

SEIRICH

Évaluer le risque chimique



“L’outil pratique
et évolutif pour
prévenir les
risques chimiques
en entreprise”

Éric L.
Chef d’entreprise

Télécharger librement sur
www.seirich.fr



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

SCF, 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

Abonnements : 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. Fajerwerg, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier, N. Grifette, T. Hamaïde, 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, A.-V. Ruzette, 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 2021 – Tous droits de reproduction réservés

Dépôt légal : février 2021

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 mobilisée

L'activité économique, l'industrie, l'enseignement, notre quotidien sont perturbés par un virus et ses variants, et au-devant de la scène, se trouvent les professionnels de la santé, de l'éducation... et les chimistes. Ces derniers sont mobilisés pour concevoir des vaccins, les produire, les acheminer, mais aussi détecter, suivre, corriger des dérèglements ou conséquences sanitaires : l'analyse des eaux usées par exemple. Dans ce numéro, nous avons porté notre attention sur l'impact de la Covid-19 sur les étudiants et les enseignants : comment affrontent-ils le quotidien et le futur ? Ils cherchent à s'évader (cf. la couverture), à imaginer un retour à la normale et un avenir positif après les campagnes de vaccination (cf. le grain de sel du RJ-SCF). L'article du Céreq vient conforter leur avenir : en France, la génération 2010 des chimistes trouve des emplois plus facilement.

Très imaginatifs et créatifs

La chimie a toujours été créative et c'est là un de ses atouts : l'article d'histoire sur l'évolution du système chimique, la rubrique « Principes actifs » et la fiche sur les nouvelles thérapies de

la dépression sont là pour le démontrer. L'équipe de *L'Actualité Chimique*, le comité de rédaction composé de chercheur-ses et enseignant-es et le Bureau de la SCF ont tous œuvré pour que le journal sorte régulièrement, malgré le confinement ou les restrictions, avec des numéros spéciaux ou des dossiers sur la catalyse, les polymères ou l'économie circulaire...

Les chimistes font face et créent

Il y a un an à peine, la chimie était encore décriée parce que polluante, toxique... et aujourd'hui, elle revient au-devant de la scène mondiale pour aider l'humanité à se protéger et soigner. Ce n'est pas pour autant qu'elle abandonnera ses efforts pour le développement durable, pour la lutte contre le réchauffement climatique, la pollution des sols et des eaux. Sur tous les fronts, elle apportera des solutions et des améliorations. Vous êtes des convaincus, mais faites-le savoir et continuez à agir comme nous pour que la chimie participe au bien-être de l'humanité.

Patricia Pineau
Rédactrice en chef



Dessins réalisés par les élèves du collège Georges Brassens de Marignane (13) dans le cadre du projet « Je tourne en rond, mais je m'évade » proposé par leur professeur d'arts plastiques, Nadine Crissin-Chowanec, et publiés avec l'aimable autorisation du Principal du collège. De gauche à droite et de haut en bas : Luane (4^e2), Fares (6^e7), Ella (4^e6), Tess (6^e2), Melysandre (4^e3), Candice (5^e2), Léana (6^e2), Noah (6^e5), Callista (4^e6), Touati (5^e3), Emma (6^e6).

sommaire

N° 459 - FÉVRIER 2021

ÉDITORIAL	1
La chimie mobilisée par P. Pineau	1
CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE	3
À propos du Taxotère®, par P. Avenas	3
LE GRAIN DE SEL DU RJ-SCF	4
Confinement et déconfinement : le vécu de jeunes chimistes, par N. Grifette et F. Le Floch	4
À PROPOS DE	6
La secrète fluorescence bleue des diamants : un atout ?, par B. Valeur	6
Que deviennent les jeunes diplômé-es scientifiques de la « Génération 2010 » après sept années de vie active ? Constats et évolutions au regard de l'ensemble des sortant-es du système éducatif en 2010, par Z. Mazari et E. Sulzer	9
RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	12
Les bispindines et les ions métalliques : un mariage qui dure, par A. Nonat	12
Les innombrables applications de la chromatographie bidimensionnelle en phase gazeuse, par R.L. Pepino, A.D. Garcia, J. Bockova, A. Garcia, G. Danger, U.J. Meierhenrich et C. Meinert	20
Des molécules polycycliques 3D à portée de dominos, par A.-S. Marques, I. Chataigner, V. Coeffard, G. Vincent et X. Moreau	27
Hyperthermie magnétique et détection électrochimique pour le relargage et la détection de microARN sans amplification de type PCR, par M.-C. Horny, P. González Losada, C. Poujouly, V. Dupuis, J.-M. Siaugue et J. Gamby	31
Principes et substances actifs	
Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par J. Fournier et J.-M. Paris	35
ENSEIGNEMENT ET FORMATION	37
Titration acidobasique en TP de première année d'université : étude du discours enseignant et des interactions enseignant-étudiants, par S. Javoy, S. Canac et I. Kermen	37
HISTOIRE DE LA CHIMIE	41
La chimie au service de la médecine des eaux : intégrer l'analyse chimique à la Société Royale de Médecine, par A. Cornu	41
La prévision de l'évolution d'un système chimique, par A. Dumon	47
EN BREF	53
LIVRES ET MÉDIAS	55
AGENDA	57
ACTUALITÉS DE LA SCF	58
Chémobiologie : un nouveau groupe thématique de la SCF	58
UN POINT SUR	63
Fiche n° 82 : Nouvelles approches thérapeutiques pour traiter la dépression : le cyanome, un ligand des transporteurs de cations organiques, par N. Pietrancosta et S. Gautron	63



Couverture :

Dessin réalisé par Ange (4^é) dans le cadre du projet « Je tourne en rond, mais je m'évade » proposé par Nadine Crissin-Chowaniec, professeure d'arts plastiques au collège Georges Brassens de Marignane (13). Publié avec l'aimable autorisation du Principal du collège.

À propos du Taxotère®

Le Taxotère® est l'un des succès les plus remarquables de la recherche publique française. À l'origine de cette innovation, dans les années 1970, une équipe américaine a démontré les propriétés anticancéreuses d'un diterpène extrait de l'écorce d'un arbre, l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*). Les découvreurs de cette molécule l'ont nommée *taxol*, du latin *taxus*, « if », et du suffixe *-ol*, le *taxol* étant un *triol*. Cependant, l'application à grande échelle de la découverte se heurtait au manque de disponibilité de cet if, qu'il fallait abattre pour en retirer l'écorce.

La bonne idée des chercheurs français



Pierre Potier.
© Laurence Médard/CNRS Photothèque.

C'est une équipe du CNRS dirigée par le pharmacien et chimiste Pierre Potier (1934-2006) qui a obtenu le *taxol* par hémisynthèse en partant non pas de l'écorce, mais des aiguilles (donc renouvelables), et cette fois de l'if européen (*Taxus baccata*). Le *taxol* est commercialisé depuis les années 1990 par le laboratoire américain BMS, sous la marque *Taxol*®, mais la recherche du CNRS a débouché sur un second médicament

anticancéreux nommé *Taxotère* en 1988 et mis sur le marché en 1995 par Rhône-Poulenc Rorer. Comme le *Taxol*®, le *Taxotère*® agit en bloquant le mécanisme de la division cellulaire ; il est aujourd'hui commercialisé par Sanofi.

Le nom *Taxotère*® est formé comme *Taxol*® sur le latin *taxus*, « if », mais d'où vient ce suffixe *-tère* ? Avant de répondre à cette question, intéressons-nous à l'if, qui est un arbre surprenant.

L'if, un arbre empoisonné

La toxicité de l'if pour les humains, ainsi que pour les chevaux, est connue depuis l'Antiquité. Au 1^{er} siècle, Pline l'Ancien écrivait que « son poison est en Arcadie si actif qu'il tue ceux qui dorment ou mangent sous l'arbre », et Dioscoride en disait autant des ifs présents en Narbonnaise. En effet, sauf l'arille charnu, cette sorte de baie rouge (d'où *baccata*, du latin *bac(c)a*, « baie ») entourant la graine de l'if femelle, toutes les parties des ifs, mâles et femelles, sont toxiques.

À ce propos, Pline évoque un lien possible en latin entre *toxicus*, « toxique », et *taxus*, « if », dont il écrit : « Certains disent aussi que c'est l'origine du mot *taxicum* (aujourd'hui *toxicum*), ancien nom du poison dans lequel on trempe les flèches. » Cette relation entre *toxicus* et *taxus* n'est pas validée par les linguistes, mais ce qui est vrai, c'est que le mot *toxique* est bien lié à la pratique des flèches empoisonnées. Le point de départ est le grec *toxon* désignant l'arc, de chasse ou de guerre. Puis *toxon* désignait aussi la flèche, et l'adjectif *toxikos*, « relatif aux flèches », pouvait s'appliquer à un carquois par exemple, mais surtout au poison dont on enduisait les flèches. Ainsi, Aristote emploie l'expression *toxikon pharmakon*, c'est-à-dire « poison pour flèches » (en grec, *pharmakon* désignait tantôt un poison, tantôt un remède). Et voilà comment l'adjectif *toxikos* a finalement concerné le poison en général, d'où, par le latin *toxicus*, le français *toxique*. On comprend que Pline ait été séduit par la ressemblance avec le latin *taxus*, « if », mais pour les linguistes (Benveniste en particulier), le grec *toxon*, « arc », a une origine iranienne (peut-être *scythe*) et ne peut pas se rattacher au nom latin de l'if, *taxus*, lui-même sans étymologie connue. Le nom de l'if en grec ancien, *smilax* ou (*s*)*milos*, est d'ailleurs tout différent, alors qu'en grec moderne, l'if se dit *taxos*, mais c'est un emprunt récent au latin.

L'if, un bois d'arc

L'if est décidément un arbre très particulier. C'est un conifère... qui ne produit pas de cônes, et les conifères sont en général des résineux, mais pas l'if, qui ne produit pas non plus de résine. De ce fait, son bois élastique et sec est idéal pour la fabrication des arcs. Ainsi, le nom de la tribu gauloise des Éburovices vient d'un nom gaulois de l'if, *eburo*, et signifie « victorieux grâce à l'(arc en) if ». Sa capitale était Évreux (*Ebroas* vers 1034). Pourtant, pendant la guerre de Cent Ans, ce sont les archers anglais qui étaient équipés de grands arcs en if grâce auxquels ils ont infligé aux armées françaises de lourdes défaites, comme Crécy ou Azincourt.

Mais il est temps de revenir à la chimie.

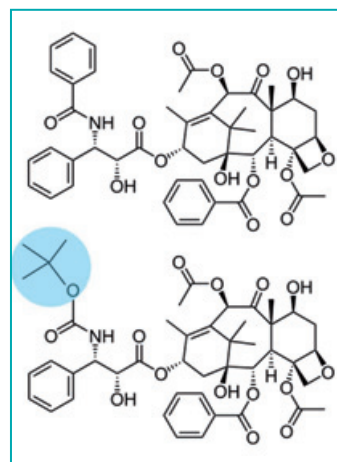
La chimie de l'if

Les aiguilles de l'if contiennent des alcaloïdes, nommées *taxines*, responsables de leur toxicité, ainsi que des *baccatines* (nom dérivé de *baccata*), qui sont les précurseurs de l'hémisynthèse des *taxanes*, le *Taxol*® et le *Taxotère*®.

Le *Taxotère*® diffère du *Taxol*® par son groupement *oxy-tert-butyle* au lieu d'un *phényle*. Or cette différence, obtenue par hasard au cours des recherches, rend le *Taxotère*® plus actif dans certains cas que le *Taxol*®, et le suffixe de *Taxotère*® a donc été choisi pour rappeler l'importance de ce groupement *tert-butyle*.



Taxus baccata, depuis Linné en 1753.



Le *paclitaxel* (*Taxol*®), en haut, et le *docétaxel* (*Taxotère*®) en bas.

Épilogue

Les ifs sont redoutés pour leur toxicité depuis l'Antiquité, mais ils ont finalement donné aux humains le *Taxol*®, dont les chercheurs français se sont inspirés, avec comme souvent un peu de sérendipité, pour obtenir le *Taxotère*®.

Nous remercions très vivement Françoise Guéritte, qui a collaboré avec Pierre Potier, pour ses précieuses informations à propos de cet article, concernant en particulier l'origine du nom du *Taxotère*®.

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

Confinement et déconfinement : le vécu de jeunes chimistes

Pendant la crise sanitaire, doctorant-es, postdoctorant-es et stagiaires ont été confronté-es à la fermeture des laboratoires. Le travail expérimental qui correspond à la majeure partie de l'activité en chimie a été mis à l'arrêt durant le confinement. Même la chimie théorique était au ralenti, car le partage d'écran ne suffit pas toujours à expliquer un calcul complexe à l'étudiant, en particulier lorsque l'on n'y est pas préparé. Durant l'année 2020, ils ont fait face à des difficultés psychologiques dues à la vie confinée, au retard généré sur leur projet de recherche et à l'incertitude d'une potentielle prolongation de leur contrat. Cependant, chacun a été touché à un degré différent.

Le Réseau des Jeunes chimistes de la SCF (RJ-SCF) est allé à la rencontre de jeunes chimistes pour recueillir leurs témoignages. Dans cet article, ils partagent la façon dont ils ont vécu cette période particulière et les répercussions sur leurs travaux de recherche.

Récit d'un jeune chimiste expérimentateur en deuxième année de thèse

« *Vendredi 13 mars 2020: on commence à s'agiter dans les couloirs des laboratoires. Le bruit court que dès lundi, les universités seraient fermées. Quid des manipulations en cours, des cultures cellulaires qu'il faut suspendre ?... Tout se déroule assez vite, il semblerait que l'on soit confinés pour une durée indéterminée. Sans forcément y croire, on écoute les directives et on se prépare au mieux à travailler chez soi dès lundi.*

Lundi 16 mars : l'annonce du gouvernement est claire, on reste chez soi, plus de retour en laboratoire. Mais ai-je bien arrêté mes manipulations comme il fallait ? Avons-nous bien vidé les bidons de récupération des solvants ? Le cahier de laboratoire resté sur le bureau et qui n'a pas été récupéré... Peut-être que ce confinement prendra fin rapidement et que l'on pourra reprendre son travail, on peut bien se reposer un petit peu quelques jours... Mais les jours de confinement deviennent des semaines et tout le travail en laboratoire prévu qui n'est pas fait... Et tous les résultats non obtenus pour terminer une publication. Et les thèses, vont-elles être prolongées ? Tant d'angoisses. Si le travail expérimental est à l'arrêt, du temps se dégage cependant pour le traitement de données et la rédaction des manuscrits de thèse, des articles, ou encore la soumission de projets. Heureusement, les réunions à distance se font régulièrement avec les autres membres de l'équipe qui apportent un soutien moral non négligeable. »

Si la digitalisation facilite le maintien du contact, le travail isolé à domicile reste cependant très difficile pour de nombreux jeunes résidant dans des espaces modestes et urbains. Aussi, pour rompre l'isolement, certains laboratoires organisent des « pauses café virtuelles ». Un moment qui permet de se retrouver de façon informelle avec ses collègues pour discuter en ligne autour d'un café.

De nombreux projets de recherche impliquant des doctorants sont pluridisciplinaires et des collaborations françaises et internationales sont ainsi suspendues momentanément, surtout lorsque ce sont des projets d'échanges planifiés dans

des laboratoires partenaires qui auraient dû être réalisés au cours de l'année 2020, modifiant ainsi la tournure de ceux-ci. Il en est de même pour des expériences qui doivent être reportées et dont l'accès à l'appareillage requiert des demandes plusieurs mois en amont.

« *Juin 2020 : on peut commencer à revenir au laboratoire, mais seulement quelques jours par semaine. C'est bien compliqué tout ça pour lancer des synthèses !*

« *Juillet : on nous permet de venir presque tous les jours. Super, je vais pouvoir relancer mon travail de recherche expérimental. Mais avec une jauge à moins de 30 % en présentiel au laboratoire. Cela ne me permet de venir travailler que quelques jours et ne suffit pas pour avancer efficacement mon projet de thèse ! On me rassure en me disant qu'un prolongement de thèse sera financé. Oui, mais financé par qui ? Combien de temps ? Pour qui ? »*

Prolongation des thèses ?

Septembre 2020: on nous annonce que la thèse sera prolongée au maximum de quatre mois. Mais on commence à se demander qui va payer ces prolongements promis. Quand on a une thèse financée par un projet de recherche type ANR, la question est vite réglée car ces institutions ont décidé de payer les prolongements. Cependant, lorsque l'on est financé par une thèse dite « universitaire », c'est moins clair. Le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation s'est engagé à payer, mais qu'en est-il ? Des doctorants en troisième année ont pu obtenir un prolongement, mais les universités sont en attente du versement de l'argent engagé. Des étudiants en seraient-ils arrivés au point d'abandonner leur thèse ? Selon les directeurs des écoles doctorales 388 et 406 de Sorbonne Université, « *Nous n'avons pas à ce jour d'abandons de thèse dans nos écoles doctorales liés à la crise sanitaire. J'espère que cela restera ainsi. Les doctorants sont par contre assez stressés sur les conditions d'avancement de leur projet de thèse, et surtout ceux qui démarrent leur troisième année ; ils espèrent que leur projet de thèse pourra être prolongé. Environ 45 % d'entre eux ont demandé une prolongation autour de trois mois.* » Malheureusement, certains laboratoires ont pourtant bien vu leurs doctorants abandonner leur thèse à cause de la crise sanitaire.

Et maintenant...

Venir seulement deux à trois jours par semaine en laboratoire ne permettra pas d'avancer le travail expérimental, alors certains doctorants et postdoctorants décident de rester en télétravail à 100 % faute de pouvoir lancer des manipulations qui dureraient quatre à cinq jours... Alors que l'on pensait cette période sombre derrière nous, voilà qu'un nouveau reconfinement n'est pas à exclure dans les semaines à venir. En route vers un troisième confinement en février ? Tout cela semble incertain, autant que le travail des jeunes chimistes en thèse ou en stage postdoctoral.

Témoignage d'une jeune doctorante en chimie

Le travail expérimental n'étant pas possible, comment avez-vous axé vos activités de recherche ? Quel impact a eu le confinement sur votre travail de recherche, vos éventuelles activités d'enseignement et vos habitudes de travail ?

Je suis revenue à l'étude de la bibliographie pendant la durée du premier confinement. J'ai bien senti que j'ai perdu trois mois de résultats. En premier parce que je venais de commencer mes manip à l'époque du premier confinement et après, le démarrage des montages n'était pas si simple au retour. Pour les activités d'enseignement, j'ai réussi à adapter mes cours en ligne et donner des cours m'a aidée à passer par le confinement de manière plus sereine.

Comment avez-vous vécu le télétravail durant le confinement ?

Il était difficile. La connexion de tous n'était pas la plus adaptée, donc on passait du temps pour pouvoir s'entendre en visio. En plus, être distante de la vie de laboratoire était compliqué émotionnellement. Pour finir, je ne me sentais pas très productive, pas parce que j'étais en télétravail, mais plutôt à cause de la distanciation, de l'impossibilité d'avoir mes habitudes en dehors de chez moi, et surtout à cause de la taille de mon appartement (j'ai travaillé, mangé et dormi dans le même endroit tout le temps).

Quelles astuces avez-vous développées pour continuer la recherche en confinement ?

J'ai essayé de maintenir le contact avec les autres doctorants. Je faisais une liste avec des petits jalons à chaque fois avant de commencer la journée afin d'avoir des objectifs à dépasser et j'ai cherché une aide psychologique ; c'était important pour me maintenir motivée.

Avez-vous pu obtenir une prolongation de contrat de thèse ?

Je n'en ai pas eu. Je suis encore en train de faire la procédure.

Vous sentez-vous mieux préparée pour ce nouveau confinement ?

Oui, j'ai déjà des objectifs en tête et je me sens mieux préparée. Je souligne que me sentir mieux préparée ne veut pas dire qu'une nouvelle période de télétravail ne va pas déranger mes manipulations en laboratoire.

De plus, pour les doctorants, les opportunités de communiquer sur leurs travaux de thèse sont réduites en raison des annulations et reports d'événements scientifiques. Sans ces rencontres, ils ont moins d'occasion de rendre visible leurs travaux et d'établir un réseau au sein de la communauté, compromettant ainsi leur employabilité.

Mais tout n'est pas perdu pour les jeunes chercheurs. « Avec cette crise économique, les entreprises vont devoir se réinventer et faire appel à des experts, à des scientifiques. Elles recruteront alors des jeunes docteurs, d'autant qu'elles bénéficieront du crédit d'impôt recherche. C'est finalement leur chance » espère Florian Andrianazy, cofondateur de PhD Talent⁽¹⁾.

Un peu de soutien...

Des outils s'organisent au niveau des universités avec des plateformes de soutien psychologique pour les jeunes chercheurs, mais aussi par des associations scientifiques, à l'image du site collaboratif « Mon doctorat en confinement »⁽²⁾, qui recense et partage les initiatives pour faciliter le travail de recherche durant cette période particulière. D'autres outils de soutien en ligne sont disponibles, tels que le podcast « Bien dans ma thèse »⁽³⁾, ou encore « PhDLife - Le podcast des jeunes chercheurs »⁽⁴⁾.

En ce qui concerne l'aspect financier, certaines universités, telles que Sorbonne Université, remboursent les frais de scolarité pour les plus précaires ; elles proposent même des équipements numériques à des prix imbattables et les financent pour certaines ! Des aides financières sont aussi proposées pour les étudiants rencontrant de réels problèmes.

N'hésitez pas à vous renseigner auprès des vos universités afin de savoir quelles aides peuvent vous être apportées en fonction de votre situation.

Jeunes chimistes, dans ces moments difficiles, le RJ-SCF s'engage à être présent et sera à l'écoute ; alors n'hésitez pas à nous contacter et nous nous efforcerons de répondre au mieux à vos besoins⁽⁵⁾.

Paris, 7 janvier 2021

(1) www.phdtalent.fr

(2) www.mondocrat.info

(3) www.biendansmathese.com

(4) www.grandlabo.com/tag/phdlife

(5) rj-scf@societechimiquedefrance.fr

Nébéwia GRIFFETE,

Maître de conférences au laboratoire PHENIX, Sorbonne Université, responsable relation L'Act. Chim./SCF du RJ-SCF

Fannie LE FLOCH,

Doctorante à l'Institut de Chimie et Matériaux Paris-Est, Université Paris XII

*nebewia.griffete@sorbonne-universite.fr ; lefloch@icmpe.cnrs.fr

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

Facebook Société Chimique de France
Twitter@reseauSCF

Facebook Réseau des Jeunes Chimistes-SCF
Twitter@RJ_SCF

La secrète fluorescence bleue des diamants : un atout ?

« Les diamants sont éternels » mais n'échappent pas à la crise liée à la pandémie de la Covid-19, comme en témoigne la chute de leur vente au cours du premier semestre 2020. Notamment, le groupe minier russe Alrosa, premier producteur mondial de diamants en volume, indique une baisse de 47 % pendant cette période. Comment relancer les ventes ? En promouvant les diamants fluorescents, annonce le géant russe. La mode fluo s'immiscerait-elle aussi dans le monde des diamantaires ? Il n'est bien sûr pas question de couleurs flashy comme celles que l'on rencontre dans les objets fluos de la vie quotidienne [1]. Alors comment la fluorescence modifie-t-elle l'aspect d'un diamant ? Et quelle est l'origine de cette fluorescence ? Est-il justifié de la présenter comme un argument positif de vente, alors que nombre d'experts l'ont considérée et la considèrent encore souvent comme dévalorisante ?

En fait, la fluorescence des diamants est connue depuis longtemps et n'est pas un phénomène rare : 25 à 35 % des diamants présentent une fluorescence souvent bleue, et parfois verte, jaune ou orange, qui s'observe facilement sous une lampe UV ou une torche UV à LED (figure 1). Mais bien malin celui qui la décèle sous un éclairage de lumière blanche : c'est là le cœur du débat sur l'effet de la fluorescence sur l'apparence visuelle des diamants.



Figure 1 - Quelques diamants photographiés en lumière blanche (en haut) et sous une lampe UV (en bas) qui révèle une fluorescence bleue (le plus souvent), verte, jaune... Photos reproduites avec la permission du GIA, © Kevin Schumacher/GIA.

L'origine de la couleur des diamants

Avant de préciser l'origine de la fluorescence des diamants, quelques précisions sur leur couleur s'imposent car couleur et fluorescence ont souvent la même origine. Rappelons tout d'abord qu'un diamant parfait est incolore ; s'il est parfois coloré, sa couleur est alors due à des défauts du cristal⁽¹⁾. Le défaut le plus courant est l'intrusion d'atomes d'azote qui se substituent facilement à ceux de carbone car les rayons des atomes de ces deux éléments sont voisins. Une telle substitution est à l'origine d'une teinte jaune plus ou moins pâle selon la teneur en azote. Le GIA (Gemological Institute of America), qui fait autorité en matière de classement des diamants,

a établi une échelle de A à Z, allant d'un diamant parfaitement incolore à un diamant d'une teinte jaune prononcée [2] (figure 2).

Les diamants classés de D à J (incolores ou quasiment incolores) sont les plus acceptables en joaillerie. Ce n'est qu'à partir du classement K qu'une teinte jaune est décelable à l'œil nu.

Les autres couleurs des diamants (qualifiées de « fancy »), moins fréquentes, ne font pas partie de ce classement. En particulier, la couleur bleue, qui provient de la présence d'atomes de bore, est plus rare que le jaune du fait que le bore est peu présent aux profondeurs où ces diamants peuvent se

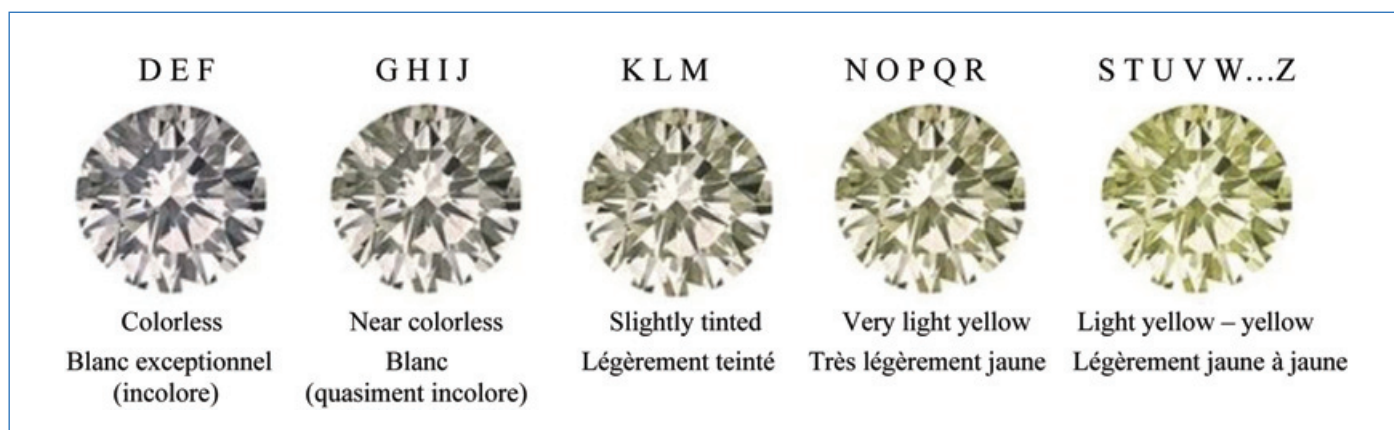


Figure 2 - Classement de la couleur des diamants selon le GIA.

Tableau I - Classement des divers types de diamants (pour plus de détails, voir [3]).

Type	Définition	Abondance
I Présence d'atomes d'azote	Ia : impuretés sous forme d'agrégats d'atomes d'azote • IaA : agrégats A (paires d'atomes d'azote) • IaB : agrégats B (4 atomes d'azote entourant une lacune)	98 %
	Ib : impuretés sous forme d'atomes d'azote isolés	Rare (environ 1 %)
II Absence d'atomes d'azote	Ila : sans azote ni bore	Très rare (environ 0,8 %)
	Ilb : impuretés sous forme d'atomes de bore	Extrêmement rare (environ 0,2 %)

former, d'où le prix élevé des diamants bleus⁽²⁾. La présence ou non d'azote ou de bore donne lieu à un classement des diamants en types Ia, Ib, Ila, Ilb (tableau I).

Les couleurs des diamants ne sont pas seulement dues à la présence d'atomes étrangers. Des défauts du réseau cristallin sont également responsables de colorations. Toutefois, ils ne seront pas décrits ici car ils ne sont quasiment jamais à l'origine d'une luminescence.

Pourquoi certains diamants sont-ils photoluminescents, c'est-à-dire fluorescents et parfois phosphorescents ?

D'une façon générale, la luminescence cristalline résulte de l'existence de *centres luminogènes* impliquant (comme la couleur) la présence d'impuretés. Lorsque la luminescence résulte de l'absorption de lumière ou de rayonnement ultraviolet, elle est dénommée photoluminescence ; on en distingue deux formes : la fluorescence et la phosphorescence [1]. La distinction entre ces deux types d'émission est subtile⁽³⁾, et il ne suffit pas de préciser que la fluorescence cesse lorsqu'on interrompt l'illumination alors que la phosphorescence perdure un certain temps après cette interruption. Néanmoins, dans un souci de simplification, on se contentera ici de ce critère.

Tableau II - Divers défauts à base d'azote sont à l'origine de la fluorescence des diamants (pour plus de détails, voir [4]).

Nature du défaut	Nom	Fluorescence
Trois atomes d'azote entourant une lacune (3N+V)	N3	Bleue
Quatre atomes d'azote entourant deux lacunes (4N+2V)	H4	Verte
Deux atomes d'azote séparés par une lacune (N-V-N)	H3	Jaune-vert
Atomes d'azote associé à une lacune	NV	Orange
Cluster d'atomes d'azote de forme lenticulaire	Plaquette	Jaune
Paires d'atomes d'azote	Agrégat A	Inhibiteur de la fluorescence
Quatre atomes d'azote entourant une lacune	Agrégat B	Pas de fluorescence

Dans le cas des diamants, ce sont le plus souvent des atomes d'azote qui sont responsables de leur fluorescence, dont la couleur (bleue, jaune, orange ou verte) dépend du nombre d'atomes d'azote que le centre luminogène comporte et de l'association éventuelle de ces derniers à une ou deux lacunes (absence d'atome de carbone) (tableau II).

Le cas le plus fréquent est la fluorescence bleue dont l'intensité est variable selon les diamants (figure 3). Elle est due aux centres dénommés N3 impliquant trois atomes d'azote entourant une lacune. Cette fluorescence est souvent inhibée par des paires d'atomes d'azote (agrégats A) ou par d'autres groupes inhibiteurs. La couleur jaune atteste néanmoins de la présence d'azote. Il ne faut donc pas croire que l'absence de fluorescence est un gage de pureté. En outre, il est possible que deux diamants présentent des intensités de fluorescence semblables bien que leur pureté et leur nuance de couleur soient très différentes.

Par ailleurs, divers cas de phosphorescence de diamants ont été observés [5]. En particulier, la plupart des diamants de type Ilb – c'est-à-dire contenant des atomes de bore mais pas d'azote (voir tableau I) – présentent une phosphorescence



Figure 3 - Cinq diamants photographiés en lumière blanche (en haut) et sous une lampe UV (en bas) illustrant les cinq niveaux d'intensité de fluorescence. Adaptation d'un document du GIA (<https://4cs.gia.edu/en-us/blog/fact-checking-diamond-fluorescence-myths-dispelled>).

rouge-orangé (avec une bande d'émission vers 660 nm), mais cette émission est souvent plus ou moins masquée par une luminescence bleu-vert à 500 nm. À titre d'exemple, le célèbre diamant bleu baptisé *Hope* présente une phosphorescence rouge-orangé qui perdure une dizaine de secondes [5].

L'effet de la fluorescence bleue des diamants sur leur apparence visuelle

Aux yeux des joailliers, une fluorescence bleue est souvent considérée comme un défaut qui diminue la valeur d'un diamant. Est-ce justifié du point de vue de l'apparence visuelle ? C'est pour répondre à cette question que des études ont été menées en 1997 par le GIA [6] et en 2018 par HRD Antwerp [7], leader européen de la certification des diamants. Limitons-nous aux conclusions de la seconde étude, plus récente et plus complète. Divers diamants couvrant toute la gamme de D à J (voir la signification des lettres dans la figure 2) étaient présentés à des observateurs experts ou non, sous des éclairages ayant différents contenus en UV. Les auteurs de cette étude concluent à l'absence d'impact négatif de la fluorescence bleue sur la couleur des diamants observés. Au contraire, lorsqu'ils étaient examinés à la lumière du jour (plus riche en UV qu'un éclairage intérieur), une fluorescence bleue pouvait améliorer l'aspect de leur couleur : des diamants classés E à J obtenaient un classement de D et E si leur fluorescence bleue était forte ou très forte.

Toutefois, certains experts estiment qu'une fluorescence bleue très forte affecte souvent la clarté et la brillance d'un diamant : son apparence devient laiteuse, huileuse ou trouble, et il est de ce fait moins transparent.

En tout cas, personne ne contredit le fait qu'une fluorescence bleue conjuguée à la couleur jaune pâle d'un diamant fait apparaître ce dernier plus incolore et lumineux à la lumière du jour. La raison est identique à celle de l'effet des azurants optiques fluorescents qui sont destinés à rendre le linge et le papier plus blancs : le jaune et le bleu étant des couleurs complémentaires dans la synthèse additive des couleurs, la superposition de lumières colorées jaune et bleu sur la rétine donne une sensation de blanc [1].

Finalement, que la fluorescence améliore ou non l'aspect d'un diamant, peu importe. Ce qui compte avant tout pour une pierre précieuse, qu'elle soit fluorescente ou non, c'est sa beauté aux yeux de celles ou de ceux qui l'observent. Spéculations mises à part, l'achat d'une pierre précieuse est un coup de cœur.

Un diamant doit se contempler avec le cœur, et comme disait Blaise Pascal, « *Le cœur a ses raisons que la raison ne connaît point* ».

Cet article est inspiré d'un billet du blog de l'auteur, « Questions de couleurs », qui fait partie de la communauté de blogs de science proposée par le magazine Pour la Science (www.scilog.fr/questions-de-couleurs).

Notes et références

(1) Un diamant parfaitement pur est un cristal dans lequel chaque atome de carbone est lié à quatre autres formant un tétraèdre. La structure cristalline est du type cubique à faces centrées. Un tel cristal est incolore car il n'absorbe pas la lumière dans le domaine visible. En effet, la différence d'énergie entre la bande de valence et la bande de conduction est supérieure à l'énergie d'un photon dans le violet. L'existence de défauts (impuretés ou défaut physique du cristal) introduit des niveaux supplémentaires, en particulier dans la bande interdite. Si ces niveaux peuvent être atteints par absorption d'un photon dans le visible, le cristal sera coloré. Voir [1].

(2) Les couleurs des diamants sont dues à des défauts qui, paradoxalement, peuvent augmenter leur valeur. Le prix d'un diamant est d'autant plus élevé que le défaut, et donc la couleur, est rare. Les diamants bleus sont ainsi plus prisés que les jaunes, plus courants. À titre d'exemple, l'exceptionnel diamant bleu de 12,03 carats baptisé *Blue Moon* a été adjugé à 48,46 millions de dollars lors d'une vente aux enchères en 2015. Record battu en 2017 par le diamant rose *Pink Star* (59,6 carats) : 71,2 millions de dollars !

(3) Une telle distinction entre fluorescence et phosphorescence prévalait au XIX^e siècle. En réalité, dans les deux cas, l'émission dure plus longtemps que l'excitation, mais le déclin de la fluorescence est en général beaucoup plus rapide (quelques milliardièmes de seconde à quelques dizaines de milliardièmes de seconde) que celui de la phosphorescence (quelques dizaines de milliardièmes de seconde à plusieurs heures). Une distinction fondée uniquement sur la durée de l'émission n'est pas valable puisqu'il existe des espèces fluorescentes dont la durée de l'émission est comparable à celle de composés de phosphorescence brève. La véritable distinction entre fluorescence et phosphorescence a été présentée pour la première fois par Francis Perrin en 1929 : dans le cas de la phosphorescence, les espèces excitées passent par un état intermédiaire avant d'émettre de la lumière. Voir [1].

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

[2] GIA color scale, www.gia.edu/gia-about/4cs-color

[3] C.M. Breeding, J.E. Shigley, The "type" classification system of diamonds and its importance in gemology, *Gems & Gemology*, 2009, 45, p. 96-111, www.gia.edu/gems-gemology/summer-2009-type-classification-system-diamonds-breeding

[4] J.E. Shigley, C.M. Breeding, Optical defects in diamond: a quick reference chart, *Gems & Gemology*, 2013, 49, p. 107-111, www.gia.edu/gems-gemology/summer-2013-shigley-optical-defects-diamond

[5] S. Eaton-Magaña *et al.*, Using phosphorescence as a fingerprint for the Hope and other blue diamonds, *Geology*, 2008, 36, p. 83-86, www.semanticscholar.org/paper/Using-phosphorescence-as-a-fingerprint-for-the-Hope-Eaton-Magaña-Post/6bb41a63ee986bf4ec4713793e3ac73e12ea1fa9

[6] T.M. Moses *et al.*, A contribution to understanding the effect of blue fluorescence on the appearance of diamonds, *Gems and Gemology*, 1997, 33, p. 244-259, www.gia.edu/gems-gemology/winter-1997-fluorescence-diamonds-moses. Voir aussi le document publié par le GIA (Gemological Institute of America) : Is diamond fluorescence good or bad?, <https://4cs.gia.edu/en-us/blog/diamond-fluorescence-good-bad>

[7] HRD Antwerp study examines effect of fluorescence on color of a diamond, <https://southernjewelrynews.com/latest-news/other-news/hrd-antwerp-study-examines-effect-of-fluorescence-on-color-of-a-diamond>. Voir les détails dans l'article de M. Bouman *et al.*, The effect of blue fluorescence on the colour appearance of round-brilliant-cut diamonds, *Journal Gemmol.*, 2018, 36, p. 298-315, doi: 10.15506/JoG.2018.36.4.298.

Bernard VALEUR,

Professeur honoraire du Conservatoire national des arts et métiers.

*valeur.bernard@orange.fr

Retrouvez-nous en ligne !
lactualitechimique.org
Archives, actus, photothèque...

Que deviennent les jeunes diplômé-es scientifiques de la « Génération 2010 » après sept années de vie active ?

Constats et évolutions au regard de l'ensemble des sortant-es du système éducatif en 2010

Observer l'intégration dans le système d'emploi et les débuts de carrière des sortant-es du système de formation initiale constitue un enjeu primordial dans le pilotage des politiques publiques d'emploi et de formation. Catégorie de main d'œuvre singulière de par sa jeunesse, sa faible ancienneté sur le marché du travail, mais aussi par le renouvellement des qualifications dont elle est porteuse, chaque génération de sortant-es se trouve particulièrement exposée au contexte économique du moment comme aux transformations plus structurelles affectant le marché du travail. Les « enquêtes Génération » (voir encadré) du Céreq, le Centre d'études et de recherches sur les qualifications, ont largement contribué à mettre en évidence les différentes dimensions de cette intégration, mais aussi souligné la question du temps que celle-ci nécessite – variable selon les individus et les périodes. De ce point de vue, les sept années d'observation des jeunes sorti-es de formation en 2010 (« Génération 2010 ») nous permettent de caractériser les conditions d'accès au marché du travail des jeunes et, au sein de cette population, de spécifier la situation des jeunes diplômé-es de filières scientifiques. En l'occurrence, cette sous-population est définie comme les diplômé-es de niveau bac et plus⁽¹⁾ dans les spécialités (au sens de la nomenclature des spécialités de formation) des

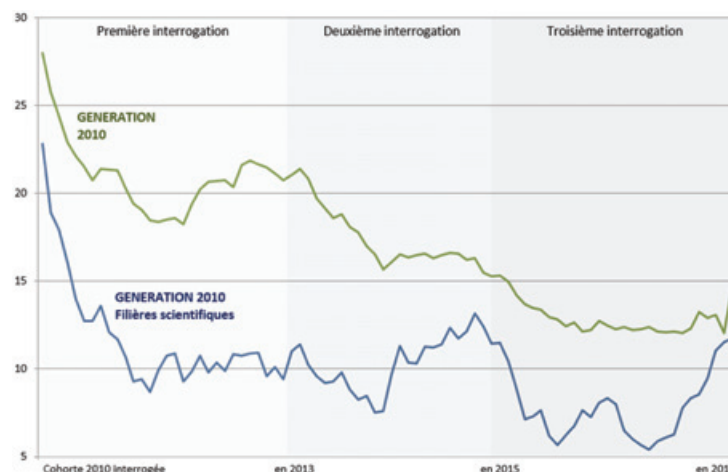


Figure 1 - Évolution du taux de chômage sur les sept premières années de vie active de la Génération 2010. Source : Céreq, enquête 2017 auprès de la Génération 2010. Champ : ensemble des jeunes (France métropolitaine).

sciences fondamentales, des transformations chimiques et de la plasturgie ; cela représente environ 30 000 jeunes parmi les 700 000 sortant-es de l'année 2010, soit moins de 5 %.

Les enquêtes Génération

À la fin des années 1990, le Céreq a mis en place un dispositif d'enquêtes original qui permet d'étudier l'accès à l'emploi des jeunes à l'issue de leur formation initiale. De manière régulière, une nouvelle enquête est réalisée auprès de jeunes qui ont en commun d'être sortis du système éducatif la même année, quel que soit le niveau ou le domaine de formation atteint, d'où la notion de « Génération ». L'enquête 2017 auprès de la « Génération 2010 » a été utilisée pour cette étude. Cette cohorte, interrogée après sept années de vie active, est composée de jeunes sortis de formation initiale l'année scolaire 2009-2010. Cette enquête labélisée de la statistique publique est représentative au niveau national. L'enquête permet de reconstituer les parcours des jeunes au cours de leurs sept premières années de vie active et d'analyser ces parcours au regard notamment du parcours scolaire et des diplômes obtenus. Grâce à un questionnaire détaillé et à un échantillon important (environ 8 900 jeunes enquêtés), elle permet notamment de prendre en compte des critères tels que le genre, l'origine sociale, l'origine nationale, le lieu de résidence ou le statut familial. Par ailleurs, la description systématique, mois par mois, des différentes situations qu'ont connues les débutants depuis leur sortie du système éducatif permet non seulement d'analyser les trajectoires d'entrée dans la vie active, mais aussi de distinguer, d'une Génération à l'autre, les aspects structurels et conjoncturels de l'insertion. Elle rend également compte, pour chaque emploi occupé, de leur « qualité » (niveau de rémunération, type de contrat, temps de travail...).

• www.cereq.fr

Une meilleure protection contre le chômage pour les diplômé-es en sciences

La Génération 2010 apparaît peu favorisée par le contexte économique qui a présidé à ses premières années dans la vie active. Confrontée dès 2012 à la crise des dettes souveraines, elle a dû faire face à une dégradation conjoncturelle durable, suivie d'une légère reprise qui n'a pas permis un rattrapage des niveaux d'avant la crise de 2008 et n'a pas redynamisé l'emploi. Ce contexte a pesé sur les possibilités et le rythme d'accès à l'emploi de ces jeunes, ralentissant leur intégration et les exposant davantage au chômage tout au long des sept premières années de vie active que leurs ainé-es des cohortes précédentes. La trace de la crise de 2012 est ainsi particulièrement nette dans la remontée brutale du niveau de chômage qu'elle induit à partir de juillet 2013, à un moment où le processus d'insertion de la cohorte dans son ensemble n'a pas encore atteint son terme (figure 1). La mauvaise conjoncture en début de vie active aura donc davantage eu pour conséquence de retarder le processus d'accès à l'emploi de la Génération 2010 que de le mettre durablement à mal. Si celle-ci n'apparaît pas subir les conséquences à moyen terme d'un « stigmate initial » lié à ses difficultés d'accès à l'emploi – et donc pas d'effet « cicatrices » [1] –, certaines conséquences sur les parcours de ces sept premières années sont à souligner. La première concerne la réduction du temps passé en emploi, et donc de l'expérience professionnelle accumulée : 61 mois en moyenne, équivalant à 73 % du temps d'observation.

Tableau I - Part des jeunes (en %) en emploi à durée indéterminée (EDI⁽²⁾) parmi les actifs-ves occupé-es de la Génération 2010. Source : Céreq, enquête 2017 auprès de la Génération 2010. Champ : ensemble des jeunes (France métropolitaine).

Interrogation	Jeunes sortant-es de chimie (%)		Ensemble de la Génération (%)	
	1 ^{ère}	3 ^e	1 ^{ère}	3 ^e
Ensemble	79	88	79	85
Bac à bac + 3	64	81	76	84
Bac + 4 à + 5 et écoles	92	95	86	90
Doctorat	71	88	81	92

La seconde concerne la part des jeunes dont la trajectoire est marquée par un certain éloignement de l'emploi : 18 % des jeunes de 2010 ont une trajectoire passée dominée soit par du chômage persistant ou récurrent (13 %), soit par des situations d'inactivité durable (5 %).

Dans ce contexte conjoncturel difficile pour les nouveaux arrivants sur le marché du travail, les diplômés des filières scientifiques semblent parmi les mieux lotis puisque leur taux de chômage demeure, tout au long de la période, inférieur à celui de l'ensemble de la population (figure 1). Les diplômes scientifiques de niveau Master semblent même particulièrement performants en matière de stabilisation dans l'emploi, puisqu'après trois années de vie active, plus de neuf diplômé-es sur dix occupent un emploi à durée indéterminée (EDI⁽²⁾) (tableau I).

Des parcours d'insertion comparables à ceux des autres diplômé-es

Au-delà de la conjoncture défavorable en début de vie active, la Génération 2010 a également dû composer avec des transformations plus structurelles du marché du travail. En premier lieu, elle est, davantage encore que ses aînées, exposée aux évolutions des pratiques de recrutements, caractérisées par des modalités d'embauches privilégiant toujours plus les différentes formes de contrats à durée limitée [2]. Or cette nouvelle « norme » de recrutement n'est pas sans effets sur les possibilités effectives de stabilisation à moyen terme des jeunes dans le système d'emploi ; elle peut constituer pour certain-es un tremplin vers une carrière, mais conduire

d'autres à se retrouver enfermés dans une trappe à précarité [3]. En second lieu, la valorisation de l'expérience acquise durant les sept premières années apparaît plus faible parmi les jeunes de la Génération 2010. Les évolutions professionnelles favorables, concernant les rémunérations perçues comme les positions professionnelles occupées, sont d'ampleur beaucoup plus modérées. Les parcours professionnels demeurent très contrastés selon le niveau de diplôme atteint en formation initiale. Ainsi, les chances de connaître une trajectoire de stabilisation en EDI sont neuf fois moins élevées pour un-e sortant-e sans diplôme que pour un-e diplômé-e de l'enseignement supérieur.

Sur cet aspect, les diplômé-es en sciences se distinguent peu des autres sortant-es, à l'exception des bac à bac + 3 qui sont beaucoup plus nombreux dans ces spécialités à reprendre des études. Les docteur-es en sciences ont légèrement plus de difficultés que les autres à se stabiliser rapidement, peut-être parce que dans ces disciplines, le passage par un postdoctorat est plus fréquent et nécessaire, selon J. Calmand [4], qui montre par ailleurs que ce sont eux qui, au sein de la population des docteur-es, accèdent le plus souvent aux emplois de la R & D du secteur privé (tableau II).

Des parcours plus heurtés pour les moins qualifié-es

L'analyse des trajectoires sur les sept années permet également de préciser ces aspects et de souligner en particulier la dégradation notoire des parcours des jeunes sans diplôme ou diplômé-es du secondaire, ainsi que la tendance croissante à la reprise d'études, notamment des sortant-es au niveau IV⁽³⁾. En effet, il s'avère que les sortant-es de niveau bac et en-deçà connaissent non seulement une forte érosion de leurs chances de connaître une trajectoire caractérisée par la stabilisation en EDI, mais également une plus forte probabilité de connaître une trajectoire marquée par le chômage ou l'inactivité plutôt que par un enchaînement durable d'emplois à durée déterminée (EDD).

De plus, la probabilité d'être employé-e ou ouvrier-ère non qualifié-e s'accroît pour celles et ceux qui sortent de l'école sans aucun diplôme. Pour cette population, non seulement l'accès à l'emploi, *a fortiori* en EDI, est devenu plus difficile, mais les emplois obtenus sont encore, plus que par le passé, non qualifiés. Les progressions en termes de catégorie socio-professionnelle se raréfient également.

Tableau II - Typologie de trajectoires à sept ans par niveaux de diplôme de la Génération 2010 (en %). Source : Céreq, enquête 2017 auprès de la Génération 2010. Champ : ensemble des jeunes (France métropolitaine).

	Jeunes sortant-es de chimie (%)				Ensemble de la Génération (%)			
	Bac à bac + 3	Bac + 4 à + 5 et écoles	Doctorat	Ensemble	Bac à bac + 3	Bac + 4 à + 5 et écoles	Doctorat	Ensemble
Stabilisation rapide en EDI	47	84	72	66	60	79	82	65
EDD durable	20	10	23	16	18	13	14	17
Chômage persistant ou récurrent	2	0	4	2	7	3	1	6
Longue(s) période(s) en formation ou reprise d'études	29	3	1	15	12	3	1	10
Inactivité durable	2	2	1	2	3	2	2	3
Ensemble	100	100	100	100	100	100	100	100

Tableau III - Évolution du salaire médian^a (en euros) sur les sept premières années de vie active de la Génération 2010. Source : Céreq, enquête 2017 auprès de la Génération 2010. Champ : jeunes ayant déclaré au moins un emploi au cours des sept années de vie active (France métropolitaine).

^aSalaire médian : salaire mensuel net en euros constants (base 2015), primes incluses, tous temps de travail confondus, tel que la moitié de la population considérée gagne moins et l'autre moitié gagne plus. ^bPremier salaire : salaire à l'embauche au premier emploi. ^cDernier salaire : salaire du dernier emploi occupé, qui peut être celui déclaré à la date de l'enquête à sept ans ou un emploi décrit au cours du parcours depuis la fin des études.

Emploi	Jeunes sortant-es de chimie		Variation (%)	Ensemble de la Génération		Variation (%)
	Premier ^b	Dernier ^c		Premier ^b	Dernier ^c	
Ensemble	1 600	2 020	21	1 340	1 670	20
Bac à bac + 3	1 150	1 630	29	1 270	1 560	19
Bac + 4 à + 5 et écoles	1 900	2 440	22	1 760	2 250	22
Doctorat	2 070	2 500	17	2 110	2 710	22

Ces constats traduisent une stigmatisation croissante des moins qualifié-es au sein d'une population de plus en plus diplômée. Mais dans le même temps, le marché du travail évolue et voit les conditions d'emploi offertes aux jeunes diplômé-es se détériorer également à leur façon. Si les diplômé-es scientifiques de niveau Master tirent leur épingle du jeu, avec un accès rapide à l'EDI plus fréquent que pour les autres diplômé-es de ce niveau, les sortant-es de bac à bac + 3 scientifiques se distinguent par une fréquence élevée des retours en formation, tandis que les docteur-es en sciences peinent davantage que les autres à se stabiliser en emploi.

Des diplômes qui « payent » moins pour les autres, mais une « prime » à l'emploi scientifique

À la différence des sortant-es de l'enseignement secondaire, les trajectoires d'accès à l'emploi des jeunes diplômé-es de l'enseignement supérieur ont été peu affectées par la conjoncture. La stabilisation en EDI reste la norme pour ces diplômé-es, pour les trois quarts d'entre eux. Cependant, pour ces jeunes, cette expérience est devenue moins rémunératrice sur le marché du travail. Les diplômé-es scientifiques tirent là encore leur épingle du jeu, avec des salaires légèrement plus élevés et des progressions non négligeables, même si l'on retrouve ici aussi l'exception des docteur-es en sciences (tableau III).

Cette modération de la progression salariale chez les diplômé-es du supérieur se conjugue à une baisse marquée des évolutions professionnelles ascendantes dans la hiérarchie socioprofessionnelle. Ceci conduit les jeunes diplômé-es de l'enseignement supérieur à moins souvent accéder à des postes de cadre après sept années sur le marché du travail : « toutes choses égales par ailleurs », ils et elles ont, dans leur dernier emploi observé, 1,8 fois moins de chances d'être classé-es cadre et 1,4 fois plus de chances d'être classé-es en profession intermédiaire que leurs ainé-es. Ainsi, les opportunités offertes par les entreprises ne sont pas à la mesure de l'augmentation du nombre de diplômé-es de l'enseignement supérieur long (niveaux Master et Doctorat), qui passe de 10 à 16 % entre les deux générations. Le marché du travail et les entreprises ne font donc pas écho à la hausse du niveau de qualification de leurs jeunes salarié-es ; la montée de l'offre de diplômé-es ayant été plus rapide que la demande d'emplois qualifiés, ou en tout cas, que la reconnaissance et la rétribution de leurs qualifications.

Les diplômes scientifiques résistent mieux à la crise

Contraints à vivre des débuts de vie active dans une conjoncture difficile, où le diplôme apparaît de plus en plus nécessaire mais de moins en moins valorisé, les jeunes de la Génération 2010 se voient, lorsqu'ils-elles sont sans diplôme, de plus en plus exclu-es de l'emploi et, jusqu'au niveau du baccalauréat, plus exposé-es au chômage et à la précarité. Dans le même temps, les jeunes diplômé-es de l'enseignement supérieur, de plus en plus nombreux-ses, voient baisser leurs chances d'accéder au statut de cadre et de bénéficier d'une rémunération que leur niveau d'étude semblait justifier pour les générations précédentes. Ces données recueillies à sept ans confirment celles observées deux ans auparavant par V. Mora [1] : « *Les parcours d'accès rapide aux emplois à durée indéterminée se sont réduits tandis que ceux de maintien en emploi sur des contrats à durée limitée [font] de la résistance.* » Dans ce contexte difficile pour les jeunes diplômé-es de l'enseignement supérieur, les sortant-es de filières scientifiques tirent là encore leur épingle du jeu puisqu'ils-elles accèdent dans un cas sur deux à des fonctions de cadre à moyen terme, ce qui n'est le cas que d'un jeune sur cinq en population générale. Si tendanciellement le diplôme paye moins, les qualifications en sciences semblent demeurer des valeurs plutôt sûres.

Notes et références

- [1] Les niveaux infra-bac dans les spécialités scientifiques ne sont pas assez nombreux pour avoir une significativité statistique et ont donc été éliminés de l'analyse.
- [2] L'emploi à durée indéterminée (EDI) regroupe les fonctionnaires, les emplois en CDI et les emplois des indépendants.
- [3] Le niveau IV représente le niveau du baccalauréat ; il est numéroté ainsi dans la nouvelle nomenclature (inversée par rapport à l'ancienne).
- [4] S. Jugnot, C. Minni, Quelques trimestres de mauvaise conjoncture au départ ne suffisent pas à dégrader durablement les conditions d'insertion des jeunes, in *20 ans d'insertion professionnelle des jeunes : entre permanences et évolutions*, T. Couppié, A. Dupray, D. Epiphane, V. Mora (dir.), Céreq Essentiels, 2018, n° 1, p 33-39.
- [5] K. Millin, CDD, CDI : comment évoluent les embauches et les ruptures depuis 25 ans ?, DARES Analyses, 2018, n° 026.
- [6] O. Bonnet, S. Georges-Kot, P. Pora, Les contrats à durée limitée : trappes à précarité ou tremplins pour une carrière ?, in *Emploi, chômage et revenus du travail*, Insee Références, 2019, p. 47-60.
- [7] J. Calmand, Les cinq premières années de vie active des docteurs diplômés en 2010. Résultats de l'enquête Génération 2010, interrogation 2015, Céreq Études, 2017, n° 9.

Zora MAZARI et Emmanuel SULZER*,
Chargés d'études au Centre d'études et de recherches sur les qualifications (Céreq).

*emmanuel.sulzer@cereq.fr

Les bispidines et les ions métalliques : un mariage qui dure

Résumé Cet article décrit comment, au cours de ces dernières années, la chimie des bispidines, combinée à la chimie de coordination et à la radiochimie, a ouvert la voie à un nouveau domaine d'application des bispidines : l'imagerie médicale. Deux exemples d'applications sont présentés : l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie à émission de positrons (TEP). Pour chacune de ces deux techniques, un ion métallique (Gd, Mn pour l'IRM ou un radioisotope pour la TEP) joue le rôle principal de « reporter » car c'est lui qui est à l'origine du signal. Cependant, ces ions ne peuvent être utilisés dans leur forme libre et doivent être « encagés » (complexés) par des molécules organiques afin de former des adduits résistant à la dissociation *in vivo*. Grâce à leur squelette rigide et préorganisé, les bispidines sont de bons candidats pour la complexation des métaux.

Mots-clés Bispidine, agents d'imagerie, IRM, TEP, isotopes métalliques, $^{nat/64}\text{Cu}$, ^{68}Ga , $^{nat/52}\text{Mn}$, sondes bimodales.

Abstract Bispidines and metal ions: a marriage made to last

This article describes how, in recent years, the chemistry of bispidines combined with coordination chemistry and radiochemistry has paved the way to a new field of application for bispidines: medical imaging. Examples of practical applications to magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) are presented. For each of these two techniques, a metal ion (Gd, Mn for MRI or a radioisotope for PET) plays the main role of "reporter" and induces the signal. However, such ions cannot be used in their free state and must be "encaged" (complexed) with organic molecules in order to form adducts resistant to *in vivo* dissociation. Thanks to their rigid and pre-organized skeleton, bispidines are good candidates for metal complexation.

Keywords Bispidine, imaging probes, MRI, PET, metallic isotopes, $^{nat/64}\text{Cu}$, ^{68}Ga , $^{nat/52}\text{Mn}$, bimodal probes.

La grande famille des bispidines est caractérisée par un squelette bicyclique issu de la fusion de deux pipéridines (figure 1). À l'issue de la synthèse, une fonction cétone est souvent présente en position 9 ; le terme bispidone est alors utilisé. Pour des applications biologiques, cette cétone est réduite en fonction alcool afin d'éviter l'ouverture du cycle et sa dégradation ; on obtient alors la forme bispidol.

Initialement explorée par Mannich dans les années 1930 [1] et étudiée pour leurs propriétés analgésiques et leur influence sur le rythme cardiaque, la chimie des bispidines a connu un renouveau dans les années 1990 suite à l'introduction de substituants en positions 2 et 4 et à l'investigation de leurs propriétés de coordination par les chercheurs Comba, Wadepohl, Pritzkow et Kerscher, à l'Université de Heidelberg en Allemagne [2]. Plus récemment, les bispidines, et plus particulièrement les bispidols, se sont illustrés par leurs propriétés uniques pour la complexation des métaux, notamment en vue d'applications pour l'imagerie médicale.

L'intérêt du squelette bispidol réside dans plusieurs aspects :
- une diversité structurale facilement accessible en modulant les substituants introduits sur le squelette (substituants R^1 à R^4 , figure 1) ;

- une facilité à encager divers métaux du fait d'une bonne pré-organisation ;

- une très forte stabilité en milieu biologique des complexes formés, apportée par la rigidité du squelette.

Quelques exemples très récents sont présentés ici afin de faire découvrir aux lecteurs le potentiel émergent de cette famille de molécules.

Un squelette façonné à volonté

Un avantage non négligeable des bispidines est que ces structures sont accessibles en seulement deux étapes à partir de précurseurs simples et peu coûteux. La synthèse de ces ligands s'effectue selon une succession de deux doubles réactions de Mannich (figure 2).

Les rendements obtenus lors de cette synthèse sont largement dépendants des substituants R^1 , R^2 et R^3 et sont en général limités par l'étape de formation du deuxième cycle pour laquelle des rendements allant de 5 à 91 % ont été observés. La difficulté vient du contrôle de la stéréochimie. En effet, dès la première cyclisation, l'intermédiaire pipéridinone (ou pipéridone) peut être obtenu sous la forme de deux isomères de conformation (*cis* ou *trans*, figure 3) selon que les substituants Ar en positions 2 et 4 soient introduits en position axiale ou équatoriale. De plus, pour chacun de ces composés, un équilibre céto-énolique est également possible, conduisant à un possible mélange des quatre isomères suivants en solution : *cis*-énol, *cis*-cétone, *trans*-cétone et *trans*-énol (figure 3), la proportion relative de chacune de ces espèces dépendant des conditions expérimentales (solvant, température...) et de la nature des substituants Ar et R^1 .

Le bicycle est ensuite formé lors d'une deuxième étape pour former une molécule de type bispidone qui peut adopter l'une des trois conformations suivantes : chaise-chaise, bateau-chaise ou chaise-bateau. La forme bateau-bateau n'est pas

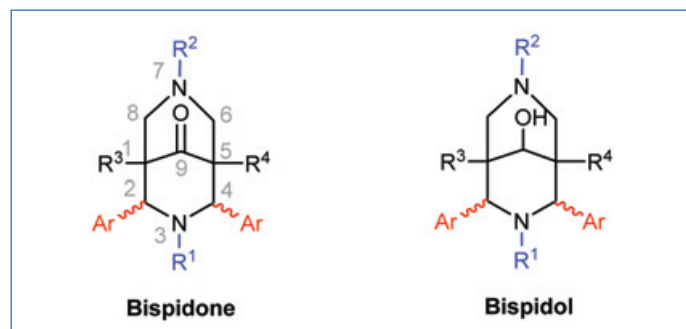


Figure 1 - Squelettes bispidone (avec numérotation selon l'IUPAC) et bispidol.

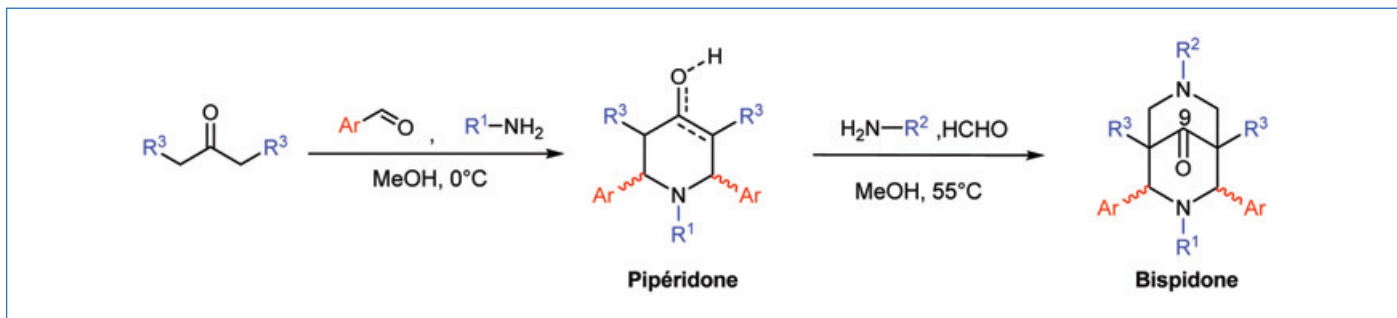


Figure 2 - Schéma de synthèse général du squelette bispidone impliquant l'intermédiaire pipéridone (appelé aussi pipéridinone) (adapté de [3]).

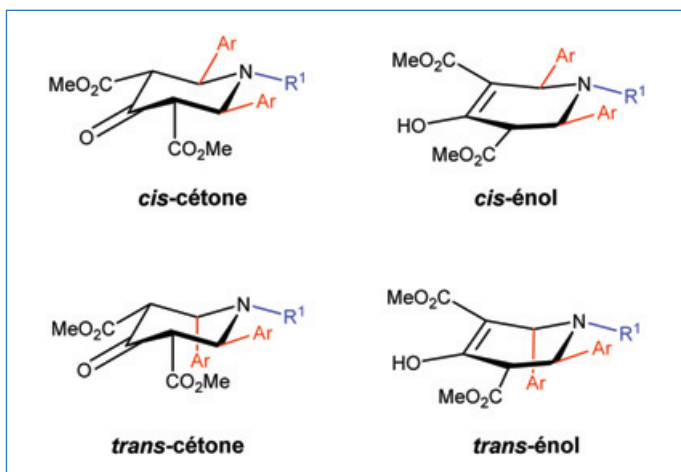


Figure 3 - Quatre isomères de l'intermédiaire pipéridone (adapté de [3]).

stable et n'est en général pas observée. À titre d'illustration, quelques structures de 2,4-diaryl bispidones sont représentées en figure 4.

Lorsqu'un groupement peu encombrant, de type proton ou méthyle, est introduit en position R^1 , les bispidones sont isolées dans la forme chaise-chaise pour laquelle les substituents aromatiques occupent la position équatoriale (figure 4a) [4]. Cette conformation est favorable à la complexation d'ions métalliques. À l'inverse, l'introduction d'un groupement encombrant en position R^1 favorise le basculement du cycle en position bateau afin d'obtenir une forme thermodynamiquement plus stable (figure 4b) [5]. De même, la conformation bateau est également observée lorsqu'il s'agit de minimiser la répulsion des deux doublets non liants des amines cycliques [6]. Enfin, l'introduction de gêne stérique au niveau de N3 [7] ou de groupements accepteurs de liaison hydrogène [8] peut également engendrer une configuration *trans* des substituents associée au basculement du cycle cyclohexanone en conformation bateau (figure 4d).

Les travaux développés actuellement au laboratoire se limitent à l'introduction d'un groupement pyridyl en positions 2 et 4. Pour les raisons mentionnées plus haut et dans le but de favoriser la complexation des cations métalliques, un substituant méthyle a tout d'abord été introduit en position R^1 . Néanmoins, il est tout à fait possible d'envisager l'introduction d'autres hétérocycles par la même voie de synthèse. Les bispidines non substituées en positions 2 et 4 sont quant à elles généralement obtenues par des synthèses plus complexes, la voie la plus simple faisant intervenir l'intermédiaire bis-benzylbispidine, obtenu en quatre étapes par la méthode récemment décrite par l'équipe de Gogoll [9].

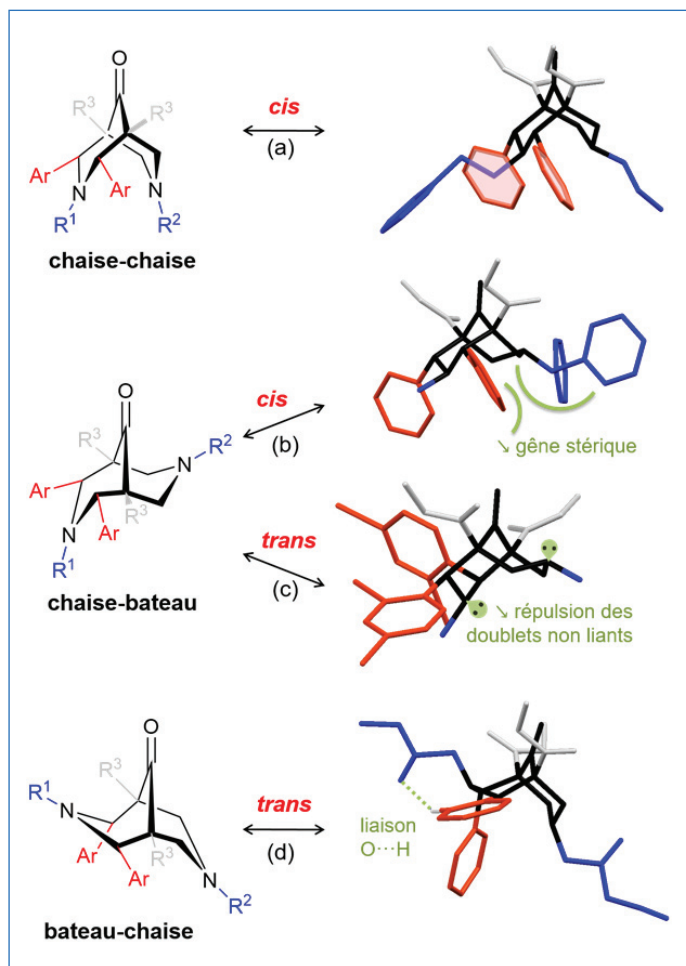


Figure 4 - Les différents isomères observés dans le cas de bispidones substituées en positions 2 et 4 à partir de structures cristallographiques (obtenues par diffraction des rayons X sur monocristaux) : a) *cis*-chaise-chaise (avec comme exemple $Ar = \text{phényle}$, $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$) ; b) *cis*-chaise-bateau (avec comme exemple $Ar = \text{phényle}$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = 1,1\text{-bis}(2\text{-pyridyl})\text{éthane}$, $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$) ; c) *trans*-chaise-bateau (avec comme exemple $Ar = 3,5\text{-diméthylpyridine}$, $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$) ; d) *trans*-bateau-chaise (avec comme exemple $Ar = \text{pyridine}$, $R^1 = R^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$) (adapté de [3]).

Dans notre cas, les bispidines cibles (figure 5) sont finalement obtenues à partir des bispidones correspondantes à la suite d'étapes de réduction de la cétone centrale puis de saponification des esters latéraux. Depuis les premiers travaux sur la bispidine L_1 , un travail d'optimisation de la sélectivité de la réduction a permis de contrôler la régiosélectivité (cétone *versus* ester) de la réaction ainsi que sa stéréosélectivité faciale, le groupement OH pointant systématiquement vers l'azote N3.

Dans un deuxième temps, une nouvelle voie de synthèse a été mise au point afin d'obtenir une plateforme versatile

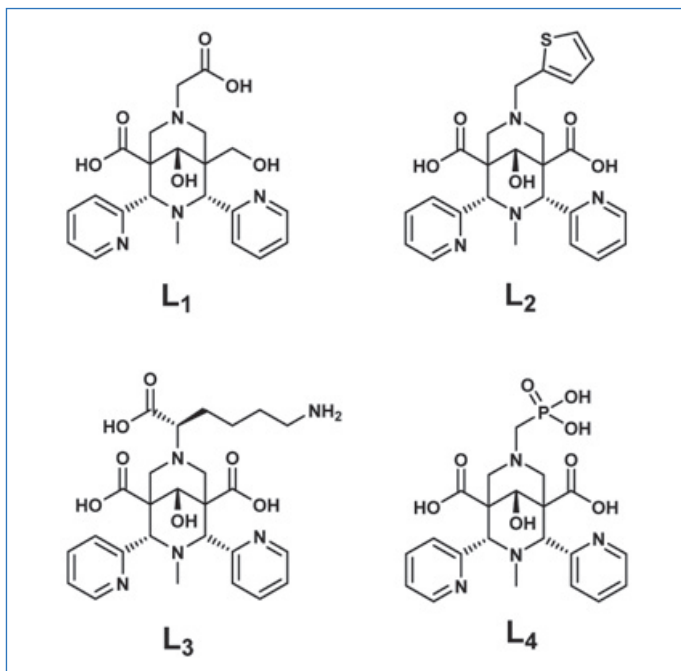


Figure 5 - Exemples de bispidols synthétisés dans l'équipe SynPA (IPHC, Strasbourg).

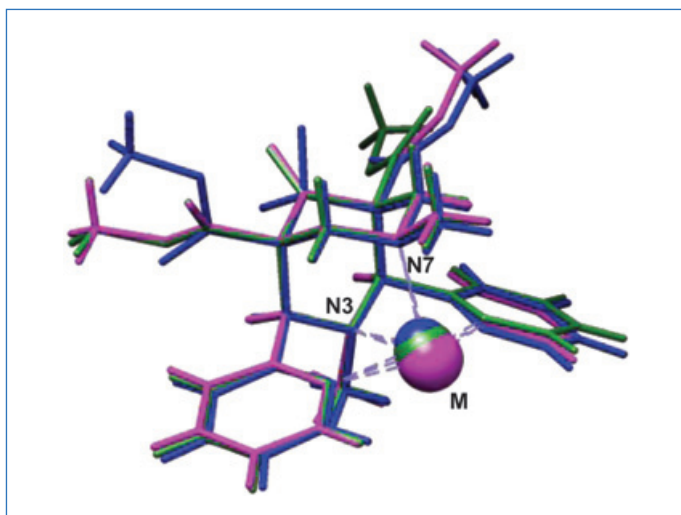


Figure 6 - Superposition des structures cristallographiques de complexes de Co(II) (en bleu), Mn(II) (en rose) et de Fe(II) (en vert) avec le ligand HZ2 ($R^1 = R^2 = \text{CH}_3$) montrant la similitude de leurs structures (adapté de [3]).

en conformation chaise-chaise permettant d'introduire tous types de groupements aux positions R^1 , R^2 et R^3 par des réactions classiques de substitution nucléophile. Ces travaux, dont les derniers résultats par notre équipe ne sont pas encore publiés, font échos à ceux de l'équipe de Hasserodt [10].

Une molécule cage

Un des grands principes de la chimie de coordination consiste à moduler la structure et la géométrie d'un ligand pour correspondre au polyèdre de coordination du métal visé et à son nombre de coordination. La particularité des bispidines réside dans la rigidité du squelette qui impose une distance $d(\text{N}3, \text{N}7)$ pratiquement constante. À titre d'exemple, la comparaison des structures des complexes de Co(II), Mn(II) et Fe(II) avec le ligand HZ2 ($R^1 = R^2 = \text{CH}_3$) met en évidence la grande rigidité du squelette (figure 6). Néanmoins, malgré cette forte rigidité, des géométries de coordination très variées (*cis*-octaédrique,

pyramide à base carrée, pentagonale ou même heptacoordinées) peuvent être obtenues en fonction du métal et du nombre de coordination.

De plus, les propriétés physico-chimiques de ces complexes, et notamment celles qui régissent leur stabilité *in vivo*, peuvent être ajustées finement en fonction des substituants introduits aux positions Ar, R^1 et R^2 .

Nos études ont montré que les ligands pentadentates L_1 , L_3 et L_4 étaient de très bons ligands du Cu(II) [11-12]. À titre d'exemple, le ligand L_4 permet de complexer le Cu(II) à de très faibles concentrations (nM), en l'absence d'excès de ligand, à température ambiante et dans une large gamme de pH (pH = 2 à pH = 12) (figure 7a). Des études de voltampérométrie cyclique (figure 7b) ont montré que le complexe de Cu(II) était extrêmement stable à la réduction : le potentiel d'oxydo-réduction du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}L_4]$ est inférieur à celui du milieu biologique, ce qui suggère l'absence de réduction dans des conditions physiologiques. De plus, le processus $\text{Cu}^{\text{II}}L_4 + e^- \rightleftharpoons \text{Cu}^{\text{I}}L_4$ est réversible, indiquant également une bonne stabilité de l'espèce réduite $[\text{Cu}^{\text{I}}L_4]$ (figure 7b).

Enfin, il s'est révélé que le complexe $[\text{Cu}L_4]$ était extrêmement stable en milieu très acide (plusieurs mois, 5M HClO_4) [11], mettant en lumière la faible propension du complexe à se dissocier. On parle alors d'une excellente inertie cinétique. Ces données sont de bons indicateurs du potentiel de ce ligand pour des applications en médecine ou en biologie, nous encourageant à poursuivre dans cette voie.

Un potentiel et des applications inédites en imagerie

Les propriétés de coordination des bispidines, et en particulier leur inertie cinétique exceptionnelle, sont particulièrement adaptées au cahier des charges imposé pour la mise au point de sondes moléculaires pour l'imagerie nucléaire. Nous étudions plus particulièrement l'application des complexes de bispidines pour la tomographie à émission de positrons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

La tomographie par émission de positrons (TEP)

La TEP est une technique d'imagerie nucléaire permettant des études fonctionnelles et métaboliques grâce à l'utilisation d'un traceur radioactif, émetteur de particules β^+ (positrons). Le signal, deux rayons γ de même direction mais de sens opposés, résulte de l'annihilation entre un positron et un électron (figure 8). Les principaux avantages de cette technique sont sa grande pénétration, sa très forte sensibilité et sa bonne résolution. Un autre avantage est que l'énergie des photons émis est identique (511 keV) quel que soit l'isotope émetteur de positron utilisé, ce qui permet l'utilisation d'un scanner TEP unique pour différents radioisotopes. La TEP est une technique moderne et n'a été introduite dans le milieu clinique qu'en 1976. Au début des années 2000, son couplage avec la tomodensitométrie, une technique radiographique, a été un véritable tremplin à son développement [13].

Le radioisotope le plus utilisé actuellement est le ^{18}F (^{18}F -fluorodéoxyglucose, ^{18}F -FDG), mais celui-ci présente un temps de demi-vie court ($t_{1/2} = 1,8 \text{ h}$), ce qui restreint son utilisation à l'étude de processus biologiques rapides. Face à la généralisation du ciblage moléculaire et immunologique par des vecteurs biologiques ayant des pharmacocinétiques longues, il devient indispensable de se tourner vers de nouveaux complexes stables comportant des radiométaux

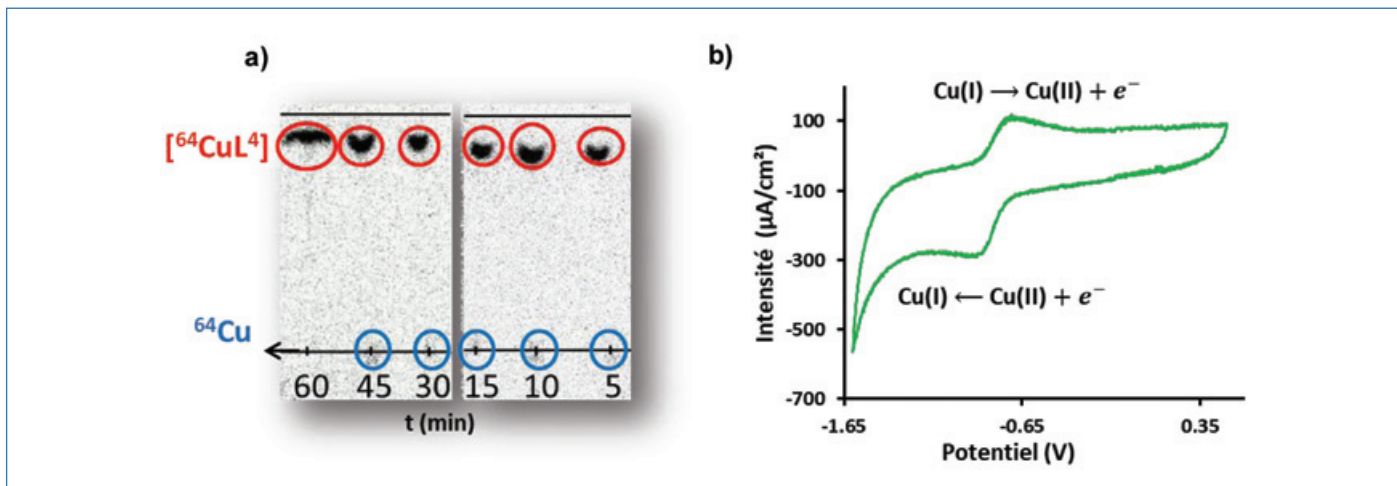


Figure 7 - a) En différenciant le Cu(II) libre (bleu) du complexe (rouge), la technique de radiochromatographie sur couche mince (silice, éluant $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1/2/1) permet de suivre la réaction de radiomarquage du ligand L_4 avec le ^{64}Cu dans différentes conditions (température, pH, ratio $[\text{L}_4]/[\text{Cu}]$) à de très faibles concentrations (ici $[\text{Cu}^{II}] = 4 \text{ nM}$). b) La voltampérométrie cyclique consiste à appliquer une différence de potentiel (E) dans une solution et à mesurer les variations d'intensité du courant (i) de cette solution, qui dépendent des espèces présentes. Ici, on en déduit le potentiel d'oxydoréduction du couple Cu(II)/Cu(I).

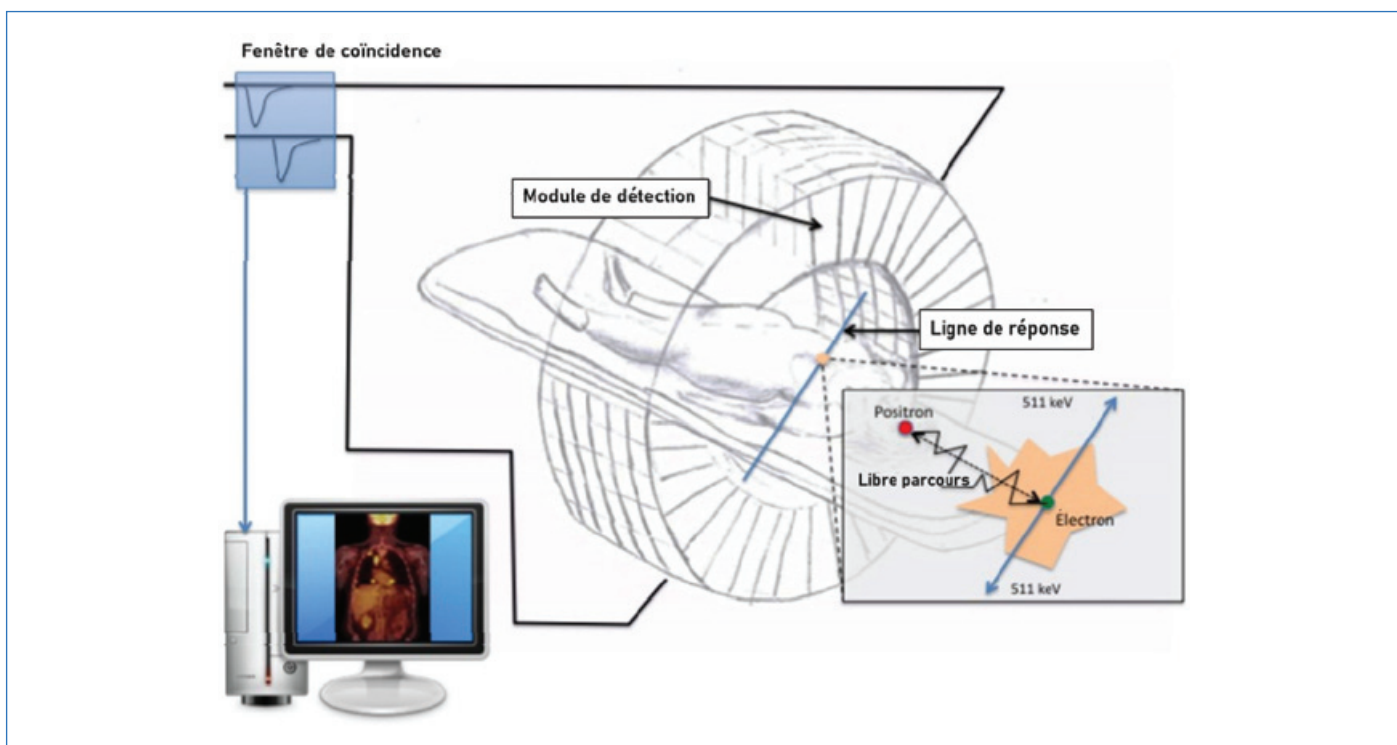


Figure 8 - Schéma de principe de la tomographie à émission de positrons (TEP) montrant l'émission de deux photons gamma lors de l'annihilation d'un positron avec un électron et leur détection par les scintillateurs du module de détection. La reconstruction de l'image est obtenue par le calcul du lieu des événements coïncidents (adapté de [14]).

avec des temps de demi-vie adaptés. Dans ce cadre, nous nous sommes particulièrement intéressés au ^{64}Cu , au ^{68}Ga et au ^{52}Mn . Le ^{64}Cu (β^+ , 17,8 %, 653 keV, $t_{1/2} = 12,9 \text{ h}$) possède un temps de demi-vie intermédiaire qui est en adéquation avec le temps de circulation des biomolécules ayant un poids moléculaire moyen (entre 20 et 150 kDa) telles que les peptides et les fragments d'anticorps.

Le ^{68}Ga a une durée de demi-vie comparable à celle du ^{18}F (β^+ , $t_{1/2} = 1,0 \text{ h}$). Cependant, il peut être produit à partir d'un générateur ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$), ce qui est très pratique en l'absence de cyclotron à proximité. C'est donc de ce point de vue une très bonne alternative au ^{18}F .

Le ^{52}Mn est un agent double car il a la particularité d'être détecté à la fois en TEP (dans le cas du ^{52}Mn radioactif) et en

IRM (en utilisant l'isotope naturel ^{55}Mn) ; c'est même l'unique métal permettant cette dualité de détection. Sa demi-vie très longue (β^+ , $t_{1/2} = 5,6 \text{ j}$) est adaptée à l'imagerie de processus biologiques lents. Malgré ces nombreux avantages, le ^{52}Mn est un radionucléide émergent et son utilisation reste limitée par sa faible disponibilité, pour des questions de radioprotection et par le manque de ligands adéquats.

Quel que soit le radioisotope métallique considéré, il est utilisé sous la forme d'un complexe de coordination. Le ligand doit alors répondre aux trois critères suivants :

- permettre la complexation rapide du radionucléide dans des conditions très compétitives (solutions aqueuses diluées de l'ordre du pM au nM, pH physiologique et température ambiante) ;

- former des complexes stables *in vivo* ;
- avoir une fonction chimique réactive pour le couplage avec des vecteurs assurant le ciblage biologique.

Les deux premiers critères peuvent sembler contradictoires et l'inertie cinétique est un critère déterminant. Plusieurs ligands macrocycliques rigides sont connus pour former des complexes très stables d'un point de vue thermodynamique et cinétique au dépend d'une formation lente et impossible à température ambiante, ce qui peut être prohibitif pour l'utilisation de vecteurs de ciblage thermosensibles tels que les anticorps. En revanche, les ligands linéaires ou podants présentent généralement une complexation rapide à température ambiante mais souffrent de faibles stabilités cinétiques. Seule une poignée de complexes peut répondre simultanément aux deux critères, les dérivés de bispidine en faisant partie [3-4].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est basée sur l'observation de la résonance magnétique nucléaire (RMN) des protons dans l'organisme suite à leur excitation par une séquence de pulses radiofréquences. Au contraire de la TEP, c'est une technique ancienne qui date des années 1970, les premières images chez l'homme ayant été effectuées en 1979. Les agents de contraste sont des molécules ou des nanoparticules qui permettent d'accentuer le contraste en accélérant la vitesse de relaxation des spins nucléaires des molécules d'eau environnantes. En France, les agents de contraste commerciaux sont des complexes de gadolinium. Pour être efficaces, ces complexes doivent avoir au moins une molécule d'eau liée au centre métallique afin de permettre le transfert de l'effet de relaxation paramagnétique aux protons des molécules environnantes.

De manière similaire aux radiotraceurs, la stabilité des complexes est primordiale. La dose injectée étant largement supérieure (on injecte classiquement 4 grammes d'agent de contraste à un patient), la toxicité est une question cruciale. Cette toxicité est principalement engendrée par la libération d'ions Gd(III) toxiques et est d'autant plus critique chez les patients insuffisants rénaux pour qui une pathologie de plus en plus fréquente, la fibrose systémique néphrogénique, provoque une rigidification des tissus (peau, poumons, cœur) et peut être fatale. Il est donc important de proposer des alternatives à ces complexes. Les complexes de manganèse sont une bonne alternative car ils permettent d'atteindre des efficacités similaires en termes de contraste et ont la particularité d'être plus biocompatibles. Cependant, leur utilisation reste limitée par le manque de ligands permettant de former des complexes très stables tout en incorporant une ou plusieurs molécules d'eau. Ici encore, la plateforme bispidine semble avoir un rôle à jouer.

Complexation du ^{64}Cu

Les études sur le complexe $[\text{CuL}_4]$ ont initié des travaux de recherche en faveur de l'application de ce type de complexe pour l'imagerie TEP. En particulier, la grande inertie cinétique du complexe s'est confirmée en milieu sérique humain, ce qui a permis d'effectuer des images *in vivo* par μ -TEP chez la souris, mettant en évidence une bonne élimination par les fonctions rénales et urinaires ainsi qu'une faible accumulation dans le foie (résultats non publiés). Ces propriétés ainsi que leur capacité à former un complexe radioactif à température ambiante font des bispidines de bons candidats pour le marquage de biomolécules thermosensibles comme les anticorps.

Complexation du ^{68}Ga

La chimie de complexation du Ga(III) est dominée par la formation d'hydroxocomplexes $[\text{Ga}(\text{OH})_3]$ à pH physiologique ; il est donc difficile de trouver des ligands efficaces dans une large gamme de pH. Autre point critique, les complexes de Ga(III) sont sujets à des réactions de transchélation (par la transferrine en particulier) et de transmétallation (vis-à-vis du Cu(II), du Zn(II) et du Fe(III)), et il est donc de ce point de vue important de former des complexes cinétiquement inertes. Le ligand L_3 a permis d'obtenir de bons rendements de radiomarquage (94 %, $[\text{L}_3] = 200 \mu\text{M}$, pH = 4, 95 °C) et qui devraient pouvoir être améliorés en ajustant les propriétés de coordination du ligand [15]. En effet, un mode de coordination hexadentate devrait permettre d'augmenter la stabilité thermodynamique des complexes ainsi que leur sélectivité. Néanmoins, le complexe $[\text{GaL}_3]$ s'est révélé stable en milieu sérique (sérum de veau foetal), ce qui a permis son utilisation comme agent d'imagerie TEP.

Aussi, le groupement (L)-lysine du ligand L_3 permet d'accéder, par synthèse peptidique, à des chélates bifonctionnels [12]. Par exemple, l'amine libre peut former un lien peptidique avec des acides activés, de type ester-NHS, pour former les bioconjugués correspondants (figure 9).

En particulier, cette stratégie a été mise à profit pour coupler le ligand L_3 à une porphyrine afin d'obtenir un agent dual pour le diagnostic (par TEP) et la thérapie (par thérapie photodynamique, TPD) (figure 10). On parle alors d'agents « théranostiques ». Sous irradiation lumineuse avec un laser, la porphyrine permet la formation d'oxygène singulet qui va entraîner la mort cellulaire. En couplant la thérapie avec une technique d'imagerie, il est possible de mesurer la distribution de l'agent thérapeutique en temps réel et d'ajuster le stimulus ; ainsi l'efficacité thérapeutique est davantage restreinte aux tissus malades et les effets secondaires sont moindres.

La cytotoxicité du conjugué L_5 et du complexe marqué $^{68}\text{GaL}_5$ a été évaluée sur des cellules d'adénocarcinome humain (HT-29), sous irradiation de lumière visible (400-700 nm, 20 J cm⁻²) et en absence de lumière. Alors qu'une très faible cytotoxicité est observée dans le noir, une phototoxicité élevée a été mesurée sous irradiation (> 90 % des cellules, $^{68}\text{GaL}_5 = 50 \mu\text{M}$), similaire à celle de l'agent commercial porphyrinique Photofrin®. Ces résultats démontrent que le duo bispidine/porphyrine permet d'accéder à des sondes théranostiques TEP/TPD stables et efficaces. Ces travaux se distinguent des travaux antérieurs basés sur des complexes de ^{68}Ga et des porphyrines dans le sens où les systèmes précédents n'avaient permis d'obtenir ni un radiomarquage efficace du complexe en présence de la porphyrine, ni des complexes suffisamment stables [16-17].

Complexation du $^{55/52}\text{Mn}$

Le Mn(II) est l'unique métal permettant à la fois l'IRM (^{55}Mn) et la TEP (^{52}Mn). L'isotope ^{52}Mn a été produit pour la première fois en France, au cyclotron d'Orléans, il y a moins d'un an [18]. C'est toutefois un défi pour les chimistes de coordination de synthétiser des ligands qui permettent de former des complexes de Mn(II) stables tout en incorporant une molécule d'eau dans leur sphère de coordination, car les complexes de Mn(II) sont extrêmement labiles en milieu aqueux.

Avec ses cinq atomes donneurs et son squelette rigide et préorganisé, le ligand L_3 apparaissait comme un candidat potentiel. Effectivement, la formation du complexe $[\text{MnL}_3]$ a été confirmée par potentiométrie et la présence d'une

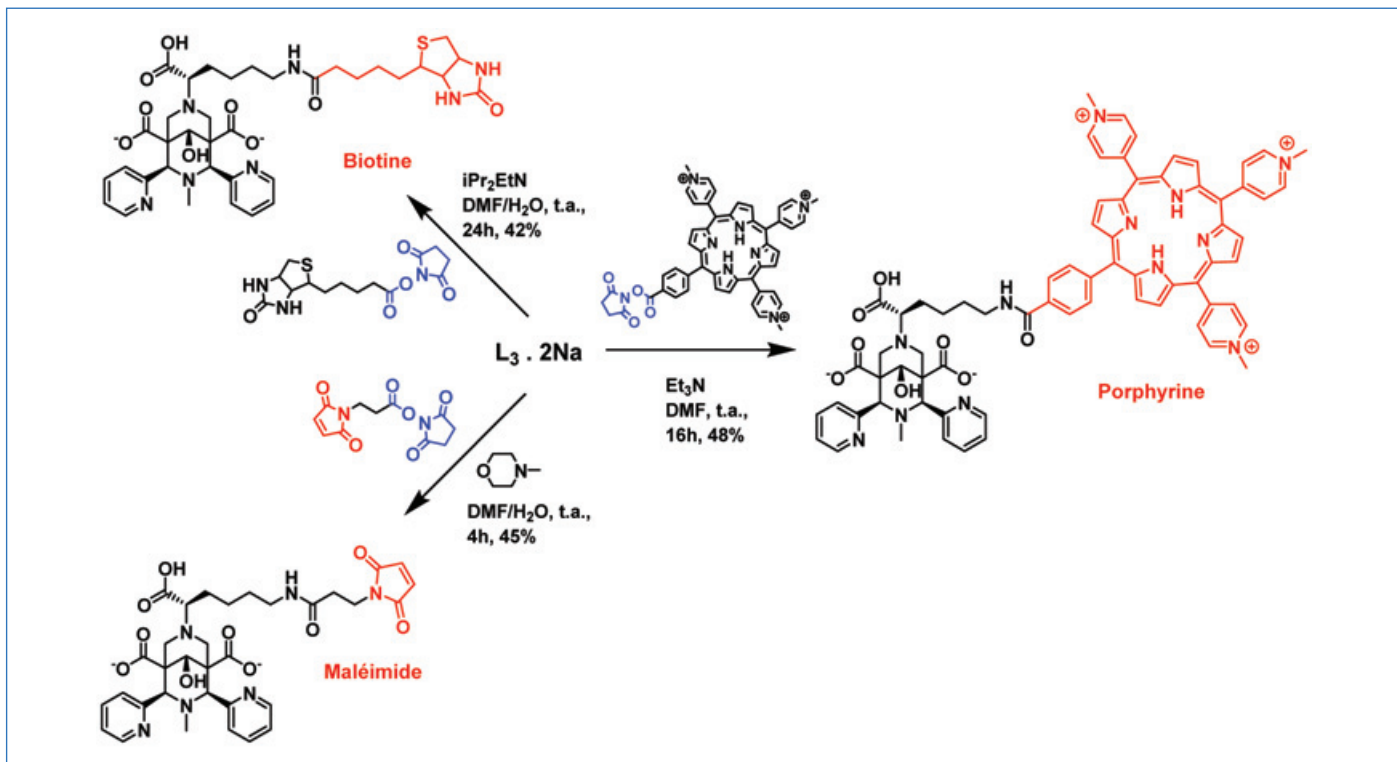


Figure 9 - Le ligand L_3 permet d'accéder à une librairie d'adduits par le couplage d'esters activés de type NHS (en bleu) : la biotine est utilisée pour son interaction forte avec la streptavidine ; la fonction maléimide permet un couplage sélectif avec les fonctions thiols de peptides/anticorps ; les porphyrines sont utilisées pour la thérapie photodynamique (t.a. : température ambiante).

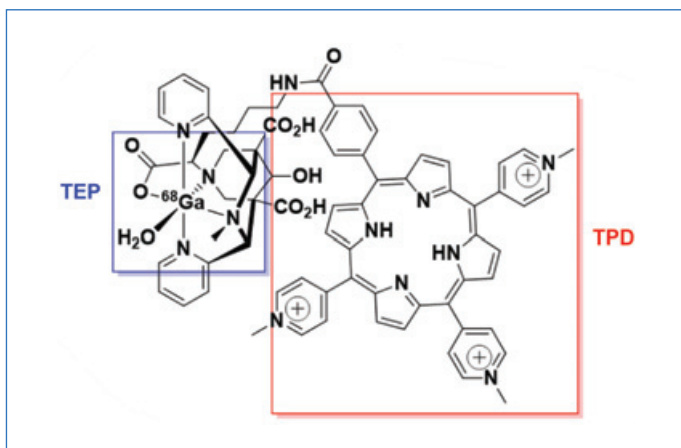


Figure 10 - Schéma de l'agent théranostique TEP/PDT $^{68}\text{GaL}_5$ (d'après [15]).

molécule d'eau a été vérifiée par des études de RMN ^{17}O . Si la stabilité thermodynamique du complexe reste modeste, il a été démontré qu'une fois formé, le complexe est très peu enclin à se dissocier. Une forte inertie cinétique a été mesurée en présence de compétiteurs variés (HCl 0,01-1,0 M, 10-50 équivalents de Zn(II)), et une fois encore, c'est là le facteur déterminant pour une application en imagerie. L'efficacité du complexe $[\text{MnL}_3(\text{H}_2\text{O})]$ en termes de contraste IRM a été déterminée par la mesure de la relaxivité. La relaxivité est définie comme étant la contribution à l'augmentation de la vitesse de relaxation des protons de l'eau apportée par une millimole d'ion paramagnétique par litre. Elle est mesurée à l'aide d'un relaxomètre et dépend du champ magnétique appliqué et de la température. Typiquement, la relaxivité du $[\text{GdDOTA}(\text{H}_2\text{O})]$ (commercialisé sous Dotarem[®] et largement utilisé en clinique) est de $4,2 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ (20 MHz, pH = 7,34, 25°C). Dans les mêmes conditions, une relaxivité très

similaire ($4,28 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) a été déterminée pour le complexe $[\text{MnL}_3(\text{H}_2\text{O})]$. Cette valeur laisse présager une efficacité similaire au Dotarem[®], d'autant que la relaxivité est conservée en milieu biologique. Ceci est très important et ce n'est pas toujours le cas car les protéines du sérum comme l'albumine, et certains anions comme le citrate, le carbonate ou les ions phosphate sont présents à des concentrations suffisantes dans le sang pour induire leur coordination à l'ion paramagnétique (Gd ou Mn) et chasser les molécules d'eau de sphère interne.

Le complexe $[\text{MnL}_3(\text{H}_2\text{O})]$ a donc été injecté à des souris saines à des fins d'imagerie par IRM (figure 11). Les images ont montré que le contraste était maximal 4 minutes après l'injection. Ensuite, le complexe est rapidement éliminé par les reins et son accumulation dans le foie, les muscles et les os est limitée. Ces données ont été confirmées par quantification *ex vivo* de coupes tissulaires, en mesurant la quantité de manganèse par ICP (plasma par couplage inductif), de souris ayant reçu ou non une dose d'agent de contraste. Ces résultats sont très prometteurs et laissent présager une faible toxicité. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés aux propriétés de chélation du bispidol L_3 avec l'isotope radioactif ^{52}Mn . Les conditions de réaction ont été optimisées pour atteindre un radiomarquage quasi quantitatif (98 %, pH = 7, 70 °C, 1 h). La forte inertie cinétique du complexe a été confirmée *in vitro* en mesurant la stabilité du complexe dans différents milieux (eau, tampon phosphate, saumure, protéine sérique) sur une période de 24 h. Ces résultats très encourageants sont à confirmer avec de l'imagerie *in vivo* par μ -TEP.

Vers de nouveaux agents d'imagerie moléculaire

Le squelette bispidol, rigide et préorganisé, offre une grande versatilité pour la chélation de métaux. En particulier dans le

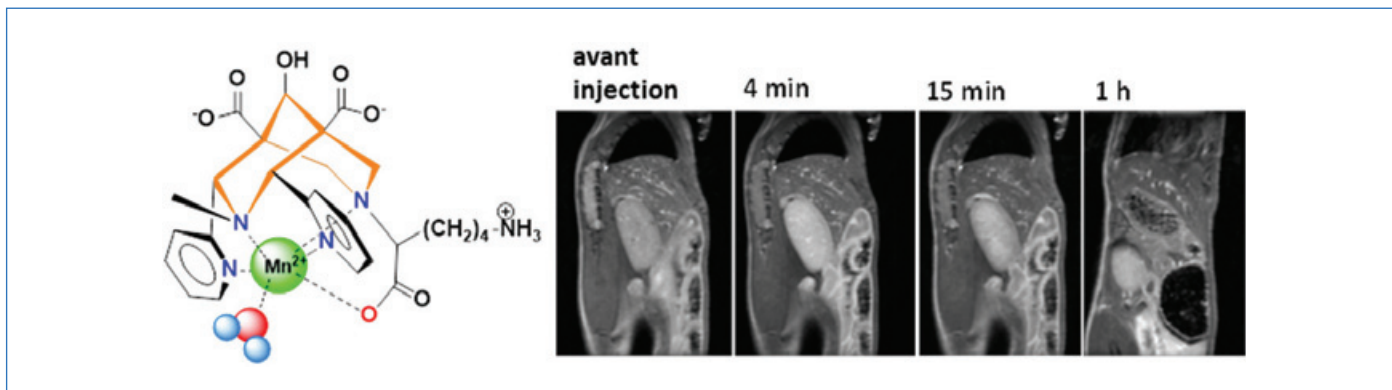


Figure 11 - Complexe $[\text{MnL}_3(\text{H}_2\text{O})]$ et coupes sagittales de souris obtenues par IRM à différents temps après injection intraveineuse de complexe ($0,06 \text{ mmol kg}^{-1}$) (d'après [18]).

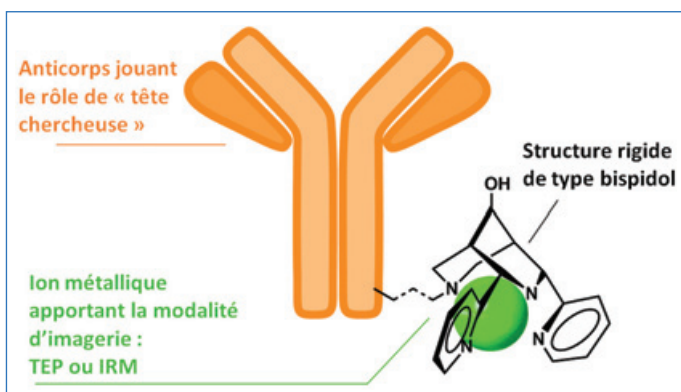


Figure 12 - Représentation schématique d'une sonde d'imagerie moléculaire associant un agent d'imagerie de type bispidine et une « tête chercheuse » (ici un anticorps) pour le ciblage biologique.

cas du Cu(II) et du Mn(II), les complexes formés se démarquent par leur très bonne inertie cinétique, ce qui permet d'envisager leur application en imagerie sans risque de toxicité. Ainsi, l'utilisation des bispidines a permis l'accès à des complexes de ^{52}Mn radioactifs, une première en France, avec une stabilité inégalée. Avec l'aide de nos collaborateurs, les prochaines études seront orientées vers l'acquisition d'images par $\mu\text{-TEP}$ au ^{52}Mn et leur application à des pathologies spécifiques, en créant des sondes d'imagerie moléculaires.

Ces sondes moléculaires ont la particularité de reconnaître spécifiquement un motif biologique caractéristique de la pathologie ciblée. Dans le cas de l'IRM, elles peuvent également moduler leur réponse en fonction de leur environnement. Elles sont obtenues en associant une « tête chercheuse » (peptide, anticorps) au complexe métallique (figure 12). Ceci est facilement envisageable avec le squelette bispidine en utilisant la chimie développée dans le cas des ligands L_4 par exemple [12].

De telles sondes sont de plus en plus utilisées en imagerie préclinique et théranostique. Elles permettent, entre autres, de développer une médecine personnalisée qui vise à imager en temps réel l'efficacité des agents thérapeutiques (PDT, chimiothérapie, immunothérapie...) afin de minimiser les doses et de diminuer les effets secondaires. Bien que très bénéfiques, on peut se douter que leur translation vers une application clinique prendra plus de temps, du fait des coûts associés ou se limitera à certaines pathologies complexes pour lesquelles l'imagerie des marqueurs moléculaires est indispensable à un diagnostic précoce (imagerie des corps de Lewy, maladie d'Alzheimer...).

Enfin, l'accès au couple $^{52/55}\text{Mn}$ ouvre l'accès à toute une série d'applications centrées autour de l'imagerie bimodale TEP-IRM. Dans ce cas, l'association de deux techniques d'imagerie complémentaires permet de suppléer aux défauts de chaque technique individuelle et d'offrir un diagnostic de pointe en termes de sensibilité, de résolution spatiale et d'imagerie moléculaire. Plusieurs imageurs TEP-IRM sont déjà opérationnels en France et sont particulièrement utilisés pour les neurosciences, dans le suivi de la schizophrénie, des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des tumeurs cérébrales ou encore des mécanismes de la vulnérabilité au stress [19].

L'auteure remercie tous ses collègues, collaborateurs, doctorants et stagiaires qui travaillent à ses côtés sur cette thématique de recherche, en particulier Loïc Charbonnière (Équipe SynPA, IPHC), Ali Ouadi, David Brasse, Frédéric Boisson (cyclotron CYRCE, plateforme d'imagerie DHRIM, IPHC) avec qui ces projets se sont développés à Strasbourg depuis une dizaine d'années, ainsi que Graeme Stasiuk (Université de Hull, King's College de Londres) pour avoir ouvert le volet sur la chimie du ^{68}Ga , et Éva Jakab Tóth, Sara Lacerda (Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans) et Isidro de Silva (Institut des Conditions Extrêmes et Matériaux : Haute Température et Irradiation, Orléans) qui ont permis le tremplin vers la chimie du manganèse. Elle remercie également les institutions qui rendent ces travaux possibles (CNRS, IPHC, ANR, Université de Strasbourg). L'auteure remercie encore Loïc Charbonnière avec qui ce travail a été démarré fin 2010, pour ses conseils et sa relecture avisée, ainsi qu'Éva Jakab Tóth pour sa relecture constructive.

- [1] C. Mannich, F. Veit, Über Derivate des Bispidins, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1935**, 68, p. 506-512.
- [2] P. Comba, M. Kerscher, W. Schiek, Bispidine coordination chemistry, in *Progress in Inorganic Chemistry*, K.D. Karlin (ed.), John Wiley & Sons, **2007**, p. 613-704.
- [3] A.M. Nonat, A. Roux, M. Sy, L.J. Charbonnière, 2,4-substituted bispidines as rigid hosts for versatile applications: from κ -opioid receptor to metal coordination, *Dalton Trans.*, **2019**, 48, p. 16476-92.
- [4] P. Comba, M. Kerscher, K. Rück, M. Starke, Bispidines for radiopharmaceuticals, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, p. 9202-20.
- [5] P. Comba, H. Wadepohl, S. Wiesner, Optimization of the efficiency of oxidation catalysts based on iron bispidine complexes, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 16, p. 2610-15.
- [6] P. Comba *et al.*, Optimization of pentadentate bispidines as bifunctional chelators for ^{64}Cu positron emission tomography (PET), *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, p. 8131-43.
- [7] N.A. Barnes *et al.*, The synthesis and structural characterisation of a series of hydrophobic piperidones and bispidones, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 6, p. 1019-30.
- [8] T. Legdali *et al.*, Substitution-assisted stereochemical control of bispidine-based ligands, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, p. 11167-176.
- [9] S. Norrehed, M. Erdélyi, M.E. Light, A. Gogoll, Protonation-triggered conformational modulation of an N,N'-dialkylbispidine: first observation of the elusive boat-boat conformer, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, p. 6292-99.
- [10] J.L. Kolanowski, E. Jeanneau, R. Steinhoff, J. Hasserodt, Bispidine platform grants full control over magnetic state of ferrous chelates in water, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, p. 8839-49.

- [11] R. Gillet *et al.*, A bispidol chelator with a phosphonate pendant arm: synthesis, Cu(II) complexation, and ^{64}Cu labeling, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, p. 11738-52.
- [12] A. Roux *et al.*, Bifunctional bispidine derivatives for copper-64 labelling and positron emission tomography, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, p. 1475-83.
- [13] T. Beyer *et al.*, A combined PET/CT scanner for clinical oncology, *J. Nucl. Med.*, **2000**, *41*, p. 1369-79.
- [14] D. Brasse, A. Nonat, Radiometals: towards a new success story in nuclear imaging?, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, p. 4845-58.
- [15] T.W. Price *et al.*, Evaluation of a bispidine-based chelator for gallium-68 and of the porphyrin conjugate as PET/PDT theranostic agent, *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, p. 7602-08.
- [16] M. Guleria, T. Das, J. Amirdhanayagam, H.D. Sarma, A. Dash, Comparative evaluation of using NOTA and DOTA derivatives as bifunctional chelating agents in the preparation of ^{68}Ga -labeled porphyrin: impact on pharmacokinetics and tumor uptake in a mouse model, *Cancer Biother. Radiopharm.*, **2018**, *33*, p. 8-16.
- [17] S.Y. Yap, T.W. Price, H. Savoie, R.W. Boyle, G.J. Stasiuk, Selective radiolabelling with ^{68}Ga under mild conditions: a route towards a porphyrin PET/PDT theranostic agent, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, p. 7952-54.
- [18] D. Ndiaye *et al.*, Unprecedented kinetic inertness for a Mn^{2+} -bispidine chelate: a novel structural entry for Mn^{2+} -based imaging agents, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, p. 11958-63.

- [19] C.N. Ladefoged *et al.*, A multi-centre evaluation of eleven clinically feasible brain PET/MRI attenuation correction techniques using a large cohort of patients, *Neuroimage*, **2017**, *147*, p. 346-359.

Aline M. NONAT,
Chargée de recherche au CNRS,
Équipe de Synthèse pour l'Analyse
(SynPA), Université de Strasbourg,
CNRS, Institut Pluridisciplinaire
Hubert Curien (IPHC) UMR 7178,
Strasbourg.
**Elle a reçu la Médaille de bronze
du CNRS en 2019.**

*aline.nonat@unistra.fr

© Nicolas BUSSEYER/CNRS Photothèque.



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 → 2015
- ◆ Pour les abonnés : 2016 → 2020



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
Actualités
Journée collège UdPPC...

Espace Lycée
Programmes 2019-2021
Réforme baccalauréat 2021...

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

Les innombrables applications de la chromatographie bidimensionnelle en phase gazeuse

Résumé La chromatographie gazeuse monodimensionnelle (GC) est la technique de choix dans de nombreux laboratoires à travers le monde pour l'analyse de composés volatils ou semi-volatils. Toutefois, la complexité d'un grand nombre d'échantillons empêche fréquemment l'identification de tous les composés. Afin de remédier à ce manque de résolution, plusieurs colonnes capillaires de sélectivités différentes ont été couplées pour donner naissance à la GC multidimensionnelle (MDGC), et à une approche plus récente, la GC bidimensionnelle intégrale (GC×GC). La GC×GC permet d'améliorer considérablement le pouvoir de séparation en passant d'une séparation linéaire à une séparation spatiale, ce qui constitue un avantage significatif pour l'analyse qualitative et quantitative de composés ciblés ou non ciblés. Dans cet article sont abordées les évolutions technologiques clés de la GC×GC, sa capacité de séparation structurée comprenant l'invention de nouvelles colonnes GC, l'analyse énantiosélective, la séparation multidimensionnelle, ainsi que les nouvelles tendances pour l'identification de composés inconnus dans des mélanges complexes.

Mots-clés Chromatographie gazeuse bidimensionnelle intégrale, séparation, mélanges complexes, modulateur.

Abstract **The countless applications of two-dimensional gas chromatography** Conventional one-dimensional gas chromatography (GC) has been a mainstream technique in many laboratories worldwide for GC analyses of volatile compounds. However, the complexity of many samples often prevents the identification of each component. In recent years, measures have been taken to improve compound resolution and total peak capacity by use of multiple GC columns. This defines the multidimensional (MDGC), or its more recent counterpart, comprehensive two-dimensional gas chromatography (GC×GC) approach. GC×GC separations provide enhanced resolution power over conventional GC analyses, resulting in a significant advantage for qualitative and quantitative analyses of target but also nontarget compound screening. Consideration of the key technological evolution of GC×GC, its structured separation capacity including the invention of new GC columns, enantioselective analysis, higher separation dimensionality, and novel trends of identifying unknown compounds in complex samples are discussed. If the analysis of any complex mixture requires better resolved compounds, then the analytical quality that derives from GC×GC should make this technique a necessary addition to the analyst's toolbox.

Keywords Comprehensive two-dimensional gas chromatography, separation science, complex mixtures, modulation.

Au fil des années : accroître la résolution

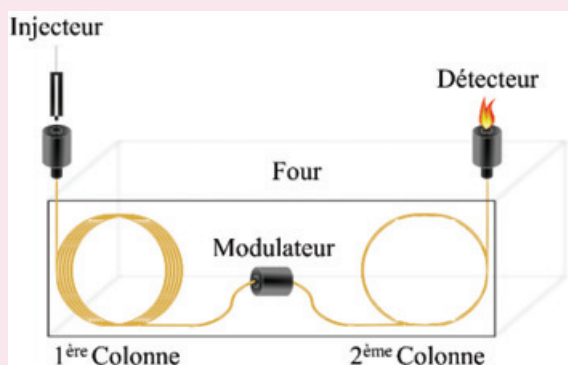
La chromatographie en phase gazeuse (GC), développée et utilisée pour la première fois au milieu du XX^e siècle [1], a depuis connu un essor considérable compte tenu de ses performances en matière de séparation de composés volatils. En effet, nombre de mélanges complexes issus de domaines divers et variés ont pu profiter de son pouvoir résolutif. Elle s'est rapidement étendue aux domaines de l'environnement, l'agroalimentaire, la parfumerie, la pétrochimie, l'analyse de l'eau ou encore des huiles essentielles. Malgré l'efficacité de la technique, des limitations en matière de résolution (séparation des molécules) sont observées pour certains composés, notamment ceux présentant des structures chimiques proches. Ces limitations sont associées aux co-élutions des analytes, empêchant leur identification et leur quantification. Les solutions classiques consistant à augmenter la longueur de la colonne, diminuer son diamètre interne ou encore optimiser le programme de température ne sont pas toujours suffisantes. Pour pallier ce manque de résolution, Giddings proposa en 1984 d'utiliser deux colonnes connectées en série [2]. Ce système est aujourd'hui appelé chromatographie gazeuse bidimensionnelle. L'aspect révolutionnaire de ce dispositif réside dans le couplage de deux phases stationnaires différentes dont le choix est libre : les analytes

sont ainsi successivement séparés par des phases stationnaires de sélectivités complémentaires, dites orthogonales. Il en résulte une augmentation significative de la résolution. Cependant, cette technique de « prélèvement au cœur » (« heart-cut ») est limitée à une fraction de l'échantillon parce qu'elle ne permet pas toujours de conserver la séparation sur la première colonne lorsque les deux colonnes sont connectées en série. Ainsi, la clé de voûte de la GC bidimensionnelle intégrale (GC×GC) se situe au niveau de la jonction de ces deux colonnes : le modulateur (voir *encadré*). Il est à noter que le temps total d'analyse reste inchangé par rapport à une séparation équivalente en GC classique monodimensionnelle. En effet, le processus de modulation a lieu de façon continue pendant la séparation sur la première colonne.

L'évolution technologique de la modulation

Historiquement, la collecte et le transfert d'échantillon d'une colonne à l'autre par « heart-cut » étaient réalisés de façon manuelle sur une fenêtre de temps précise, impliquant entre autres des pertes d'échantillons, du fait de la volatilité des analytes. De ce besoin ponctuel d'augmentation de résolution sont nés des systèmes de division simples, par vanne, par division de flux, par contre-pression appelé commutation Dean [3], ou encore par piégeage. Des équipements de plus

Schéma général de la GCxGC



Quelques microlitres de l'échantillon à analyser sont introduits dans l'injecteur, lui permettant de passer de l'état liquide à gazeux, avant d'être recondensé à l'entrée de la première colonne – dont la température en début d'analyse est généralement maintenue 20 °C en dessous de la température d'ébullition du solvant de l'échantillon. Un gaz vecteur (He, H₂ ou N₂) alimente les colonnes pendant toute la durée de l'analyse, ce qui permet la migration des différents constituants du mélange dans la colonne. La séparation est basée sur la différence de distribution des analytes entre la phase stationnaire et la phase mobile. Le modulateur assure le piégeage des analytes entre les colonnes, dont les phases stationnaires sont orthogonales. Leurs longueurs sont également différentes, plusieurs dizaines de mètres pour la première et 1 mètre pour la deuxième. Les analytes sont ensuite détectés et quantifiés par un détecteur.

intégrale, c'est-à-dire sur toute la durée de l'analyse et non plus ponctuelle. C'est ainsi que Giddings donna en 1984 deux conditions nécessaires pour qualifier une analyse chromatographique comme « intégrale » : la séparation dans chacune des dimensions doit être maintenue jusqu'à la fin de l'analyse, et le transfert intégral des effluents entre les colonnes doit être assuré pendant toute la durée de l'analyse.

Désormais appelés modulateurs, ces systèmes de division sont devenus les composants les plus importants d'un système GCxGC. Le modulateur joue le rôle d'accumulateur de matière entre les colonnes et permet de préserver la séparation des analytes sur la première colonne. Son rôle est de piéger les effluents de la première colonne, puis de les réinjecter par impulsions rapides dans la deuxième colonne pour une seconde séparation orthogonale à la première. Cette focalisation rapide lors de la réinjection de l'échantillon sur la seconde colonne résulte en une augmentation de la détectabilité du rapport signal sur bruit S/N [4]. De plus, la seconde colonne étant plus courte et plus fine, la diffusion est moins importante et les pics obtenus sont plus fins et intenses. L'intervalle de temps entre chaque impulsion est appelé période de modulation P_M (ou temps de séparation de deuxième dimension). Grâce à ce temps de modulation rapide (généralement de 2 à 6 secondes), chaque pic issu de la colonne principale ayant une largeur de 10 à 30 secondes est scindé en plusieurs « tranches » dont la largeur en sortie de seconde colonne ne représente que 50 à 200 millisecondes (figure 1). En seconde colonne, les conditions sont comparables à celles employées en GC rapide. Un détecteur très rapide, pouvant acquérir des centaines de spectres par seconde, est ainsi nécessaire pour définir des analytes si peu diffus. Deux catégories de modulateurs peuvent être distinguées. Les premiers, dits thermiques, sont les plus répandus et utilisent des jets froids pour geler les effluents de la première colonne, puis des jets chauds afin d'injecter ces

en plus sophistiqués visant à améliorer et automatiser ces opérations ont ensuite vu le jour. La priorité a progressivement dérivé vers la conception d'un système d'injection périodique afin de profiter d'une augmentation de résolution

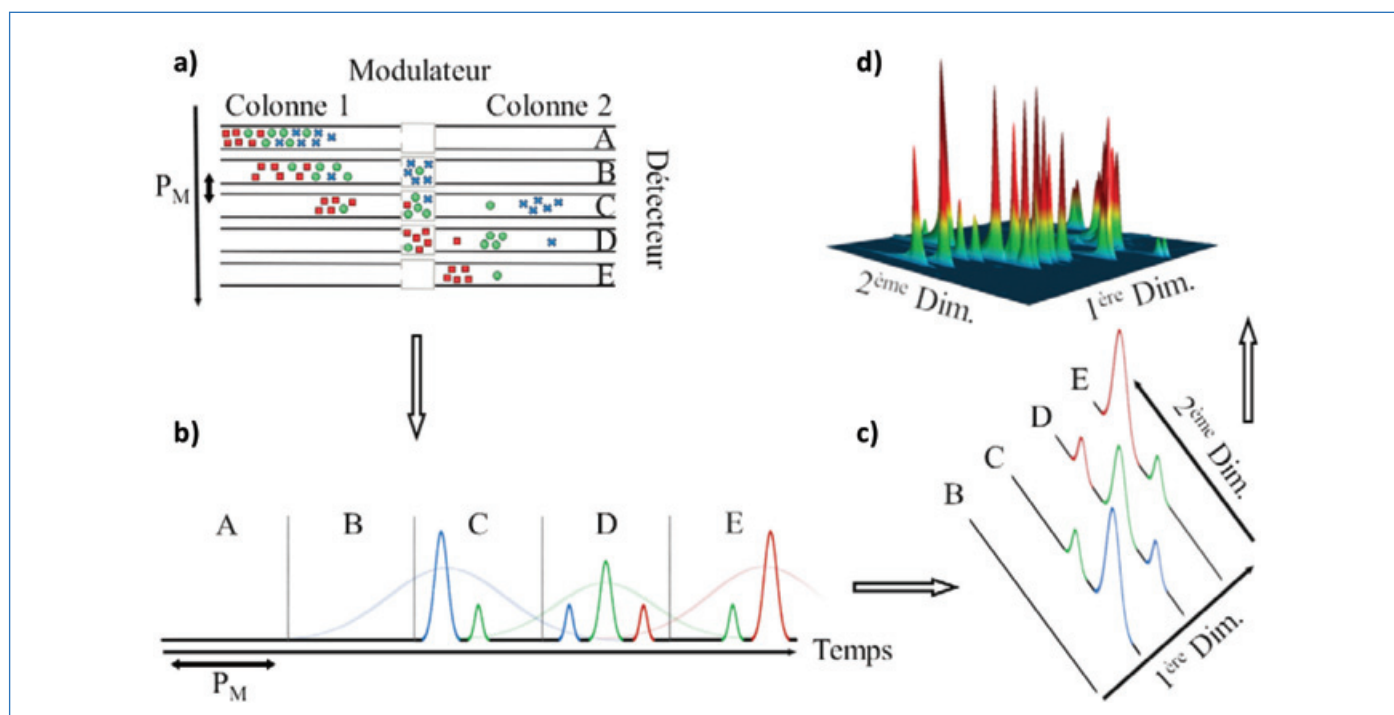


Figure 1 - Principe de la GCxGC. a) La période de modulation P_M correspond à la période de temps pendant laquelle les analytes sont accumulés et concentrés dans le modulateur et au terme de laquelle ils sont réinjectés dans la seconde colonne. b) Réponse du détecteur vis-à-vis de plusieurs analytes. Les courbes transparentes symbolisent les pics issus de la première colonne, plus larges que ceux issus de la seconde colonne. c) Le traitement numérique consiste à regrouper des spectres de masse similaires afin de reconstruire chaque signal associé à un analyte. d) Une cartographie 3D des pics chromatographiques peut ainsi être reconstruite basée sur la P_M et l'analyte quantifié.

effluents dans la seconde colonne [5]. Les seconds, dits modulateurs à valves, utilisent des vannes mécaniques ainsi que des appareils pneumatiques et électriques [6-7] pour rediriger astucieusement ces effluents entre les colonnes.

À l'heure actuelle, aucun modulateur ne se démarque étant donné la grande variété de caractéristiques pouvant leur être attribuées : robuste, universel, reproductible, bande d'injection fine, période de modulation rapide, transfert intégral et rapport qualité/performances/prix avantageux. Chaque modulateur constitue un compromis de toutes ces caractéristiques. Néanmoins, les modulateurs thermiques restent les plus répandus compte tenu de leurs performances. La modulation thermique est essentiellement cryogénique et nécessite un approvisionnement quotidien en cryogènes (azote liquide par exemple), ce qui constitue un obstacle financier et logistique. De nouveaux modulateurs tentent de s'en affranchir, c'est le cas d'un modulateur utilisant des blocs de céramiques refroidis par des ventilateurs [8]. En ce qui concerne les modulateurs à valves, un approvisionnement en fluide cryogénique n'est pas nécessaire. Ils souffrent cependant de perturbations en raison de la manipulation des flux (flux élevé sur la 2nde colonne) et d'un transfert des analytes pouvant être inférieur à 100 %. Les tentatives d'améliorations portent sur l'augmentation des températures d'utilisation de la valve (matériaux différents) [9], ou encore la réduction du débit de gaz de la seconde colonne (longueur de la colonne différente) [10]. Aujourd'hui, des entreprises comme LECO, Markes, Shimadzu et Agilent commercialisent des systèmes complets.

Orthogonalité et séparation structurée

Le concept d'orthogonalité des phases stationnaires repose sur les différents mécanismes de séparation et sur l'indépendance des propriétés physico-chimiques des phases stationnaires, qui permettent la rétention dans chaque dimension. Toute corrélation entre les deux dimensions réduit la capacité de pics maximale, c'est-à-dire le nombre maximal de composés pouvant être séparés avec une bonne résolution. La résolution R_S caractérise l'aptitude d'un système chromatographique à séparer deux solutés. En pratique, deux analytes adjacents sont supposés résolus si $R_S \geq 1,5$. La résolution est fonction des trois termes suivants :

- nombre de plateaux théoriques N , donc de l'efficacité de la colonne ;
- facteur de séparation α , donc de la sélectivité des analytes ;
- facteur de capacité k_p , donc des temps de rétention des analytes.

La résolution peut être améliorée en augmentant la longueur de la colonne. Doubler la longueur de la colonne double également le nombre de plateaux théoriques N , mais cela ne représente qu'une augmentation de $\sqrt{2}$ de la résolution (relation de Purnell). En GC×GC, la sélectivité α est augmentée grâce au couplage de deux colonnes de sélectivités différentes. En conséquence, la résolution théorique totale R_S du système bidimensionnel est égale au produit des résolutions des colonnes, soit $R_S = R_1 \times R_2$. De même, la capacité totale de pics n pour un mélange complexe correspond au produit des capacités de pics des colonnes, soit $n_c = n_{c1} \times n_{c2}$. Un jeu de colonnes orthogonales permet donc de maximiser l'utilisation de l'espace de séparation et d'améliorer la résolution. En pratique, cette orthogonalité constitue un défi vis-à-vis de la nature chimique et structurale des phases stationnaires.

La résolution et la capacité de pics réelles sont en effet toujours inférieures à la théorie.

L'utilisation de colonnes orthogonales en GC×GC permet d'obtenir un chromatogramme dit structuré. Il est possible de dégager des zones de l'espace de séparation en fonction de la structure des composés ou des fonctions chimiques qu'ils possèdent. Une diminution de cette orthogonalité provoquerait un rapprochement des pics d'élution vers la diagonale, ce qui serait équivalent à une séparation GC monodimensionnelle dans le cas extrême. Le système le plus courant est le couplage d'une colonne polaire et apolaire. La figure 2 illustre le pouvoir de séparation de la GC×GC dans le cas particulier d'une analyse d'un mélange complexe d'hydrocarbures. La capacité de séparation structurée est ici discernable de plusieurs façons : les composés les plus polaires (contenant de l'oxygène ou du soufre) ont un temps de rétention plus élevé sur la deuxième colonne ; les familles d'isomères sont distribuées en ligne en fonction de différences de linéarité/ramification. Il serait ainsi possible de tracer des profils de carburant selon leur origine grâce à la présence ou l'absence de certains composés clés [11].

Nouvelles phases stationnaires

Actuellement, de nouvelles phases stationnaires sont à l'étude afin de maximiser cette orthogonalité. Celles utilisant des liquides ioniques (figure 3) permettent une séparation remarquable des molécules polaires et apolaires présentes dans des mélanges complexes ; leur double nature offre à la fois une meilleure sélectivité et une meilleure stabilité thermique que les phases stationnaires conventionnelles [12]. Les liquides ioniques à base de phosphonium (SLB-IL59, SLB-IL60 et SLB-IL61 par exemple), ayant une polarité modérée et pouvant opérer à haute température, sont adaptés pour l'analyse de produits pétroliers [13] et d'échantillons environnementaux [14]. À titre d'exemple, la séparation de plus de quarante composés d'une huile essentielle de citron a été améliorée par rapport à une colonne classique en polyéthylène glycol. Ceux ayant une forte polarité (SLB-IL111 par exemple) sont appropriés pour l'analyse d'isomères de position, notamment les acides gras insaturés comme les composés *cis/trans* que l'on trouve dans le lait [15]. L'autre caractéristique atypique des liquides ioniques est leur stabilité à haute température en présence d'eau et d'oxygène. Ces colonnes capillaires hydro-compatibles facilitent considérablement l'injection directe d'échantillons en phases aqueuse : en utilisant des colonnes conventionnelles, un prétraitement chronophage de l'échantillon est généralement mis en place afin d'éliminer l'eau avant injection.

Le choix du détecteur

Le système de détection permet la mesure qualitative et quantitative de composés contenus dans un mélange complexe après séparation chromatographique. Il est situé à l'extrémité de la seconde colonne. Divers détecteurs universels utilisés en GC peuvent être employés en GC×GC. Tout comme le choix des phases stationnaires pour la séparation, un détecteur se doit d'être adapté aux composés analysés. Cependant, un détecteur avec une fréquence d'acquisition très élevée est nécessaire pour recueillir des centaines de spectres par seconde et par pic qui ne représente que 100 à 250 ms de large, soit 4 à 10 Hz. La vitesse de balayage

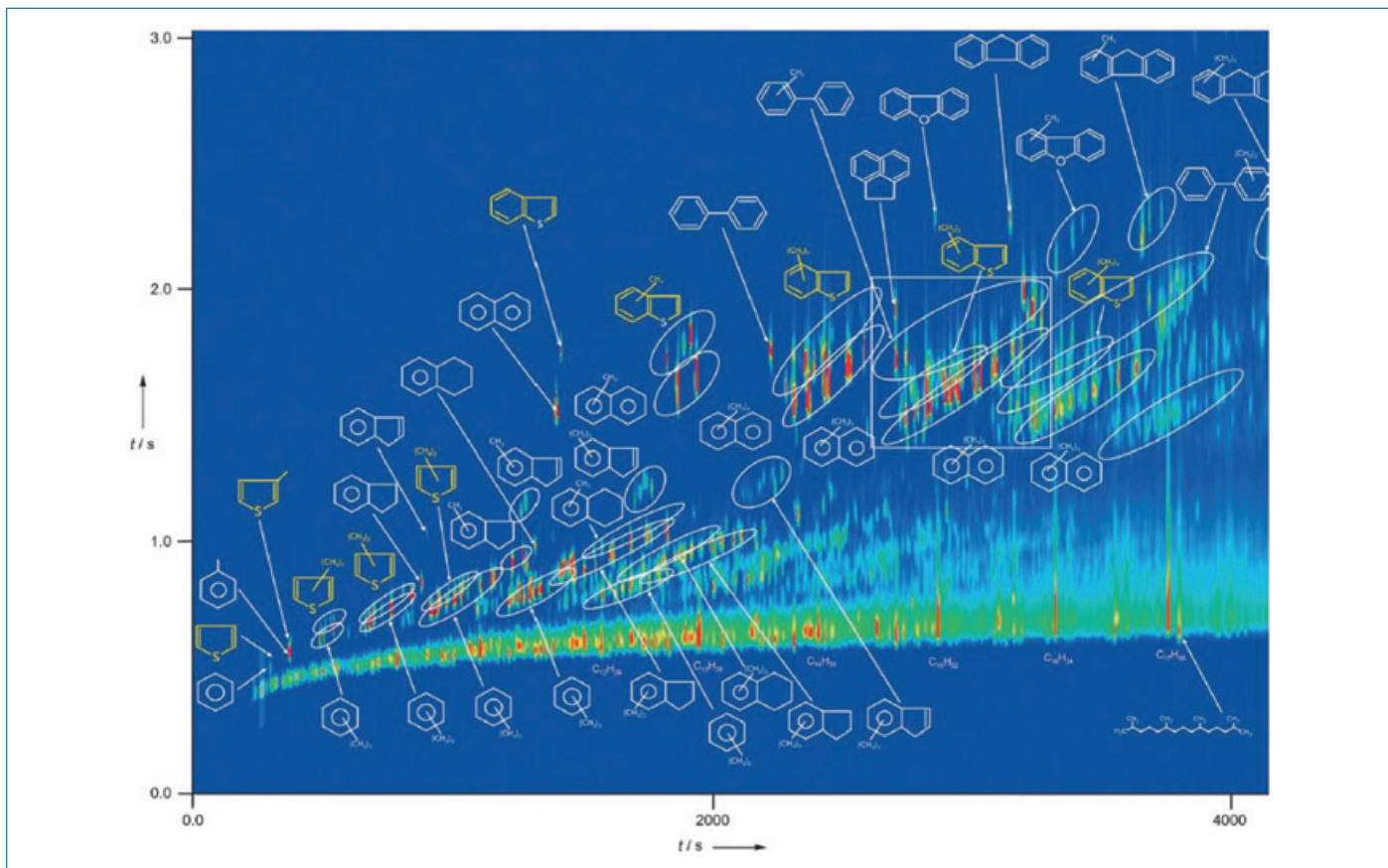


Figure 2 - Séparation des composés d'un carburant diesel par GCxGC-TOFMS : chromatogramme obtenu avec une colonne apolaire (axe horizontal) suivie d'une colonne polaire (axe vertical). Image utilisée avec la permission de LECO Corporation.

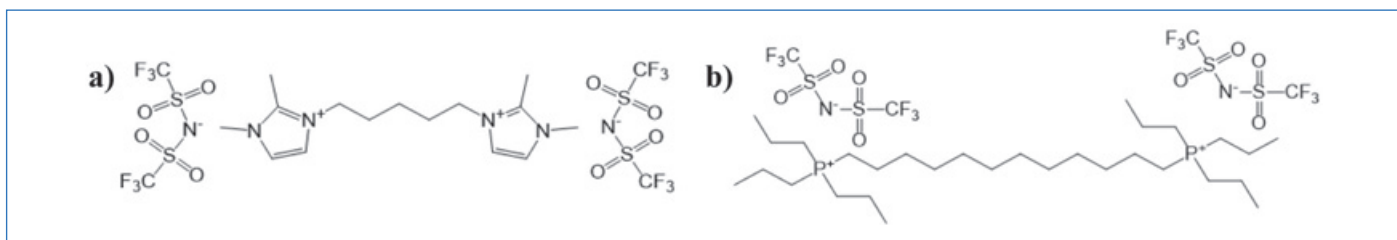


Figure 3 - Exemples de liquides ioniques : a) SLB-IL111, forte polarité ; b) SLB-IL59, polarité modérée.

élevée associée aux TOFMS (spectrométrie de masse à temps de vol – voir *tableau I*) permet de décrire fidèlement ces pics secondaires en reconstruisant leurs profils d'éluion gaussiens. Environ dix points sont nécessaires pour définir correctement chaque pic gaussien. Dans ce cas, un détecteur ayant une fréquence d'acquisition comprise entre 40 et 100 Hz devrait être utilisé. Les données spectrales recueillies sont alors comparées et combinées selon des critères de similarité des spectres de masse afin d'identifier les pics issus de la seconde colonne qui composent un seul et unique analyte. L'ensemble de ce traitement numérique nécessite des outils informatiques complexes permettant de recombinaison ces chromatogrammes secondaires afin de visualiser chaque composé comme un seul pic dans l'espace chromatographique. Plusieurs détecteurs sont compatibles avec les prérequis de fréquence d'acquisition de la GCxGC (voir *tableau I*). D'autres détecteurs sont utilisables lorsque les analytes recherchés possèdent des particularités qui les distinguent du reste de l'échantillon. Par exemple, un détecteur à photométrie de flamme (détection du soufre ou du phosphore) ou un détecteur thermoionique spécifique (détection de

l'azote ou du phosphore) peuvent être envisagés. Dans le cas d'une analyse ciblée et/ou non ciblée, un détecteur FID est généralement privilégié pour la quantification des composés organiques en raison de sa facilité d'utilisation et son faible coût. En ce qui concerne la détection d'analytes peu concentrés et/ou nécessitant une identification structurale, un spectromètre de masse (MS) est un outil adapté. Plus particulièrement, le choix de l'analyseur de masses est déterminant : un TOF permet une meilleure détection qu'un Quad mais a un coût plus élevé.

Applications diverses et tendances actuelles

La GCxGC, issue de nombreuses améliorations liées au modulateur, a détrôné la GC-GC pour l'identification d'un grand nombre de composés de mélanges complexes. La GC-GC n'est pas pour autant rendue obsolète et est une technique de choix pour le ciblage de quelques analytes seulement. Bien que la résolution et la sensibilité soient meilleures en GCxGC, certains facteurs tels que la méthode de dérivation et les conditions opératoires liées à la GC

Tableau I - Détecteurs pouvant être utilisés en GC×GC.

Spectromètre de masse (MS)	
Les spectromètres de masse font partie des détecteurs les plus puissants pouvant être couplés à la chromatographie gazeuse. Ils permettent de faire des analyses quantitatives et structurales.	À très basse pression, l'analyte est ionisé puis fragmenté par impact électronique dans la source à ions : le bombardement d'électrons sur l'échantillon ionise les molécules (perte d'un électron), engendrant leurs fragmentations en de multiples entités filles. Ces fragments (ions) chargés sont séparés grâce à un analyseur de masses qui les sépare suivant leur valeur masse sur charge m/z . Des analyseurs de type quadripôle (Quad) ou temps de vol (TOF) sont utilisés. Fréquences d'acquisition : Quad 10-125 Hz ; TOF 100-500 Hz.
Détecteur à ionisation de flamme (FID)	
Le FID est le plus répandu en raison de sa versatilité vis-à-vis des composés organiques et de sa flexibilité au niveau des conditions opératoires : il est insensible au débit de gaz, aux gaz non combustibles ainsi qu'à l'eau. Il bénéficie d'une sensibilité accrue et d'un bruit réduit.	À pression ambiante, l'échantillon est pyrolysé à l'aide d'une flamme hydrogène-air à haute température et subit une décomposition chimique. Les composés organiques pyrolysés libèrent des ions et des électrons qui vont être captés par un collecteur. L'intensité générée est mesurée par un ampèremètre à haute impédance et induit un signal permettant de construire le chromatogramme. Cependant, à la différence des spectromètres de masse, aucune analyse structurale n'est possible. Fréquence d'acquisition : jusqu'à 500 Hz.
Détecteur à conductivité thermique (TCD)	
Le TCD fait partie des plus anciens détecteurs utilisés en GC.	L'analyte, ayant une conductivité thermique plus faible que celle du gaz vecteur, modifie la température d'une source de chaleur (généralement un fil de platine ou d'or) maintenue à puissance constante. Ce changement de température se traduit par un changement de la résistance du fil en ohm. Par comparaison avec un second détecteur de référence (sans analyte), ce signal est exploité pour reconstituer le chromatogramme. Fréquence d'acquisition : jusqu'à 300 Hz.
Détecteur à capture d'électrons (ECD)	
L'ECD est très sensible et sélectif envers certains composés organiques.	L'échantillon, contenant des composés hautement électrophiles (grâce à des atomes électronégatifs), vient perturber un flux d'électrons initié par une source radioactive. À titre d'exemple, le nickel 63 émet un rayonnement β capable d'arracher des électrons au diazote gazeux. Le flux d'électrons créé en permanence est capté par une anode et induit un signal permettant de construire le chromatogramme. La présence de composés électrophiles diminue ce signal en raison des collisions (ionisantes) entre ions et électrons, suivies de recombinaisons des ions créés. La baisse de l'intensité de ce signal est ainsi proportionnelle à la concentration en analytes. Fréquence d'acquisition : jusqu'à 50 Hz.

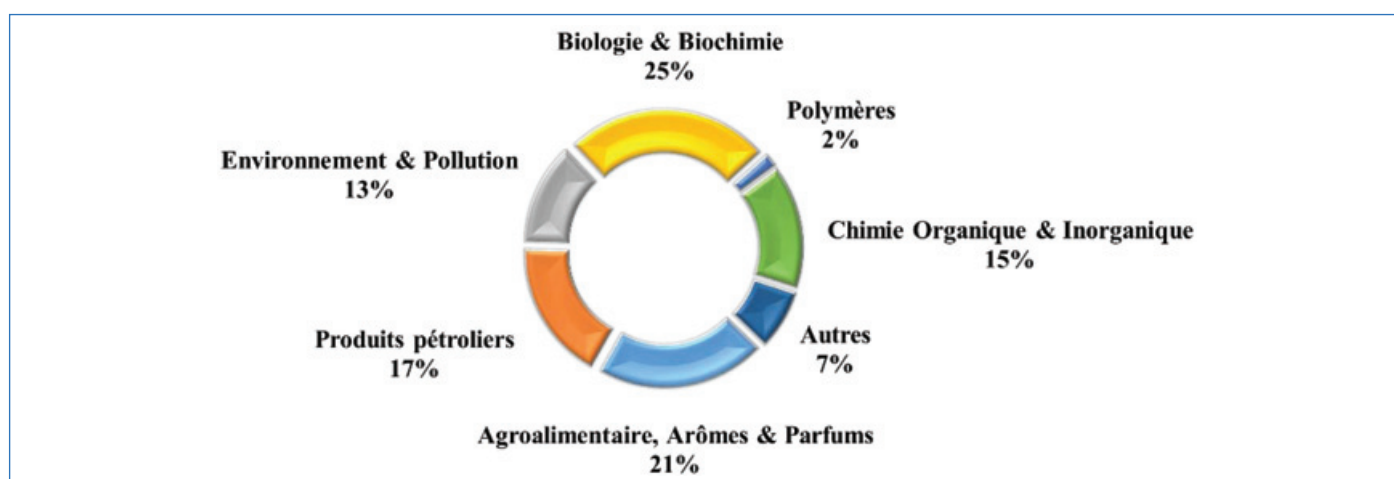


Figure 4 - Domaines d'applications récents de la GC×GC : répartition issue d'une liste de 538 publications scientifiques référencées dans la base de données SciFinder entre 2018 et 2020 et contenant le mot-clé « GC×GC ». Les duplicatas ainsi que les applications non pertinentes ont été exclus. Étude réalisée en mars 2020.

doivent être optimisés. La dérivation rend les molécules volatiles pour leur analyse en GC tandis que les conditions opératoires comme le programme de température et le débit de gaz vecteur sont adaptées afin de maîtriser l'éluion des analytes recherchés. À l'heure actuelle, la GC×GC est le support d'analyse de diverses applications pouvant aller de la biologie à l'agroalimentaire en passant par l'analyse de

produits pétroliers (figure 4). Des exemples concrets et récents de son utilisation sont détaillés dans le tableau II.

La figure 5, portant sur la séparation énantiosélective d'acides aminés [16], illustre la contribution d'une phase stationnaire apolaire chirale en première dimension et d'une phase stationnaire polaire en seconde dimension. Les avantages de la GC×GC ont permis à notre groupement de recherche

Tableau II - Quelques exemples d'applications récentes de la GC×GC.

Domaine(s)	Sujet d'étude de l'article	Réf.
Astrochimie	Détection d'aldéhydes et de sucres dans des analogues de matière précométaire	[23-24]
Environnement & Pollution	Étude de résidus biosolides obtenus lors du processus de traitement des eaux	[25]
	Détection de composés organohalogénés dangereux présents dans les sols	[26]
Produits pétroliers	Caractérisation de composés organiques azotés et de leur impact sur la stabilité du carburant diesel	[27]
	Influence des conditions climatiques (dissolution, évaporation, oxydation, biodégradation) sur la composition des rejets de gazole léger	[28]
Biologie & Biochimie	Investigation de l'empreinte d'une culture cellulaire infectée par un virus	[29]
	Analyse des composés volatils dégagés par la peau humaine	[30]
Agroalimentaire, Arômes & Parfums	Formation d'arômes et de leurs modifications lors du traitement du thé	[31]
	Analyse des composés volatiles d'huile d'olive extra vierge	[32]

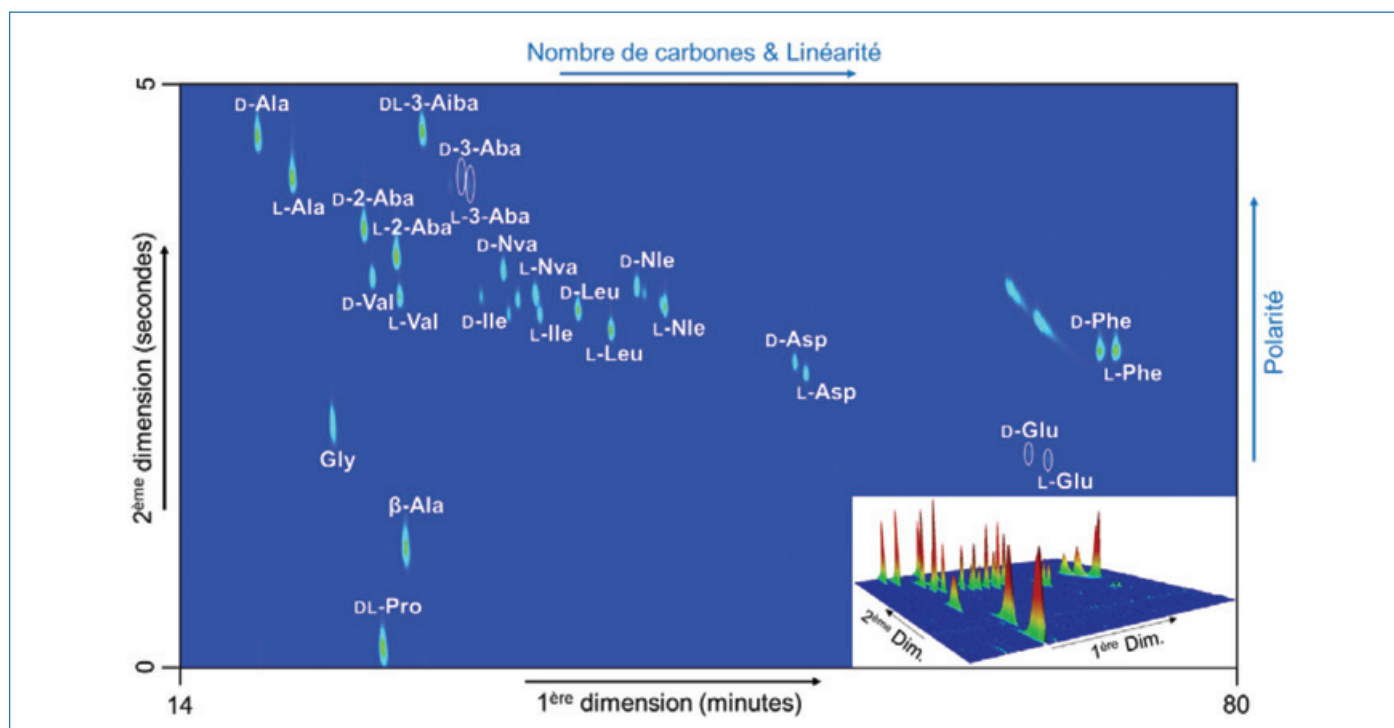


Figure 5 - Séparation énantiosélective d'acides aminés par GC×GC : en première dimension, une colonne chirale (phase stationnaire à base de gel de silice sur lequel sont greffés des molécules de L-valine) sépare les énantiomères suivant l'axe horizontal. En seconde dimension, une colonne polaire (phase stationnaire à base de polyéthylène glycol) sépare les composés suivant l'axe vertical. Ces composés sont séparés grâce à des différences de polarité et de nombre de carbones et ramifications.

d'identifier des acides aminés présents dans des analogues de glaces interstellaires [17] et de la matière météoritique [18]. L'utilisation d'une colonne chirale en première dimension rend possible la séparation et la quantification d'énantiomères d'acides aminés, permettant de déterminer le ratio entre les formes D et L [18]. Le déséquilibre entre ces formes dans la matière extraterrestre est une des pistes actuellement étudiée pour comprendre l'origine de l'asymétrie des organismes vivants [19].

De nombreuses pistes d'améliorations sont à l'étude afin d'augmenter l'orthogonalité des phases stationnaires, notamment grâce à l'utilisation de liquides ioniques [12], d'améliorer la séparation par introduction d'une troisième colonne [20], de miniaturiser l'appareillage pour des applications embarquées telles que les missions spatiales [21], et d'obtenir une quantité de données corrélées plus importante grâce au couplage

de différents détecteurs comme un FID/MS. Enfin, l'emploi d'un détecteur haute résolution tel qu'un HRTOF-MS permet une meilleure précision au niveau des masses et quantification des analytes. La performance d'un GC×GC-HRTOF-MS a récemment été démontrée pour identifier des biomarqueurs de la maladie de Crohn [22]. La GC×GC est actuellement un outil plébiscité pour l'analyse de mélanges complexes grâce à ses performances et sa flexibilité, et pourrait devenir une technique d'analyse de référence dans les années à venir.

Les auteurs remercient le Conseil européen de la recherche (ERC StG 804144), l'Agence nationale de la recherche (UCA^{JEDI} ANR-15-IDEX-01, ANR-18-CE29-0004-01, ANR-16-CE29-0015-01), le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) et l'Agence spatiale française (CNES) pour leur soutien financier aux projets.

- [1] A.T. James, A.J.P. Martin, Gas-liquid partition chromatography: the separation and micro-estimation of volatile fatty acids from formic acid to dodecanoic acid, *Biochem. J.*, **1952**, *50*, p. 679-690.
- [2] J.C. Giddings, Two-dimensional separations: concept and promise, *Anal. Chem.*, **1984**, *56*, p. 1258-70.
- [3] D.R. Deans, A new technique for heart cutting in gas chromatography, *Chromatographia*, **1968**, *7*, p. 18-22.
- [4] C. Meinert, U.J. Meierhenrich, A new dimension in separation science: comprehensive two-dimensional gas chromatography, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 10460-70.
- [5] J. Harynuk, T. Górecki, New liquid nitrogen cryogenic modulator for comprehensive two-dimensional gas chromatography, *J. Chromatogr. A*, **2003**, *1019*, p. 53-63.
- [6] J.V. Seeley, F. Kramp, C.J. Hicks, Comprehensive two-dimensional gas chromatography via differential flow modulation, *Anal. Chem.*, **2000**, *72*, p. 4346-52.
- [7] F.C.-Y. Wang, New valve switching modulator for comprehensive two-dimensional gas chromatography, *J. Chromatogr. A*, **2008**, *1188*, p. 274-280.
- [8] A.M. Muscalu, M. Edwards, T. Górecki, E.J. Reiner, Evaluation of a single-stage consumable-free modulator for comprehensive two-dimensional gas chromatography: analysis of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and chlorobenzenes, *J. Chromatogr. A*, **2015**, *1391*, p. 93-101.
- [9] C.E. Freye, L. Mu, R.E. Synovec, High temperature diaphragm valve-based comprehensive two-dimensional gas chromatography, *J. Chromatogr. A*, **2015**, *1424*, p. 127-133.
- [10] P.Q. Tranchida, F.A. Franchina, P. Dugo, L. Mondello, Use of greatly-reduced gas flows in flow-modulated comprehensive two-dimensional gas chromatography-mass spectrometry, *J. Chromatogr. A*, **2014**, *1359*, p. 271-276.
- [11] W.F.C. Rocha *et al.*, Unsupervised classification of petroleum certified reference materials and other fuels by chemometric analysis of gas chromatography-mass spectrometry data, *Fuel*, **2017**, *197*, p. 248-258.
- [12] M. Talebi, R.A. Patil, D.W. Armstrong, Gas chromatography columns using ionic liquids as stationary phase, *Commercial Applications of Ionic Liquids*, **2020**, *6*, p. 131-165.
- [13] C. Ragonese *et al.*, Conventional and fast gas chromatography analysis of biodiesel blends using an ionic liquid stationary phase, *J. Chromatogr. A*, **2009**, *1216*, p. 8992-97.
- [14] C. Ragonese *et al.*, Evaluation of a medium-polarity ionic liquid stationary phase in the analysis of flavor and fragrance compounds, *Anal. Chem.*, **2011**, *83*, p. 7947-54.
- [15] P. Delmonte *et al.*, Separation characteristics of fatty acid methyl esters using SLB-IL111, a new ionic liquid coated capillary gas chromatographic column, *J. Chromatogr. A*, **2011**, *1218*, p. 545-554.
- [16] I. Myrgorodska *et al.*, Quantitative enantioseparation of amino acids by comprehensive two-dimensional gas chromatography applied to non-terrestrial samples, *J. Chromatogr. A*, **2016**, *1433*, p. 131-136.
- [17] C. Meinert *et al.*, N-(2-aminoethyl)glycine and amino acids from interstellar ice analogues, *ChemPlusChem*, **2012**, *77*, p. 186-191.
- [18] I. Myrgorodska *et al.*, Molecular chirality in meteorites and interstellar ices, and the chirality experiment on board the ESA cometary Rosetta mission, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 1402-12.
- [19] A.D. Garcia *et al.*, L'asymétrie de la vie : une origine extraterrestre ?, *L'Act. Chim.*, **2019**, *446*, p. 34-40 ; G. Leseigneur *et al.*, *Rosetta et ExoMars* sur les traces des origines moléculaires de la vie, *L'Act. Chim.*, **2020**, *455*, p. 17-23.
- [20] V.H.C. Ferreira, L.W. Hantao, R.J. Poppi, Consumable-free comprehensive three-dimensional gas chromatography and PARAFAC for determination of allergens in perfumes, *Chromatographia*, **2020**, *83*, p. 581-592.
- [21] S.C. Terry, J.H. Jerman, J.B. Angell, A gas chromatographic air analyzer fabricated on a silicon wafer, *IEEE Transactions on Electron Devices*, **1979**, *26*, p. 1880-86.
- [22] N. Di Giovanni *et al.*, Untargeted serum metabolic profiling by comprehensive two-dimensional gas chromatography-high-resolution time-of-flight mass spectrometry, *J. Proteome Res.*, **2020**, *19*, p. 1013-28.
- [23] C. Meinert *et al.*, Ribose and related sugars from ultraviolet irradiation of interstellar ice analogs, *Science*, **2016**, *352*, p. 208-212.
- [24] P. de Marcellus *et al.*, Aldehydes and sugars from evolved precometary ice analogs: importance of ices in astrochemical and prebiotic evolution, *PNAS*, **2015**, *112*, p. 965-970.
- [25] H. Byliński *et al.*, Complementary use of GC×GC-TOF-MS and statistics for differentiation of variety in biosolid samples, *Monatsh. Chem.*, **2018**, *149*, p. 1587-94.
- [26] S. Hashimoto *et al.*, Selective and comprehensive analysis of organohalogen compounds by GC×GC-HRTofMS and MS/MS, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, **2018**, *25*, p. 7135-46.
- [27] R.D. Deese *et al.*, Characterization of organic nitrogen compounds and their impact on the stability of marginally stable diesel fuels, *Energy Fuels*, **2019**, *33*, p. 6659-69.
- [28] G.L. Alexandrino *et al.*, Investigating weathering in light diesel oils using comprehensive two-dimensional gas chromatography-high resolution mass spectrometry and pixel-based analysis: possibilities and limitations, *J. Chromatogr. A*, **2019**, *1591*, p. 155-161.
- [29] G. Purcaro *et al.*, SPME-GC×GC-TOF MS fingerprint of virally-infected cell culture: sample preparation optimization and data processing evaluation, *Anal. Chim. Acta*, **2018**, *1027*, p. 158-167.
- [30] A.P. Roodt *et al.*, Human skin volatiles: passive sampling and GC×GC-TOFMS analysis as a tool to investigate the skin microbiome and interactions with anthropophilic mosquito disease vectors, *J. Chromatogr. B*, **2018**, *1097-1098*, p. 83-93.
- [31] Q. Chen *et al.*, Aroma formation and dynamic changes during white tea processing, *Food Chem.*, **2019**, *274*, p. 915-924.
- [32] F. Stilo *et al.*, Highly informative fingerprinting of extra-virgin olive oil volatiles: the role of high concentration-capacity sampling in combination with comprehensive two-dimensional gas chromatography, *Separations*, **2019**, *6*, 34.

Raphaël L. PEPINO¹ et **Adrien D. GARCIA¹**, doctorants, **Jana BOCKOVA¹**, postdoctorante, **Adeline GARCIA²**, doctorante, **Grégoire DANGER²**, maître de conférences, **Uwe J. MEIERHENRICH¹**, professeur, et **Cornelia MEINERT^{1*}**, chargée de recherche au CNRS.
Cornelia Meinert a reçu le Prix Jeune chercheuse 2019 de la division Chimie physique (DCP) de la Société Chimique de France.



C. Meinert

¹Institut de Chimie de Nice, Université Côte d'Azur, CNRS, UMR 7272.

*Cornelia.Meinert@univ-cotedazur.fr

²Physique des Interactions Ioniques et Moléculaires, Université d'Aix-Marseille, CNRS, UMR 7345.

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 !

Des molécules polycycliques 3D à portée de dominos

Résumé Les structures tridimensionnelles polycycliques sont présentes dans un nombre important d'architectures moléculaires complexes, naturelles ou synthétiques, présentant un vaste champ d'applications biologiques. Le développement de processus domino qui génèrent la formation de plusieurs liaisons en une seule opération est une approche simple et efficace pour accéder rapidement à des édifices présentant à la fois une grande diversité structurale et une complexité moléculaire intéressante. Lorsqu'elles emploient des promoteurs non toxiques, ces transformations répondent par ailleurs au principe d'une chimie plus respectueuse de l'environnement en appliquant le concept d'économie d'atomes et d'étapes et en évitant l'isolement et la purification des intermédiaires. Dans ce contexte, cet article présente la construction de molécules organiques complexes à partir d'aldéhydes insaturés et différentes réactions de polycyclisation qui ont permis d'obtenir très rapidement une variété de nouveaux motifs structurels.

Mots-clés Réactions domino, réactions péricycliques, polycyclisations, aldéhydes polyinsaturés.

Abstract Domino effect in the synthesis of 3D polycyclic molecules

Polycyclic three-dimensional architectures encompass a broad range of biologically relevant molecules including natural products and synthetic drugs. The development of domino processes that generate the formation of multiple bonds in a single operation is a straightforward approach to elaborate polycyclic 3D scaffolds bearing multiple stereogenic centers and molecular complexity. Domino reactions that employ non-toxic promoters also address environmental concerns by applying the concept of atom, step and pot-economy and avoiding isolation and purification of intermediates. In this context, this article presents the development of straightforward domino processes for the construction of complex organic molecules from unsaturated aldehydes and different polycyclization reactions that afforded very rapidly a variety of novel structural motifs.

Keywords Domino reactions, pericyclic reactions, polycyclisation, polyunsaturated aldehydes.

Les architectures moléculaires tridimensionnelles polycycliques sont présentes dans un nombre important de composés, naturels ou synthétiques, trouvant notamment des applications biologiques variées. La conception de candidats-médicaments est longtemps restée basée sur le développement de « molécules planes », impliquant surtout des structures aromatiques. La dernière décennie a été marquée par un tournant stratégique, l'industrie pharmaceutique orientant désormais sa quête de nouvelles molécules bioactives par le développement d'édifices moléculaires 3D, de manière à générer un plus grand nombre de produits différenciés. À cet égard, les molécules polycycliques non planes sont des cibles très intéressantes car les multiples possibilités de jonction des cycles qui les composent – cycles fusionnés, pontés, spiraniques – génèrent une très grande diversité structurale et une complexité moléculaire importante [1].

La construction de ces squelettes carbonés pouvant posséder plusieurs centres stéréogènes est d'une grande importance pour la découverte de nouvelles entités utiles en chimie médicinale. Pour le chimiste organicien, l'accès à ces systèmes sophistiqués est un défi de synthèse majeur. Ainsi, de nombreuses stratégies de synthèse élégantes et efficaces ont été développées au cours des années pour construire des molécules tridimensionnelles d'intérêt à partir de substrats simples et facilement accessibles. Parmi elles, la mise au point de processus chimiques qui permettent la formation de plusieurs liaisons/cycles en une seule opération est une approche attractive, simple et efficace.

Réactions domino : concept et avantages par rapport à la synthèse multi-étape

Le développement de transformations chimiques plus respectueuses de l'environnement est actuellement un des principaux objectifs des chimistes de synthèse. Le principal problème associé à la synthèse multi-étape traditionnelle, dite « stop and go », est l'isolement des intermédiaires, qui est à la fois long, coûteux et fastidieux. Les préoccupations environnementales croissantes ont donc conduit à l'application de nouveaux critères d'efficacité, et dans ce cadre, le développement de réactions domino s'est considérablement accru ces dernières années (figure 1).

Les réactions domino impliquent « un processus de deux ou plusieurs réactions consécutives dans lequel des réactions séquentielles résultent de la fonctionnalité formée dans

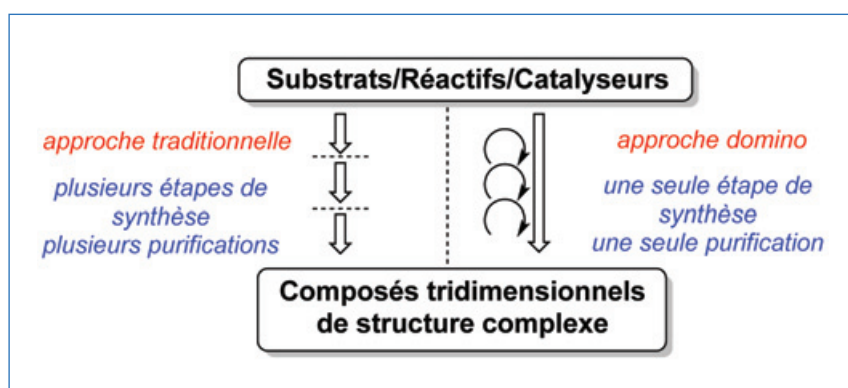


Figure 1 - Approches traditionnelle et domino en synthèse.

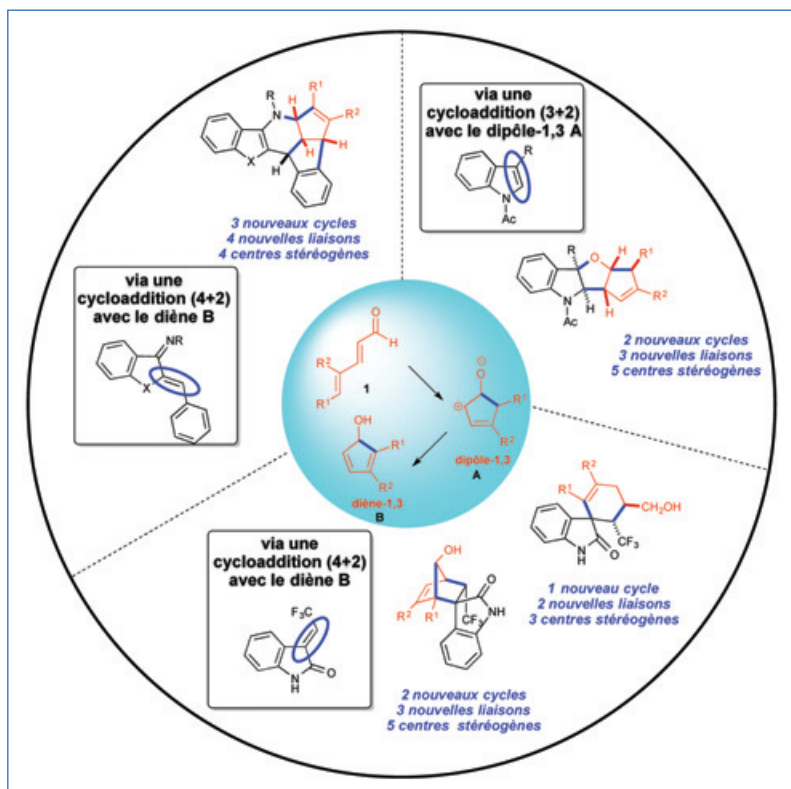


Figure 2 - Différentes réactions domino développées à partir d'aldéhydes polyinsaturés **1** via la formation de dipôles-1,3 **A** dans des cycloadditions (3+2) (schéma en haut) ou de diènes-1,3 **B** dans des cycloadditions (4+2) (schéma en bas et à gauche).

sélection minutieuse du catalyseur et/ou des conditions opératoires, on peut contrôler les différents processus théoriquement possibles pour atteindre une sélectivité totale en direction de la transformation souhaitée. La limitation principale de cet outil de synthèse reste à l'heure actuelle le nombre de cas encore limité où ces réactions domino peuvent être appliquées.

Récemment, nous avons mis au point plusieurs réactions domino utilisant un même type de substrat, des aldéhydes polyinsaturés **1**, pour permettre un accès rapide à des architectures polycycliques complexes d'une grande diversité structurale (figure 2). Les composés **1** sont en effet tout à fait adaptés à ce type de stratégie car ils contiennent un nombre important de sites réactifs. Ils ont ainsi été utilisés dans de nombreuses cascades réactionnelles pour leur capacité à jouer tantôt un rôle de nucléophile tantôt celui d'électrophile au cours de transformations impliquant la formation de plusieurs liaisons [2]. Ces molécules sont également promptes à réagir selon des réactions péricycliques (se déroulant selon un mécanisme concerté impliquant un seul état de transition cyclique). En version intermoléculaire, elles sont souvent mises en jeu dans des réactions de cycloaddition (4+2) de type Diels-Alder⁽²⁾. Elles avaient été plus rarement engagées dans des processus de cyclisation unimoléculaire tels que les réactions d'électrocyclisation à quatre électrons π . Nous nous sommes donc intéressés à ces réarrangements moléculaires au travers de la réaction d'iso-Nazarov [3], comme point de départ de cascades réactionnelles.

l'étape précédente»⁽¹⁾. Leur grand avantage par rapport à la synthèse classique est que deux ou plusieurs réactions sont effectuées en une seule opération dans les mêmes conditions réactionnelles. Ces transformations sont donc « économes en atomes » et évitent notamment les longues étapes de protection/déprotection ainsi que l'isolement des intermédiaires. Elles sont donc reconnues comme des processus produisant un minimum de déchets, entrant ainsi dans la catégorie des transformations chimiques « vertes ».

En revanche, la mise au point de ce type d'approche présente plusieurs difficultés telles que le contrôle de la réactivité et de la sélectivité des transformations impliquées dans la séquence. En effet, contrairement aux séquences multi-étapes classiques, dans le cas des réactions en cascade, de nombreux processus chimiques sont possibles. Ceux-ci peuvent parfois entrer en concurrence, ce qui conduit à des réactions secondaires non souhaitées. Néanmoins, par une

La réaction d'iso-Nazarov permet de transformer des aldéhydes $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturés **1** en cyclopenténone **2**. Un mécanisme simplifié de cette réaction de cycloisomérisation est présenté sur la figure 3. L'aldéhyde polyinsaturé **1**, activé par un acide de Lewis ou de Brønsted, conduit à un premier intermédiaire cationique **A** (connu avant nos travaux) selon une réaction d'électrocyclisation 4π [3]. Un réarrangement prototropique, facilité par la présence de molécules d'eau dans le milieu, permet ensuite la formation d'un nouvel intermédiaire cyclopentadiénol **B** (mis en évidence au cours de nos travaux) qui peut s'isomériser rapidement pour former la cétone cyclique **2** observée. Par l'utilisation de partenaires opportunément sélectionnés, la réaction peut être interrompue avant son terme et les intermédiaires **A** et **B** peuvent être engagés dans de nouvelles transformations, créant ainsi des systèmes polycycliques plus complexes.

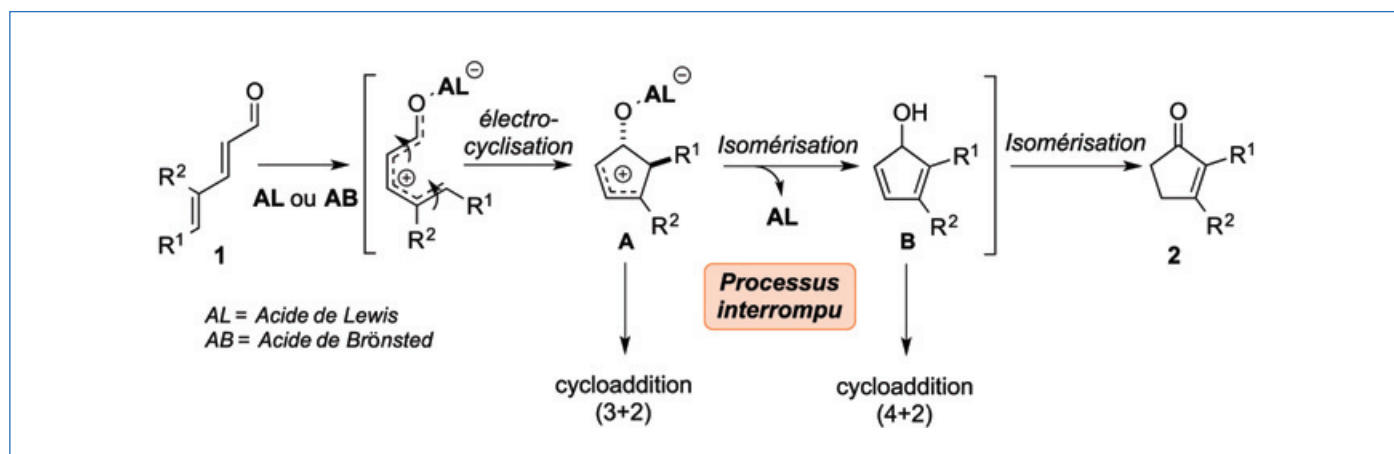


Figure 3 - Réaction d'iso-Nazarov : formation de cétones α,β -insaturées cycliques **2**.

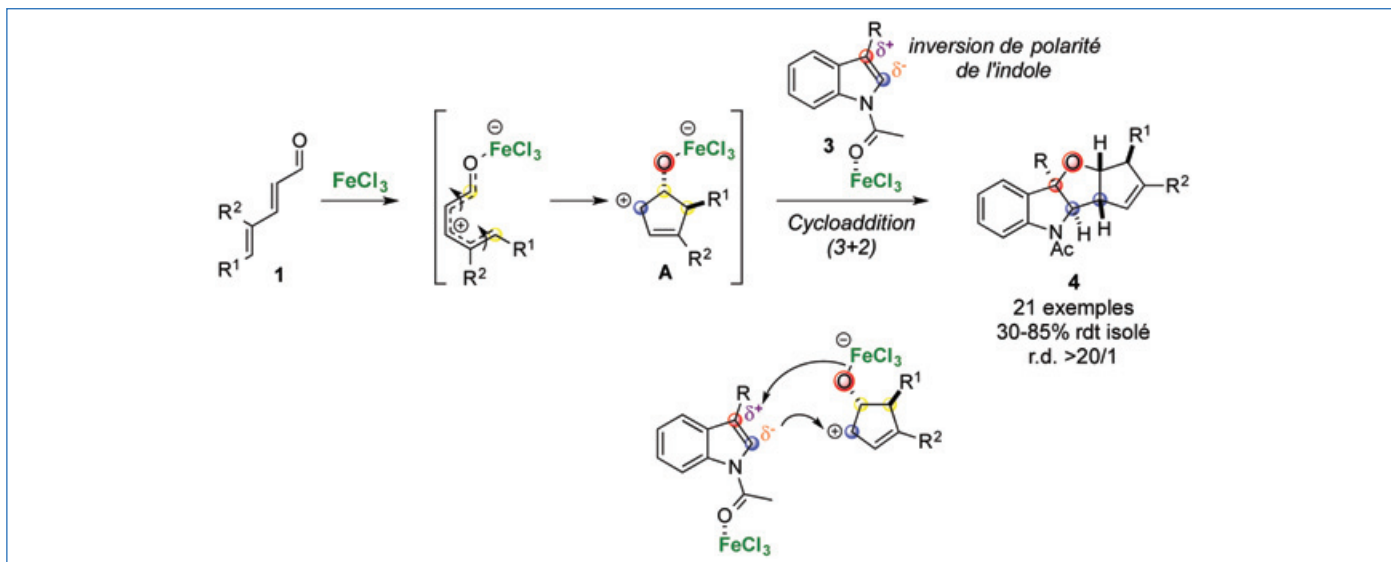


Figure 4 - Cycloadditions désaromatisantes (3+2) d'indoles **3**, mettant en jeu l'intermédiaire dipôle **A** (r.d. : rapport diastéréoisomérique).

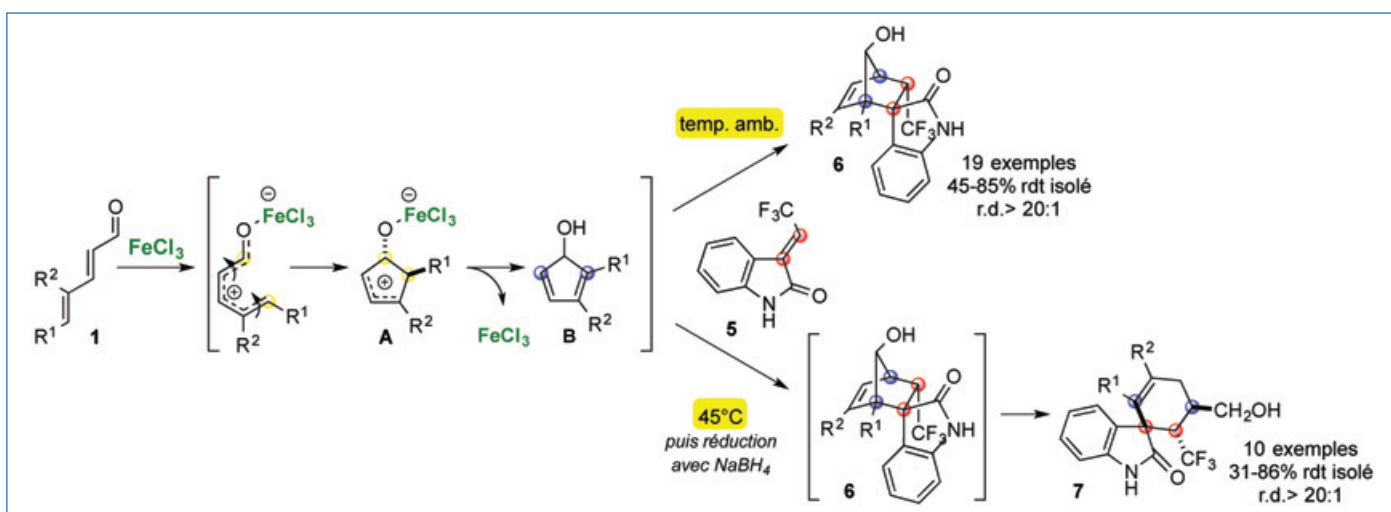


Figure 5 - Cycloadditions (4+2) à partir d'oxindoles **5**, mettant en jeu l'intermédiaire diénoil **B**.

2,4-diénoal comme précurseur de dipôle-1,3

En utilisant cette stratégie, nous avons mis au point une réaction de désaromatisation d'hétérocycles indoliques **3**, par cycloaddition (3+2), qui génère des structures tétracycliques fusionnées **4** (figure 4) [4]. Dans cette séquence, le trichlorure de fer, FeCl_3 , est utilisé comme unique promoteur et entraîne une double activation des substrats. Il permet la formation de l'intermédiaire clé **A**, de type dipôle-1,3, qui réagit avec la double liaison C2=C3 de l'indole jouant le rôle de dipolarophile dans la réaction de cycloaddition. Ce processus domino permet de former trois liaisons, deux cycles et cinq centres stéréogènes en une seule étape. De plus, les cycloadduits sont obtenus avec une régiosélectivité inversée par rapport à celle classiquement observée, grâce à l'utilisation d'une méthodologie d'inversion de polarité d'indoles développée par G. Vincent [5]. De nombreux exemples ont été décrits avec de bons rendements isolés, un bon niveau de régiosélectivité et une excellente diastéréosélectivité.

2,4-diénoal comme précurseur de diénoil

Lorsque la structure du substrat indolique est modifiée et que la réaction est réalisée en présence d'oxindoles **5**, motif

abondamment rencontré dans la nature et les molécules bioactives, le processus observé est différent (figure 5) [6]. Dans ce cas, en présence du même promoteur (FeCl_3) et d'eau dans le milieu réactionnel, l'aldéhyde insaturé conduit à la formation de l'intermédiaire cyclopentadiénoil clé **B**. Une réaction de cycloaddition (4+2) a alors lieu entre ce diène électro-enrichi et la double liaison exocyclique de l'oxindole qui joue le rôle de diénoophile électro-appauvri. À température ambiante, le cycloadduit ponté **6** est isolé avec une régiosélectivité totale et une excellente diastéréosélectivité. Ici, trois nouvelles liaisons C-C, deux cycles et cinq centres stéréogènes sont créés en une seule étape. Si un chauffage à 45 °C est appliqué, un réarrangement semi-pinacolique du cycloadduit ponté **6** est observé et il est alors possible d'isoler les spiroindoles **7** après réduction à l'aide de borohydrure de sodium (NaBH_4).

En présence des imines cycliques α,β -insaturées **8**, plus réactives que les cétones α,β -insaturées correspondantes, la cascade réactionnelle, promue simplement avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (HCl 37 %), est différente (figure 6) [7]. Les composés **9** sont ainsi isolés avec de bons rendements et une diastéréosélectivité totale. Ici, quatre nouvelles liaisons C-C, trois cycles et quatre centres stéréogènes contigus sont créés. Les molécules de HCl, acide de Brønsted, permettent à la fois la formation du diénoil **B** et

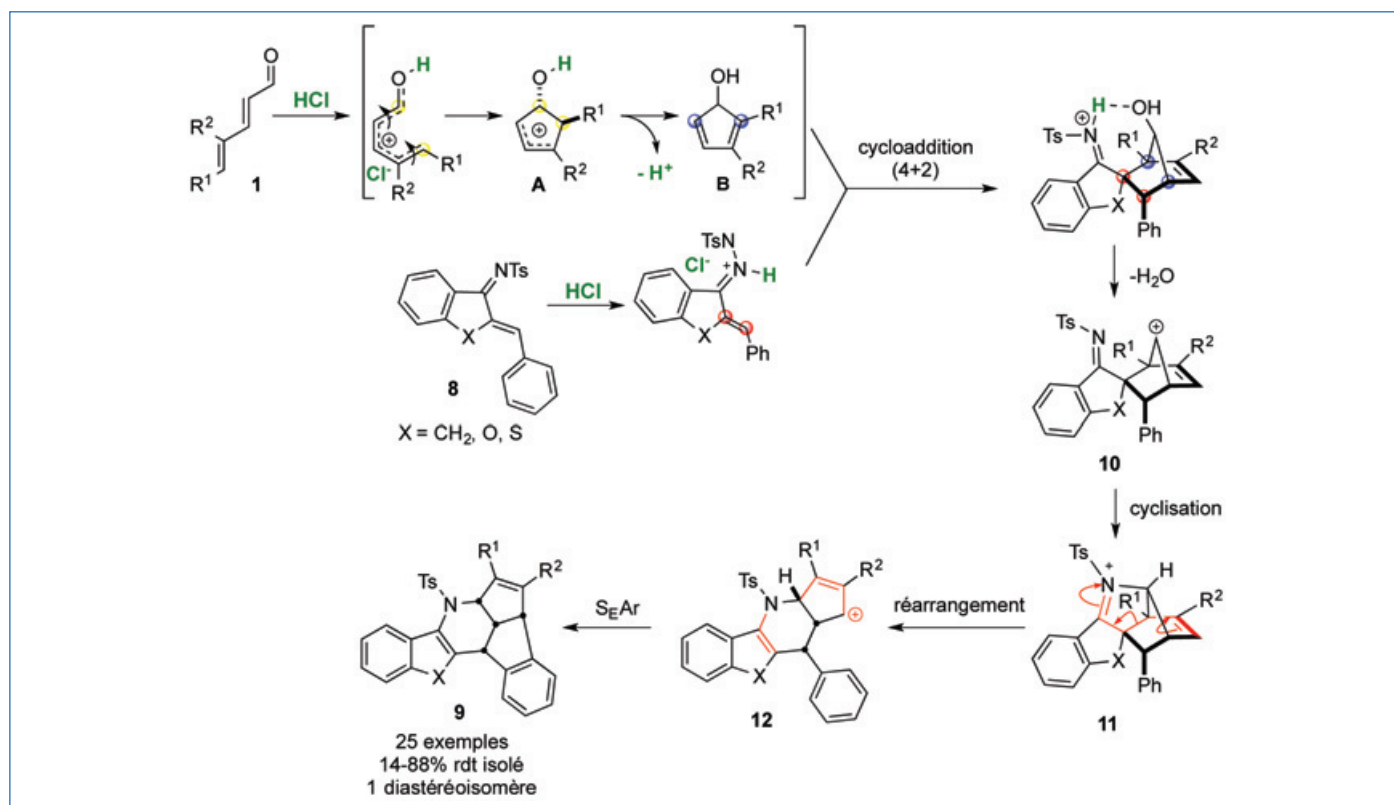


Figure 6 - Cascade réactionnelle observée avec les imines **8**, mettant en jeu l'intermédiaire diénoil **B**.

l'activation de **8**, par protonation de l'atome d'azote. La cycloaddition (4+2) entre le diène et le diénoophile activé est ainsi réalisée de façon totalement sélective. Après cette première étape, similaire au cas précédent, plusieurs étapes successives sont observées. Pour expliquer la formation exclusive du composé **9**, le mécanisme proposé implique l'élimination d'une molécule d'eau pour conduire au cation norbornényl **10** dit « non classique » [8], sans doute stabilisé par la double liaison voisine. Après cyclisation en cation iminium **11**, un réarrangement peut avoir lieu pour générer le cation allylique **12** qui cyclise par substitution électrophile aromatique et conduit ainsi au composé hexacyclique azoté et polyfonctionnel **9**.

Vers des cibles biologiques

En conclusion, ces quelques exemples de réactions domino initiées à partir d'un même substrat, un aldéhyde polyinsaturé, et promues par des réactifs facilement accessibles, non toxiques et abondants (FeCl_3 ou solution de HCl 37 %) illustrent l'efficacité de cette stratégie pour accéder rapidement et efficacement à des édifices moléculaires complexes présentant une grande diversité structurale. Devenus faciles d'accès, l'intérêt de ces composés originaux vis-à-vis de diverses cibles biologiques pourra à présent être évalué.

Les auteurs remercient les Labex Chammmat et SynOrg pour le financement du doctorat d'Anne-Sophie Marques ainsi que l'Agence nationale de la recherche.

Notes et références

(1) Pour décrire les réactions monotopes, les termes de « réaction domino », « réaction cascade » et « réaction tandem » sont utilisés. Lutz Tietze a suggéré l'utilisation de « réaction domino » : L.F. Tietze, *Domino Reactions-Concepts for Efficient Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2014.

(2) Selon la définition de IUPAC, une cycloaddition (n+m) est une réaction dans laquelle deux molécules fournissent des unités de n et m atomes. Dans cette notation, une réaction de

Diels-Alder est une cycloaddition (4+2), la cycloaddition de Huisgen est (3+2). Le symbolisme [n+m] identifie quant à lui les nombres n et m d'électrons impliqués. Dans cette notation, les cycloadditions de Diels-Alder et de Huisgen sont des réactions [4+2].

[1] T.P. Stockdale, C.M. Williams, Pharmaceuticals that contain polycyclic hydrocarbon scaffolds, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, p. 7737-63.

[2] a) C.M.R. Volla, I. Atodiressei, M. Rueping, Catalytic C-C bond-forming multi-component cascade or domino reactions: pushing the boundaries of complexity in asymmetric organocatalysis, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, p. 2390-2431; b) X.-Y. Chen, S. Li, F. Vetica, M. Kumar, D. Enders, N-heterocyclic-carbene-catalyzed domino reactions via two or more activation modes, *iScience*, **2018**, 2, p. 1-26.

[3] M.J. Riveira, L.A. Marsili, M.P. Mischne, The iso-Nazarov reaction, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, p. 9255-74.

[4] A.-S. Marques, V. Coeffard, I. Chataigner, G. Vincent, X. Moreau, Iron-mediated domino interrupted iso-Nazarov/dearomative (3+2)-cycloaddition of electrophilic indoles, *Org. Lett.*, **2016**, 18, p. 5296-99.

[5] R. Beaud, R. Nandi, A. Perez-Luna, R. Guillot, D. Gori, C. Kouklovsky, N.-E. Ghermani, V. Gandon, G. Vincent, Revealing the electrophilicity of N-Ac indoles with FeCl_3 : a mechanistic study, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, p. 5834-37.

[6] A.-S. Marques, J. Marrot, I. Chataigner, V. Coeffard, G. Vincent, X. Moreau, In situ generation of cyclopentadienol intermediates from 2,4-dienals: application to the synthesis of spiroindoles via a domino polycyclization, *Org. Lett.*, **2018**, 20, p. 792-795.

[7] A.-S. Marques, T. Duhail, J. Marrot, I. Chataigner, V. Coeffard, G. Vincent, X. Moreau, A fused hexacyclic ring system: diastereoselective polycyclization of 2,4-dienals through an interrupted iso-Nazarov reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, p. 9969-73.

[8] S. Winstein, A.H. Lewin, K.C. Pande, The non-classical 7-norbornenyl cation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, p. 2324-26.

Anne-Sophie MARQUES, docteure de l'Université Versailles Saint-Quentin, **Isabelle CHATAIGNER***, professeure, Université Rouen-Normandie, actuellement en délégation CNRS à Sorbonne Université, **Vincent COEFFARD***, chargé de recherche au CNRS, Université de Nantes, **Guillaume VINCENT***, directeur de recherche au CNRS, Université Paris-Saclay, et **Xavier MOREAU***, professeur, Université de Versailles Saint-Quentin.

* isabelle.chataigner@univ-rouen.fr ; vincent.coeffard@univ-nantes.fr ; guillaume.vincent@universite-paris-saclay.fr ; xavier.moreau@uvsq.fr

Hyperthermie magnétique et détection électrochimique pour le relargage et la détection de microARN sans amplification de type PCR

Résumé La réaction en chaîne par polymérase (PCR), méthode de référence pour la mesure d'acides nucléiques ADN en biologie clinique, est basée sur une amplification chimique du nombre des copies d'une ou plusieurs séquences ADN pour pouvoir les amener à un seuil détectable. Bien que robuste, la méthodologie PCR présente l'inconvénient majeur d'être inadaptée pour la biologie d'urgence car le rendu d'un résultat (préparation, extraction, amplification et quantification) peut atteindre entre 4 et 6 heures. L'autre inconvénient, dans le cas des séquences ARN, est une étape supplémentaire de transcription inverse (RT) (ARN en ADN), étape délicate rallongeant encore le temps du protocole. Enfin, la technologie PCR est très consommatrice en énergie à cause des systèmes de régulation nécessaires pour les cycles de températures jusqu'à 95 °C. Cet article présente la preuve de concept d'un nouveau procédé couplant l'hyperthermie magnétique et la détection électrochimique (HDE) en microfluidique pour le relargage et la détection directe en moins de 3 h, à un seuil de détection de 10^{-18} M, d'un microARN synthétique et spécifique des lésions du foie (miR 122). L'objectif est d'aboutir à une sorte de biopsie microfluidique liquide rapide (1 h 30) pour le diagnostic d'urgence.

Mots-clés Microfluidique, électrochimie, hyperthermie, nanoparticules magnétiques, acides nucléiques, PCR.

Abstract **Magnetic hyperthermia and electrochemical detection for the release and detection of microRNAs without PCR type amplification**

Polymerase chain reaction (PCR), the reference method for measuring DNA nucleic acids in clinical biology, is based on chemical amplification of the number of copies of one or more DNA sequences in order to bring them to a detectable threshold. Although robust, the PCR methodology has the major drawback of being unsuitable for emergency biology because the rendering of a result (preparation, extraction, amplification and quantification) can reach between 4 and 6 hours. The other drawback, in the case of RNA sequences, is an additional reverse transcription (RT) step (RNA to DNA), a delicate step which further lengthens the protocol time. Finally, PCR is a very energy-consuming technology because of the regulation systems required for temperature cycles up to 95 °C. This article presents the proof of concept of a new process coupling magnetic hyperthermia and electrochemical detection (HDE) in microfluidics for nucleic acids release and direct detection, in less than 3 hours and at a detection threshold of 10^{-18} M, of a synthetic microRNA specific for liver lesions (miR 122). The goal is to achieve a kind of rapid microfluidic biopsy (1h30) for emergency diagnosis.

Keywords Microfluidics, electrochemistry, hyperthermia, magnetic nanoparticles, nucleic acids, PCR.

La détection de séquences d'acides nucléiques

Ces derniers mois, du fait de la crise sanitaire due à la Covid-19, le sigle PCR (« polymérase chain reaction », réaction en chaîne par polymérase) a été rendu célèbre auprès du grand public comme méthode de référence pour détecter les séquences d'acides nucléiques (ADN, ARN). Actuellement, l'analyse des ARN dans un échantillon biologique se décompose généralement en quatre étapes. La première est l'extraction des ARN à partir de centaines de microlitres d'échantillon (plasma, sérum, salive...). La deuxième est la transcription inverse (« reverse transcription », RT) des ARN en ADN complémentaires. Elle est suivie d'une troisième étape d'amplification chimique des ADN complémentaires par PCR quantitative en temps réel. Enfin, la dernière étape consiste en l'exploitation des cinétiques d'amplification par PCR (analyse des cycles seuils). Bien que cette analyse permette au final d'atteindre un seuil de détection femtomolaire, le protocole reste très long (voir *tableau I*), à savoir environ 2 à 3 heures pour l'extraction, 1 à 2 heures pour la RT (le temps de réaction pour la RT est d'1 heure), et 2 heures pour la PCR en temps réel (le temps de la réaction PCR est de 30 à 40 minutes) [1-2]. Un autre inconvénient majeur est l'étape d'amplification et de détection (étape 3). Bien qu'ayant beaucoup évolué ces

dernières années, les techniques de PCR sont limitées par la nécessité de mener plusieurs cycles d'amplification en température (94, 55, 72 et 37 °C). Ce paramètre devient critique dès lors qu'il s'agit de le contrôler finement en systèmes miniaturisés. En cause, les contraintes liées au chauffage global (intégration d'une boucle de rétroaction pour compenser les pertes thermiques) d'une solution biologique, qui est un point délicat dans un processus d'amplification et/ou de détection d'une cible biologique, tel que celui utilisé dans le protocole PCR.

Les microARN sont des séquences d'acides nucléiques d'intérêt, composés de quelques dizaines de bases. Les données récentes de la littérature montrent que les microARN circulants sont des biomarqueurs précoces et spécifiques de certaines pathologies, musculaires en particulier. Ils sont classiquement mesurés par PCR, ce qui limite leur utilisation dans le cadre du diagnostic d'urgence, pour lequel le temps d'analyse est un élément clé pour une prise en charge efficace du patient.

Principe de la méthode HDE

Notre approche alternative à la PCR est un procédé microfluidique récemment breveté [3]. Il est basé sur l'association

Tableau I - Performances comparatives des temps de protocoles et seuils de détection (actuels et à venir) avec la technique classique PCR.

Comparaison/performances	Volume d'échantillon	Temps moyen de prétraitement	Temps moyen de détection	Limite de détection	Température de travail
PCR Extraction Transcription inverse (RT) Amplification et détection	200 µL	2 h [1] 3 h [12-13]	2 h	1×10^{-17} M [14]	Rampe (94 à 37 °C)
HDE Capture Relargage Détection	200 nL	1 h et 50 min 30 min	30 min [6]	1×10^{-18} M [3]	Ambiante

de deux modules sur puce, l'un dédié à l'hyperthermie magnétique de nanoparticules d'oxyde de fer [4], et l'autre à la détection électrochimique (HDE) pour la capture, la préconcentration, le relargage et la détection électrochimique [5-7], méthode qui ne nécessite aucune étape d'amplification pour quantifier des microARN cibles dans un volume de 200 nL. Les microARN cibles sont capturés et préconcentrés sur des nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques (NPS) recouvertes par une couche de silice (cœur-coquille) [8-10] et fonctionnalisées en surface par des ADN sondes complémentaires des microARN cibles. Dans l'écoulement fluide, grâce à l'application d'un champ magnétique alternatif, elles exhibent un pouvoir chauffant dont les pertes thermiques permettent de chauffer uniquement l'entourage de la nanoparticule sur quelques nanomètres, sans modifier la température globale de la solution. Ce procédé permet de déclencher sélectivement le relargage des microARN cibles au voisinage des microélectrodes en vue de leur détection, limitant ainsi les effets de dilution et/ou d'adsorption sur les parois des microcanaux.

À l'heure actuelle, le set-up expérimental nous permet de réaliser toutes les étapes de l'analyse en moins de 3 heures avec un seuil de détection attomolaire, meilleur qu'en PCR, et ce sans amplification. À court terme, le projet de valorisation de la méthodologie HDE est de réduire encore ce temps d'analyse par deux. Cela passe, d'une part, par une incrémentation du procédé technologique pour les mesures multiplexées sur puces et par une optimisation de la synthèse des NPS pour une meilleure efficacité des étapes de capture et de relargage des cibles et, d'autre part, par l'assemblage des différents appareillages de laboratoire actuellement placés autour de la puce microfluidique au sein d'un instrument compact pour actionner/chauffer les NPS, et pour récupérer le signal électrochimique lors de la détection par hybridation sonde-cible sur microélectrode.

Procédés de synthèse des nanoparticules et de microfabrication des puces HDE

Synthèse des nanoparticules superparamagnétiques

Notre approche implique la synthèse et la bio-fonctionnalisation de nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer de type cœur-coquille ($\text{Fe}_2\text{O}_3@SiO_2@ADN$ -sonde). La synthèse des nanoparticules magnétiques, constituées d'un cœur de maghémite protégé par une couche de silice, fonctionnalisées en surface par des chaînes de polyéthylène glycol (PEG) et des groupes fonctionnels, est bien maîtrisée par le laboratoire PHENIX (figure 1). En utilisant des groupes fonctionnels $-\text{NH}_2$ à la surface des nanoparticules, un

couplage covalent des ADN sondes, modifiés par un groupement acide carboxylique terminal, est effectué via un couplage peptidique en présence de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) et de *N*-hydroxysuccinimide (NHS).

Microfabrication du dispositif microfluidique pour l'hyperthermie sur NPS

Le dispositif microfluidique est composé de deux wafers en verre (1,5 pouces) de 300 µm d'épaisseur. Sur l'un est gravé le circuit microfluidique par gravure isotrope dans un mélange HF (acide nitrique (HNO_3) et acide fluorhydrique (HF)) à 50 µm de profondeur ; sur l'autre sont lithographiées les microélectrodes comme capot qui vient fermer hermétiquement le microdispositif (figure 2 p. 34). Le dispositif microfluidique en verre est inséré dans l'entrefer (gap de 1 mm) d'une bobine torique magnétique. Les nanoparticules comportant en surface les ADN doubles brins sonde-cible sont introduites à l'aide d'un pousse-seringue dans la puce microfluidique et voient un champ homogène de 370 G pendant 12 secondes (temps de séjour des NPS dans le serpentier fluide).

• Méthode de détection par fluorescence

Dans le cas où le capot inférieur ne contient pas de microélectrodes, la solution obtenue en sortie de canal est filtrée et analysée en fluorescence par un kit commercial (Oligreen de Life Technologies), calibré avec des standards de la cible. La méthode par fluorescence a comme principaux inconvénients une sensibilité de détection beaucoup plus faible et la nécessité d'une récupération de la solution en sortie de la puce microfluidique, d'une filtration et d'une dilution en cuvette en vue du dosage des cibles relarguées.

• Méthode de détection par électrochimie

Le module de détection électrochimique en aval du module d'hyperthermie a comme principaux avantages un seuil de détection beaucoup plus faible [5-6] et la diminution des temps entre les protocoles (filtration, dilution et dosage) hors puce microfluidique. La figure 2 décrit l'utilisation d'un système comprenant un réseau de paires de microélectrodes en or fonctionnalisées avec les séquences ADN sondes (dérivées avec une fonction thiol pour l'adsorption d'une monocouche sur l'or) pour détecter les cibles relarguées en solution dans le microcanal. La limite de détection (LOD) obtenue pour un type de microARN synthétique est de 10^{-18} M sans amplification PCR (voir tableau I).

Le tableau I compare les performances atteignables en temps de protocoles et en seuils de détection en comparaison avec le kit Qiagen® pour la technique PCR en temps réel et la

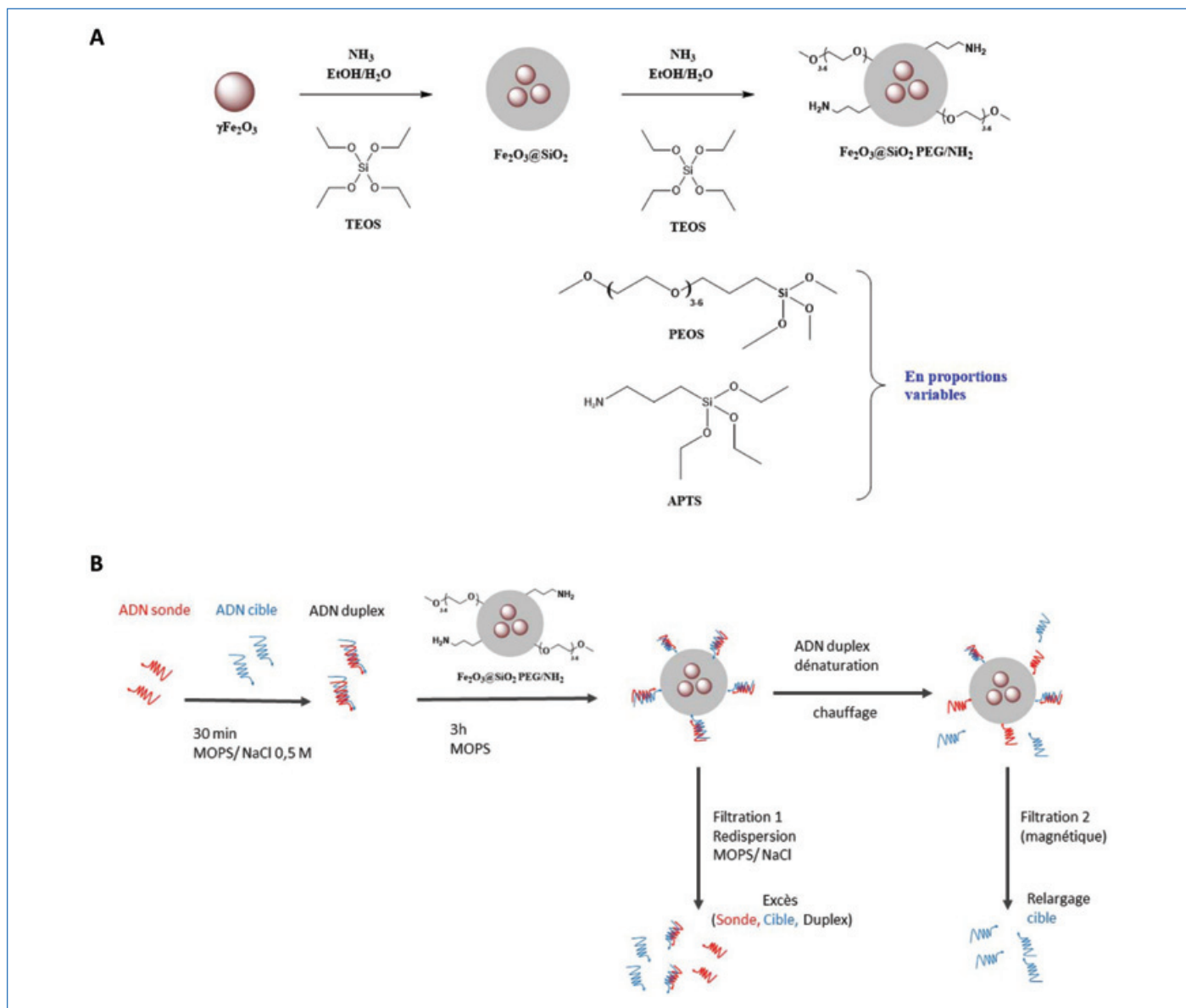


Figure 1 - A) Schéma de l'encapsulation de nanoparticules de maghémite par de la silice, suivie de la fonctionnalisation de la surface avec des chaînes de PEG et des groupements amine. B) Fonctionnalisation de la surface par doubles brins d'ADN (ADN sonde/ADN cible).
 TEOS : tetraethylorthosilicate ; APTS : aminopropyltriéthoxysilane ; PEOS : 3-[méthoxy(polyéthylèneoxy) propyl] triméthoxysilane ; MOPS : 3-morpholinopropane-1-sulfonic acid.

technique HDE pour la détection du microARN (miR 122) impliqué dans les maladies hépatiques (lésions du foie). En effet, la détection directe du miR, sans amplification PCR, constitue un défi majeur pour la réduction drastique des temps d'analyses et l'utilisation des miR comme biomarqueurs en médecine d'urgence. Dans ce contexte, nous avons montré qu'il est possible de coupler microfluidique et électrochimie pour minimiser le volume d'analyte (~ 200 nL) et d'optimiser la durée la détection (< 30 min). Reste cependant le problème de la durée des expériences lors de l'étape de prétraitement de l'échantillon par le biais de kits standards d'extraction des cibles (pré-PCR) ou par le biais de nanoparticules magnétiques pour la capture des cibles (HDE), qui demeurent longues.

Vers un laboratoire sur puce

L'association des compétences issues de deux UMR CNRS dans ce programme a été indispensable pour la réussite de ce projet ambitieux : le Centre de Nanosciences et de Nanotechnologies (C2N, UMR 9001 CNRS/Université Paris-Saclay) pour l'électrochimie et la fabrication des microdispositifs, le

laboratoire Physico-chimie des Electrolytes et Nano-systèmes Interfaciaux (PHENIX, UMR 8234 CNRS/Sorbonne Université) pour la synthèse des nanoparticules et la physique de ces nanoparticules fonctionnalisées. Les chercheurs impliqués – Jean Gamby (C2N), Jean-Michel Siaugue et Vincent Dupuis (PHENIX) – ont bénéficié du soutien du programme CNRS prématurité et du labex Nanosacly pour la consolidation de la technologie HDE sur la période 2018-2020.

Les retombées directes de la méthode HDE se distribueront entre les domaines de la microfluidique, de la chimie de surface et des colloïdes (fonctionnalisations d'électrodes, synthèse et fonctionnalisation de NPS), de la chimie analytique (comparaison des techniques de détection HDE vs PCR...) et de la chimie-physique fondamentale (étude et modélisation de l'hyperthermie, et de la cinétique du processus de transfert de brins d'acide nucléique d'une particule vers une électrode).

Dans le cadre du projet ANR Dimelec [11], nous voulons développer une plateforme microfluidique intégrant différents modules sur un laboratoire sur puce capable : d'extraire de l'échantillon patient directement sur puce les microARN

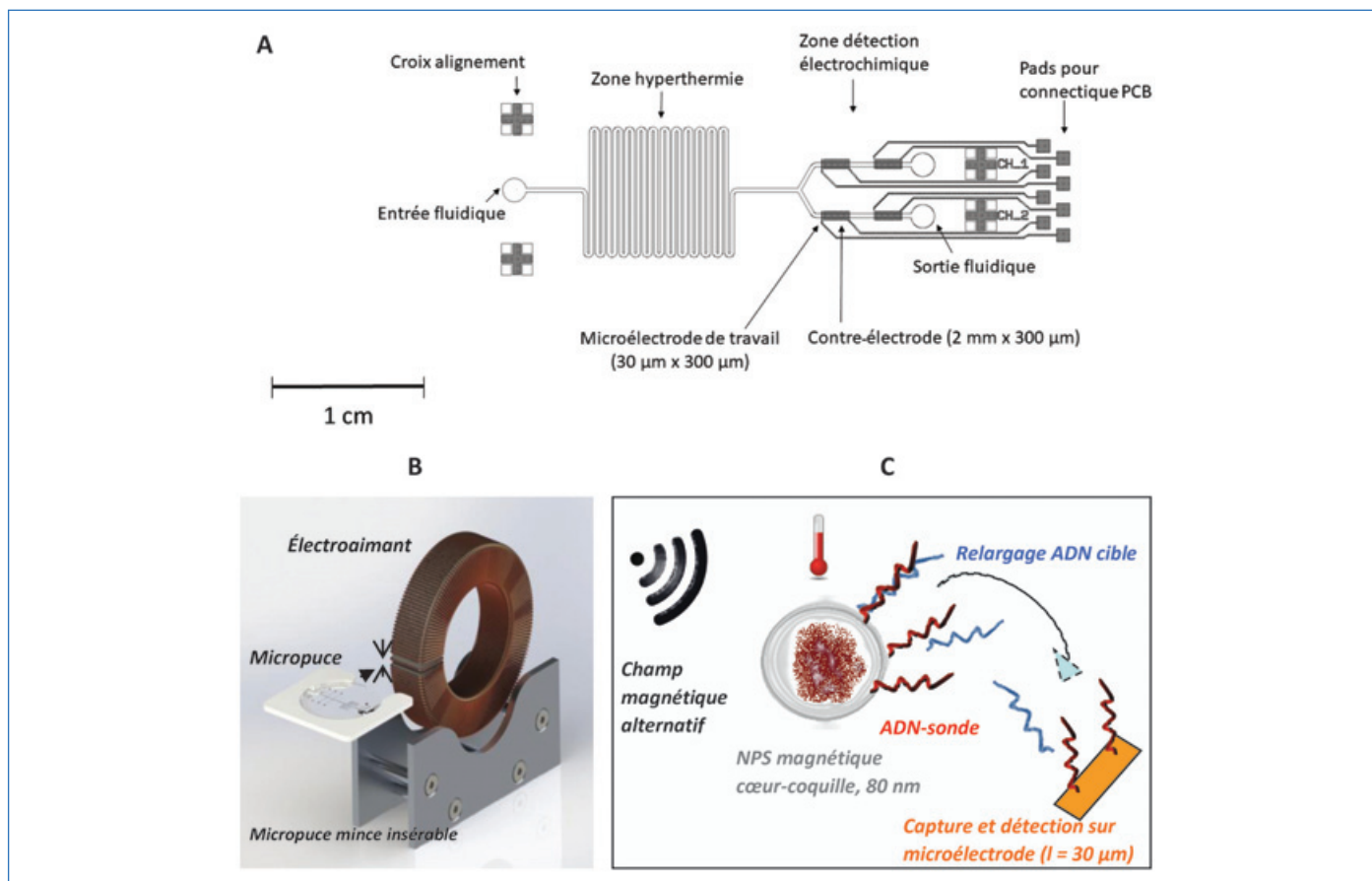


Figure 2 - A) Vue schématique d'une puce microfluidique comportant un module d'hyperthermie magnétique et deux canaux microfluidiques ayant chacun deux paires d'électrodes (WE et CE). B) Image d'une puce microfluidique insérable dans un entrefer dans lequel les NPS-sondes-cibles sont chauffées pour le relargage des cibles dans le module de détection. C) Protocole d'extraction et de détection mis en œuvre dans le dispositif HDE: préconcentration par capture spécifique des cibles sur NPS, relargage thermosensible par hyperthermie magnétique et détection ultrasensible sur microélectrodes sondes.

cibles de maladies cardiovasculaires en utilisant des nanoparticules (NPS) fonctionnalisées pour la capture, la préconcentration et le transport des microARN ; de les relarguer localement par hyperthermie magnétique ; et enfin, de les détecter dans une matrice de microélectrodes préfonctionnalisées. La détection matricielle sera rendue possible grâce à un multipotentio-stat développé lors de ce projet, adapté aux matrices de microélectrodes en termes de spécificités et d'ergonomie d'utilisation, module qui n'existe pas actuellement pour les applications couplant électrochimie et microfluidique. Ce programme de recherche est cofinancé grâce au soutien du Labex NanoSaclay AAP 2020 Recherche (projet e-miRGency, maladies cardiovasculaires).

[1] S. Liu, Z. Zhang, M. Han, Gram-scale synthesis and biofunctionalization of silica-coated silver nanoparticles for fast colorimetric DNA detection, *Anal. Chem.*, **2005**, *77*, p. 2595-2600.
 [2] B. Hainque, B. Baudin, P. Lefebvre, *Appareils et méthodes en biochimie et biologie moléculaire*, Flammarion Médecine-Sciences, **2008**.
 [3] M.-C. Horny, J.-M. Siaugue, V. Dupuis, M. Lazerges, J. Gamby, Process for detecting nucleic acid molecules by magnetic hyperthermia and assembly enabling such detection, CNRS, Inserm, Sorbonne Université, Paris Descartes, WO/2019/068844, **2019**.
 [4] J.T. Dias *et al.*, DNA as a molecular local thermal probe for the analysis of magnetic hyperthermia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 11526-29.
 [5] M. Faure, A. Pallandre, S. Chebil, I. Le Potier, M. Taverna, B. Tribollet, C. Deslouis, A.-M. Haghir-Gosnet, J. Gamby, Improved electrochemical detection of a transthyretin synthetic peptide in the nanomolar range with a two-electrode system integrated in a glass/PDMS microchip, *Lab Chip*, **2014**, *14*, p. 2800-05.
 [6] M.C. Horny, M. Lazerges, J.M. Siaugue, A. Pallandre, D. Rose, F. Bedioui, C. Deslouis, A.-M. Haghir-Gosnet, J. Gamby, Electrochemical DNA biosensors based on long-range electron transfer: investigating the efficiency of a fluidic channel microelectrode compared to an ultramicroelectrode in a two-electrode setup, *Lab Chip*, **2016**, *16*, p. 4373-81.
 [7] E. Roy, A. Pallandre, B. Zribi, M.-C. Horny, F.-D. Delapierre, A. Cattoni, J. Gamby, A.-M. Haghir-Gosnet, Molecular microfluidic bioanalysis: recent progress in preconcentration, separation, and detection, in *Advances in Microfluidics - New Applications in Biology, Energy, and Materials Sciences*, X.-Y. Yu (ed.), IntechOpen, **2016**, doi: 10.5772/65772.

[8] T. Georgelin, S. Bombard, J.-M. Siaugue, V. Cabuil, Nanoparticle-mediated delivery of bleomycin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, p. 8897-8901.
 [9] T.D. Mai, F. d'Orlyé, C. Ménager, A. Varenne, J.-M. Siaugue, Red blood cells decorated with functionalized core-shell magnetic nanoparticles: elucidation of the adsorption mechanism, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, p. 5393-95.
 [10] H. Schöneborn *et al.*, Novel tools towards magnetic guidance of neurite growth: (I) Guidance of magnetic nanoparticles into neurite extensions of induced human neurons and in vitro functionalization with RAS regulating proteins, *J. Funct. Biomater.*, **2019**, *10*(3), 32.
 [11] ANR Dimelec, « Dispositifs microfluidiques intégrant des modules de capture, de relargage et de détection électrochimique matricielle de microARN », **2019**. Porteur et coordinateur scientifique : Jean Gamby (CNRS, Université Paris-Saclay), en collaboration avec le LISE (Alain Pailleret, CNRS Sorbonne Université), le laboratoire PHENIX (Jean-Michel Siaugue, CNRS Sorbonne Université), le laboratoire IRBA (Sébastien Banzet, Inserm, Hôpital de Clamart), et en partenariat avec le laboratoire PASTEUR (Laurent Thouin, CNRS, ENS). Financement : 1^{er} janvier 2020 au 30 juin 2023.
 [12] E. Van Rooij, The art of MicroRNA research, *Circ. Res.*, **2011**, *108*, p. 219-234.
 [13] V. Benes, M. Castoldi, Expression profiling of microRNA using real-time quantitative PCR, how to use it and what is available, *Methods*, **2010**, *50*, p. 244-249.
 [14] B.S. Ferguson *et al.*, Integrated microfluidic electrochemical DNA sensor, *Anal. Chem.*, **2009**, *81*, p. 6503-08.

Marie-Charlotte HORNY, docteure de Sorbonne Université (laboratoires C2N, PHENIX, LISE), **Pedro GONZÁLEZ LOSADA**, ingénieur de recherche au C2N, **Claire POUJOLY**, doctorante de l'Université Paris-Saclay (C2N), **Vincent DUPUIS** et **Jean-Michel SIAUGUE***, maîtres de conférences, Sorbonne Université, CNRS, Physico-chimie des Electrolytes et Nanosystèmes Interfaciaux (PHENIX), UMR 8234, Paris, et **Jean GAMBLY****, chargé de recherche au CNRS, Université Paris-Saclay, CNRS, Centre de Nanosciences et de Nanotechnologies (C2N), UMR 9001, Palaiseau.

*jean-michel.siaugue@sorbonne-universite.fr
 **jean.gamby@universite-paris-saclay.fr

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

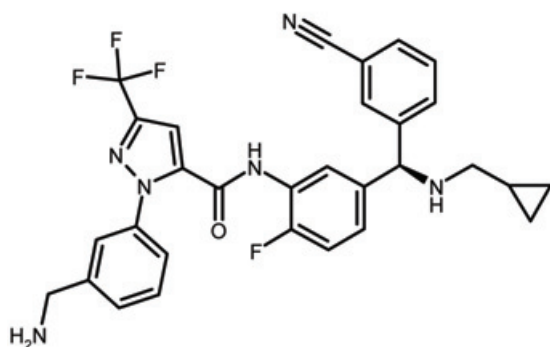
Bilan des approbations FDA d'octobre à décembre 2020

Au cours de cette période, neuf nouvelles molécules de synthèse et trois nouvelles molécules biologiques ont été approuvées.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Remdesivir	Gilead Sciences Inc.	Infections à virus ARN
Lonafarnib	Eiger BioPharmaceuticals	Progéria/cancers
Lumasiran sodium	Alnylam® Pharmaceuticals Inc.	Hyperoxalurie type 1
Setmelanotide acetate	Rhythm Pharmaceuticals	Obésité d'origine génétique
Gallium Ga 68 PSMA-11	University of California	Imagerie PET
Berotrastat hydrochloride	BioCryst	Angio-œdème héréditaire
Tirbanibulin	Almirall	Kératose actinique
Relugolix	Myovant Sciences	Léiomyome utérin ou cancer de la prostate
Vibegron	Urovant Sciences	Vessie hyperactive

Le **berotrastat** est utilisé pour traiter une maladie rare due à une mutation génétique conduisant à des œdèmes provoqués par un excès de bradykinine. Il agit par inhibition d'interactions



Structure du berotrastat. N° CAS : 1809010-50-1 (base)/1809010-52-3 (chlorhydrate); nom IUPAC : 1-[3-(aminométhyl)phényl]-N-(5-((R)-(3-cyanophényl))[(cyclopropyle)méthyl]amino)méthyl)-2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide. La représentation 3D provient du site DrugBank⁽¹⁾ (https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB15982).

protéine-protéine dans le système kallikréine-kinine, limitant ainsi la concentration de bradykinine circulante. Cette petite molécule est une alternative intéressante aux traitements précédents : extraits enzymatiques ou anticorps monoclonal. Le **remdesivir** ayant démontré une activité sur certains virus à ARN a été testé sur des patients atteints de la COVID-19. Après examen des résultats des études cliniques, l'OMS ne recommande pas son administration aux patients COVID-19 (novembre 2020).

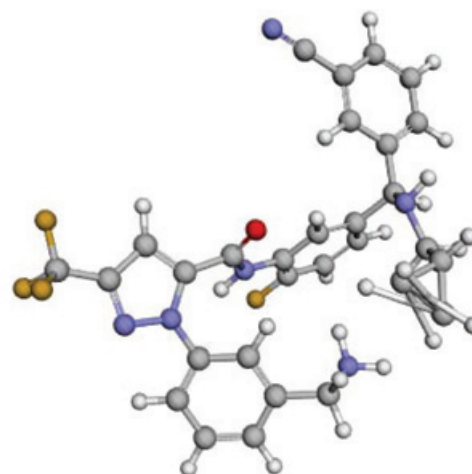
Le **lumasiran** est un ARN interférent, une nouvelle famille de molécules actives (cf. *L'Act. Chim.* n° 450, avril 2020, p. 34), qui empêche les cellules de produire des protéines anormales.

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Atoltivimab/Odesivimab/Maftivimab	Anticorps monoclonaux	Regeneron Pharmaceuticals	Infection à virus Ebola
Naxitamab-ggqk	Anticorps monoclonal	Y-mAbs Therapeutics Inc.	Neuroblastome
Margetuximab-cmkb	Anticorps monoclonal	MacroGenics Inc.	Cancer du sein HER2-positif

L'**atoltivimab/odesivimab/maftivimab** est une combinaison à doses fixes de trois anticorps monoclonaux efficace sur les infections à virus Ebola pour lesquelles il n'existait précédemment aucun traitement.

⁽¹⁾ DrugBank est une banque de données sur les principes actifs accessible sur Internet : D.S. Wishart et al., DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, *Nucleic Acids Res.*, 2018, 46, p. D1074-D1082, <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>



Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Le *Bulletin* du mois de janvier de l'ANSES appelle l'attention sur de nouvelles modalités de dépôt des dossiers de demande d'AMM conformes à l'arrêté du 11 décembre dernier (JORF du 17 décembre).

La modification des AMM prévue pour les produits à base de métalaxyl-M est suspendue à une décision de la position européenne en cours de discussion.

Les dates limites pour la vente et la distribution de produits à base de spirodiclofène, retiré du marché le 7 décembre, de fenugrec et de zéta-cyperméthrine sont fixées respectivement au 31 janvier, 30 avril et 1^{er} juin 2021.

Cinq retraits d'AMM, treize nouvelles autorisations et dix modifications d'autorisation concernent des produits d'usage professionnel. Une seule nouvelle AMM est délivrée pour un produit d'usage amateur, herbicide, à base d'acide pélargonique, utilisable en arboriculture, cultures ornementales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires, et dans les zones non agricoles.

Retraits

Les retraits d'AMM concernent quatre produits à base de spirodiclofène insecticide-acaricide et un fongicide à base d'azoxystrobine.

Nouvelles autorisations

Les nouvelles AMM sont délivrées à trois insecticides, un insecticide-acaricide, un attractif phéromone, trois fongicides, quatre régulateurs de croissance et un herbicide.

Un insecticide est à base de chlorantraniliprole en suspension concentrée pour zone non agricole ; deux sont des produits d'origine biologique (à base d'un champignon *Paecilomyces fumosoroseus* en suspension concentrée huileuse pour cultures légumières et ornementales et à base de *Bacillus thuringiensis* sous forme de poudre mouillable utilisable en arboriculture, viticulture, cultures légumières, plantes à parfum, médicinales, aromatiques et condimentaires). L'insecticide-acaricide est de l'huile essentielle d'orange en microémulsion pour cultures légumières. L'attractif est un mélange d'acétates de (E,Z)-2,13-octadécadien-1-yle et de (E,Z)-3,13-octadécadiényle. Les fongicides sont à base de phosphonates de potassium (concentré soluble pour cultures légumières), de difénoconazole (concentré émulsionnable pour toutes cultures), et d'azoxystrobine associée au tébuconazole (suspension concentrée pour grandes cultures et cultures légumières).

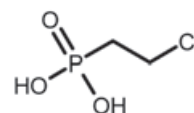
Les régulateurs de croissance sont pour l'un de l'huile essentielle d'orange (pour nébulisation en cultures légumières),

deux sont à base d'éthéphon en concentré soluble (l'un pour grandes cultures et cultures légumières, l'autre pour l'arboriculture, cultures légumières et ornementales et plantes à parfum, aromatiques et condimentaires), le quatrième est à base de prohexadione-calcium (en suspension concentrée huileuse pour grandes cultures). L'herbicide est à base de quizalofop-P-éthyl en concentré émulsionnable pour tous usages professionnels.

Modifications d'AMM

Toutes les modifications d'AMM sont pour des produits professionnels et concernent un régulateur de croissance à base de chlorure de chlorméquat pour extension d'usage mineur, un adjuvant pour bouillies à base d'huile de soja éthoxylée après renouvellement décennal, un attractif à base de phéromones de lépidoptères agissant par confusion sexuelle pour extension d'usage mineur, un fongicide à base de tébuconazole après renouvellement décennal. Six sont des herbicides, à base de métamitron pour extension d'usage mineur, de métazachlore et clomazone après renouvellement décennal ; trois font l'objet de modifications des conditions d'emploi et sont respectivement à base de picolinafène, de rimsulfuron et de diméthachlore.

L'**éthéphon** a été introduit en 1967 par Amchem Products Inc. Il est commercialisé en France par Bayer, Phyteurop et SFP. Ce produit systémique, qui pénètre dans la plante, est préparé par réaction du trichlorure de phosphore sur l'oxyde d'éthylène. En solutions de pH > 4, il se décompose en libérant de l'éthylène qui accélère le mûrissement des fruits, induit la floraison et stimule la croissance de rameaux latéraux chez de nombreuses espèces ornementales telles qu'azalées, roses et géraniums. Son mode d'action biochimique reste obscur.



L'éthéphon est le nom commun de l'acide 2-chloroéthylphosphonique. N° CAS : RN 16672-87-0.

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).



Congrès SCF2021
28 - 30 juin 2021
Cité des Congrès de Nantes
Chimie, Lumière, Couleur
Week-end Grand Public
au Muséum de Nantes : 26-27 juin 2021

www.scf2021.fr | contact@scf2021.fr

- Ouverture des inscriptions fin novembre 2020
- Date limite de soumission : 15 février 2021

Titrage acidobasique en TP de première année d'université

Étude du discours enseignant et des interactions enseignant-étudiants

Résumé Cet article décrit une étude du discours enseignant et des interactions enseignant-étudiants à l'occasion d'un titrage acidobasique en première année de licence lors de neuf séances de TP dans trois universités. Après avoir caractérisé les propos tenus au cours des séances comme manipulateur, théorique ou méthodologique, l'analyse de ces derniers montre que la plupart ne renferment pas d'argument théorique justifiant un choix ou un geste manipulateur.

Mots-clés **Méthodologique, travaux pratiques, acide-base, indicateur coloré, discours.**

Abstract **Acid-base titration in first year university lab: study of teacher discourse and teacher-student interactions**
This paper describes the study of the teacher discourse and of the teacher-students interactions during nine acid-base titration labwork sessions at three French universities in first year undergraduate. The analysis of the methodological statements selected in this study shows that most of them do not contain a theoretical argument justifying a practical choice or gesture.

Keywords **Methodological, labwork session, acid-base, coloured indicator, discourse.**

Les travaux pratiques (TP) de chimie sont un dispositif d'enseignement très répandu, notamment en première année de licence (L1) à l'université. De nombreux enseignants s'interrogent sur la façon de les rendre plus efficaces au sens où il s'agit de favoriser la réflexion des étudiants, souvent en introduisant des situations où ceux-ci doivent imaginer la démarche à suivre ou concevoir une partie de celle-ci [1-3]. Pour un certain nombre d'universitaires, le laboratoire de chimie est le lieu dédié où l'étudiant peut confronter le domaine théorique et le domaine expérimental et tisser des liens [4-5]. Pour Laszlo, la manipulation au laboratoire « *recuse le dualisme théorie-pratique* » [6, p. 3] parce que le chimiste est constamment en train d'évaluer ce qu'il voit et fait à l'aune de ce qu'il sait déjà. Cet article rapporte les résultats d'une étude de cas menée dans trois universités de taille moyenne, lors d'un TP classique de titrage acidobasique en présence d'un indicateur coloré. Elle vise à déterminer la réalité de l'articulation entre théorie et pratique qui est faite en séance par les enseignants.

Étudier les propos et les échanges verbaux en séance de TP

Des recherches ont montré que les enseignants interagissent beaucoup plus avec les étudiants lors des TP qu'en cours ou travaux dirigés (TD) [7] et qu'une grande majorité d'entre eux font un discours introductif lors d'un TP ou d'un TD [8]. Il paraît donc pertinent d'étudier les propos tenus par les enseignants lors de ce discours introductif et lors des échanges verbaux qu'ils ont avec les étudiants en séance. En appui sur la distinction savoirs théoriques/savoirs pratiques, nous choisissons de caractériser les propos tenus en séance selon trois catégories : théorique, manipulateur et méthodologique.

Un propos est dit **théorique** s'il met en jeu un raisonnement conceptuel et/ou l'utilisation de modèles sans référence à des procédures expérimentales ; l'établissement de la relation à l'équivalence à partir de l'équation de réaction et d'un tableau d'avancement est un représentant typique de cette catégorie.

Un propos est dit **manipulateur** s'il concerne des gestes comme l'usage de la verrerie et des appareils de mesure selon les bonnes pratiques de laboratoire qui fixent la façon de les utiliser ; par exemple, la description de l'utilisation d'une pipette jaugée relève de cette catégorie. Les bonnes pratiques de laboratoire ont un fondement théorique, mais dans la mesure où ces aspects théoriques n'ont aucun rapport avec les savoirs chimiques en cours d'acquisition et ne font pas l'objet d'apprentissage ou de discussion, nous ne nous attendons pas à ce qu'ils soient évoqués. Par exemple, on ne s'attend pas à ce qu'un enseignant invoque des concepts de mécanique des fluides (viscosité et tension superficielle) pour justifier la lecture au bas du ménisque⁽¹⁾ du volume à la burette graduée pour une solution aqueuse. Ainsi des propos autour de la lecture du volume à la burette graduée relèvent de la catégorie manipulateur. De même, la façon d'utiliser une pipette jaugée est identique quelle que soit la contenance de la pipette, et aucun enseignant a priori ne justifiera les positions respectives de la pointe de la pipette et de la paroi du récipient lors de l'expulsion du liquide par des considérations théoriques. Ces deux exemples relèvent de ce qui est communément appelé les bonnes pratiques de laboratoire.

Un propos est dit **méthodologique** s'il concerne la réalisation de gestes nécessitant des choix effectués à partir d'un raisonnement théorique préalable demandé à l'étudiant et mettant en jeu les savoirs de chimie nécessaires et attendus à ce niveau d'enseignement. Expliquer comment choisir la verrerie de prélèvement pour réaliser une dilution est un propos de nature méthodologique au niveau universitaire, comme dans l'exemple suivant :

« Vous devez préparer 200 mL de solution d'acide chlorhydrique à $0,010 \text{ mol L}^{-1}$ à partir d'une solution à $0,20 \text{ mol L}^{-1}$. Pour cela, vous devez calculer le volume de solution concentrée à prélever en utilisant la conservation de la quantité de matière de soluté. Avec la valeur obtenue, vous allez pouvoir choisir la pipette jaugée adéquate. »

Un propos méthodologique articule ainsi nécessairement théorie et pratique.

D'autres catégories ont été utilisées pour rendre compte de la totalité de la nature des propos, mais elles sont beaucoup moins fréquentes et ne correspondent pas à l'objet de cet article. Elles ne seront donc pas évoquées ici, mais cela explique que la somme des pourcentages dans les différents graphiques ci-après ne soit pas égale à cent.

Présentation de l'étude de cas

Trois séances dans chacune des trois universités (U1, U2 et U3) comportant toutes un titrage acidobasique avec indicateur coloré ont été observées (enregistrements audio et vidéo). À U1, il s'agit du titrage d'une solution d'hydroxyde de sodium (base forte) par une solution d'acide oxalique (acide faible); l'indicateur coloré, la phénolphthaléine, est à choisir parmi trois. À U2, une eau minérale contenant des ions hydrogéné-carbonates (comportement de base faible) est titrée par une solution d'acide chlorhydrique (acide fort) en présence de vert de bromocrésol. À U3, le titrage d'une solution de borate de sodium (base faible) s'effectue par une solution d'acide chlorhydrique (acide fort) en présence de rouge de méthyle. Ces titrages sont précédés par la préparation de la solution titrante par dissolution de solide à U1 et par dilution à U2. Dans chaque université ont été observés deux enseignants confirmés – le concepteur du fascicule de TP et un titulaire expérimenté – et un enseignant novice (doctorant). Les propos tenus par les neuf enseignants ont été catégorisés pour évaluer la part de propos de nature méthodologique, et ceux-ci ont été analysés pour déterminer si leur contenu permettait aux étudiants de percevoir le lien théorie-pratique en jeu.

Comment catégoriser les propos tenus ?

Pour catégoriser les propos tenus lors des discours introductifs et des échanges verbaux, notamment méthodologiques, nous nous sommes appuyées sur le savoir savant pour déterminer le raisonnement à tenir. Les échanges ont été catégorisés dans un premier temps en reconstituant le raisonnement valide qu'aurait pu tenir l'enseignant, même si les propos tenus ne le suivaient pas entièrement ou le

suggéraient seulement, voire étaient partiellement erronés dans quelques cas. Par exemple, dans l'échange qui suit, le binôme d'étudiants questionne l'enseignant sur le repérage de l'équivalence (solution initialement jaune et devenant rouge à l'équivalence) :

- Étudiant : « *Monsieur, pourquoi en fait c'est rouge et que ça redevient jaune très vite ?* »

- Enseignant : « *Alors c'est que pour l'instant, tu n'as pas encore atteint l'équilibre. Il faut que la couleur persiste.* »

- Étudiant : « *Encore ?* » (l'étudiant semble demander s'il faut alors encore verser de la solution titrante à la burette dans le vase à réaction).

- Enseignant : « *C'est pas encore bon. Là, c'est bon là.* »

Afin d'expliquer la raison pour laquelle un changement de couleur temporaire de la solution est observé et justifier de continuer à verser la solution titrante à la burette, il pourrait être attendu que l'enseignant explique le lien d'une part entre le pH de la solution et la nature des espèces présentes – avant équivalence, à l'équivalence et après l'équivalence, localement (au moment de l'ajout d'une goutte de solution titrante) et après homogénéisation de la solution par agitation –, et d'autre part entre le pH de la solution et la couleur de la solution selon la nature de l'indicateur coloré choisi. Cet échange est donc, selon notre catégorisation, de nature méthodologique puisque les arguments évoqués sont théoriques.

Une fois les propos classés comme manipulateur, méthodologique ou théorique, les propos méthodologiques ont été repris pour repérer les liens théorie-pratique opérés par les enseignants. Nous avons analysé le type d'argument fourni par l'enseignant, en recherchant d'abord la présence d'un argument théorique valide (même incomplet) qui permettrait aux étudiants de justifier le geste à effectuer et de transposer tout ou partie de la manipulation associée aux propos de l'enseignant à une autre situation expérimentale. En l'absence d'argument théorique, la présence d'un argument manipulateur permettant à l'étudiant de reproduire le même geste a été recherchée. En l'absence d'argument théorique ou manipulateur, deux types de propos ont été relevés, ceux pour lesquels aucun argument n'est donné (« sans » dans le *tableau*) et ceux contenant un argument inutilisable par les

Tableau - Types et nombres d'arguments dans les échanges catégorisés comme méthodologiques.

Type d'argument des échanges méthodologiques		Théorique	Manipulateur	D'autorité	Sans	Pourcentage d'échanges catégorisés méthodologiques dans un premier temps	Pourcentage d'échanges catégorisés méthodologiques dans un deuxième temps (contenant un argument théorique réel)
U1	Concepteur	2	7	4		11 %	1,5 %
	Expérimenté	3	3	4	2	14 %	3,5 %
	Novice	2	5			14 %	5,5 %
U2	Concepteur	1	19	1	1	22 %	1 %
	Expérimenté	3	14		2	19 %	3 %
	Novice	6	9		1	16 %	6 %
U3	Concepteur	3	2		1	6 %	3 %
	Expérimenté		7	4		10 %	0 %
	Novice		4			5 %	0 %

étudiants dans une autre situation. Nous qualifions ce dernier cas d'argument d'autorité. Dans l'exemple ci-dessus sur le repérage de l'équivalence lors de la réalisation du titrage, l'enseignant (novice U3) donne un argument théorique partiel (puisqu'il ne mobilise pas les liens susmentionnés) et en partie erroné (« équilibre » au lieu d'« équivalence »). Nous considérons que cela ne constitue pas un argument théorique valide. Les échanges indiquent que l'étudiant s'interroge sur le fait de continuer, ou pas, à verser la solution contenue dans la burette. L'enseignant lui indique qu'« il faut que la couleur persiste ». Nous classons alors l'argument en « manipulateur ». Si l'étudiant refait le dosage, il sait alors expérimentalement quand il doit arrêter de verser la solution. L'enseignant conclut les échanges avec l'étudiant par « C'est pas encore bon. Là, c'est bon là ». En l'absence de l'argument manipulateur, cela aurait constitué selon nous, un argument d'autorité. En effet, dans ce cas, l'étudiant n'aurait eu aucune information pour savoir quand arrêter de verser.

Place des propos méthodologiques

Dans les discours introductifs

Les durées, exprimées en pourcentage, des propos de nature théorique, méthodologique ou manipulateur dans les discours introductifs sont présentées dans la figure 1. Un enseignant, novice U1, n'a pas fait de discours introductif. Le discours théorique est prépondérant chez la plupart des enseignants observés, à l'exception notable du concepteur U1 pour lequel le discours est essentiellement manipulateur. Des propos méthodologiques sont relevés uniquement chez les enseignants de U2. Il s'agit de la seule université où une réunion de présentation des TP est organisée par le concepteur à l'intention des enseignants et pendant laquelle la consigne est donnée de lire le fascicule de TP où figurent de nombreux passages méthodologiques.

Dans les échanges verbaux

Les pourcentages des propos catégorisés comme théorique, méthodologique ou manipulateur échangés dans les neuf séances sont présentés dans la figure 2. À l'inverse de ce qui a été noté pour les discours introductifs, ce sont les propos de nature manipulateur qui sont prépondérants, à l'exception des novices U1 et U3. Les propos méthodologiques apparaissent dans toutes les séances, mais moins fréquemment que les propos théoriques ou manipulateurs.

Contenu des propos de nature méthodologique

Analyse des discours introductifs

Les discours introductifs des enseignants ont été étudiés pour déterminer si les passages catégorisés comme méthodologiques comportaient effectivement des arguments théoriques justifiant des gestes expérimentaux. Comme indiqué précédemment, ces passages sont notables seulement à U2 et parfois inexistantes à U1 (concepteur et novice) et à U3 (novice). Cependant, l'analyse des propos tenus révèle peu d'arguments théoriques développés au regard de ce qui aurait pu être mobilisé. Ils n'ont en outre été relevés qu'au sujet de la préparation de la solution titrante, par dilution à U2 et par dissolution à U1, comme en témoigne l'exemple ci-après (seul passage à U1 pouvant être considéré de nature méthodologique).
Expérimenté U1 : « Alors 0,472. Voilà ce qui est important, c'est qu'une fois que vous avez fait votre calcul de masse, lorsque vous

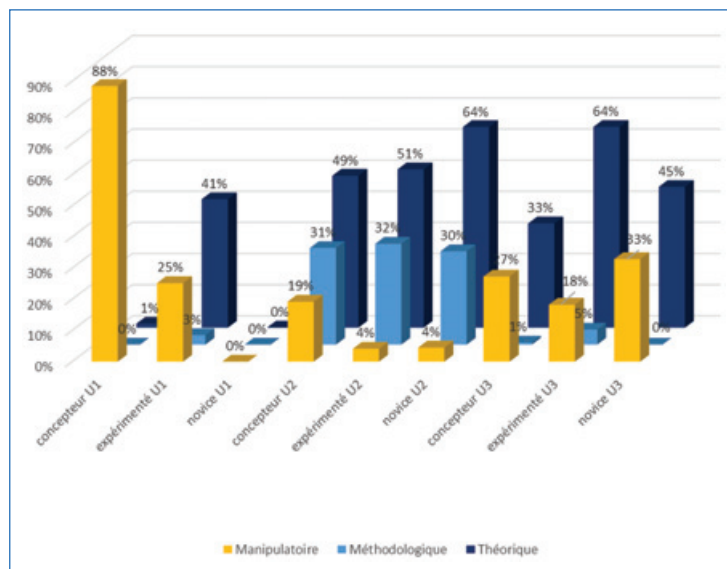


Figure 1 - Le graphique indique les durées exprimées en pourcentage des propos théorique, méthodologique ou manipulateur dans les discours introductifs.

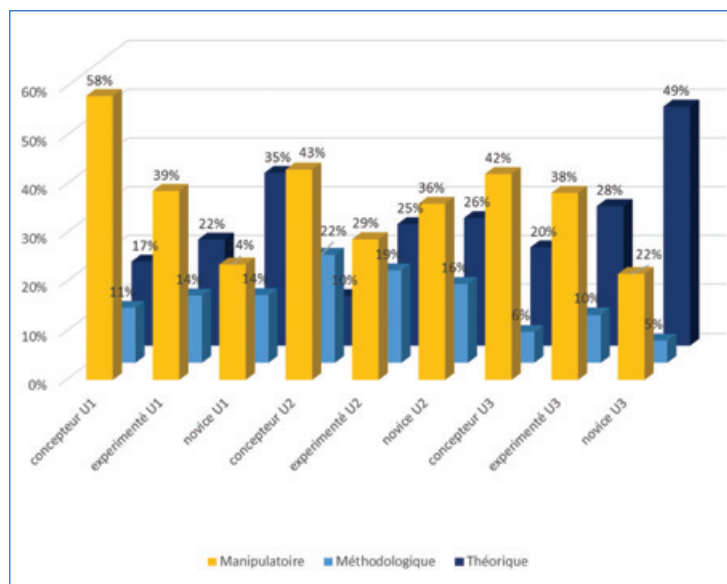


Figure 2 - Le graphique indique la catégorisation exprimée en pourcentage des échanges verbaux durant les séances.

allez à la pesée, vous savez que vous n'allez pas pouvoir peser exactement 0,472 grammes, donc il faut absolument que la masse expérimentalement pesée soit comprise entre plus ou moins 10 % de la valeur théorique.» Cet extrait illustre une démarche méthodologique où une contrainte expérimentale (la difficulté de peser exactement 0,472 g) induit un calcul théorique (encadrement) conditionnant le geste expérimental (la pesée).

Quel que soit le discours introductif, la nature des indicateurs colorés (i.e. couple acidobasique participant aux réactions acidobasiques lors des titrages) n'est jamais mentionnée, ce qui ne permet pas de justifier le nombre limité de gouttes à verser dans le vase à réaction. Le lien entre la couleur de la solution et l'espèce prédominante de l'indicateur coloré selon le pH de la solution n'est pas évoqué non plus, ce qui ne permet pas de justifier le changement de couleur à l'équivalence. Les arguments donnés sont principalement de nature manipulateur, comme par exemple l'arrêt de l'ajout de la solution titrante lorsque la solution dans le vase à réaction

change de couleur, avec indication des couleurs avant et après équivalence.

Nous avons relevé des arguments d'autorité lors de l'indication du nombre d'essais à effectuer pour ensuite calculer le volume équivalent moyen. Les enseignants parlent de volumes concordants ou précis, voire « à peu près équivalents » ou encore « de trop grand écart », mais sans jamais fournir de critères théoriques ou manipulateurs aux étudiants.

Analyse des échanges méthodologiques

Tous les échanges de nature méthodologique ont été analysés une deuxième fois pour repérer le type d'argument utilisé (voir *tableau*). La majorité des échanges verbaux que nous avons qualifiés de méthodologiques ne comportent en réalité que très peu d'arguments théoriques, voire aucun. L'argument le plus fréquemment utilisé par les enseignants est de nature manipulateur.

Lorsque les interactions verbales comportent des arguments théoriques valides, ceux-ci sont peu développés ou incomplets. Dans le cas précis de l'ajout de l'indicateur coloré, comme pour les discours introductifs, nous n'avons relevé aucun argument théorique et seulement des arguments manipulateurs. Quant au repérage de l'équivalence par changement de couleur de la solution, ce sont essentiellement des arguments d'autorité qui ont été repérés.

Les TP pour travailler le théorique autrement

Les séances de TP sont le cadre privilégié pour travailler l'articulation théorie-pratique, ou aspect méthodologique, comme lors d'un titrage acide-base avec indicateur coloré à l'occasion des thèmes suivants : dilution ou dissolution éventuelle avant le titrage, quantité de l'indicateur, repérage de l'équivalence, nombre d'essais à effectuer. Malgré ces nombreuses possibilités, l'étude du discours enseignant et des interactions verbales enseignant-étudiants réalisée pour neuf séances montre que très peu de propos relevés sont de nature méthodologique et, quand nous les catégorisons comme tels, bien souvent l'argument théorique attendu fait défaut. Il est donc très vraisemblable que les étudiants ne parviennent pas à tisser les liens attendus entre domaine théorique et domaine expérimental. Les arguments les plus fréquents étant manipulateurs, on peut faire l'hypothèse que les étudiants acquièrent des automatismes sans avoir conscience de leurs conditions d'application. Le risque est qu'ils ne parviennent pas à transposer correctement ces automatismes dans un autre contexte ou qu'ils les utilisent à mauvais escient.

L'utilisation de l'indicateur coloré est un exemple typique de raisonnement méthodologique transposable d'un TP à un autre, la connaissance de son fonctionnement étant nécessaire à une transposition réussie. L'absence d'argument théorique dans les échanges portant sur ce thème nous conduit à faire l'hypothèse que l'indicateur coloré est considéré par les enseignants comme un outil au service de la détermination du volume équivalent. Si l'indicateur coloré n'est pas considéré comme un objet d'étude à d'autres occasions, il est à craindre que plus tard les étudiants ne sachent pas davantage expliquer son fonctionnement que

ceux préparant le CAPES de physique-chimie interrogés par Ganaras et Dumon [9].

En L1, le nombre parfois réduit de séances de TP implique des choix de la part des enseignants les conduisant alors à se focaliser sur le manipulateur qui ne peut se travailler qu'en TP. Cette contrainte institutionnelle pourrait expliquer la faible importance du méthodologique que montre notre étude, que ce soit dans les discours introductifs ou lors des échanges avec les étudiants.

Dans leurs échanges avec les étudiants, partie non préparée des propos tenus durant la séance, les enseignants n'ont peut-être pas le réflexe d'apporter un argument théorique lorsqu'une question d'ordre méthodologique leur est posée. Cela expliquerait qu'un grand nombre d'interactions méthodologiques comportent uniquement un argument manipulateur. Le TP est certes le lieu privilégié pour acquérir des savoir-faire pratiques, mais aussi un lieu où faire de l'expérimental permet de travailler le théorique autrement (le théorique pour justifier le manipulateur). Au regard de notre étude, il semble nécessaire de sensibiliser les enseignants des universités au lien à opérer entre théorie et pratique par le biais de formations qui porteraient sur les interactions enseignant-étudiants.

Cette étude a été réalisée dans le cadre du projet LAECU (Langages et activités expérimentales en chimie à l'université), avec le soutien de la mission recherche de l'Institut national supérieur du professorat et de l'éducation (Inspé) de Créteil.

Note et références

(1) Sauf pour une solution très foncée et une burette à bande photophore.

[1] S. Haurat, Une activité expérimentale d'investigation en trois séances pour découvrir les titrages acido-basiques, *L'Act. Chim.*, **2015**, 392, p. 29-32.

[2] L. Heinrich, M. Benaskar, Étude cinétique en TP d'investigation, *L'Act. Chim.*, **2018**, 433, p. 49-51.

[3] X. Bataille, E. Beauvieux, N. Cheymol, V. Mas, M. Vigneron, Un TP de chimie analytique en séquence d'investigation, *L'Act. Chim.*, **2009**, 333, p. 42-47.

[4] N. Reid, I. Shah, The role of laboratory work in university chemistry, *Chem. Educ. Res. Pract.*, **2007**, 8, p. 172-185.

[5] A. Tiberghien, L. Veillard, J.-F. Le Maréchal, C. Buty, R. Millar, An analysis of labwork tasks used in science teaching at upper secondary school and university levels in several European countries, *Sci. Educ.*, **2001**, 85, p. 483-508.

[6] P. Laszlo, *La parole des choses*, Hermann, Paris, **1993**.

[7] J. Clanet, Étude des organisateurs des pratiques enseignantes à l'université, *Revue des sciences de l'éducation*, **2001**, 27, p. 327-352.

[8] A. Duguet, S. Morlaix, Le numérique à l'université : facteur explicatif des méthodes pédagogiques ?, *Revue internationale de pédagogie de l'enseignement supérieur*, **2018**, 34(3), <https://journals.openedition.org/ripes/1682>

[9] K. Ganaras, A. Dumon, Intégration conceptuelle des équilibres acide-base par les étudiants français préparant le CAPES, *Didaskalia*, **2009**, 35, p. 59-80.

Sandra JAVOY^{1,2}, Sophie CANAC^{3,2} et Isabelle KERMEN^{4,2}, maitresses de conférences.

¹Université d'Orléans.

²LDAR, Universités de Paris, Artois, CY Cergy-Université Paris, Paris Est Créteil, Rouen.

³Université Paris Est Créteil, Bonneuil.

⁴Université d'Artois, Lens.

* sandra.javoy@univ-orleans.fr ; sophie.canac@u-pec.fr ; isabelle.kermen@univ-artois.fr

La chimie au service de la médecine des eaux

Intégrer l'analyse chimique à la Société Royale de Médecine

Résumé L'analyse des eaux minérales est une opération complexe qui prend une dimension lucrative avec l'essor considérable du commerce des eaux embouteillées au XVIII^e siècle. Être capable de donner la composition chimique d'une source devient un talent recherché. Un groupe de médecins et de chimistes, désireux de faire valoir leurs compétences complémentaires, se réunissent dans une institution qui leur offre la possibilité de réguler le marché des eaux, la Société de Médecine. La méthode d'analyse développée dans cette Société devient essentielle à l'évaluation des eaux vendues dans les villes de France.

Mots-clés Histoire de la chimie, eaux minérales, analyse, Société de Médecine.

Abstract **Chemistry-assisted water therapy: the integration of chemical analysis at the Société de Médecine**
The chemical analysis of mineral waters is a complex operation which took on a lucrative dimension with the considerable growth of the bottled water market in the 18th century. The ability to provide the chemical composition of a spring became a sought-after talent. A group of physicians and chemists, eager to assert their complementary competences, met in a shared institution which granted them the possibility of regulating the trade of mineral waters: the « Société de Médecine ». The method of analysis developed in this institution became essential to the appraisal of waters sold in the towns of early modern France.

Keywords History of chemistry, mineral waters, analysis, Société de Médecine.

Les médecins de la fin du XVIII^e siècle voient arriver avec intérêt un nouveau type de remède dans les villes : l'eau minérale embouteillée. D'une popularité remarquable, ces eaux employées en bains et en cures durant les siècles précédents se trouvent à présent aux côtés des remèdes usuels dans les dispensaires des apothicaires.

La définition de ce qu'est une eau minérale varie au cours de l'Ancien Régime. L'histoire de leur usage est jalonnée de tentatives de les classer en catégories liées à leurs usages. La division la plus communément admise sépare les eaux dédiées à la boisson de celles dédiées aux bains, mais la valeur heuristique de cette division devient insuffisante pour l'époque moderne. Une préférence est donc accordée aux typologies qui prennent en compte le principe le plus notable d'une eau comme base de classification. Il est ainsi possible de diviser les sources entre eaux ferrugineuses, sulfureuses, acidulées, séléniteuses, etc. Ces dénominations plus rigoureuses ont l'inconvénient d'être peu intuitives pour les patients. Afin de rendre ces évocations plus claires, les descriptions ont souvent recours à des comparaisons sensorielles, comme dans la définition de l'*Encyclopédie* qui décrit les eaux ayant un goût piquant, « à-peu-près égal à celui du vin mousseux, comme le vin de Champagne & la bière » [1].

Ce type d'analogie reflète l'ambiguïté d'un produit qui longtemps s'est trouvé à la lisière entre le monde de l'alimentation et celui de la médecine. Il sera par exemple indiqué dans certains textes si les eaux minérales cuisent bien les légumes ou lavent efficacement les vêtements. Mais malgré ces ressemblances avec une boisson de table, dès le début du XVIII^e siècle, les eaux minérales ne sont que très rarement considérées comme telles. Une eau minéralisée est perçue comme un remède puissant à prescrire avec soin et dont il ne faut pas abuser. Cette mainmise du monde scientifique en devient la raison d'être. Si le vin, la bière et les liqueurs parlent directement aux sens, ce qui fait leur succès, les eaux minérales ne sont souvent prisées que grâce au discours

médical qui les accompagne, et ce discours doit se fonder sur une base analytique et empirique solide, sans quoi les eaux perdent tout crédit [2].

Le commerce d'eaux minérales qui ne représentait qu'un export ponctuel devient en quelques décennies un véritable système de distribution de large envergure. Les eaux sont acheminées à Paris chaque semaine par milliers de pintes à la saison des eaux, et ce marché s'étend bien au-delà de la capitale [3]. Une quarantaine de villes de France hébergent un bureau de distribution des eaux minérales, soit une boutique dont la seule activité consiste à stocker et vendre les eaux embouteillées [4]. L'origine des eaux vendues peut être locale, lointaine, ou étrangère, ce qui nécessite une logistique d'approvisionnement conséquente (*figure 1*). Transporteurs, inspecteurs, fournisseurs de verrerie, médecins, tous ces acteurs ont un rôle à jouer dans la circulation de ce produit unique en son genre.

Aux difficultés de coordination qu'un tel réseau engendre forcément s'ajoute un nouveau problème. Alors que la popularité des eaux prend de l'ampleur, de nouveaux acteurs souhaitent proposer leurs propres sources à la vente. Bientôt, des centaines de sources potentiellement minérales sont en lice pour participer à ce marché lucratif. Une Commission réunissant quelque six médecins et chirurgiens parisiens est mise en place afin de veiller au bon fonctionnement du marché, mais très vite, des failles évidentes menacent son autorité [5]. Le Premier Chirurgien se lamente de l'inefficacité et de la corruption paralysant cette Commission, seulement six ans après sa création :

« On vendois, j'ose le dire, la vie des citoyens au premier affronteur qui, en payant à proportion de son démérite, obtenois sans la moindre difficulté, un privilège pour la distribution des remèdes » [6].

La Commission elle-même est créée moyennant un siècle de plaintes au sujet d'imposteurs et autres charlatans vendant des eaux prétendument minérales. Il devient rapidement

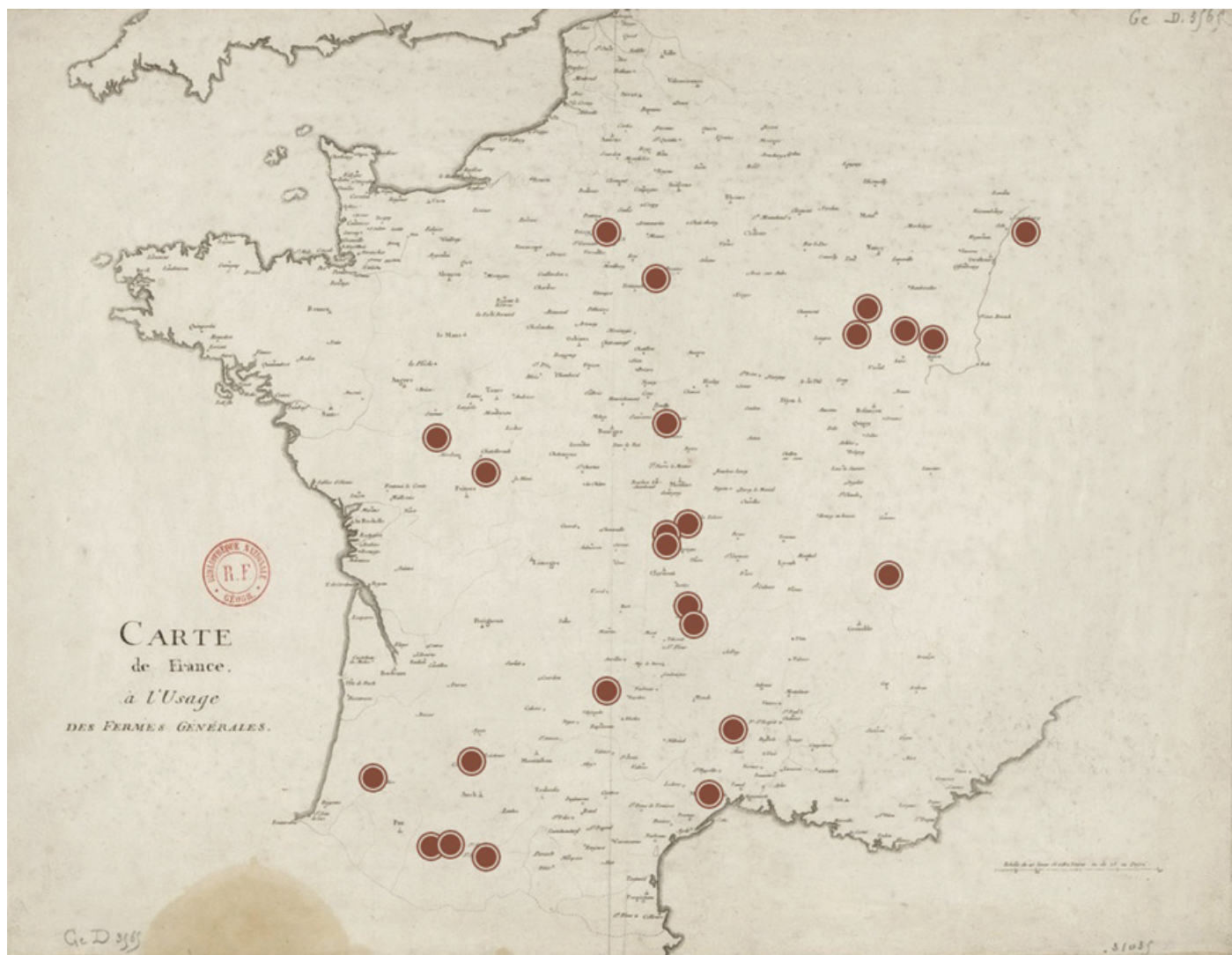


Figure 1 - Origine des eaux vendues au bureau de distribution des eaux minérales de Paris en 1775, sur : Carte de France à l'usage des Fermes générales, Bibliothèque nationale de France, XVIII^e siècle.

évident qu'une institution de taille modeste n'est pas en mesure de faire face à un marché aussi large et éparpillé. Peu de temps après, une nouvelle institution vient prendre la relève de la Commission, portant l'espoir des pouvoirs publics et des acteurs travaillant autour des eaux minérales d'un marché moins entravé par les fraudes. Cette institution, baptisée Société Royale de Médecine, reçoit ses lettres patentes en 1778 [7]. Cette Société est pensée comme une fondation sœur de l'Académie des sciences – elle en partage d'ailleurs les locaux – et se voit financée par une rente gouvernementale ainsi que par le profit perçu sur la vente des eaux minérales, dont elle reçoit la surintendance. Ses objectifs quant au commerce des eaux sont donc par nature à la fois législatifs, économiques et scientifiques. Sur ce dernier point, la Société est particulièrement performante. Ses années d'opération correspondent avec une large production savante sur les eaux, tout spécialement dans le domaine de la chimie. Les chimistes associés à la Société de Médecine ne sont pas un groupe uniforme. Parmi eux, les analystes d'eaux minérales sont un groupe encore plus flou et dont les liens avec les figures d'autorité de la discipline ne sont pas toujours clairs. Il ne va pas de soi qu'une science telle que la chimie puisse s'associer à une société médicale. De nombreux facteurs scientifiques, sociaux et structurels sont à l'œuvre pour permettre cette inclusion. L'étude de ces facteurs et des conséquences

du travail partagé entre médecins et chimistes sur la question des eaux est l'objet de cet article.

Un remède nécessitant une double expertise

La littérature concernant les eaux minérales évolue en reflétant le changement de conception des eaux. Quand les descriptions des eaux de la fin du XVII^e siècle se concentraient sur l'événement de la cure, celles de la fin du XVIII^e traitent de l'eau transportée comme un remède [8]. Ces textes s'ouvrent par une description générale des alentours des sources, suivie d'une analyse chimique de l'eau elle-même, avant de s'attarder sur les bénéfices de l'eau pour la santé, se terminant parfois sur une recommandation d'achat auprès d'un buraliste de confiance. Pour une grande partie du XVIII^e siècle, la partie médicale est de loin la plus développée dans les ouvrages sur le sujet, fournissant au lecteur une liste exhaustive des maladies soignables par la source en question. Ces textes suggèrent donc que les eaux appartiennent avant tout à l'expertise médicale.

En tant que remèdes, les eaux sont en effet prescrites par les médecins, et lorsqu'une eau n'est pas disponible dans la ville de résidence du malade, des alternatives d'une composition proche sont suggérées [9]. Même lors d'une cure directement aux sources thermales, la visite est immanquablement de

nature médicale. Le personnel sur place a une vocation de santé et les établissements de bains sont souvent chapeautés par un médecin spécialiste des eaux. Si l'on en croit un nombre de témoignages décrivant l'expérience des villes d'eaux, se baigner dans les eaux minérales n'est d'ailleurs pas une activité des plus plaisantes. Même les établissements les plus luxueux se plient aux règles médicales.

Cependant, et malgré cette forte emprise du monde médical, un nombre de critiques s'élèvent pour accuser la médecine de stagner dans son discours sur les eaux. Ce genre d'accusation risquant de porter préjudice aux propriétaires des sources qui ont intérêt à renvoyer chez eux des gens soignés plutôt que mourants, une bonne connaissance des principes des eaux et une meilleure corrélation avec leurs applications sont dans l'intérêt d'un grand nombre d'acteurs. Et pour cela, la médecine présente certaines limites. Pour les eaux établies de longue date, comme celles de Vichy ou de Spa, ce problème est moindre : leur réputation seule suffit comme garantie de confiance. Ça n'est en revanche pas le cas pour les sources récemment découvertes qui ont besoin de preuves solides de leur efficacité.

Les eaux minérales sont des produits complexes dont l'origine des vertus thérapeutiques n'est pas toujours manifeste. Le contenu minéral semble en être la clé, mais il est difficile d'établir un lien incontestable entre teneur minérale et effets observés. De plus, les eaux sont relativement instables et leur composition peut changer en fonction de la température ou de l'exposition à l'air ambiant.

Mais en dépit de ces facteurs d'incertitudes, il reste possible de se faire une idée de la qualité d'une eau, si tant bien qu'on ait accès à sa composition exacte. Seule la chimie possède les méthodes d'analyse nécessaires pour étudier un produit de cette manière. En 1774, Pierre Thouvenel (1745-1815), médecin et bon connaisseur des eaux de Contrexéville de sa Lorraine natale, déclare :

« *La Chymie ne peut fournir sur [les usages des eaux minérales] que des inductions que l'observation seule doit constater. C'est à cette maîtresse des Arts & des Sciences qu'il est réservé de mettre le sceau de la vérité & de l'utilité à toutes les connoissances spéculatives de la Médecine* » [10].

Il suggère que pour atteindre les véritables propriétés d'une eau minérale, la chimie et la médecine doivent non seulement travailler de concert, mais également se placer sous le joug de l'observation, seule faculté réellement fiable. Thouvenel n'est pas seul à prôner ce type de précautions lorsqu'il est question d'eaux, car un tel produit est difficile à appréhender par une focale unique. De plus, les chimistes, avides de démontrer l'efficacité de leurs méthodes et l'utilité de leur discipline, produisent un grand nombre de travaux sur le sujet, conférant ainsi crédibilité à leur mainmise sur ce type d'analyse.

Grâce à cette accumulation de travaux, sur les dernières décennies du XVIII^e siècle, il est bien établi que pour comprendre une eau, le concours d'un chimiste compétent est nécessaire en complément du diagnostic médical. C'est pourquoi lors de la création de la Commission et surtout lors de son remplacement par la Société de Médecine, plusieurs chimistes sont engagés au sein de l'institution qui s'est vue offrir la surintendance des eaux minérales.

Les eaux se trouvent en conséquence dans la mouvance de l'expertise à la fois médicale et chimique, ce qui nécessite une relation fonctionnelle entre médecins et chimistes. En général, les deux compétences ne sont pas conflictuelles, et l'approche de ce travail partagé est plus pragmatique que rivale. Les

médecins ont conscience d'avoir besoin des chimistes pour pouvoir réaliser une analyse de bonne qualité, et les chimistes savent qu'ils n'ont pas l'autorité d'établir les liens entre le contenu de l'eau et ses effets. Par ailleurs, la plupart des chimistes ont une formation initiale en médecine, et n'ont donc aucun intérêt à entrer en conflit avec leur propre discipline d'origine. Les chimistes ne réclament pas de travailler seuls sur les eaux et ne prétendent pas rendre obsolète l'expertise des médecins ; leur travail vise avant tout à aider le diagnostic médical.

Le *Journal de Médecine* relaye en 1759 l'opinion de nombre de médecins en disant « *la chymie n'est donc digne de l'attention du médecin, qu'autant qu'elle lui fournit plus de moyens d'être utile au genre humain ; et nous serons bien fâchés de nous écarter d'une idée aussi sage & vraie* » [11]. S'il n'y a pas de réelle collision entre les deux disciplines, c'est que les médecins ne craignent pas de se voir dépasser par l'autorité de la chimie. Au contraire, ils nourrissent une certaine curiosité pour les possibilités offertes par la jeune discipline. Un grand nombre de médecins, en particulier ceux de la faculté de Montpellier, notoirement plus ouverte sur ce front, portent un véritable intérêt pour la chimie. Au moment de la création de la Société de Médecine, l'importance de la chimie dans la connaissance des eaux minérales est plus largement acceptée. En 1778, un mémoire déclare que « *la composition et l'analyse des Remèdes de toute espèce n'ont-elles pas toujours été faite par les médecines Chymistes ?* » [12]. Deux courtes années plus tard, le médecin Claude François Duchanoy (1742-1827) s'exclame : « *Mais les Modernes, par les découvertes dont ils ont enrichi la Physique & la Chymie, ont pour ainsi dire fait de la Science des Eaux une Science toute nouvelle* » [13].

Intégrer la chimie à une société médicale

Les lettres patentes de 1772 donnant vie à la Commission font apparaître la collaboration entre chimie et médecine en l'organisant et en l'inscrivant dans la structure de l'institution. Un chimiste compte parmi les membres permanents, et l'activité de la Commission démontre un véritable enthousiasme pour les apports de la chimie, une dynamique qui se poursuit par la suite dans l'activité de la Société de Médecine. Outre l'histoire déjà longue de la collaboration entre les deux disciplines, la Société de Médecine a également des raisons propres d'inclure la chimie dans son arsenal scientifique. La première est son intérêt à faire acte de modernité face à sa rivale, la Faculté de médecine, plus conservatrice et moins encline à une telle inclusion. La seconde est son appui sur l'Académie des sciences. De nombreux membres de la Société sont également académiciens, dont Lavoisier et Fourcroy pour ne citer qu'eux (*figure 2*). Cette influence de l'Académie est un facteur facilitant l'échange entre disciplines à la Société, qui est fondamentalement vue comme un lieu d'application des sciences en général à l'art de la médecine.

Cette inclusion volontaire se reflète dans les décisions prises par les deux institutions successives. Un exemple très concret de ce phénomène a lieu dès la création de la Commission, qui se voit dans l'obligation de vérifier l'accréditation du personnel travaillant autour des sources et de la vente des eaux. Deux postes doivent à ce moment-là être pourvus dans un grand nombre de villes : l'emploi de distributeur des eaux minérales, et celui d'inspecteur des bureaux de distribution. Ce second poste nécessite une compétence scientifique, les inspecteurs étant tenu d'évaluer la qualité du stock vendu dans les

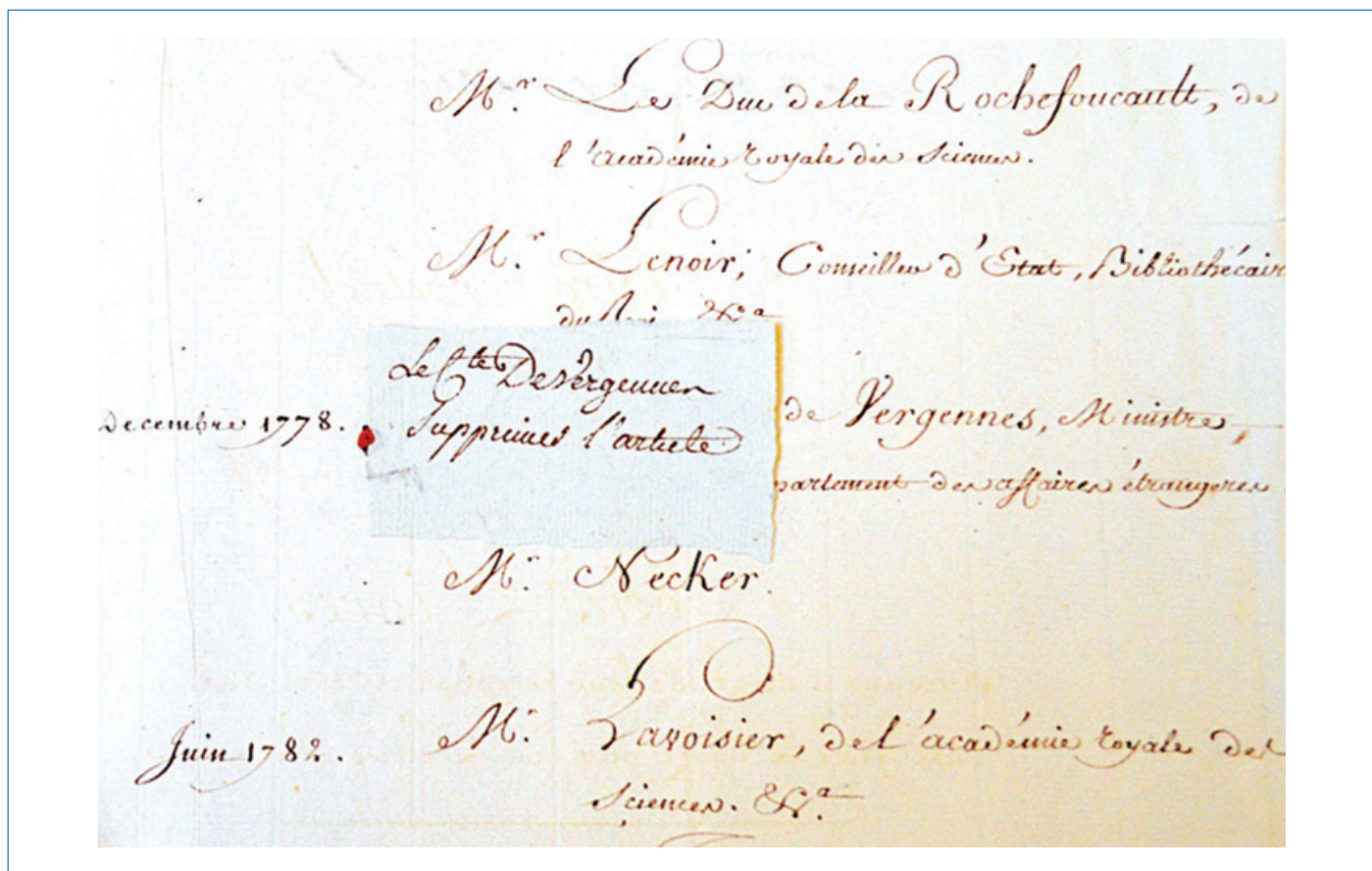


Figure 2 - Extrait de liste des nouveaux associés de la Société de Médecine, mention de Lavoisier, 1782. SRM 114B, dossier 19.

bureaux. Afin de pourvoir ces postes, la Commission examine un grand nombre de candidatures. Les dossiers contiennent des documents en soutien à la demande de chaque individu, permettant d'avoir un aperçu de la perception de la chimie par l'autorité médicale, mais également du genre de savoirs et expériences mis en avant par les postulants. Dans un de ces dossiers, afin de souligner ses propres qualifications, un candidat écrit :

« Il seroit un malheur pour le public de donner des places de medecins intendans ou d'inspecteur des Eaux Minerales sans qu'ils connaissent la nature et les propriétés de celles qui leur seroient confiées » [14].

Une note inscrite par l'examineur au dos de la candidature mentionne que ce dernier est d'accord avec ce sentiment. Tellement d'accord d'ailleurs qu'il estime que le contenu des documents fournis est insuffisant et que le postulant devra soumettre de nouveaux mémoires s'il souhaite obtenir le poste.

Le candidat à l'inspection des eaux du Rouergue se voit recommander le poste « par son merite personnel par ses talens et principalement par ses connoissances en chimie », le candidat étant « d'ailleurs chimiste plus que ne sont ordinairement les apoticaire de province ». Une manière d'indiquer sa crédibilité en tant que candidat est de signaler le nombre de cours de chimie suivis dans sa formation, par exemple en mentionnant avoir suivi « deux [cours] a Montpellier chès M. Venel » puis « deux autres chès M. Machym un chès M. Rouelle, et deux au jardin des apoticaire » [15]. Ayant suivi pratiquement tous les cours de chimie de renom, ce demandeur espère mettre les chances de son côté. Bien que ce genre de zèle ne soit pas exigé de la part de tous les participants au marché des eaux, ceux qui ont pris la peine de suivre un cours de chimie, ou

possèdent un quelconque lien à la chimie comme l'écriture d'une analyse, sont toujours valorisés par les commentateurs de la Commission.

Ces exemples montrent que pour les médecins souhaitant devenir inspecteurs des eaux, un voyage de quelques mois à Paris pour suivre un cours de chimie est envisageable, grâce au potentiel du poste qui peut en résulter. La candidature pour le poste d'intendant des eaux du Bourbonnais illustre ce type de calcul. Un père, lui-même intendant, souhaite léguer son poste à son fils. Afin de s'assurer de sa succession, il indique que son fils est parti étudier la médecine à Paris sous les meilleurs professeurs, et « il a cultivé particulièrement la chimie, dans la vûe de succeder un jour à son pere et de remplir d'une maniere distinguée les fonctions d'intendant des eaux minérales » [16]. Sa demande est accueillie avec succès, confirmant l'appréciation de la Commission pour l'instruction en chimie de ses recrues.

Ce faisant, la chimie devient plus qu'un accessoire à la connaissance sur les eaux minérales ; elle en est un prérequis essentiel. Les associés de la Société de Médecine sont d'ailleurs très insistants sur la présence de chimistes dans leurs murs, mentionnant les « liens sacrés » [17] qui unissent les membres médecins et chimistes. Cette défense est en accord avec les principes fondateurs de la Société qui célèbrent l'importance des « personnes adonnées a la Physique, parce que pour concourir au bien de la Médecine comme science, il n'est pas nécessaire d'avoir pris des degrés dans les facultés » [18]. Il est donc clair que la présence de la chimie à la Société de Médecine, loin d'être accidentelle, est souhaitée et défendue, et ce sur toute la durée de son existence.

Ce basculement vers une méthode chimique n'est pas sans heurts, comme l'illustre une lettre du médecin suisse Jean

Frédéric de Herrenschwand (1715-1796), qui écrit à la Société en tant qu'associé étranger pour lui faire parvenir une analyse. Il explique dans sa lettre que si « *Dans les temps reculés, l'expérience seule fit en Suisse la réputation des eaux minérales* », la modernité voulut que l'on utilise à la place une méthode analytique plus rigoureuse. Malheureusement, cette nouvelle science fut trop promptement adoptée, au détriment « *d'excellents bains, et des eaux des plus salubres* » qui furent abandonnées, pour ne sortir de leur discrédit que longtemps après, au hasard de nouvelles expériences [19]. Ce témoignage ainsi que d'autres du même ton mettent en lumière la responsabilité importante que portent les chimistes sur la réputation d'une eau. Une analyse révélant un faible taux de minéraux a réellement le potentiel de précipiter une source dans l'oubli. Le legs le plus significatif de la Société de Médecine se trouve dans cette définition chimique des eaux minérales. Au cours de l'existence de la Société, et même après sa dissolution pendant la Révolution, une eau minérale ne peut plus réellement être considérée propre à la consommation à moins qu'elle ait été correctement évaluée et mesurée par un chimiste compétent. La nature et la concentration des minéraux dans l'eau deviennent les données les plus importantes d'une source, au point où chaque nouvelle avancée de la méthode contraint les propriétaires de sources à faire refaire l'analyse de leur eau afin de rester à jour dans leurs discours et s'ils souhaitent maintenir leur légitimité.

Médecins et chimistes sur le terrain : le cas de Passy

La ville de Passy (figure 3) abrite une source minérale depuis plusieurs siècles, dont l'usage est très occasionnel et gratuit. En 1719, une nouvelle source est découverte, toute proche des anciennes mais de débit et de composition visiblement différents. Cette découverte dans un contexte de regain d'intérêt pour le potentiel curatif des eaux éveille la curiosité du monde scientifique, ainsi que celle des propriétaires de la source qui ont bon espoir d'en tirer un revenu.

Du fait de la localisation de la source dans un domaine privé, il est difficile d'en connaître l'origine exacte. Nombreux sont ceux qui soupçonnent une supercherie, comme un réservoir rempli d'eau minérale factice alimentant la nouvelle « source ». Le propriétaire, voulant établir le caractère minéral de ses eaux, en fait faire l'analyse. La Faculté de médecine est donc consultée sur le sujet en 1720 et déclare que « 1°. qu'elles sont véritablement minérales [...] 2°. que la première des trois sources est ferrugineuse, la seconde vitriolique, la troisième sulfureuse & balsamique ; 3°. qu'elles sont bonnes pour lever les obstructions » [20]. Déjà cette première évaluation mêle des connaissances de chimie et de médecine. Durant les décennies suivantes, les nouvelles eaux de Passy continuent à intriguer le public et les savants. De nombreuses analyses sont réalisées, comme celle de Moulin de Marguery qui explique que « *tant d'habiles Médecins* » ont déjà prouvé de manière incontestable que les eaux sont de grande qualité et qu'il ne prétend pas « *renchérir sur ce jugement* », mais souhaite simplement s'instruire lui-même et vérifier la sûreté de ces eaux [21].

En 1755, le médecin et professeur de chirurgie Andrew Cantwell (1705-1764) propose sa propre analyse des eaux de Passy et lorsqu'il liste ses raisons pour entreprendre une telle mesure, il mentionne la nécessité de travailler sur place et non à partir d'échantillons ayant fait un long voyage en bouteilles. Il ajoute également un avertissement au sujet des limites de ses propres capacités.

« *A ce motif s'est joint celui de la curiosité & le désir de sçavoir par moi même, en attendant que quelqu'un plus versé dans la Chymie, à laquelle la pratique de la Médecine m'a toujours empêché de me livrer autant que j'aurois voulu, ait donné plus de jour à cette partie de l'art de guérir* » [22].

Cantwell admet sans mal l'intérêt d'une analyse chimique dans la connaissance d'une eau et regrette de ne pas être capable de la réaliser lui-même. Les eaux étant distribuées gratuitement aux pauvres, dans la lignée de nombreuses autres villes d'eaux, il souhaite offrir sa contribution afin d'établir la sûreté.



Figure 3 - Charles-Léopold Grevenbroeck, *Passy et Chaillot vus de Grenelle*, 1743, Musée Carnavalet.

En 1755, c'est Gabriel François Venel (1723-1775), médecin et chimiste renommé de Montpellier, qui est sommé de se rendre à Passy. Il réalise avec l'apothicaire Pierre Bayen (1725-1798) la première analyse exclusivement chimique de ces eaux. Dans son rapport, Venel compare les eaux de Passy à celles de Spa, à cette différence près que celles de Passy sont nettement plus concentrées en minéraux [23].

Les eaux de Passy profitent de la notoriété offerte par cet intérêt savant. Elles sont vendues à Paris pour seulement 6 sols et représentent un choix populaire au bureau parisien [24]. Jusqu'à la fin du siècle cependant, le doute semble persister sur l'authenticité des eaux. En 1784, une lettre supplie « *de vouloir bien faire examiner les sources des deux fontaines par des personnes sûres* » [25]. Des commissaires de la Société de Médecine sont alors envoyés, huit en tout, afin d'évaluer la nouvelle source une fois de plus. Deux chimistes sont présents parmi eux : Antoine François Fourcroy (1755-1809) et Claude Melchior Cornette (1744-1794). Ils en examinent la position et sont convaincus qu'il ne peut exister de réservoir qui alimenterait la source. Leur compte rendu confirme également les résultats des analyses précédentes.

Le doute semble enfin levé après leur passage. Les eaux de Passy depuis leur découverte jusqu'à leur évaluation par la Société sont décrites et manipulées par différents corps de métier – médecins, chirurgiens, chimistes – dont les conclusions se chevauchent en partie mais permettent également d'éclairer différentes facettes des eaux. Le savoir chimique est tout spécialement bienvenu dans les débats d'authenticité car il permet une quantification exacte du produit, qui est de plus reproductible et donc plus aisément vérifiable.

Après l'inspection décisive de la Société de Médecine, les accusations de facticité des eaux de Passy sont nettement moins bien reçues. En 1786, l'apothicaire Jean Croharé publie dans la *Gazette de Santé* une nouvelle critique de la véracité de ces eaux, qui lui vaut une réponse plus qu'acérbe de la part de leur propriétaire. Selon lui, « *l'absurde conte du sieur Croharé* » est un acte diffamatoire, insultant envers la Faculté, la Société de Médecine et « *une multitude de savants irréprochables qui les ont analysées* ». Le propriétaire écrit :

« [Croharé] trouve très-plaisant, ou plutôt souverainement absurde, qu'on croie à l'existence du vitriol martial naturel : il est vrai que presque tous les naturalistes en parlent, notamment M. Macquer [...] mais qu'importe ce qu'ils disent, quand M. le Syndic des Apothicaires de la Maison du Roi s'en mocque ? » [26].

Le pamphlet encourage ensuite l'apothicaire à poursuivre « *son projet de nuire* » en réécrivant lui-même les ouvrages de chimie qu'il attaque impunément. Le texte de Croharé est par la suite reconnu comme « *libelle diffamatoire* », et il se voit sommé d'une rétraction ainsi que du versement de dommages et intérêts au propriétaire des eaux.

L'expertise chimique reconnue

Les liens forts qui existent à l'époque moderne entre chimie et médecine sont parfois difficiles à saisir de manière concrète. S'il est commun que chimistes ou médecins expriment une opinion de l'autre dans un texte, entrevoir leur interaction au sein d'une même institution autour d'un objet commun permet de préciser l'image de collaboration qui se forme au XVIII^e siècle. Les chimistes bénéficient pour leur part du dynamisme de la jeune institution, où leur expertise est demandée et rémunérée.

La Société de Médecine s'avère en revanche une institution trop centralisatrice et trop stricte pour permettre l'expansion du marché des eaux minérales. C'est la raison principale pour laquelle elle ne parvient pas à enrayer la fraude qui est monnaie courante dans ce commerce. Après la Révolution et la dissolution des différentes institutions royales et patentes, elle disparaît avec son appareil législatif. En revanche, l'association entre eaux et chimie persiste. L'expérience de la Société de Médecine, bien que courte, est suffisante pour convaincre une large partie du public de l'utilité de l'analyse chimique dans le commerce et la distribution des eaux minérales. L'administration révolutionnaire qui reprend le contrôle des eaux conserve cet enclin pour la chimie, ancrant ainsi la place des eaux minérales comme objet appartenant à l'expertise chimique.

Cet article fait suite à la conférence donnée par l'autrice lors du colloque « De Lavoisier à Mendeleïev » du Groupe Histoire de la Chimie (GHC) le 13 février 2020 (programme : www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/ghc.2020.programme_colloque_13_fevrier-2.pdf).

[1] D. Diderot, J. le Rond d'Alembert, Minérales (Eaux), in *Encyclopédie, ou dictionnaire raisonné des sciences*, 1765.

[2] P. Cosma-Muller, Entre science et commerce : les eaux minérales en France à la fin de l'Ancien Régime, *Hist. Reflect.*, 1982, 9(1-2), p. 249-262.

[3] Bibliothèque de l'Académie de Médecine (BAM), SRM 111B, dossier 28.

[4] C.C.F. Hannaway, *Medicine, public welfare and the state in eighteenth century France: The Société Royale de Médecine of Paris (1776-1793)*, thèse, Johns Hopkins University, Baltimore, 1974.

[5] *Déclaration... portant établissement d'une Commission royale de médecine pour l'examen des remèdes particuliers et la distribution des eaux minérales*, Registrée en Parlement le 28 août 1772, Louis XV, Acte Royal, Bibliothèque nationale de France, département Droit, Économie, Politique, F-21183 (74), 12 p.

[6] BAM, SRM 114A, dossier 10.

[7] *Lettres patentes du Roi, portant établissement d'une Société Royale de Médecine : données à Versailles au mois d'Août 1778*, Registrées en Parlement le premier septembre 1778, Imprimerie P.G. Simon, 1778, 12 p.

[8] A. Gaubet, Les eaux et les bains dans la thérapeutique des XVIII^e et XIX^e siècles, in *Spas in Britain and in France in the Eighteenth and Nineteenth Centuries*, A. Cossic, P. Galliou (eds), Cambridge Scholar Press, Newcastle, 2006, p. 139-159.

[9] W. Buchan, *Médecine domestique; ou Traité complet, des moyens de se conserver en santé, de guérir & de prévenir les maladies, par le régime & les remèdes simples*, Ouvrage utile aux personnes de tout état, & mis à la portée de tout le monde, vol. 1, Froullé, 1783, 540 p.

[10] P. Thouvenel, *Mémoire chimique et médical sur les principes et les vertus des eaux minérales de Contrexeville en Lorraine*, Babin, Nancy, 1774, p. 125.

[11] J. Fournier, Chimie et chimistes dans le *Journal de Médecine, Chirurgie, Pharmacie, &c.*, de 1754 à 1791, *Revue d'histoire de la pharmacie*, 2006, 350, p. 205-220.

[12] BAM, SRM 114 A-B, dossier 12.

[13] C. Duchanoy, *Essais sur l'art d'imiter les eaux minérales, ou De la connaissance des eaux minérales, et de la manière de se les procurer en les composant soi-même dans tous les tems et dans tous les lieux*, Méquignon l'Ainé, Paris, 1780, p. XV.

[14] BAM, SRM 111A, dossier 18.

[15] BAM, SRM 111A, dossier 20.

[16] BAM SRM 112, dossier 16.

[17] BAM, SRM 114 A-B, pièce 10.

[18] BAM, SRM 114A, dossier 4.

[19] BAM, SRM 93B, dossier 34.

[20] Ces conclusions sont de nature chimique et médicale, les obstructions étant une forme d'engorgement d'un conduit du corps. J.A. Dulaure, *Nouvelle description des environs de Paris : Contenant les détails historiques et descriptifs de Maisons Royales des Villes, Bourgs [...]*, Lejay, 1787, 353 p.

[21] M. de Marguery, *Traité des eaux minérales nouvellement découvertes au Village de Passy : près Paris; dans lequel sont expliquées leur nature minérale, la différence des sources, leurs vertus, & leurs effets sur le corps humain*, F. Barois, 1723, 415 p.

[22] BAM, SRM 114 A-B, pièce 10.

[23] C. Lecornu Lehman, *Gabriel François Venel (1723-1775) : sa place dans la chimie française du XVIII^e siècle*, Thèse (Paris 10), B. Bensaude-Vincent (dir.), 2006.

[24] BAM, SRM 95, dossier 1.

[25] BAM, SRM 91, dossier 5.

[26] Le Veillard, *Mémoire à consulter pour les Sieur & Dame le Veillard, propriétaires des nouvelles eaux minérales de Passy. Contre le Sieur Croharé, apothicaire de Monseigneur le Comte d'Artois*, Impr. de Monsieur, 1786, 7 p.

Armel CORNU,

Doctorante au Department of History of Science and Ideas,
Université d'Uppsala (Suède).

*armel.cornuatkins@idehist.uu.se

La prévision de l'évolution d'un système chimique

Résumé Carnot, Clausius, Horstmann sont les noms de scientifiques ayant conduit à l'émergence de la thermodynamique chimique et à l'idée que la fonction thermodynamique entropie est l'outil qui permet de prévoir l'évolution d'un système chimique. Ils auront pour successeurs Gibbs et Helmholtz, qui vont définir les grandeurs thermodynamiques dénommées actuellement en France énergie interne, énergie libre, enthalpie et enthalpie libre, potentiel chimique. Puis Nernst formulera le principe que toute réaction avance seulement dans le sens d'une diminution de l'énergie libre ; ce qui deviendra le critère de spontanéité d'une réaction chimique avec Lewis. Enfin, suite aux travaux de Duhem et De Donder, la force occulte des anciens, l'affinité va devenir une grandeur thermodynamique calculable dont le signe permet de prévoir l'évolution d'un système chimique.

Mots-clés Thermodynamique, entropie, énergie libre, affinité, potentiel chimique.

Abstract Predicting the evolution of a chemical system

Carnot, Clausius, Horstmann are the names of scientists who have led to the emergence of chemical thermodynamics and the idea that the thermodynamic function entropy is the tool that allows to predict the evolution of a chemical system. Their successors will be Gibbs and Helmholtz, who will define the thermodynamic quantities currently known as internal energy, Helmholtz energy, enthalpy, and Gibbs energy, chemical potential. Then Nernst will formulate the principle that any reaction advances only in the direction of a decrease in free energy; which will become the spontaneity criterion for a chemical reaction with Lewis. Finally, following the works of Duhem and De Donder, the occult force of the ancients, affinity will become a calculable thermodynamic quantity whose sign allows to predict the evolution of a chemical system.

Keywords Thermodynamic, entropy, free or Gibbs energy, affinity, chemical potential.

La prévision de l'acte chimique a longtemps reposé sur la règle des affinités. Pour essayer de quantifier cette « force occulte » qu'était l'affinité, certains chimistes se sont engagés dans la mesure des chaleurs de réaction. C'est ainsi que la thermochimie a débouché sur l'idée, non satisfaisante, que seules les réactions qui dégagent de la chaleur peuvent se produire d'elles-mêmes [1]. C'est la thermodynamique chimique, en se dotant de la variable entropie, qui va permettre de faire de l'affinité une fonction thermodynamique permettant de prévoir l'évolution d'un système chimique.

Le second principe de la thermodynamique : l'entropie

La naissance de la thermodynamique chimique est liée à celle du second principe de la thermodynamique. Elle commence donc en 1824 avec la publication par Nicolas Léonard Sadi Carnot (1796-1832) de son mémoire *Réflexions sur la puissance motrice du feu* qui contient la première formulation, imparfaite, de ce que l'on connaît aujourd'hui comme étant le second principe de la thermodynamique [2, p. 38] : « La puissance motrice de la chaleur est indépendante des agents mis en œuvre pour la réaliser ; sa quantité est uniquement fixée par les températures des corps entre lesquels se fait en dernier résultat le transport du calorique. » Autrement dit, un travail ne peut être produit dans une machine thermique que quand la chaleur (il semble que Sadi Carnot utilise le terme de *calorique* lorsqu'il veut insister sur la conservation de la chaleur [2, p. 9]) passe d'une source chaude à une source froide. Elle se poursuit par les travaux de William Thomson (Lord Kelvin) (1824-1907) en 1848, puis ceux de Rudolf Clausius (1822-1888). En se basant sur le principe de Carnot, Thomson propose en 1848 une échelle absolue de température dont

l'origine serait à -273 °C . En 1854, Clausius étend le principe de Carnot à tous les cycles fermés réversibles. L'énoncé de ce principe prend alors la forme suivante : « Dans tout cycle fermé réversible, la somme algébrique des transformations doit être nulle. » En désignant par dQ , l'élément de chaleur échangé par le système lors d'une modification élémentaire, et T , la température absolue au moment de cette transformation⁽¹⁾, l'expression analytique du second principe s'écrit :

$$\int dQ/T = 0$$

Pour les cycles non réversibles, Clausius introduit la « chaleur non compensée », dQ'/T , quantité positive (nulle dans le cas de la réversibilité) représentant le supplément de chaleur qu'il faut dépenser pour compenser la non-réversibilité de la transformation. L'expression précédente devient alors pour une transformation cyclique :

$$\int (dQ/T + dQ'/T) = 0$$

et donc : « La somme algébrique des transformations qui se présentent dans un cycle fermé non réversible ne peut être que positive » [3, p. 157]. En 1865, Clausius applique le principe aux modifications qui ne forment pas un cycle fermé. Il introduit à cette occasion une nouvelle fonction d'état [3, p. 408-411] : « Si [...] l'intégrale $\int dQ/T$ doit être nulle chaque fois que le corps, en partant d'un état initial et en parcourant une série quelconque d'autres états, revient de nouveau à celui-là, l'expression qui se trouve sous le signe d'intégration doit être la différentielle totale d'une quantité qui ne dépend que de l'état actuel du corps et non de la voie par laquelle il y arrive. Si nous représentons cette quantité par S nous aurons : $dS = dQ/T$. » Comme cette fonction d'état doit, pour Clausius, jouer un rôle analogue à la fonction U , il l'appellera « entropie » en justifiant ainsi sa proposition : « Si l'on cherche pour S un nom caractéristique, on pourrait lui donner celui de "contenu de transformation" du corps, de même qu'on a nommé U le "contenu de chaleur et d'œuvre". Mais je préfère emprunter aux langues anciennes les

noms des quantités scientifiques importantes, afin qu'ils puissent rester les mêmes dans toutes les langues vivantes. Je proposerai donc d'appeler la quantité S l'entropie du corps, d'après le mot grec $\tau\rho\omicron\pi\eta$, transformation. » Enfin, Clausius donne une signification universelle aux deux principes de la thermodynamique [3, p. 420] :

- L'énergie de l'Univers est constante (premier principe) ;
- L'entropie de l'Univers tend vers un maximum (deuxième principe).

Le rejet de l'hypothèse de l'affinité

Pour que la thermodynamique chimique – expression utilisée pour la première fois par Pierre-Antoine Favre (1813-1880) en 1868 [4, p. 295], sans qu'il eût l'idée que le second principe de la thermodynamique pût intervenir dans les phénomènes chimiques – suive la même voie que la thermochimie, il fallait que les chimistes se débarrassent définitivement de la vieille notion d'affinité et plus tard du principe du travail maximum énoncé par Berthelot en 1879.

On doit à Henri Sainte-Claire Deville (1818-1881) d'avoir effectué cette transition pour l'affinité. C'est ce qui apparaît à la lecture des deux leçons qu'il a professées devant la Société chimique de Paris : *Leçons sur la dissociation* en 1864 et *Leçons sur l'affinité* en 1867. Il rejette l'affinité, qu'il voit comme une force occulte, et considère la chaleur comme cause unique des phénomènes chimiques. Pour Sainte-Claire Deville, « L'hypothèse de l'affinité ne nous sert donc à rien, si ce n'est à nous faire oublier notre profonde ignorance sur la cause des combinaisons chimiques ; et en nous cachant cette ignorance, elle nous empêche de la percer » [5, p. 11]. Puis il ajoute : « Si on veut absolument conserver le mot affinité, ne le considérons plus comme la force qui préside aux phénomènes chimiques. Admettons-le comme représentant une qualité, une propriété qu'ont les corps de se combiner ou de ne pas se combiner dans telles ou telles circonstances, comme les uns sont colorés et les autres ne le sont pas » [5, p. 13]. Et il conclut : « En résumé, toute action chimique qui s'exerce ne peut produire que trois sortes d'effets : un travail mécanique, un courant électrique et de la chaleur. Or, l'équivalent mécanique de la chaleur en calories d'un courant électrique étant connu, le travail des affinités pourra s'exprimer en calories. On n'a donc pas besoin de chercher aux combinaisons chimiques d'autre cause que celle dont émane la chaleur elle-même » [5, p. 15].

Quant au principe du travail maximum, il faudra attendre 1886 pour qu'en France en soit faite une critique sérieuse par Duhem. Mais entre-temps, l'application des principes de la thermodynamique à la recherche d'une fonction permettant de prévoir le caractère spontané d'une transformation chimique avait été entrepris.

De nouvelles fonctions thermodynamiques pour prévoir l'évolution des systèmes chimiques

August Friedrich Horstmann (1842-1929) est sans doute le premier à proposer d'appliquer la thermodynamique aux réactions chimiques, et ce dès 1869 lorsqu'il s'intéresse à la réaction de dissociation du chlorure d'ammonium. Dans son mémoire, publié en 1873, intitulé *Theorie der Dissociation*, il postule que la fonction cherchée pour expliquer l'évolution des systèmes chimiques est l'entropie : « Dans ma manière de voir, l'état limite qui s'établit dans les phénomènes de dissociation admet la même cause ; il se produit lorsque l'entropie a pris

la plus grande valeur qu'elle puisse avoir pour toutes les modifications que l'on peut imaginer » (cité par P. Duhem [6, p. 103]). Ainsi, tout phénomène chimique accompli dans un système donné doit contribuer à augmenter l'entropie de l'univers. Si le système est ainsi constitué qu'aucun phénomène chimique ne s'y puisse produire sans entraîner une diminution de l'entropie de l'univers, le système est en équilibre. On doit alors avoir $dS = 0$, où S désigne l'entropie du système. Il formulera ensuite d'une autre façon cette condition d'équilibre en faisant intervenir la variable x , « quantité relative exprimée en poids moléculaire d'un corps qui dans la réaction ou bien se décompose ou bien réagit (se transforme) avec d'autres » [7, p. 279] :

$$\delta S = (dS/dx) \delta x = 0, \text{ ou } dS/dx = 0$$

Horstmann applique ce principe à différentes sortes d'équilibres : dissociation thermique d'un solide (comme CaCO_3), décomposition de l'eau sur un métal (comme le fer) à haute température conduisant à la production d'hydrogène, réactions de déplacement de précipitation, etc. Dans tous les cas, il propose une relation spécifique de l'équilibre où interviennent des variables de composition à l'équilibre caractéristiques du système étudié. Il démontre par exemple, pour la réaction $\text{H}_2\text{O}(\text{g}) + \text{Fe}(\text{s}) \leftrightarrow \text{H}_2(\text{g}) + \text{FeO}(\text{s})$, la relation d'équilibre :

$$dS/dx = q/T + A R \ln(p_1/p_3) + C = 0$$

dans laquelle A est l'équivalent mécanique de la chaleur, p_1 et p_3 sont les pressions partielles, q la chaleur nécessaire pour dissocier une « molécule gramme » de substance, et C une variable caractéristique de la réaction. Mais, précise William B. Jensen [8], Horstmann n'a jamais franchi l'étape consistant à rassembler sous le symbole K les relations entre variables de composition.

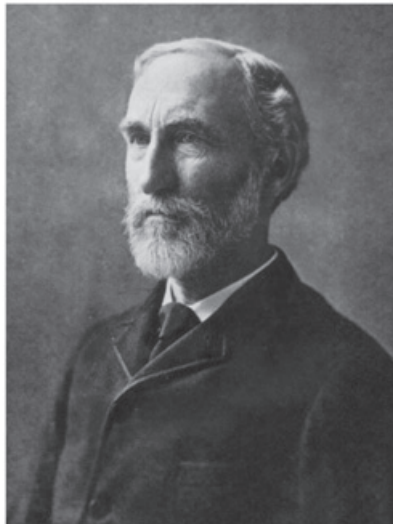
Horstmann propose donc une théorie des réactions qui conduisent à des équilibres reposant sur l'idée essentielle suivante : quand l'état d'équilibre est atteint, au sein d'un système clos, l'état demeure stationnaire parce que l'entropie ne peut y devenir plus grande. Mais cette condition d'équilibre ne peut s'appliquer qu'aux systèmes isolés, qui n'échangent rien avec le milieu extérieur, ce qu'il ne signale pas clairement. Horstmann reconnaît cependant que dans les systèmes hétérogènes, tels que celui correspondant à la dissociation du carbonate de calcium, la théorie ne permet pas d'expliquer le fait que la masse des corps solides n'ait pas d'influence sur le degré de dissociation. La fonction entropie n'est pas facilement applicable dans le cas des réactions chimiques. Le chimiste a besoin de prévisions sous une forme plus pratique, à partir des propriétés des corps participant aux réactions, comme réactifs ou comme produits.

Cette difficulté d'application sera surmontée grâce aux travaux de Josiah Willard Gibbs (1839-1903) en 1876 [9] et Hermann von Helmholtz (1821-1894) en 1882. Ces deux chimistes feront référence aux travaux de François Jacques Dominique Massieu (1832-1896), ingénieur des mines et professeur de géologie à la faculté des sciences de Rennes. La contribution essentielle de Massieu est l'introduction, dès 1869, d'une « fonction caractéristique du corps ». Caractéristique car lorsqu'elle est connue, « on peut en tirer toutes les propriétés du corps que l'on considère dans la thermodynamique... » [10a, p. 859]. En 1876, dans son mémoire intitulé *Sur les fonctions caractéristiques des divers fluides et sur la théorie des vapeurs* [10b], il pose comme fonction caractéristique :

- $H = TS - U$ si les variables indépendantes sont V et T ;
- et $H' = TS - U'$ si les variables indépendantes sont P et T .



Hermann von Helmholtz
(1821-1894)



Josiah Willard Gibbs
(1839-1903)



Pierre Duhem
(1861-1916)



Walther Nernst
(1864-1941)



Théophile De Donder
(1872-1957)



Gilbert Newton Lewis
(1875-1946)

Figure 1 - Les acteurs de la mise en place de l'affinité, fonction thermodynamique permettant la prévision de l'évolution des systèmes chimiques.

Dans cette dernière expression, $U' = U + A.PV$, où A désigne l'équivalent calorifique. Si l'on compare les grandeurs thermodynamiques de Massieu aux grandeurs actuelles, U est l'énergie interne, S l'entropie, U' l'enthalpie, et H' l'enthalpie libre⁽¹⁾. Toutes les fonctions thermodynamiques sont donc posées; elles seront précisées par Gibbs et Helmholtz. En prenant comme point de départ de leur raisonnement les énoncés de Clausius, ils considèrent, indépendamment l'un de l'autre (en particulier Helmholtz ignorait les travaux déjà publiés de Gibbs), que l'énergie contenue dans un système ne peut être entièrement transformée en travail; une part de cette énergie est libérée sous forme de chaleur. Dans les échanges d'énergie qui se produisent dans les transformations chimiques, Helmholtz distingue deux formes d'énergie: l'énergie libre et l'énergie liée. Le terme « libre » est employé pour montrer qu'une partie seulement de l'énergie d'un système peut être convertie en une autre forme d'énergie. Il énonce la définition de l'énergie libre:

$$F(v,t) = E - TS$$

où E est l'énergie totale et TS l'énergie liée⁽²⁾. Helmholtz montre que si le système est maintenu à température et

volume constants, la réaction peut avoir lieu spontanément si l'énergie libre diminue. À partir de l'équation de Clausius, Helmholtz en déduit que l'entropie est donnée par la relation:

$$S = - (\partial F / \partial T)_V$$

$$\text{et donc } F = E + T (\partial F / \partial T)_V$$

équation qui est mathématiquement équivalente à:

$$\{ \partial (F/T) / \partial T \}_V = - F/T^2$$

Gibbs utilisera une notation des fonctions thermodynamiques particulière; il leur affecte des lettres grecques: l'énergie du système (U) est notée ϵ et l'entropie (S) est notée η . Il définit une fonction jouant le même rôle que F ($\psi = \epsilon - T\eta$) à T et P constantes:

$$\zeta = \chi - T\eta \quad (G = H - TS),$$

$$\text{avec } \chi = \epsilon + pV \quad (H = U + PV)$$

Gibbs appelle χ (H) « contenu de chaleur à pression constante » (c'est en 1909 que la fonction H sera nommée enthalpie par Heike Kamerlingh Onnes (1853-1926) [7, p. 287]); il ne donne pas de noms aux autres fonctions. Pour Gibbs, la condition pour que la réaction ait lieu spontanément est que la fonction ζ (G) diminue: à l'équilibre, $d\zeta = 0$. Les fonctions ψ ou ζ varient dans le sens opposé à celui de l'entropie qui mesure l'énergie

convertible en chaleur et non en travail. Comme la plupart des réactions ont lieu à pression P constante, la fonction ζ est la plus utile. On doit à Gibbs l'introduction d'une nouvelle grandeur, la seule qui continue à être représentée par une lettre grecque : μ , « le potentiel de la substance S_x dans la masse homogène envisagée » (dénommé potentiel chimique par Gibbs seulement en 1899 [7, p. 288]). L'expression différentielle de ζ s'écrira alors :

$$d\zeta = -\eta dt + v dp + \mu_1 dm_1 + \dots + \mu_n dm_n$$

Gibbs démontre ensuite qu'à pression et température constantes, lors d'une transformation au cours de laquelle le système passe d'un état à un autre : $d\zeta_{T,P} \geq 0$. La condition nécessaire pour l'équilibre des différentes parties d'un système est également énoncée : « Le potentiel de chaque composant doit être constant dans toutes les parties du système » [9, p. 18].

Le retour de l'affinité chimique comme fonction thermodynamique

Le travail externe maximal considéré comme la mesure de l'affinité

Vingt ans après l'avis émis par Sainte-Claire Deville sur l'inutilité de l'hypothèse de l'affinité, l'interprétation de l'évolution des systèmes chimiques à l'aide de l'affinité va émerger. Dans son *Étude de dynamique chimique* (1884), Jacobus Henricus van 't Hoff (1852-1911) montre comment la thermodynamique peut être appliquée à la chimie, en particulier en référence aux idées sur l'affinité. Il considère l'affinité comme la « force impulsive » qui produit la réaction. Cette force impulsive « dépend de l'état actuel du corps ou un système des corps et de la voie qui conduit à l'équilibre final » [11, p. 177]. Il montre que le travail externe maximal obtenu lors d'une réaction chimique réalisée de façon réversible et isotherme peut servir de mesure de l'affinité chimique [11, p. 177-178] : « Le travail de l'affinité (A) est égal à la chaleur que produit la transformation (q), divisée par la température absolue au point de transition [P] et multipliée par la différence de celle-ci et de la température (T) dont il s'agit : $A = q (P - T)/P$ », la température au point de transition étant définie comme la « température absolue à laquelle, dans les systèmes condensés, il y a équilibre dans la présence simultanée des systèmes contraires. » Et il ajoute : « Cela étant établi il me paraît nécessaire d'admettre qu'au point de transition l'affinité, c'est-à-dire la force qui produit la transformation, ou, si l'on veut la différence des affinités qui agissent dans chacun des systèmes, est nulle ; tandis qu'en passant par le point de transition cette affinité ou cette différence d'affinités change de signe » (au point de transition, $P = T$, donc $A = 0$). Il existe donc une grandeur fondamentale dont le signe et l'annulation vont de pair avec le sens d'évolution du système chimique.

La variation d'énergie libre comme mesure de l'affinité⁽²⁾

En Allemagne, un élève de Wilhelm Ostwald (1853-1932), Walther Nernst (1864-1941), va s'intéresser au calcul des constantes d'équilibre à partir des mesures de quantités de chaleur. Dans son approche du problème, il va lui aussi, en 1893, considérer le travail externe maximal d'un processus chimique comme étant la mesure de l'affinité : « Nous pouvons sans aucun doute considérer le travail maximal externe d'un processus chimique (à savoir le changement de l'énergie libre),

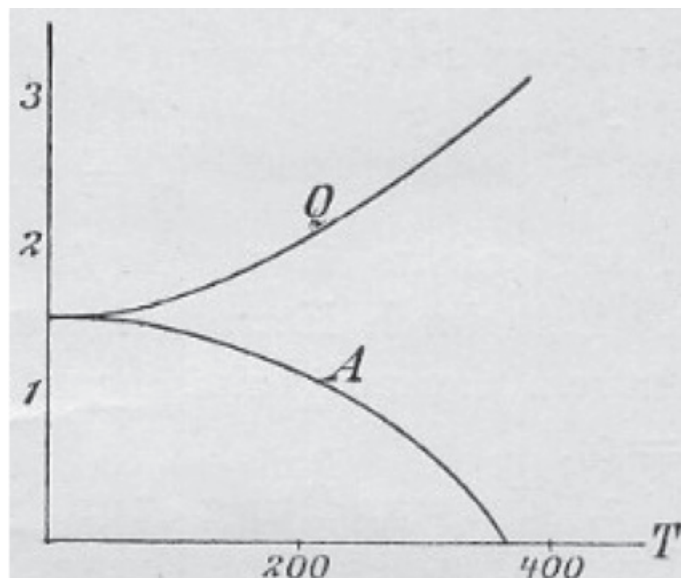


Figure 2 - Variation de Q et A en fonction de T [12, p. 712].

comme mesure de l'affinité » [12, p. 703, trad. A. Dumon]. Et il ajoute : « Toutes les réactions avancent seulement dans le sens d'une diminution de l'énergie libre, c'est-à-dire seulement dans le sens de l'affinité. » C'est l'équation de Helmholtz qui sera utilisée pour déterminer la variation d'énergie libre (cité par A.J. Kox [13]) :

$$A = F_1 - F_2 = (U_1 - U_2) + T (\partial A / \partial T)_V \\ = Q + T (\partial A / \partial T)_V = -RT \ln K$$

Si la valeur de Q peut être calculée à partir de mesures thermiques, reste à déterminer $(\partial A / \partial T)_V = (A - Q)/T$ à la température T . Pour Nernst, si $A = f(T)$ est solution de l'équation ci-dessus, $A = f(T) + BT$, où B est une constante arbitraire, est également une solution. En effet, l'intégration de la relation ci-dessus conduit à une expression de A de la forme :

$$A = Q_0 - T \int_0^T (Q - Q_0/T^2) dT + CT$$

où C est une constante d'intégration et l'indice 0 correspond à $T = 0$ [12],

$$\text{et } (\partial A / \partial T)_{V,T} = - \int_0^T \frac{\partial Q}{\partial T} dT + (\partial A / \partial T)_{V,0}$$

Pour lever le problème de cette constante d'intégration, Nernst est amené, à partir de résultats expérimentaux concernant des systèmes condensés, à la conclusion « [...] que non seulement A et Q deviennent égaux au zéro absolu, mais aussi que leurs courbes se touchent asymptotiquement à ce point » (figure 2).

Autrement dit, $\lim(dA/dT) = \lim(dQ/dT) = 0$ à $T = 0$. Cette formulation est connue sous la dénomination de « théorème de la chaleur » de Nernst, théorème qui permet de calculer A à partir de données purement thermodynamiques. Mais Nernst ne fait pas un usage explicite du terme entropie, $-(\partial A / \partial T)_V$ est en effet égal à ΔS . Sous l'impulsion de Max Planck (1858-1947), qui postule en 1911 que l'entropie de tous les solides et liquides peut être considérée comme égale à 0 à $T = 0$ K, ce théorème deviendra le troisième principe de la thermodynamique :

$$\lim_{T \rightarrow 0} S = 0$$

En 1883-1884, Pierre Duhem (1861-1916) avait rédigé un mémoire qu'il désirait présenter comme thèse de doctorat. Sans doute sous l'influence de Berthelot, cette présentation fut refusée car elle contenait des affirmations qui étaient contraires au « principe du travail maximum » défendu par ce

dernier. L'essentiel de ce travail fut cependant publié en 1886 dans un ouvrage intitulé *Le potentiel thermodynamique et ses applications à la mécanique chimique et à l'étude des phénomènes électriques* [14]. Duhem a pour objectif de montrer comment on peut construire une mécanique chimique aussi rigoureuse et féconde que la mécanique rationnelle. Dans cet ouvrage, il fait intervenir la fonction $F = E(U - TS)$, où E est l'équivalent thermodynamique – fonction dont Duhem dit qu'elle est l'énergie libre de Helmholtz et qu'elle est identique à la fonction ψ de Gibbs – et la fonction $\Phi = E(U - TS) + PV$, qui est la fonction ζ de Gibbs, ou bien le produit par E de la fonction H' de Massieu. Les fonctions F et Φ sont respectivement dénommées « potentiel thermodynamique à volume constant » et « potentiel thermodynamique à pression constante ». Duhem applique sa théorie thermodynamique à l'exemple de la réaction d'« éthérification » de l'alcool éthylique par l'acide benzoïque étudiée expérimentalement par Berthelot et Péan de Saint-Gilles, c'est-à-dire à un système où la réaction chimique « se produit en l'absence de tout dissolvant étranger » [14, p.136]. À cette occasion, il va introduire une nouvelle grandeur intéressante pour le développement de l'affinité, concept thermodynamique. Après avoir écrit le potentiel thermodynamique $d\Phi$ sous la forme :

$$d\Phi = F_1 dm_1 + F_2 dm_2 + F_3 dm_3 + F_4 dm_4$$

(dm_1, dm_2, dm_3, dm_4 étant les variations infiniment petites des masses de l'acide, de l'alcool, de l'ester et de l'eau), il en déduit une expression où figurent les poids moléculaires de l'alcool, de l'acide, de l'ester et de l'eau ($\omega_1, \omega_2, \omega_3$ et ω_4) :

$$d\Phi = (\omega_3 F_3 + \omega_4 F_4 - \omega_1 F_1 - \omega_2 F_2) dm_3 / \omega_3$$

Il poursuit : « Posons $A = (\omega_3 F_3 + \omega_4 F_4 - \omega_1 F_1 - \omega_2 F_2)$. L'égalité $d\Phi = A dm_3 / \omega_3$ nous montre que si A est positif, $d\Phi$ a le signe de dm_3 ; l'éthérification est un phénomène impossible ; la saponification est un phénomène possible, mais non réversible. Au contraire, si A est négatif, l'éthérification est un phénomène possible, la saponification est un phénomène impossible. On peut en conclure que si [...] l'égalité $A = 0$ est vérifiée, cet état est un état d'équilibre stable » [14, p. 146-147]. On voit donc que dans le cas particulier des réactions étudiées, où les coefficients stœchiométriques sont tous égaux à l'unité, l'expression symbolisée par A représente la grandeur actuelle appelée affinité.

C'est avec Gilbert Newton Lewis (1875-1946) que la diminution de l'énergie libre d'un système chimique va devenir le critère utilisé pour prévoir a priori la faisabilité d'une réaction chimique. Voici comment est formulé en 1912 ce que l'on peut appeler le « critère de spontanéité » : « L'étude de l'énergie libre offre la seule vraie mesure de l'affinité chimique, si bien que, lorsque les énergies libres de toutes les substances impliquées dans une réaction donnée sont connues [...] il peut être possible d'affirmer à l'avance dans quelle direction et dans quelle mesure le processus ultime peut survenir »⁽³⁾ [15]. Pour calculer la variation d'énergie libre, Lewis, qui avait longuement étudié Gibbs, Nernst et Duhem, va s'attacher à établir un système rationnel de notation des diverses fonctions qui n'interviennent que dans la thermodynamique chimique et à réaliser la détermination expérimentale de nombreuses énergies libres. Ce travail va déboucher en 1923 sur la publication d'un ouvrage, écrit en collaboration avec Merle Randall (1888-1950), qui a jeté les bases pour la quantification de la thermodynamique moderne : *Thermodynamics and the Free Energy of Chemical Substances* [16]. L'intérêt de cet ouvrage est qu'il repose sur une utilisation claire de la fonction énergie libre de Gibbs

formulée explicitement en termes d'enthalpie et d'entropie :

$$\Delta F = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ + RT \ln Q^{(4)}$$

Les innovations les plus importantes qui figurent dans cet ouvrage sont :

- Un usage important des grandeurs molaires partielles ;
- La définition de l'état standard de référence, l'état physico-chimique le plus stable sous 1 atmosphère, et son utilisation aussi bien pour l'expression des fonctions thermodynamiques (ΔX°) que pour l'équation de Nernst (E°) ;
- Le calcul des grandeurs standards de réaction (ΔH° et ΔF°) en utilisant les grandeurs standards de formation des composés à partir des corps simples, les constituants étant pris dans leur état standard de référence ;
- L'utilisation des concepts de fugacité (1901), d'activité (1907) et de force ionique (1921) lors de l'étude des systèmes non idéaux ;
- La présence de tables contenant les valeurs de S° pour 75 corps simples et de ΔF° pour 140 ions et composés.

L'affinité devient une fonction thermodynamique

La variable A , introduite en 1886 par Duhem dans un cas particulier et reprise en 1913 par René Marcelin (1885-1914) pour exprimer les vitesses de transformation des systèmes physico-chimiques, deviendra la fonction d'état caractérisant l'évolution d'un système à chaque instant avec le physico-mathématicien belge Théophile De Donder (1872-1957). Dans une note publiée en 1922 dans le *Bulletin de l'Académie Royale de Belgique (classe des sciences)*, De Donder identifie la chaleur non compensée de Clausius avec l'affinité physico-chimique : « Le second principe de la thermodynamique appliqué aux phénomènes thermiques irréversibles fournit l'égalité fondamentale $dQ^n = TdS - dQ$, où dQ^n = la chaleur non compensée relative à la transformation infinitésimale considérée, T = la température thermodynamique du système, S = l'entropie du système, dQ = la chaleur reçue par le système. Par définition, nous dirons que dQ^n est l'affinité dépensée par le système pendant la transformation considérée. On sait, par la thermodynamique, que cette grandeur n'est jamais négative ; elle est toujours nulle dans les phénomènes réversibles » ([17] p. 197, cité par [7] p. 298). Afin de pouvoir exprimer à chaque instant la composition d'un système chimique effectuant une transformation irréversible, De Donder utilise une nouvelle variable, μ , le degré d'avancement de la réaction. Il définit alors une affinité spécifique du système par la différentielle « $dQ^n/d\mu$ ». Notons que cette nouvelle « variable chimique » avait déjà été introduite en 1920 comme variable auxiliaire, sans dénomination, dans ses *Leçons de thermodynamique et de chimie physique*. D'après Maurice Dodé [18], se serait Émile Jouguet (1871-1943) qui aurait introduit pour la première fois cette variable chimique en 1917.

Dans la note de présentation des travaux de De Donder à l'Académie des sciences de Paris en 1925, intitulée « Affinité » [19], les notations ont changé : dQ^n devient dA et l'affinité spécifique, dans le cas d'un système monophasé siège d'une transformation irréversible, est définie par $A = dA/d\xi$, où ξ représente le degré d'avancement. On y trouve également un théorème selon lequel A est une fonction d'état : « L'affinité spécifique A d'un système est fonction de l'état du système ; elle ne dépend pas de la transformation que le système effectue. » Entre 1927 et 1932, De Donder publie trois mémoires sur l'affinité. Ils seront rassemblés en 1936, avec quelques modifications, dans un ouvrage intitulé *L'Affinité - Rédaction nouvelle*

par Pierre van Rysselberghe. Dans le mémoire de 1927 [20] : le degré d'avancement est défini par la relation :

$$m_{\gamma} - m_{\gamma}^{\circ} = v_{\gamma} M_{\gamma} \xi$$

où m_{γ}° représente les masses initiales des constituants, M_{γ} les masses molaires de ces constituants dans la phase considérée, v_{γ} les « coefficients molaires des constituants » (positifs pour les membres de droite de « l'équation de la réaction chimique » et négatifs pour les membres de gauche). En différenciant :

$$-d\xi = dm_{\gamma}/(v_{\gamma} M_{\gamma}) ;$$

- La vitesse de la réaction v est par définition : $v = d\xi/dt$;

- Les fonctions d'état énergie interne, enthalpie, énergie libre et potentiel thermodynamique de Gibbs sont respectivement représentés par les notations U , Ψ , F et H ;

- Les conditions d'équilibre et d'évolution des systèmes chimiques sont formulées de la façon suivante : « Si la réaction est réversible, on aura $dQ' = 0$; d'où $Ad\xi = 0$. Or $d\xi$ étant différent de zéro, il en résulte que $A = 0$. Réciproquement si $d\xi = 0$, on aura $dQ' = 0$, donc la transformation sera réversible. Si la réaction est irréversible $dQ' > 0$; d'où $Ad\xi > 0$. Donc si la réaction a lieu de gauche à droite, l'affinité du système sera positive, et réciproquement, si l'on sait que $A > 0$, on pourra prédire que la réaction chimique aura lieu de gauche à droite. Des conclusions analogues s'obtiendraient immédiatement si $d\xi < 0$, ou bien si A est négatif » [20, p. 32] ;

- L'affinité s'exprime en fonction des potentiels chimiques par la relation $A = \sum_{\gamma} v_{\gamma} \mu_{\gamma}$;

- Et enfin, dans le cas des mélanges de gaz parfaits, la relation entre l'affinité, la constante de l'équilibre et le produit des pressions partielles des gaz est établie :

$$A = RT \log K_{\tau} / p_1^{v_1} p_2^{v_2} \dots p_c^{v_c}$$

(De Donder utilise la notation \log pour représenter le logarithme népérien). Ce qui conduit à retrouver à l'équilibre, lorsque $A = 0$, la relation de Guldberg et Waage :

$$K_{\tau} = p_1^{v_1} p_2^{v_2} \dots p_c^{v_c}$$

Dans l'ouvrage *L'affinité, Rédaction nouvelle par Pierre Van Rysselberghe*, de 1936 (voir [7], p. 299-304), le degré d'avancement est également défini par la relation $n_{\gamma} - n_{\gamma}^0 = v_{\gamma} \xi$. Les conditions d'évolution et d'équilibre y sont précisées en faisant intervenir la vitesse $Ad\xi/dt \geq 0$. Ainsi, « Si l'affinité est positive et qu'il y a réaction, la vitesse réactionnelle est également positive et la réaction a lieu de gauche à droite. Si l'affinité est négative et qu'il y a réaction, la vitesse réactionnelle est également négative et la réaction a lieu de droite à gauche » ([7], p. 302). L'équilibre a lieu si $Av = 0$. Si $A \neq 0$ et $v = 0$, c'est le faux équilibre ; si $A = 0$, v est obligatoirement nulle aussi, c'est l'équilibre véritable. Le potentiel thermodynamique de Gibbs est représenté par la lettre G (c'est Edward Armand Guggenheim (1901-1970) qui proposera en 1933, dans son ouvrage *Modern Thermodynamics by the Methods of Willard Gibbs*, de représenter par l'initiale de Gibbs (G) cette énergie libre de Gibbs pour la différentiel de l'énergie libre de Helmholtz pour laquelle il conserve la lettre F) et, pour une transformation à température et pression constantes, l'affinité est donnée par la relation $A = \sum_i v_i (dG/dn_i)_{p,T}$, où $(dG/dn_i)_{p,T}$ est le « potentiel chimique molaire » du constituant i .

Il devient dès lors possible, à partir des données expérimentales que l'on trouve dans les tables de constantes thermodynamiques, de calculer cette « aptitude à réagir » à laquelle les anciens chimistes avaient donné le nom d'affinité. Comme le souligne M. Dodé [18] : « Par l'introduction en thermodynamique de cette fonction d'état véritable, l'affinité, et par l'emploi simultané de la vitesse réactionnelle, toutes deux liées

à l'irréversibilité du processus chimique et à la création d'entropie qui en résulte, de Donder est le créateur véritable de la véritable thermodynamique chimique indispensable pour l'étude des phénomènes irréversibles. » C'est ainsi que son illustre élève Ilya Prigogine (1917-2003), prix Nobel de chimie 1977, et l'École de Bruxelles développeront par la suite la thermodynamique des processus irréversibles.

Notes et références

La liste complète des références relatives aux auteurs cités est disponible auprès de l'auteur. Seules sont données ici les références d'ouvrages et de publications à caractère historique ayant été consultés pour la rédaction de l'article et les adresses électroniques des sites où les publications ou biographies sont accessibles en ligne (par exemple Gallica pour <http://gallica.bnf.fr>).

[1] Dans cette présentation historique, nous reprenons les symboles utilisés par les différents auteurs sans leur appliquer la règle moderne, donnée par l'IUPAC, d'une écriture des symboles des grandeurs physiques toujours en italique.

[2] Nous utilisons ici les termes d'énergie libre et d'enthalpie libre, couramment employés jusqu'à maintenant dans la langue française par les thermodynamiciens. Ils correspondent aux termes d'énergie de Helmholtz et d'énergie de Gibbs habituels dans la littérature anglaise et, pour cette raison, recommandés par l'IUPAC.

[3] Citation originale : "The study of free energy affords the only true measure of chemical affinity, and although, when the free energies of all the substances involved in a given reaction are known, it may still be impossible to predict the rate of reaction, it will be possible to state in advance in what direction and to what extent the process can ultimately occur."

[4] Le symbole F est aujourd'hui réservé à l'énergie libre de Helmholtz, couramment appelée énergie libre en français ; on utiliserait aujourd'hui le symbole G .

[1] A. Dumon, La prévision de l'acte chimique : de l'affinité aux chaleurs de réaction, *L'Act. Chim.*, **2020**, 452, p. 35-39.

[2] N.L.S. Carnot, *Réflexions sur la puissance motrice du feu*, Chez Bachelier, Paris, **1824** (Gallica) ; voir aussi, N.L.S. Carnot, R. Fox, *Réflexions sur la puissance motrice du feu*, édition critique par Robert Fox du texte de 1824 de Sadi Carnot avec introduction et commentaires, augmentée de documents d'archives et de divers manuscrits de Carnot, Vrin, Paris, **1978** (Google Books).

[3] R. Clausius, Sur une autre forme du second principe de la théorie mécanique de la chaleur, in *Mémoires sur la Théorie mécanique de la chaleur*, **1854**, tome I, mémoire 4 ; **1865**, tome I, mémoire IX ; Traduction française par F. Folie, Ed. E. Lacroix, Paris, **1874** (Gallica et Google Books).

[4] L. Médard, H. Tachoire, *Histoire de la thermochimie*, Presses universitaires de Provence, **1994**.

[5] H. Sainte-Claire Deville, *Leçons sur l'affinité, professées devant la Société Chimique le 28 février et le 6 mars 1867*, p. 1-78 (Gallica).

[6] P. Duhem, *Introduction à la mécanique chimique*, Ed. G. Carré, Paris, **1893** (Gallica).

[7] M. Goupil, *Du flou au clair ? Histoire de l'affinité chimique de Cardan à Prigogine*, Ed. du Comité des Travaux Scientifiques et Historiques, Paris, **1991**.

[8] W.B. Jensen, The quantification of 20th-century chemical thermodynamics: a tribute to "thermodynamics and the free energy of chemical substances", *Invited Paper, Bolton Society Symposium, 230th National ACS Meeting, Washington*, www.che.uc.edu/jensen/W.%20B.%20Jensen/Unpublished%20Lectures/Chemistry/06.%20G.%20N.%20Lewis%20%27.pdf (consulté le 27/05/20).

[9] J.W. Gibbs, On the equilibrium of heterogeneous substances, in *Transactions of the Connecticut Academy of Arts and Sciences* (archive.org), **1876** ; Traduction française : H. Le Chatellier, *Équilibres des systèmes chimiques*, Gauthier-Villars, Paris, **1899** (Gallica).

[10] F.J. Massieu, a) Sur les fonctions caractéristiques de divers fluides, *C.R. Acad. Sci.*, **1869**, 69, p. 858-862 (Gallica) ; b) Mémoire sur les fonctions caractéristiques des divers fluides et sur la théorie des vapeurs, *Mémoires présentés par divers savants à l'Académie des Sciences*, **1876**, 22, p. 1-92 (Gallica).

[11] J.H. van't Hoff, *Études de dynamique chimique*, Muller, Amsterdam, **1884** (archive.org).

[12] W. Nernst, *Theoretical chemistry from the standpoint of Avogadro's rule and thermodynamics*, Traduction de la première édition de l'ouvrage, *Theoretische Chemie* (1893) par Ch. S. Palmer, Macmillan, London, **1895** (archive.org).

[13] A.J. Kox, Confusion and clarification: Albert Einstein and Walther Nernst heat theorem, *1911-1916, Stud. Hist. Philos. Sci. B*, **2006**, 37, p. 101-114.

[14] P. Duhem, *Le potentiel thermodynamique et ses applications à la mécanique chimique et à l'étude des phénomènes électriques*, A. Hermann, Paris, **1886** (Gallica).

[15] G.N. Lewis, G.H. Burrows, The free energy of organic compounds. I. The reversible synthesis of urea and of ammonium cyanate, *JACS*, **1912**, 34, p. 1515-1529.

[16] G.N. Lewis, M. Randall, *Thermodynamics and the free energy of chemical substances*, McGraw-Hill, New York, **1923**.

[17] T. De Donder, L'affinité : application aux gaz parfaits, *Bulletin de la Classe des Sciences, Académie Royale de Belgique*, **1922**, 5^e série, t. 8, p. 197-205.

[18] M. Dodé, *Bases fondamentales et applications de la thermodynamique chimique*, SEDES, Paris, **1956**.

[19] T. De Donder, Affinité, *C. R. Acad. Sci.*, **1925**, 180, p. 1334-1337.

[20] T. De Donder, L'affinité, *Mémoires de la Classe des Sciences, Académie Royale de Belgique*, **1927**, 2^e série, t. IX, fasc. 7, www.academieroyale.be/fr/publications-academie-memoires

Alain DUMON,
Professeur émérite, ESPE d'Aquitaine.

*alain.dumon@neuf.fr

Distinctions

Prix 2020 de l'Académie des sciences

Les Prix de l'Académie des sciences honorent des personnalités scientifiques d'expérience ou de jeunes chercheur·ses en début de carrière. À travers eux, l'Académie contribue directement à sa mission d'encouragement de la vie scientifique. Parmi les lauréat·es 2020, sont distingués les chimistes :

- Prix Huy Duong Bui : **Christine Joblin**, directrice de recherche au CNRS, spécialiste des hydrocarbures aromatiques polycycliques et fullerènes en astrophysique de laboratoire, Médaille d'argent du CNRS 2015 ;

- Prix de Mme Victor Noury née Catherine Langlois : **Frédéric Moynier**, professeur à l'Université de Paris et co-responsable du thème Origines à l'Institut de physique du globe de Paris (Université de Paris/IPGP/CNRS), spécialiste de géo-cosmochimie isotopique ;

- Prix fondé par l'État : **Anna Proust**, professeure à l'Institut parisien de chimie moléculaire (Sorbonne Université/CNRS) et présidente de la division Chimie de coordination de la SCF, spécialiste de chimie des polyoxométallates ;

- Prix Jaffé et Médaille Berthelot Chimie : **Rinaldo Poli**, professeur au sein de l'équipe « Ligands, architectures complexes et catalyse » (LCC, CNRS Université Toulouse III - Paul Sabatier/Toulouse INP), ancien président de la division Chimie de coordination de la SCF ;

- Prix Seqens de l'Académie des sciences Chimie : **Ruxandra Gref**, directrice de recherche au CNRS, Médaille d'argent du CNRS en 2019, responsable de l'équipe NanoBio au sein de l'Institut des sciences moléculaires d'Orsay (ISMO, CNRS/Université Paris-Saclay), où elle s'intéresse aux nanomédicaments pour le traitement des infections et du cancer ;

- Prix Ivan Peyches (application des sciences à l'industrie) : **Daniel Lincot**, directeur de recherche au CNRS, spécialiste de l'énergie solaire photovoltaïque, Grand Prix Pierre Süe 2015 de la SCF.

• Pour en savoir plus sur les lauréat·es et les prix :

www.academie-sciences.fr/fr/Laureats/laureats-2020-prix-academie-des-sciences.html

Recherche et développement

Réguler le cuivre dans le cerveau pour lutter contre la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la présence de plaques amyloïdes dans le cerveau des patients. Ces plaques séquestrent le cuivre et en contiennent environ cinq fois plus qu'un cerveau sain. Aussi les chercheurs du CNRS Bernard Meunier et Anne Robert (Laboratoire de chimie de coordination, Toulouse) ont développé avec leurs collègues de l'Université de Technologie du Guangdong et de l'Université de Shenzhen (Chine) une molécule capable de réguler la circulation du cuivre dans le cerveau. Cette molécule, brevetée, extrait le cuivre piégé dans les plaques amyloïdes et le réintroduit dans le circuit enzymatique normal du cerveau, qui a besoin de cuivre pour fonctionner. Administrée par voie orale à des souris « Alzheimer », elle inhibe leur perte de mémoire [1]. Ces résultats ouvrent une nouvelle voie thérapeutique qui

pourrait être efficace à des stades précoces de la maladie chez l'homme. Les scientifiques cherchent maintenant un partenaire pharmaceutique pour développer les essais précliniques de ce candidat médicament.

• Source : CNRS, 16/12/2020.

[1] J. Zhao *et al.*, RéTDMQ20, a specific copper chelator, reduces memory impairments in Alzheimer's disease mouse models, *ACS Chem. Neurosci.*, **2021**, *12*, p. 140-149, <http://dx.doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00621>

Comment calibrer un appareil une fois sur Mars ?

Afin de prendre le relais du rover martien Curiosity, la mission de la NASA Mars 2020 est en train d'acheminer un nouveau rover, Perseverance, vers la planète rouge (arrivée prévue en février 2021). L'appareil est équipé du module multi-analytique SuperCam, plus performant que le ChemCam de Curiosity. Ce laboratoire embarqué contient en particulier un spectromètre d'émission atomique de plasma induit par laser (LIBS), chargé d'étudier les roches martiennes et rechercher d'éventuelles traces d'une activité biologique. Pour rester précis malgré les conditions rudes et changeantes de Mars, le LIBS doit être régulièrement calibré. Pour cela, il embarque des échantillons conçus en laboratoire et dont la composition est parfaitement connue, pour permettre l'analyse de roches et de composés de référence dans des conditions identiques. Des chercheurs de l'équipe de Christophe Drouet (Centre interuniversitaire de recherche et d'ingénierie des matériaux, CNRS/Toulouse INP/Université Toulouse III Paul Sabatier), épaulés par d'autres équipes toulousaines, ont réalisé une des cibles de calibration embarquée par SuperCam.

Au total, 36 pastilles de calibration différentes sont installées sur un porte-échantillon conçu en Espagne, et l'analyseur LIBS pourra sélectionner les cibles pertinentes en fonction des roches analysées. La cible réalisée à Toulouse est un phosphate de calcium à la fois hydroxylé, fluoré et chloré, sous la forme d'une apatite, un type de minéral que l'on retrouve, entre autres, sur Mars. Cette pastille permettra de calibrer SuperCam spécifiquement pour rechercher des éléments légers (fluor, chlore, hydrogène...) ainsi que deux éléments présents en minéralogie : le phosphore et le calcium [1].

• Source : CNRS, 18/01/2021.

[1] J.A. Manrique *et al.*, SuperCam calibration targets: design and development, *Space Sci. Rev.*, **2020**, *276*, art. 138, <https://doi.org/10.1007/s11214-020-00764-w>

Les actualités 2020 de l'Institut de chimie

L'Institut de chimie du CNRS a regroupé dans un livret* les actualités qui ont été proposées tout au long de 2020 par les laboratoires ou les délégations régionales au service de communication ou qui résultent d'une veille de ce service, les prix et distinctions et des portraits de femmes qui font avancer la chimie.

* <https://inc.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/institut-de-chimie-une-annee-dactualites>

RS2E et ses batteries du futur, Trophée INPI 2020

Depuis trente ans, les Trophées INPI récompensent des entreprises et centres de recherche innovants pour la qualité de leur stratégie de propriété industrielle. Lauréat du Trophée 2020 catégorie « Recherche », le Réseau sur le stockage électrochimique de l'énergie (RS2E), dont Jean-Marie Tarascon

Prix Jeunes Talents France « Pour les Femmes et la Science » 2021



Sarah Lamaison, lauréate 2020. © Fondation L'Oréal/Jean-Charles Caslot.

Appel à candidatures

Créé en 2007, ce programme de la Fondation L'Oréal, en partenariat avec l'UNESCO et l'Académie des sciences, a pour but de révéler et soutenir les travaux de recherche de jeunes femmes scientifiques talentueuses. Depuis sa création, il a permis de décerner 300 dotations*.

Pour cette 15^e édition, 35 dotations seront remises pour encourager de jeunes chercheuses de toutes nationalités effectuant leurs travaux de recherches en France – dont cinq au minimum dans les Outre-mer –, d'un montant de 15 000 € pour les doctorantes et de 20 000 € pour les postdoctorantes.

Les lauréates présenteront leurs travaux lors de la semaine de remise des prix qui aura lieu à Paris en octobre et pendant laquelle elles bénéficieront d'une formation en « management et leadership ».

Date limite de dépôt du dossier : 19 mars 2021.

Pour en savoir plus et candidater : www.forwomeninscience.com

* Voir la rencontre avec Caroline Rossi-Gendron (*L'Act. Chim.*, 2019, 441, p. 12) et Céline Pagis (*L'Act. Chim.*, 2020, 449, p. 10), lauréates 2018.

émergente. Au cœur de cette plateforme : sa technologie des membranes (polymère conducteur d'ions), qui est un composant nécessaire dans le processus de production d'hydrogène. En plus de cette technologie, commercialisée sous la marque Aquivion® et qui doit contribuer de manière significative aux marchés des électrolyseurs et des piles à combustible, Solvay ambitionne de mettre sur le marché d'autres applications et composants, tels que les réservoirs d'hydrogène.

Solvay a également rejoint le Conseil de l'hydrogène, une initiative mondiale qui réunit des entreprises de premier plan ayant une vision commune afin de favoriser la transition vers une énergie propre.

• Source : Solvay, 13/01/2021.

Conversion de l'acide lactique en acide acrylique biosourcé

Plus de 6 millions de tonnes d'acide acrylique fossiles devraient être produites cette année. Cargill, IFP Energies nouvelles (IFPEN) et Axens se sont associés pour poursuivre le développement et la mise à l'échelle industrielle d'un procédé d'acide acrylique biosourcé. L'objectif est de commercialiser la technologie de conversion de l'acide lactique en acide acrylique mise au point à l'échelle laboratoire par Procter & Gamble (P&G), qui a remporté le prix 2020 de l'American Chemical Society pour une chimie verte abordable et pour laquelle Cargill a obtenu une licence début 2020. La collaboration des trois partenaires s'appuie sur une expertise complémentaire : l'expérience de Cargill dans les matériaux biosourcés, le savoir-faire d'IFPEN dans la mise au point de catalyseurs et de bioprocédés, et la compétence d'Axens dans le processus de fabrication et d'industrialisation des catalyseurs. La technologie de conversion de Cargill étant d'ores et déjà commercialement prouvée, les efforts vont porter sur la mise au point du catalyseur et du procédé nécessaire à la conversion à grande échelle d'acide lactique en acide acrylique biosourcé, une expertise pour laquelle IFPEN et Axens sont reconnus dans le monde entier. L'acide acrylique biosourcé peut être utilisé dans des applications diverses, des couches pour bébés aux peintures d'intérieur, offrant des solutions plus durables adaptées à une large gamme de produits de consommation. Si la commercialisation à grande échelle n'est pas envisagée avant quelques années, des échantillons tests pourraient être disponibles au cours des douze prochains mois.

• Source : Axens, 03/12/2020.

Lutte contre la pollution plastique

La startup auvergnate Carbiolice, créée en 2016 à Riom, a mis au point une solution à base d'enzyme qui, ajoutée à la fabrication des emballages plastiques d'origine végétale à base de PLA, permet de rendre ces derniers 100 % compostables, même en conditions domestiques, en maximum 180 jours.

Grâce à cet additif appelé Evanesto® – qui a nécessité quatre années de recherche et développement –, films d'emballage, opercules et bientôt pots de yaourts, barquettes, gobelets... vont pouvoir se biodégrader intégralement dans les composts. Pour la première fois, les films riches en PLA pourront ainsi atteindre la certification « OK compost HOME » par le Groupe TÜV AUSTRIA, une référence de la certification à l'échelle mondiale.

• Source : Carbiolice, 01/12/2020, www.carbiolice.com

est le directeur et Patrice Simon le directeur-adjoint, est un groupement de 17 laboratoires spécialisés dans les matériaux de stockage et de conversion de l'énergie. Depuis sa création en 2011 par le CNRS avec le soutien du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, le réseau développe des solutions pour les batteries du futur, les supercondensateurs et les technologies alternatives.

Ce prix récompense une politique de collaboration efficace entre les partenaires académiques et industriels fédérés au sein du réseau. Il consacre une politique nationale de partenariats et de valorisation innovante.

• Source : INPI, 07/12/2020.

Industrie

Solvay lance sa « plateforme hydrogène »

Si les batteries Li-ion sont apparues comme la solution privilégiée pour rendre le secteur automobile plus durable, elles ne pourront pas couvrir tous les besoins liés à la nécessaire décarbonisation pour rendre le transport réellement durable, et l'hydrogène pourrait combler cette lacune. La production d'hydrogène vert par l'électrolyse de l'eau devrait atteindre une capacité mondiale de plus de 100 GW d'ici 2030, tandis que le parc mondial de véhicules électriques à pile à combustible – allant des grandes voitures particulières aux véhicules utilitaires lourds, tels que camions, bus et même trains – devrait atteindre plusieurs millions d'ici 2030. L'hydrogène vert est un élément clé du « Green Deal » de l'Union européenne et a été jugé nécessaire pour atteindre une transition énergétique écologique et durable.

Solvay, qui développe depuis vingt ans sa technologie des ions pour préparer le développement de ce secteur, a lancé une « plateforme hydrogène » afin de rassembler toutes les solutions innovantes en termes de matériaux et chimie que le groupe peut offrir pour faire progresser cette économie



**Halte au catastrophisme !
Les vérités de
la transition énergétique**
M. Fontecave
224 p., 19 €
Flammarion, 2020

Marc Fontecave nous fait partager dans ce livre ses réflexions et impressions sur la transition énergétique. Un avant-propos et un épilogue encadrent trois grandes parties : La maladie infantile de l'écologie : le catastrophisme ; Les chemins (français) de la transition énergétique ; L'énergie nucléaire : une énergie du futur.

Dans une tribune publiée dans *Le Monde* en septembre 2018 [1] suivie d'un article dans *L'Actualité Chimique* [2], il nous avait déjà fait part de son agacement face à la vacuité de l'argumentaire de l'écologie politique. Il avait estimé que la politique des « petits pas » qui avait amené Nicolas Hulot à démissionner est la seule qui soit réaliste... Dans la première partie du livre, il passe en revue les prises de position souvent outrancières dans le domaine de l'énergie. Ce faisant, il critique le catastrophisme ambiant et le manque de discernement des journalistes et des politiques.

Dans la seconde partie, il analyse les possibilités pour chacun des secteurs économiques de notre société de diminuer son empreinte carbone. De nombreux gisements sont possibles, plus particulièrement dans le domaine de l'habitat et du transport, encore faut-il accompagner les recherches et innovations dans ce secteur et mobiliser nos ressources. Certes le secteur primaire est un gros émetteur de gaz à effet de serre, mais c'est aussi un secteur qui capte énormément de CO₂ tout en nourrissant sainement la population mondiale ! Merci à nos agriculteurs !

Dans la troisième partie, il se concentre sur le rôle de l'énergie nucléaire. Cette source d'énergie est obtenue par la fission ou la fusion d'atomes. Aujourd'hui, la France souffre d'un manque de

soutien par la classe politique. L'ensemble des agences en charge de l'énergie et du climat rappellent que la transition énergétique ne se fera qu'en s'appuyant sur le nucléaire et l'hydraulique, et c'est le moment où la France choisit de fermer la centrale de Fessenheim pour de mauvaises raisons !

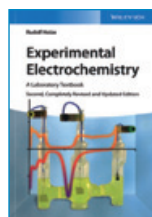
Dans son épilogue, Marc Fontecave nous rappelle que nous devons avoir foi en notre capacité à surmonter nos difficultés et que nous devons amplifier nos efforts dans l'électrification de notre système énergétique, dans la mitigation des effets climatiques, dans la recherche et l'innovation, dans la formation, dans la politique industrielle et la reprise en main de notre souveraineté.

À lire absolument !

Stanislas Pommeret

[1] M. Fontecave, *Écologie* : « Il n'y a aucune chance de voir une révolution se réaliser », *Le Monde*, 3 sept. 2018.

[2] M. Fontecave, S. Pommeret, J. Percebois, *Transition énergétique : quelles priorités ?*, *L'Act. Chim.*, 2019, 436, p. 12-14.



**Experimental electrochemistry
A laboratory textbook (2nd ed.)**

R. Holze
288 p., 65 \$
Wiley-VCH, 2019

On pourrait penser le sujet éculé, mais non : le livre de Rudolf Holze, professeur à la Technische Universität de Chemnitz, nous offre un très beau panorama de l'électrochimie expérimentale. Près de 90 expériences sont décrites. Pour chacune, le matériel est listé, le cadre théorique est explicité, les expériences sont (souvent) finement décrites, les exploitations pertinentes, les schémas concis. L'exploitation est (presque) toujours accompagnée des résultats et de graphes. L'index, bien fourni, permet de retrouver rapidement l'expérience recherchée. On retrouve bien sûr dans cet ouvrage les grands classiques, mais aussi quelques expériences plus originales.

Le livre est structuré en sept chapitres : une introduction de dix pages sur les mesures, un sur les titrages (huit



Les expériences proposées par Bee la chimiste s'adressent aux enfants à partir de 9 ans assistés d'un adulte. Elles utilisent des produits du quotidien. Chaque vidéo est accompagnée d'une fiche atelier permettant de compléter l'activité.

www.chimieetsociete.org/bee-la-chimiste.html

expériences, dont l'étude de la cinétique d'oxydation de l'acide oxalique). Le troisième chapitre, « Electrochemistry with flowing current », un peu « fourre-tout », est particulièrement riche (37 expériences). Il traite de phénomènes de transport, de conductimétrie, de polarographie comme de voltampérométrie cyclique (une dizaine d'expériences), de passivation, etc., le tout en milieu aqueux ou non (ferrocène), sur des espèces très variées (ions classiques, diméthylaniline, polyaniline...). Le chapitre suivant a pour objet l'électrochimie analytique ; on y retrouve les grands classiques en treize expériences : électrodes spécifiques, bipotentiométrie, électrogravimétrie, ampérométrie, etc. Le cinquième chapitre, original, traite de l'électrochimie non traditionnelle, en lien avec la spectrophotométrie UV-visible, Raman, infrarouge. Le chapitre 6 (douze expériences) a pour thème la conversion d'énergie et le stockage (accumulateur au plomb, nickel-cadmium, ion-lithium...). Enfin, le dernier chapitre traite de production à travers onze protocoles dont l'électrolyse de Kolbe et de l'acétylacétone, comme l'oxydation du malonate de diéthyle ou la dimérisation anodique de l'acétoacétate d'éthyle. Certaines expériences se terminent par une série de questions ; on pourrait déplorer que les réponses ne soient pas fournies... Un dernier regret : l'absence de données relatives à la sécurité, certaines substances manipulées nécessitant des précautions particulières.

Xavier Bataille

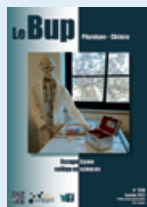
Bulletin de l'Union des professeurs de physique et de chimie (« Le Bup »)

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



N° 1029 (décembre 2020)

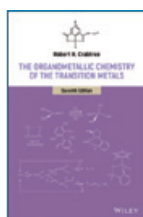
- Des cristaux : l'art de définir en science (lexique de cristallographie à destination des enseignants de lycée), par P. Guionneau.
- Influence du milieu sur le photochromisme. Partie B : Synthèse et caractérisation de nanoparticules photochromes, par J. Piard, I. Batatia, J. Sowa.
- Parlons chimie 2020 : 36^e Olympiades nationales de la chimie, par A. Gilles.



N° 1030 (janvier 2021)

- Qu'est-ce qu'une réforme réussie ?, par M.-T. Lehoucq.
- Espèce chimique, entité chimique, substance chimique ? : réflexion critique autour du glossaire d'accompagnement des programmes de chimie 2019, par I. Kermen, S. Canac.
- Espace Game collège en sciences, par C. Tuméo, C. Belson, J. Da Silva, D. Verdier, F. Cottenceau.

• [Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur www.udppc.asso.fr](http://www.udppc.asso.fr)



The organometallic chemistry of the transition metals (7th ed.)

R.H. Crabtree
464 p., 98,30 €
Wiley, 2019

Robert H. Crabtree, lauréat du Prix franco-américain 2019 de la Société Chimique de France, a été présenté aux lecteurs de *L'Actualité Chimique* (voir n° 443, 2019, p. 66) : francophone, postdoctorant puis chargé de recherche au CNRS à l'ICSN de Gif-sur-Yvette entre 1973 et 1977, puis professeur à Yale, il a gardé de fortes connexions avec la France. Chaque réédition de son traité de chimie organométallique des éléments de transition est très attendue comme synthèse actualisée des connaissances dans ce champ disciplinaire encore très évolutif et fondateur de progrès en catalyse, synthèse organique et nouveaux matériaux fonctionnels. Mon bagage initial en chimie organométallique ayant été mince, et mes pérégrinations ultérieures ne m'ayant laissé que peu de loisirs pour faire mieux qu'acquérir un vernis, j'ai abordé ce livre avec le sentiment qu'enfin j'allais tout savoir sur ce que je n'avais jamais osé demander : mon appétit est pleinement satisfait, si tant est que je consomme avec modération ! Comme nous en avertit l'auteur en exergue, à travers une

citation de J. Boswell (1785), il s'agit bien d'un livre de science, inépuisable, et qui suffit bien pour un voyage...

Seize chapitres conduisent l'étudiant très progressivement et méthodiquement, depuis les fondamentaux de la chimie de coordination jusqu'à ses grandes applications. Les relations entre structure électronique dans les séries de transition, coordination par les divers types de ligands et géométrie et stabilité des complexes sont exposées dans les deux premiers chapitres. Les grands types de ligands et leurs voies de substitution sont passés en revue dans les chapitres 3 à 5. Les chapitres 6 à 8 déclinent toute la richesse des réactions susceptibles d'affecter les ligands activés par la coordination : addition oxydante et élimination réductrice, insertions, élimination, additions et abstractions. Le chapitre 9 est une introduction à la catalyse homogène, avec une description des réactions les plus utilisées et de leurs mécanismes, incluant les développements les plus récents en catalyse organométallique supportée, par atomes isolés, et coopérative. Vient ensuite au chapitre 10 une revue succincte des méthodes physiques de caractérisation et de calcul applicables pour l'identification des mécanismes réactionnels, puis un chapitre 11 consacré aux particularités des liaisons multiples métal-ligand (carbènes et carbynes), qui prépare utilement au chapitre suivant sur la métathèse, la polymérisation et les activations de liaisons (CO₂, CO, C-H...). Le chapitre 13 donne les perspectives d'application en chimie verte, chimie pour l'énergie et pour la synthèse de nouveaux matériaux

et nanomatériaux. Le chapitre 14 fait un inventaire des applications en synthèse organique. Le chapitre 15 revient plus en détail sur le magnétisme moléculaire et sur les complexes à degré d'oxydation élevés des lanthanides et actinides. Le dernier chapitre est consacré à la chimie bio-organométallique, c'est-à-dire aux sites actifs des enzymes.

Un glossaire des abréviations et un tableau périodique des éléments en début de volume, et en fin de volume, une liste d'ouvrages de référence par thèmes pertinents (annexe A), une liste récapitulative des réactions étudiées renvoyant aux sections où elles sont traitées (annexe B) et un index alphabétique très détaillé apportent une grande commodité d'usage au lecteur. Les très nombreux schémas réactionnels et formules développées appelés au fil du texte sont très lisibles. En fin de chaque chapitre, un encadré en résumé les principaux messages à retenir. Comme rien n'est parfait, une coquille, la seule que j'ai trouvée, obscurcit un peu la section 8.6 (renvois erronés en 8.39 et 8.40 aux schémas réactionnels 8.40 et 8.41), mais le lecteur attentif rectifiera aisément.

Chaque chapitre est assorti d'une série d'exercices, dont les solutions sont regroupées en fin d'ouvrage ; j'avoue ne pas les avoir faits, et je serai donc recalé à l'examen. Aux étudiants, ingénieurs et chercheurs qui investiront dans ce précieux legs d'une vie de labeur passionné, je recommande néanmoins cette autoévaluation progressive pour une compréhension véritable de « la logique de la chimie organométallique ».

Hervé Toulhoat

Agenda

9 mars 2021

Journée Fluides supercritiques

Parfums, cosmétiques, arômes

Paris la Défense

www.fluides-supercritiques-pca.com

10-12 mars 2021

Innovations in cosmetics

Banyuls-sur-Mer

<https://mybluecosmet-ic.eu>

12 mars 2021

Village de la Chimie

Édition virtuelle

Voir p. 61.

www.villagedelachimie.org

23 mars 2021

Journée de printemps de la DCO

Online

Voir p. 61.

matthieu.sollogoub@sorbonne-universite.fr

29-30 mars 2021

Lipid droplets and oleosomes

2^d International conference

Strasbourg

<https://lipiddropletsoleosomes.org>

7-9 avril 2021

SCT 2021

Surfaces and coatings technologies international conference

Paris

www.setcor.org/conferences/sct-2021

20 avril 2021

27^e Journée de la chimie

SCF-PACA

Webinaire

<http://journées-chimie-paca.fr>

26-29 avril 2021

ECHC 2021

XXIX European colloquium on heterocyclic chemistry

Online

www.echc2021.org

26-29 avril 2021

EUBCE 2021

29th European biomass conference & exhibition

Marseille & online

www.eubce.com

27 avril 2021

SCF-ChemBio - ChemBioChem

e-symposium

Voir p. 61.

contact-chemobiologie@societechimiquedefrance.fr

28-29 avril 2021

7th World elastomer summit

Lyon

www.wplgroup.com/aci/event/elastomers-conference

2-5 mai 2021

ECIRM 2021

European colloquium on inorganic reaction mechanisms

Toulouse

<https://ecirm2020.sciencesconf.org>

3-7 mai 2021

XVI Weurman flavour research symposium

Dijon

<https://symposium.inrae.fr/weurman2020>

4-7 mai 2021

145^e Congrès national des sociétés historiques et scientifiques

« Collecter, collectionner, conserver »

Nantes

<https://cths.fr/co/congres.php>

9-12 mai 2021

ISPROCHEM

International school of process chemistry

Gargnano (Italie)

www.isprochem.unimi.it

17-20 mai 2021

CFCF 2021

3^e Colloque français de chimie du fluor

Forges-les-Eaux

www.lab-cobra.fr/cfcf2020

20-22 mai 2021

Chimie & Terroir

Guéret

www.chimieetsociete.org/chimie-et-terroir/644-chimie-terroir-sera-a-gueret-en-mai-2020.html

26 mai 2021

Journée « Hydrogène et polymères »

Nantes

www.elastopole.com/Journee-Emergence-de-Projets-Hydrogene

31 mai-3 juin 2021

GECat 2021

Congrès du Groupe d'études en catalyse

Hendaye

<http://gecat-2020.crihan.fr/gecat-2021>

2-3 juin 2021

JPFSA

4^e Journées pratiques francophones de sciences analytiques

Marrakech (Maroc)

www.jpfsa.com

13-17 juin 2021

ICMM 2021

17th International conference on molecule based magnets

Online

www.conferecare.manchester.ac.uk/events/icmm2020

13-17 juin 2021

ISOS 2021

XLV « A. Corbella » international summer school on organic synthesis

Gargnano (Italie)

<https://corbellasummerschool.unimi.it>

13-17 juin 2021

SSC 2021

14th International conference on solid state chemistry

Trencin (Slovaquie)

<https://funglass.eu/ssc2021>

28-30 juin 2021

SCF 2021

Nantes

Voir p. 61.

<http://scf2021.fr>

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.

Chémobiologie : un nouveau groupe thématique de la SCF



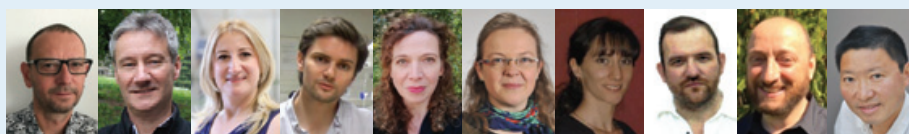
La compréhension au niveau moléculaire des processus complexes à l'œuvre au sein des organismes vivants a connu un essor considérable au cours des deux dernières décennies, notamment grâce au développement de nouveaux outils et concepts issus des travaux de chémobiologie*. Ces derniers visent à concevoir et élaborer des outils moléculaires susceptibles de sonder ou moduler un processus biologique d'intérêt afin d'en appréhender le fonctionnement et parfois de le modifier dans un but thérapeutique, ainsi qu'à observer et analyser ces outils dans un environnement biologique complexe. Essentiellement positionnée comme une approche fondamentale, la chémobiologie reste souvent très proche d'applications potentielles puisqu'elle construit des objets moléculaires capables de réagir à un stimulus biologique significatif. Elle trouve donc des développements naturels dans des domaines tels que la santé pour la conception de médicaments et des systèmes de diagnostic, ou l'environnement pour des applications en agrochimie et écologie.

Le groupe thématique SCF-Chémobiologie trouve son origine dans l'organisation de journées scientifiques qui se sont tenues à Lille du 19 au 21 novembre 2018 suite au lancement du programme CONVERGENCE@INC par l'Institut de chimie du CNRS. Étant donné le fort intérêt de la communauté exprimé lors de ces journées, une demande de création de GDR en chémobiologie a été déposée et le GDR a vu le jour depuis janvier 2021 pour constituer un réseau structuré et dynamique. La mise en place d'un groupe thématique de chémobiologie au sein de la SCF a été proposée. De nouvelles journées ont été organisées à Nice du 16 au 17 janvier 2020 peu après l'élection des membres de ce tout nouveau groupe. C'est lors de ces journées que s'est tenue la première réunion du Bureau, constitué de dix membres représentatifs non seulement du large périmètre scientifique de la thématique, mais aussi de sa diversité géographique.

Afin de donner à la chémobiologie en France la visibilité importante qu'elle a acquise dans d'autres pays, ce nouveau groupe a pour ambition de fédérer une communauté de chercheurs de différentes disciplines (chimie, biochimie, biophysique, physico-chimie, biologie cellulaire...) et permettre ainsi de stimuler de nouveaux questionnements, de nouveaux concepts, de nouvelles technologies, par des approches transdisciplinaires où chaque discipline apporte sa contribution créative. Rattaché à la division Chimie organique, il sera un lieu d'échanges privilégié des expertises et des compétences des différentes communautés. Le périmètre scientifique du groupe SCF-Chémobiologie couvre différents domaines tels que le développement de nouvelles méthodes, l'élaboration de nouveaux concepts et d'outils chimiques pour cibler, moduler, explorer le vivant à différentes échelles et sur divers organismes, ainsi que la mise au point de technologies biochimiques et biophysiques d'investigation et de quantification.

Parmi les actions envisagées ou en cours, le groupe apportera son soutien aux manifestations de chémobiologie (GDR, congrès, journées scientifiques...) et créera des liens avec les sociétés sœurs nationales et internationales. Par ailleurs, un prix SCF-Chémobiologie a été créé qui récompensera un jeune chercheur ayant effectué l'essentiel de ses recherches en chémobiologie et dont les travaux méritent d'être mis en valeur (voir l'appel à candidatures p. 59).

Le Bureau du groupe Chémobiologie



Les membres du Bureau (de gauche à droite) : Christophe Biot, vice-président (Unité de Glycobiologie structurale et fonctionnelle (UGSF), CNRS-Université de Lille) ; Éric Defrancq, vice-président (Département de Chimie moléculaire (DCM), CNRS-Université Grenoble Alpes) ; Maria Duca, correspondante Communication (Institut de chimie de Nice (ICN), CNRS-Université Côte d'Azur) ; Arnaud Gautier, correspondant à *L'Actualité Chimique* (Laboratoire des biomolécules (LBM), CNRS-Sorbonne Université-ENS) ; Dominique Guianvarc'h, secrétaire (Institut de Chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay (ICMMO), CNRS-Université Paris Saclay) ; Estelle Léonard (Laboratoire TIMR, ESCOM) ; Marie Lopez, trésorière (Institut des biomolécules Max Mousseron (IBMM), CNRS-Université de Montpellier-ENSCM) ; Sylvain Marque (Institut de chimie radicalaire (ICR), CNRS-Université Aix-Marseille) ; Boris Vauzeilles, président (Institut de chimie des substances naturelles (ICSN), CNRS-Université Paris-Saclay) ; Yung-Sing Wong (Département de pharmacochimie moléculaire (DPM), CNRS-Université Grenoble-Alpes).

* 10th Anniversary issue, *Nature Chemical Biology*, **2015**, 11(6).

• Pour retrouver toutes les informations concernant ce nouveau groupe :

www.societechimiquedefrance.fr/Groupe-de-Chémobiologie.html

Twitter : @chemobiologie

LinkedIn : www.linkedin.com/in/groupe-de-chemobiologie-2288a31a6

Nouveautés à propos des adhésions

- Gratuité jusqu'à bac + 5

La SCF a engagé une évolution de sa politique d'adhésion à l'attention des générations futures. Ainsi, pour tout-e étudiant-e jusqu'à bac + 5 inclus souhaitant adhérer ou renouveler son inscription, est instaurée la **gratuité de l'adhésion, incluant un abonnement à L'Actualité Chimique en version électronique**.

Cette nouvelle politique de gratuité sera assortie d'actions fortes vers les catégories d'adhérents concernées.

- Nouveau système d'adhésion

Depuis décembre dernier, les nouvelles adhésions et les renouvellements sont effectués avec un nouveau système facilitant l'adhésion en ligne, aussi bien depuis un poste fixe qu'à partir d'un téléphone portable. L'accès se fait sans changement à partir du site web actuel ; les mots de passe sont conservés et chacun peut les réinitialiser si besoin.

Tous les types d'adhésion peuvent être opérés en ligne (adhésion individuelle, groupée, gratuite, payée intégralement ou de manière partagée avec des tiers, etc.). À noter que pour les adhésions groupées, un bon de commande de l'entité payeuse devra préalablement être transmis au service Adhésion*. L'entité recevra en retour des codes personnels permettant à chacun de procéder directement à son adhésion. L'inscription papier (peu utilisée) reste toujours possible.

Si vous rencontrez des difficultés, merci d'en transmettre la nature** (en joignant si nécessaire des copies d'écran).

* adhesion@societechimiquedefrance.fr

** webmaster@societechimiquedefrance.fr

François Mathey nous a quittés



Président de la Société Française de Chimie de 2000 à 2003, président de la division Chimie de coordination de 1988 à 1990, François Mathey est décédé le 8 décembre dernier. Il était internationalement reconnu pour sa contribution remarquable dans le domaine de la chimie du phosphore et son exploitation originale en chimie de coordination.

Polytechnicien (promotion X61), il était directeur de recherche classe exceptionnelle au CNRS et professeur à l'École polytechnique. Entre 2003 et 2008, il a été «Distinguished Professor» à l'Université de Californie, Riverside, puis professeur à l'Université de Zhengzhou (2005-2018) et à la Nanyang Technological University de Singapour (2008-2016).

Élu correspondant en 1990 puis membre de l'Académie des sciences en 1998, il était aussi membre de plusieurs Académies des sciences étrangères (Léopoldina en Allemagne, Fellow of the Royal Society en Grande-Bretagne, membre étranger de l'Académie des sciences chinoise).

Sa reconnaissance internationale s'est traduite par de nombreux prix parmi lesquels la Médaille d'argent du CNRS (1979), le prix Mergier-Bourdeix de l'Académie des sciences (1989), le prix Alexander von Humboldt (1988), le prix Grignard-Wittig (1997), le prix Arbuzov (2001), ainsi que l'Ordre des Palmes académiques (2015).

Paolo Samorì, 2020 RSC/SCF

Joint lectureship in chemical sciences



Paolo Samorì dirige l'Institut de science et d'ingénierie supramoléculaires (ISIS, Université de Strasbourg-CNRS). Ce prix prestigieux récompense ses travaux novateurs portant sur l'utilisation des principes de la chimie supramoléculaire et de la nanochimie dont le but est de fabriquer des nanomatériaux et des dispositifs multifonctionnels à structure contrôlée présentant une combinaison de capacités électroniques, optiques et de détection. Des recherches qu'il mène tout en insistant sur la formation et l'épanouissement des jeunes chercheurs.

Ses travaux lui ont valu de nombreuses distinctions, dont le Grand Prix Pierre Süe 2018 de la SCF*.

Pour en savoir plus :

www.rsc.org/awards-funding/awards/2020-winners/professor-paolo-samori

* Voir « actualités de la SCF », *L'Act. Chim.* sept. 2018, 432, p. 59.

Prix des divisions

Chimie organique

Appel à candidatures pour les prix 2021

La division Chimie organique (DCO) attribuera en 2021 :

- deux prix de thèse Dina Surdin et Henri Kagan (candidature par nomination) ;
- le prix Émergence Marc Julia (candidature directe) ;
- un prix Jeune chercheur Jean-Pierre Sauvage et un prix Jeune enseignant-chercheur Jean Normant (candidature directe) ;
- un prix Chercheur enseignant-chercheur avancé Jean-Marie Lehn (candidature directe) ;
- le prix industriel Yves Chauvin (candidature par nomination) ;
- le prix de la division (candidature par nomination).

Les candidats pour tous ces prix doivent être membres de la SCF affiliés à la DCO.

Date limite pour candidater : 31 mars 2021 à midi.

L'examen des dossiers se fera dans le courant du mois d'avril. Les lauréats seront invités à présenter leurs travaux lors des manifestations organisées par la division.

Pour en savoir plus sur les modalités et l'envoi des candidatures :

matthieu.sollogoub@sorbonne-universite.fr

Prix des groupes thématiques

Chémobiologie

Prix Jeune chercheur

Appel à candidatures

Ce prix vise à récompenser un-e jeune chercheur-se ayant démarré une carrière indépendante et dont les thématiques de recherche s'incluent dans un des domaines de la chémobiologie (ciblage et modulation chimique pour la compréhension de mécanismes du vivant, développement de technologies pour l'étude du vivant, méthodes de synthèse chimiques pour l'analyse du vivant).

Il sera décerné à un membre du groupe thématique recruté depuis sept ans au plus (soit après le 1^{er} janvier 2014) pour

ses travaux en chémobiologie. La lauréate ou le lauréat aura l'opportunité de faire une communication orale lors du congrès SCF 2021 (Nantes, 28-30 juin 2021) et sera exonéré des frais d'inscription.

Date limite pour candidater* : 26 février 2021 à midi.

* www.societechimiquedefrance.fr/Prix-Jeunes-Chercheurs-Jeunes-Chercheuses.html

Prix des sections régionales

PACA

Prix du doctorant 2020

• Jean-Arthur Amalian



Jean-Arthur Amalian a effectué sa thèse à l'Institut de Chimie radicalaire (Aix-Marseille Université-CNRS) sous la direction de Laurence Charles. L'objectif de ses travaux était de développer des stratégies de séquençage MS/MS pour lire des messages binaires écrits dans

des polymères synthétiques grâce à une séquence définie de deux co-monomères. Lire de tels messages requiert une couverture de séquence totale, obtenue lorsque les ruptures du squelette polymère génèrent un nombre limité de séries de fragments. Parce que le comportement dissociatif d'un polymère est dicté par la nature de ses liaisons chimiques, la stratégie mise en œuvre a consisté à utiliser les données MS/MS des chaînes courtes pour optimiser la structure de longs polymères, comme appliqué au cas des poly(phosphodiester)s difficiles à séquencer au-delà de DP 50 du fait de la dissociation complexe des groupements phosphate. Leur structure a été modifiée en plaçant des liaisons alcoxyamine entre chaque unité (ou bit) pour rendre toute autre liaison muette en MS/MS. La résolution instrumentale a limité le séquençage à des chaînes de DP 40, ce qui correspond à 80 bits d'information lorsque l'alcoxyamine est utilisée comme un second segment codant pour augmenter la densité de stockage. Un second design moléculaire encore plus efficace a conduit aux poly(alcoxyamine phosphodiester)s à blocs, dans lesquels une liaison alcoxyamine est placée entre chaque octet d'information. La lecture de longs messages est réalisée par MS3, où les fragments générés pendant la première étape d'activation contiennent un seul octet et sont séquencés individuellement au cours de la seconde étape. L'utilisation d'un système de marqueurs pour déterminer la localisation initiale de chaque octet permet de restituer la séquence complète.

Ses travaux l'ont conduit à publier dix articles scientifiques dans des revues de très haut niveau (*Nat. Commun.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*).

Appel à candidatures pour le Prix 2021

La section régionale attache une importance toute particulière à la promotion des doctorant-es qui ont effectué des avancées majeures dans leur domaine de recherche au cours de leur travail de thèse. Le prix du doctorant SCF-PACA, d'un montant de 500 euros, est attribué à un seul lauréat par année.

Le dossier rempli doit être retourné par la doctorante/le doctorant **avant le 28 février 2021** par courrier électronique*.

* Formulaire et contact : prix-doctorant@journees-chimie-paca.fr



Au revoir Cécile !

Secrétaire de direction de la SCF durant quatorze ans (2006-2020), Cécile Carret a quitté la SCF pour d'autres horizons. Durant toutes ces années, elle a été l'interlocutrice privilégiée et attentive de beaucoup d'entre vous. Merci à elle pour son implication et tous nos vœux pour la suite !

En direct de l'EuChemS

Floris Rutjes, nouveau président



Lors de son Assemblée générale qui s'est tenue à Bucarest (Roumanie) en octobre 2019*, l'European Chemical Society (EuChemS), qui regroupe 17 sociétés savantes de chimie dont la SCF, avait élu son nouveau président, Floris Rutjes. Il y avait exposé sa vision pour les années à venir et souligné son souhait qu'EuChemS soit encore mieux connu et proche de sa communauté dans l'Europe d'aujourd'hui. Il a pris ses fonctions en janvier dernier pour une durée de trois ans (janv. 2021-déc. 2023) et succède à la professeure Pilar Goya Laza de la Spanish Royal Society of Chemistry (RSEQ), aujourd'hui vice-présidente d'EuChemS.

Le professeur Floris Rutjes a servi la communauté scientifique en tant que vice-président de la Royal Netherlands Chemical Society (KNCV) et en tant que vice-doyen et professeur à l'Université Radboud aux Pays-Bas.

Ses intérêts de recherche se concentrent sur la synthèse de molécules organiques, en particulier sur le développement d'une méthodologie de synthèse par catalyse nouvelle et durable, la conception et la synthèse de petites molécules biologiquement actives, de nouvelles sondes click pour la conjugaison bio-orthogonale et la chimie en flux continu dans les systèmes de microréacteurs. Il a reçu la Médaille d'or de la KNCV en 2002 et le prix AstraZeneca pour la recherche en chimie organique en 2003.

* C'est aussi lors de cette Assemblée que Rinaldo Poli (SCF) a été élu membre de l'« Executive Board » (voir son article « Immersion dans EuChemS » dans *L'Act. Chim.* de mai 2020 (451), p. 6).

David Portehault, 2019 EuChemS Lecture Award



David Portehault est chargé de recherche au Laboratoire de Chimie de la Matière condensée (Sorbonne Université-CNRS-Collège de France, Paris). Ses thèmes de recherche sont à la limite de la chimie des nanomatériaux et de la chimie du solide. Il se concentre sur le développement de méthodes centrées sur les synthèses en phase liquide pour concevoir des nanoparticules aux compositions et structures originales, pour comprendre la réactivité des nanomatériaux et apporter de nouvelles connaissances sur les propriétés des matériaux à base de nanoparticules, couvrant l'électrocatalyse, le transport de charges et la conversion d'énergie.

Pour en savoir plus : www.euchems.eu/2019-euchems-lecture-award-will-be-awarded-to-david-portehault

Cette grande manifestation scientifique triennale s'ouvrira par un week-end pour le grand public animé par la Commission « Chimie & Société » au Muséum de Nantes, avec une quinzaine d'ateliers et une exposition temporaire de peintures autour du thème « Chimie, Lumière et Couleur » sur le mois de juin 2021.

Durant les trois jours suivants, articulés autour de conférences plénières, dont une proposée et soutenue par la Société de Chimie Thérapeutique, la programmation scientifique s'organisera en sept sessions parallèles placées sous l'égide des divisions de la SCF. Le congrès accueillera à la Cité des congrès une quarantaine de conférenciers invités, 300 communications orales et deux sessions de poster. Il sera clôturé par la cérémonie de remise des Grand Prix 2020 nationaux Joseph-Achille Le Bel et Pierre Süe de la SCF et des Prix binationaux franco-allemand « Georg Wittig - Victor Grignard », franco-espagnol « Miguel Catalán - Paul Sabatier » et franco-portugais.

Retrouvez les premiers conférenciers annoncés sur le site, suivez-y l'évolution du programme, découvrez notamment les activités particulièrement pertinentes pour les chimistes en début de carrière conçues par le Comité d'organisation grâce au partenariat avec le Réseau français des jeunes chimistes (RJ-SCF), soumettez votre contribution et inscrivez-vous (tarifs réduits avant le 2 mai et pour les membres de la SCF).

• <http://scf2021.fr>

Manifestations

12 mars 2021

Village de la Chimie

Édition virtuelle

Le 18^e Village de la Chimie, des Sciences de la Nature et de la Vie se tiendra sur Internet, « sans masques ni barrières », interactif et digital. Une plateforme permettra en quelques clics aux visiteurs de visualiser en 3D les nombreux stands des entreprises, écoles et universités inscrites au Village virtuel.

Comme en présentiel, les classes et leurs enseignants, les jeunes et leurs parents pourront échanger à loisir avec les professionnels et les professeurs présents en live sur les stands, via des solutions d'appel en ligne (Zoom, Teams, etc.), et participer à de nombreuses conférences en direct ou enregistrées.

www.villagedelachimie.org

23 mars 2021

Journée de printemps de la DCO

Online

La prochaine journée de la division Chimie organique est programmée sous un format qui sera précisé ultérieurement. Le programme comprendra entre autres les conférences données par quatre des lauréats des Prix de la division 2020 (les autres lauréats seront invités à présenter leurs travaux au congrès SCF 2021) : Clément Ghiazza (ICBMS, Lyon), prix de thèse Dina Surdin ; Angélique Ferry (Université CY Cergy-Paris), prix Marc Julia ; Jean-François Soulé (ISCR, Rennes), prix Jean-Pierre Sauvage ; Arnaud Voituriez (ICSN, Gif-sur-Yvette), prix Jean-Marie Lehn.

matthieu.sollogoub@sorbonne-universite.fr

27 avril 2021

SCF-ChemBio - ChemBioChem

e-symposium

Ce symposium inaugural est organisé en collaboration avec ChemBioChem.

Trois conférenciers de renom ont d'ores et déjà accepté de participer : Barbara Imperiali (MIT, Cambridge, E.-U.), Kai Johnsson (MPI, Heidelberg, All.) et Raphaël Rodriguez (Institut Curie, Paris).

contact-chemobiologie@societechimiquedefrance.fr

www.societechimiquedefrance.fr/Groupe-de-Chemobiologie.html

L'Élémentarium : nouvelles données industrielles



Le site de L'Élémentarium est issu d'une collaboration entre la SCF et France Chimie, qui ont mis en commun leurs connaissances en construisant un tableau interactif avec deux niveaux de lecture. Le premier niveau, ludique, permet à chacun de se faire une idée synthétique sur les principaux usages des éléments chimiques dans notre quotidien ; un second niveau, plus didactique, donne une compréhension plus fine du rôle et du poids de ces éléments et de leurs dérivés dans l'industrie, en France et dans le monde.

La majeure partie de ces données industrielles viennent d'être mises à jour grâce à l'implication de Jean-Louis Vignes. Saluons ici son engagement, car il les met attentivement à jour depuis 1988, année de la pré-édition des *Données industrielles, économiques, géographiques sur des produits chimiques (minéraux et organiques), métaux et matériaux* par le Laboratoire de Chimie de l'ENS de Cachan, qui sera suivie de sept éditions papier dont le nombre de pages croît d'année en année (99 pages en 1988, 458 pages en 1998 pour la dernière édition papier). En 1996, ces données sont introduites sur le site Internet de la SCF et les éditions suivantes y prendront place. À compter d'octobre 2018, elles sont intégrées à L'Élémentarium édité par France Chimie, la SCF et le Ministère de l'Éducation nationale. La 12^e édition des données, 2018-2019, vient d'être mise à jour, et la 13^e édition va débiter.

À consulter sans modération !

• www.lelementarium.fr

Nouveaux témoignages de chimistes



Nous suivons des **étudiants en BTS Métiers de la chimie au lycée Pierre-Gilles de Gennes** - ENCPB (Paris) dans leurs projets de première année qui portent sur le dosage d'un conservateur (la chlorphénésine) dans une crème, en collaboration avec l'entreprise Expertox, et le dosage du saccharose dans le miel, en collaboration avec le collège Jules-Ferry de Mantes-la-Jolie (78) et sa mini-entreprise Abeilles sur Seine. Au cours de cette première expérience où ils devront s'approprier des sujets nouveaux, ils apprennent l'autonomie, le travail en équipe et toutes les autres compétences, techniques et non techniques, qui leur serviront dans le monde du travail.

• <https://youtu.be/j1a38ugLS08>



Vignes, vin et chimie au Château Coutet (Saint-Émilion)

Adrien et Matthieu David-Beaulieu, vignerons au Château Coutet à Saint-Émilion, produisent du vin bio. Matthieu nous explique comment la chimie peut aider les vignerons à améliorer la qualité de leur vin, tout en conservant des pratiques traditionnelles qui laissent une part importante à une évolution naturelle de la vigne et du vin. Le Château Coutet collabore notamment avec l'Institut des Sciences de la Vigne et du Vin (ISVV*, Université de Bordeaux) pour étudier l'influence du changement climatique sur la qualité du vin.

• <https://youtu.be/8l-4pFpc8lg>

* <https://youtu.be/dkrRqOrvY44>

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

Dernière parution de la collection CHIMIE ET...

Chimie et lumière

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

La lumière est partout et la chimie est partout. Mais ces deux entités se rencontrent-elles alors que l'une est immatérielle et l'autre constitutive de tous les objets ? Oui, bien sûr ! Cela s'est d'abord manifesté dans les sources naturelles que sont le soleil, les éclairs ou quelques rares espèces vivantes, puis par le feu dont la domestication a transformé l'existence. Et puis la vie ? Elle n'existerait pas sans lumière par l'intermédiaire de la chimie. Cette situation annonçait une avalanche de révolutions techniques ; elle est encore en cours et continue à bouleverser nos vies, en particulier par les écrans (télévision, téléphones, ordinateurs...), mariages savants de lumière et de chimie !

La première partie de l'ouvrage campe les bases du domaine (photochimie, nouveaux matériaux) puis aborde deux grandes énigmes : l'influence de la lumière du jour sur nos humeurs (rythmes circadiens) et l'origine de la vie (chimie intra-galactique).

Une deuxième partie présente cette extraordinaire invention qu'est le laser, qui est venu bouleverser le domaine chimie et lumière. Par ailleurs, lumière et couleur, c'est évidemment indissociable. Cela est illustré par les merveilleuses créations de la nature qui inspirent nos écrans.

La troisième partie traite d'applications industrielles. On y présente l'effet photovoltaïque et ses nouvelles versions, puis on revient sur les surprenantes applications industrielles des lasers qu'on croirait réservées à la science-fiction.

L'ouvrage est conçu pour un public doté d'une culture scientifique de base. Les treize chapitres sont écrits par les meilleurs spécialistes en charge des importants développements actuels et qui se sont tous attachés à rester accessibles.



ISBN : 978-2-7598-2507-3

248 pages couleur

Prix : 25 € TTC

Commandez en ligne sur laboutique.edpsciences.fr

edp sciences

Nouvelles approches thérapeutiques pour traiter la dépression

Le cyanome, un ligand des transporteurs de cations organiques

Les troubles dépressifs sont des troubles courants et invalidants qui touchent la population à l'échelle mondiale, avec un impact clinique, social et économique considérable. Malgré les recherches croissantes dans le domaine, la grande majorité de la pharmacopée existante cible la neurotransmission aminergique (impliquant dopamine, sérotonine et noradrénaline) dans le cerveau. En effet, les traitements actuels de première intention – SSRI (« selective serotonin reuptake inhibitors ») ou SNRI (« serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors ») – ciblent principalement des transporteurs de recapture à haute affinité pour ces neurotransmetteurs, situés dans les terminaisons aminergiques. Après libération, les monoamines (dopamine, sérotonine et noradrénaline) vont agir sur des récepteurs post-synaptiques [1]. Leur clairance de la fente synaptique est réalisée par des transporteurs spécifiques à haute affinité (SERT, NET, DAT) sur le versant pré-synaptique, ou via des transporteurs à faible affinité (OCT2/3) neuronaux sur le versant post-synaptique ou dans des astrocytes [2]. Différents composés sont capables de bloquer cette clairance en agissant soit au niveau des transporteurs à haute affinité, soit au niveau des transporteurs à faible affinité. Cependant, les limitations de ces traitements restent extrêmement problématiques, notamment leur délai d'action et une inefficacité imprédictible chez près de 30 % des patients. L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques mettant en jeu des mécanismes originaux constitue ainsi un enjeu majeur. C'est avec cet objectif que nous avons décidé de cibler les transporteurs de cations organiques (OCT) présents dans le cerveau.

Les OCT sont des transporteurs plasmiques qui participent à l'absorption et à l'élimination de divers composés endogènes et exogènes. Ils peuvent transporter avec une faible affinité les neurotransmetteurs monoaminergiques – dopamine (DA), sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT), norépinéphrine (NE), épinéphrine et histamine (figure 1) –, et deux sous-types en particulier, OCT2 et OCT3, sont présents au sein du système nerveux central (SNC). Les OCT sont plurispécifiques, interagissant avec un très large éventail de composés de structures très diverses et d'affinités très variées. Ils présentent également une distribution plus large dans le cerveau que les transporteurs à haute affinité.

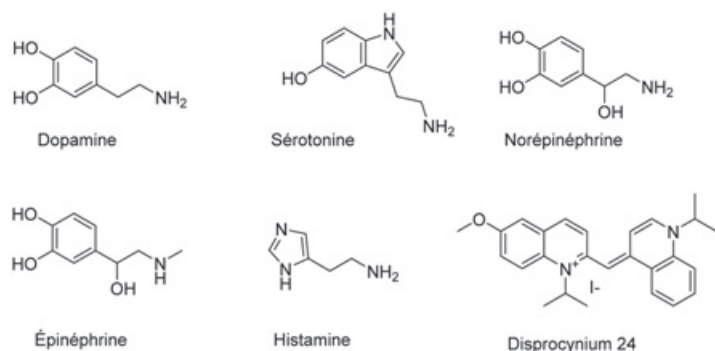


Figure 1 - Structures des monoamines et du D24.

Au sein de cette pharmacologie, le dérivé disprocynium 24 (D24) présentait plusieurs intérêts pour servir de point de départ au développement de nouveaux ligands : son site de liaison était connu (c'est un inhibiteur de type compétitif) ; il se lie aux OCT avec une très bonne affinité (des K_i submicromolaires pour OCT2/3 : 15-280 nM) ; et il est relativement spécifique [3]. L'utilisation in vivo de ce dérivé comme antidépresseur reste cependant difficile du fait de sa faible

pénétration dans le cerveau, mais également et surtout à cause de ses effets sur les OCT périphériques et sur d'autres cibles, telles que les récepteurs α adrénergiques (α AR).

Développement d'un ligand des OCT

Dans un premier temps, nous nous sommes appliqués à améliorer la sélectivité du D24. Ce composé est un ligand assez affiné de certains AR, de type α_2 , ce qui pourrait engendrer des effets cardiovasculaires indésirables. Ainsi, nous avons modélisé la structure 3D de ces AR, par modélisation moléculaire. Cette méthode permet de prédire la structure 3D d'une protéine à partir de celles de protéines analogues. Un modèle de α_2 C-AR a été généré en se basant sur la structure de son homologue, le β -AR, plusieurs fois cristallisé. Récemment, la structure du α_2 A-AR a été résolue et la superposition du modèle avec celle-ci, déterminée par rayons X, montre la pertinence du modèle précédent (figure 2A) [4]. Les interactions entre le D24 et différents modèles d'AR ont ensuite été simulées par ancrage moléculaire (« docking »), une méthode qui permet l'étude des différents modes de liaison d'une petite molécule à une protéine (figure 2B) [5].

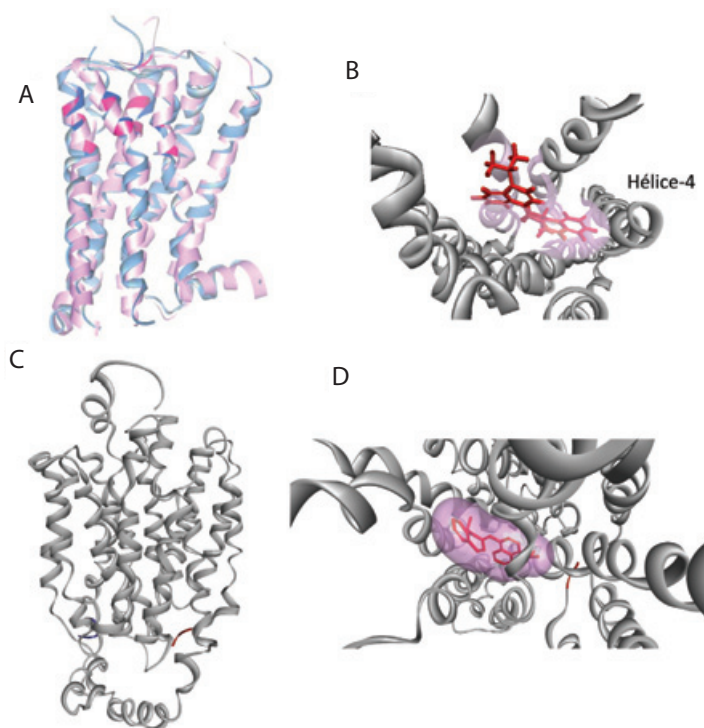


Figure 2 - Modélisation de la liaison du D24 aux récepteurs adrénergiques (AR) α_2 et à OCT2. La superposition du modèle de l' α_2 C-AR (bleu) et de l' α_2 A-AR cristallisé (rose) valide le positionnement du site de liaison (résidus en rouge et bleu foncé respectivement sur le cristal et sur le modèle (A)). Positionnement du D24 (rouge) dans le modèle de l' α_2 C-AR (B). Modèle par homologie de OCT2 (C) et positionnement du D24 (en rouge) dans ce transporteur (D).

En parallèle, un modèle par homologie d'OCT2 humain a été généré sur la base de la structure du symporteur de xylose cristallisé. Ce modèle OCT2 a été trouvé cohérent avec les modèles précédents et les études fonctionnelles décrites dans la littérature (figure 2C) [6]. Comme précédemment, nous avons ensuite étudié la liaison entre

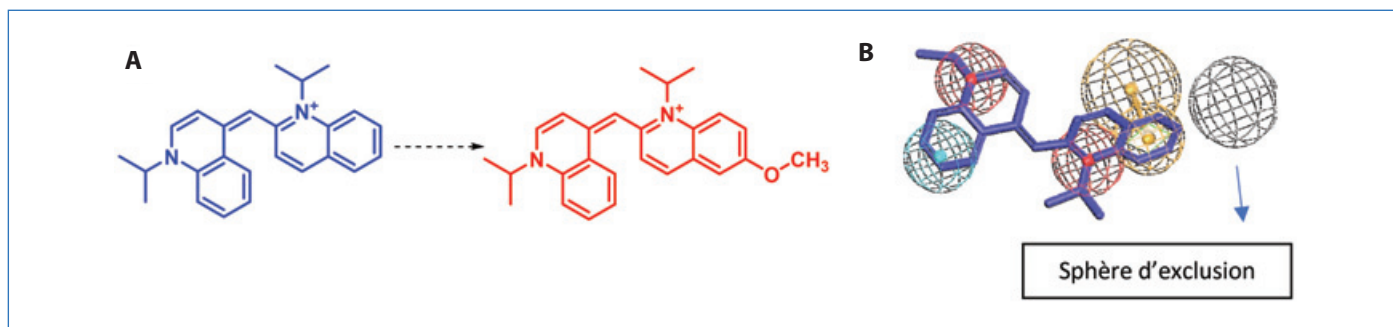


Figure 3 - Stratégie de conception du cyanome. Le cyanome est un analogue du D24 modifié en sa position 6 par un groupement méthoxy (A). La génération de modèle de pharmacophore à partir du positionnement du D24 (bleu) dans ces deux protéines montre l'existence d'une sphère d'exclusion autour de la position 6 dans le α 2C-AR (B).

le D24 et OCT2 par docking. La position optimale de D24 dans cette poche extérieure a montré de fortes interactions avec les résidus clés du site de liaison d'OCT2 (figure 2D).

Notre stratégie a été d'examiner les modes de liaison du D24 entre ce récepteur adrénergique α 2AC et OCT2, de manière à prévoir des modifications structurales du D24 qui diminueraient les interactions avec les récepteurs adrénergiques, sans pour autant affecter sa liaison à OCT2. En comparant le positionnement et l'interaction du D24 dans les deux modèles, nous avons choisi la position 6 sur ce composé pour introduire un substituant volumineux empêchant l'interaction avec la quatrième hélice de α 2C-AR et augmentant l'affinité pour OCT2, générant ainsi un composé que nous avons appelé cyanome (figures 2B et 3A) [5]. En effet, la génération de modèles de pharmacophores représentant le mode de liaison entre le D24 et les protéines étudiées (α 2C-AR et OCT2) confirme que cette position doit rester libre pour assurer une liaison efficace à l' α 2C-AR (figure 3B). Le cyanome présente un mode de liaison similaire à celui du D24 (figure 3B). La pertinence de ces résultats *in silico* a ensuite été vérifiée expérimentalement par des expériences de liaisons aux adrénorécepteurs et d'inhibition de transport des OCT [5].

La seconde limitation majeure du cyanome (de même que du D24) reste sa faible pénétration dans le système nerveux central (SNC). Le cyanome a ainsi été modifié en une prodrogue de manière à diffuser plus facilement dans le cerveau. Nous avons tiré parti de la structure intrinsèque de notre dérivé, proche d'un système de prodrogue déjà décrit, appelé « Bodor » (voir figure 4A en annexe*). Ce système s'inspire de la biodisponibilité du couple NADH/NAD⁺ au travers des différents compartiments tissulaires.

Cette stratégie s'appuie sur la diffusion passive de molécules neutres dans le cerveau, puis leur rétention dans le cerveau après oxydation (figure 4A). Notre composé a donc été réduit en H2-cyanome de manière à pouvoir diffuser dans le cerveau pour y être réoxydé en substance active, le cyanome (figure 4B). Les concentrations du H2-cyanome et de ses métabolites, dont le cyanome, ont été mesurées afin de valider notre stratégie, après injection chez la souris. Les analyses par HPLC et spectrométrie de masse effectuées sur des fractions de plasma sanguin et de cerveau ont permis de valider que le H2-cyanome diffuse dans le cerveau et est rapidement éliminé des fractions solubles du plasma et du cerveau.

Évaluation des propriétés d'antidépresseur du H2-cyanome

Finalement, le H2-cyanome a été évalué pour ses effets comportementaux chez la souris. Parmi les modèles validés de dépression chronique chez les rongeurs (stress chronique modéré imprédictible, défaite sociale, administration de corticostérone) qui induisent un

ensemble d'anomalies mimant différentes facettes de la dépression, comme l'anhédonie, l'anxiété, l'aversion sociale et les troubles de la mémoire, l'administration chronique de corticostérone en particulier permet d'induire une large variété d'anomalies semblables aux symptômes de la dépression [7].

Dans le modèle de dépression induit par la corticostérone (voir figure 5 en annexe*) [2, 5], l'administration quotidienne d'une faible dose de H2-cyanome (0,1 mg/kg, i.p.) a produit des effets positifs sur plusieurs anomalies comportementales analogues aux symptômes de la dépression (anhédonie, anxiété, retrait social, troubles de la mémoire) (voir figure 5A) [5]. Dans ce modèle, ce composé présentait de manière générale des effets meilleurs et parfois plus rapides que l'antidépresseur classique fluoxétine (Prozac®, figure 5B).

En combinant des approches interdisciplinaires et transversales (modélisation moléculaire, chimie organique, biochimie, neurosciences), nous avons élaboré une stratégie pour inhiber pharmacologiquement *in vivo* de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de la dépression, les transporteurs de cations organiques. Cette étude a conduit à la conception et l'évaluation du H2-cyanome, un composé présentant une efficacité et une rapidité d'action comparables voire supérieures à un antidépresseur de référence, la fluoxétine. Par exemple, le traitement du H2-cyanome permet de renverser les symptômes de type d'anhédonie dès sept jours, contrairement à la fluoxétine inefficace à ce stade. Le mécanisme d'action précis de cette molécule *in vivo* restent à préciser, notamment la nature des métabolites du H2-cyanome présents dans le cerveau et leur impact sur la neurotransmission. Le H2-cyanome représente un nouveau « hit » qui après optimisation pourra être testé lors d'essais précliniques. Le développement de cette nouvelle série de molécules se fait en étroite collaboration entre les laboratoires de recherche et les services de valorisation du CNRS et de la SATT-Lutech via le dépôt de brevets et leur valorisation vis-à-vis de groupes pharmaceutiques [8].

* Annexes téléchargeables librement à partir de la page liée à cet article sur www.lactualitechimique.org

La liste des références avec les titres est donnée en annexe*.

[1] M.L. Wong, J. Licinio, *Nat. Rev. Neurosci.*, **2001**, 2, p. 343-351.

[2] A. Bacq et al., *Mol. Psychiatry*, **2012**, 17, p. 926-939.

[3] A. Amphoux et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **2010**, 634, p. 1-9.

[4] L. Qu et al., *Cell Reports*, **2019**, 29, p. 2929-2935 e4.

[5] A. Orrico-Sanchez et al., *Mol. Psychiatry*, **2020**, 25, p. 1245-59.

[6] D. Gorbunov et al., *Mol. Pharmacol.*, **2008**, 73, p. 50-61.

[7] D.J. David et al., *Neuron*, **2009**, 62, p. 479-493.

[8] S. Gautron, N. Pietrancosta, F. Acher, L. Chausset-Boissarie, Brevet WO2019012150A1, **2019**.

Cette fiche a été réalisée par **Nicolas PIETRANCOSTA**¹⁻² (nicolas.pietrancosta@sorbonne-universite.fr) et **Sophie GAUTRON**².

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

¹Sorbonne Université, École Normale Supérieure, PSL University, CNRS, Laboratoire des biomolécules (Paris).

²Neuroscience Paris-Seine, Institut de biologie Paris-Seine, Sorbonne Université, CNRS UMR 8246, Inserm U 1130 (Paris).

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, Royaume-Uni 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 :

- Le jubilé du Groupe Français d'Études & d'Applications des Polymères (nov.-déc.-janv. 2020-2021) : 32 €
- 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 €

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

Dernières parutions :

- Chimie et lumière (janv. 2021) : 25 €
- Chimie et nouvelles thérapies (sept. 2020) : 25 €
- 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 €

À commander
chez votre librairie
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

Congrès SCF2021



28 – 30 juin 2021

**Cité des Congrès
de Nantes**

Chimie, Lumière, Couleur

**Week-end Grand Public
au Muséum de Nantes :
26–27 juin 2021**

www.scf2021.fr | contact@scf2021.fr

- Ouverture des inscriptions fin novembre 2020
- Date limite de soumission : **15 février 2021**