement inférieur au nombre de pays des sociétés membres ; ainsi chaque membre est censé œuvrer pour les intérêts communs de la chimie en Europe et non en tant que représentant de son pays. Par exemple, j'occupe deux fonctions mais ne représente la SCF qu'au Bureau de la division de Chimie organométallique.

Le Conseil exécutif peut créer des « task groups » (à ne pas confondre avec les « working parties » définis plus haut),

constitués par un sous-ensemble de ses membres et éventuellement des experts invités, pour travailler sur des sujets spécifiques.

Le président élu assume le rôle de vice-président pour un an, puis il devient président pour trois ans, et redevient ensuite vice-président en tant que président sortant pour deux ans supplémentaires avant de passer la main au nouveau président élu⁽³⁾.

Ma première réunion du Conseil exécutif

La réunion des 17 et 18 février 2020 à La Haye m'a permis d'affiner mes connaissances du mode de fonctionnement de la société et de m'imprégner complètement de ses activités.

À l'ordre du jour : les rapports du trésorier sur le bilan financier et le budget prévisionnel, l'attribution des prix, le rapport d'activité des « task groups », l'organisation de congrès et de la cérémonie pour le 50^e anniversaire à Prague. Il a été décidé d'attribuer la Médaille d'or (prix biennuel pour des réalisations exceptionnelles d'un scientifique travaillant dans le domaine de la chimie en Europe) à Michele Parrinello, professeur à l'ETH de Zurich, en raison de son immense impact dans le domaine de la chimie computationnelle et théorique. Il a été également décidé d'attribuer le Prix « monument historique » à la ville de Prague. La plaque commémorative sera dévoilée lors de la cérémonie du 50^e anniversaire.

Les « task groups » actuellement constitués travaillent sur l'open access, « EuChemS outreach », « Women in chemistry », « post-IYPT », l'intégration des réseaux professionnels... En tant que membre entrant au Conseil exécutif, j'ai accepté de faire partie du groupe « post-IYPT », dont les tâches sont de consolider l'héritage du tableau périodique d'EuChemS (voir figure) et de continuer à sensibiliser la communauté scientifique, les décideurs politiques et le grand public sur la menace de disparition de certains éléments. Suite à des demandes reçues par EuChemS de changer la couleur de certains éléments, il a été décidé d'organiser un atelier consacré à ce tableau. Une discussion particulière a porté sur l'hélium, un élément fortement menacé. Il s'agit d'encourager le Parlement européen, la Commission européenne et les gouvernements nationaux ainsi que les sociétés gazières à mettre en place un réseau d'usines de recyclage, et également de faire pression pour interdire les ballons à hélium.

En ce qui concerne les congrès, ECC8 à Lisbonne est sur les rails et ECC9, qui aura lieu à Dublin en 2022, démarre bien. Il a été question d'approuver le contrat de coopération entre EuChemS et l'Institut de Chimie d'Irlande, organisateur de l'évènement, et le budget prévisionnel de la manifestation. Le Conseil a également abordé d'autres sujets, telle la possible participation à l'organisation d'autres conférences. Enfin,

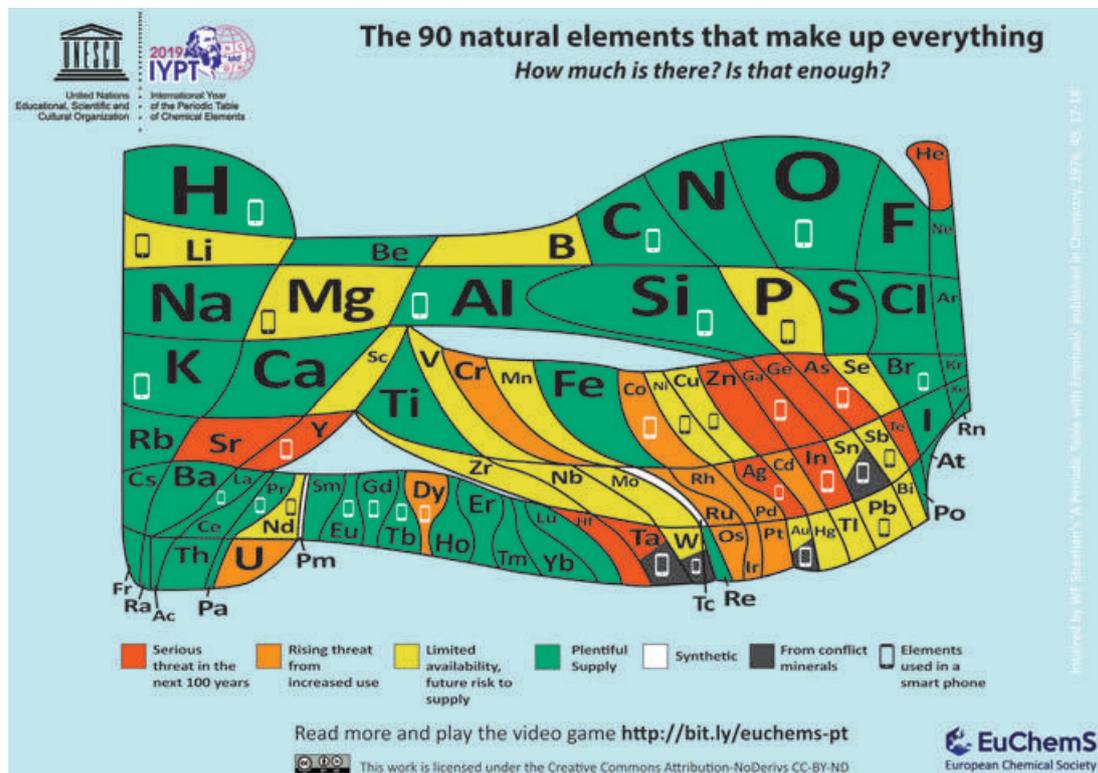


Tableau périodique créé par un « task group » du Conseil exécutif d'EuChemS à l'occasion de l'Année internationale du tableau périodique (International Year of the Periodic Table, IYPT). Sous l'action de promotion de l'EuChemS, ce tableau a été inclus dans des livres de chimie pour les lycées dans certains pays et des discussions sont en cours pour publier un article dans *le Financial Times*.

L'European Young Chemists' Network (EYCN)

L'EYCN est un groupe très actif et dynamique. Son président actuel, l'Espagnol Antonio M. Rodríguez García, est membre du Conseil exécutif de l'EuChemS. Lors de la dernière réunion, il a présenté les multiples activités de ce « task group », telles la création d'une carte interactive sur le site de l'EYCN, la préparation de webinaires, les contributions du groupe au prochain congrès (ECC8), et bien d'autres. Ce réseau interagit fortement avec les réseaux de jeunes des sociétés membres, dont notamment celui de la SCF (Maxime Rossato y est « Communication team leader »), ainsi qu'avec l'IYCN (réseau international correspondant associé à l'IUPAC).

• www.euchems.eu/divisions/european-young-chemists-network
@YoungChemists

il a écouté la relation très complète et intéressante du groupe des jeunes chimistes européens (voir encadré).

En conclusion, j'ai trouvé ma première exposition aux travaux du Conseil exécutif extrêmement enrichissante et j'ai hâte de participer à ses prochaines rencontres (Prague en juillet, Francfort en octobre), ainsi qu'au congrès ECC8 à Lisbonne.

(1) À cette occasion, EuChemS a publié une brochure : www.euchems.eu/euchems-publishes-a-brochure-for-its-50th-anniversary

(2) www.euchems2020.org

(3) Depuis 2017, la présidente d'EuChemS est la professeure Pilar Goya Laza, de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ). Lors de l'Assemblée générale d'octobre 2019, le professeur Floris Rutjes, de la Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging (KNCV), a été nommé président élu et lui succédera en janvier 2021 (www.euchems.eu/about-us/executive-board).

Rinaldo POLI,

Professeur à l'Institut National Polytechnique, Laboratoire de Chimie de Coordination (UPR 8241), équipe « Ligands, architectures complexes et catalyse ».

* rinaldo.poli@lcc-toulouse.fr

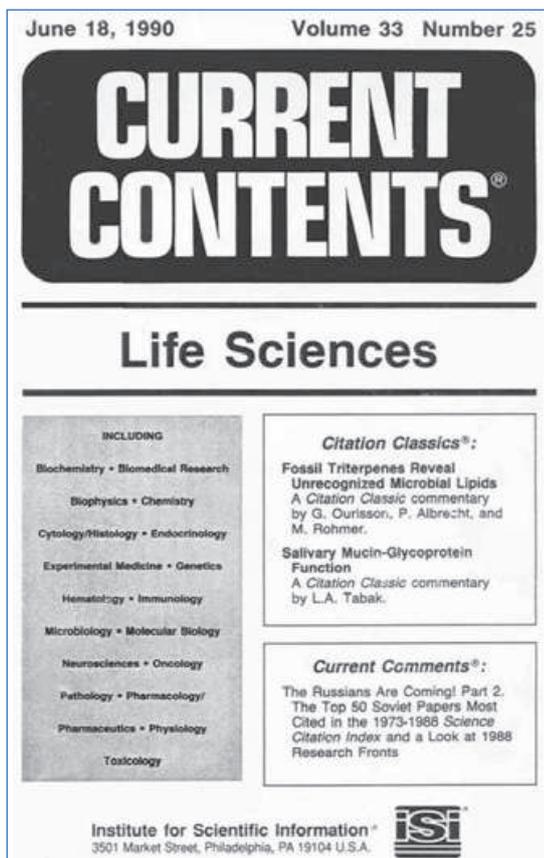


Science ouverte : à qui profitera le changement !

Petit retour vers le passé

Il fut un temps où faire la bibliographie était une activité très coûteuse en temps. Elle l'était et le restera en argent. Deux voies étaient poursuivies. Le survol des nouveautés se faisait en lisant les petits livrets hebdomadaires des *Current Contents* d'Eugene Garfield (à l'origine du *Web of Science*, *WOS*) contenant les sommaires de chaque livraison des revues. La liste des adresses des auteurs correspondants permettait de leur envoyer une demande de « tiré à part » et de le recevoir plusieurs semaines après. Bonne lecture pour les transports en commun et gros avantages : on survolait de larges champs disciplinaires, on trouvait des choses inattendues et on perfectionnait la lecture rapide.

La recherche dans la littérature antérieure se faisait soit dans les archives du laboratoire – sa collection de revues en rapport avec son domaine –, soit à la bibliothèque des campus accessible avec les *Chemical Abstracts*, une série d'ouvrages collationnant les résumés des publications et brevets depuis le début du XX^e siècle avec un système de repérage par mots-clés et codage numérique efficace [1-2]. Sur de nombreux campus, le coût des bibliothèques centrales et des *Chemical Abstracts* [3] était couvert par les frais d'infrastructure, comme celui du personnel des bibliothèques. Ce système ne fut informatisé que dans les années 1990, au moment même où son monopole s'effondrait avec l'apparition du *Web of Science* en ligne.



D'autres bases de données existaient pour les domaines plus appliqués. Le fil d'Ariane identifié par les *Chemical Abstracts* devait être déroulé avec soin : identifier un lieu où était conservée la revue concernée (laboratoire voisin, bibliothèque centrale de campus ou d'université), y aller physiquement, faire une photocopie si cela était autorisé (pas toujours, dans ce cas prendre des notes étendues), payer la copie à l'unité ou via une carte spécifique (pas toujours vendue le jour de votre venue !), ou en dernier recours faire une demande – coûteuse et donc régulée par les directions de laboratoire – au service central du CNRS à Nancy (INIST).

Collationner une bibliographie correcte sur une thématique nécessitait plusieurs mois. Aussi, les laboratoires consacraient une part très importante (25 à 30 %) de leur dotation aux abonnements « papier » de revues afin d'être autonomes pour les thématiques principales. Une part des abonnements était personnelle, et gratuite, si un membre du laboratoire était éditeur d'un journal. La collection des thèses du laboratoire et des laboratoires liés – on pratiquait l'échange des membres de jury – était aussi une source très importante d'information, les premiers chapitres (et autrefois ce que l'on appelait la deuxième thèse) résumant les états de l'art. À partir des années 1980, les « gros » articles de revue commencent à se substituer aux ouvrages tels que les *Pascal* (en français), ou les *Gmelin* (en allemand puis en anglais).

Le marché de la littérature scientifique

Dans les années 2000, selon Beaudry et Boismenu [4], les éditeurs commerciaux et les sociétés savantes se partageaient le marché à parts égales, les presses universitaires étant négligeables pour les « sciences naturelles » (appellation au sens anglais), équivalent du français « sciences dures » avec 1 %, mais atteignaient 20 % pour les « sciences sociales », les laboratoires de sciences dures consacrant cinq fois plus d'argent à leurs activités de bibliographie. Beaudry et Boismenu notaient un coût d'environ 800 dollars pour un abonnement à un journal de société savante et de 2 000 dollars pour un journal commercial concernant les disciplines des sciences dures, la différence étant plus forte pour les sciences sociales mais les montants inférieurs.

De mon point de vue, cette comparaison est faussée par plusieurs faits. Beaucoup de sociétés savantes anglo-saxonnes permettaient une publication « gratuite » mais demandaient une contribution dite « volontaire » aux auteurs, leur activité de publication étant généralement déficitaire. Cette contribution était difficile à refuser pour un laboratoire publiant dans son activité reconnue. Pour les auteurs ayant demandé une dispense, le délai de parution déjà long (huit à douze mois) était alors augmenté.

Second fait important, les domaines couverts par les journaux de sociétés savantes étaient différents, beaucoup plus généralistes et académiques que ceux des éditeurs commerciaux, ces derniers couvrant fortement la science des matériaux et ses applications. Les revues recevaient souvent des subventions

et/ou les cotisations des adhérents contribuait à l'équilibre financier. Le coût d'édition se décomposait en remontant la chaîne : distribution, impression, fabrication, marketing, conception graphique, management (« publisher ») et bien sûr le processus de « reviewing » (éditeurs); certains des acteurs étant salariés (publishers, managers, etc.) ou défrayés (éditeurs), à la charge des abonnés (revues commerciales) ou des adhérents (sociétés savantes). Le bénévolat pour les fonctions était courant dans les sociétés savantes mais des contreparties existaient (prix décernés). L'étude sociologique et historique reste à faire, mais il est clair que le domaine est lucratif pour les grandes maisons d'édition [5].

Beaudry et Boismenu concluaient que les impacts moyens des revues commerciales et des sociétés savantes étaient assez similaires pour des coûts d'abonnement doubles et donc une supériorité des sociétés savantes, mais comme mentionné plus haut, dans plusieurs domaines (science des matériaux, cristallographie, spectroscopie, céramiques, verres, polymères, physique et chimie du solide), l'impression est que les revues de sociétés savantes concernent plutôt les disciplines de base, à large audience, tandis que les revues « commerciales », en particulier toutes celles nées dans les années 1970-1980, concernent plutôt les domaines nouveaux, appliqués ou non, dont les communautés sont restreintes, et donc aussi le nombre d'abonnés potentiels.

Prenons un exemple : les travaux sur les conducteurs ioniques et leurs applications (capteurs, piles, batteries, piles, électrolyseurs). Les premiers travaux sont publiés dans des revues généralistes – *Journal of Chemical Physics*, *Physical Review*, *Journal of the Electrochemical Society* –, puis dans des revues commerciales plus spécialisées – *Solid State Communications*, *Materials Research Bulletin*, *Electrochimica Acta*, *Solid State Ionics...* –, puis dans des revues commerciales encore plus spécialisées, voire d'applications – *Sensors*, *Fuel Cells*, etc. Des séquences similaires peuvent être formulées pour le sol-gel, les polymères. Les revues « commerciales » anglo-saxonnes ont été numérisées, tandis que la plupart des revues françaises de sociétés savantes et certaines commerciales ont disparu – *Revue de Chimie Minérale*, *Revue des Hautes-Températures...* – ou fusionné dans des journaux européens sans numérisation des archives. La comparaison doit appréhender la problématique de la pérennité d'accès à la littérature.

Numérisation et création de Couperin

La numérisation des revues et les coûts des abonnements numériques – nécessairement supérieurs à ce que payaient les laboratoires en abonnements papier car la volonté et le besoin étaient d'accéder non pas à ce que chaque laboratoire payait en papier, mais à ce qu'il utilisait régulièrement sur son campus et les campus voisins – ont conduit quatre universités (Strasbourg, Nancy, Anger et Marseille) à fonder en 1999 l'Association Couperin [6] qui s'étendit rapidement (2000) à une centaine d'établissements publics à caractère scientifique et technique (EPST) et à laquelle le CNRS, le CEA et l'Inserm se joignirent en 2005. Les laboratoires supprimèrent rapidement leurs abonnements papier et firent donc des économies importantes, le coût de la bibliographie étant prise en charge par Couperin. Les éditeurs se plaignant des suppressions papier (perte de chiffre d'affaires plus rapide qu'ils ne l'avaient anticipé) et voulant augmenter les abonnements numériques, les tutelles demandèrent de ne pas supprimer tous les abonnements papier.

Aujourd'hui, les revues qui autrefois imprimaient des milliers d'exemplaires papier n'en impriment plus que quelques dizaines (et à la demande) pour les très rares institutions continuant des collections papier. La palette des titres disponibles via Couperin soit au titre de l'université et au titre du CNRS s'étoffe, mais les discussions entre oligopoles d'éditions et Couperin deviennent de plus en plus difficiles, avec suspension d'accès temporaires, la discussion pouvant être aussi difficile pour les journaux de sociétés savantes que pour ceux des éditeurs commerciaux.

Open access et libre accès

En 2013, les autorités gouvernementales lancent le projet d'« open access » des publications. En fait, le libre accès existe déjà en pratique depuis bien longtemps, plus ou moins efficace selon les disciplines, via *arXiv* [7] fondé en 1991 et son équivalent français HAL fondé en 2001 [8], mais surtout via le développement des sites « communautaires » analogues aux « réseaux sociaux » : d'abord *JSTOR* [9] fondé en 1995 par le directeur de l'Université de Princeton, G. Bowen, puis *Academia* en 2008 [10], ces deux premiers sites regroupant surtout au début des publications de sciences sociales, puis *ResearchGate* [11] fondé aussi en 2008 mais regroupant l'ensemble des disciplines.

Ces sites communautaires, formellement ouverts seulement aux membres, sont alimentés par les auteurs. Leur succès est exponentiel; initialement non lucratifs, certains proposent maintenant des versions « premium » payantes, avec des conflits avec les éditeurs détenteurs des copyrights – rappelons que le copyright est en simplifiant sur l'objet-article, non sur son contenu, d'où la possibilité légale de mettre à disposition les versions non organisées par l'éditeur. Une pratique de bonnes relations avec les éditeurs de sociétés savantes ou commerciaux s'est établie tant bien que mal avec des temps d'embargo, mais dans la pratique, sur demande aux auteurs via ces plateformes, une grande partie de la littérature est déjà en open access.

En même temps se développent des éditeurs commerciaux de « libre accès » qui postent sur le web livres et revues, les auteurs s'acquittant d'APC (« author publication charges ») variant typiquement de 500 à 2 000 € par article/chapitre selon l'impact de la revue/série. Les principaux éditeurs historiques à APC sont MDPI fondé en 1996 [12] pour les revues, IntechOpen en 2004 pour les livres [13], leur nombre augmentant après l'appel de Budapest en 2002 [14]. Ces éditeurs furent d'abord qualifiés de « prédateurs » par la « Beili liste » [15], mais certains, dont par exemple MDPI, ont une part importante de leur portefeuille de journaux au WOS, avec de très bons facteurs d'impact et surtout une rapidité de publication sans égal : le système repose sur une optimisation du processus d'examen (« refereing »)-production-publication. De nombreuses institutions universitaires ont signé des accords avec ces éditeurs open access pour avoir des remises et des fondations contribuent au développement. À leur image, un certain nombre d'éditeurs tentent de les imiter depuis quelques années, recherchant des auteurs par « fishing ». En sortira-t-il de nouveaux éditeurs sérieux ? L'avenir nous le dira.

Bouleversement du processus d'édition

Le succès des éditeurs en open access est tel que tous les éditeurs traditionnels, commerciaux ou non, le proposent

maintenant, depuis plusieurs années au cas par cas dans les revues à abonnement, ou dans de nouvelles revues doublant les anciennes. Autrefois, les auteurs envoyaient un/des exemplaires papier à l'éditeur d'une revue qui demandait par courrier à des rapporteurs potentiels leur disponibilité ; si la réponse était positive, l'éditeur envoyait un exemplaire, recevait le rapport, toujours par courrier postal, et au mieux trois mois après envoyait les critiques aux auteurs, et si besoin un/des nouveau(x) cycle(s) suivaient, engendrant un délai de publication de douze à seize mois en 1990. D'où la nécessité des « proceedings » de congrès publiés en « camera ready » dans un délai d'un à trois mois, avant ou après le congrès. Certaines revues pratiquèrent aussi le « camera ready ».

L'arrivée d'Internet réduisit la durée d'un cycle à environ trois mois. Les derniers outils de soumission automatisés (*ScholarOne*®, *Elvise*®, etc.) accélèrent encore la procédure : les articles apparaissent en « early view » deux à trois jours après acceptation. Les revues en open access avec APC ajoutent à cela un secrétariat qui manage les soumissions, sépare et répartit la charge de travail pour l'accélérer en élargissant le nombre d'éditeurs associés et de membres du comité éditorial (« board ») : formatage automatique dès la soumission du manuscrit au format d'édition, mise à disposition du manuscrit pour validation/complément/choix des rapporteurs potentiels par le secrétariat à un ou des membres du board, mise à disposition en 24 h des rapports à un des éditeurs. La décomposition du travail et la possibilité de changer d'éditeur si le premier choisi déclare ne pas pouvoir répondre dans un délai de l'ordre de la semaine permet d'effectuer le cycle typiquement en deux semaines, voire moins. Les chercheurs contribuant au processus reçoivent des « vouchers », l'examen d'un manuscrit valant environ 10 à 20 % du coût d'un APC dans la revue concernée, les éditeurs et « guest » éditeurs reçoivent un « voucher » de 100 % chaque année. Cette valorisation du travail d'examen favorise un travail rapide. Les éditeurs traditionnels savent que très souvent, c'est après avoir reçu une lettre de rappel que l'examineur ayant accepté l'examen d'un manuscrit se met vraiment au travail. Dans les revues à abonnement payant, seul(s) le ou les éditeurs reçoivent une indemnité d'un montant comparable. Le perfectionnement des outils de gestion/évaluation des journaux « traditionnels » propose maintenant, outre la base de données du journal avec son historique de rapporteurs et d'auteurs, l'accès aux bases de données générales (*Scopus*, *Google*, *WOS*, etc.), et une sélection d'auteurs pertinents pour le manuscrit soumis par intelligence artificielle avec leurs scores de *WOS* et de *Publons* [16] sont la réponse des éditions « classiques » pour accélérer le processus.

Une expérience de vingt ans comme éditeur de quelques journaux et comme membre de nombreux comités éditoriaux montre une évolution importante du comportement de la communauté. À l'époque des demandes par courrier postal, la quasi-totalité des rapporteurs potentiels contactés acceptait de faire un rapport. Il y a une dizaine d'années, les trois-quarts des réponses étaient positives ; aujourd'hui, le taux de réponse positive n'est plus que de 30 %, voire plus faible pour certaines thématiques comme la modélisation. Bien sûr, cette estimation est subjective, mais elle témoigne comme d'autres critères d'une perte du caractère collectif et solidaire des activités de recherche scientifique. La création de *Publons* qui visualise l'activité de « refereing » est certainement positive pour freiner ce comportement.

Le futur

Que nous propose l'open access gouvernemental ? Je serais un peu caricatural, mais la motivation me semble être de pouvoir supprimer Couperin, c'est-à-dire de ne plus payer d'abonnements électroniques au niveau du ministère, HAL devant remplacer les éditeurs. Cela conduit à la suppression de plusieurs étapes du processus de publication, et à mon avis à des risques de perte en qualité et en impact pour la recherche française :

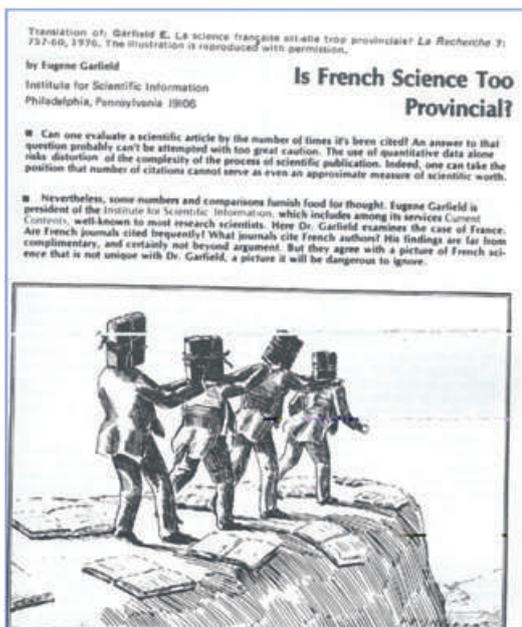
- pas de définition d'une communauté comme celle se constituant par le choix d'un journal ;
- pas de processus d'édition-« refereing », que ce soit pour le contenu (mise en contexte, formules et modèles, expérimental, qualité des figures/images, raisonnement, plagiat, ignorance de la littérature scientifique non numérisée, etc.) ;
- pas de mise en page ;
- pas d'incorporation dans les outils comme le *WOS*.

L'évolution des outils compense/remplace certaines des objections ci-dessus. *Google Scholar* est maintenant souvent plus efficace pour les publications récentes (> 2000) que le *WOS*, avec la possibilité supplémentaire de trier par les images. Il est possible que le *WOS* se perfectionne, il offre maintenant le lien direct vers les revues et des pdf via Kopernio. L'examen de l'enquête Couperin-Science ouverte [17] montre que les jeunes générations de chercheurs ne voient pas bien l'intérêt de la procédure d'examen approfondi par les pairs, en particulier son caractère anonyme, à mon avis indispensable pour garantir le minimum de travers, et témoignent une hostilité certaine envers les consortia commerciaux. Les regroupements ont été violents ces dernières années (*Springer-Nature-MacMillan*, *Wiley-Clarivates Analytics* [18], *Pergamon-Elsevier-Reed*, etc.), sans doute poussés par le coût de développement des nouveaux outils de production et l'arrivée des acteurs chinois ; cela provoque une réaction anti « big édition », comme anti « big chimie », « big pharma », etc., sans voir que cela renforce encore d'autres monopoles.

Les règles proposées aussi bien par la France que par les institutions européennes (« green open access », « gold open access », « platinum open access » [19]) semblent soutenir la publication open access (où l'auteur paye donc, car rien n'est gratuit), en tolérant (encore pour combien de temps ?) la publication traditionnelle à abonnement, à condition que le journal n'héberge pas certains articles en open access. En 2011, il est mentionné que déjà 17 % des articles étaient en open access [19] ; chiffre à pondérer par les articles effectivement lus, à cette époque pour moi de l'ordre du pourcent !

Depuis près de dix ans, les dépôts sur HAL apparaissent automatiquement dans les CRAC (compte-rendu annuel obligatoire des chercheurs CNRS, ce qui évite du travail et permet des statistiques au CNRS), puis au niveau des laboratoires et maintenant des universités ; le dépôt dans HAL est donc devenu (quasi) obligatoire, en particulier s'il y a un financement ANR. Quelle est l'utilisation réelle d'HAL pour faire une bibliographie (j'exclue *Thèse en ligne* qui donne vraiment une lisibilité aux thèses) et quel est son poids par rapport à *JSTOR*, *Academia* et *ResearchGate* ? Ma réponse est évidente : faible, mais est-elle représentative ? Là aussi, il faudrait faire des enquêtes par discipline.

Le bouleversement induit par les évolutions techniques n'en est certainement qu'à ses débuts. Il est concomitant avec la modification des pratiques et des acteurs : l'arrivée de la Chine et des pays en développement, facilement visible sur



Eugene Garfield (1925-2017), scientifique américain, a participé à la fondation de la bibliométrie et de la scientométrie. En 1974, il publie un article au titre provocateur « La science française est-elle si provinciale ? » dans *La Recherche*. Les Français réagissent en lançant une nouvelle revue de chimie multilingue, <https://encyclopedia.pub/243>.

l'explosion du nombre de citations après 2000, modifie profondément le paysage et la compétition. Le poids des éditeurs européens et américains est remis en cause avec la chute des performances des États-Unis basée historiquement sur la venue de savants d'abord juifs et européens pendant et après la Deuxième Guerre mondiale, puis asiatiques et russes ces dernières décades. La vente de la principale maison d'édition scientifique française, EDP Sciences – détenue à 77,7 % par la Société Française de Physique (SFP), 19,4 % par la Société Chimique de France (SCF), 2,5 % par la Société Française d'Optique (SFO) et 0,4 % par la Société de Mathématiques Appliquées et Industrielles (SMAI) – à l'Académie des sciences chinoise [20-21] confirme le poids grandissant de la Chine et le manque d'action nationale, que nous soulignons récemment concernant la propulsion électrique des véhicules, où l'État incite à supprimer une activité pour la remettre en exergue des années plus tard [22]. Pendant que la France met l'argent dans les achats ou locations de services informatiques (HAL), l'investissement de la Chine est fait dans les contenus. Les éditeurs commerciaux ont pour eux leur réactivité et sauront s'adapter à l'évolution des acteurs majeurs.

Dans le contexte de l'épidémie du coronavirus induisant une forte demande d'information sur l'évolution du savoir, la mise en ligne des manuscrits soumis, mais non encore référés – pratique déjà instituée principalement en médecine et en biologie – est apparue nécessaire. L'État et les institutions européennes semblent encore croire qu'ils peuvent réguler les pratiques scientifiques indépendamment de l'évolution ailleurs dans le monde. Au niveau des équipes et des laboratoires, une forte augmentation des coûts de bibliographie-publication est à prévoir ; l'ANR a déjà validé ce type de dépenses. Les transformations se font malheureusement sans grands débats. Que cet « à propos » puisse y contribuer !

[4] Beaudry G., Boismenu G., *Le nouveau monde numérique : le cas des revues universitaires*, Presse de l'Université de Montréal, 2002/Éditions La Découverte, Paris, 2002.

[5] EPRIST, Résultats financiers 2015 de l'édition scientifique, www.eprist.fr/
 [6] s=édition+scientifique+résultats+financiers ; Hertel O., Publications scientifiques : la guerre est déclarée, *Sciences et Avenir*, 2019, www.sciencesetavenir.fr/fondamental/publications-scientifiques-la-guerre-est-declaree_135582

[7] www.couperin.org/presentation/historique

[8] <https://fr.wikipedia.org/wiki/ArXiv>

[9] <https://hal.archives-ouvertes.fr>

[10] www.jstor.org ; <https://fr.wikipedia.org/wiki/JSTOR>

[11] www.academia.edu

[12] www.researchgate.net

[13] www.mdpi.com

[14] www.intechopen.com/page/our-story

[15] www.budapestopenaccessinitiative.org/read

[16] <https://predatoryjournals.com/publishers>

[17] <https://publons.com/about/home> ; Publons donne le profil WOS des personnes effectuant des examens de manuscrits.

[18] www.science-ouverte.cnrs.fr/actualite/enquete-couperin-pratiques-de-publication-de-la-recherche

[19] Clarivate Analytics est une société qui possède et propose des outils et des services autour de la propriété intellectuelle et de la production de connaissances scientifiques. Elle détient et gère, entre autres, *Web of Science*, *Publons*, *EndNote*, *ScholarOne* et le *Journal Citation Reports* ; <https://clarivate.com>

[20] Jacquesy R.A., L'édition en open access, avenir de la recherche ?, *L'Act. Chim.*, 2013, 374, p. 2, www.lactualitechimique.org/L-edition-en-open-access-avenir-de-la-recherche ; Grosset-Fournier C., Les publications scientifiques en open access : l'Europe se pose-t-elle les bonnes questions ?, *L'Act. Chim.*, 2019, 437, p. 23, www.lactualitechimique.org/Les-publications-scientifiques-en-open-access-l-Europe-se-pose-t-elle-les-bonnes-questions ; Pineau P., Science ouverte, *L'Act. Chim.*, 2019, 440, p. 3, www.lactualitechimique.org/Science-ouverte, Méridol J.-Y., L'avenir de l'édition scientifique française en France et la science ouverte. Comment favoriser le dialogue ? Comment organiser la consultation ?, 2019, https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Edition_scientifique/57/3/Rapport_JYM_Edition_Scientifique_1235573.pdf

[21] Parmi les fondateurs en 1920, il y avait Marie Curie, Louis de Broglie, Antoine Bédère, Paul Langevin, Louis Lumière, Jean Perrin, www.redactionmedicale.fr/2019/07/nos-C3%A9diteurs-fran%3%A7ais-vendus-aux-chinois-le-cas-dedp-sciences.html

[22] www.lemonde.fr/sciences/article/2019/08/28/le-nauffrage-de-l-edition-scientifique-francaise-en-mer-de-chine-est-il-ineluctable_5503787_1650684.html

[23] Colomban P., Les batteries au lithium, une histoire (qui aurait pu être) française ?, *L'Act. Chim.*, 2020, 450, p. 10, www.lactualitechimique.org/Les-batteries-au-lithium-une-histoire-qui-aurait-pu-etre-francaise

[1] https://fr.wikipedia.org/wiki/Chemical_Abstracts_Service

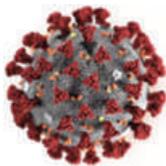
[2] <http://bibliotech.inp-toulouse.fr/fr/chercher/par-ordre-alphabetique/chemical-abstracts.html> ; www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/cas.html

[3] www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/cas.html

Philippe COLOMBAN,

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

*philippe.colomban@sorbonne-universite.fr



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

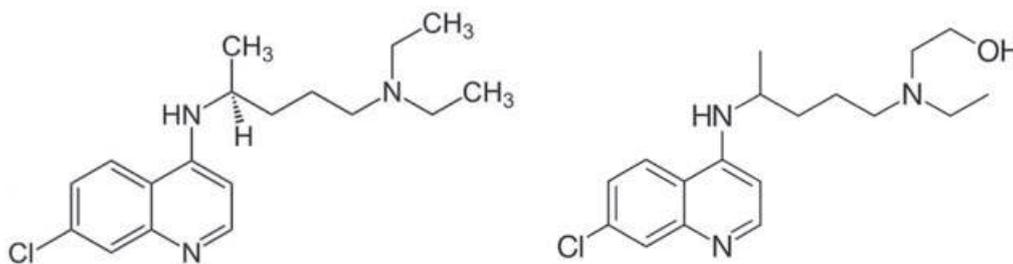


Figure 1 - Formules de la chloroquine CQ (à gauche, l'énantiomère (S) est représenté) et de l'hydroxychloroquine HCQ (à droite).

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.

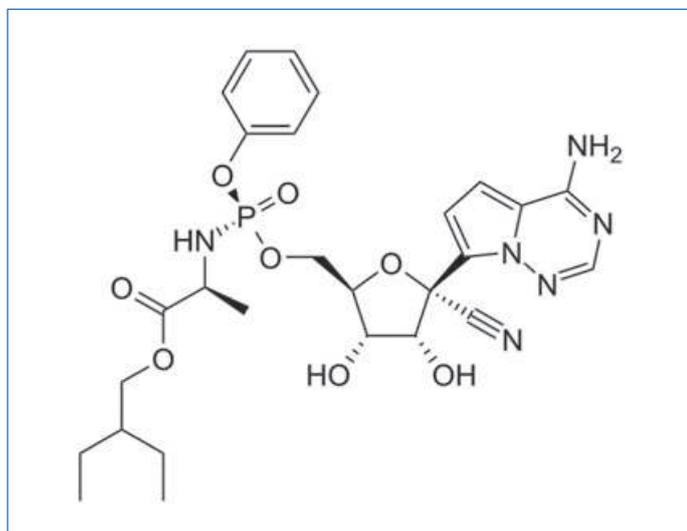


Figure 2 - Formule du remdesivir.

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.

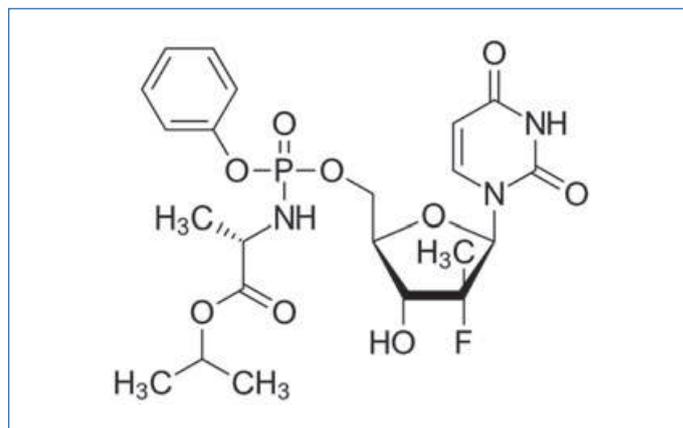


Figure 3 - Formule du sofosbuvir.

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,

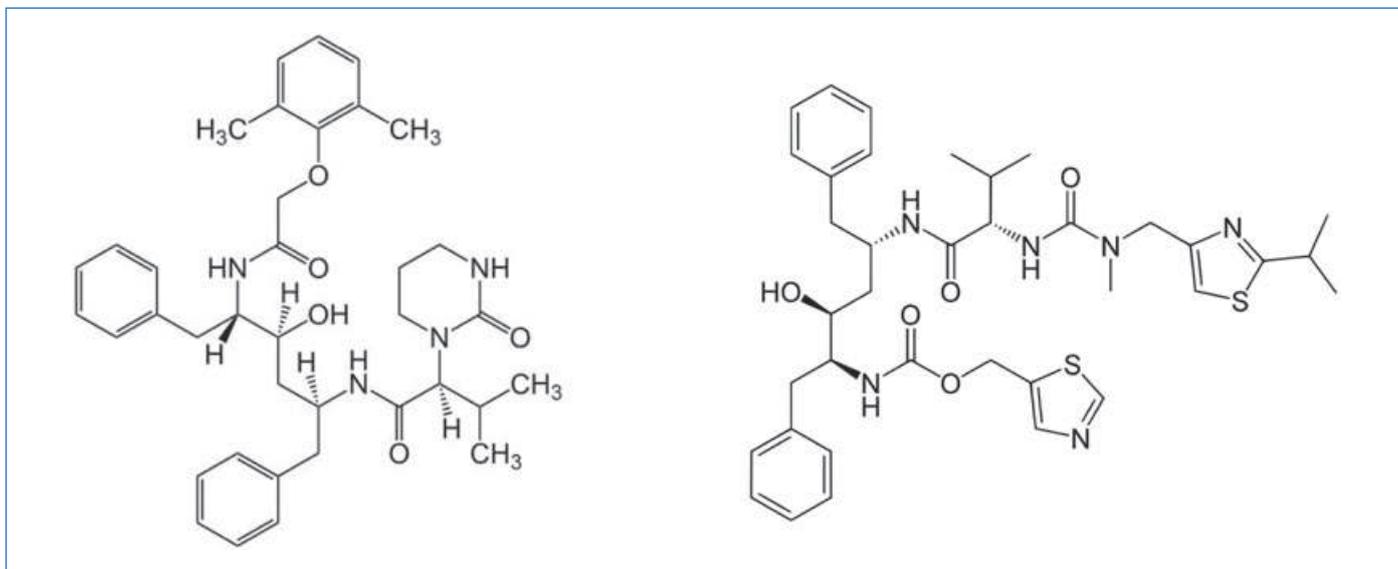


Figure 4 - Formules du lopinavir (à gauche) et du ritonavir (à droite).

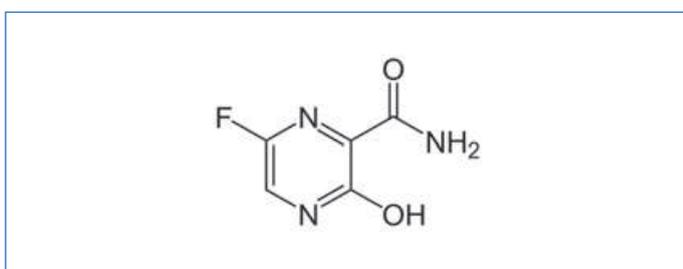


Figure 5 - Formule du favipiravir.

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] Thouret 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. Rheumatol.*, **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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948), 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

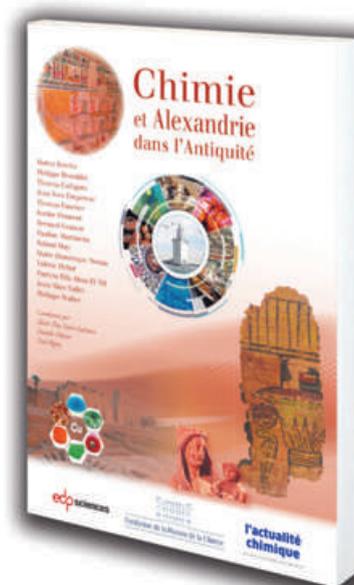
Coordination éditoriale par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny

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.

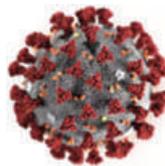
Les meilleurs spécialistes, en particulier provenant du Centre d'Études Alexandrines, présentent de façon scientifique et très claire les points forts d'Alexandrie et les enseignements tirés par l'archéologie de ces travaux effectués dans des conditions si particulières ; ils ont ainsi conduit à l'introduction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

edp sciences



Covid-19 : la chimie médicinale à l'assaut des mécanismes de propagation virale

La crise actuelle due au SARS-CoV-2 et sa maladie associée Covid-19 mettent en lumière toute la fragilité de nos sociétés devant une redoutable pandémie, considérée à tort depuis de nombreuses années comme un événement pas assez probable pour s'y préparer correctement. Il y a dix-huit ans, les coronavirus étaient des virus d'intérêt vétérinaire, étudiés en France seulement à l'INRA par l'équipe d'Hubert Laude. L'irruption du SRAS-CoV en 2003 a changé la donne, entraînant d'importantes recherches dans les années qui suivirent [1]. L'émergence du nCoV en 2019, qui n'a malheureusement rien d'inattendu, va sans aucun doute accélérer prodigieusement la recherche sur ces virus fascinants.

Les enseignements du SARS

Les coronavirus ont un génome à ARN et la taille de celui du SARS en est le premier élément remarquable : environ 30 000 nucléotides, soit environ deux à trois fois plus que les autres virus à ARN connus jusqu'à présent (virus de l'hépatite C, dengue, chikungunya, poliovirus...). Ce génome est relargué par le virus dans la cellule sous la forme d'un ARN de même polarité qu'un ARN messager cellulaire. Par un mécanisme sophistiqué et unique, il exprime deux grandes polyprotéines, 1a et 1ab, qui sont maturées en enzymes et protéines diverses, mais aussi une dizaine de protéines structurales qui vont reconstituer la particule virale dans sa forme quasi sphérique, hérissée de spicules qui lui ont donné cet aspect en « couronne » sous le microscope.

Fin janvier 2002, surprise : la séquence du génome montre que le nCoV est en fait très proche du virus émergent SRAS de 2003, responsable du « syndrome respiratoire aigu sévère » (SRAS-CoV). Nous sommes donc actuellement en présence d'un SARS 2.0 en quelque sorte (le sigle dérivant de l'acronyme anglais « severe acute respiratory syndrome coronavirus » étant maintenant adopté par tout le monde) [2]. Lorsque le SARS 1.0 est arrivé en 2003, la surprise a été totale. La recherche sur le vaccin a commencé sur les chapeaux de roue, avec un refrain désormais bien connu de la génération qui a vu émerger le VIH/sida au milieu des années 1980 : « Nous aurons le vaccin dans quatre ans » (de nos jours, on entend même six mois à un an). Lors de l'irruption du SARS 2.0, soit dix-sept ans après, il a bien fallu se rendre à l'évidence : le vaccin contre le SARS 1.0 n'a jamais vu le jour. Il est plus difficile que prévu et son utilité interroge : rien n'est moins sûr qu'il eût pu protéger contre le SARS 2.0 actuel. En effet, la protéine de spicule (« spike »), cible majeure du vaccin, est fort différente entre SARS 1.0 et SARS 2.0. Normal, car elle est soumise à une forte pression de sélection dans les organismes infectés, et elle évolue donc rapidement. Elle a notamment évolué pour rendre le SARS 2.0 beaucoup plus transmissible [3].

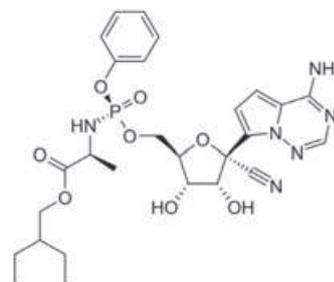
Il en est tout autre des protéines qui fabriquent des copies du génome, principalement issues de la polyprotéine 1ab : ces dernières ont pour tâche de fabriquer environ 30 000 bases d'ARN génomique, bien à l'abri dans des usines cellulaires,

pendant que – pour schématiser – les protéines issues de la polyprotéine 1a et les protéines structurales combattent et protègent de la réponse immunitaire innée de la cellule hôte.

Deux protéines clés constituent ce noyau dur dédié à la synthèse du génome : l'ARN-polymérase ARN-dépendante nsp12 (et deux cofacteurs nsp7 et nsp8), et une exonucléase nsp14. Ce qui est absolument remarquable, c'est que ces enzymes sont extrêmement semblables entre SARS 1.0 et SARS 2.0, avec plus de 95 % d'identité en acides aminés. Donc un médicament qui les prend pour cible aurait sûrement bien fonctionné – et fonctionnera – indistinctement sur SARS 1.0 et SARS 2.0.

Quels sont ces médicaments ? Et quel rôle pour la chimie médicinale ?

Il suffit de regarder ce que cette dernière a réalisé dans la lutte contre le VIH et, plus récemment, contre le virus de l'hépatite C. Des analogues de nucléosides constituent la base des régimes thérapeutiques qui ont sauvé et sauvent encore tous les jours tant de vies [4]. Lorsqu'ils sont donnés aux patients, ces analogues pénètrent dans les cellules. On peut même les modifier chimiquement pour les guider vers certains tissus, et ils sont activés en nucléosides 5'-triphosphates, devenant ainsi de parfaits leurres pour l'ARN polymérase virale. En les utilisant, cette dernière scelle le sort du virus car la synthèse du génome soit s'arrête, soit synthétise un génome codant pour « un grand n'importe quoi » génétique... Dans son évolution, le coronavirus a dû adapter sa machinerie de synthèse de grand génome ARN pour la réaliser très vite et échapper à la détection par l'immunité cellulaire innée. Cela s'est fait au détriment de la fidélité de réplication, problème que le virus a résolu en incorporant un système de relecture et correction d'épreuve sous la forme d'une exonucléase [5-6]. Cette dernière va-t-elle réparer les dégâts faits dans son génome par les analogues de nucléotides ? C'est probablement pour cela que la ribavirine, molécule active contre de nombreux virus à ARN, ne l'est pas contre les coronavirus : une fois activée en 5'-triphosphate, elle est incorporée dans l'ARN viral, mais enlevée par l'exonucléase pour que l'ARN polymérase reproduise fidèlement un génome fonctionnel [7]. Mais déjà, les chimistes ont préparé la contre-attaque : certains analogues de nucléo(t/s)ides, comme le remdesivir par exemple, fonctionnent bien sur les coronavirus [8] :



Cette molécule possède des fonctionnalités chimiques qui n'altèrent pas son usage par l'ARN polymérase du SARS, mais qui, par contre, réduisent fortement la réparation par l'exonucléase [9]. Ainsi, la synthèse d'ARN viral est bel et bien stoppée. Et comme tous les coronavirus possèdent un jeu d'enzymes de réplication extrêmement proches les uns des autres, il est pratiquement certain que le remdesivir aura une activité large spectre chez les coronavirus, et donc contre un futur nCoV ou SARS 3.0.

Et la chloroquine dans tout ça ? Les essais en cours, dont les résultats positifs ou négatifs seront très bientôt disponibles et certifiés par des équipes du monde entier, nous disent déjà plusieurs choses :

- il faut traiter le plus tôt possible après l'infection, et pour cela il faut bien sûr des diagnostics précoces et fiables ;
- s'attaquer à un « mécanisme » conservé (ici, la fusion du virus dans la cellule) a plus de chances de fonctionner que s'attaquer à un « composant structural » (la « spike » elle-même avec un anticorps) car, comme pour les analogues de nucléosides, les mécanismes conservés restent et les versions de protéines de surface passent, inlassablement poussées par l'évolution à changer...

[1] Snijder E.J. *et al.*, Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage, *J. Mol. Biol.*, **2003**, 331, p. 991.

[2] Zhou P. *et al.*, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature*, **2020**, 579, p. 270.

[3] Coutard B. *et al.*, The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade, *Antiviral Res.*, **2020**, 176:104742.

[4] De Clercq E., Li G., Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), *Clin. Microbiol. Rev.*, **2016**, 29, p. 695.

[5] Minskaia E. *et al.*, Discovery of an RNA virus 3'→5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, 103, p. 5108.

[6] Bouvet M. *et al.*, RNA 3'-end mismatch excision by the severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein nsp10/nsp14 exoribonuclease complex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2012**, 109, p. 9372.

[7] Ferron F. *et al.*, Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2018**, 115, p. E162.

[8] Pruijssers A.J., Denison M.R., Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections, *Curr. Opin. Virol.*, **2019**, 35, p. 57.

[9] Agostini M.L. *et al.*, Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease, *mBio*, **2018**, 9, doi: 10.1128/mBio.00221-18.

Bruno CANARD,

Directeur de recherche au CNRS dans le laboratoire « Architecture et fonction de molécules biologiques », Aix-Marseille Université.

* bruno.canard@afmb.univ-mrs.fr

TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS ILLUSTRÉS

En 1869, Dmitri Mendéléïev pose les premiers concepts du tableau périodique des éléments, l'alphabet de la chimie. Près de 150 ans de recherche seront nécessaires pour confirmer l'existence des 118 atomes qui le constituent. Associés en une infinité d'assemblages par la nature et la chimie, ces atomes sont à la base des innovations et des objets de notre quotidien. Derrière ce tableau se cache une modernité que l'on prend plaisir à (re)découvrir.

LÉGENDE

- HALOGÈNES
- GAZ NOBLES
- MÉTAUX ALCALINS
- MÉTAUX ALCALINO-TERREUX
- MÉTAUX DE TRANSITION
- LANTHANIDES
- ACTINIDES
- AUTRES

Les cases sans illustration correspondent aux atomes artificiels

Numéro atomique

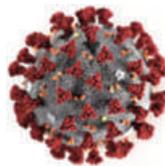
Masse molaire (g/mol)

Symbole chimique

Nom

Pour en savoir plus, lelementarium.fr

FRANCE CHIMIE #GracealaChimie #AnneedelaChimie Société Chimique de France Le réseau des chimistes



La cytosine, au cœur de l'immunité antivirale innée

Dans le cas spécifique du SARS-CoV-2, le rôle de métabolites à base de cytosine utilisés comme coordinateurs de la croissance cellulaire est central pour comprendre l'évolution du virus. En effet, la multiplication des virus à ARN monocaténaire de polarité positive nécessite des interactions coordonnées avec les fonctions de la cellule hôte. À cette fin, le génome du coronavirus (CoV) imite la structure d'un ARN messenger cellulaire, avec une coiffe méthylée en position 5' et une queue polyadénylée en position 3'. Il est rapidement traduit en une enzyme répliquant l'ARN (réplicase) et en protéines qui permettent au virus de détourner des fonctions spécifiques de l'hôte, utilisées lors de la traduction virale, de la réplication de l'ARN et de la construction de l'enveloppe du virus. Cela implique une série complexe d'événements, commençant par la réplication du virus en une matrice complémentaire de l'ARN viral, qui servira à générer de nouveaux génomes viraux et sera aussi transcrite puis traduite en plusieurs protéines virales [1]. Un ensemble critique de voies métaboliques est utilisé par le virus pour accéder à la réserve des ribonucléosides triphosphates nécessaires à la transcription des cinquante à cent copies du génome viral à chaque cycle de réplication. Cela rend la séquence virale très sensible aux spécificités métaboliques de la réserve des nucléotides, dont la composition va se refléter dans le génome viral au fur et à mesure qu'il évolue, en intégrant progressivement les différents types de pressions de sélection auxquelles le virus est confronté. Cette pression de sélection dépend de la disponibilité intracellulaire des précurseurs essentiels (nucléotides, lipides, acides aminés), ce qui crée de nombreux goulets d'étranglement pour l'évolution virale.

Outre l'ARN de son génome, une deuxième caractéristique clé du virus est qu'il s'agit d'un virus enveloppé. L'enveloppe est constituée de composants des membranes de la cellule hôte ainsi que de protéines spécifiques au virus. Comme l'ARN, les phospholipides de ces membranes dérivent de métabolites impliquant des nucléotides, en particulier des liponucléotides à base de CDP (cytidine diphosphate). Le caractère non homothétique de la croissance de l'hôte (voir ci-après) joue un rôle unique dans l'organisation du métabolisme des nucléotides.

Orchestrer la croissance non homothétique de la cellule

Avec le concept de croissance « non homothétique », utilisé en économie pour rendre compte de l'adéquation des ressources et de leur consommation dans de grands ensembles [2], nous soulignons ici le fait que le métabolisme, construit pour remplir le cytoplasme d'une cellule (donc à trois dimensions), crée des contraintes sur la croissance des membranes (deux dimensions) et du génome (une dimension). Regrouper ces trois contraintes tout en partageant un métabolisme commun n'est pas simple. Cependant, comme le nombre de modules élémentaires permettant la construction cellulaire est petit

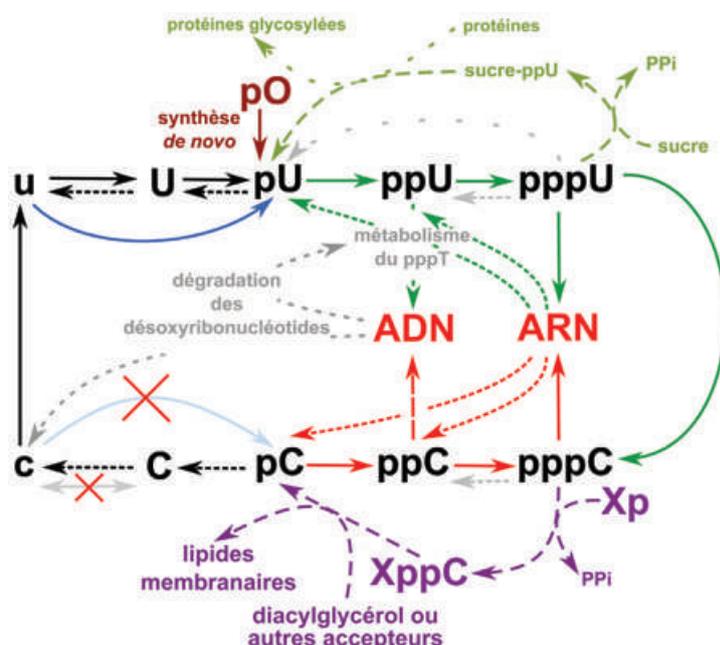


Figure 1 - Synthèse et recyclage des pyrimidines. En vert : la voie centrale de biosynthèse. La voie spécifique aux dérivés de la cytosine est en rouge. Les flèches en pointillé marquent le catabolisme. Les voies annexes sont en tirets : violet pour la synthèse des lipides et vert olive pour la glycosylation des protéines. En bleu est indiquée l'enzyme clé qui permet le recyclage des pyrimidines via l'uracile. La voie parallèle pour la cytosine n'a été découverte dans aucun organisme à ce jour.

(nucléotides, acides aminés, phospholipides et sucres), la sélection naturelle a fini par recruter une voie métabolique unique pour réussir cette prouesse. Nous montrons comment la cytosine et ses dérivés ont fini par devenir les métabolites de coordination, liant la croissance du génome et de la membrane au métabolisme central. Cette observation met l'accent sur des bizarreries du métabolisme des pyrimidines, ignorées jusqu'à présent (figure 1).

La synthèse *de novo* des nucléotides permet la production directe de tous les triphosphates, y compris de la cytidine triphosphate (CTP). Mais la molécule de CTP dérive de l'uridine triphosphate (UTP) en utilisant la CTP synthase (PyrG), dans une étape qui nécessite à la fois l'énergie de l'ATP et une source d'azote, ce qui rend la disponibilité de la molécule très sensible à la disponibilité en énergie et en azote métabolisable. Ce type de pression métabolique négative au cours de l'anabolisme s'appliquerait tout aussi bien à la synthèse d'ATP, par exemple, et ce n'est donc pas suffisant pour rendre la CTP originale. Cependant, les processus anaboliques ne décrivent qu'une partie du devenir des nucléotides : qu'en est-il de leur dégradation et de leur recyclage ? De fait, tous les métabolites s'usent avec le temps ; cela implique qu'ils sont dégradés ou recyclés. Cela est bien illustré dans le cas de trois des quatre nucléobases (adénine, guanine et uracile) par l'action d'une phosphoribosyltransférase spécifique de chaque base. On pourrait donc s'attendre à ce qu'il en soit de même avec la cytosine, permettant à la cellule de récupérer facilement cette

base à partir de son environnement. Pourtant, de manière surprenante, aucune cytosine phosphoribosyltransférase n'a encore jamais été identifiée dans un organisme vivant.

En revanche, l'expérience montre que le recyclage de la cytosine se fait à partir de dérivés de l'uracile (*figure 1*) et se complète grâce à la CTP synthase, enzyme présente même chez les parasites dépourvus de voie de biosynthèse des pyrimidines. Mieux, cette enzyme est codée par le gène *pyrG* conservé dans le plus petit génome d'une construction synthétique autonome (*Mycoplasma mycoides* Syn3.0 [3]). Soulignant le rôle clé de l'organisation spatiale dans la fonction de cette enzyme unique, nécessaire à la fois pour la synthèse *de novo* et le recyclage, son architecture est originale. Cette enzyme forme des filaments, appelés cytoophidies, dans tous les organismes où son organisation a été explorée. Les cytoophidies sont désormais considérées comme des organites sans membrane qui contrôlent la répartition spatiale d'un sous-ensemble du métabolisme intermédiaire au sein des cellules. Cette organisation est linéaire et satisfait donc les contraintes ascendantes de la croissance non homothétique – c'est-à-dire la croissance unidimensionnelle, encore plus contrainte que la croissance 2D par rapport à la croissance 3D. Cela est d'autant plus significatif que la CTP intervient dans un autre processus lié à la croissance cellulaire non homothétique : la synthèse des lipides membranaires. Les phospholipides qui forment les membranes dérivent de liponucléotides à base de cytosine – c'est une constatation universelle, qui n'a reçu aucune explication jusqu'à ce jour –, non seulement pour constituer la bicouche lipidique de la membrane, mais aussi pour contrôler sa forme via sa courbure. Tout cela place la CTP au carrefour des contrôles métaboliques. De quelle manière est-ce que cela affecte le développement du SARS-CoV-2 ?

Les coronavirus sont sensibles au métabolisme de la cytosine

Une conséquence directe de cette organisation du métabolisme est que cela crée une force qui va tendre à diminuer la teneur en cytosine (C) des ARN, à moins que des processus opposés – et une pression de sélection conduisant à éliminer les organismes ayant une teneur en C trop faible, par exemple parce que cela créerait un insupportable biais dans la composition en acides aminés des protéines codées par ces génomes – aient le dessus au cours de l'évolution. Un détour nous conforte dans l'idée qu'il s'agit d'un phénomène crucial. Comme on peut s'y attendre en raison de l'importance des métabolites à base de cytosine, la nécessité d'une organisation spécifique du métabolisme des pyrimidines est implémentée dans d'autres structures que la CTP synthase. À titre d'exemple documenté dans de nombreuses cellules animales, les enzymes nécessaires au début de la synthèse *de novo* des pyrimidines, la carbamoyl-phosphate synthétase (CPSase), l'aspartate transcarbamylase (ATCase) et la dihydroorotase (DHOase) forment une structure multifonctionnelle, nommée CAD (à partir de la première lettre du nom des enzymes impliquées). Ces trois activités sont associées dans un seul polypeptide de 243 kDa. Cette protéine multi-enzymatique forme des hexamères et des oligomères plus compliqués [4]. Témoin de son importance, cette enzyme multifonctionnelle est sensible à la protéolyse par la caspase lors de l'apoptose, ce qui indique que le métabolisme de la pyrimidine est impliqué dans ce processus critique. De même, et cela est à mettre en relation

avec la réponse de l'hôte aux infections virales, CAD est fortement exprimée dans les leucocytes, où elle permet l'expression du récepteur 8 de type Toll en réponse à la teneur en cytidine et la présence d'ARN simple brin dans la cellule. Plus frappante encore, une autre caractéristique de la protéine CAD, pertinente pour notre propos, est que son activité est spécifiquement modulée par une protéine virale dédiée lors d'une infection par les entérovirus [5]. Cela nous incite à une analyse plus approfondie du métabolisme des pyrimidines en relation avec l'infection par le SARS-CoV-2, comme nous le voyons à présent.

Les coronavirus et d'autres virus à ARN simple brin de sens positif produisent aussi des brins positifs avec un excès de 50 à 100 fois celui de leur matrice répliquée, à brin négatif. Cela signifie que la quantité globale des nucléotides qu'ils consomment dans les cellules n'est pas limitée par la deuxième règle de parité de Chargaff (qui se traduirait par une quantité d'adénine A égale à celle d'uracile U, ou de guanine G à celle de cytosine C). La « transcription » à partir de la matrice ARN à brin négatif du virus devrait ajouter un écart supplémentaire à cette règle de parité. Cependant, comme la multiplication du virus repose sur un processus de répllication, aussi asymétrique soit-il, toute pression sur la disponibilité d'une base donnée (ici C) devrait affecter son complément (G dans notre cas).

Par ailleurs, les mutations observées à mesure que le virus évolue refléteront aussi un peu les forces physico-chimiques agissant pendant la répllication, mais elles seront toujours dominées par la disponibilité des métabolites due à l'organisation générale du métabolisme. Nous l'avons vu, nous nous attendons à une pression de sélection générale opérant sur la CTP et tendant, à long terme, à diminuer la teneur en cytosine du virus à ARN. Cette tendance sera toutefois mise en échec par toutes les formes de pression de sélection agissant sur les fonctions qui dirigent la répllication et la propagation du virus et opèrent sur les protéines correspondantes, donc sur les codons. Cette pression est particulièrement importante pour le résidu proline, essentiel dans le repliement des domaines clés des protéines virales, parce que cette amine secondaire cyclique essentielle aux protéines est codée par les codons CCN. La cytosine en deuxième position des codons est aussi essentielle pour permettre l'introduction de résidus thréonine ou alanine dans les protéines virales, tandis que la première position est essentielle pour le codage de l'histidine et de la glutamine. Dans ce contexte, il est notable que l'un des changements critiques dans le coronavirus du SRAS en 2003 (SARS-CoV-1) par rapport à ses homologues inoffensifs était un changement d'une leucine en alanine à la jonction entre les domaines S1 et S2 de la protéine de pointe et que cela nécessitait un changement de U vers C [6].

Le rôle unique de la cytosine en tant que coordinateur du métabolisme cellulaire a été exploité par la sélection naturelle pour doter les hôtes de processus d'immunité innée basés sur l'interférence avec cette nucléobase. Au moins deux processus fondés sur le métabolisme de la cytosine sont apparus chez les animaux pour empêcher davantage la multiplication des virus, créant une immunité antivirale innée efficace. Les animaux – l'homme en particulier, mais cela s'étend même à l'huître – ont recruté une voie de biosynthèse dépendante de la S-adénosyl-méthionine pour construire un analogue toxique de la CTP, la 3'-désoxy-3',4'-didéhydro-CTP (ddhCTP, *figure 2*), à l'aide d'une enzyme appelée vipérine (pour « virus inhibitory protein, endoplasmic reticulum-associated,

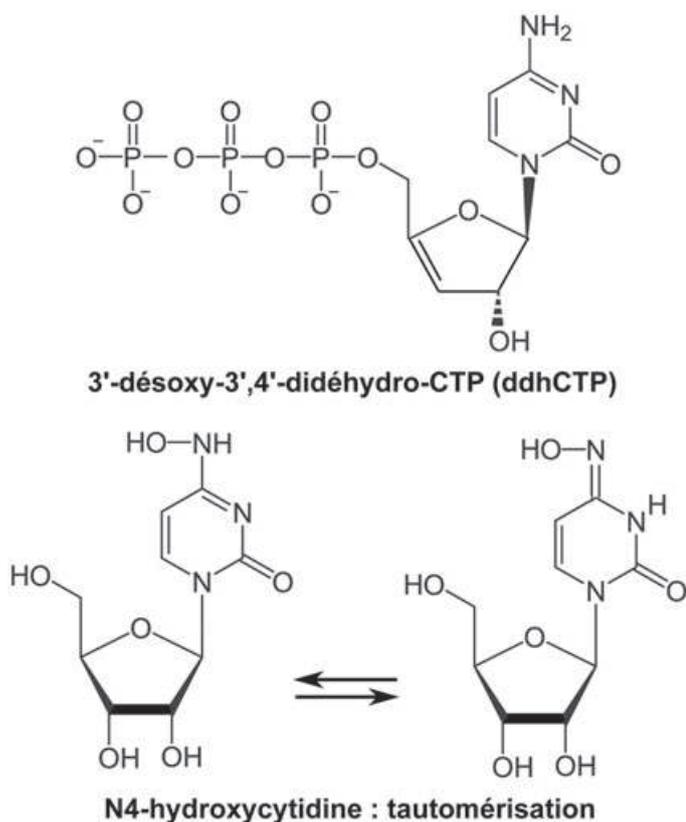


Figure 2 - Formule de la 3'-désoxy-3',4'-didéhydro-CTP et de la N4-hydroxycytidine. La ddhCTP, antimétabolite naturel de la défense antivirale innée, est produite par la vipérine. Des analogues de la N4-hydroxycytidine sont souvent choisis comme candidats antiviraux, mais si leurs propriétés chimiques les conduisent à produire de la N4-hydroxycytidine, la molécule sera immédiatement phosphorylée et conduira à un mutagène puissant. Le plus grand soin doit donc être apporté au choix des analogues de nucléosides utilisés comme antiviraux.

interferon-inducible»), qui répond à l'interféron gamma. Le rôle antiviral de la vipérine semble impliquer une variété de cibles, comme on peut s'y attendre en raison de son interférence avec le métabolisme de la cytosine. Comme nous l'avons vu, une cible probable est le métabolisme des lipides dépendant de la CTP, mais il semble que la ddhCTP puisse aussi interférer avec la transcription ou la réplication virale, agissant comme un terminateur de réplication.

Un deuxième processus antiviral impliquant la cytosine qui met l'infection virale en échec est la méthylation de la cytosine des dinucléotides CpG dans la séquence du virus. Chez la drosophile, il a été démontré que l'immunité innée antivirale utilise la méthylase Dnmt2 comme mécanisme efficace pour inactiver le virus C, à ARN positif. Cette enzyme pourrait aussi être impliquée dans la modification des hybrides ARN-ARN pendant la réplication du SARS-CoV-2, mais cela n'a pas été étudié. Enfin, un autre rôle unique des séquences CpG repose sur la reconnaissance de la séquence virale par la protéine à doigt de zinc antivirale (ZAP), qui se lie spécifiquement aux séquences CpG du virus, recrutant plusieurs systèmes de dégradation de l'ARN, et clive le virus en fragments inactifs [7]. Une conséquence de cette réponse antivirale est que beaucoup de dinucléotides CpG sont absents dans les génomes de nombreux virus à ARN. Cependant, le contexte

dans lequel les séquences CpG ont un rôle dans ce processus est critique, car la réponse antivirale n'est pas corrélée à leur abondance de manière simple.

Un plaidoyer pour des antiviraux

En résumé, le fait que les cellules aient sélectionné le métabolisme de la cytosine pour assurer la coordination de leur croissance non homothétique (cytoplasme, membranes et chromosomes) a créé une forte contrainte sur la disponibilité en cytosine pour la construction des virus à ARN. Cela se reflète directement dans la composition des coronavirus, et en particulier de SARS-CoV-2. En effet, ce virus est composé en moyenne de 30,2 % en adénine, 19,9 % en guanine, 32,4 % en uracile et seulement de 17,6 % en cytosine. On remarquera que dans un premier temps, la perte de cytosine dans le génome du virus lui a probablement permis de mieux échapper à la réponse antivirale de l'hôte. Mais on doit espérer que la perte continue de cytosine (et par conséquent de guanine) atténuera progressivement la virulence et la propagation du virus. Nous pouvons aussi comprendre qu'avoir découvert cette contrainte devrait permettre le développement de médicaments antiviraux efficaces. Il faut toutefois considérer les analogues de nucléosides avec la plus grande prudence ; ils sont souvent sérieusement mutagènes (et cancérigènes), comme l'est la N4-hydroxycytidine [8].

Cet article est le résumé d'une revue soumise pour publication.

- [1] Chen Y., Liu Q., Guo D., Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis, *J. Med. Virol.*, **2020**, *92*, p. 418, doi: 10.1002/jmv.25681
- [2] Alonso-Carrera J., de Miguel C., Manzano B., Economic growth and environmental degradation when preferences are non-homothetic, *Environ. Resource Econ.*, **2019**, *74*, p. 1011, doi: 10.1007/s10640-019-00357-4
- [3] Hutchison C.A. et al., Design and synthesis of a minimal bacterial genome, *Science*, **2016**, *351*, aad6253, doi: 10.1126/science.aad6253
- [4] Del Caño-Ochoa F., Ramón-Maiques S., The multienzymatic protein CAD leading the de novo biosynthesis of pyrimidines localizes exclusively in the cytoplasm and does not translocate to the nucleus, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, **2020**, doi: 10.1080/15257770.2019.1706743
- [5] Cheng M.-L. et al., Metabolic reprogramming of host cells in response to enteroviral infection, *Cells*, **2020**, *9*, 473, doi: 10.3390/cells9020473
- [6] Song H.-D. et al., Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*, p. 2430, doi: 10.1073/pnas.0409608102
- [7] Luo X. et al., Molecular mechanism of RNA recognition by zinc-finger antiviral protein, *Cell Rep.*, **2020**, *30*, p. 46, doi: 10.1016/j.celrep.2019.11.116
- [8] Sledziewska E., Janion C., Mutagenic specificity of N4-hydroxycytidine, *Mutat. Res.*, **1980**, *70*, p. 11, doi: 10.1016/0027-5107(80)90053-6

Antoine DANCHIN^{1*} et **Philippe MARLIÈRE**², biologistes.

¹ Kodikos Labs, Lyon/Institut Cochin, Paris.

* antoine.danchin@normalesup.org

² TESSI (The European Syndicate of Synthetic Scientists and Industrialists), Paris.

Préparation d'espèces organométalliques polyfonctionnelles du zinc et du magnésium

Résumé Les molécules organiques utilisées dans les recherches pharmaceutiques, agrochimiques ou de la chimie des matériaux possèdent des structures complexes comportant de nombreux groupes fonctionnels. Pour écourter autant que possible leur synthèse, il est indispensable de disposer de réactifs ayant un centre nucléophile puissant mais tolérant également une grande variété de fonctions chimiques. Parmi eux, on retrouve très souvent des composés organométalliques, qui sont des molécules comportant une liaison carbone-métal. Si la nature du métal lié au carbone est essentielle pour évaluer la réactivité de ces derniers, la toxicité et le prix du métal rentrent tout autant en ligne de compte dans le choix du métal. Ainsi, le choix des organomagnésiens et organozinciques en tant que nucléophiles est idéal. Une mise au point sur les méthodes de synthèse disponibles pour préparer ces espèces organométalliques ainsi que quelques applications plus récentes sont détaillées dans cet article.

Mots-clés Chimie organométallique, organomagnésiens, organozinciques, compatibilité de groupes fonctionnels, nucléophiles.

Abstract Preparation of polyfunctional zinc and magnesium organometallic species

Most of the pharmaceutical, agrochemical or material target compounds possess complex structures with numerous functional groups. To make their synthesis as efficient and simple as possible, it is necessary to use reagents that display powerful nucleophilic centers while tolerating as many chemical functions as possible. Among those, organometallic compounds, which are molecules with a carbon-metal bond, can be considered. While the nature of this metal is essential to assess the overall reactivity of the species, the toxicity and price are also important. Thus, organomagnesium and organozinc as nucleophiles seem to be candidates of choice. A state of the art of the available syntheses to prepare these reagents and more recent applications of those are presented in this article.

Keywords Organometallic chemistry, organomagnesium, organozinc, functional group tolerance, nucleophiles.

La plupart des molécules cibles en chimie organique fine (chimie pharmaceutique, agrochimie et chimie des matériaux) ont des structures complexes et contiennent de nombreux groupes fonctionnels. Pour écourter autant que possible leur synthèse, il faut éviter les étapes de protection et de déprotection de groupements fonctionnels, ainsi que les étapes réactionnelles d'ajustement de degré d'oxydation des dérivés carbonylés ou aminés. Pour toutes ces raisons, il est indispensable de disposer de réactifs qui possèdent un centre nucléophile puissant mais qui tolèrent également une grande variété de groupes fonctionnels. Les espèces organométalliques du zinc et du magnésium semblent être d'excellents candidats. En effet, ces deux types d'espèces peuvent être préparés en présence de nombreux groupements fonctionnels. Les liaisons C-Mg et surtout C-Zn sont relativement covalentes ; pourtant, en présence de catalyseurs de métaux de transition, ces composés organométalliques réagissent avec de nombreuses espèces électrophiles et présentent donc un grand intérêt synthétique. D'autre part, les sels de magnésium ou de zinc formés lors du traitement final de la réaction sont non toxiques et relativement faciles à recycler. Nous vous proposons dans cet article de faire une mise au point sur les méthodes générales disponibles pour préparer ces espèces

organométalliques et d'indiquer quelques applications plus récentes.

Préparation par insertion directe sur des dérivés halogénés polyfonctionnels

Insertion directe du métal sur des halogénures organiques polyfonctionnels

L'insertion de magnésium dans une liaison C-Br d'un bromure aromatique comme **1** peut être accélérée par la présence de LiCl [1] (figure 1). En effet, cette réaction hétérogène qui se fait à la surface du magnésium conduit à la formation d'un organomagnésien adsorbé à la surface du métal, ce qui a tendance à ralentir, voire stopper d'autres réactions d'insertion. L'ajout de LiCl conduit à la formation de composés bimétalliques mixtes de type RMgX·LiCl (avec R = chaîne ou cycle carboné et X = atome d'halogène) qui sont très solubles dans le THF, libérant ainsi la surface du métal et permettant de favoriser une réaction rapide [2]. Dans ces conditions, la réaction d'insertion se fait à -10 °C en l'absence de ZnCl₂ et conduit au magnésien polyfonctionnel **2** qui est stable à cette température pour quelques heures. On peut s'étonner de la compatibilité entre un ester méthylique et une liaison C-Mg.

Glossaire

Boc : *tert*-butoxycarbonyle ; Bu : butyle ; Bz : benzoyle ; *ca.* : *circa* ; cat. : catalytique ; DCM : dichlorométhane ; Et : éthyle ; E-X : électrophile ; *i*Pr : isopropyle ; Me : méthyle ; MOM : méthoxyméthyle ; Ph : phényle ; PMDTA : *N,N,N',N',N''*-pentaméthyl-diéthylène-triamine ; *s*Bu : *sec*-butyle ; TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle ; *t*Bu : *tert*-butyle ; Tf : triflate ; THF : tétrahydrofurane ; TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyl-éthylène-diamine ; TMPH : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine.

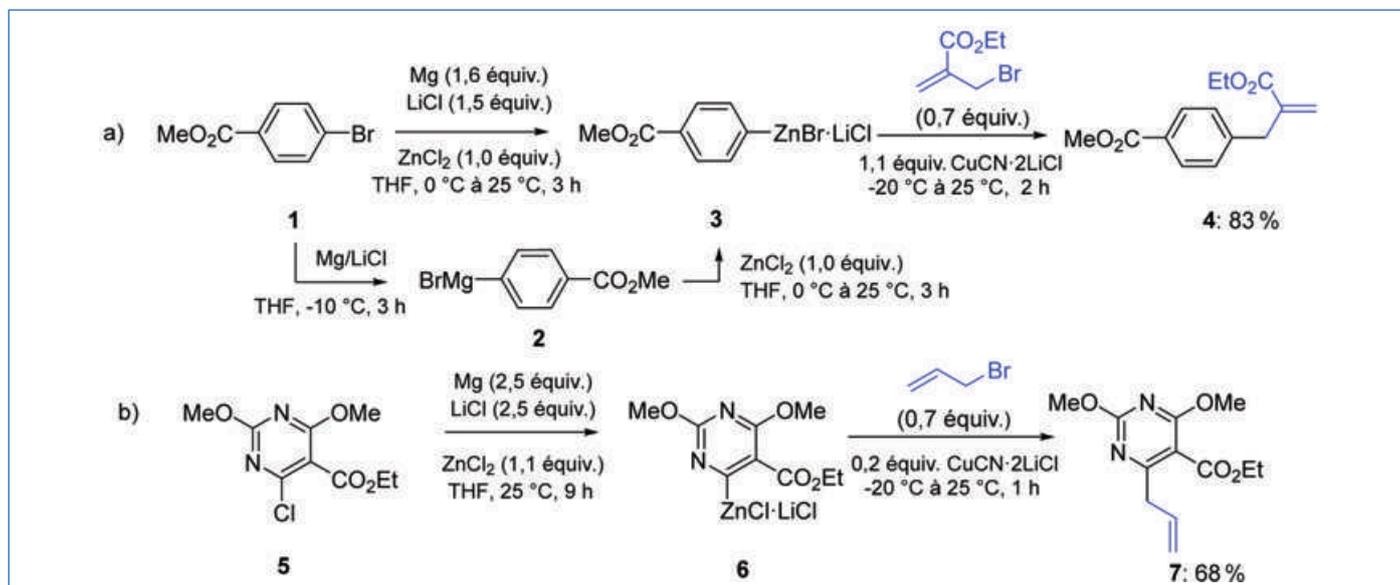


Figure 1 - Préparation d'organozinciques aromatiques et hétérocycliques par insertion directe de magnésium en présence de LiCl et ZnCl₂.

En effet, le carbone qui porte le magnésium est hybridé Csp² et stabilise bien mieux une charge négative qu'un carbone Csp³ (comparé à BuMgBr). De plus, la fonction électroattractive CO₂Me amplifie cet effet, réduisant encore davantage la réactivité de la liaison C-Mg du composé **2**. Un contrôle de la température est néanmoins nécessaire et la réaction doit impérativement être conduite à une température inférieure à 0 °C. Ce contrôle peut toutefois être évité en ajoutant ZnCl₂. Dans ce cas, le magnésien intermédiaire **2** est transmétallé in situ, conduisant au zincique **3**. Ce zincique est complexé par des sels de lithium (et de magnésium, les sels n'étant pas toujours indiqués dans les schémas par souci de simplification). Néanmoins, il faut noter que la présence de sels de magnésium et de lithium accroît considérablement la réactivité de zinciques à l'encontre d'aldéhydes et de cétones [3]. Le zincique **3** est, en revanche, indéfiniment stable sous argon à température ambiante car la liaison C-Zn est bien plus covalente que la liaison C-Mg et donc bien moins réactive. La réactivité vis-à-vis d'électrophiles peut être augmentée

en ajoutant un sel d'un métal de transition qui agit comme catalyseur. Ainsi, en présence de CuCN·2LiCl [4], l'halogénure d'arylzincique **3** est rapidement allylé pour conduire au produit **4** avec un rendement de 83 % (les rendements de produits finaux indiqués sont calculés par rapport au réactif limitant et à partir de la quantité de matière de produit isolé et pur) [5]. La présence de substituants électroattracteurs et l'emploi d'un hétérocycle pauvre en électrons comme la pyrimidine **5** permettent d'effectuer une insertion de Mg dans une liaison C-Cl conduisant après 9 h de réaction à 25 °C au zincique correspondant (**6**) qui est allylé dans les mêmes conditions que précédemment pour donner le dérivé uracile **7** avec un rendement de 68 % [5] (figure 1). D'une façon générale, l'insertion dans une liaison Csp³-X (X = Br, I) est bien plus facile. Ainsi, le dérivé iodé du tryptophane **8** réagit à 25 °C (0,5 h) avec de la poudre de zinc en présence de LiCl, produisant le zincique **9** avec un rendement de 91 % [6] (rendements d'intermédiaires métalliques calculés par titration iodométrique) [7] (figure 2).

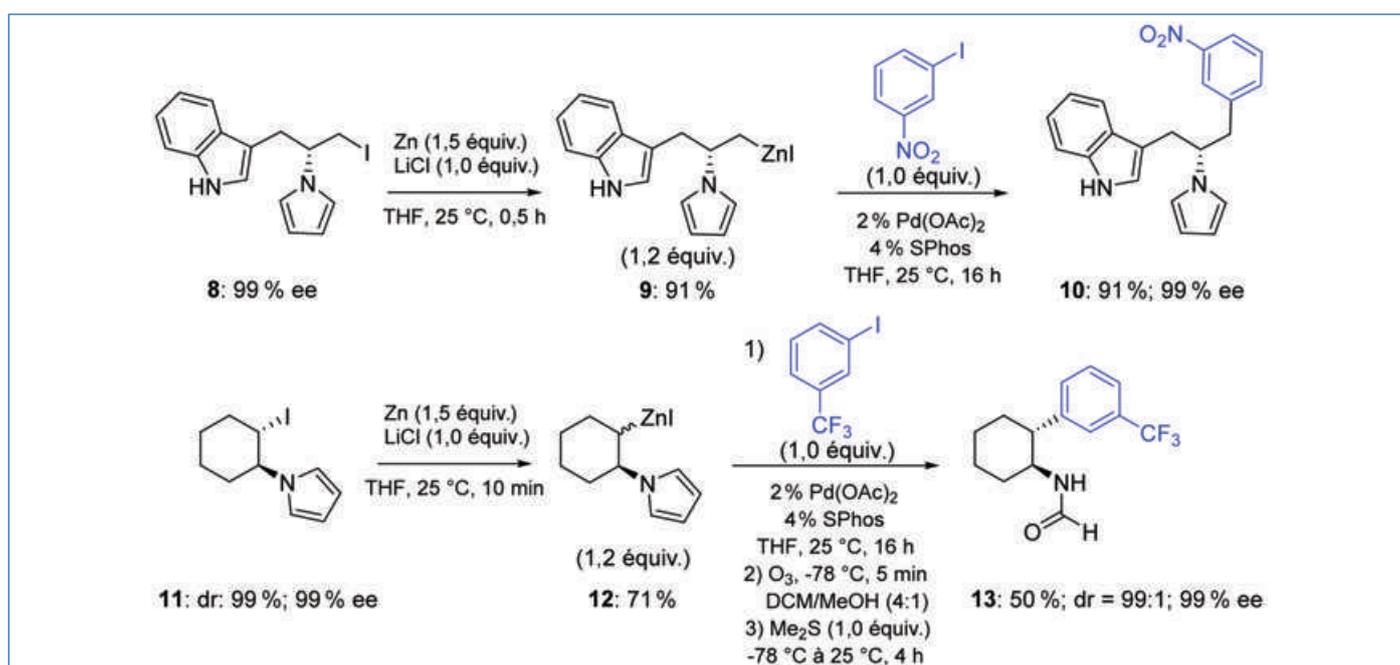


Figure 2 - Préparation d'organozinciques aliphatiques polyfonctionnels par insertion directe de zinc en présence de LiCl.

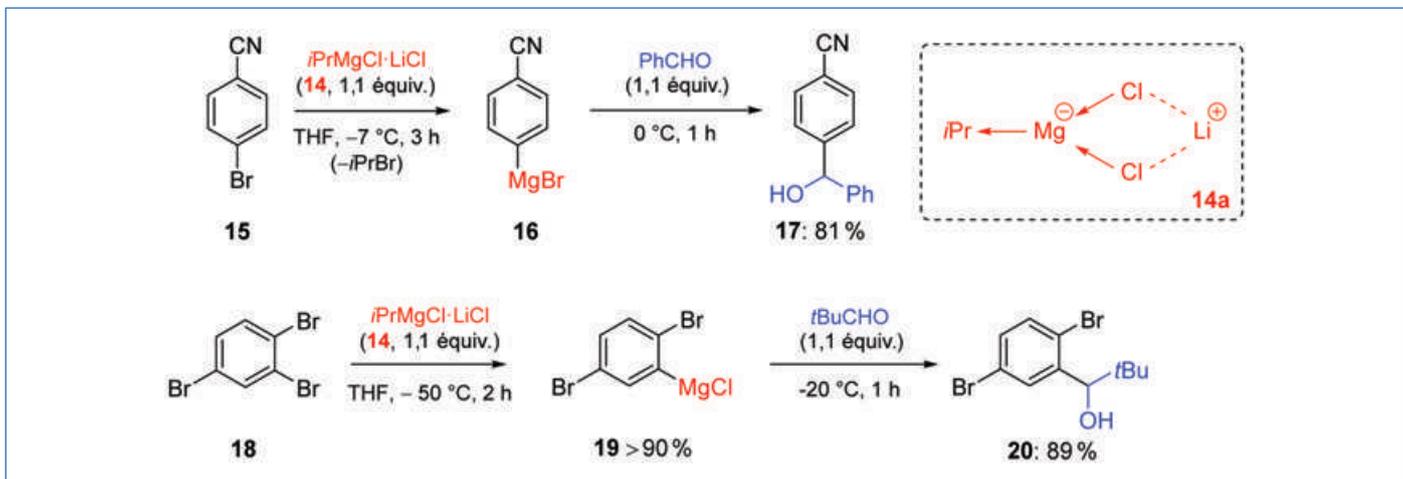


Figure 3 - L'emploi du r\u00e9actif « turbo-Grignard » (14) pour effectuer des \u00e9changes Br/Mg s\u00e9lectifs.

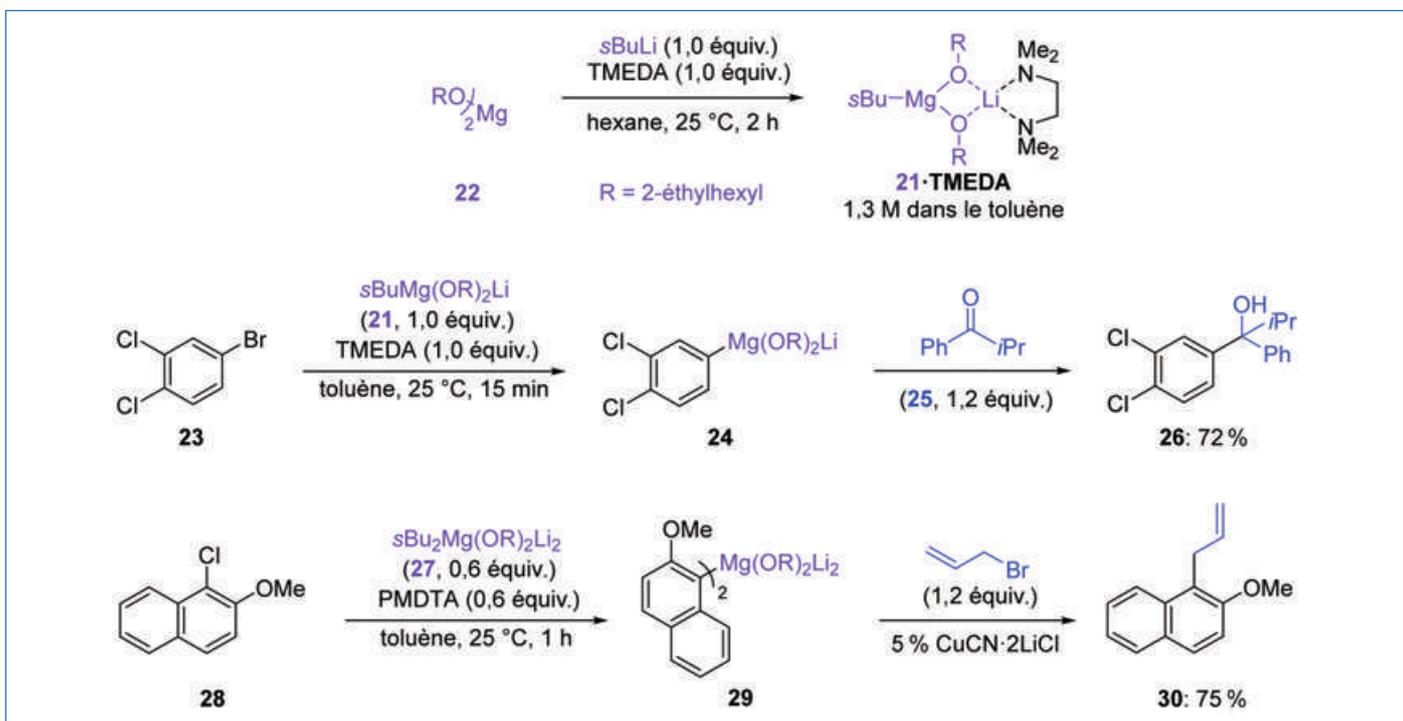


Figure 4 - Pr\u00e9paration de magn\u00e9siens dans le tolu\u00e8ne en utilisant un \u00e9change Br-Mg.

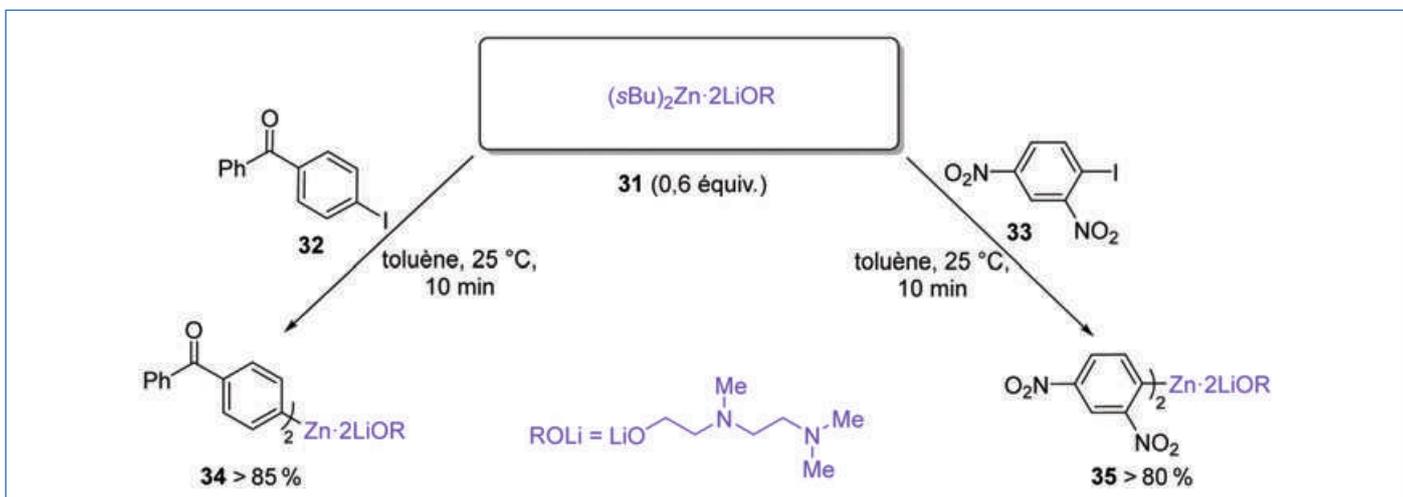


Figure 5 - Pr\u00e9paration des diarylzinciques 34 et 35 via un \u00e9change iode-zinc.

L'hydrogène acide (N-H) du noyau indolique est compatible avec la liaison C-Zn [8] et le réactif **9** peut être piégé par un couplage de Negishi catalysé au palladium qui fournit le dérivé indolique **10** avec un rendement de 91 %. Les iodures aliphatiques secondaires réagissent encore plus rapidement et l'iodure **11** (> 99 % *trans*) réagit avec le zinc en poudre à 25 °C en moins de 10 min. Ces réactions d'insertion d'un métal dans une liaison C-X procèdent toutes par une succession de transferts monoélectroniques [9] et passent donc par des espèces radicalaires impliquant une perte de stéréochimie pour le zincique **12**. Ceci n'est pas important si l'on effectue un couplage au palladium avec un halogénure aromatique car ces réactions sont diastéréoconvergentes [10] et conduisent uniquement au produit de couplage *trans*. Une réaction d'ozonolyse suivie d'un traitement réducteur conduit à la formamide **13** avec un rendement global de 50 % (dr = 99:1 ; 99 % ee) (figure 2).

Un « turbo-Grignard »

La méthode de préparation décrite dans le chapitre précédent est hétérogène. Ceci peut compliquer son utilisation à grande échelle. Cependant, il est possible d'éviter ce désavantage en traitant l'halogénure organique utilisé comme substrat avec une autre espèce organométallique. Cette réaction d'échange halogène-métal est très rapide lorsque l'espèce organométallique utilisée possède une liaison C-métal presque ionique. Ainsi, la réaction d'échange halogène-métal la plus étudiée est l'échange halogène-lithium [11]. L'électro-négativité du lithium étant faible, cet échange est très rapide [12]. En ce qui concerne les réactions d'échanges impliquant le magnésium [13] et surtout le zinc [14], les vitesses d'échange sont bien plus lentes et nécessitent l'emploi de réactifs possédant une réactivité exacerbée. Ainsi, le composé bimétallique mixte du magnésium et du lithium *i*PrMgCl·LiCl (**14**) est particulièrement adapté pour effectuer des réactions d'échanges I/Mg ou Br/Mg [15] (figure 3). Par exemple, le 4-bromobenzonitrile (**15**) réagit avec **14** (1,1 équiv., THF) à -7 °C pour conduire au magnésien **16** avec plus de 90 % de rendement. L'addition de benzaldéhyde fournit l'alcool correspondant **17** avec 81 % de rendement [15]. De plus, les deux ligands chlorure du réactif (**14**) rendent le groupement isopropyle très nucléophile grâce à leurs effets donneurs. Ceci permet des réactions d'échange dans des conditions douces (**14a**).

Ainsi, le 1,2,4-tribromobenzène **18** réagit régiosélectivement avec **14** pour échanger uniquement le brome en position C(2), conduisant au magnésien aromatique **19** avec un rendement de 90 %. L'addition de pivalaldéhyde donne l'alcool benzylique **20** (89 % de rendement) [15] (figure 3).

Le réactif « turbo-Grignard » **14** fait partie d'une famille de réactifs d'échanges bimétalliques à peine explorée. En effet, des magnésiens d'alkyles secondaires complexés par un alcoolate de lithium tel que **21** peuvent être obtenus par la réaction d'un alcoolate de magnésium **22** soluble dans l'hexane avec *s*BuLi. Ces réactifs permettent après échange de solvants de préparer des réactifs de Grignard dans le toluène [16] (figure 4).

Ainsi, le bromure aromatique **23** réagit à 25 °C avec **21** pour conduire au dérivé magnésien **24** qui, dans le toluène, s'additionne sur la cétone **25**, fournissant l'alcool tertiaire **26** avec 72 % de rendement. La présence d'un groupement méthoxy- en position ortho facilite la réaction d'échange halogène-métal et la base **27** (*s*Bu₂Mg(OR)₂Li₂) permet

d'effectuer un échange chlore-magnésium sur le chloronaphtalène **28** pour donner le diarylmagnésien **29** qui, après alkylation avec le bromure d'allyle en présence de sels de cuivre, fournit le produit **30** avec un rendement de 75 % [16]. Cette réaction peut être étendue pour effectuer des échanges brome-magnésium très sélectifs [17]. De la même façon, il est possible de former le réactif du zinc *s*Bu₂Zn·2LiOR (R = CH₂CH₂N(Me)CH₂CH₂NMe₂) **31** qui réagit à température ambiante avec de nombreux iodures aromatiques fonctionnalisés comme **32** et **33**, conduisant aux diarylzinciques correspondants (**34** et **35**) avec d'excellents rendements [18] (figure 5).

Une « superbase »

L'emploi d'amidures bimétalliques très encombrés du lithium, du magnésium ou du zinc permet l'obtention de bases qui déprotonent efficacement de nombreux composés aromatiques ou hétérocycliques dans des conditions très douces. Contrairement aux bases lithiées qui sont très puissantes mais peu compatibles avec la plupart des groupes fonctionnels, ces bases tolèrent de nombreux groupes fonctionnels. En effet, les espèces organométalliques lithiées produites contiennent une liaison C-Li presque ionique et sont donc très réactives envers de nombreux composés électrophiles. Ainsi, la base mixte du magnésium et du lithium **36** obtenue par la réaction de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMP-H) avec *i*PrMgCl·LiCl (**14**) possède une bonne solubilité dans le THF (1,2 M) et une bonne stabilité sous argon (figure 6) [19-21]. Elle réagit avec la cétone aromatique **37** à -20 °C pour conduire au magnésien polyfonctionnel **38** qui reste parfaitement stable à cette température en dépit de la présence d'un groupement OBoc, d'une fonction cétone et de deux fonctions ester [21]. D'ailleurs, cette base est commerciale et fait l'objet d'un procédé industriel (1 €/mL) [22].

Après acylation par le chlorure de propionyle, la dicétone aromatique polyfonctionnelle **39** est obtenue avec un rendement de 90 % [21]. TMPMgCl·LiCl (**36**) peut être remplacé par l'amidure de zinc correspondant TMPZnCl·LiCl (**40**). Ce dernier permet de préparer des hétéroarylzinciques polyfonctionnels comme **41-43** à partir des hétérocycles **44-46** [23] (figure 7). Les zinciques hétérocycliques **41-43** réagissent avec divers électrophiles en présence de catalyseurs de métaux de transition. Par exemple, un couplage de Negishi avec un iodure aromatique ou des réactions d'acylation en présence de CuCN·2LiCl [4] permettent la préparation d'hétérocycles hautement fonctionnalisés comme **47-49** [23].

Récemment, nous avons montré que les oxadiazoles de type **50** peuvent être difonctionnalisés en utilisant la base TMP₂Zn·2LiCl (**51**), tout d'abord par un couplage de Negishi, puis par une réaction d'amination électrophile [24] conduisant par exemple à l'oxadiazole disubstitué **52** via le dizincique **53** [25]. La réactivité et plus spécialement la régiosélectivité de ces bases peuvent être modulées par la présence d'acides de Lewis. BF₃·OEt₂ a souvent été utilisé [26] ; néanmoins, des acides de Lewis plus doux comme MgCl₂ peuvent également être employés, par exemple dans le THF, et sont plus sélectifs. Ainsi, la métallation de l'uridine protégée peut procéder soit en position C(5), soit en position C(6).

En effet, l'utilisation de TMPMgCl·LiCl (**14**) permet une magnésiation en position C(5) (formation de **55**), alors que la base TMP₂Zn·2LiCl (**51**) en présence de sel de magnésium (MgCl₂) conduit à une métallation en position C(6) (formation de **56**).

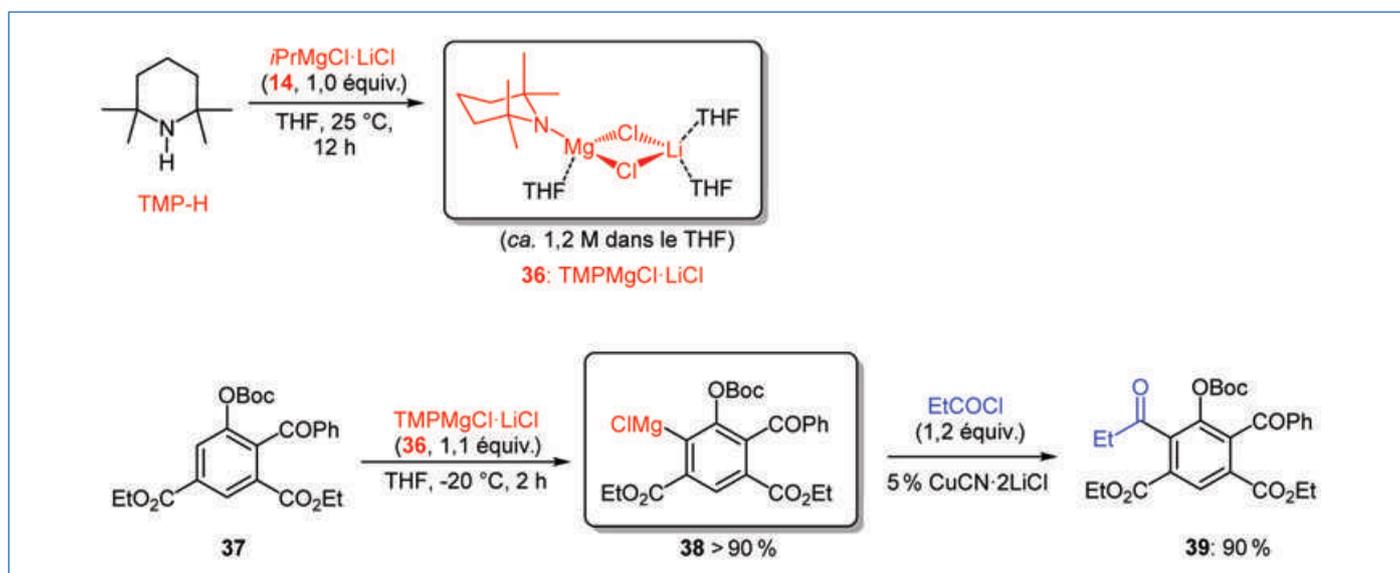


Figure 6 - Préparation de TMPMgCl-LiCl (**36**) et son utilisation pour obtenir le magnésien aromatique **38**.

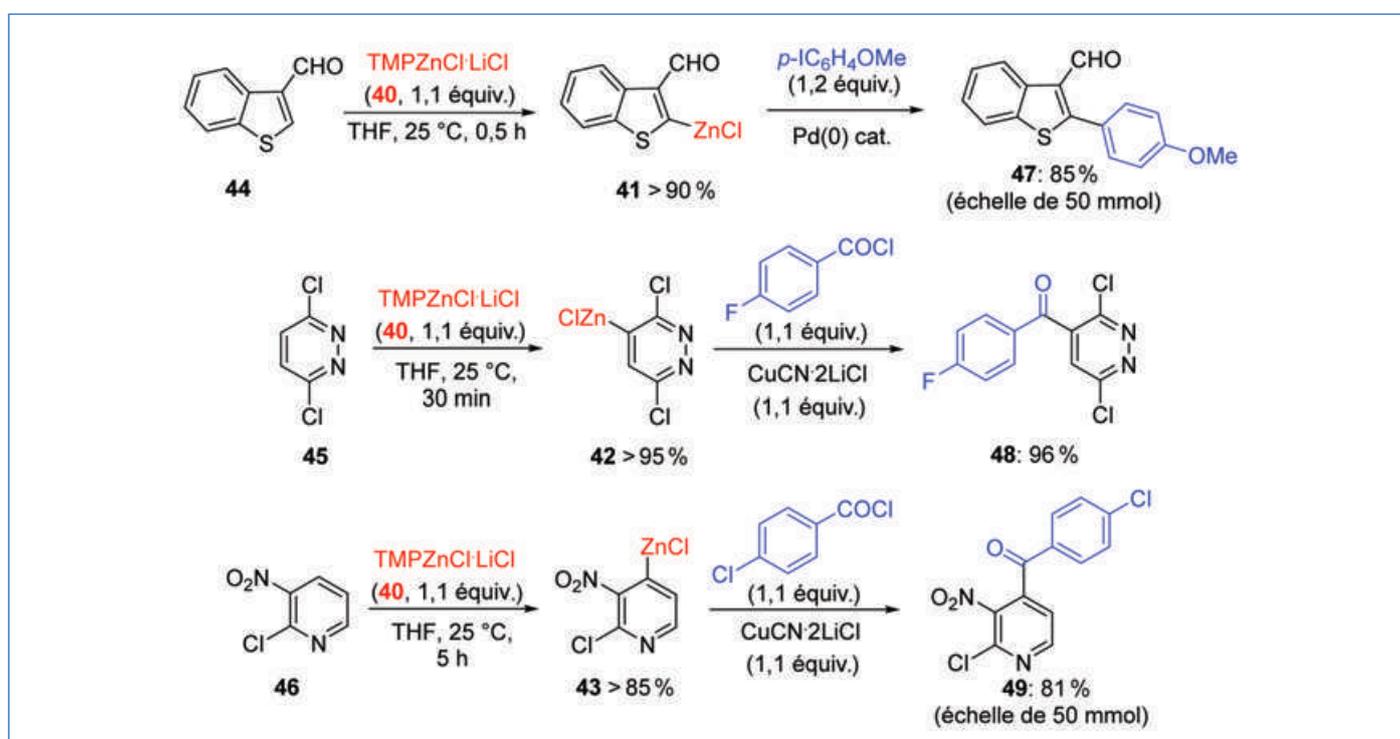


Figure 7 - Préparation de zinciques hétérocycliques par activation C-H en utilisant TMPZnCl-LiCl (**40**).

Ces deux intermédiaires organométalliques peuvent être piégés par une grande variété d'électrophiles, conduisant à des uridines fonctionnalisées de types **57** ou **58** (figure 8) [27]. La régiosélectivité et l'effet de l'acide de Lewis peuvent être facilement expliqués : la métallation de **54** par TMPMgCl-LiCl (**14**) procède d'abord par une coordination de la base magnésinée sur l'oxygène le plus dur (**59**) et ce complexe conduit au produit de métallation en position C(5) par effet de proximité [28].

Par contre, le traitement de **54** par $\text{TMP}_2\text{Zn-2LiCl}$ (**51**) en présence de MgCl_2 conduit tout d'abord à un adduit **60**. Le chlorure de magnésium complexe l'oxygène le plus basique, de sorte que la base **51** puisse uniquement complexer un atome d'oxygène du fragment ribose de la molécule. Ceci entraîne alors, par proximité, la déprotonation en position C(6) (figure 9). Cette approche est relativement générale [29].

Perspectives

Nous avons dans cette courte mise au point résumé les principales méthodes de préparation d'espèces organométalliques hautement fonctionnalisées du zinc et du magnésium. Elles donnent accès à divers intermédiaires organométalliques de faible toxicité, faciles à manipuler et réagissant en présence de catalyseurs de métaux de transition avec de nombreux réactifs électrophiles. L'étude de ces deux types de réactifs organométalliques n'en est cependant qu'à ses débuts. En effet, étant de plus en plus utilisés, de nombreuses autres perspectives et applications devraient être développées dans un futur proche, par exemple en chimie de flux... En effet, ce type de chimie possède dans certains cas des avantages indéniables comme un meilleur contrôle des conditions expérimentales, améliorant considérablement la reproductibilité et l'efficacité de certaines synthèses organiques [30].

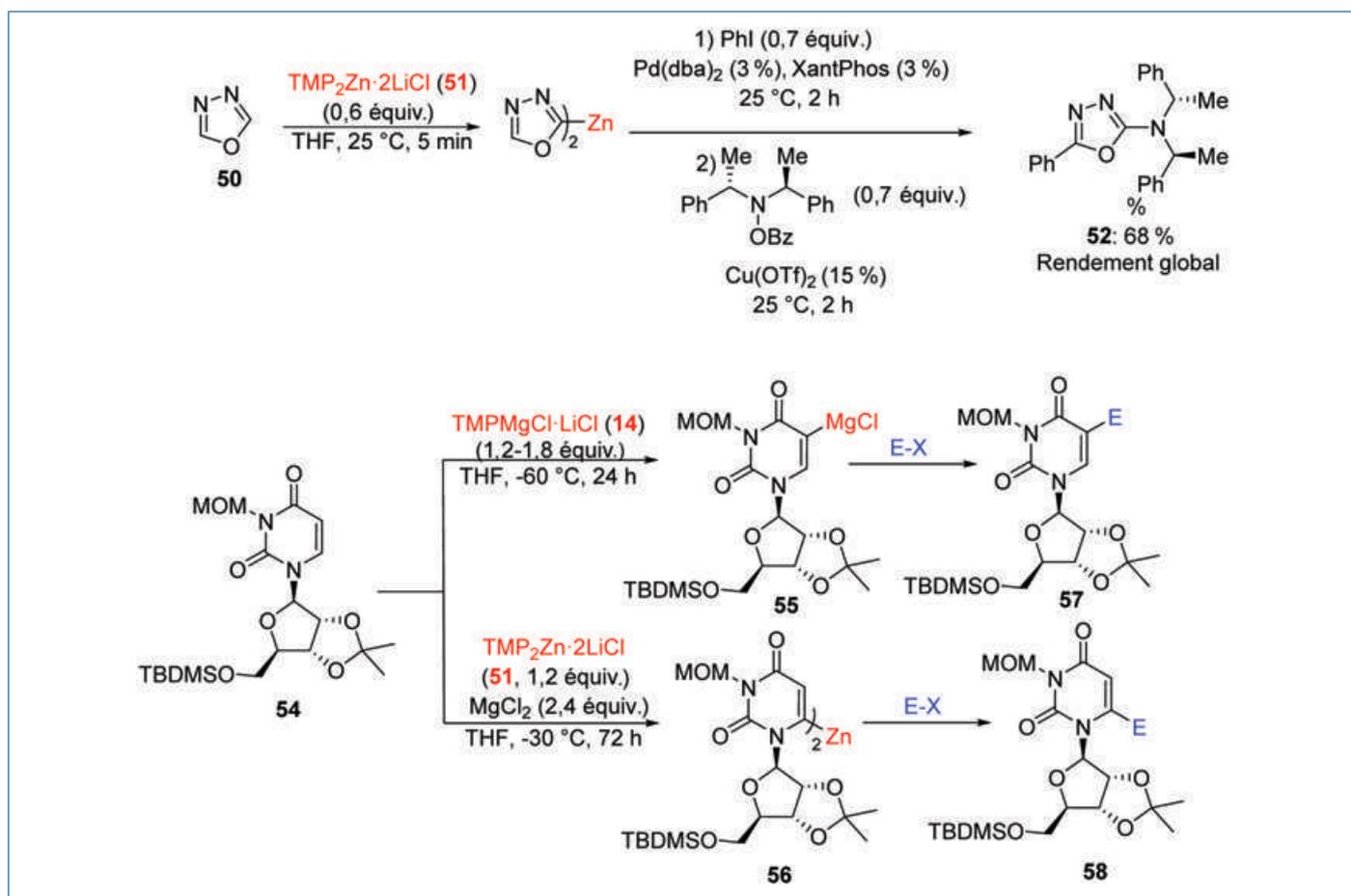


Figure 8 - Métallation d'hétérocycles divers et influence de la présence d'acides de Lewis comme $MgCl_2$.

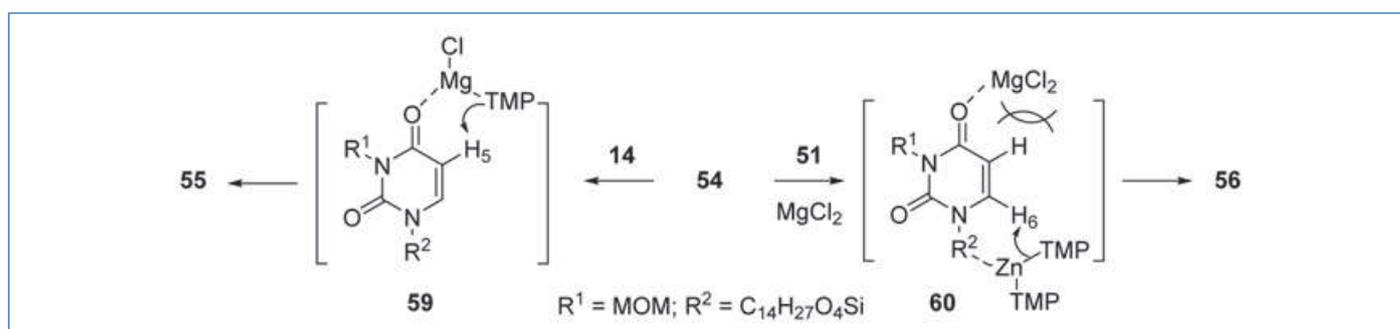


Figure 9 - Régiosélectivité de la métallation avec $TMPMgCl \cdot LiCl$ (14) ou $TMP_2Zn \cdot 2LiCl$ (51) en présence de $MgCl_2$.

[1] Krasovskiy A., Malakhov V., Gavryushin A., Knochel P., Efficient synthesis of functionalized organozinc compounds by the direct insertion of zinc into organic iodides and bromides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, p. 6040.

[2] Feng C., Cunningham D.W., Easter Q.T., Blum S.A., Role of LiCl in generating soluble organozinc reagents, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, p. 11156.

[3] Metzger A., Bernhardt S., Manolikakes G., Knochel P., $MgCl_2$ -accelerated addition of functionalized organozinc reagents to aldehydes, ketones, and carbon dioxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, p. 4665.

[4] Knochel P., Yeh M.C.P., Berk S.C., Talbert J., Synthesis and reactivity toward acyl chlorides and enones of the new highly functionalized copper reagents $R_2Cu(CN)Zn$, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, p. 2390.

[5] Pillar F.M., Metzger A., Schade M.A., Haag B.A., Gavryushin A., Knochel P., Preparation of polyfunctional arylmagnesium, arylzinc, and benzylic zinc reagents by using magnesium in the presence of LiCl, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, p. 7192.

[6] Leroux M., Huang W.-Y., Lemke Y., Koller T., Karaghiosoff K., Knochel P., Pyrrole protected β -aminoalkylzinc reagents for the enantioselective synthesis of amino-derivatives, *Chem. Eur. J.*, mars **2020**, just accepted, doi: 10.1002/chem.202000870.

[7] Krasovskiy A., Knochel P., Convenient titration method for organometallic zinc, magnesium, and lanthanide reagents, *Synthesis*, **2006**, 5, p. 890.

[8] Manolikakes G., Hernandez C.M., Schade M.A., Metzger A., Knochel P., Palladium- and nickel-catalyzed cross-couplings of unsaturated halides bearing relatively acidic protons with organozinc reagents, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, p. 8422.

[9] Sämann C., Schade M.A., Yamada S., Knochel P., Functionalized alkenylzinc reagents bearing carbonyl groups: preparation by direct metal insertion and reaction with electrophiles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, p. 9495.

[10] Thaler T., Haag B., Gavryushin A., Schober K., Hartmann E., Gschwind R.M., Zipse H., Mayer P., Knochel P., Highly diastereoselective Csp^3-Csp^2 Negishi cross-coupling with 1,2-, 1,3- and 1,4-substituted cycloalkylzinc compounds, *Nature Chem.*, **2010**, 2, p. 125.

[11] Clayden J., *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, **2002**.

[12] Benischke A.D., Anthore-Dalio L., Berionni G., Knochel P., Preparation of functionalized diaryl- and diheteroaryllanthanum reagents by fast halogen-lanthanum exchange, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, p. 16390.

[13] Boymond L., Rottländer M., Cahiez G., Knochel P., Preparation of highly functionalized Grignard reagents by an iodine-magnesium exchange reaction and its application in solid-phase synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, p. 1701.

[14] Kneisel F.F., Dochnahl M., Knochel P., Nucleophilic catalysis of the iodine-zinc exchange reaction: preparation of highly functionalized diaryl zinc compounds, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, p. 1017.

[15] Krasovskiy A., Knochel P., A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 3333.

[16] Ziegler D.S., Karaghiosoff K., Knochel P., Generation of aryl and heteroaryl magnesium reagents in toluene by Br/Mg or Cl/Mg exchange, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, p. 6701.

[17] Desaintjean A., Knochel P., manuscrit en préparation.

[18] Balkenhohl M., Ziegler D.S., Desaintjean A., Bole L.J., Kennedy A.R., Hevia E., Knochel P., Preparation of polyfunctional arylzinc organometallics in toluene by halogen/zinc exchange reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, p. 12898.

[19] Krasovskiy A., Krasovskaya V., Knochel P., Mixed Mg/Li amides of the type $R_2NMgCl-LiCl$ as highly efficient bases for the regioselective generation of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 2958.

[20] García-Álvarez P., Graham D.V., Hevia E., Kennedy A.R., Klett J., Mulvey R.E., O'Hara C.T., Weatherstone S., Unmasking representative structures of TMP-active Hauser and turbo-Hauser bases, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, p. 8079.

[21] Lin W., Baron O., Knochel P., Highly functionalized benzene syntheses by directed mono or multiple magnesiations with $TMPMgCl-LiCl$, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, p. 5673.

[22] Prix affiché sur le site sigmaaldrich.com, consulté en avril 2020 ; Knochel P., Krasovskiy A., Krasovskaya V., Preparation and use of magnesium amides, Brevet WO 2007082911 A1 20070726, **2007**.

[23] Bresser T., Monzon G., Mosrin M., Knochel P., Scaleable preparation of sensitive functionalized aromatics and heteroaromatics via directed metalation using $TMPZnCl-LiCl$, *Org. Process Res. Dev.*, **2010**, *14*, p. 1299 ; Wunderlich S., Knochel P., Efficient mono- and bis-functionalization of 3,6-dichloropyridazine using $(TMP)_2Zn-2MgCl_2-LiCl$, *Chem. Commun.*, **2008**, p. 6387 ; Mosrin M., Knochel P., $TMPZnCl-LiCl$: a new active selective base for the directed zincation of sensitive aromatics and heteroaromatics, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, p. 1837.

[24] McDonald S.L., Hendrick C.E., Wang Q., Copper-catalyzed electrophilic amination of heteroarenes and arenes by C-H zincation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 4667 ; Berman A.M., Johnson J.S., Copper-catalyzed electrophilic amination of diorganozinc reagents, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 5680.

[25] Schwärzer K., Tüllmann C.P., Graßl S., Górski B., Brocklehurst C.E., Knochel P., Functionalization of 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles via selective zincation or magnesiation using 2,2,6,6-tetramethylpiperidyl bases, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, p. 1899.

[26] Jaric M., Haag B.A., Unsinn A., Karaghiosoff K., Knochel P., Highly selective metalations of pyridines and related heterocycles using new frustrated Lewis pairs or TMP-zinc and TMP-magnesium bases with BF_3-OEt_2 , *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, p. 5451.

[27] Klier L., Aranzamendi E., Ziegler D.S., Nickel J., Karaghiosoff K., Carell T., Knochel P., Lewis acid triggered regioselective magnesiation and zincation of uracils, uridines, and cytidines, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, p. 1068.

[28] Whisler M.C., MacNeil S., Snieckus V., Beak P., Beyond thermodynamic acidity: a perspective on the complex-induced proximity effect (CIPE) in deprotonation reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 2206.

[29] Klier L., Bresser T., Nigst T.A., Karaghiosoff K., Knochel P., Lewis acid-triggered selective zincation of chromones, quinolones, and thiochromones: application to the preparation of natural flavones and isoflavones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, p. 13584.

[30] Ley S.V., Chen Y., Fitzpatrick D.E., May O., A new world for chemical synthesis?, *Chimia*, **2019**, *73*, p. 792.

Dr. Ing. **Fanny DANTON**, MSc. Ing. **Clémence HAMZE**, MSc. Ing. **Alexandre DESAINTJEAN** et Prof. Dr. **Paul KNOCHEL***, Department of Chemistry, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich (Allemagne).

Paul Knochel a reçu le Prix franco-allemand de la Société Chimique de France en 2018.

*paul.knochel@cup.uni-muenchen.de



P. Knochel



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>

Espace Labo
Textes statutaires et documents
Gestion du laboratoire...

Espace Collège
Programmes
Liens intéressants

Espace Lycée
Enquêtes
Programmes...

Documents thématiques
Autour de la classification périodique
Métrologie...

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

Le marc de café : nouvel or brun des chimistes ?

Résumé Si les alchimistes d'hier cherchaient un moyen de transformer le plomb en or, certains chimistes d'aujourd'hui se tournent vers une toute autre matière première : le marc de café. Souvent considéré à tort comme un déchet, c'est en réalité une mine d'or. En effet, sa composition chimique, riche et variée, permet d'envisager des solutions de valorisation à forte valeur ajoutée dans des domaines aussi divers que l'énergie, les matériaux, la nutraceutique ou la cosmétique. La chimie permet ainsi de transformer le marc de café, en particulier ses 45 à 50 % de polysaccharides en bioéthanol ou biopolymère PHA, ses 10 à 15 % de lipides en biodiesel, ses 0,5 à 3 % d'acides chlorogéniques en extrait antioxydant, ou encore d'extraire ses 0,5 % de caféine comme ingrédient pour l'industrie agroalimentaire ou la nutraceutique. Par ailleurs, le marc peut également être transformé en granulés pour le chauffage, en charbon actif pour la dépollution, ou encore entrer dans la composition de matériaux pour la fabrication de tasses et de plateaux utilisés dans la restauration rapide. Cet article présente un état de l'art non exhaustif des principales voies de valorisation physico-chimique du marc de café ainsi que leurs applications dans les industries d'aujourd'hui et de demain.

Mots-clés Marc de café, chimie durable, carbohydrates, polyphénols, lipides, méthanisation, bioressources, bioraffinerie, cosmétique.

Abstract Spent coffee grounds: new black gold for chemists?

If the ancient alchemists were looking for a way to turn lead into gold, nowadays chemists have an interest for a completely different resource: spent coffee grounds. Often mistaken as waste, it is in reality a goldmine. In fact, its rich and diverse chemical composition can lead to several valorizations into higher value compounds in different fields such as energy, material, nutraceutical or cosmetic. Chemistry can convert spent coffee grounds, in particular its 45 to 50% of carbohydrates into bioethanol or biopolymers PHA, its 10 to 15% of lipids into biodiesel, its 0.5 to 3% of chlorogenic acids in antioxidant extracts, or its 0.5% of caffeine as ingredient for food or nutraceutical industries. Furthermore, spent coffee grounds can be directly transformed into pellets for heating, activated carbons for depollution, or still as material into cups and plates used in catering. This article presents a non-exhaustive state of art of main physico-chemical valorizations of spent coffee grounds and their main applications in today and future industries.

Keywords Spent coffee grounds, sustainable chemistry, carbohydrates, polyphenols, lipids, methanisation, bioressources, biorefinery, cosmetic.

Populaire et connu de tous, le café se trouve et se boit au bistrot, au travail ou à la maison ; aussi, 90 % des Français en consomment aujourd'hui. En revanche, son principal déchet, le marc, est beaucoup moins populaire : même si on le retrouve dans le compost, qu'il enrichit et acidifie, il vient surtout gonfler les ordures ménagères, et les quantités de marc de café produites chaque jour sur la planète sont astronomiques.

Le café provient principalement du Brésil, du Vietnam, de l'Indonésie, de la Colombie et de l'Éthiopie, qui sont à l'origine de plus des deux tiers de la production mondiale. Les grains de café vert sont obtenus à partir des fruits, ou cerises, du caféier dont ils constituent le noyau, laissant par ailleurs un premier sous-produit, la pulpe. Les grains de café vert sont ensuite torréfiés pour donner ses arômes au café et débarrasser les grains de leur pellicule argentée, qui constitue alors un second sous-produit. Finalement, c'est l'infusion du café qui génère le sous-produit le plus abondant : le marc (*figure 1*). De ce fait, le commerce du café conduit à la production d'une grande quantité de déchets et de sous-produits, puisque ce ne sont pas moins de 650 kg de marc de café qui sont générés par tonne de grains de café vert [1]. Si l'on rajoute à ce calcul que le café vert est la seconde marchandise la plus échangée après le pétrole, avec près de sept millions de tonnes produites chaque année dans une cinquantaine de pays, il est

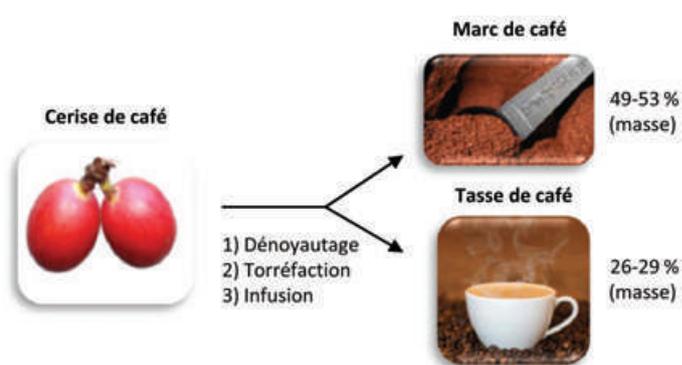


Figure 1 - Pourcentage massique de la cerise de caféier que l'on retrouve au final dans le marc et la tasse de café.

estimé que 4,8 millions de tonnes de marc sont générées chaque année à travers le monde [2]. Cette problématique concerne tout particulièrement la France qui est le huitième pays importateur, avec près de 220 000 tonnes de café achetées en 2018, soient 143 000 tonnes de marc générées. À l'heure où les ressources se font de plus en plus rares sur Terre, il devient impératif de donner une seconde vie à nos déchets, et le marc de café semble un candidat parfait pour participer à l'industrie de demain.

Valorisation sans transformation : faible valeur ajoutée

À la maison, le marc de café trouve de multiples applications, que ce soit pour des soins de beauté en tant qu'exfoliant, pour désodoriser les réfrigérateurs, nettoyer les canalisations des éviers ou comme engrais naturel pour les plantes. Pourtant, aucune de ces recettes de grand-mère ne s'est développée à l'échelle industrielle, et ceci principalement en raison de la faible rentabilité économique. Aussi, même si le marc est potentiellement utilisable pour la rétention de l'eau sur les terres agricoles, sa trop faible valeur économique limite son usage à cet effet. De plus, bien qu'efficace pour l'amendement des sols, il ralentit la croissance et la pousse des plantes lorsqu'il est utilisé sans transformation préalable [3].

Actuellement, le marc est utilisé comme substrat pour la culture de pleurotes. Après récolte de ces champignons, le substrat est récupéré et peut servir d'amendement aux maraichers locaux. Dans ce contexte, la société UpCycle propose des boîtes de pleurotes à cultiver chez soi (figure 2).



Figure 2 - Boîtes de pleurotes à cultiver à la maison avec un substrat à base de marc de café, © UpCycle.

D'autre part, avec une teneur en protéines de 10 à 15 %, le marc de café semble parfaitement adapté à l'alimentation du bétail, mais du fait de sa teneur en tanins et en polyphénols, il est déconseillé pour cet usage.

Finalement, ces exemples ne décrivent que des voies de valorisation qui ne nécessitent pas de transformation préalable du marc, dont la composition est riche en molécules bioactives.

Compost, méthanisation et granulés pour le chauffage

Le compostage – processus biologique aérobie de conversion et de valorisation des matières organiques – du marc de café mélangé à des déchets organiques donne un produit riche en composés humiques et minéraux, mais pauvre du point de vue de sa valeur économique.

La méthanisation – processus de dégradation aérobie de la matière organique – permet de produire du biogaz et de l'énergie. Dans ce contexte, Veolia, en collaboration avec l'entreprise agroalimentaire néerlandaise spécialisée dans le café et le thé Jacobs Douwe Egberts, a mis au point un procédé qui réutilise le marc pour produire de la vapeur et réduit ainsi la consommation en gaz naturel du torrificateur. Aujourd'hui, en consommant 33 000 tonnes de résidus de marc par an, la chaudière à biomasse permet à l'entreprise de gagner un

à deux millions d'euros chaque année, tout en réduisant de 70 % ses émissions de CO₂.

L'entreprise rhodanienne Ecovalim, spécialisée dans la valorisation des déchets agroalimentaires et biodéchets, a réussi à valoriser à l'échelle industrielle plusieurs tonnes de marc qu'elle a collectées en fabriquant des combustibles (bûches compressées vendues sous le nom de VALOFLAM). La société bio-bean valorise quant à elle le marc de café généré en Grande-Bretagne en fabriquant également des granulés et bûches de chauffage, réduisant ainsi de 80 % l'émission de CO₂ comparativement à la mise en décharge du marc (figure 3). Cependant, cette voie de valorisation ne nécessitant qu'une transformation mécanique du marc ne tient pas compte des molécules à très haute valeur ajoutée qu'il contient.



Figure 3 - Bûches de chauffage à base de marc de café, © bio-bean.

Les lipides : carburant pour voitures et utilisation en cosmétique

L'une des premières voies de valorisation chimique imaginée lors de la création de bio-bean était l'extraction des lipides pour la fabrication de biodiesel de seconde génération. Bien qu'il soit plus aisé de transformer des huiles de friture usagées en biocarburant, 10 à 15 % de la masse du marc de café est constituée de lipides potentiellement valorisables. De plus, ces lipides sont à plus de 75 % des triglycérides qui, par transestérification en présence de méthanol ou d'éthanol, conduisent à la production de glycérol et d'esters éthyliques ou méthyliques aux propriétés proches de celles du diesel [4]. Des travaux publiés dans la littérature ont démontré la viabilité technique et scientifique de la production en deux étapes [5] ou in situ [6] via l'extraction et la transestérification des lipides en biocarburant avec de hauts taux de rendement (82 et 99 % respectivement). Des travaux sur les viabilités économiques et écologiques de la production de biocarburant via une analyse de cycle de vie (ACV) ont pu démontrer la complexité de cette voie de valorisation. Bien que plus acceptable écologiquement que la mise en décharge, la viabilité économique n'est assurée qu'à partir de quantités très importantes, soit 42 000 tonnes de marc de café par an [7]. En

Europe, seule l'Allemagne serait en mesure de rassembler de telles quantités.

Le marc de café est riche en molécules bioactives lipophiles qui peuvent être entraînées lors de l'extraction de l'huile, la transformant en ingrédients à plus hautes valeurs ajoutées pour des utilisations en cosmétique par exemple. Ces molécules bioactives lipophiles sont de la famille des terpénoïdes, fraction volatile qui compose les huiles essentielles. Il contient également des tocophérols, une famille de molécules dont la vitamine E fait partie. Les molécules majoritairement présentes et identifiées sont le kahwéol, le cafestol et le 16-O-méthylcafestol pour les terpènes [8] et les α - et β -tocophérol pour les tocophérols [9] (figure 4). Cette voie de valorisation est envisageable puisque l'huile de café vert, obtenue par pressage à froid des grains de café, est déjà présente sur le marché de l'industrie cosmétique. Son prix de vente peut atteindre 300 € par litre, si ce n'est plus sur les grands sites commerciaux.

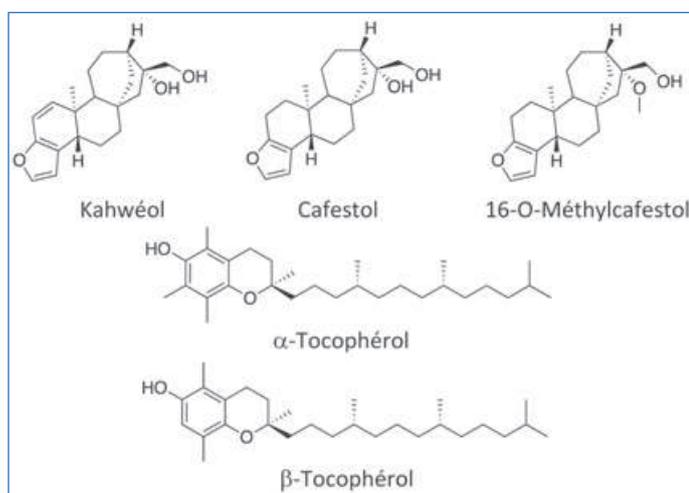


Figure 4 - Les terpènes et tocophérols, principales molécules bioactives lipophiles du marc de café.

Des expérimentations ont d'ailleurs montré qu'une crème cosmétique enrichie à 10 % en huile de marc de café possédait des propriétés d'hydratation et de qualité du sébum assez similaires à celles d'une crème à base d'huile de café vert [10].

Les sucres : de l'agroalimentaire à l'énergie

La fraction lignocellulosique, majoritaire, représente au moins 45 à 50 % de la masse du marc de café. Elle est principalement composée de 52 % d'hémicellulose, 32 % de lignine et 16 % de cellulose. Les monosaccharides majoritaires de la partie hémicellulose sont le mannose (49 %) et le galactose (32 %), auxquels s'ajoutent l'arabinose et le glucose dans des proportions variant en fonction de la nature du marc et du procédé d'extraction [11]. Les principaux oligosaccharides sont le galactomannose et le galactoarabinose.

Bien que les principaux constituants du café soient des sucres, la fraction insoluble des carbohydrates se trouve sous forme polymérisée, ce qui les rend très difficiles à extraire. L'étape de torréfaction engendre une dégradation de ces sucres insolubles en oligosaccharides et/ou monosaccharides, ce qui permet de les extraire plus facilement [12]. Aussi, des conditions acides [13] ou basiques [14], ou encore de l'eau subcritique [15] sont nécessaires à leur dépolymérisation par hydrolyse partielle en oligomères plus solubles dans le

solvant d'extraction. Les sucres ainsi récupérés sont valorisés en huile brute à partir d'un jus de monosaccharides/oligosaccharides à haut pouvoir calorifique sans traitement post-extraction, en bioéthanol par fermentation post-extraction, et en sucres purifiés/concentrés pour l'agroalimentaire par précipitation post-extraction dans l'éthanol absolu suivie d'une centrifugation.

Les antioxydants : extraction pour des molécules bioactives à très fort potentiel

Lors de la préparation de la boisson, une grande partie des composés polyphénoliques aux propriétés antioxydantes est extraite du café torréfié. Il en subsiste toutefois des quantités non négligeables dans le marc. Parmi ceux-ci, 0,5 à 3 % en masse d'acides chlorogéniques, esters d'acide quinique et d'acide hydroxycinnamique, et en particulier d'acides caféique, coumarique et férulique, sont des composés potentiellement valorisables (figure 5) [16].

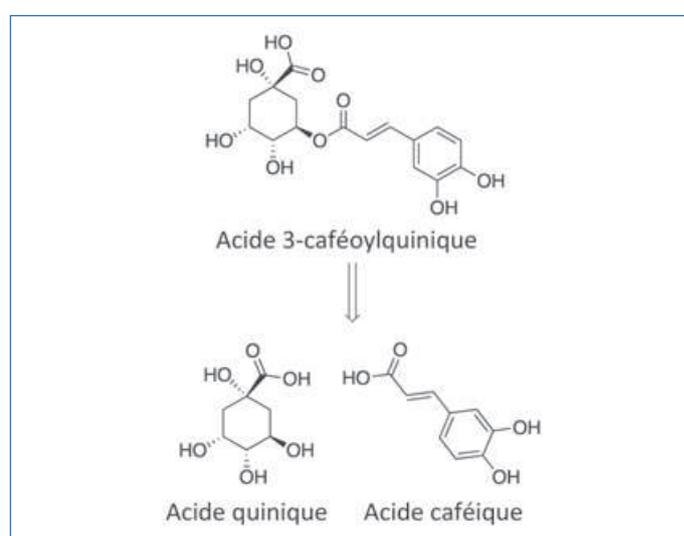


Figure 5 - L'acide 3-caféoylquinique, ester d'acide quinique et d'acide caféique.

Ce cocktail de molécules ne nécessite pas de purification et peut être utilisé sous forme d'extraits, selon les applications visées. De plus, des extraits de café vert enrichi à 45 % en acides chlorogéniques sont déjà sur le marché à un prix avoisinant 27 000 € par tonne.

La caféine : la molécule star du café

Parmi les molécules bioactives que le marc de café contient, la caféine y est présente à des teneurs pouvant aller jusqu'à 0,5 % en masse. Si l'extrait produit à partir du marc pose des problèmes d'un point de vue réglementaire, la molécule purifiée peut être utilisée en nutraceutique dans des compléments alimentaires ou « alicaments ». Le prix de vente de la caféine pure d'origine naturelle avoisine les 27 € par kilogramme du fait de son incorporation dans de nombreux produits du quotidien comme des sodas, des crèmes amincissantes, des roll-on antifatigue anticernes, etc.

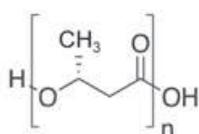
Les matériaux dégradables, biopolymères ou charbons actifs, tous utiles

La fabrication de matériaux aux propriétés bien différentes utilisant le marc de café a été rapportée, que ce soient des

matériaux biodégradables, des biopolymères (granulés) ou des charbons actifs (application en dépollution). Ainsi, des matériaux biodégradables sont obtenus par un mélange marc de café/copeaux de bois et de la colle naturelle pour la fabrication d'objets du quotidien. Par exemple, l'entreprise allemande Kaffeeform fabrique des tasses à café à partir de marc et représente un parfait exemple d'économie circulaire (figure 6).



Figure 6 - Tasses fabriquées à partir de marc de café, © Kaffeeform.



Poly(β -hydrobutyrate)

Figure 7 - Principal polymère PHB, obtenu à partir des sucres et huile du marc de café.

Les granulés de biopolymères sont produits par voie enzymatique à partir des lipides et/ou des sucres présents dans le marc de café. Il est ainsi possible d'obtenir des biopolymères de la famille des polyhydroxyalkanoates (PHA), tel le polyhydroxybutyrate (PHB, figure 7), grâce à la bactérie *Burkholderia cepacia* pour les sucres [17] ou la bactérie *Cupriavidus necator* pour les huiles [18].

Les charbons actifs peuvent être obtenus en deux étapes : carbonisation du marc, et activation chimique en présence de H_2SO_4 ou activation physique par la vapeur d'eau du charbon obtenu. Par exemple, le marc de café a été employé avec succès comme précurseur de charbon actif par activation à l'acide phosphorique conduisant à des valeurs d'aires spécifiques intéressantes, de l'ordre de $1\,110\text{ m}^2\text{ g}^{-1}$, ce qui est comparable aux $1\,120\text{ m}^2\text{ g}^{-1}$ du charbon actif commercial issu de noix de coco par exemple [19].

Le marc de café peut également entrer dans la composition d'autres matériaux tels que les mousses élastomères à base de 60 % de marc et 40 % de silicone qui sont utilisées pour le traitement et/ou la dépollution de l'eau en Pb^{2+} et Hg^{2+} [20]. Finalement, le marc est utilisé comme additif dans les polymères pour la fabrication de matériaux composites. Le composite alcool polyvinylique (PVA)/marc de café possède ainsi de meilleures propriétés physiques et optiques que le composite PVA/noir de carbone [21].

La bioraffinerie et sa cascade de valorisations

Valoriser l'intégralité du marc de café grâce à une cascade d'étapes successives permettrait d'exploiter au maximum ses ressources. Dans ce contexte, les dernières recherches font

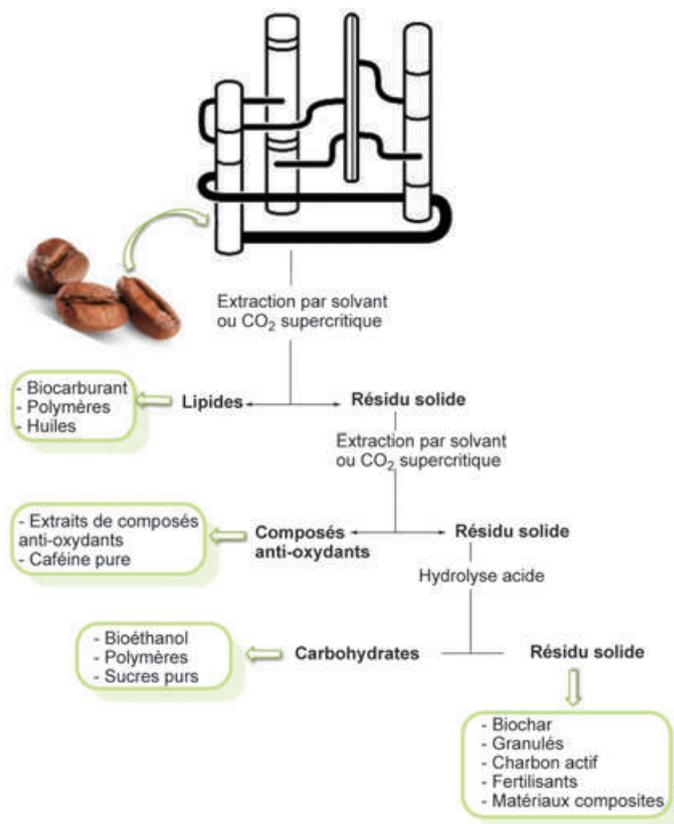


Figure 8 - Bioraffinerie pour la valorisation optimale du marc de café.

état du concept de bioraffinerie représenté de manière simplifiée dans la figure 8. S'il existe des systèmes très complexes proposés dans la littérature [22], un schéma simplifié permet déjà de s'apercevoir de la richesse potentielle du marc lorsque ce dernier est exploité de manière optimale. En effet, il peut être successivement transformé en bioéthanol, glycérol, extraits antioxydants, polymères et charbon actif par exemple. Il reste encore beaucoup à faire pour voir émerger un jour des usines qui embaument l'environnement de leur douce odeur de café comme l'usine Necco a embaumé des années durant celui du MIT (Cambridge, E.-U.) de sa douce odeur de bonbons...

Il ne fait aucun doute que la chimie a son rôle à jouer pour permettre au marc de café de devenir le nouvel or brun du XXI^e siècle.

Les auteurs remercient les financeurs du projet VALORWaste, en particulier la Région Auvergne-Rhône-Alpes, l'entreprise Trialp et la Fondation Université Savoie Mont Blanc pour la thèse d'Alexandre Vandepoosele.

- [1] Mantell C.L., *Solid wastes: origin, collection, processing, and disposal*, Wiley, 1975.
- [2] www.planetoscope.com/boisson/791-production-mondiale-de-cafe.html (consulté le 13/03/20).
- [3] Hardgrove S.J., Livesley S.J., Applying spent coffee grounds directly to urban agriculture soils greatly reduces plant growth, *Urban For. Urban Gree.*, 2016, 18, p. 1.
- [4] Al-Hamamre Z. et al., Oil extracted from spent coffee grounds as a renewable source for fatty acid methyl ester manufacturing, *Fuel*, 2012, 96, p. 70.
- [5] Haile M., Integrated valorization of spent coffee grounds to biofuels, *Biofuel Res. J.*, 2014, 1, p. 65.
- [6] Liu Y. et al., Direct transesterification of spent coffee grounds for biodiesel production, *Fuel*, 2017, 199, p. 157.
- [7] Kookos I.K., Technoeconomic and environmental assessment of a process for biodiesel production from spent coffee grounds (SCGs), *Resour. Conserv. Recy.*, 2018, 134, p. 156.
- [8] Barbosa H.M.A et al., Optimization of the supercritical fluid coextraction of oil and diterpenes from spent coffee grounds using experimental design and response surface methodology, *J. Supercrit. Fluid*, 2014, 85, p. 165.

[9] Akgün N.A. *et al.*, Extraction behavior of lipids obtained from spent coffee grounds using supercritical carbon dioxide, *Chem. Eng. Technol.*, **2014**, 37, p. 1975.

[10] Ribeiro H. *et al.*, From coffee industry waste materials to skin-friendly products with improved skin fat levels, *Eur. J. Lipid Sci. Tech.*, **2013**, 115, p. 330.

[11] Ballesteros L.F., Teixeira J.A., Mussatto S.I., Chemical, functional, and structural properties of spent coffee grounds and coffee silverskin, *Food Bioproc. Tech.*, **2014**, 7, p. 3493.

[12] Arya M., Rao L.J.M., An impression of coffee carbohydrates, *Crit. Rev. Food Sci.*, **2007**, 47, p. 51.

[13] Wang H.-M.D. *et al.*, Optimization of high solids dilute acid hydrolysis of spent coffee ground at mild temperature for enzymatic saccharification and microbial oil fermentation, *Appl. Biochem. Biotech.*, **2016**, 180, p. 753.

[14] Ballesteros L.F. *et al.*, Characterization of polysaccharides extracted from spent coffee grounds by alkali pretreatment, *Carbohydr. Polym.*, **2015**, 127, p. 347.

[15] Getachew A.T., Cho Y.J., Chun B.S., Effect of pretreatments on isolation of bioactive polysaccharides from spent coffee grounds using subcritical water, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2018**, 109, p. 711.

[16] Mata T.M., Martins A.A., Caetano N.S., Bio-refinery approach for spent coffee grounds valorization, *Bioresour. Technol.*, **2018**, 247, p. 1077.

[17] Obruca S. *et al.*, Production of polyhydroxyalkanoates using hydrolysate of spent coffee grounds, *Process Biochem.*, **2014**, 49, p. 1409.

[18] Obruca S. *et al.*, Utilization of oil extracted from spent coffee grounds for sustainable production of polyhydroxyalkanoates, *Appl. Microbiol. Biot.*, **2014**, 98, p. 5883.

[19] Ma X., Ouyang F., Adsorption properties of biomass-based activated carbon prepared with spent coffee grounds and pomelo skin by phosphoric acid activation, *Appl. Surf. Sci.*, **2013**, 268, p. 566.

[20] Chavan A.A. *et al.*, Spent coffee bioelastomeric composite foams for the removal of Pb²⁺ and Hg²⁺ from water, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2016**, 4, p. 5495.

[21] Lee H.K. *et al.*, Green nanocomposites filled with spent coffee grounds, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2015**, 132, doi: 10.1002/app.42043.

[22] Karmee S.K., A spent coffee grounds based biorefinery for the production of biofuels, biopolymers, antioxidants and biocomposites, *J. Waste Manag.*, **2018**, 72, p. 240.

Alexandre VANDEPONSEELE, doctorant, **Micheline DRAYE**, professeure des universités, et **Grégory CHATEL***, maitre de conférences HDR, sont membres du Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement (LCME) de l'Université Savoie Mont Blanc (campus du Bourget du Lac, proche de Chambéry). Le LCME intégrera au 1^{er} janvier 2021 l'UMR EDYTEM (Environnements, Dynamiques et Territoires de Montagne, Université Savoie Mont Blanc/CNRS) suite à la fusion des deux laboratoires.

*gregory.chatel@univ-smb.fr

RETROUVEZ
la  sur  YouTube

Témoignages de chimistes

vous emmène à la découverte
du monde de la chimie
dans toute sa richesse
et sa diversité.

Abonnez-vous !



 Société Chimique de France

www.societechimiquedefrance.fr/temoignages-de-chimistes.html

Déformer un solide modifie sa mouillabilité... ou pas !

Résumé La contrainte et l'énergie de surface sont des quantités physiques caractérisant l'interface entre matériaux. Bien que ces deux quantités soient identiques pour les interfaces entre fluides, l'effet Shuttleworth stipule que ce n'est *a priori* pas le cas pour les interfaces impliquant des solides, puisque leurs énergies de surface peuvent changer avec la déformation. Les cristaux sont connus pour présenter cet effet, mais pour des solides amorphes, comme les verres et les élastomères, l'existence d'un tel effet est débattue. Dans les travaux décrits ici, l'angle de contact de microgouttes liquides placées sur des films solides amorphes étirés a été mesuré et modélisé. Il a été démontré que les interfaces impliquant des verres présentent des énergies de surface dépendant de la déformation. Ces résultats semblent en revanche indiquer l'absence d'une telle dépendance dans le cas des élastomères.

Mots-clés Tension de surface, mouillage, élastocapillarité, effet Shuttleworth, verres, élastomères.

Abstract **Stretching a solid modifies its wettability... or not!**

Surface stress and surface energy are physical quantities characterizing the interface between materials. Although these two quantities are identical for interfaces involving only fluids, the Shuttleworth effect states that this is *a priori* not the case for interfaces involving solids, since their surface energies can change with deformation. Crystals are known to exhibit this effect, but in amorphous solids, like glasses and elastomers, the existence of such an effect is debated. In this work, the contact angles of liquid microdroplets placed on stretched amorphous solid films have been measured and modelled. It has been shown that interfaces involving glasses exhibit strain-dependent surface energies. In contrast, the results seem to indicate the absence of such a dependence in the case of elastomers.

Keywords Surface tension, wetting, elastocapillarity, Shuttleworth effect, glasses, elastomers.

La tension de surface tend à minimiser les interfaces et son origine microscopique est l'affinité entre molécules identiques (voir encadré 1). En outre, si l'on étire un solide cristallin, on écarte ses constituants et l'on modifie alors sa tension de surface, chose impossible avec un liquide incompressible. Cet effet, prédit par Shuttleworth dans les années

Encadré 1

La capillarité

Qu'est-ce qui contrôle des phénomènes aussi variés que la forme d'une bulle de savon, l'étalement d'une goutte de rosée sur une feuille d'arbre, le démoilage d'une poêle en Téflon, les larmes du vin, le ménisque autour d'un fil de pêche, ou encore la difficulté à extraire certaines huiles de roches pétrolifères ? La capillarité, qui tend à minimiser les interfaces et dont l'origine est microscopique (voir figure a). En effet, les molécules d'un liquide ont une certaine affinité entre elles et s'attirent mutuellement, assurant ainsi la cohésion de l'ensemble. Mais voilà, ajoutez une frontière – une interface – et les molécules y deviennent moins entourées par leurs semblables, et donc « frustrées ». La conséquence macroscopique est un excès d'énergie par unité de surface, γ , tendant à réduire les interfaces. Si la capillarité peut sembler à première vue être l'apanage des interfaces entre fluides, notamment aux petites échelles (où elle l'emporte sur d'autres effets comme la gravité), les interfaces entre solides et fluides ont aussi un coût énergétique : c'est d'ailleurs ce qui contrôle la mouillabilité d'un matériau via la relation de Young-Dupré (figure b) [15].

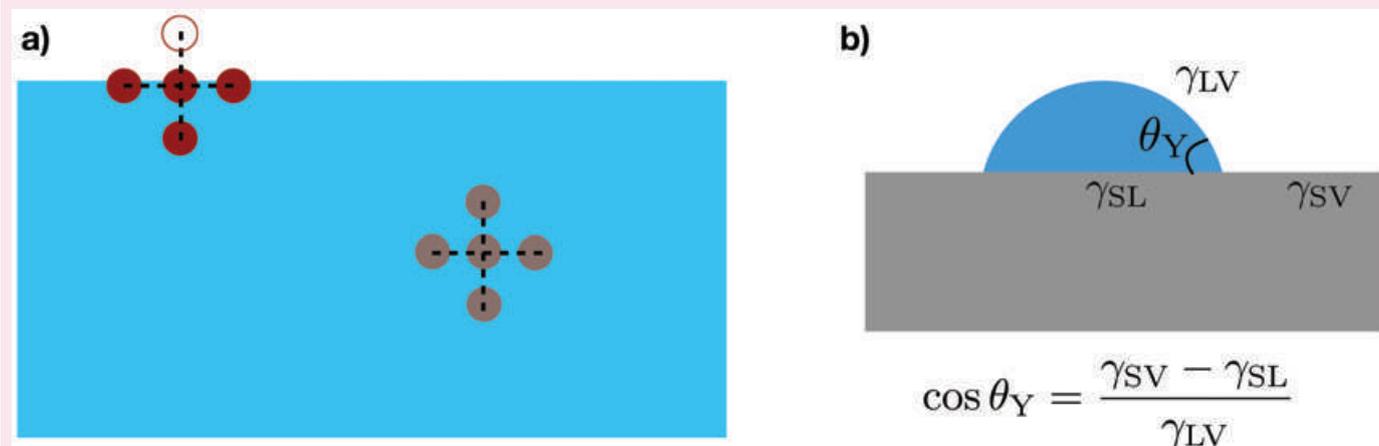


Figure - a) Dans le cœur d'un matériau cohésif, les interactions moléculaires stabilisent les molécules (ronds gris). Cependant, à l'interface avec un autre matériau, les molécules (ronds rouges) « voient » moins de voisines du même type qu'elles et sont donc relativement « frustrées », ce qui engendre un excès d'énergie par unité de surface, γ . b) D'après la loi de Young-Dupré [15], les énergies de surface des trois interfaces en présence – liquide-vapeur (LV), solide-vapeur (SV) et solide-liquide (SL) – déterminent l'angle de contact θ_Y d'équilibre d'une gouttelette liquide (bleue) sur un substrat solide (gris), et donc la mouillabilité de ce dernier.

L'effet Shuttleworth dans les cristaux

Il existe une différence essentielle entre un solide et un liquide : ce dernier peut se réarranger facilement sous contrainte extérieure (par exemple suite à la déformation du récipient le contenant), au contraire d'un solide cristallin dont les atomes sont liés à leurs voisins par des liaisons fortes. Par conséquent, si l'on étire un solide cristallin, on déplace ses constituants les uns par rapport aux autres, ce qui peut modifier l'énergie de surface du solide – chose impossible avec un liquide incompressible.

À ce stade, il convient d'introduire deux quantités physiques distinctes : l'« énergie de surface », γ , qui représente le coût énergétique associé à la création d'une unité d'aire interfaciale (par exemple en coupant un solide en deux) ; et la « contrainte de surface », Γ , qui représente la force (scalaire ici pour simplifier le propos) nécessaire pour augmenter l'aire interfaciale d'une unité d'aire. Considérons à présent une interface d'aire A , et une augmentation infinitésimale dA de cette dernière sous l'action de la contrainte extérieure Γ . Un bilan d'énergie mécanique conduit à équilibrer l'augmentation d'énergie $d(\gamma A)$ de l'interface et le travail extérieur ΓdA reçu par elle.

Dans le cas d'une interface entre deux liquides, après élongation de l'interface, les molécules se réarrangent librement et se retrouvent collectivement dans un état moyen similaire à celui précédent l'élongation (voir *figure a*). Par conséquent, l'énergie de surface γ est une quantité indépendante de l'aire A , et le bilan énergétique précédent conduit à $\Gamma = \gamma$. En d'autres termes, « énergie de surface » ou « contrainte de surface », c'est la même chose pour un liquide. On comprend alors l'utilisation classique du terme ambigu « tension de surface » et de la notation γ , invariablement pour les bilans d'énergie ou de force.

Pour une interface impliquant un solide (compressible ici pour simplifier le propos), les choses sont différentes. Après élongation de l'interface, les molécules du solide sont écartées les unes par rapport aux autres. Elles se retrouvent donc cette fois dans un état différent de celui précédent l'élongation (*figure b*). Par conséquent, γ dépend à présent de A , et le bilan énergétique précédent conduit à :

$$\Gamma = \gamma + A \frac{d\gamma}{dA}$$

En introduisant pour finir la déformation mécanique ε et son lien avec l'augmentation d'aire, $dA = A d\varepsilon$, on obtient la relation de Shuttleworth [19] :

$$\Gamma = \gamma + \frac{d\gamma}{d\varepsilon}$$

« Énergie de surface » et « contrainte de surface » sont deux quantités physiques différentes, comme généralement attendu pour l'énergie et la force en mécanique. Cet « effet Shuttleworth » fut abondamment étudié par la suite pour les cristaux [20], mais ces derniers ne tolérant pas de fortes élongations avant rupture, il n'y eut pas d'implication pratique majeure.

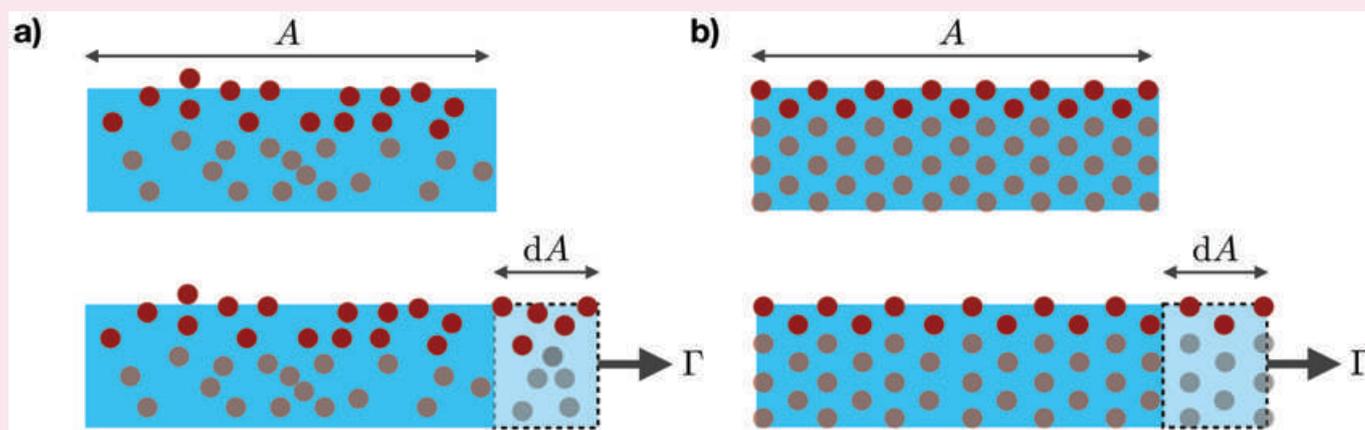


Figure - a) L'aire A d'une interface entre deux fluides est augmentée d'une quantité dA sous l'effet d'une contrainte extérieure Γ . Les molécules de fluide sont libres de se réarranger malgré la contrainte, si bien que la situation collective des molécules (rouges) à l'interface reste inchangée en moyenne. b) Cas d'une interface entre un solide cristallin compressible et un fluide. Sous l'effet de la contrainte extérieure, les molécules du cristal sont éloignées de leur voisins dans la direction d'élongation, si bien que la situation collective des molécules (rouges) à l'interface est cette fois modifiée.

1950 (voir encadré 2), fut abondamment étudié par la suite pour les cristaux.

Il existe cependant une autre classe de solides : les solides non cristallins, dits « amorphes ». Cette terminologie regroupe essentiellement deux catégories pour notre étude : les élastomères et les verres. Les élastomères sont des solides mous (par exemple un pneu de voiture de module élastique de l'ordre du MPa) faits de longues chaînes de polymères librement enchevêtrées mais irréversiblement connectées entre elles par une faible fraction d'agents réticulants. Les verres, quant à eux, sont des solides rigides (par exemple une règle en Plexiglas® de module élastique de l'ordre du GPa) dont les constituants ne sont pas arrangés de manière périodique comme dans les cristaux, mais de manière désordonnée. Ces deux catégories de solides amorphes tolèrent typiquement

de plus grandes déformations que les cristaux. Il était donc naturel de s'intéresser à l'effet Shuttleworth dans leur cas.

Les élastomères et la controverse Shuttleworth

Les élastomères sont de plus en plus étudiés depuis l'essor de la matière molle à la fin du XX^e siècle. Ils peuvent être si peu rigides (par exemple des films élastiques minces, ou des gels cosmétiques et alimentaires) que les faibles forces capillaires engendrées par des gouttelettes suffisent à les déformer [1-4]. Ils se comportent même parfois essentiellement comme des liquides, leur tension de surface l'emportant alors sur leur élasticité [5-10].

Ils sont en outre à l'origine d'une vive controverse, faisant suite à une expérience pionnière réalisée à l'ESPCI Paris [11]. Cette

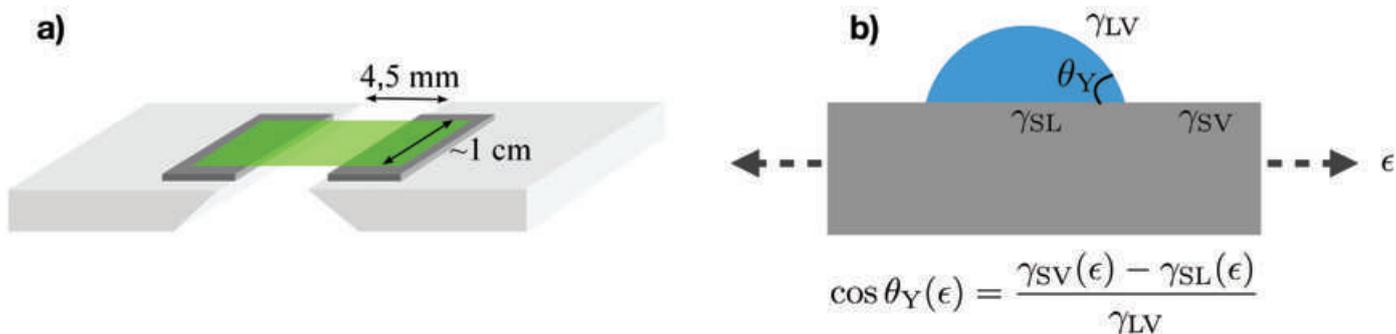


Figure 1 - a) Schéma du dispositif expérimental permettant d'étirer un film solide amorphe (vert) à l'aide de deux platines amovibles [14]. b) Schéma de principe de la mesure de l'effet Shuttleworth par la méthode de l'angle de contact : d'après la loi de Young-Dupré [15] (voir la figure b de l'encadré 1), une dépendance de l'angle de contact θ_Y , d'une microgoutte posée sur le film, avec la déformation ε de ce dernier permet de sonder la dépendance des énergies de surface avec la déformation élastique.

étude concerne un fil mince d'élastomère (le polyvinylsiloxane, PVS) plongé dans un bain d'éthanol. La compression observée dans la partie immergée du fil est attribuée à la contrainte de surface Γ de l'interface solide-liquide. En présence d'un effet Shuttleworth, Γ serait amenée à changer avec la déformation du fil (voir encadré 2), ce que soutient une seconde analyse réalisée par la même équipe [12]. Pourtant, ce résultat fait débat en raison du caractère microscopique très « liquide » de l'élastomère (voir figure 3c).

Il est alors apparu crucial de tester ces idées par de nouvelles expériences indépendantes. Une deuxième équipe, à l'ETH de Zurich (Suisse), rapporte ainsi avoir également détecté l'effet Shuttleworth sur un élastomère [13]. L'étude porte cette fois sur un film d'huile silicone réticulée (le polydiméthylsiloxane, PDMS), étiré, puis mouillé par des gouttelettes de glycérol. En zoomant près de la ligne de contact, située à la frontière commune entre ces gouttelettes, le film et l'air, on observe une déformation microscopique du film de forme triangulaire : c'est la fameuse « crête élastocapillaire » résultant de l'équilibre entre la traction capillaire exercée par la goutte et le rappel élastique dans le solide mou [1]. Dès lors, en faisant des bilans locaux de contraintes de surface à cette ligne de contact, et pour différentes déformations du film, l'équipe de l'ETH conclut à une dépendance de la contrainte de surface Γ de l'élastomère avec sa déformation ε , et donc à un effet Shuttleworth dans le PDMS (voir encadré 2). De surcroît, la variation de Γ ainsi obtenue est très importante (augmentation d'un facteur $\sim 2,5$ pour $\varepsilon = 25\%$!), ce qui pourrait sembler peu conforme à l'intuition, compte tenu de l'origine microscopique de la capillarité (voir encadré 1).

Collectivement, ces résultats sont très intrigants, et plusieurs physico-chimistes invoquent aussitôt de possibles artefacts liés aux élastomères utilisés : gonflement comme une éponge par le liquide extérieur, présence résiduelle de chaînes de polymères libres dans la matrice solide, ou encore propriétés de surface altérées par la présence d'une « croûte » interfaciale rigide, etc. Néanmoins, ces deux résultats indépendants [11, 13] semblent aller dans le même sens et aucune expérience n'est capable de prouver directement l'existence de tels artefacts.

La méthode de l'angle de contact

Notre approche, alternative aux deux précédentes, a consisté à étudier l'effet Shuttleworth dans les solides amorphes par la méthode de l'angle de contact [14]. Pour ce faire, nous avons pré-étiré des films solides, vitreux ou élastomériques, suspendus, d'épaisseurs submicrométriques, à l'aide d'un

dispositif de platines amovibles (voir figure 1a). Une fois ces films étirés, ils ont été transférés sur un substrat rigide adhésif. Nous avons alors déposé, sur les films ainsi étirés et supportés, des microgouttes liquides, et avons mesuré leur angle de contact θ_Y en fonction de la déformation ε des films, et ce pour plusieurs couples solide-liquide. En effet, en vertu de la loi de Young-Dupré [15], une dépendance de θ_Y avec ε impliquerait l'existence d'un effet Shuttleworth (voir encadré 2 et figure 1b).

L'effet Shuttleworth dans les verres par la méthode de l'angle de contact

Concentrons-nous sur le cas des solides vitreux tout d'abord. De manière frappante, une très faible déformation (quelques pourcents) du film solide suffit à entraîner une variation notable de l'angle de contact de la microgoutte liquide posée dessus (figure 2a). D'après la loi de Young-Dupré [15], ceci implique une variation de la différence des énergies de surface des interfaces mettant en jeu le solide, et ce pour quatre couples liquide-solide différents (figure 2b, points noirs). En outre, nous avons développé un modèle ne mettant en jeu que l'écartement entre les molécules du solide induit par l'élongation, et donc le changement d'énergie de surface associé (voir encadré 2). Ce modèle capture correctement les données expérimentales (figure 2b, lignes noires). Enfin, faire fondre le film étiré au-dessus de sa température de transition vitreuse, afin de relaxer les contraintes élastiques, puis le refroidir à nouveau avant de redéposer une microgoutte dessus, nous a permis de retrouver le résultat obtenu en absence d'élongation (figure 2b, points bleus). Nous avons ainsi prouvé pour la première fois l'existence de l'effet Shuttleworth dans les verres.

L'effet Shuttleworth dans les élastomères par la méthode de l'angle de contact

Contrairement au cas des verres ci-dessus, notre étude révèle qu'une large déformation (doublement de la longueur) d'un substrat élastomérique n'entraîne cette fois aucune variation mesurable de l'angle de contact d'une microgoutte liquide posée dessus (voir figure 3a). Puisque six différents couples liquide-solide ont été testés (figure 3b), et qu'a priori, il n'y a aucune raison physique pour que la dépendance en déformation de l'énergie de surface d'un solide ait strictement la même valeur numérique quel que soit le fluide posé dessus, nous avons été amenés à postuler qu'il n'y a pas d'effet Shuttleworth dans les élastomères purs et homogènes. Ce résultat semble en contradiction avec ceux des deux précédentes expériences [11, 13]. Il est cependant confirmé

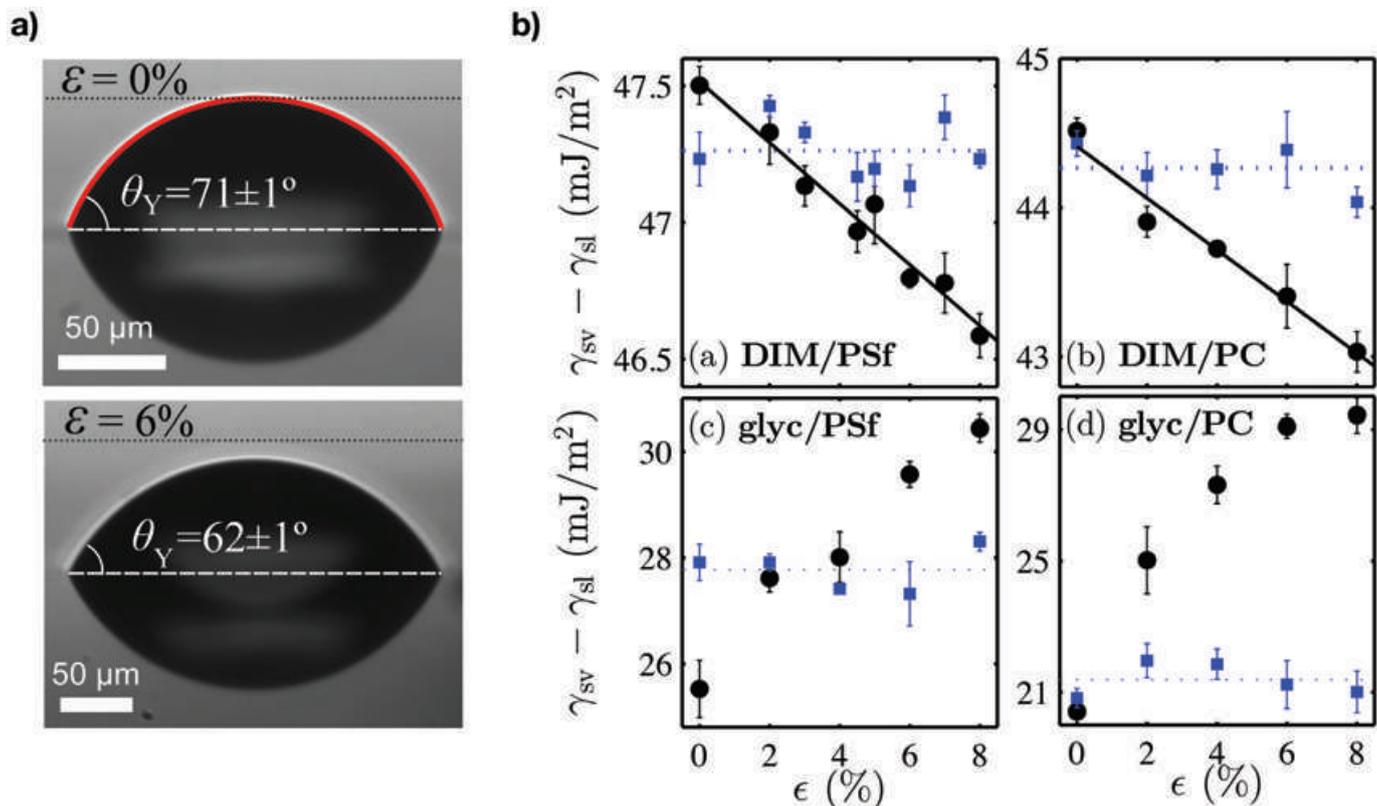


Figure 2 - a) Angle de contact d'une microgoutte liquide sur un film vitreux au repos (haut) et faiblement étiré (bas), mesuré via l'ajustement du profil par une capsule sphérique (rouge). On notera l'image de la microgoutte réfléchiée par le film [14]. b) Différence des énergies de surface du solide en fonction de la déformation (points noirs), obtenue à partir de la mesure de l'angle de contact et de la loi de Young-Dupré [15] (voir figure 1b). Les résultats concernent quatre couples liquide-solide impliquant deux liquides, le diiodométhane (DIM) et le glycérol, et deux verres, le polysulfone (PSf) et le polycarbonate (PC). Les lignes solides noires proviennent du modèle théorique qui tient compte simplement de l'écartement moléculaire moyen dans le calcul de l'énergie de surface (voir encadré 2). Le film vitreux correspondant à chaque point de mesure est ensuite chauffé au-dessus de sa température de transition vitreuse, puis refroidi, et une nouvelle mesure est réalisée (points bleus) [14].

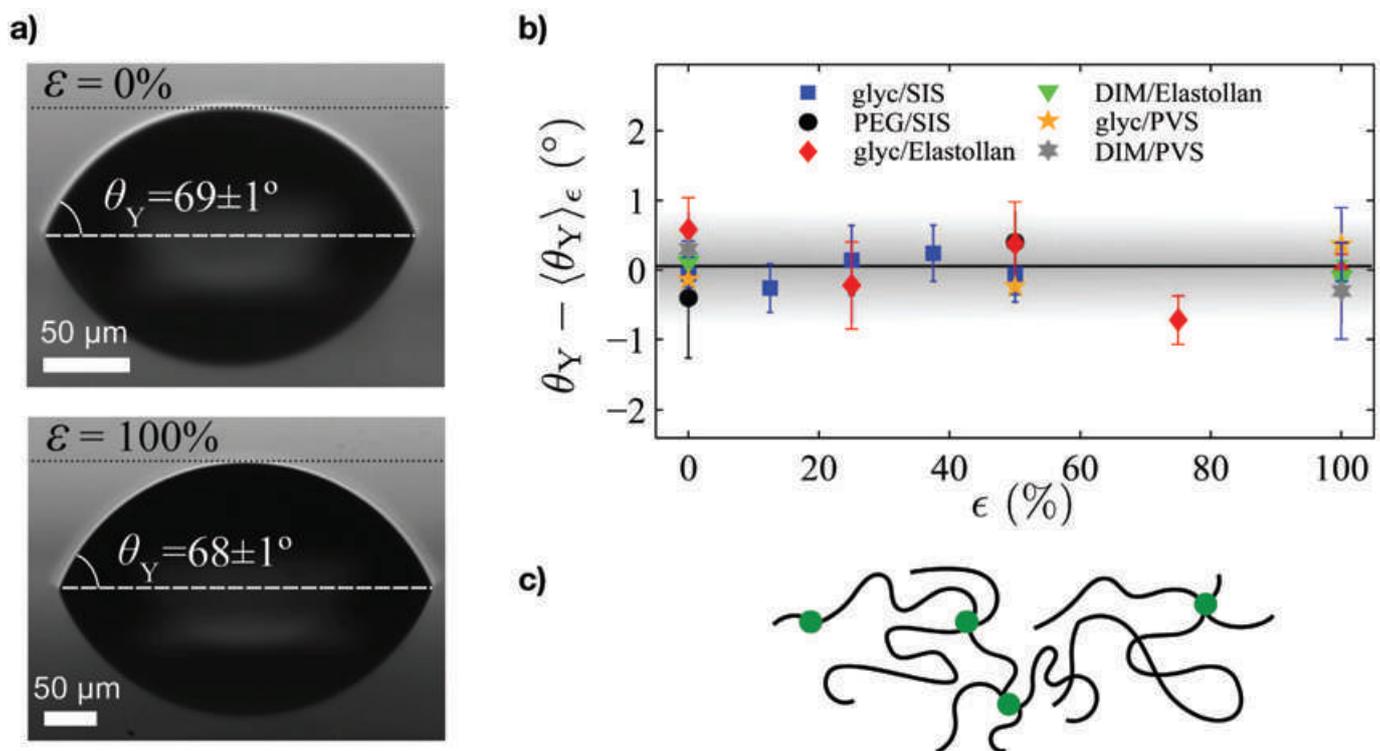


Figure 3 - a) Angle de contact d'une microgoutte liquide sur un substrat élastomérique au repos (haut) et très étiré (bas). On notera l'image de la microgoutte réfléchiée par le film [14]. b) Écart de l'angle de contact à la moyenne des valeurs mesurées en fonction de la déformation, pour six couples liquide-solide impliquant trois liquides – polyéthylène glycol (PEG), DIM et glycérol – et trois élastomères – PVS, Elastollan et styrène-isoprène-styrène (SIS) [14]. c) Structure microscopique d'un élastomère : des chaînes de polymères (noires) librement enchevêtrées mais irréversiblement connectées entre elles par une faible fraction d'agents réticulants (verts).

via une étude numérique de dynamique moléculaire réalisée par une équipe de l'Université d'Akron (Ohio, États-Unis) [16]. Dans cette étude, des assemblages connectés de billes et de ressorts simulent des chaînes de polymères réticulées entre elles. Naturellement, les interactions entre billes sont calibrées au préalable pour que le modèle numérique reproduise bien la physique des élastomères au repos. Ensuite, en étirant ces élastomères modèles, l'équipe américaine a pu calculer numériquement la contrainte de surface et a ainsi vérifié qu'il n'existe pas d'effet Shuttleworth notable pour les élastomères – en tout cas aux déformations typiques des expériences. Cette conclusion s'accorde bien avec l'intuition sur la structure microscopique d'un élastomère (voir *figure 3c*) : ce dernier est essentiellement un liquide (donc sans effet Shuttleworth, voir *encadré 2*), mais faiblement connecté par une petite fraction de points de réticulation.

Un problème coriace

La controverse persiste donc et se développe même, comme l'illustrent deux résultats théoriques récents s'opposant dans certaines de leurs conclusions. D'une part, il s'agit d'un calcul basé sur des arguments d'élasticité linéaire [17], par les auteurs de l'expérience pionnière [11]. Sous certaines hypothèses – notamment de petites déformations de la crête élastocapillaire et d'absence d'hystérèse de mouillage et donc de défaut –, ce travail semble indiquer qu'il est en fait normal de ne pas détecter d'effet Shuttleworth dans les élastomères par la méthode de l'angle de contact [14], même si cet effet existe bien. D'autre part, on trouve un résultat par une équipe de l'Université Paris Diderot cette fois, fondé sur un modèle d'élasticité non linéaire et mettant en jeu une analogie étonnante avec les défauts dans les cristaux [18]. Ce travail semble quant à lui indiquer que l'effet Shuttleworth n'est pas nécessaire pour expliquer les expériences de l'ETH à Zurich [13], ce qui peut alors s'accorder avec la thèse qu'un tel effet n'existe pas dans les élastomères. La difficulté pour résoudre cette controverse réside probablement dans le fait que les divers expériences [11, 13-14] et modèles [11-14, 16-18] ne concernent pas exactement les mêmes observables physiques, ni les mêmes matériaux, ou ne s'appuient pas sur les mêmes lois.

Perspectives et applications

En résumé, la question est loin d'être résolue, et il faudra de nouvelles études indépendantes, si possible mesurant de manière absolue l'énergie de surface γ d'une seule interface solide-fluide en fonction de la déformation ε du solide (voir *encadré 2*), et pour l'ensemble des couples solide-liquide testés jusque-là. De plus, avoir accès à l'aide de neutrons ou de rayons X à une caractérisation fine de la surface du PDMS utilisé à l'ETH [13] aiderait probablement à lever certaines questions sur l'homogénéité de ce matériau et la présence d'une éventuelle « croûte » interfaciale rigide. Néanmoins, quelle que soit la structure microscopique de surface du PDMS, il n'en demeure pas moins qu'il est abondamment utilisé dans le monde et qu'il présente *a minima* un effet Shuttleworth effectif important [13]. En outre, l'existence d'un effet Shuttleworth dans les verres semble être avérée [14]. On peut dès lors imaginer contrôler les propriétés de mouillage d'un matériau plastique en l'étirant simplement. Des filets à brouillard aux textiles

intelligents, en passant par les traitements de surfaces, le nombre d'applications potentielles est très grand.

Ce travail et ces réflexions sont le fruit d'une collaboration internationale impliquant notamment Rafael Schulman, Miguel Trejo, Elie Raphaël et Kari Dalnoki-Veress. Ils doivent également beaucoup aux discussions avec Jacco Snoeijer, Robert Style, Anand Jagota, Herbert Hui, Stefan Karpitschka, Bruno Andreotti, Frédéric Restagno, Qin Xu et Nicolas Bain. Enfin, l'auteur remercie Jean-Pierre Foulon pour la relecture attentive de l'article.

- [1] Shanahan M.E.R., The influence of solid micro-deformation on contact angle equilibrium, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **1987**, 20, p. 945.
- [2] Roman B., Bico J., Elasto-capillarity: deforming an elastic structure with a liquid droplet, *J. Phys. Condens. Matter*, **2010**, 22, 493101.
- [3] Schulman R.D., Porat A., Charlesworth K., Fortais A., Salez T., Raphaël E., Dalnoki-Veress K., Elastocapillary bending of microfibers around liquid droplets, *Soft Matter*, **2017**, 13, p. 720.
- [4] Schulman R.D., Ledesma-Alonso R., Salez T., Raphaël E., Dalnoki-Veress K., Liquid droplets act as "compass needles" for the stresses in a deformable membrane, *Phys. Rev. Lett.*, **2017**, 118, 198002.
- [5] Mora S., Phou T., Fromental J.-M., Pismen L.M., Pomeau Y., Capillarity driven instability of a soft solid, *Phys. Rev. Lett.*, **2010**, 105, 214301.
- [6] Style R.W., Hyland C., Boltyskiy R., Wettlaufer J.S., Dufresne E.R., Surface tension and contact with soft elastic solids, *Nat. Com.*, **2013**, 4, 2728.
- [7] Salez T., Benzaquen M., Raphaël E., From adhesion to wetting of a soft particle, *Soft Matter*, **2013**, 9, p. 10699.
- [8] Hui C.-Y., Liu T., Salez T., Raphaël E., Jagota A., Indentation of a rigid sphere into an elastic substrate with surface tension and adhesion, *Proceedings of the Royal Society of London A*, **2015**, 471, 20140727.
- [9] Chakrabarti A., Porat A., Raphaël E., Salez T., Chaudhury M.K., Elastowetting of soft hydrogel spheres, *Langmuir*, **2018**, 34, p. 3894.
- [10] Andreotti B., Bäumchen O., Boulogne F., Daniels K.E., Dufresne E.R., Perrin H., Salez T., Snoeijer J.H., Style R.W., Solid capillarity: when and how does surface tension deform soft solids?, *Soft Matter*, **2016**, 12, p. 2993.
- [11] Marchand A., Das S., Snoeijer J.H., Andreotti B., Capillary pressure and contact line force on a soft solid, *Phys. Rev. Lett.*, **2012**, 108, 094301.
- [12] Andreotti B., Snoeijer J.H., Soft wetting and the Shuttleworth effect, at the crossroads between thermodynamics and mechanics, *Europhys. Lett.*, **2016**, 113, 66001.
- [13] Xu Q., Jensen K. E., Boltyskiy R., Sarfati R., Style R.W., Dufresne E.R., Direct measurement of strain-dependent solid surface stress, *Nat. Com.*, **2017**, 8, 555.
- [14] Schulman R., Trejo M., Salez T., Raphaël E., Dalnoki-Veress K., Surface energy of strained amorphous solids, *Nat. Com.*, **2018**, 9, 982.
- [15] Young T., An essay on the cohesion of fluids, *Phil. R. Soc. London*, **1805**, 95, p. 65.
- [16] Liang H., Cao Z., Wang Z., Dobrynin A.V., Surface stress and surface tension in polymeric networks, *ACS Macro Lett.*, **2018**, 7, p. 116.
- [17] Snoeijer J.H., Rolley E., Andreotti B., Paradox of contact angle selection on stretched soft solids, *Phys. Rev. Lett.*, **2018**, 121, 068003.
- [18] Masurel R., Roché M., Limat L., Ionescu I., Dervaux J., Elastocapillary ridge as a noninteger disclination, *Phys. Rev. Lett.*, **2019**, 122, 248004.
- [19] Shuttleworth R., The surface tension of solids, *Proc. Phys. Soc. London Sec. A*, **1950**, 63, p. 444.
- [20] Müller P., Saul A., Elastic effects on surface physics, *Surf. Sci. Rep.*, **2004**, 54, p. 157.

Thomas SALEZ,

Chargé de recherche au CNRS, Laboratoire Ondes et Matière d'Aquitaine, Université de Bordeaux, professeur associé à l'Université d'Hokkaido (Sapporo, Japon), co-fondateur de la startup MesoMat (Hamilton, ON, Canada), enseignant dans les masters ICFP ENS Paris, Institut d'Optique, Université de Bordeaux, ENSCBP INP.

Il a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2018.

* thomas.salez@u-bordeaux.fr



Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

Bilan des approbations FDA de janvier et février 2020

Au cours de ces deux mois, six nouvelles molécules de synthèse et deux nouvelles molécules biologiques ont été approuvées.

Molécules de synthèse

Principe actif (noms anglo-saxons)	Compagnie	Indication
Avapritinib	Blueprint Medicines	Tumeurs stromales gastro-intestinales
Tazemetostat hydrobromide	Epizyme Inc.	Sarcome épithélioïde
Lactitol	Braintree Laboratories	Constipation idiopathique chronique
Bempedoic acid	Esperion Therapeutics	Hypercholestérolémie
Amisulpride	Acacia Pharma	Neuroleptique
Rimegepant sulfate	Biohaven Pharmaceuticals	Migraine

Le **rimegepant** est la deuxième molécule approuvée dans la famille des « gepants » après l'ubrogepant (voir *L'Act. Chim.*, n° 448, p. 21). Ces molécules, qui traitent la migraine aiguë en agissant sur le récepteur CGRP (« calcitonin gene related peptide »), ont démontré une meilleure tolérance que les traitements actuels qui agissent sur d'autres récepteurs.

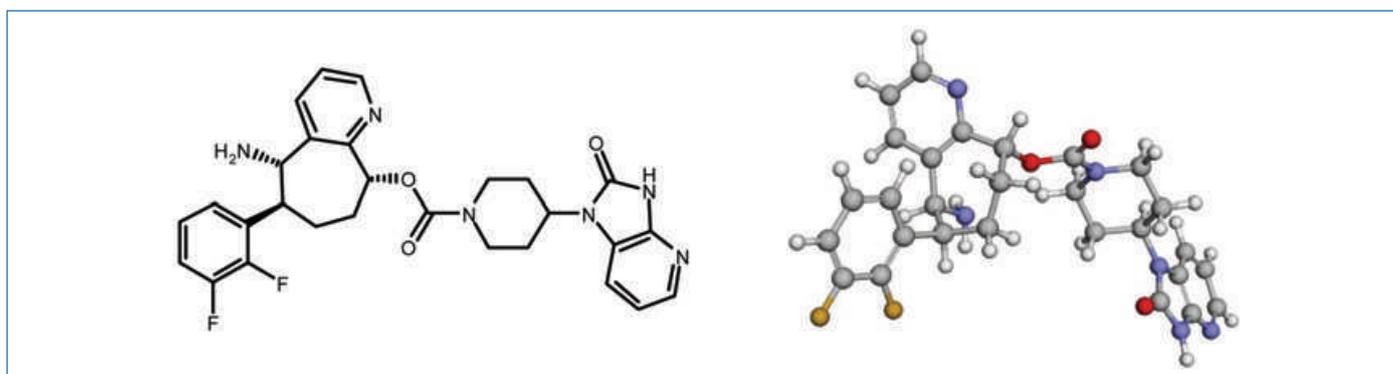
Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Teprotumumab-trbw	Anticorps monoclonal humain	Horizon Therapeutics Ireland	Ophthalmopathie basedowienne
Eptinezumab-jjmr	Anticorps monoclonal humanisé	Lundbeck Seattle BioPharmaceuticals	Migraine chronique

Le **teprotumumab** permet de traiter les problèmes ophtalmiques liés à la maladie de Basedow (un dysfonctionnement de la thyroïde).

L'**eptinezumab** est un traitement de la migraine aiguë chronique ou aiguë. Il cible la même voie de signalisation que les gepants en bloquant le ligand naturel du récepteur CGRP. Il est administré par voie intraveineuse tous les trois mois. Trois anticorps monoclonaux ciblant cette voie de signalisation avaient déjà été approuvés en 2018 (erenumab, fremanezumab et galcanezumab).

⁽¹⁾ Drugbank est une banque de données sur les principes actifs accessible sur Internet : Wishart D.S. et al., DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, *Nucleic Acids Res.*, 2018, 46, D1074, doi: 10.1093/nar/gkx1037.



Structure du rimegepant. N° CAS : 1289023-67-1 ; nom IUPAC : (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-1-piperidinecarboxylate. La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ (www.drugbank.ca/drugs/DB12457).

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Retraits

Le *Bulletin* de l'ANSES du mois de mars 2020 fait état du retrait de seize produits à usage professionnel. Treize sont des insecticides, dont dix sont à base de chlorpyrifos-méthyl seul ou associé pour deux d'entre eux à la cyperméthrine, deux à base de méthoxyfénoside, et l'un à base de *Bacillus thuringiensis*.

Sont aussi retirés trois adjuvants, dont deux sont des alcools terpéniques, le troisième étant un adjuvant pour herbicides à base de triéthanolamine associée à des polymères d'éthylène et de propylène.

Dans le *Bulletin* d'avril, les produits à base de desmédi-phame retirés bénéficient d'un délai de vente jusqu'au 1^{er} juin.

Quatre répulsifs à base de poivre sont retirés ; trois sont à usage professionnel contre les lapins et sangliers, un est à usage amateur contre les lapins.

Onze insecticides à usage professionnel font l'objet de la même mesure, tous à base de thiachlopride, associé pour trois d'entre eux à la deltaméthrine.

Cinq fongicides sont retirés, à base de mancozèbe, associé pour trois d'entre eux au cymoxanil et au sulfate de cuivre.

Toujours pour professionnels sont retirés quatre adjuvants pour herbicide à base de triéthanolamine associée à des polymères d'éthylène et de propylène, ainsi qu'un adjuvant à base de lécithine de soja, un acaricide à base de fénazaquine et un rodenticide à base de bromadiolone.

Nouvelles autorisations

Dans le *Bulletin* de mars, aucune nouvelle autorisation n'est accordée pour usages amateurs.

Une poudre mouillable insecticide à base de champignon (*Paecilomyces fumosoroseus*) est autorisée en cultures légumières pour professionnels.

Trois AMM sont renouvelées pour des produits d'usages professionnels : elles concernent un acaricide à base de fénazaquine après réapprobation de cette substance sur la liste européenne, un insecticide à base de tau-fluvalinate pour extension d'usage majeur, et un fongicide bactérien à base de *Bacillus amyloliquefaciens* pour extension d'usage mineur.

Dans le *Bulletin* d'avril, six AMM pour produits à usage professionnel concernent : un herbicide à base de MCPA sous forme de sel de diméthylammonium ; deux fongicides à base respectivement de prochloraze associé au triticonazole et de penthiopyrade ; trois insecticides dont l'un à base de téfluthrine, les deux autres sont l'un à base de champignon (*Beauveria bassiana*), l'autre de bactérie (*Bacillus thuringiensis*). Pour usages amateurs, des AMM sont accordées à deux molluscicides à base de phosphate de fer(III) déshydraté sous forme d'appâts contre limaces et escargots pour plantes à parfum et plantes aromatiques, médicinales et condimentaires, cultures tropicales et porte-graines.

Huit renouvellements d'AMM sont accordés à :

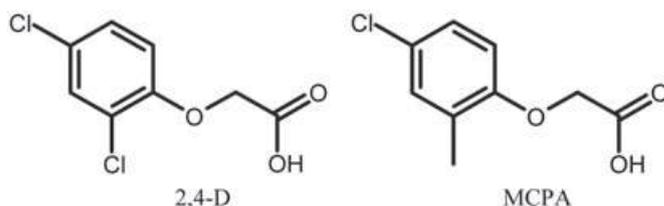
- un engrais herbicide pour usages amateurs à base de sulfate de fer(II) monohydrate après modification des conditions d'emploi, et pour usages professionnels ;
- un adjuvant régulateur de croissance à base d'alcools terpéniques après renouvellement décennal et modification des conditions d'emploi ;
- deux herbicides à base de sels de diméthylammonium de MCPA et 2,4-D, et de sel de monoéthanolammonium de clopyralid après réapprobation d'une substance active ;

- deux insecticides, respectivement à base de cyperméthrine pour extension d'usage majeur et de benzoate d'émapectine pour modifications des conditions d'emploi ;

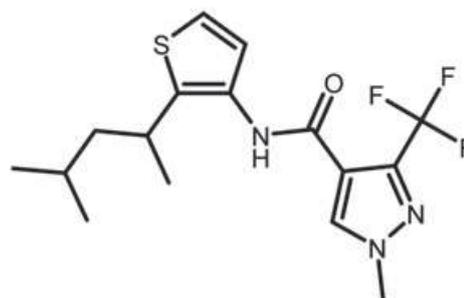
- un fongicide régulateur de croissance à base d'hydrogéné-carbonate de potassium après extension d'usage mineur ;

- un fongicide à base de dithianon après modification des conditions d'emploi.

Le **2,4-D** (acide 2,4-dichlorophénoxyéthanoïque) et le **MCPA** (acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyéthanoïque) sont d'anciens herbicides sélectifs utilisés en cultures de céréales, décrits respectivement en 1942 et 1945, actifs contre les adventices dicotylédones et possédant des propriétés auxiniques.



Le **penthiopyrade**, présenté en 2003, homologué par l'agence de réglementation des produits antiparasitaires de santé au Canada en 2014, est un fongicide inhibiteur de la fonction mitochondriale, utilisé en traitement de semences et des sols. D'origine Mitsui Chemicals, la molécule est commercialisée par Dupont Solutions SAS.



Structure du penthiopyrade. N° CAS: RN 183675-82-3 ; nom IUPAC: (RS)-N-[2-(1,3-diméthylbutyl)-3-thiényl]-1-méthyl-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide.

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).

Retrouvez-nous en ligne !

lactualitechimique.org

Archives, actus, photothèque...

Repenser l'enseignement des sciences analytiques par la construction et l'évaluation d'instruments

Un titrateur automatique pour les dosages acido-basiques

Résumé En l'espace de cinquante ans, la chimie analytique s'est transformée en sciences analytiques, intégrant les volets instrumentation et métrologie. Pour faire écho à cette évolution dans le domaine de la formation, il est nécessaire de repenser une approche pédagogique qui puisse intégrer les différentes dimensions des sciences analytiques d'aujourd'hui. L'apparition de microcontrôleurs et de composants à très faible coût est l'occasion d'un changement de pratique. À travers l'exemple de l'élaboration d'un titrateur automatique et de l'évaluation de ses performances par les étudiants eux-mêmes, il est ainsi possible de donner du sens à tous les concepts fondamentaux des sciences analytiques, et de doter les étudiants d'un esprit critique sur la valeur du résultat d'une mesure.

Mots-clés Chimie analytique, enseignement, titrage, microcontrôleur, pH-mètre.

Abstract Redesigning analytical sciences education through instrument construction and evaluation: an automated device for acid-base titration

In the last fifty years, analytical chemistry enlarged into analytical sciences, incorporating instrumentation and metrology components. To match this development in the field of education, it is necessary to change our educational approach in order to introduce as early as possible the different components of today's analytical sciences. Low cost microcontrollers and associated components represent an excellent opportunity for a change in educational approaches. Through the example of development and evaluation of the performance of an automatic titrator by the students themselves, it is thus possible to give sense to all the fundamental concepts, and to contribute to the development of critical thinking about the value obtained as a result of measurement.

Keywords Analytical chemistry, teaching, titration, microcontroller, pH-meter.

La chimie analytique connaît depuis la deuxième partie du XX^e siècle une profonde mutation et se redéfinit aujourd'hui davantage au travers des « sciences analytiques ». Cette mutation est corrélée à la capacité récente de mesurer des grandeurs physiques caractéristiques des espèces à analyser et est induite par le développement d'une instrumentation de plus en plus sophistiquée, de plus en plus automatisée. L'analyse de cette évolution peut nous inviter à repenser l'organisation de nos enseignements en analyse chimique et proposer des pratiques pédagogiques plus alignées avec l'évolution de la discipline.

L'*Encyclopédie Universalis* définit la chimie analytique comme « la branche de la chimie qui a pour but l'identification, la caractérisation et la quantification des substances chimiques ainsi que le développement des méthodes nécessaires à cette analyse. » Ainsi, en tant que branche de la chimie, la chimie analytique est fortement liée à la transformation de la matière ; elle utilise les propriétés chimiques des espèces pour les caractériser et les quantifier. Les mesures de masse ayant été rendues possibles depuis plusieurs siècles, c'est donc naturellement la balance qui a été initialement utilisée par les premiers chimistes. La gravimétrie a ainsi été au cœur de la chimie du XIX^e siècle, pour des réactions en phase solide et gazeuse et pour des réactions en solution conduisant à la formation de précipités. La chimie en solution s'est ainsi retrouvée au cœur de la chimie analytique du XX^e siècle, ce qui a conduit à une très importante formalisation des réactions acido-basiques, de complexation, de précipitation et d'oxydoréduction, au service de la caractérisation, de la quantification des espèces et de la description de l'évolution des systèmes. Ainsi, les ouvrages de chimie analytique du XX^e siècle sont fortement axés vers la chimie des solutions et ce n'est que relativement

récemment que l'on a vu apparaître une chimie analytique « instrumentale ».

Toutefois, si nombre de ces instruments s'appuient très fortement sur des concepts physiques, une très bonne connaissance des transformations pouvant se produire dans les systèmes étudiés est toujours nécessaire. Par exemple, il est tout à fait possible de doser le chrome total dans les cuirs par spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif (ICP-MS) après mise en solution de l'échantillon. Mais au regard de la législation, il faudra aussi être capable de différencier le chrome au degré d'oxydation III de celui au degré d'oxydation VI, ce dernier étant bien plus toxique. Il sera donc nécessaire de conserver la proportion Cr^{III}/Cr^{VI} lors du traitement de l'échantillon, puis de séparer Cr^{III}/Cr^{VI} avant d'introduire la solution dans un ICP-MS. Tout ceci nécessite de mobiliser de nombreuses compétences propres au chimiste, associées aux transformations et équilibres, qu'il est indispensable de maintenir dans nos formations.

Depuis les années 1970, les instruments de mesure ont totalement bouleversé l'organisation des laboratoires de chimie. Des techniques qui, il y a cinquante ans, apparaissaient réservées aux laboratoires de recherche les plus avancés sont maintenant devenues des instruments du quotidien. Si les outils pour l'électrochimie sont arrivés très tôt, les techniques séparatives et les instruments de spectroscopie et spectrométrie ont fait un bond substantiel en moins de vingt-cinq ans : un appareil tel qu'un système de chromatographie en phase gazeuse couplé à de la spectrométrie de masse (GC-MS) fait aujourd'hui partie du parc classique d'outils d'analyse à côté de la chromatographie liquide ou de l'ICP-MS. La facilité d'utilisation de ces instruments s'est aussi accrue. Les constructeurs ont progressivement intégré des interfaces homme/machine

de plus en plus simples, et programmé de nombreuses étapes maintenant entièrement automatisées de paramétrage des instruments. Ainsi, l'utilisateur se sent complètement maître du système et génère en conséquence de nombreux résultats analytiques.

Mais il y a un revers à cette médaille... Cette évolution technologique des instruments de mesure nous conduit paradoxalement à une moins bonne connaissance de leur fonctionnement, et donc à de potentielles dérives associées qui peuvent conduire à des résultats inexacts. Cet effet « boîte noire », couplé à des logiciels intégrés qui ne rendent pas forcément explicites les opérations réalisées, apparaît même avec les plus simples instruments manipulés pourtant dès le lycée ! Combien d'étudiants ont effectivement réalisé que l'étalonnage d'un pH-mètre correspond à l'établissement d'une relation affine entre la différence de potentiel entre l'électrode de verre et l'électrode de référence et le pH de la solution ? Pour nombre d'entre eux, l'étalonnage consiste simplement à tourner un bouton ou à mettre la sonde de mesure dans une solution donnée lorsque l'appareil le demande.

Finalement, il est aussi nécessaire de s'interroger sur les attentes de notre société vis-à-vis de la mesure chimique. Son usage est essentiellement associé à trois grands domaines : la transaction commerciale, la santé-sécurité et environnement, et la production et le contrôle qualité. Lors de l'achat d'un bien ou d'un produit, l'acquéreur souhaite en effet que celui-ci ait bien la composition annoncée par le vendeur (par exemple pour l'achat d'un bijou, d'une denrée alimentaire ou d'un comprimé à usage pharmaceutique). Pour étudier ou suivre l'état de santé des individus ou l'état sanitaire des environnements, de nombreux paramètres chimiques sont maintenant utilisés. Pour l'industrie, il est essentiel de disposer d'outils de vérification de la qualité des entrants et des produits finis, mais aussi d'accéder à des informations chimiques sur

le procédé pendant les étapes de fabrication. Ce dernier domaine, l'analyse en ligne, est actuellement en plein essor pour soutenir le développement de l'industrie du futur (pilotage au plus près du procédé, économie de carbone, réduction des déchets, réduction des risques aux personnes et aux biens). Dans tous ces domaines, les résultats des mesures doivent être exprimés à l'aide d'une valeur numérique **et** d'une incertitude associée. Si rendre une valeur numérique et son incertitude est naturel pour un analyste, il est encore difficile pour le citoyen d'accepter que le résultat d'une mesure ne soit pas parfait.

Face à tous ces constats – nécessité de connaître la chimie, développement de l'instrumentation, incertitude de mesure –, il apparaît nécessaire de repenser les approches pédagogiques autour des sciences analytiques et de donner à tous, citoyens et scientifiques, une vision actualisée de cette discipline. Il ne s'agira pas d'aller systématiquement vers l'utilisation de systèmes qui restent encore très coûteux (un GC-MS représente encore un coût avoisinant les 50-60 k€), mais plutôt d'engager une démarche permettant de s'approprier pleinement l'écosystème lié aux sciences analytiques (figure 1).

L'objectif de cet article est de présenter un exemple de pédagogie de projet autour de l'élaboration par des étudiants d'un instrument d'analyse encore très couramment utilisé : un titrateur automatique. Aujourd'hui, des microcontrôleurs (cartes électroniques avec processeur) à très bas coût, possédant des fonctions d'entrée-sortie et une programmation simplifiée, sont commercialement disponibles et leur usage a fait son apparition dans les nouveaux programmes de lycée. Le projet d'élaboration et d'évaluation d'un titrateur basé sur des outils de la famille open source Arduino, qui sont largement utilisés dans des projets orientés sciences de l'ingénieur, permet de mobiliser les étudiants autour d'activités pédagogiques qui rapprochent les sciences de l'ingénieur, la physique, les mathématiques, et aussi bien sûr la chimie.

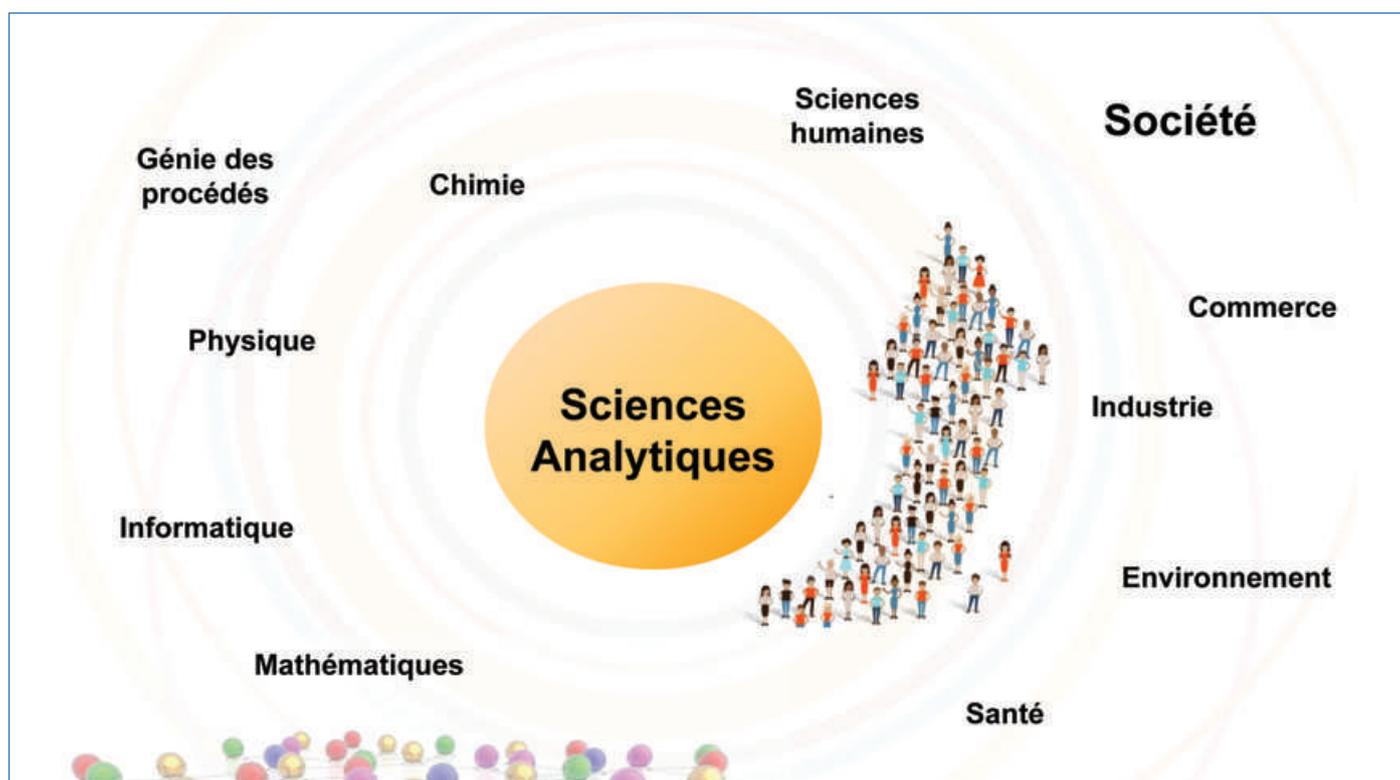


Figure 1 - Le cadre systémique des sciences analytiques.



Figure 2 - Titrators de laboratoire et de procédés industriels et éléments constitutifs (réserve de réactif, pompe, béccher réactionnel avec agitation, sonde pH-métrique, microcontrôleur et afficheur).

Vers la construction d'un titrateur automatique

Les titrateurs automatiques sont largement utilisés dans les laboratoires de contrôle qualité et sur les procédés industriels (figure 2). Ces instruments répondent à plusieurs besoins fonctionnels visant à déterminer le volume à l'équivalence d'un titrage : disposer d'une réserve de réactifs titrants permettant de faire plusieurs dosages ; délivrer un volume contrôlé de réactif titrant ; réaliser une transformation chimique ; mesurer une grandeur physico-chimique ; afficher le résultat de l'analyse. Les choix techniques faits par les fabricants conduisent à des instruments qui présentent encore des coûts très élevés si on les compare à des équipements tels qu'une burette en verre et un pH-mètre. Il n'est donc pas économiquement imaginable d'investir massivement dans ce type de matériel pour former les futurs chimistes aux techniques de titrage. Il n'est même pas souhaitable d'un point de vue pédagogique d'aller dans ce sens dans une phase d'apprentissage car l'utilisation de ces instruments nous ramènerait alors vers l'effet « boîte noire » évoqué précédemment.

Un regard sur le passé nous montre qu'une telle instrumentation dédiée à l'analyse chimique par titrage apparaît dès les années 1960 dans le *Journal of Chemical Education* avec l'élaboration d'enregistreur automatique de pH [1], la modification de burettes en verre conventionnelles pour délivrer un volume régulier de titrant quelle que soit la hauteur de liquide dans la burette [2], et des ensembles plus ou moins modulaires intégrant pompe, capteur et enregistreur [3-7] qui préfigurent les instruments d'aujourd'hui. En 1965, Ewing présentait déjà la dualité pédagogique qui se dessinait entre l'utilisation d'instruments « modernes » sans en comprendre le fonctionnement et l'élaboration de sa propre instrumentation nécessitant une formation lourde dans le domaine de l'électronique, et il proposait alors une approche intermédiaire basée sur des modules préassemblés pour réaliser des

titrages potentiométriques et spectrophotométriques [6]. À partir du début des années 1980, l'arrivée des micro-ordinateurs a permis l'acquisition numérique de données et leur traitement, ainsi qu'un rétrocontrôle facilité du débit de réactif titrant à l'approche du point équivalent [7-14], mais toutes ces solutions restaient encore très complexes pour des étudiants non électroniciens.

Il faut attendre l'année 2005 avec le projet Arduino [15] pour voir débuter le développement d'une carte électronique programmable (microcontrôleur) et de son logiciel multiplateforme, qui soient accessibles à tous et permettent de concevoir facilement des systèmes électroniques. Très rapidement, des instruments scientifiques ont été construits sur cette plateforme open source et open hardware, tels que des cartes dédiées à la pH-métrie pour les chimistes avec le projet pHduino qui débute en 2009 [16]. Sur la base de ces microcontrôleurs, des articles apparaissent en lien avec l'analyse chimique au début des années 2010 [17-22], et leur nombre n'a cessé de s'accroître. Une recherche sur le site Web of Science avec la requête « titre : (Arduino), and year published : (2014-2020) » fait apparaître une liste de plus de 900 articles dans tous les domaines scientifiques, mais très peu font référence au titrage physico-chimique. Santos et Cavalheiro ont intégré un photomètre externe dans le montage pour discuter du lien entre le choix de l'indicateur coloré et le pH à l'équivalence lors d'un dosage dans lequel le réactif titrant était ajouté manuellement [23]. Famularo et ses collègues ont utilisé une vanne à l'extrémité d'une burette classique, ce qui nécessite un étalonnage spécifique du volume délivré en fonction du nombre de pas d'ouverture de la vanne, et les auteurs ont proposé une connexion du titrateur au réseau Internet [24]. Soong et ses collègues utilisent quant à eux un servomoteur pour contrôler la rotation du robinet d'une burette en verre [25].

Aujourd'hui, il est tout à fait possible d'engager des étudiants dans la construction d'un titrateur automatique qui sera

ensuite utilisé pour effectuer différents types de dosages. Bouteille, pompe, agitateur magnétique, bécher, sonde pH-métrique et afficheur peuvent en effet être maintenant assemblés autour d'un microcontrôleur à moindre coût (très grossièrement une carte Arduino coûte moins de 10 €, une pompe péristaltique pour aquarium 10 €, une sonde pH avec la carte associée 30 €, un afficheur 10 € et les fils et accessoires 5 €). Dans toute la phase de construction – prise en main des microcontrôleurs via la construction d'un thermomètre, réalisation et étalonnage d'un pH-mètre, pilotage d'une pompe péristaltique, assemblage de ces éléments de base – jusqu'à l'évaluation de la performance du titrateur élaboré, de nombreux questionnements autour de la mesure pourront être alors abordés avec les étudiants.

Prendre en main les microcontrôleurs, élaboration d'un thermomètre

Les microcontrôleurs Arduino sont programmés à l'aide d'une interface de développement qui est entièrement maîtrisable par les lycéens après seulement quelques heures de formation (en pratique, les premiers circuits électroniques sont réalisés dès la première heure). Le microcontrôleur est connecté à un ordinateur via un port USB et un logiciel installé sur l'ordinateur permet d'envoyer un programme au microcontrôleur, puis d'échanger de façon bidirectionnelle avec celui-ci lorsque le programme tourne sur le microcontrôleur. Le programme, une fois construit sur l'ordinateur, est donc tout d'abord envoyé au microcontrôleur, et celui-ci pourra ensuite l'exécuter de manière autonome. Le microcontrôleur est équipé de nombreuses broches : « masse » (GND-ground), « 5 V », des broches pouvant être portées à 0 ou 5 V via le programme, et des broches permettant de mesurer une tension. Un tel équipement permet de construire des circuits électroniques simples visant à agir sur un système (allumer des diodes

électroluminescentes, faire tourner un moteur, afficher des informations...) et à mesurer une tension (entre 0 et 5 V) en un point d'un circuit par l'intermédiaire d'un convertisseur analogique/numérique codé sur 10 bits (1 024 pas). Un thermomètre électronique est certainement le plus simple instrument de mesure qui peut être élaboré dès la première demi-journée de formation (voir encadré 1). On utilise pour cela un pont diviseur de tension qui consiste à positionner un résistor (résistance connue) et un thermistor (dont la résistance varie avec la température) entre la masse et la borne 5 V du générateur de tension de la carte électronique. En mesurant la tension entre le résistor et le thermistor, il devient alors possible de calculer la résistance du thermistor à la température de son environnement ($U = R.I$ avec deux résistances en série). Si on connaît la relation reliant la résistance du thermistor à la température (données de fiche technique ou étalonnage), il sera finalement possible de calculer la température à laquelle le thermistor est soumis.

Cet instrument très simple peut déjà permettre d'aborder différentes problématiques liées à la mesure :

- Il peut être intéressant de tracer un graphe de l'évolution de la température lorsque l'on pince le thermistor entre ses doigts pour discuter de l'inertie thermique du thermistor, et donc de la nécessité d'attendre un certain temps pour obtenir une mesure stable.
- Il est aussi possible de discuter de la discrétisation des données générée par le convertisseur analogique-numérique et d'aborder ainsi l'incertitude de mesure de la température.
- Comme le signal électronique est bruité, il peut être intéressant de réaliser plusieurs (N) mesures très rapides et de calculer la moyenne de ces mesures, avant le calcul et l'affichage de la température par le microcontrôleur. Une telle méthode permet de diminuer l'incertitude sur la valeur de la température, celle-ci évoluant en $1/\sqrt{N}$. Les notions d'incertitude-type et de fidélité peuvent ainsi être introduites à partir de

Encadré 1

Créer un thermomètre avec un microcontrôleur Arduino

Données fiche technique

$$R_{(T)} = R_{(25)} \cdot e^{\left(B \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{298.15} \right) \right)}$$

$R_{(25)} = 10\,000\ \Omega$ $B = 3950$

Programme Arduino

```
float RCapt;
float Temperature;
float R2=10000;

void setup() {
  pinMode(A0, INPUT);
  Serial.begin(9600);
}

void loop() {
  RCapt = R2*(1023/analogRead(A0) - 1);
  Temperature=1/((log(RCapt /10000))/3950+1/298.15);
  Serial.println(Temperature-273.15);
  delay(200);
}
```

Le programme ci-dessus exécute les opérations suivantes :

- La définition de variables réelles (« float »), « RCapt » qui sera utilisé pour stocker la valeur de la résistance du thermistor, « Temperature » qui sera utilisé pour stocker la valeur de la température, « R2 » qui correspond à la résistance du résistor installé dans le circuit.
- La définition des entrées/sorties, « void setup », délimitée par des accolades (mesure sur la broche A0, communication via le port USB pour affichage à une vitesse de 9 600 baud).
- Une boucle, « void loop », délimitée par des accolades, qui va se répéter indéfiniment lorsque le programme sera lancé sur le microcontrôleur, qui lit la valeur sur la broche A0 (de 0 à 1 023, correspondant à la plage 0-5 V) et calcule la résistance de la thermistance, la température, affiche la température et attend 200 ms avant de revenir au début de la boucle.

Créer et étalonner un pH-mètre avec un microcontrôleur Arduino

Une carte électronique complémentaire permet de connecter les électrodes de verre et de référence et renvoie un signal (une tension entre 0 et 5 V sur la borne P0 de la carte qui sera connectée à la borne A0 du microcontrôleur) dépendant du pH de la solution.

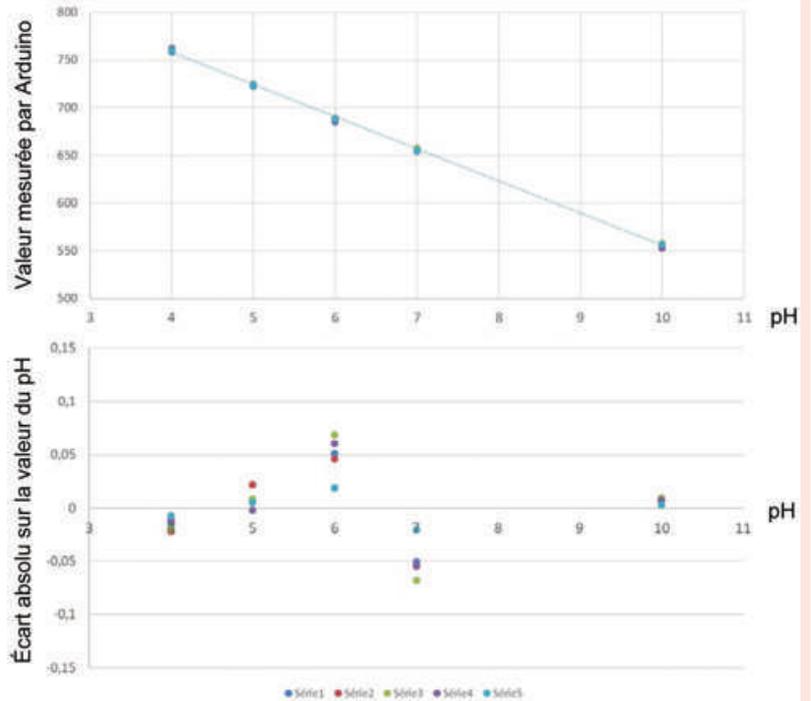


Programme Arduino, étalonnage sur deux points

```
float Signal, pH;
float Signal4=759.8; // valeur signal à pH 4
float Signal7=655.0; // valeur signal à pH 7

void setup(){
  pinMode(A0, INPUT);
  Serial.begin(9600);
}

void loop() {
  Signal=analogRead(A0);
  Serial.print("Signal "); Serial.print(Signal);
  pH=((7-4)/(Signal7 - Signal4))* (Signal - Signal4) + 4;
  Serial.print(" pH = "); Serial.println(pH);
  delay(200);
}
```



Après avoir défini les différentes variables (dont les valeurs du signal pour les pH 4 et 7 préalablement mesurées par le même programme lors d'une étape d'étalonnage), puis les entrées/sorties, le signal est mesuré toutes les 200 ms par le microcontrôleur à l'aide du convertisseur analogique numérique intégré, donnant une valeur comprise entre 0 et 1 024. Cette valeur mesurée est transformée en valeur de pH à partir de la relation d'étalonnage, signal et pH sont alors affichés.

Les figures associées représentent les données d'étalonnage du système de mesure du pH (cinq solutions tampons différentes, cinq séries de mesures) et l'écart absolu sur la mesure du pH recalculé par un modèle affine pour chaque série de mesures.

données « véritables ». Faire un calcul de moyenne sur ses propres données, et pouvoir répéter simplement cette opération, est aussi un facteur de motivation très important pour l'étudiant, facteur qu'il ne trouve pas forcément lorsque des données préalablement enregistrées lui sont fournies.

On peut ensuite comparer les valeurs obtenues par trois montages (résistor + thermistor) en parallèle pour constater que la température affichée n'est pas la même (les différences proviennent de l'incertitude sur la résistance du résistor et sur les paramètres de l'équation d'étalonnage), et aborder alors la notion de justesse, ce qui nous conduira finalement à discuter de l'exactitude (composée de justesse et de fidélité).

Mesurer le pH d'une solution

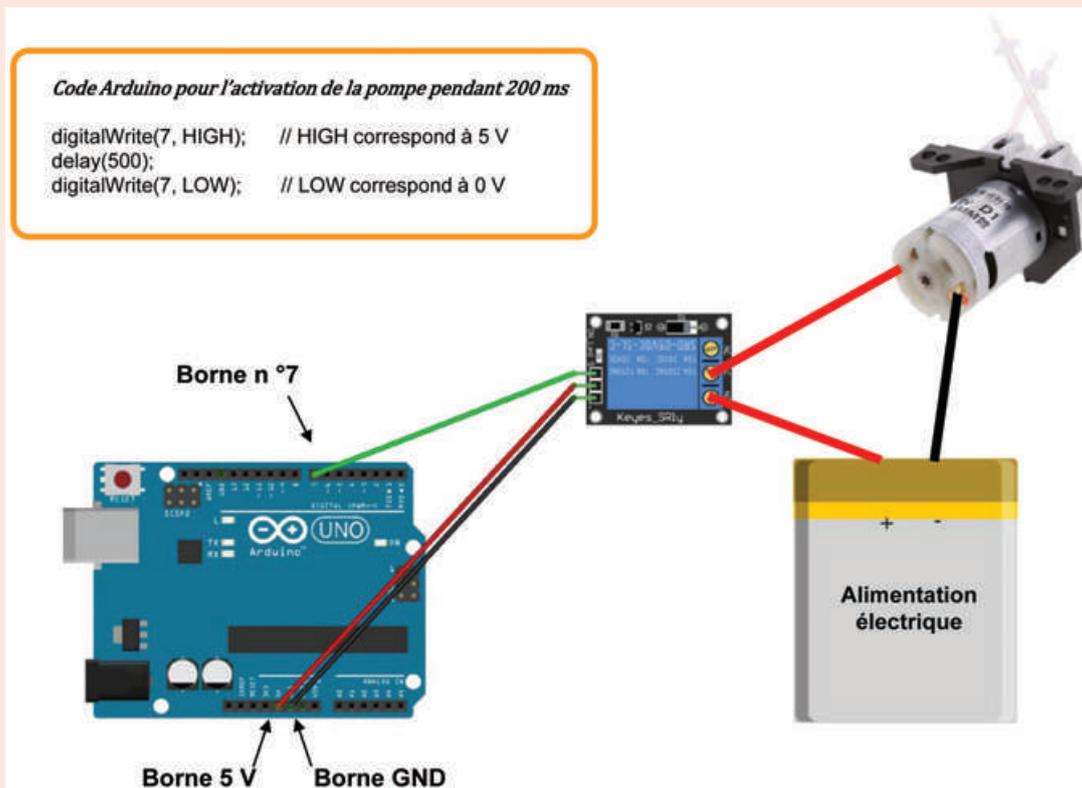
La mesure de la différence de potentiel entre une électrode de verre et une électrode de référence ne pouvant être réalisée directement avec un microcontrôleur (problèmes d'impédance et de gamme de tension mesurée), une carte électronique complémentaire doit être rajoutée dans le montage (voir encadré 2).

La figure de l'encadré 2 représente les données d'étalonnage obtenues à l'aide de cinq solutions étalons de pH pour lesquelles les mesures ont été réalisées cinq fois (une série correspond à la mesure successive du signal pour chacune des cinq solutions d'étalonnage). Chaque série de mesures

est modélisée par une fonction affine, et l'écart entre la valeur recalculée par l'équation du modèle et la valeur de référence est représenté sur la partie inférieure de la figure. Cette représentation permet de constater que la mesure du pH obtenue à partir d'une modélisation affine permet d'obtenir une valeur de pH avec une incertitude de l'ordre de 0,1 unité pH. Les données présentées ici sont tout à fait comparables avec celles obtenues avec un pH-mètre commercial (on utilise dans ce cas une modélisation associant la différence de potentiel en mV entre les deux électrodes et la valeur du pH des solutions étalons). En raison de l'étalonnage, on peut ainsi constater que l'incertitude sur la valeur du pH est bien plus importante que ne pourrait le laisser penser l'afficheur d'un pH-mètre. Une telle méthode (cinq séries de cinq solutions d'étalonnage – pour plus de détail consulter la norme NF T90-210) permet d'estimer l'incertitude prenant en compte l'étalonnage, alors qu'un calcul d'erreur basé sur le nombre de chiffres utilisé par l'afficheur du pH-mètre serait totalement inapproprié.

Une telle incertitude sur le pH (identique, rappelons-le, pour les pH-mètres commerciaux et celui construit avec un microcontrôleur) est-elle rédhibitoire pour la réalisation d'un titrage pH-métrique ? Si la justesse est effectivement un problème, la fidélité de la mesure est cependant très bonne. En effet, la mesure en continu du signal montre que le pH recalculé ne varie pas de plus de 0,02 unité pour une solution tampon sur

Piloter une pompe péristaltique avec un microcontrôleur Arduino



Le passage du courant permettant l'alimentation électrique de la pompe péristaltique, et donc sa rotation, peut être réalisé par l'intermédiaire d'un relai. Un relai est un interrupteur qui peut être commandé à l'aide d'une tension de 5 V et un faible courant. En changeant l'état de la borne n° 7 du microcontrôleur (LOW = 0 ou HIGH = 5 V), on peut ainsi arrêter ou mettre en marche la pompe, ici pendant 500 ms. L'étalonnage, permettant de relier la quantité de solution délivrée par la pompe en fonction du temps d'activation de la pompe, peut être réalisé en utilisant une balance pour mesurer la masse de solution délivrée pendant un temps choisi.

une durée de 2 minutes. Ainsi, si la valeur du pH n'est pas juste, lors d'un titrage, la variation du pH lors de l'ajout de réactif sera elle significative et la détermination du volume équivalent sera tout à fait satisfaisante. En revanche, la valeur du pH retrouvée à la demi-équivalence d'une courbe de dosage d'une solution d'acide faible par une solution d'hydroxyde de sodium pourrait être assez éloignée de la valeur tabulée du pK_a de l'acide titré.

Après avoir discuté les concepts liés à l'étalonnage du pH-mètre, il est possible d'appliquer une modélisation basée uniquement sur deux points telle qu'elle est réalisée avec les pH-mètres commerciaux (voir programme *encadré 2*, deux points pH 4 et pH 7) tout en laissant à chacun le choix de la modélisation que l'on souhaite intégrer dans le programme (deux points pH 4 et pH 7, deux points pH 4 et pH 10, modélisation affine sur trois points pH 4, pH 7 et pH 10, modélisation sur cinq points affine ou d'ordre 2...). Un exemple de code intégrant des mesures moyennées et les fonctions d'étalonnage est disponible en *annexe**.

Délivrer un volume connu de solution

Les titrateurs automatiques utilisent des pompes seringues pour introduire un volume contrôlé de solution titrante, mais ce type de pompe présente un coût élevé à l'achat, réhibitoire pour envisager leur usage dans l'enseignement de masse. La construction de pompe seringue peut faire

l'objet d'un projet spécifique plus orienté sciences de l'ingénieur (moteur pas à pas, vis sans fin, impression 3D des pièces) et pourrait dans ce cas faire partie d'un projet global de titrateur automatique. Toutefois, pour simplifier l'instrumentation, il est aussi possible d'utiliser des pompes péristaltiques : celles-ci peuvent en effet se révéler aussi performantes que les pompes seringues pour le titrage [26] et elles se trouvent à très bas coût chez des distributeurs de matériel d'aquariophilie par exemple.

Une pompe péristaltique doit être alimentée électriquement sous une tension donnée et par un courant suffisant pour engendrer la rotation du moteur. Du fait de ses propres spécifications, une carte Arduino ne peut répondre à ces exigences en termes de courant délivré, et il est donc nécessaire de disposer d'une source d'alimentation électrique externe dédiée à la pompe. Pour commander la rotation du moteur pendant une certaine durée, la solution la plus simple pour un étudiant non électronicien consiste à utiliser un relai (voir *encadré 3*).

Des questions sur les dimensions des tuyaux (dans la pompe et hors de la tête de pompe) peuvent être engagées, ainsi que sur la nécessité de disposer d'une pointe à l'extrémité du tuyau délivrant la solution pour diminuer la taille des gouttes. Un effet de siphonage peut aussi apparaître avec une pompe péristaltique à trois galets, ce qui permettra de s'interroger sur les hauteurs respectives de la pointe et du niveau de la solution titrante pour avoir un volume délivré le mieux contrôlé possible.

L'étalonnage de la pompe devra être régulièrement répété, permettant ainsi d'évaluer la fidélité intermédiaire du volume ajouté et de corriger les coefficients utilisés pour l'étalonnage volume/temps d'activation si une dérive est observée.

Intégrer les briques techniques pour élaborer un titrateur automatique

Disposer d'un système de contrôle du volume de solution introduit dans le bécher de dosage et d'un système de mesure du pH permet de réaliser toutes les opérations effectuées par un titrateur automatique. Parmi les accessoires indispensables au titrage, l'utilisation d'un agitateur magnétique commercial, très souvent disponible au laboratoire, permet de s'affranchir de l'élaboration d'un tel système (projet plus orienté vers les sciences de l'ingénieur et moins orienté vers la mesure, mais qui pourrait aussi être mené par les étudiants).

Afin de réaliser un dosage, l'utilisateur devra préalablement purger les tuyaux de pompe – calibrer la pompe et étalonner le pH-mètre sont supposés déjà réalisés –, introduire une quantité connue de solution à doser et un barreau aimanté dans le bécher servant au titrage, et positionner électrodes et pointe de burette. Après avoir mesuré le pH initial de la solution, le microcontrôleur répètera tout au long du dosage les deux opérations suivantes : ajout d'une quantité connue de solution et mesure du pH.

Lors de la réalisation d'un titrage, les étudiants pourront rapidement mettre en évidence deux problématiques :

- La nécessité d'introduire un temps d'attente entre l'ajout de réactif et le moment de la mesure du pH de façon à ce que l'hydrodynamique dans le réacteur et la cinétique de la réaction aient conduit à un mélange homogène dans l'espace et le temps, et que l'électrode de mesure ait atteint son potentiel d'équilibre.

- Le choix de l'incrément de volume à réaliser entre deux points du titrage qui, s'il est trop petit, conduit à un temps global de titrage très long, et s'il est trop important, conduit à une détermination du volume équivalent avec une grande incertitude.

Une des solutions proposées pour répondre à ces différentes contraintes dans les titrateurs commerciaux consiste à adapter le volume délivré et le temps d'attente à la variation du signal mesuré. En effet, lorsqu'il réalise un dosage non automatisé, le chimiste ajoute des quantités importantes de réactif titrant lorsque le signal varie faiblement et diminue la quantité délivrée jusqu'à l'échelle de la goutte lorsque le signal varie énormément (proche de l'équivalence du titrage).

Dans cette dernière situation, le chimiste attendra aussi plus longtemps entre le moment de l'ajout de réactif et le moment de la mesure, de façon à ce que tout le système ait atteint son état d'équilibre. Avec un microcontrôleur, il est possible de calculer, après chaque ajout, le taux d'accroissement du pH par rapport au volume délivré :

$$\tau = \frac{pH_n - pH_{n-1}}{V_n - V_{n-1}}$$

Le volume à rajouter sera alors choisi de façon inversement proportionnelle à τ et le temps d'attente de façon proportionnelle à τ , et des bornes minimale et maximale auront été préalablement définies pour chacune de ces deux grandeurs pour éviter des conditions irréalistes d'expérimentation.

Évaluer les performances du titrateur

Les performances globales d'un titrateur automatique peuvent être évaluées par la réalisation répétée de la détermination de la concentration d'une solution d'acide chlorhydrique par une solution d'hydroxyde de sodium. Le volume équivalent a été déterminé comme correspondant au maximum de la courbe du taux d'accroissement τ en fonction du volume délivré (d'autres méthodes peuvent être discutées avec les étudiants dans un contexte mathématique). En utilisant une solution unique d'hydroxyde de sodium, il est possible de s'affranchir de l'incertitude associée à la concentration de la solution (on considérera $C_{\text{NaOH}} = 0,10000 \text{ mol L}^{-1}$). En déterminant à l'aide d'une balance la masse de solution d'acide chlorhydrique prélevée pour chaque titrage avec un nombre de chiffres significatifs important, il est aussi possible de s'affranchir de l'incertitude associée au volume prélevé. Avec ces deux précautions, l'incertitude relative sur la concentration retrouvée sera un bon indicateur de performance du titrateur automatique.

La figure 3 présente les courbes de dosages obtenues pour des masses respectives de solution d'acide chlorhydrique de 14,056, 20,107 et 12,749 g (prendre des masses différentes permet d'inclure l'adaptation du titrateur automatique à des conditions opératoires légèrement différentes) conduisant aux résultats présentés dans le tableau 1.

En ayant effectué trois titrages, l'incertitude élargie relative sur la moyenne de la concentration d'acide chlorhydrique retrouvée par les trois titrages est égale, pour ces expériences, à 0,64 %. Dans la pratique, si on ne dose une solution inconnue qu'une seule fois, le titrateur automatique permet, pour cet unique titrage, d'obtenir la concentration de l'acide avec une

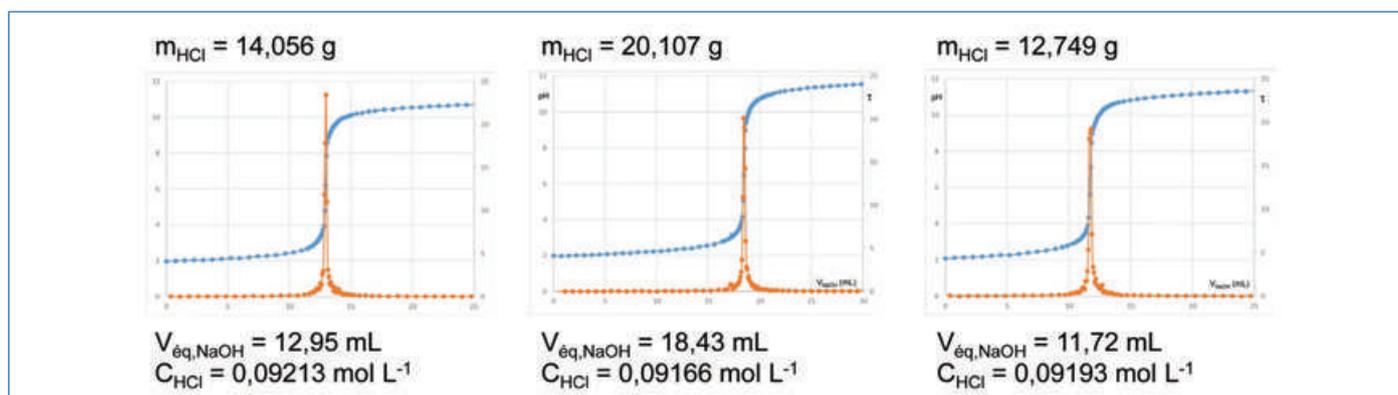


Figure 3 - Dosage d'une solution d'acide chlorhydrique par une solution d'hydroxyde de sodium. Ordonnée gauche : pH ; ordonnée droite : taux d'accroissement du pH par rapport au volume ajouté.

Tableau I.

Nombre de titrages	3
\overline{C}_{HCL} (mol L ⁻¹)	0,09191
Incertitude type exprimée sous la forme d'un écart type (mol L ⁻¹)	0,00024
Incertitude type relative exprimée sous la forme d'un écart type relatif	0,26 %
Facteur d'élargissement (95 % ; n = 3)	4,302
Incertitude élargie sur la concentration (mol L ⁻¹) pour 1 dosage	0,0011
Incertitude élargie relative sur la concentration pour 1 dosage	1,2 %

incertitude élargie relative de 1,2 %, ce qui est très largement acceptable pour nombre de titrages.

Changer pour développer l'esprit critique

La disponibilité récente de microcontrôleurs à bas coût et leur intégration dans les enseignements dès le lycée permet aujourd'hui d'engager les étudiants, dès les premières années post-baccalauréat, dans une dynamique de projet autour des sciences analytiques. Dans ce type d'approche pédagogique intégrative, les concepts fondamentaux liés à la mesure chimique sont abordés et consolidés dans une démarche spiralaire tout au long de l'élaboration et de la validation d'un instrument de mesure. Ce type de projet permet ainsi de démystifier les volets physique et électronique embarqués dans ces systèmes instrumentés et de donner des clés de communication entre plusieurs disciplines. Il demeure toutefois deux obstacles à leur mise en place dans les établissements : d'une part la gestion des matériels et la mise à disposition d'espace projet permettant de gérer à la fois les aspects physique, électronique et chimique, et d'autre part la formation des formateurs [27], qui doit permettre à chacun de maîtriser ces outils, mais aussi de se repositionner dans son rôle d'enseignant dans l'accompagnement de projets, permettant de développer des compétences spécifiques mais aussi transversales, dans un positionnement très éloigné d'une approche transmissive. Malgré ces quelques obstacles, il est donc tout à fait possible d'associer chimie analytique et instrumentation très tôt dans le cursus des étudiants, leur donnant une vision en adéquation avec les sciences analytiques d'aujourd'hui. Grâce à une modification des pratiques pédagogiques permettant de cibler les compétences spécifiques de l'analyse physico-chimique, l'étudiant dispose finalement d'un bagage qui lui permet d'avoir un regard critique sur la valeur résultant d'une mesure, et de s'interroger sur les paramètres instrumentaux qui ont/auraient pu altérer la qualité de la mesure.

* Annexe en téléchargement libre sur le site www.lactualitechimique.org, dans la page liée à cet article.

[1] Malmstadt H.V., A versatile and inexpensive pH recording electrometer, *J. Chem. Educ.*, **1964**, 41, p. 148.

[2] Olsen E.D., Simple equipment for automatic potentiometric pH titrations, *J. Chem. Educ.*, **1966**, 43, p. 310.

[3] Tabbat F.D., Experiments and equipment for teaching chemical instrumentation, *J. Chem. Educ.*, **1962**, 39, p. 611.

[4] Stock J.T., A simple automatic potentiometric titrator incorporating end-point anticipation and delayed termination, *J. Chem. Educ.*, **1962**, 87, p. 908.

[5] Wise E.N., A modular approach to chemical instrumentation, *J. Chem. Educ.*, **1963**, 40, p. 73.

[6] Ewing G.W., Modular instrumentation in analytical chemistry, *J. Chem. Educ.*, **1965**, 42, p. 32.

[7] Stock J.T., An apparatus for demonstrating automatic potentiometric titration, *J. Chem. Educ.*, **1966**, 8, p. 425.

[8] Fudano S., Kusuyama T., Yashima K., Computer-controlled automatic titration system and its application to the analysis of fats and oils, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1977**, 54, p. 367.

[9] Wu A.H.B., Malmstadt V., Versatile microcomputer-controlled titrator, *Anal. Chem.*, **1978**, 50, p. 2090.

[10] Doane L.M., Stock J.T., Stuart J.D., Automatic and microcomputer-controlled potentiometric titrimetry, *J. Chem. Educ.*, **1979**, 56, p. 415.

[11] Smit J.C., Smit H.C., Steigstra H., Hannema U., Computer-controlled titrations: Part 2. Equipment and performance, *Anal. Chim. Acta*, **1982**, 143, p. 79.

[12] Johnson R.L., A microcomputer-based data acquisition system for use in undergraduate laboratories, *J. Chem. Educ.*, **1982**, 59, p. 784.

[13] Stur J., Bos M., Van Der Linden W.E., A generalized approach for the calculation and automation of potentiometric titrations: Part 1. Acid-base titrations, *Anal. Chim. Acta*, **1984**, 158, p. 93.

[14] Cornelius R.D., Norman P.R., A simple and inexpensive pH-stat and autotitrator based on the Apple II Plus computer, *J. Chem. Educ.*, **1983**, 60, p. 98.

[15] www.arduino.cc; pour l'histoire du développement d'Arduino, voir <https://spectrum.ieee.org/geek-life/hands-on/the-making-of-arduino> (en français sur <https://framablog.org/2011/12/10/arduino-histoire>, consulté le 31 mars 2020).

[16] <https://code.google.com/archive/p/phduino>

[17] D'Ausilio A., Arduino: a low-cost multipurpose lab equipment, *Behav. Res.*, **2012**, 44, p. 305.

[18] Anzalone G.C., Glover A.G., Pearce M.P., Open-source colorimeter, *Sensors*, **2013**, 13, p. 5338.

[19] Mabbott G.A., Teaching electronics and laboratory automation using microcontroller boards, *J. Chem. Educ.*, **2014**, 91, p. 1458.

[20] Asheim J., Kvittingen E.V., Kvittingen L., Verley R., A simple, small-scale Lego colorimeter with a light-emitting diode (LED) used as detector, *J. Chem. Educ.*, **2014**, 91, p. 1037.

[21] McClain R.L., Construction of a photometer as an instructional tool for electronics, *J. Chem. Educ.*, **2014**, 91, p. 747.

[22] Urban P.L., Open-source electronics as a technological aid in chemical education, *J. Chem. Educ.*, **2014**, 91, p. 751.

[23] Santos W.G., Cavalheiro E.T.G., Assembling and using an LED-based detector to monitor absorbance changes during acid-base titrations, *J. Chem. Educ.*, **2015**, 92, p. 1709.

[24] Famularo N., Kholod Y., Kosenkov D., Integrating chemistry laboratory instrumentation into the industrial Internet: building, programming, and experimenting with an automatic titrator, *J. Chem. Educ.*, **2016**, 93, p. 175.

[25] Soong R., Agmata K., Doyle T., Jenne A., Adamo A., Simpson A.J., Rethinking a timeless titration experimental setup through automation and open-source robotic technology: making titration accessible for students of all abilities, *J. Chem. Educ.*, **2019**, 96, p. 1497.

[26] Hoffmann W., Computer controlled titration with piston burette or peristaltic pump: a comparison, *Fresenius J. Anal. Chem.*, **1996**, 356, p. 303.

[27] www.fun-mooc.fr/courses/course-v1:MinesTelecom+04017+session08/about

Jérôme RANDON,

Professeur à l'Université de Lyon, CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1, Institut des Sciences Analytiques (UMR 5280), Villeurbanne.

*randon@univ-lyon1.fr

L'Institut de chimie de la nouvelle Faculté des sciences de Marseille en 1922 : un patrimoine à préserver

Résumé En 1922, dans le contexte de l'Exposition coloniale, la nouvelle Faculté des sciences de Marseille édifée sur les plans de Victor Blavette accueille le 2^e Congrès de chimie industrielle. Fleuron de la Faculté bénéficiant du soutien de la Chambre de commerce, l'Institut de chimie occupe une place particulière par son implication dans l'industrie marseillaise des corps gras extraits des produits coloniaux. Deux ensembles remarquables ont conservé jusqu'à nos jours leur configuration et équipement d'origine (laboratoires et salles de travaux pratiques, salles de microcalorimétrie). Témoin rare et exemplaire de l'enseignement et de la recherche en chimie au début du XX^e siècle en partie inscrit à l'Inventaire général des monuments historiques, l'Institut de chimie est menacé par une imminente rénovation.

Mots-clés Faculté des sciences de Marseille, Institut de chimie, laboratoires de chimie, patrimoine scientifique, microcalorimétrie.

Abstract The "Institut de Chimie" of the new "Faculté des sciences de Marseille" in 1922: a heritage site worth conservation

In 1922, in the context of the "Exposition Coloniale", the new "Faculté des Sciences de Marseille", designed by the architect Victor Blavette, hosted the Second Congress of Industrial Chemistry. The "Institut de Chimie", partly financed by the "Chambre de Commerce", was the flagship of the faculty. It held pride of place due to its prominent role in the Marseille Oils and Fats industries, based on products imported from the colonies. Two outstanding facilities still conserve their original layout and equipment (the teaching laboratories, and the microcalorimetry facilities). A rare and exceptional reminder of chemistry teaching and research in the early twentieth century, the "Institut de Chimie" is now under threat from an upcoming renovation scheme, although part of it is listed as historic monuments of France.

Keywords Faculté des sciences de Marseille, Institut de chimie, chemistry laboratories, scientific heritage, microcalorimetry.

En hommage à Henri Tachoire, professeur émérite de chimie à l'Université de Provence.

D'avril à novembre 1922, trois millions de visiteurs se pressent à l'Exposition coloniale de Marseille pour voir les matières premières venues d'Afrique et d'Indochine – huiles, gommes, résines, goudrons, caoutchouc – étudiées au sein de l'Institut colonial de la Faculté des sciences et transformées par l'industrie marseillaise des corps gras [1]. En effet, l'Institut colonial de Marseille, créé en 1893 par Édouard Heckel (1843-1916), développe des travaux de botanique coloniale appliquée en liaison étroite avec la Chambre de commerce et publie le *Bulletin des matières grasses*. Henri Jumelle (1866-1935), directeur depuis 1916, étudie les applications industrielles de centaines de produits qu'il publie aussi dans des revues spécialisées comme *Chimie et industrie*, ou *La vie technique et industrielle* [2].

Ce n'est donc pas un hasard si, en juillet 1922, Marseille accueille aussi le 2^e Congrès de chimie industrielle qui est ouvert par le président de la Chambre de commerce, le député Hubert Giraud, et clôturé par le ministre des Colonies, Albert Sarraut. À la toute nouvelle Faculté des sciences de Saint-Charles, le doyen et professeur de chimie industrielle Paul Rivals (1864-1939) accueille plus de quatre cent congressistes, et notamment les délégués étrangers de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) présidée par Charles Moureu, venus tout spécialement de Lyon au lendemain de leur 3^e Conférence internationale de chimie [3]. Il précise que le procédé d'hydrogénation de Sabatier est appliqué depuis

dix ans par l'industrie marseillaise de transformation des huiles. Un temps fort du congrès est la visite, à l'Institut de chimie, des installations de l'Institut technique supérieur, fleuron de la Faculté que Rivals a fondé avec la Chambre de commerce pour la chimie appliquée. Dans ce contexte favorable, il appelle à la création d'un laboratoire national des matières grasses, qu'il obtient l'année suivante à la Faculté [4], création bientôt suivie de celle du laboratoire de microcalorimétrie d'Albert Tian (1880-1972), qui inaugure la calorimétrie moderne.

À la veille d'une rénovation imminente, une vigilance particulière s'impose pour préserver ce qu'il reste de ce patrimoine centenaire en partie inscrit à l'Inventaire général des monuments historiques, fruit de l'histoire longue et complexe de la « nouvelle » Faculté des sciences de Saint-Charles [5-7] et témoin exemplaire et rare de l'histoire de l'enseignement de la chimie au début du XX^e siècle.

La nouvelle Faculté des sciences de Marseille : une histoire à rebondissements

La première Faculté des sciences de Marseille a été créée par décret du 22 août 1854. Dès 1870, douze ans seulement après son installation dans un ancien hôpital du XVIII^e siècle situé en haut de la Canebière, en mars 1858, les instances étudient déjà la possibilité de l'agrandir ou de la déménager.

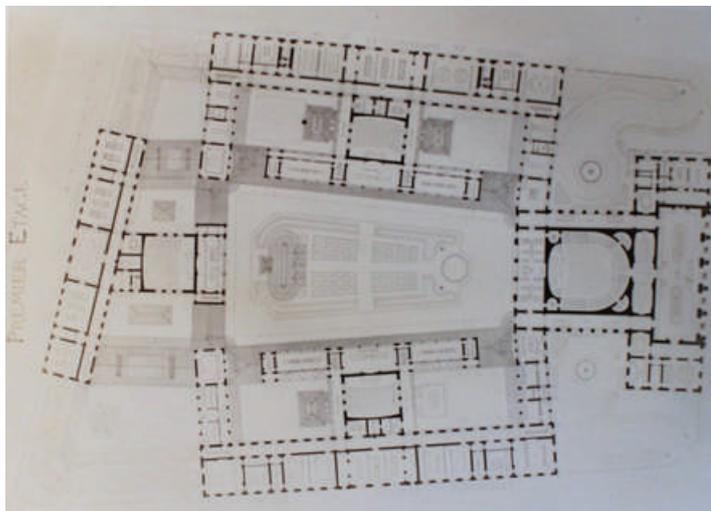


Figure 1 - Victor Blavette, plan du premier étage de la Faculté des sciences de Saint-Charles (1896). L'Institut de chimie (à gauche) est encadré par ceux de sciences naturelles (en bas) et de physique et mathématiques (en haut). Il sera considérablement développé dans le projet final (1910). Le bâtiment des services généraux (à droite) ne sera jamais construit.

Dans le contexte de la seconde révolution industrielle et de la revanche après la défaite face à l'Allemagne – qui édifie à Strasbourg la Kaiser-Wilhelms-Universität comme vitrine de la science allemande⁽¹⁾ –, la compétition rend centrale la question de l'avancement des sciences [8]. La III^e République engage une politique de réforme de l'enseignement supérieur, de création d'instituts spécialisés [9] et de construction de laboratoires universitaires et industriels [10-11], y compris en province avec le regroupement des facultés en universités en 1896 [12].

À Marseille, où les étudiants préparant une licence ne sont que douze en 1873 (mais dix à vingt fois plus d'auditeurs suivent les cours), la création d'une chaire de chimie industrielle est refusée par le ministre en 1882, faute de locaux [7]. Les travaux de la « nouvelle » Faculté des sciences commencent en 1883 à côté du Palais Longchamp. Mal préparé, le projet rencontre l'opposition des astronomes, car il empiète sur le terrain de l'Observatoire ; rencontrant surtout celle du préfet, il est rapidement abandonné et n'est relancé que dix ans plus tard car le nombre d'étudiants inscrits a quintuplé en vingt ans. La municipalité attribue alors à la Faculté les terrains de l'ancien cimetière Saint-Charles et met en place un concours d'architecture, mais diverses controverses s'ensuivent avant que le doyen Léon Charve (1849-1937) ne remette en 1895 la version définitive de son programme au nom du Conseil de la Faculté.

Le premier prix est attribué à l'architecte Victor Blavette en avril 1896⁽²⁾, mais il faut attendre encore quinze ans pour que le projet de construction de la Faculté soit véritablement lancé ! Son projet comporte quatre bâtiments autour d'une vaste cour : services généraux, Institut de sciences naturelles (géologie et minéralogie, zoologie, botanique), Institut de mathématiques et de physique, Institut de chimie (figure 1). Avec des toits saillants en tuiles, Blavette s'inspire « des mœurs de la construction locale »⁽³⁾ et n'oublie pas les racines phocéennes de Marseille : chacun des bâtiments principaux est précédé d'un amphithéâtre dans un pavillon dont la façade à colonnes évoque un temple grec. L'Institut de chimie est mis en valeur au nord de l'agora (figure 2). La construction de l'Institut de chimie, qui réunit chimie générale, chimie industrielle et chimie agricole, est une



Figure 2 - Pavillon de l'amphithéâtre de l'Institut de chimie. Au premier plan, l'amphithéâtre de chimie avec son architecture de style classique. En arrière-plan, le corps du bâtiment de l'Institut dont les façades sont ornées de décors de sgraffites. Source : Carte postale Arecole Marque déposée. 11, Q. de Versailles, Nantes. Faculté des Sciences. 42. Amphithéâtre de chimie.

priorité. Dès 1900, la ville propose en vain au ministère de le construire immédiatement et le doyen Charve doit céder une partie de l'appartement décanal : la cuisine devient laboratoire de chimie industrielle, et les caves laboratoire de chimie générale [7]. En 1904, la Faculté achète l'ancien couvent des carmélites où s'installent le laboratoire de chimie industrielle de Rivals et le laboratoire de chimie de PCN – certificat d'études physiques, chimiques et naturelles, nécessaire pour entrer en Faculté de médecine et qui représente près de la moitié des effectifs étudiants, lesquels doublent entre 1899 et 1907. Quant à Blavette, il est amené à simplifier son projet initial pour Saint-Charles entre 1902 et 1910, tout en prévoyant des locaux pour le PCN⁽⁴⁾. En 1909, notamment, le Conseil de la Faculté lui demande de revoir l'organisation générale pour abriter les Instituts dans des bâtiments séparés. L'année suivante, des considérations financières et divers autres problèmes conduisent à remettre à plus tard la construction du bâtiment des services généraux.

Vingt-six ans après la pose de la première pierre de la nouvelle Sorbonne et seize ans après le projet initial de Blavette, les premiers travaux commencent enfin en 1911. Entre temps, les chaires de chimie et de physique industrielle se sont renforcées à Marseille, avec des enseignants de qualité, normaliens et polytechniciens, qui attirent même, malgré les mauvaises conditions de la vieille Faculté, des chercheurs américains, notamment en spectroscopie [13]. Tout juste achevés, les locaux sont convertis en hôpital militaire durant la guerre et la Faculté des sciences n'est finalement installée qu'en 1922-1923.

Fleuron de la nouvelle Faculté, l'Institut de chimie est d'une importance particulière pour Marseille dont les activités industrielles principales portent notamment sur l'exploitation des corps gras et de leurs dérivés. Devant fournir des chimistes formés aux techniques et méthodes les plus modernes et aptes à répondre aux enjeux de l'industrie marseillaise dans ces domaines, il réunit bientôt une école d'ingénieurs-chimistes et de chimistes qui compte soixante à quatre-vingt élèves, dans un cycle d'études de trois ans (l'« Institut technique de la chambre de commerce de Marseille rattaché à la Faculté des sciences », ouvert par Rivals en novembre 1917) ; un cours d'enseignement professionnel pour aides-chimistes, l'école pratique de chimie (également fondée par Rivals en 1909) ; un service de documentation scientifique et technique ; un laboratoire d'essais et de mesures mécaniques, physiques et chimiques ; un laboratoire de chimie agricole et une section coloniale ; puis sont créés le laboratoire national des matières grasses et celui de micro-calorimétrie [4, 14-16].

Le modèle de l'Institut de chimie

Dès 1895, Marseille s'informe des programmes et plans des autres facultés récemment construites et pouvant servir de modèles⁽⁵⁾ ; les Archives municipales conservent d'ailleurs des plans de l'Institut de chimie de Nancy et de celui de Poitiers⁽⁶⁾. En fait, comme le souligne Henri Tachoire, l'organisation des Instituts proposés par Blavette s'inspire essentiellement de l'organisation allemande de la fin du XIX^e siècle, recommandée par le chimiste et académicien Charles Adolphe Wurtz. En effet, ce dernier avait effectué deux missions officielles (1868 et 1878) afin d'étudier les instituts techniques, et particulièrement ceux de chimie, à Berlin, Göttingen, Leipzig, Vienne, Munich et Budapest. Soulignant

le retard de la France dans ses rapports aux ministres de l'Instruction publique successifs [17-18], il expose et défend une vision moderne de l'organisation matérielle et de l'équipement d'un laboratoire d'enseignement et de recherche en chimie (voir encadré) comme Institut doté d'une relative autonomie :

« En France, on a réuni jusqu'ici dans le même bâtiment ou au moins dans le même enclos, tous les services dépendant d'un seul et même établissement. Chaque Faculté forme un tout compact : ainsi, tous les laboratoires de la Faculté des sciences de Paris, et quels laboratoires ! toutes les salles de collections, toutes les salles de cours qui servent en même temps de salles d'examen, tous ces locaux sont réunis et disposés tant bien que mal dans les vieux bâtiments de la Sorbonne. [...] Il en est de même au Collège de France, à l'École de pharmacie, dans nos Facultés de province. Seul, le Muséum d'histoire naturelle, où l'espace est mesuré avec moins de parcimonie, offre l'exemple de la dissémination de quelques laboratoires installés dans des bâtiments spéciaux. Ce qui est l'exception chez nous, est devenu la règle chez nos voisins. En Allemagne, les laboratoires forment aujourd'hui des établissements distincts, jusqu'à un certain point autonomes, et généralement séparés du siège de la Faculté. Ils forment des 'instituts particuliers' » [18, p. 4].

Wurtz décrit de façon détaillée la structure et l'agencement d'Instituts allemands et austro-hongrois qu'il jugeait exemplaires et il accompagne ses descriptions de nombreux plans permettant d'en comprendre l'organisation. À côté des descriptions générales des locaux, il apporte un soin particulier à celles d'aménagements divers mais essentiels dans un laboratoire de chimie moderne : « 1^o le chauffage et la ventilation ; 2^o la disposition et la distribution des tuyaux servant à conduire l'eau et le gaz ; 3^o l'aménagement des laboratoires » [18, p. 37].

Wurtz fait ainsi envoyer en Allemagne l'architecte Henri-Paul Nenot, chargé de la construction de la Nouvelle Sorbonne, afin qu'il voie par lui-même ces laboratoires modernes [19]. À l'instar de Paris, l'Institut de chimie de la Faculté des sciences de Marseille bénéficie donc des meilleurs équipements de la fin du XIX^e et du début du XX^e siècle. On y retrouve les aménagements particuliers décrits dans les rapports de Wurtz, notamment des laboratoires constitués de grandes paillasses disposées dans des salles spacieuses avec eau courante, gaz et hottes, des équipements modernes pour l'époque. Comme le précise Florence Marciano : « À la fin de la guerre, les visiteurs reconnaissent d'ailleurs qu'« aucune faculté des sciences française, sauf la Sorbonne, ne dispose de bâtiments aussi étendus ni mieux appropriés » » [6, p. 13].

Cas assez exceptionnel, le corps central de l'Institut de chimie est aujourd'hui la seule partie des trois Instituts construits par Victor Blavette qui n'a pas fait l'objet de rénovation lourde, à l'exception du remplacement des huisseries, d'où son intérêt particulier dans le cadre général de sauvegarde du patrimoine industriel et scientifique de la ville. La quasi-totalité des éléments sont donc encore dans leur état d'origine : agencement initial des différentes pièces, sols recouverts de tomettes, structure métallique rivetée apparente...

Ainsi, deux ensembles remarquables sont encore observables de nos jours : d'une part, un ensemble de pièces situées au premier étage comprenant des salles de travaux pratiques (TP) et des laboratoires dans leur configuration et équipement d'origine ; d'autre part, un ensemble de pièces situées au sous-sol et destinées à des expériences de micro-calorimétrie.

Les salles de travaux pratiques et les laboratoires

Au premier étage, il subsiste plusieurs salles d'origine, quasi complètes, notamment deux salles de TP et plusieurs laboratoires et bureaux. La figure 3 permet d'en appréhender la répartition générale ainsi que l'équipement de chacune de ces pièces. La première salle (salle de TP 1) comporte deux grandes paillasses centrales équipées en eau et en gaz, des paillasses latérales (paillasses murales) et une hotte. La

seconde salle (salle de TP 2), plus spacieuse, comporte trois paillasses centrales également équipées en eau et en gaz et des paillasses latérales seulement équipées en eau. Ces deux salles s'ouvrent, via des huisseries d'époque, sur plusieurs petites pièces, laboratoires (?) et bureaux, parfois équipées d'une ou plusieurs paillasses murales. Dans ces espaces, on trouve aussi divers meubles d'origine.

La disposition des grandes paillasses centrales (1,25 x 3,45 m) correspond parfaitement à la description des divers Instituts étrangers donnée par Wurtz en 1870 (voir encadré). Une salle

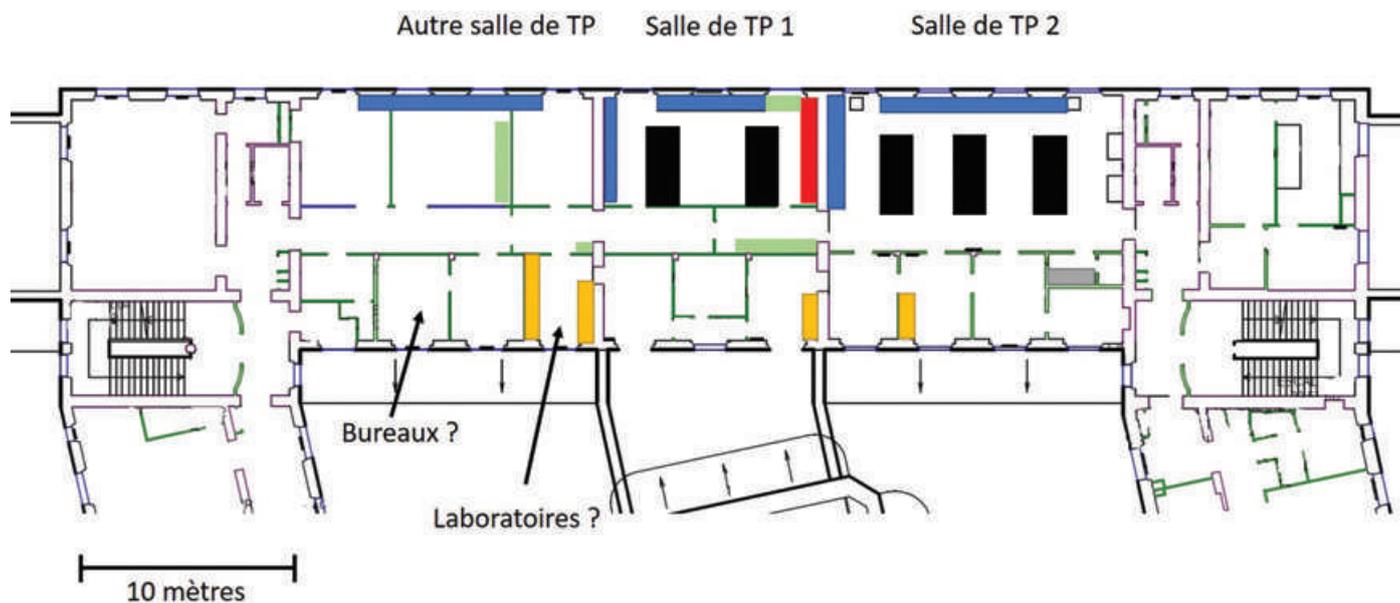


Figure 3 - Plan du corps central du premier étage de l'Institut de chimie. En couleur, le mobilier d'origine : en noir, grandes paillasses centrales ; en bleu, paillasses murales ; en jaune, paillasses de laboratoires (?) ; en gris, une paillasse à structure métallique ; en rouge, une hotte ; en vert, le mobilier non fixe (armoire et meubles de chimie). Le mobilier de bureau n'est pas figuré. Figure réalisée à partir du plan N°5 A01_07 Bâtiment de Chimie 3 place V. Hugo 13331 Marseille Cedex 03 – Aix-Marseille Université.

Fonction et équipement d'un laboratoire de chimie moderne, par A. Wurtz (1870) [17, p. 5-8]

« Dans les sciences physiques et naturelles, la démonstration des faits est la base de tout progrès solide, comme, d'un autre côté, la représentation des phénomènes par l'expérience est le complément nécessaire de l'enseignement par la parole. Pour répondre à cette double exigence, les Facultés des sciences et de médecine ont été dotées lors de la création de l'Université, de laboratoires annexés aux chaires de chimie, de physique, de physiologie, d'histoire naturelle. [...]

La création et l'entretien d'un laboratoire comportent l'acquisition d'instruments et de produits très divers, qui forment soit l'objet même de l'investigation à laquelle se livre le professeur, soit la matière de ses démonstrations. En outre, ce dernier ne peut se passer de l'assistance de quelques aides dans l'exécution de ses recherches, comme pour la préparation des expériences qu'il veut produire dans ses cours. [...]

De nos jours, la science agrandie aborde d'autres problèmes et emploie d'autres méthodes. Elle ne se contente plus de fixer l'apparence extérieure des phénomènes, elle cherche à pénétrer la nature intime et la liaison cachée des choses. [...]

Ce grand travail n'a pu s'accomplir qu'avec des instruments perfectionnés. Entrez dans un laboratoire de chimie : vous n'y verrez plus ces ustensiles grossiers, ces appareils aux formes bizarres, cet être noirci par la fumée, ces fourneaux vomissant des cendres et faisant rougir les traits de l'opérateur.

Dans une salle spacieuse, où l'air et la lumière sont largement distribués, vous trouverez de grandes tables qui s'étendent en face des fenêtres, de manière à recevoir le jour directement. Elles sont divisées en deux moitiés par un corps de tablettes superposées qui règne dans toute la longueur et qui reçoit une collection de flacons à réactifs, à portée de toutes les mains, comme les livres sur les rayons d'une bibliothèque. [...]

Mais d'où viennent et le gaz qui est employé comme moyen de chauffage et l'eau froide dont on se sert tant de fois, soit pour dissoudre, soit pour refroidir soit pour nettoyer. L'un et l'autre sont amenés par des tuyaux de plomb qui circulent le long des murs et sous le plancher, et qui dirigent l'eau et le gaz sur la table de travail elle-même. À chaque extrémité celle-ci est garnie, en outre, d'un bassin qui reçoit les eaux de lavage et qui les conduit dans les tuyaux servant à les évacuer. [...]

Une opération est-elle de nature à exiger l'emploi, ou à provoquer le dégagement de gaz ou de vapeurs nuisibles à la santé, on trouvera dans la salle même un emplacement et des dispositions propres à en assurer l'exécution et à prévenir toute incommodité. Ce sont des niches à évaporation creusées dans l'épaisseur des murs, surmontées d'un tuyau de tirage, fermées par des fenêtres. C'est un être recouvert de dalles en pierres ou en ardoise, ou de carreaux en faïence, et surmonté d'une cheminée dont le manteau vient s'élargir à la partie inférieure, et donne appui à des fenêtres à coulisse, ces dernières pouvant être abaissées à volonté, de manière à fermer entièrement l'espace compris entre la surface de l'âtre et la base de la cheminée. Cet espace devient alors comme une chambre distincte où le jour pénètre, où le tirage est actif. Un courant d'air qui est appelé sans cesse entraîne dans la cheminée toutes les vapeurs nuisibles. »

de TP de chimie, celle de chimie générale, photographiée en 1922 témoigne de cet agencement (figure 4).

Les plans et élévations conservés aux Archives municipales montrent ces tables de manipulation, surmontées en leur centre sur toute leur longueur d'une étagère (figure 5). Le corps de ces tables est en bois, mais le plan de travail est revêtu d'un carrelage blanc. Chacune d'elles est munie de part et d'autre de trois tiroirs larges, superposés, et de trois tiroirs de façade carrée, disposés à la base de la paillasse. Une tablette au-dessus du dernier tiroir peut être tirée afin d'agrandir l'espace de travail. Les tiroirs, disposés latéralement, sont

complétés par des placards à deux portes en position centrale de la paillasse. Ces tables sont divisées en deux moitiés dans le sens de la longueur par un corps de tablettes superposées permettant de ranger le matériel à portée de main, à 1,50 m de hauteur. Surtout, dans la partie médiane des tables de travail se trouvent le gaz et sur les côtés des cuvettes alimentées en eau courante.

Le mobilier encore en place aujourd'hui dans l'Institut de chimie correspond exactement aux plans conservés aux Archives municipales, à deux détails près (figure 6). D'une part, sans doute peu pratiques compte tenu de leur faible taille,



Figure 4 - Salle de TP de chimie générale en 1922. L'équipement de cette salle montre les aménagements modernes de l'Institut de chimie. Si les grandes paillasses centrales diffèrent légèrement de celles actuellement conservées (il n'y a pas d'éviers latéraux, les paillasses sont à étagères simples...), la hotte visible en arrière-plan semble être identique à celle qui subsiste aujourd'hui dans la salle TP 1. Source : Carte postale Arecole Marque déposée. 11, Q. de Versailles, Nantes. Faculté des Sciences. 44. Travaux pratiques de chimie générale.



Figure 5 - Plan et élévation des grandes tables de travail destinées aux salles de TP. Ces plans détaillent l'agencement des tables de travail avec leurs rangements (tiroirs et placards), étagères, arrivées d'eau et de gaz, éviers et évacuations. Archives municipales, 94 M (© B. Vila).



Figure 6 - État actuel des grandes tables de travail de la salle de TP 2. Une des trois tables occupée par un laboratoire lors de la prise du cliché. Tous les éléments d'origine sont présents à l'exception des éviers latéraux qui ont été remplacés (© B. Vila).



Figure 7 - Vue générale de la dernière hotte en place. Conservée au premier étage de l'Institut de chimie au sein de la salle de TP 1, cette hotte possède encore le mécanisme de poulies permettant d'ouvrir et d'en fermer une partie (© B. Vila).

les éviers latéraux d'origine, arrondis (l'un d'eux a été conservé *ex situ*), ont été remplacés par des éviers quadrangulaires soutenus par deux pieds métalliques. D'autre part, les tables de travail ne sont pas dissociées du sol par des pieds comme sur le document mais reposent en totalité sur le sol. Il se pourrait que des plinthes aient été ajoutées postérieurement pour que rien ne glisse sous les meubles...

Quant aux paillasses murales des salles de TP, elles sont beaucoup plus simples, constituées seulement d'une structure métallique supportant des briquettes recouvertes de carrelage blanc avec des éviers. Hautes de 90 cm et larges de 60 cm, elles sont de longueur variable (de 4,75 à 8,60 m) selon leur position dans les salles. L'une des plus longues possède une façade avec des ouvertures coulissantes vitrées dans les huisseries d'origine. Ce type de façade pourrait avoir équipé également les autres paillasses murales et avoir disparu.

Enfin, il ne subsiste plus qu'une seule hotte, dans la salle de TP 1 (figure 7). Composée d'une structure métallique fermée par du verre martelé, elle est située au-dessus d'une longue paillasse murale (4,60 m x 60 cm ; haut. 90 cm). Sur la partie droite, la hotte est complétée par un système double de poulies qui permet de faire coulisser un battant vitré (long. 1,55 m) pour isoler complètement la paillasse. Un orifice pour l'évacuation de l'air est observable au sein de la hotte.

Quant aux autres pièces – de petits laboratoires ? –, certaines d'entre elles disposent de paillasses murales plus modestes,

de même hauteur et largeur (90 x 60 cm), mais de longueur variable (2,10 m, 3,10 m...). À la différence des paillasses murales des salles de TP, celles-ci sont agencées à la manière des grandes paillasses centrales : elles possèdent une tablette, de grands tiroirs et des tiroirs carrés et/ou des placards en bois et sont le plus souvent accompagnées d'éviers.

Enfin, ces différentes pièces possèdent aussi du mobilier d'origine non fixe. On trouve d'une part le mobilier des salles expérimentales : une longue paillasse en bois non fixe, une armoire à verrerie et à produits, plusieurs meubles bas carrelés et des tables aux dimensions variables. On y trouve d'autre part un mobilier de bureau (bureau, table et bibliothèques). Enfin, plusieurs petites tables en pin au bois noirci étaient utilisées pour faire passer les examens aux étudiants.

Le bâtiment de chimie dispose encore aujourd'hui d'un autre témoignage exceptionnel des années 1920, davantage tourné vers la recherche : il s'agit des salles de microcalorimétrie.

Les salles de microcalorimétrie

L'histoire de la calorimétrie moderne débute à Marseille, à la Faculté des sciences Saint-Charles où Albert Tian invente un micromètre à compensation pour mesurer les réactions lentes et de faible thermicité de la chimie organique. D'abord préparateur du professeur de physique industrielle Charles Fabry, Tian devient maître de conférences en chimie en 1922. Élargissant le champ de la calorimétrie, il conçoit un dispositif expérimental de microcalorimétrie en utilisant des thermopiles à plusieurs couples (figure 8). Ainsi, la plupart des instruments actuels dérivent des appareils construits par Tian dans les années 1920, perfectionnés par Édouard Calvet (1895-1972) trente ans plus tard [16].



Figure 8 - Différents éléments du microcalorimètre développé par Albert Tian. À gauche, la grande cuve qui prend place dans les fosses (C sur le plan de Tian) des salles de mesure et différentes pièces constitutives du microcalorimètre (© B. Vila).

En mai 1923, la célébration du centenaire de la naissance de Pasteur est accompagnée d'une collecte de fonds auprès du public au profit des laboratoires français. Trois ans plus tard, en 1926, l'Académie des sciences prélève 20 000 F sur ces fonds pour permettre à Tian de transformer une fosse de calorifère du bâtiment de chimie en laboratoire de microcalorimétrie qui portera le nom de « salles Pasteur ».

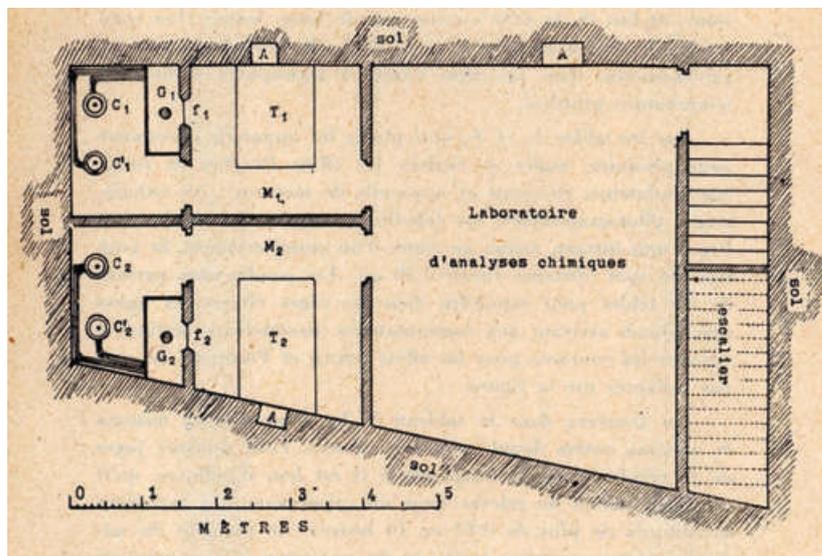


Figure 9 - L'aménagement des salles de microcalorimétrie. A : cheminées d'aération ; M : salles de mesures électriques ; T : tables pour enregistreurs, échelles galvanométriques, appareils pour la production, le réglage et la mesure des effets Peltier et Joule. G : galvanomètres placés dans les cages vitrées à atmosphère sèche. C : microcalorimètres placés dans le sol en vase clos et en atmosphère sèche, connexions sous plomb. F : fenêtres fermées par des glaces pour le passage des faisceaux lumineux [20, p. 95].

des Bouches-du-Rhône. Tous ces éléments ont été inscrits au titre des monuments historiques d'objets mobiliers par arrêté préfectoral du 3 avril 2015. Ce riche patrimoine mobilier de l'Institut de chimie constitue les derniers éléments d'origine à n'avoir subi aucune transformation. De nombreux instruments de l'Institut ont également été conservés, notamment ceux développés sur place par les activités de recherche alors à la pointe. Enfin, à l'exemple des grandes tables de travail des salles de TP, ce patrimoine bénéficie d'une riche documentation disponible aux Archives municipales, qui conservent de nombreux plans, devis, factures, rapports, délibérations... permettant de retracer et comprendre l'histoire de cet Institut.

Plus qu'un simple souvenir historique, il s'agit d'un patrimoine scientifique majeur à conserver. Avec ces deux ensembles de salles de travaux pratiques et d'expériences, Marseille dispose d'un patrimoine exceptionnel qu'il lui appartient de mettre en valeur, afin que ce rare témoin de l'organisation de l'enseignement et de la recherche en chimie au début du XX^e siècle trouve sa place dans le futur projet de rénovation.

Ces salles de microcalorimétrie se décomposent en un laboratoire d'analyses chimiques et deux salles de mesures électriques (figure 9 : M1 et M2). Ces dernières sont indépendantes et respectivement équipées d'une table pour le matériel de mesure et d'enregistrement, d'une cage murale vitrée et de deux fosses creusées dans le sol pour placer les microcalorimètres. Tian décrit l'agencement de ces salles, plan à l'appui, et explique qu'il « y a un double jeu de salles qui permettent à deux opérateurs de travailler en même temps » [20].

Un patrimoine monumental et instrumental à sauvegarder

Comme le souligne Florence Marciano, « La faculté des sciences installée en 1922 est issue d'un projet conçu presque trente ans auparavant. De la grande faculté des sciences, moderne, exemplaire, imaginée en 1896, Blavette a su conserver l'esprit. Le plan initial a pu subir les avatars successifs sans être vidé de son sens. [...] Aujourd'hui, la faculté des sciences témoigne un peu moins du talent de son architecte : la réhabilitation opérée à la fin des années 1990 a achevé de la vider de sa substance. L'ensemble des bâtiments a subi de profondes transformations : structure intérieure bouleversée, escaliers en béton, changement de toutes les huisseries (intérieures et extérieures), et des planchers. Sans compter la réfection des enduits extérieurs qui a fait disparaître le décor des sgraffites [éléments de décoration murale]... Du programme très complet de Blavette ne reste pratiquement qu'une coquille vide, mais l'espace de la cour intérieure et les trois pavillons démontrent encore son talent » [6, p. 13].

Néanmoins, au-delà de l'architecture, un ensemble de salles de l'Institut de chimie témoigne encore parfaitement de l'organisation de cette époque. C'est pourquoi, le 27 janvier 2015, les grandes paillasses des salles de TP de chimie, les paillasses latérales, la dernière hotte et plusieurs éléments du mobilier (armoire, paillasses mobiles...), ainsi que les aménagements des salles de microcalorimétrie ont été présentés devant la Commission départementale des objets mobiliers

Les auteurs remercient Danièle Fauque et Henri Tachoire pour leur aide précieuse.

Notes et références

- [1] Lavis E., *La fondation de l'Université de Berlin à propos de la réforme de l'enseignement supérieur en France, avec une note sur l'Université allemande de Strasbourg*, Hachette, Paris, 1882.
- [2] Rapport d'Eugène Pierre, premier adjoint au maire de Marseille (1907), Archives municipales de Marseille (AMM), 44 R.
- [3] Ernest Paugoy, rapport du jury (1896), AMM, 94 M 2 bis [6, p. 95].
- [4] Rapport d'E. Pierre (cf. note 2).
- [5] Rapport relatif à la suppression du concours, 7 juin 1895 (AMM, 94 M 2 bis).
- [6] Archives municipales de Marseille, 94 M.
- [1] Aillaud G., Aillaud I., Barbier B. et al., *Désirs d'ailleurs, les expositions coloniales de Marseille 1906 et 1922*, Archives municipales de Marseille/Éditions alors Hors du Temps, 2006.
- [2] Choux P., Henri Jumelle (1866-1935), *Annales de la Faculté des Sciences de Marseille*, 2^e série, tome IX, fasc. III, 1936, p. 105-263.
- [3] Fauque D., Les congrès de chimie industrielle et leurs travaux : une institution de la SCI dans l'entre-deux-guerres, G. Emptoz, D. Fauque, J. Breysse (dir.), *Entre reconstruction et mutations, les industries de la chimie entre les deux guerres*, EDP Sciences, 2018, p. 23-57.
- [4] Tachoire H., Paul Rivals crée l'école de chimie et le laboratoire national des matières grasses, Marseille, 2 600 ans de découvertes scientifiques. Tome II : *Vers la création de la faculté des Sciences*, G. Aillaud, Y. Georgelin, H. Tachoire, Publications de l'Université de Provence, 2002, p. 221-245.
- [5] Tachoire H., Léon Charve, un mathématicien, engage la construction de la nouvelle faculté des sciences, Marseille, 2 600 ans de découvertes scientifiques. Tome II : *Vers la création de la faculté des Sciences*, G. Aillaud, Y. Georgelin, H. Tachoire, Publications de l'Université de Provence, 2002, p. 191-211.
- [6] Marciano F., La faculté des Sciences Saint-Charles à Marseille : le grand œuvre de Victor Blavette, *Livraisons de l'histoire de l'architecture*, 2007, mis en ligne le 10 juin 2009, consulté le 16 août 2018, <https://journals.openedition.org/lha/412>, doi : 10.4000/lha.412.
- [7] Chastagnaret G., La science dans ses murs. Des allées de Meilhan à Saint-Charles : l'implantation de la faculté des sciences à Marseille (1857-1911), *Provence historique*, 2012, 248, p. 188-206.
- [8] Gispert H. (dir.), *Par la science, pour la patrie – L'Association française pour l'avancement des Sciences (1872-1914). Un projet politique pour une société savante*, Presses universitaires de Rennes, Collection Carnot, 2002.
- [9] Grelon A., Les universités et la formation des ingénieurs en France (1870-1914), *Formation Emploi*, 1989, 27-28, p. 65.

[10] Fox R., Guagnini A., *Laboratories, workshops, and sites: concepts and practices of research in industrial Europe, 1800-1914*, Office for History of Science and Technology, University of California, Berkeley, **1999**.

[11] Fox R., *The savant and the state: science and cultural politics in Nineteenth-Century France*, Johns Hopkins University Press, Baltimore, **2012**.

[12] Nye M.J., *Science in the provinces: scientific communities and provincial leadership in France, 1860-1930*, University of California Press, **1986**.

[13] Wigmore J.H., *Science and learning in France: with a survey of opportunities for American students in French universities. An appreciation by American scholars*, Society for American Fellowships in French Universities, Chicago, **1917**.

[14] Deschiens M., Le deuxième congrès de chimie industrielle, *Chimie et Industrie*, **1922**, 8/2, p. 217-268 (voir p. 227).

[15] Médard L., Tachoire H., *Histoire de la thermochimie: prélude à la thermodynamique chimique*, Publications de l'Université de Provence, **1994**.

[16] Tachoire H., *Calorimétrie et thermochimie*, Albert Tian et Edouard Calvet, *Marseille, 2600 ans de découvertes scientifiques. Tome III: Découvreurs et découvertes*, G. Aillaud, Y. Georgelin, H. Tachoire, Publications de l'Université de Provence, **2002**, p. 205-220.

[17] Wurtz A., *Les hautes études pratiques dans les Universités Allemandes*, Imprimerie impériale, Paris, **1870**.

[18] Wurtz A., *Les hautes études pratiques dans les universités d'Allemagne et d'Autriche-Hongrie: deuxième rapport présenté à M. le Ministre de l'instruction publique*, Ed. Masson, Paris, **1882**.

[19] Nenot H.-P., *Monographie de la Nouvelle Sorbonne*, Imprimerie nationale, Paris, **1903**.

[20] Tian A., Recherches sur la calorimétrie par compensation. Emploi des effets Peltier et Joule. Étude d'un microcalorimètre intégrateur, oscillographe et balistique, *Annales de la Faculté des Sciences de Marseille*, **1933**, 6(2), p. 3-196 (https://odyssee.univ-amu.fr/files/original/2/18/Annales-faculte-sc-Mrs_1933_T-06.pdf#page=216&zoom=210,-86,578).

Bruno VILA*,

Maitre de conférences, Laboratoire Population Environnement Développement, Aix-Marseille Université, IRD, Marseille, France.

Patrice BRET**,

Chercheur honoraire, Centre Alexandre Koyré/EHESS-CNRS-MNHN (Paris), LabEx HaStec, PSL, et membre émérite du Comité des travaux historiques et scientifiques (CTHS).

* bruno.vila@univ-amu.fr

** patrice.bret@cnrs.fr

RETROUVEZ
la  sur  YouTube

Témoignages de chimistes

vous emmène à la découverte
du monde de la chimie
dans toute sa richesse
et sa diversité.

Abonnez-vous !



 Société Chimique de France

www.societechimiquedefrance.fr/temoignages-de-chimistes.html



Michele Parrinello, European Chemistry Gold Medal 2020

L'« European Chemistry Gold Medal » 2020 a été décernée au physicien italien de renommée internationale Michele Parrinello, actuellement professeur à l'ETH Zurich⁽¹⁾ et à l'Università della Svizzera Italiana Lugano en Suisse, pour ses réalisations exceptionnelles dans le domaine de la physico-chimie et de la simulation numérique. Il succède ainsi à Ben Feringa, prix Nobel de chimie 2016, premier lauréat en 2018.

Avec le professeur Roberto Car, il a notamment développé la méthode de dynamique moléculaire Car-Parrinello. Cette méthode a de nombreuses applications en physique et en chimie et a permis aux scientifiques de comprendre le comportement atomique dans diverses applications, dont celui de l'eau près d'une feuille de graphène hydrophobe, de résoudre les problèmes de transfert de chaleur entre les super-réseaux Si/Ge, d'évaluer le point critique de l'aluminium... Lauréat de nombreux prix, dont le Prix 2001 de l'ACS en chimie théorique, le Prix Dreyfus 2017 en sciences chimiques et la Médaille Benjamin Franklin 2020 en chimie (partagée avec Roberto Car), il est l'auteur de plus de 600 publications et est membre de plusieurs académies, dont la British Royal Society et l'Accademia nazionale dei Lincei italienne. La médaille lui sera remise lors du 8^e Congrès de chimie EuChemS à Lisbonne fin août, au cours duquel il donnera une conférence plénière. Décernée tous les deux ans depuis 2018, cette médaille met en avant les réalisations exceptionnelles d'un scientifique travaillant dans le domaine de la chimie en Europe.

• Source : www.euchems.eu, 02/03/2020 ; (1) <https://parrinello.ethz.ch>

Recherche et développement

Une nouvelle enzyme pour recycler les bouteilles PET



Photo : Jonathan Chng/Unsplash.

Selon les estimations, sur les 359 millions de tonnes de plastiques produites chaque année dans le monde, 150 à 200 millions de déchets s'accumulent dans les sites d'enfouissement ou dans l'environnement. Le polyéthylène

téréphtalate (PET) est un des polymères thermoplastiques les plus courants, avec près de 70 millions de tonnes fabriquées chaque année pour une utilisation dans les textiles et les emballages, et son recyclage est donc un enjeu majeur.

Avec un ratio élevé d'unités de téréphtalate aromatique, qui réduisent la mobilité de la chaîne, le PET est extrêmement difficile à hydrolyser. Le principal procédé existant actuellement pour le recycler, par des moyens thermomécaniques, entraîne une perte de propriétés mécaniques, et le nouveau produit est ainsi moins résistant et de moins bonne qualité. Par conséquent, la synthèse de novo est préférée et les déchets de PET continuent de s'accumuler. Plusieurs procédés enzymatiques ont été décrits, mais ils montrent une productivité limitée.

Dans un article publié dans *Nature* début avril [1], des chercheurs de Toulouse Biotechnology Institute (TBI, UMR INSA Toulouse/INRAE/CNRS) et de Carbios, société française de chimie verte basée près de Clermont-Ferrand, ont annoncé avoir développé, après plusieurs années de recherche, une nouvelle enzyme qui pourrait révolutionner tout cela. En effet, cette enzyme pourrait convertir jusqu'à 90 % des déchets PET en un plastique de même qualité, après le recyclage.

Les chercheurs ont basé leurs travaux sur une enzyme présente dans la nature découverte en 2012 par des scientifiques de l'Université d'Osaka : la cutinase de compost de branche à feuille (LLC, « leaf-branch compost cutinase »), qui a évolué pour briser le revêtement protecteur cireux sur les feuilles de nombreuses plantes. Elle peut décomposer le PET, mais pas suffisamment pour soutenir le recyclage industriel et endiguer le fléau des déchets plastiques.

Après avoir analysé la structure cristalline de l'enzyme, identifiant les acides aminés clés, ils ont patiemment généré des centaines d'enzymes mutantes et ont finalement isolé une enzyme 10 000 fois plus efficace que la LLC pour briser les liaisons PET. Le PET ainsi recyclé présente les mêmes propriétés que le PET pétrochimique et peut donc être transformé en bouteilles, contribuant ainsi au concept d'économie circulaire. Si l'on est encore loin de la production industrielle, Carbios et la société TechnipFMC ont annoncé le 15 avril dernier que le centre opérationnel de TechnipFMC à Lyon assistera Carbios pour la construction d'une usine de démonstration du procédé de recyclage enzymatique développé.

[1] Tournier V. *et al.*, An engineered PET depolymerase to break down and recycle plastic bottles, *Nature*, 2020, 580, p. 216, doi: 10.1038/s41586-020-2149-4.

Industrie

Bilan annuel de la chimie en France

France Chimie, l'organisation professionnelle représentant les entreprises de la chimie en France, vient de publier le bilan de l'année 2019, dont voici les points importants.

Avec près de 3 000 entreprises, la chimie a généré plus de 74 milliards d'euros de chiffre d'affaires. Dans un contexte de croissance mondiale ralentie, le secteur de la chimie en France a fait preuve de résilience par rapport à ses voisins européens : + 0,7 % de croissance contre - 1,1 % en moyenne dans l'Union européenne et - 3,1 % en Allemagne. Cette croissance a été tirée par son dynamisme à l'export, la chimie étant la deuxième industrie exportatrice derrière l'aéronautique. Bénéficiant d'un portefeuille de pays clients équilibré (l'UE représentant 60 % des exportations), elle n'a été que relativement impactée par les effets des tensions du commerce mondial sur le secteur. Mais elle a subi l'inflexion de la demande intérieure liée à la dégradation de l'activité de grands secteurs comme l'automobile et aux grèves en fin d'année.

Les performances du secteur savons, parfums, produits d'entretien (+ 4,6 %) et celui de la chimie fine pharmaceutique (+ 5,7 %) ont particulièrement contribué à la croissance. Les productions de la chimie organique et de spécialités ont

Prix Pierre Potier 2021

L'innovation en chimie en faveur du développement durable

Compte tenu de la situation actuelle, l'appel à candidatures pour la 14^e édition du Prix Pierre Potier a été reporté.

Grandes entreprises, ETI, PME, PMI, startup, votre entreprise a travaillé sur une innovation en faveur du développement durable ? Vous souhaitez faire découvrir cette innovation à des lycéens ? Vous avez **jusqu'au 10 juin** pour soumettre votre candidature.

• www.francechimie.fr/prix-pierre-potier

été relativement stables en 2019 (respectivement - 0,6 % et - 0,1 %), tandis que le secteur de la chimie minérale a significativement baissé (- 6,6 %).

La branche a consacré un budget de près de 2 milliards d'euros à sa recherche en France, un chiffre en progression constante (+ 3 % par an depuis 2010). Les activités de R & D représentent 8 % des effectifs totaux. Le vivier de chercheurs de haut niveau au sein de ses structures mais aussi dans les laboratoires publics et les institutions de recherche constitue un écosystème favorable à l'innovation.

La chimie continue à répondre aux défis de demain avec des investissements significatifs envisagés d'ici 2025 dans l'innovation des produits – plus de 500 millions d'euros de projets d'investissement identifiés dans le biocontrôle, les biopolymères et les matériaux biosourcés – et des procédés (quinze projets dans le recyclage chimique).

L'industrie chimique, qui a réduit ses émissions de gaz à effet de serre (GES) de 59,7 % entre 1990 et 2017 – grâce notamment à une amélioration de l'efficacité énergétique et de ses procédés et à une diminution des émissions de N₂O liées à la production d'acides adipique et nitrique – poursuit sa trajectoire de décarbonation avec l'annonce de près de 300 millions d'euros d'investissement dans des projets de centrales biomasse ou CSR (combustibles solides de récupération). L'intégration de procédés moins carbonés se développe (production décarbonée à Lacq, projet H₂V d'une usine de production d'hydrogène, H₂ Academy en Normandie, valorisation du CO₂ à Fos-sur-Mer). Une réduction de 70 % de ses émissions par rapport à 1990 serait accessible à l'horizon 2030 si les conditions techniques et économiques étaient réunies.

Pour certaines activités de la chimie, des ruptures technologiques seront nécessaires pour atteindre des niveaux substantiels de réduction d'émissions de GES. C'est le cas par exemple de la production d'oléfines – briques élémentaires de l'ensemble de la chimie organique – et des engrais azotés. Ces technologies reposeront principalement sur l'électrification des procédés, la capture et le stockage ou l'utilisation de CO₂, l'hydrogène bas-carbone, l'économie circulaire et la chimie végétale.

Tendre vers la neutralité climatique à l'horizon 2050 nécessitera des investissements considérables, de grandes quantités d'électricité bas-carbone à un prix compétitif, et enfin

du temps puisque ces technologies sont loin d'être compétitives. Les prévisions pour la chimie en France pour 2020 sont aujourd'hui suspendues, compte tenu de la situation de crise sanitaire très exceptionnelle à laquelle l'ensemble des économies sont confrontées. L'impact économique est incertain et très difficile à estimer à ce stade compte tenu de la propagation du Covid-19 à l'ensemble du monde, de l'ampleur du choc sur les économies et des mesures prises pour l'endiguer.

• Source : France Chimie, 16/04/2020.

Solvay lance Solvay One Planet

Solvay a annoncé un nouveau programme de développement durable pour 2030 : Solvay One Planet. En s'appuyant sur les objectifs des Nations unies, ce plan définit dix objectifs ambitieux à atteindre d'ici 2030 autour de trois piliers clés (climat, ressources et qualité de vie) : réduire les émissions de gaz à effet de serre dans le monde (objectif : - 26 %), éliminer l'utilisation du charbon, réduire la pression sur la biodiversité (réduction de 30 % de son impact dans des domaines tels que l'acidification terrestre, l'eutrophisation de l'eau et l'écotoxicité marine), augmenter l'efficacité de l'utilisation de l'eau (- 25 % d'apport en eau douce), accélérer l'économie circulaire (en partenariat avec la Fondation Ellen MacArthur pour doubler les ventes de produits à base de ressources renouvelables ou recyclées et atteindre 15 % des ventes), augmenter la récupération des déchets (avec la réduction d'un tiers des déchets industriels non valorisés), tirer parti de l'innovation pour développer des solutions durables (pour atteindre 65 % des ventes du groupe, en collaboration avec la Fondation Solar Impulse), donner priorité à la sécurité (objectif « zéro accident »), intégrer l'inclusion et la diversité (pour atteindre la parité hommes/femmes chez les cadres moyens et supérieurs d'ici 2035), prolonger le congé maternité et paternité (14 à 16 semaines d'ici 2021). La modification de sa flotte automobile (voitures électriques ou hybrides à partir de 2021) et l'élimination progressive du plastique à usage unique (zéro déchet dans ses restaurants d'entreprise) complètent ces objectifs.

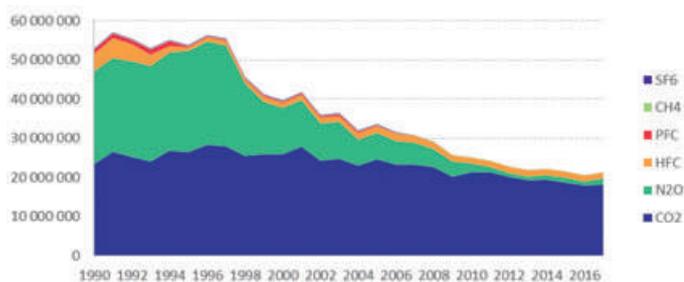
Solvay est un groupe de matériaux avancés et de chimie de spécialités, engagé dans le développement de solutions répondant aux grands enjeux sociétaux : aéronautique, automobile, batteries, électronique, santé, extraction minière de gaz et pétrole. Ses matériaux d'allègement participent à une mobilité plus durable, ses formulations favorisent l'optimisation des ressources et ses matériaux de haute performance contribuent à l'amélioration de la qualité de l'air et de l'eau. Le groupe, dont le siège se trouve à Bruxelles, emploie environ 24 100 personnes dans 64 pays et a réalisé un chiffre d'affaires de 10,2 milliards d'euros en 2019. Ses objectifs qui visent à doubler le chiffre d'affaires provenant des ressources renouvelables de 7 à 15 % constituent une étape importante.

• Source : Solvay, 27/02/2020.

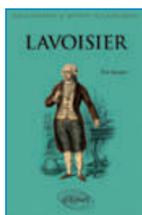
Rappel : Covid-19, la chimie solidaire

En cette période de crise sanitaire liée au Covid-19, la Société Chimique de France a mis en place une action de veille pour vous tenir informés 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*.

* www.societechimiquedefrance.fr



Émissions de gaz à effet de serre de la chimie en France (en Mt_{eq.CO2}) (Source : CITEPA).



Lavoisier

E. Jacques

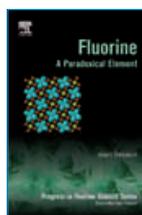
424 p., 26 €

Ellipses, Collection Biographies
et mythes historiques, 2019

Les livres sur Lavoisier ne manquent pas, donc la question est : y-a-t-il encore des choses à écrire sur Lavoisier ? Et bien la réponse est oui. Et le dernier colloque du Groupe d'Histoire de la chimie en février dernier nous l'a montré. Dans un style différent, Éric Jacques nous offre une remarquable biographie écrite sous l'angle de la remise dans le contexte historique. C'est l'histoire d'un homme et d'une époque qui nous est contée dans ce beau livre. En effet, la collection « Biographies et mythes historiques » propose un cahier central avec des illustrations en couleur et un papier de qualité. Le livre est constitué de trois parties (I. Plus qu'un chimiste, II. À la révolution..., et III. L'héritage) dans lesquelles l'homme et son époque sont décrits, souvent dans le détail. Son origine familiale, le rôle de sa femme, ses relations avec les scientifiques de l'époque, ses activités de fermier général, ses expertises, sa fin atroce et sa succession. Le tout se lit comme un roman, une plongée dans une période ô combien riche de changements, de mutations, d'échanges, de réflexions... et d'intrigues. On y trouve aussi, de temps en temps, des équations chimiques, même si ce livre n'est pas un livre de chimie. On peut considérer qu'il est très complémentaire de l'existant et vient aisément compléter « Le Lavoisier » de Jean-Pierre Poirier (Pygmalion, 1997), malheureusement décédé récemment. Cette histoire de la vie de Lavoisier est donc très plaisante à lire car elle est d'une grande richesse, très documentée, riche d'anecdotes, de comparaisons, de détails... et c'est là que l'on pourrait émettre un petit regret : l'absence de références en cours de lecture. Il y a en effet beaucoup d'informations que l'on aimerait « sourcées ». Mais c'est un choix éditorial et une bibliographie est

présente en fin d'ouvrage. Autre manque : l'index ; il permettrait de vite retrouver l'élément que l'on pourrait y rechercher a posteriori. Notons que les spécialistes pourront s'agacer d'approximations et d'inexactitudes dont la deuxième édition sera certainement corrigée. Il n'en demeure pas moins que le lecteur « ordinaire » prendra beaucoup de plaisir à (re)découvrir cette histoire d'une époque et de la vie de ce personnage si atypique et éclectique qu'était Lavoisier.

Xavier Bataille



Fluorine

A paradoxical element

A. Tressaud

272 p., 157 €

Elsevier, 2018

Est-ce l'élément fluor qui est paradoxal, ou plutôt l'ouvrage qui nous est présenté ici ? Le fluor l'est du fait de sa principale caractéristique chimique : c'est l'élément le plus électronégatif de la nature, mais il fait des combinaisons minérales ou organiques parmi les plus inertes qui soient. Mais l'ouvrage d'Alain Tressaud l'est aussi : son livre est « total », en ce sens qu'il ne laisse rien échapper de ce qui a un rapport avec le fluor – un spectaculaire défi, qui touche la nature et la technique comme la science.

Les grandes révolutions qu'a permis le fluor sont là : son rôle déclencheur pour le développement de l'industrie de l'aluminium (P.L. Héroult et C.M. Hall, 1886), la synthèse du Téflon (R.J. Plunkett, 1938) qui conditionne tant d'objets techniques comme aussi maintenant domestiques, l'énergie nucléaire dont sa maîtrise est l'une des clés (Manhattan Project, 1939), et les chlorofluorocarbones de nos réfrigérateurs et de nos climatiseurs. D'autres applications, peut-être moins connues du grand public, sont aussi là : les matériaux pour les technologies optiques, les produits du quotidien pour l'hygiène ou la santé (dentifrices, médicaments, médecine – pour l'émission de positons).

L'auteur de l'ouvrage est avant tout un scientifique. On ne verra pas d'analyses économiques sur toutes ces applications, mais des présentations scientifiques de leurs principes et des mécanismes chimiques ou physico-chimiques qui en sont à la base. Et puis, le scientifique est un animal curieux : on voit à côté des applications majeures rappelées ci-dessus, la présentation de résultats d'études aux conséquences moins lourdes mais néanmoins prometteuses, en photonique par exemple (verres fluorés, dispositifs non linéaires, lasers) ou pour les nouveaux dispositifs de génération d'énergie (batteries, cellules photovoltaïques), ou encore pour fournir des nanomatériaux pour la catalyse ou les revêtements de surface. Les applications des organofluorés pour la médecine (conception et synthèse de médicaments, agents de contraste pour l'imagerie, tomographie à positons) ou la vie courante (matériaux pour le bâtiment, tissus) ne sont pas oubliées.

La curiosité s'épanouit aussi loin du champ des « applications » par des récits sur l'histoire de l'origine du fluor parmi les molécules interstellaires, sa découverte sur la planète Mars, son utilisation ancestrale comme pierre « précieuse » ou matériau décoratif (comme le murrhin décrit par Pline), comme moyen de datation par les préhistoriens, sur sa redécouverte par les chimistes modernes jusqu'à son isolation (Henri Moissan, 1886)...

L'auteur est un « amoureux » du fluor, cela se sent dans l'ambition qu'il a donnée à son ouvrage comme par la qualité de son récit. Mais c'est un amoureux lucide. Le fluor est un gaz agressif comme certains de ses composés ; il peut donc causer des dommages importants aux milieux où il se trouve – à tout ce qui est vivant. Les effets des gaz fluorés sur l'environnement font l'objet de développements approfondis dans un chapitre qui s'interroge, « Le fluor, ami ou ennemi de l'humanité ? ». La saga de la lutte contre la diminution de la couche d'ozone depuis les années 1970, puis contre le réchauffement climatique depuis les années 1980, est exposée et détaillée. Les recherches – enregistrées par le « Protocole de Montréal » en 1987 – pour la substitution des chlorofluorocarbones par des hydrofluorocarbones

beaucoup plus respectueux de la préservation de l'atmosphère sont parfaitement expliquées. Les questions plus individuelles sur la qualité de l'eau ou sur la composition des insecticides sont aussi abordées.

Le livre est appuyé sur une documentation impressionnante mise à disposition tout au long des chapitres dans onze encarts souvent distrayants – comme celui où l'on apprend que la tradition tibétaine de présenter le thé sous forme de briques... donne la fluorose ; les feuilles en maturation près des sols de ces régions se chargent en effet en fluor ! –, 37 tableaux sources de nombreuses données et 80 figures (pour lesquelles on pourra regretter l'absence de couleurs, tout au moins dans la version papier, pourtant parfois appelées par la légende), une liste bien venue de définitions et d'acronymes.

Il nous reste à remercier l'auteur pour le travail gigantesque – mi-vulgarisé, mi-spécialisé – que constitue l'élaboration de cet ouvrage. Un de ses enseignements implicites est d'illustrer comment le travail et la passion du chercheur satisfont non seulement une égoïste curiosité, mais créent des bouleversements technologiques.

Paul Rigny

Bulletin de l'Union des professeurs de physique et de chimie (« Le Bup »)

La rédaction de *L'Actualité Chimique* a sélectionné pour vous les articles suivants :



N° 1021 (février 2020)

- Projet de renforcement des enseignements relatifs au changement climatique, à la biodiversité et au développement durable (cycles 3 et 4): comparaison du programme de 2015 avec le projet de 2019, par C. Dussine et F. Goitia.

Concours Mendeleïev 2019

- Le tableau de Dmitri Mendeleïev (académie de Rennes), par P. Lemaître.



N° 1022 (mars 2020)

- Suivi cinétique de la formation du diiode à l'aide d'un téléphone portable, par A. Saintier.

- POP chimie, par M. Segura et J. Corominas.

Concours Mendeleïev 2019

- Mende : les jeux atomiques (académie de Toulouse), par A. Gomez.



N° 1023 (avril 2020)

- Une conférence bien faite peut être suivie avec autant de plaisir qu'un bon cours !, par J.-C. Rayez.

- Aéronautique et physique: étude d'un fluide au repos (Partie 1/3: De l'atmosphère réelle à l'atmosphère standard), par N. Cheymol, D. Ducourant et J.-J. Calliet.

Concours Mendeleïev 2019

- La boîte à jeux du tableau périodique des éléments (académie de Nantes), par S. Lesaint.

• Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur www.udppc.asso.fr

CHIMIE ET...

Une collection intelligente à vocation pédagogique
à mettre entre toutes les mains !



Commandez en ligne sur aboutique.edpsciences.fr

edp sciences

Agenda

3-4 juin 2020

JPFSA 2020

4^e Journées pratiques francophones
de sciences analytiques

Marrakech (Maroc)

www.jpfsa.com



11-12 juin 2020

SFST 10

10^e Symposium francophone
de synthèse totale

Marseille

Voir n° 448, p. 58.

<https://ism2.univ-amu.fr/sfst10>



24-25 juin 2020

Salon Analyse industrielle

Paris

www.analyse-industrielle.fr



25-26 juin 2020

AIM 2020

Advanced inorganic materials

Bari (Italie)

www.unconventional-aim2020-bari.it



29 juin-2 juillet 2020

ISSS 2020

26th International symposium
on separation sciences

Ljubljana (Slovénie)

<https://iss2020.si>

30 juin-3 juillet 2020

Current trends in electrochemistry

Paris

Voir n° 449, p. 66.

<http://cte-gerseq2020.org>



5-10 juillet 2020

CPLT 2020

Conference on chemistry
and physics at low temperatures

Visegrad (Hongrie)

<http://cplt2020.elte.hu>

6-10 juillet 2020

Green chemistry postgraduate summer school

« online »

www.unive.it/pag/29448



12-16 juillet 2020

84th Prague meeting on macromolecules

Frontiers of polymer colloids

Prague (Rép. Tchèque)

www.imc.cas.cz/sympo/84pmm

27-28 juillet 2020

Pharmaceutical formulations

Zurich (Suisse)

<https://formulation>.

pharmaceuticalconferences.com

30-31 juillet 2020

BAPS 2020

3rd World summit on biotechnology
and plant science

Paris

<https://larixconferences.com/biotechnology>

30-31 juillet 2020

3rd Global meeting on nanotechnology and advanced materials

Paris

[https://larixconferences.com/](https://larixconferences.com/nanotechnology)

nanotechnology

30-31 juillet 2020

Pharmacology 2020

4th Global meeting on pharmacology
and chemical biology

Paris

<https://medicinalchemistryconferences.com>

16-21 août 2020

WATOC 2020

12th Triennial congress
of the World Association of Theoretical
and Computational Chemists

Vancouver (Canada)

<http://watoc2020.ca>



17-18 août 2020

Analytical chemistry 2020

11th International conference
on analytical chemistry

Berlin (Allemagne)

[http://euroannualmeet.org/conference-](http://euroannualmeet.org/conference-info/analytical-chemistry-2020)
[info/analytical-chemistry-2020](http://euroannualmeet.org/conference-info/analytical-chemistry-2020)

23-28 août 2020

GECO 61

Groupe d'études en chimie organique

Cap d'Agde

<https://geco61.sciencesconf.org>



24-28 août 2020

JMC 17

Journées de la matière condensée

Rennes

<https://jmc17.sciencesconf.org>

25-28 août 2020

ECHC 2020

XXIX European colloquium
on heterocyclic chemistry

Rouen

www.ehc2020.org

30 août-3 septembre 2020

ECC8

8th EuChemS chemistry congress

Lisbonne (Portugal)

Voir n° 448, p. 53, et en 4^e de couv.

www.euchems2020.org



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

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : www.societechimiquedefrance.fr, rubrique Manifestations.

En direct du Bureau

Recherche d'emploi Simulation d'entretien d'embauche

Vous êtes en recherche active d'un emploi dans l'industrie ? En partenariat avec l'OTECEI, la SCF propose à ses membres une simulation d'entretien d'embauche par des professionnels senior. Cette prestation comprend la relecture de votre CV, de votre lettre de motivation, la simulation d'entretien, le tout suivi d'un retour et de corrections éventuelles qui vous permettront de renforcer l'impact de votre candidature.

Cette offre est actuellement en test ; seules les cent premières personnes intéressées pourront en bénéficier. Si vous avez un poste clairement identifié et que vous souhaitez bénéficier de cette prestation, rendez-vous à la rubrique Emploi du site de la SCF* muni de votre numéro d'adhérent.

* www.societechimiquedefrance.fr/Rubrique-Emploi.html
(« simulation d'entretien et conseils »).

Prix des divisions 2020

Catalyse

Les prix seront remis aux lauréats lors du congrès GECat 2020 (manifestation reportée à l'automne) au cours duquel ils seront invités à présenter leurs travaux.

Prix Jeune chercheur



• Damien Debecker

Damien Debecker est professeur à l'Université de Louvain (Belgique), où il pilote un groupe de recherche dédié à la préparation de catalyseurs hétérogènes.

Après un master de bioingénieur en chimie à l'UCLouvain, il a effectué une thèse de doctorat sous la direction d'Éric Gaigneaux. Ce travail (soutenu en 2010) portait sur l'étude de catalyseurs à base de MoO_3 pour la métathèse des oléfines légères. Il a effectué ensuite un premier séjour postdoctoral dans l'équipe de Clément Sanchez (Sorbonne Université et Collège de France) où il a développé des méthodes sol-gel dédiées à la préparation de catalyseurs hétérogènes nanostructurés, puis a rejoint l'équipe de N.J. Turner (Manchester University) pour un postdoctorat centré sur la biocatalyse appliquée à la synthèse organique. Nommé chargé de cours en 2012, il retourne à l'UCLouvain pour lancer son propre groupe de recherche. En 2018, il est promu au grade de professeur.

Sa stratégie de recherche consiste à utiliser les techniques de chimie des matériaux (méthodes colloïdales, chimie sol-gel, templating, greffage de surface, etc.) pour préparer divers types de catalyseurs hétérogènes : oxydes et oxydes mixtes mésoporeux, argiles, zéolithes, nanoparticules métalliques supportées, enzymes immobilisées, catalyseurs à porosité hiérarchisée, etc. Il développe en particulier le couplage entre la chimie sol-gel et la production par procédés d'atomisation.

Un autre axe important de sa recherche concerne la catalyse hybride, où les enzymes sont utilisées conjointement avec la catalyse hétérogène pour mener des réactions chémo-enzymatique, en cascade. Il s'agit d'une part d'obtenir des catalyseurs modèles permettant de comprendre les paramètres qui dictent leurs performances, en s'appuyant sur la caractérisation physico-chimique et sur le suivi cinétique des réactions, et d'autre part d'exploiter ces informations pour pousser les performances catalytiques, en visant principalement des applications à fort impact environnemental comme l'hydrogénation du CO_2 , la valorisation de molécules issues de la biomasse, la chimie verte, la dégradation de polluants, etc.

Damien Debecker est coauteur de 90 publications scientifiques et de cinq brevets. Ses travaux ont été récompensés entre autres par le prix Umicore 2010, le prix de la Société de Chimie Industrielle - Branche belge 2012 et la « Green Chemistry for Life Grant » 2017 (UNESCO).



• Antoine Daudin

Antoine Daudin est ingénieur de recherche et chef de projet de recherche à IFP Energies nouvelles dans la Direction Catalyse, Biocatalyse et Séparation où il exerce ses activités en catalyse hétérogène. Ingénieur de l'ENSICAEN, spécialité matériaux et chimie fine, et titulaire d'un DEA en science des matériaux, il a réalisé une thèse à l'Université de Poitiers (IC2MP) en collaboration avec IFPEN (2003-2006) sur les propriétés hydrogénantes et désulfurantes de sulfures de métaux de transition.

Depuis 2006, ses travaux ont pour objet le développement de catalyseurs hétérogènes ou d'adsorbants à base de sulfures de métaux de transition supportés, pour différentes applications dans le domaine de l'énergie : conversion de la biomasse en biocarburants et intermédiaires pétrochimiques (hydrotraitement de ressources lipidiques, valorisation de la lignine et des huiles de pyrolyse), purification et conversion de coupes pétrolières en carburants et intermédiaires pour la pétrochimie (hydrodésulfuration des essences et distillats moyens, hydroconversion de distillats sous vide, hydroisomérisation de paraffines longues issues de l'hydrotraitement de ressources lipidiques ou de synthèse Fischer-Tropsch), et purification du gaz naturel et de coupes pétrolières. Ses travaux couvrent à la fois des enjeux scientifiques pour la recherche fondamentale en catalyse et des enjeux industriels pour l'élaboration de catalyseurs et adsorbants innovants. Depuis 2018, il est également chef de projet Recherche & Innovation dans le domaine des catalyseurs d'hydrotraitement.

Il est coauteur de 27 publications, d'un chapitre d'ouvrage et de 27 brevets, dont plusieurs en cours d'exploitation pour des procédés et catalyseurs en opération industrielle.

Prix de thèse

• Clément Maheu

Pour sa thèse intitulée « Study of titania supported transition metal sulfides for the photocatalytic production of hydrogen », thèse que Clément Maheu a réalisée à l'IRCELYON et qu'il a soutenue le 23 septembre 2019 à l'UCBL (Lyon).

Des hydrogels injectables pour réparer le cerveau

Les accidents vasculaires cérébraux : un contexte clinique défavorable

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les accidents vasculaires cérébraux (AVC) touchent près de 14 millions de personnes chaque année dans le monde et sont l'une des principales causes de mort et de handicap. Les AVC sont caractérisés par une perte soudaine des fonctions neurologiques suite à une occlusion (AVC ischémique) ou à une rupture (AVC hémorragique) d'un vaisseau sanguin cérébral. Malheureusement, il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapie efficace pour lutter contre les déficits moteurs et cognitifs consécutifs à un AVC. Le traitement clinique d'un AVC ischémique (80 % des cas) consiste à dissoudre le caillot limitant la circulation sanguine puis à suivre une rééducation physique (séances de kinésithérapie), mais la récupération des patients est toujours limitée. En opposition avec la recherche clinique, les thérapies expérimentales réalisées sur les rongeurs visent à traiter la zone cérébrale touchée par l'injection (intraveineuse) de molécules pharmacologiques ou par la transplantation cellulaire. Bien que prometteuses, ces thérapies induisent une récupération partielle du fait, respectivement, de la quantité limitée de molécules pharmacologiques capables d'atteindre le site lésionnel (filtration par la barrière hémato-encéphalique) et de la faible survie des cellules transplantées [1].

Pourquoi utiliser des hydrogels ?

Une alternative à ces stratégies est l'implantation de matériaux biocompatibles dans la zone atteinte afin de libérer des molécules pharmacologiques directement dans le cerveau et d'assurer la reconstruction des tissus. Parmi eux, les hydrogels, qui consistent en un réseau 3D de chaînes polymères hydrophiles réticulées fortement gonflé en eau (typiquement 80-90 % de la masse du matériau) sont des candidats prometteurs. En effet, leur architecture semblable à la matrice extracellulaire (MEC) et leurs propriétés mécaniques similaires à celles du tissu nerveux favorisent l'adhésion et la différenciation cellulaires. Ils peuvent en outre être rendus dégradables afin d'éviter une accumulation à long terme sur le site d'implantation, et donc des complications chroniques. Les hydrogels peuvent être aussi conçus pour être injectables, c'est-à-dire sous forme liquide à température ambiante et gélifiant *in situ* à température corporelle (37 °C). Cette propriété est cruciale puisqu'elle permet non seulement une implantation peu invasive (*i.e.* par simple injection à l'aide d'une micro-seringue), mais également de combler efficacement la cavité lésionnelle formée suite à un AVC. Enfin, les hydrogels peuvent être chargés non seulement en molécules thérapeutiques, mais aussi, du fait de leur grande porosité, en cellules, dont ils contribuent à améliorer la survie *in vivo*. Ils permettent ainsi d'envisager une combinaison des approches thérapeutiques (biomatériau + cellules + molécules), qui apparaît indispensable à l'heure actuelle pour faire face au défi de la réparation des AVC.

Hydrogels naturels

La majorité des études s'est portée jusqu'à présent sur les hydrogels à base de polymères naturels, particulièrement ceux de la MEC, comme le collagène ou l'acide hyaluronique. En effet,

ils présentent de manière inhérente les propriétés structurales et les signaux chimiques appropriés pour favoriser les processus biologiques souhaités (*e.g.* adhésion et différenciation cellulaires). Cependant, si les résultats sont prometteurs *in vitro*, ils demeurent bien souvent insuffisants *in vivo* [2]. De plus, ces polymères peuvent présenter des problèmes d'innocuité lorsqu'ils sont de source animale, comme le collagène (*e.g.* réaction allergique, transmission de pathogènes). Enfin, ils sont relativement coûteux, et il est difficile d'obtenir une totale reproductibilité inter-lots, ce qui conduit à un manque de contrôle au niveau de l'encapsulation et de la libération des substances thérapeutiques.

Hydrogels synthétiques

Les polymères synthétiques présentent dans ce contexte plusieurs atouts. Ils peuvent être synthétisés et mis en forme d'une manière très calibrée et ne présentent pas les risques des polymères naturels abordés précédemment. De plus, avec les progrès de la synthèse et de l'ingénierie macromoléculaire, il est maintenant possible de combiner aisément, au sein d'une même macromolécule, des blocs polymères de natures différentes (copolymère à blocs), permettant d'apporter au matériau des propriétés complémentaires [3]. Ainsi, nous avons récemment développé un hydrogel basé sur un copolymère pentabloc symétrique constitué de poly(*N*-isopropyl acrylamide) (PNIPAAm), de polyacide lactique (PLA) et de polyéthylène glycol (PEG). Le PNIPAAm confère la propriété d'injectabilité grâce à son caractère thermosensible (soluble dans l'eau en dessous de 32 °C, insoluble au-delà), le PLA apporte la propriété de biodégradabilité grâce à son squelette polyester hydrolysable, tandis que l'hydrophilie du PEG favorise la capacité de prise en eau du matériau (*figure A*). Ce copolymère a été synthétisé en combinant les techniques de polymérisation par ouverture de cycle (ROP, « ring-opening polymerization ») et de polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes (NMP, « nitroxide-mediated polymerization ») [4]. Plus précisément, une ROP du monomère *D,L*-lactide est tout d'abord réalisée à partir d'un amorceur PEG dihydroxylé, aboutissant au copolymère PLA-*b*-PEG-*b*-PLA. Ce dernier subit une modification de ses bouts de chaîne en deux étapes (acrylation, puis addition radicalaire de l'alcoxyamine MAMA-SG1), pour conduire à une macro-alcoxyamine de PLA capable d'amorcer la NMP du monomère NIPAAm, amenant au copolymère pentabloc désiré (*figure A*).

À température ambiante, ce copolymère en solution aqueuse (5-15 %) s'auto-assemble sous forme de micelles de par son caractère amphiphile (cœur hydrophobe de PLA, couronne hydrophile de PEG et de PNIPAAm) (*figure B*). Suite à l'augmentation de la température, le caractère thermosensible du PNIPAAm (*i.e.* devenant hydrophobe à plus haute température) va induire la gélification de la solution. Plus précisément, les blocs PNIPAAm situés aux extrémités de notre pentabloc vont migrer au cœur de diverses micelles et conduire par là même à la formation de ponts inter-micellaires. Il est important de souligner ici le caractère contrôlé des polymérisations utilisées (ROP, NMP), qui permet de moduler la longueur des différents blocs et donc d'affiner les propriétés de gélification, pour répondre au mieux aux caractéristiques requises pour une injection dans le cerveau.

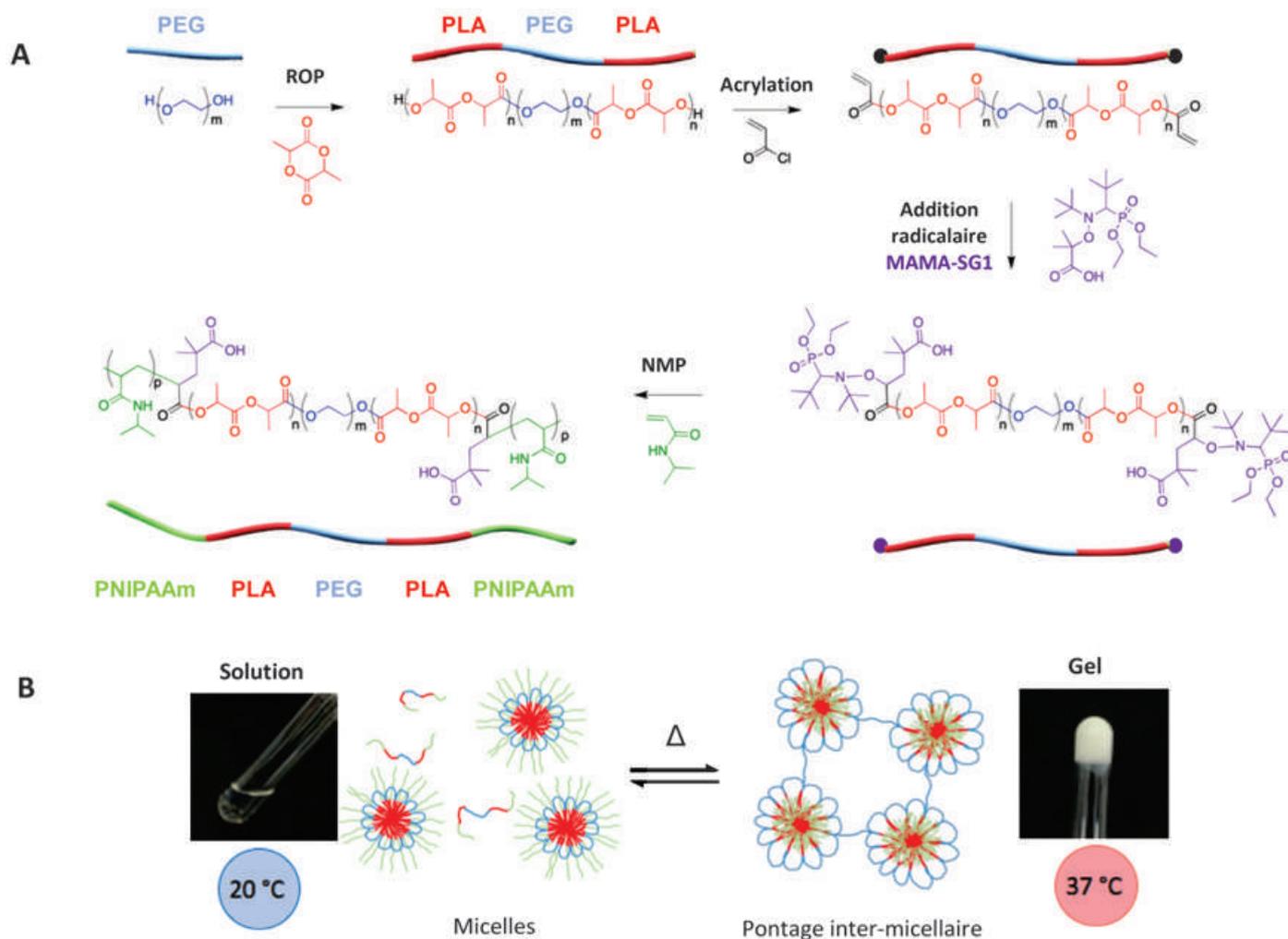


Figure - A : Synthèse du copolymère PNIPAAm-b-PLA-b-PEG-b-PLA-PNIPAAm par combinaison de la polymérisation par ouverture cycle (ROP) et de la polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes (NMP). B : Mécanisme de gélification du copolymère pentabloc par chauffage à température physiologique.

L'intérêt de cet hydrogel réside aussi dans le fait qu'il peut être chargé non seulement en biomolécules hydrophiles, mais aussi en molécules hydrophobes, grâce à leur solubilisation dans le cœur des micelles. Nous avons notamment pu charger ces hydrogels avec du riluzole, une molécule hydrophobe neuroprotectrice (elle inhibe la libération de glutamate, toxique pour les neurones) et, point particulièrement important, optimiser sa cinétique de libération, estimée pertinente sur environ 4-5 jours pour un effet neuroprotecteur [5]. En effet, cette libération est directement corrélée à la dégradation de l'hydrogel (*i.e.* sa perte en masse), elle-même ajustable en jouant sur la concentration en polymère dans l'hydrogel. Il faut également souligner que, dans une perspective de suivi par imagerie une fois injecté, cet hydrogel peut être marqué à l'aide de sondes fluorescentes, que ce soit par encapsulation physique dans les micelles [4] ou par couplage covalent sur le copolymère grâce à la présence de fonctions carboxyliques (*figure A*).

En collaboration avec l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED), nous avons montré que cet hydrogel n'était pas du tout toxique, et qu'il était injectable dans un endroit précis du cerveau de rats (striatum, partie particulièrement impactée par

les pathologies du cerveau comme l'AVC) à l'aide d'une seringue équipée d'une fine aiguille.

Ainsi, même si le chemin reste long avant de pouvoir envisager des essais cliniques, les hydrogels injectables pourraient devenir un atout clinique majeur pour le traitement des AVC, et même d'autres pathologies cérébrales, en combinaison avec des séances de kinésithérapie.

[1] Tuladhar A., Payne S.L., Shoichet M.S., Harnessing the potential of biomaterials for brain repair after stroke, *Front. Mater.*, **2018**, *5*, doi: 10.3389/fmats.2018.00014.

[2] Kornev V.A., Grebenik E.A., Solovieva A.B., Dmitriev R.I., Timashev P.S., Hydrogel-assisted neuroregeneration approaches towards brain injury therapy: a state-of-the-art review, *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, **2018**, *16*, p. 488, doi: 10.1016/j.csbj.2018.10.011.

[3] He C., Kim S.W., Lee D.S., In situ gelling stimuli-sensitive block copolymer hydrogels for drug delivery, *J. Control. Release*, **2008**, *127*, p. 189, doi: 10.1016/j.jconrel.2008.01.005.

[4] Pertici V., Pin-Barre C., Rivera C., Pellegrino C., Laurin J., Giges D., Trimaille T., Degradable and injectable hydrogel for drug delivery in soft tissues, *Biomacromolecules*, **2019**, *20*, p. 149, doi: 10.1021/acs.biomac.8b01242.

[5] Baumann M.D., Kang C.E., Stanwick J.C., Wang Y., Kim H., Lapitsky Y., Shoichet M.S., An injectable drug delivery platform for sustained combination therapy, *J. Control. Release*, **2009**, *138*, p. 205, doi: 10.1016/j.jconrel.2009.05.009.

Cette fiche a été préparée par **Thomas TRIMAILLE** (thomas.trimaille@univ-amu.fr), **Vincent PERTICI** et **Didier GIGMES**, de l'équipe Chimie radicalaire organique et polymères de spécialité (CROPS), Institut de Chimie Radicalaire, Aix-Marseille Université.

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.

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.lactualitechimique.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@lactualitechimique.org - www.lactualitechimique.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