

N° 463 - JUIN 2021

l'actualité chimique

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE

CHÉMOBIOLOGIE

**NANOPARTICULES,
NANOMATÉRIAUX**

**VERS UN HYDROGÈNE
PROPRE**



"Made in Europe for the World" Oui, avec vos contributions !

Analytical and Bioanalytical Chemistry



L'Actualité Chimique



Société Chimique de France

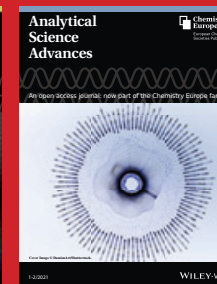
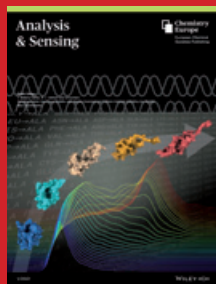
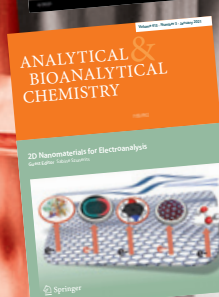
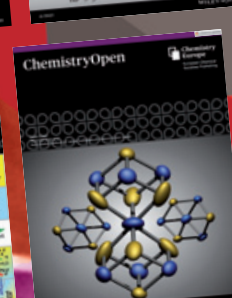
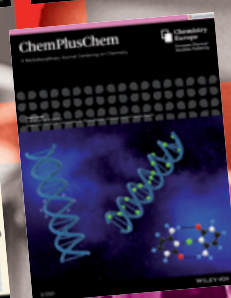
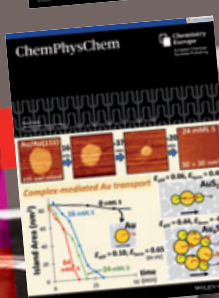
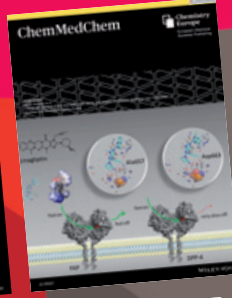
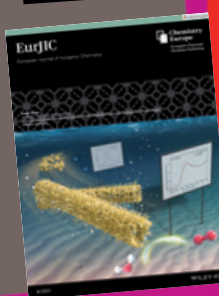
Les journaux de Chemistry Europe*

*Chemistry Europe regroupe 16 sociétés de chimie européennes, dont la SCF

- Chemistry - A European Journal
- European Journal of Inorganic Chemistry (EurJIC)
- European Journal of Organic Chemistry (EurJOC)
- Analysis & Sensing
- Analytical Sciences Advances (ANSA)
- Batteries & Supercaps
- ChemBioChem
- ChemCatChem
- ChemElectroChem
- ChemMedChem
- ChemPhotoChem
- ChemPhysChem
- ChemPlusChem
- Electrochemical Science Advances (ELSA)
- ChemSusChem
- ChemSystemsChem
- Chemistry - Methods
- ChemistryOpen
- ChemistrySelect
- ChemViews



WILEY-VCH



NOUVELLES REVUES

Pour montrer la vitalité de la chimie française,
toutes ces revues attendent vos communications.

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 : Roselyne Messal
Responsable de L'Actualité Chimique Découverte :
Minh-Thu Dinh-Audouin
Abonnements : Martine Maman

COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barraut, X. Bataille, C. Bresson, J.-M. Campagne, P. Colombar, P. Dauban, C. de Novion, K. Fajerberg, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier, N. Griffete, T. Hamaide, 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.vuillemain@ffe.fr

ISSN version papier 0151 9093
ISSN version électronique 2105 2409

© SCF 2021 – Tous droits de reproduction réservés
Dépôt légal : juin 2021

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



Diversité et utilité

Ce n'est pas une surprise d'énoncer que la chimie est utile et diversifiée, et les auteurs de ce numéro lui rendent un hommage très fort avec des innovations thérapeutiques, pédagogiques, technologiques et des révélations historiques.

La chémobiologie sur les traces de Pasteur

Arnaud Gautier illustre la contribution de la chémobiologie – «chemical biology» en anglais –, dans la compréhension, les traitements et les espoirs de prise en charge des maladies infectieuses: des informations inédites, utiles et prometteuses. Nous avons donné la primeur à la Covid-19, mais dans un prochain numéro, d'autres chémobiologistes nous révéleront des champs d'étude de cette discipline peu connue.

Dans l'air du temps...

Des sujets tels que les « nanos » ont dû plus d'une fois vous confronter à des questions sur leurs méfaits et vous avez tenté de répondre avec rigueur, ce qui n'est pas toujours l'état d'esprit de votre interlocuteur !

Grâce au RJ-SCF – le Réseau des Jeunes chimistes de la SCF – et à l'article de Yann Molard, vous aurez des arguments convaincants.

Facettes inattendues

Savez-vous ce qu'est un extrémozyme ? Et l'intérêt de leur utilisation ? Si vous l'ignorez, rendez-vous page 23. Dans ce numéro, vous découvrirez aussi l'article de Fabrice Gallou (Novartis) qui retrace l'apport de la chimie verte aux systèmes micellaires. Et en prélude d'un dossier sur l'hydrogène dans un prochain numéro, nous accueillons un « à propos » de Jean-Louis Bilhou sur le transport routier à l'hydrogène. Quant à nos collègues de l'enseignement – Jérôme Randon, Xavier Bataille et Sylvie Bru –, ils vous proposent une enquête ou une recette à faire à la maison.

Le bouquet final revient à l'histoire, avec une étude sur un portrait de Mme Lavoisier.

Bonne lecture à toutes et tous !

Patricia Pineau
Rédactrice en chef

ÉDITORIAL	1
Diversité et utilité, par P. Pineau	1
CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE	3
À propos de la wurtzite, par P. Avenas	3
LE GRAIN DE SEL DU RJ-SCF	4
Les nanoparticules : se méfier des idées reçues ? par F. Le Floch et N. Griffete	4
À PROPOS DE	6
Que signifie transférer le transport routier du fossile vers l'hydrogène propre ?, par J.-L. Bilhou	6
RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	10
Chémobiologie et maladies infectieuses : de Pasteur à la COVID-19, par A. Gautier , M. Duca , E. Léonard , D. Guianvarc'h , B. Vauzeilles et P.B. Arimondo	10
La chimie verte, catalyseur de l'innovation, par F. Gallou	17
Les extrémozymes en électrocatalyse, par E. Lojou	23
Nanomatériaux hybrides valorisant les propriétés des clusters octaédriques de molybdène, par Y. Molard et M. Amela-Cortes	29
Principes et substances actifs	
Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par J. Fournier et J.-M. Paris	37
ENSEIGNEMENT ET FORMATION	39
Formulation de gels hydro-alcooliques : de l'actualité à l'enseignement confiné, par S. Bru	39
Enquête à la maison : calorimétrie et contrôle qualité, par J. Randon et X. Bataille	45
HISTOIRE DE LA CHIMIE	49
En feuilletant les livres de la bibliothèque de Lavoisier : la découverte d'un autoportrait gravé de Mme Lavoisier, par M.-L. Saulnier	49
EN BREF	54
LIVRES ET MÉDIAS	56
AGENDA	58
ACTUALITÉS DE LA SCF	59
FICHE CATALYSE	61
Fiche n° 54 : Caractérisation des réactions catalytiques et des catalyseurs par spectroscopie IR <i>operando</i> , par M. Daturi et P. Bazin	61
UN POINT SUR	63
Fiche n° 85 : Une bactérie pour décontaminer des eaux polluées par des radioisotopes ?, par K. Benzerara	63



Couverture :

Image : Freepik.com

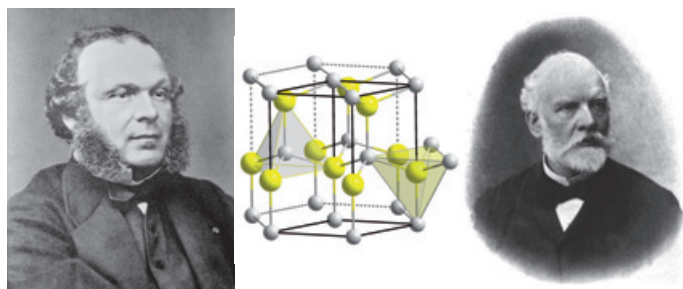
Conception graphique : magdesign.fr

À propos de la wurtzite

Le sulfure de zinc existe sous deux formes cristallines : l'espèce principale est la sphalérite (cf. À propos de la galène, *L'Act. Chim.*, n° 410), de structure cubique, et l'autre espèce, plus rare, est la wurtzite, de structure hexagonale.

Une découverte à l'École des Mines de Paris

Dans un compte rendu à l'Académie des sciences de 1861, Charles Friedel, travaillant alors au laboratoire de minéralogie de l'École des Mines de Paris, rapportait la découverte d'une nouvelle structure cristalline du sulfure de zinc, observée sur un échantillon trouvé dans une mine d'argent de Bolivie. Sa conclusion était la suivante : « *Le zinc sulfuré hexagonal constituant une nouvelle espèce minérale, je proposerai de lui donner le nom de Wurtzite, comme témoignage de reconnaissance personnelle à M. Wurtz et avec la conviction que les travaux de ce savant, qui ont tant contribué aux progrès de la chimie organique, trouveront leur application quelque jour dans la chimie minérale et dans la minéralogie* ». Charles-Adolphe Wurtz devenait donc l'éponyme d'un minéral, et de son vivant.



Charles-Adolphe Wurtz (1817-1884) et structure de la wurtzite (à gauche) ; Charles Friedel (1832-1899) (à droite).

L'éponymie en chimie et en minéralogie

Les noms honorant un scientifique n'existent pratiquement pas en chimie organique, ni parmi les éléments chimiques naturels, à l'exception du *gadolinium*, nommé en 1886 en l'honneur posthume du chimiste finlandais *Gadolin*. Plus tard, pour les éléments artificiels, la règle de ne pas utiliser le nom d'un scientifique de son vivant s'appliquera à quelques exceptions près. C'est un peu comme les noms des rues, donnés seulement à titre posthume, tel le nom de la *rue Wurtz* (Paris 13^e), en 1893.

Une telle règle n'existe pas pour les minéraux, dont un bon nombre en effet sont nommés en référence à un contemporain. Ainsi par exemple, Friedel a découvert également et nommé en 1866 l'*adamite* [(Zn,Cu)₂(AsO₄)(OH)], dédiée au minéralogiste *Adam* (1795-1881), qui lui en avait fourni l'échantillon.

Le texte de Friedel relatif à la wurtzite est tout de même exceptionnel de par l'hommage qu'il rend à Wurtz.

Des savants éclectiques

Très tôt, Friedel s'est intéressé à la fois à la minéralogie, à l'université puis à l'École des Mines, et à la chimie organique, d'abord au laboratoire de Wurtz à la Faculté de médecine. Friedel a poursuivi cette double carrière en chimie organique à l'université, en relation avec Wurtz, dont il a pris la suite à sa mort en 1884.

Wurtz fut une personnalité marquante au sein d'académies et conseils divers, et finalement en tant que sénateur inamovible

en 1881. Il fut aussi un lexicographe. Son *Dictionnaire de chimie pure et appliquée* (5 tomes, 1869-1874 ; 2 suppléments), dit *le Wurtz*, est un outil précieux. On y trouve l'entrée *wurtzite*, sans indication de l'origine du nom !

Ainsi, à l'occasion de la dénomination d'un minéral, Friedel rendait un hommage très motivé à son « maître » en chimie organique, en l'incitant à s'intéresser aussi à la chimie minérale, ce qui fut le cas, indirectement, par le fait même que Wurtz a été un promoteur de l'atomisme. Son ouvrage *La théorie atomique* (1879) a été préfacé par Friedel.

À côté de cette éponymie particulière, on peut en évoquer une autre, celle du chimiste Thenard, lui aussi très éclectique : membre de l'Académie des sciences en 1810, baron en 1825, député en 1827, puis pair de France de 1832 à 1848.

Une éponymie en littérature

On connaît le rôle exécrable que joue Thénardier dans *Les Misérables* de Victor Hugo (1862). À la toute fin du roman, préparant un dernier forfait, Thénardier se présente au mari de Cosette sous le nom tronqué de *Thénard*, tout en lui disant qu'il aurait aimé être le baron et académicien *Thénard*. Comment Hugo aurait-il pu imaginer tout cela sans penser au chimiste Thenard, même si le nom de ce dernier s'écrivait sans accent ? Certes, il n'a été retrouvé aucun écrit ni aucun propos rapporté à ce sujet de Hugo, qui toutefois rencontrait Thenard et plus souvent le beau-frère de celui-ci, Laurens, à la Chambre des pairs. Hugo y défendait des positions progressistes, notamment sur le travail des enfants, et il se heurtait aux opposants conservateurs, dont Laurens en particulier*. Il a sans doute manifesté son ressentiment en donnant à son personnage maléfisant un nom dérivé de celui, déjà très connu, de *Thenard*.

Épilogue



Louis-Jacques Thenard (1777-1857)

Heureusement, Thenard est bien plus connu pour sa découverte du *bleu-Thenard* (1803), destiné aux artistes-peintres, ou de l'eau oxygénée (1818). De plus, José Casasaca a découvert en 1826 un sulfate de sodium naturel qu'il a nommé *thénardite* « *en l'honneur du savant illustre auquel la science est redevable de tant de belles découvertes* » et « *fort heureux, comme son élève, de trouver une occasion de lui offrir un témoignage public de [sa]*

profonde reconnaissance ». Dès 1858, la *rue Thénard* (Paris 5^e) lui est dédiée, près du Collège de France où il fut professeur, et en 1864, son village natal dans l'Aube prend le nom de *La Louptière-Thénard*, une dernière éponymie prestigieuse.

* C. Déré, G. Emptoz, *Autour du chimiste Louis-Jacques Thenard (1777-1857), Grandeur et fragilité d'une famille de notables au XIX^e siècle*, UTB Chalons, 2008.

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

Les nanoparticules : se méfier des idées reçues ?

Cette information est peut-être passée inaperçue aux yeux du grand public, mais les vaccins contre la COVID-19 développés par Pfizer-BioNTech utilisent des nanoparticules, et plus précisément des liposomes. Depuis une vingtaine d'années, les nanomatériaux connaissent un formidable essor, grâce au développement de nouveaux outils d'élaboration, d'observation et d'analyse. Ils permettent des avancées technologiques aussi bien en médecine qu'en électronique. Cependant, les nanosciences et les nanotechnologies génèrent des critiques et peuvent être mal perçues par l'opinion publique. Ces craintes ont été à nouveau ressenties dans l'actualité lors de la crise sanitaire liée à la COVID, avec le retour récurrent des nanoparticules dans les théories du complot. Activées par la 5G, véhiculant des morceaux de virus... ; une partie du grand public semble prêter des super pouvoirs aux nanoparticules et la science n'est à ce jour pas en mesure d'y mettre fin. Quand l'imaginaire dépasse la science... nous avons tenté de décrypter l'origine de la perception du nanomonde, avec l'aide de Sophie Carencio, jeune chercheuse en nanochimie au Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris (LCMCP) et de Corinne Chanéac, professeure à Sorbonne Université et directrice du Centre national de compétences en nanosciences, C'Nano (UAR CNRS 2205).

À quoi servent les nanoparticules ?

La définition du terme nanoparticule n'est pas encore unifiée entre les différentes communautés scientifiques et institutionnelles. Pour certains, une nanoparticule est un nano-objet dont les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique (diamètre inférieur à 100 nm). Pour d'autres, les nanoparticules sont un assemblage d'atomes dont au moins une des dimensions se situe à l'échelle nanométrique.

D'origine naturelle (éruption volcanique, émissions de diesel...) ou fabriquées artificiellement, les nanoparticules peuvent être constituées de n'importe quel matériau : carbone, céramiques, métaux... dont la toxicité et pénétration varient. Leur taille nanométrique peut dans certains cas leur conférer des propriétés de pénétration de la barrière encéphalique chez l'homme [1], ce qui a conduit ces dernières années à une image assez négative des nanomatériaux.

Bien que les nanoparticules soient utilisées sans les identifier comme telles depuis des siècles, les nanomatériaux connaissent un formidable essor depuis les années 2000, grâce au développement de nouveaux outils d'élaboration, d'observation et d'analyse. Ils sont aujourd'hui utilisés en électronique, optique, dans l'automobile, la cosmétique, le textile, la pharmacie, l'agroalimentaire... Bien que l'utilisation de TiO₂ a été à l'origine de scandales – alors qu'elle permet de protéger la peau contre les UV dans les crèmes solaires –, les nanoparticules sont aussi utilisées dans des objets de notre quotidien comme l'utilisation de quantum dots dans les écrans OLED.

Le développement d'un nouveau nanomatériau doit répondre à un réel besoin. Une véritable analyse bénéfique/risque doit être réalisée au premier stade de la conception en

utilisant le principe du « safe by design », c'est-à-dire dans le respect de la santé environnementale et humaine, en termes de performances et de toxicité. « *Nous tentons de cerner les concepts qui régissent le comportement des nanomatériaux, afin de tirer de grandes règles de l'ensemble des propriétés que nous observons et découvrons* » précise Sophie Carencio [2].

Du côté de l'opinion publique...

Les nanoparticules prennent une place grandissante dans les objets de notre quotidien et attisent les craintes de la société. Des études mettent en évidence que la perception des nanoparticules dépend de leur utilisation. Ainsi, les avis divergent en fonction de l'intérêt porté à l'application. On sent une espèce de fascination de la part de la société lorsque les nanotechnologies sont utilisées dans les smartphones et pour la médecine, tandis que les nanoparticules génèrent un rejet lorsqu'elles sont utilisées à des fins alimentaires et cosmétiques. Une généralisation des effets des nanoparticules et des critiques abusives s'installent. D'après un sondage de l'IPSOS, seuls 44 % des Français ont confiance dans les scientifiques pour les informer. La majorité se dit mal informée sur le sujet (69 %) [3]. On peut alors s'interroger sur la manière dont leur opinion s'est forgée. Est-ce via les médias, qui insistent sur la présence de nanoparticules qui émanent des automobiles au point d'installer une image négative ? Ou cette opinion est-elle forgée via leurs propres recherches, ou encore après discussions avec des personnes non impliquées dans le domaine ? D'après Sophie Carencio, l'un des éléments de réponse est que la société n'a pas pu mettre une image sur les nanoparticules lorsqu'elles ont commencé à être évoquées dans les médias. Le caractère invisible des nano-objets ne fait que renforcer l'angoisse et la défiance que ces questions suscitent. Cette absence de représentation a développé un imaginaire qui dépasse ce que la science peut réaliser à ce jour.

À la suite des débats sur les OGM et le nucléaire, une certaine crainte s'est développée envers cette nouvelle technologie. De plus, 60% des personnes interrogées associent les nanoparticules à la pollution [4]. Ceci renforce l'image négative de l'industrie chimique, et par conséquent la suspicion de la société envers les nanomatériaux issus de ce secteur.

Or la perception des nanotechnologies et nanomatériaux est très importante pour ne pas bloquer leur développement industriel. Il devient ainsi plus que nécessaire de fournir les outils qui permettront à la société de se forger une opinion en proposant de grandes actions permettant un échange d'informations entre chercheurs, médias, politiciens et industriels du secteur.

Une chose est sûre : les consommateurs ont le droit d'être informés de la composition de ce qu'ils utilisent, mais comment indiquer la présence de nanoparticules dans l'étiquetage ?

Un flou réglementaire dans l'étiquetage s'éclaircit

La réglementation oblige à étiqueter « NANO » les cosmétiques et produits solaires qui contiennent des nanoparticules. Dans le domaine alimentaire, il n'y a pas d'obligation d'étiquetage

pour les nanoparticules. La législation actuelle autorise l'usage de SiO_2 et TiO_2 , notés sous la forme d'additifs (E551 et E171). Les nanosciences sont une science récente et il n'existe pas de nomenclature pour désigner les nanoparticules, comme c'est le cas pour les molécules identifiées par leur numéro CAS. Faut-il alors mettre toutes les nanoparticules dans le même panier ? Bien évidemment non. La réglementation des nanotechnologies est rendue extrêmement complexe par le fait que le terme « nano » recouvre en réalité un très large panel d'applications, d'usages et de matériaux. La question des critères à prendre en compte se pose pour les classer : taille, forme, état de surface, procédé de fabrication, naturel vs artificiel... Bien qu'il y ait des décrets sur la définition des nanoparticules et une obligation de déclaration pour toutes les filières qui utilisent, transforment et transportent des nanomatériaux, il existe encore un flou de l'étiquetage pour les industriels qui commercialisent des produits contenant des nanoparticules [5]. Ce flou s'est renforcé par un usage abusif du terme « nano » pour des buts marketing lors de la miniaturisation des objets. Aujourd'hui, les entreprises font marche arrière et tendent à gommer ce terme à connotation négative.

Au-delà de la nomenclature pour clarifier l'étiquetage, il est important que le ratio bénéfice/risque soit pris en compte lors de l'ajout de nanoparticules dans la formulation du produit. Celui-ci a-t-il un intérêt technologique ou purement esthétique ?

Dans le domaine réglementaire, les dispositions des annexes de REACH modifiées pour prendre en compte les spécificités des nanomatériaux sont entrées en vigueur au 1^{er} janvier 2020. Les industriels devront désormais fournir certaines informations complémentaires pour permettre la mise sur le marché de nanoformes de substances chimiques. Parmi les données supplémentaires demandées figurent notamment la distribution granulométrique en nombre des particules précisant la proportion de particules de dimensions comprises entre 1 et 100 nm, leur forme, leur structure cristalline, leur surface spécifique, les impuretés présentes, la pulvérulence dans le cas de poudres, ou encore l'étude de la dégradation et transformation possible de la substance au cours de son cycle de vie [6]. Il est plus que nécessaire de savoir exactement ce que l'on a synthétisé, en quelle quantité, leur lieu de stockage et pour quelles applications cela a été développé. Ce suivi commence au moment du développement du matériau, au niveau R & D, de la manipulation jusqu'au consommateur. Cette transmission de données est enrichie dans le temps et permet un suivi du cycle de vie.

L'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) poursuit le pilotage et la contribution à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux par la réalisation d'expertises collectives. Elle adresse des questions aux équipes de recherche dans le cadre du Programme national de recherche en santé-environnement-travail (PNR EST) qu'elle pilote.

Nanosciences et entrepreneuriat

Le Centre national de compétences en nanosciences, C'Nano, actuellement dirigé par Corinne Chanéac, est une initiative impulsée par l'Action Concertée Incitative (ACI) Nanosciences créée en 2000 par le ministère délégué à la Recherche et aux Nouvelles technologies (MRNT). Depuis 2004, C'Nano a pour mission de promouvoir la recherche, l'innovation et la formation dans les nanosciences, et de faciliter les synergies et collaborations interdisciplinaires. En effet, l'interdisciplinarité est



une spécificité des nanosciences qui concernent les chimistes, physiciens, ingénieurs, biologistes, (éco)toxicologues, médecins, économistes, juristes, philosophes, etc. C'Nano propose chaque année un congrès national qui réunit la communauté en nanosciences et un workshop avec des groupes équivalents au Japon tous les deux ans afin de créer des liens internationaux. Il propose aussi aux doctorants/postdoctorants une école d'été avec des cours en synthèse et stabilisation colloïdale, des cours de nanofabrication, de nanoélectronique, de nanophotonique et de nanobiosciences. Et pour les doctorants et chercheurs qui voudraient se lancer dans l'entrepreneuriat mais qui ne sauraient comment faire, il existe un programme de valorisation au niveau national qui permet de passer de chercheur à créateur d'entreprises. À la fin de ce séminaire, un appel à projet de création d'entreprise est lancé avec une formation de huit semaines et un coaching personnalisé pendant dix-huit mois. Chaque année, quatre à cinq projets sont ainsi financés, donnant lieu à la création de startups.

De grandes actions autour des nanosciences ont aussi été menées avec des lycéens en Ile-de-France et en Région PACA, avec des rendus sous forme de petit journal ou de réalisations artistiques avec les professeurs de dessin, l'objectif étant de construire des objets pour mieux appréhender l'échelle nanométrique. Ils ont participé à des expositions au Palais de la découverte et à la Cité des sciences.

Le RJ-SCF – Le Réseau des Jeunes chimistes de la SCF – s'engage et proposera d'ici les prochains mois l'organisation d'une table ronde avec le grand public et des scientifiques pour discuter des nanoparticules ; un rendez-vous à ne pas manquer !

[1] Les effets sur la santé reliés aux nanoparticules, IRSST, 2008, www.irsst.qc.ca/publications-et-outils/publication/i/100373/n/les-effets-sur-la-sante-relies-aux-nanoparticules-2e-edition-avril-2008-r-558

[2] La jeune garde des nanoparticules, CNRS *Le journal*, 2019, <https://lejournel.cnrs.fr/articles/la-jeune-garde-des-nanoparticules>

[3] Nucléaire, OGM, nanotechnologie, réchauffement climatique : les Français doutent de la crédibilité des scientifiques, IPSOS, 2011, www.ipsos.com/fr-fr/nucleaire-ogm-nanotechnologie-rechauffement-climatique-les-francais-doutent-de-la-credibilite-des

[4] Bilan du débat public sur le développement et la régulation des nanotechnologies, Commission nationale du débat public, 2010.

[5] Éléments issus des déclarations des substances à l'état nanoparticulaire, Rapport d'étude, 2019.

[6] <https://echa.europa.eu/fr/regulations/nanomaterials>

Fannie LE FLOCH

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

Nébéwia GRIFFETE

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

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

Que signifie transférer le transport routier du fossile vers l'hydrogène propre ?



© Air Liquide/Thomas Cortesi.

Il y a actuellement beaucoup d'agitation autour de l'hydrogène. Que ce soit les gouvernements (Allemagne, Japon, France très timidement, et une vingtaine d'autres pays), des entreprises pétrolières (ENI, BP, Total, Shell...), des non-pétrolières (constructeurs automobiles, Michelin, Siemens, Boeing, Airbus...), des grandes instances internationales (GIEC, IEA, l'Union européenne...), tout le monde voit l'hydrogène comme un vecteur énergétique d'avenir qui trouvera sa place dans le monde de demain. Certains médias vont même jusqu'à adouber tout ce qui fonctionne à l'hydrogène, sans s'occuper d'en connaître l'origine et donc sa propreté en CO₂. On lit et entend à peu près tout et n'importe quoi sur le sujet.

J'ai voulu, pour m'éclairer l'esprit tout d'abord, mais aussi pour vérifier moi-même les ordres de grandeur que certains spécialistes avancent, voir ce que pouvait signifier, en matière d'infrastructures, le passage du transport routier français vers l'hydrogène « propre », c'est-à-dire sans émissions de CO₂ dans l'atmosphère.

À noter que plusieurs qualificatifs existent pour labelliser l'hydrogène (H₂) : sa propreté en CO₂, et la façon dont il est produit. H₂ peut ainsi être :

- gris, d'origine fossile, avec émissions de CO₂ ;
- bleu, à partir de sources fossiles mais avec captage et stockage d'une partie du CO₂ (CCS, « carbon capture and storage ») ;
- jaune, par électrolyse d'origine nucléaire ;
- vert : par électrolyse mais avec sources d'énergie renouvelables (ENR).

Différentes voies sont possibles techniquement pour produire de l'hydrogène « propre », parmi lesquelles :

- le vaporeformage du gaz naturel avec stockage du CO₂ émis dans le sol (CCS) ;
- la pyrolyse du méthane avec production de carbone solide, voie sur laquelle travaillent activement plusieurs sociétés (BASF en Allemagne par ex.) ;
- l'électrolyse de l'eau.

L'approche considérée ici ne concerne que la voie électrolytique, celle dont les médias parlent sans doute le plus actuellement. Mais cette approche n'aborde pas les aspects économiques. Personnellement, je pense qu'il est trop tôt pour avoir une idée assez précise des investissements à faire et des coûts de fonctionnement. Il y a trop d'incertitudes sur des aspects économiques et techniques clés : coûts de l'électricité EPR, technologie d'électrolyse, nouvelles éoliennes offshore, type et coût du stockage de H₂... Certains experts et organismes s'y sont attaqué. La dispersion des résultats obtenus est très importante : le coût de H₂ propre se balade généralement de 7 à 18 €/kg selon les hypothèses prises, et quelquefois vers des valeurs beaucoup plus éloignées aux extrémités de cette plage !

L'énergie fossile pour le transport routier en France

Nous prendrons le transport routier dans son intégralité : véhicules particuliers, taxis, utilitaires, poids lourds de marchandises, bus et autocars, véhicules deux roues.

Quelques données sur les besoins fossiles

• Insee 2016 [1]

En 2015, la consommation énergétique totale utilisée pour le transport de marchandises et de voyageurs (route, rail, aérien, navires) a atteint 49,4 millions de tonnes équivalent pétrole (Mtep), soit près du tiers de la consommation d'énergie en France. C'est presque exclusivement du fossile, à part le rail. Quant au secteur routier, avec 63 % de voyageurs et 37 % de marchandises, il représente près de 83 % de la consommation énergétique des transports (40,9 Mtep), une part stable depuis dix ans.

• ADEME 2018 [2]

Le secteur des transports représente 33 % de la consommation d'énergie en France en 2015, contre 29 % en 1990. Il est également le principal émetteur de CO₂, avec 39 % des émissions de gaz à effet de serre (hors UTCF – utilisation des terres, leurs changements et la forêt). En 2018, la consommation en énergie a été de 153,2 Mtep en France (Bilan énergétique de la France, ADEME, janvier 2020).

En 2015, la route représente plus de 80 % des consommations de ce secteur, soit 0,33 x 0,8 x 153,2 : 40,4 Mtep. Suivent derrière l'aérien (15 %), le ferroviaire (2 %) et la navigation intérieure (0,4 %).

Les voitures représentent plus de 61 % des consommations du transport routier, devant les véhicules utilitaires légers (20 %), les camions (14 %), les bus et autocars (4 %) et les deux-roues (1,5 %).

Au final

On voit que les chiffres de l'ADEME et de l'Insee sont tout à fait cohérents, ce qui est tout de même la moindre des choses pour deux organismes de l'État ! D'autres articles sur Internet

corroboient aussi ce type de valeur. Par simplification pour la suite, nous prendrons donc le chiffre de 40 Mtep.

Quantité équivalente d'hydrogène pour remplacer le fossile

H₂ nécessaire pour assurer la même fonction que le fossile actuel

Les moteurs thermiques modernes, bien réglés, à chaud, fonctionnant sur banc à leur régime optimal, c'est-à-dire à celui du couple maxi, arrivent à atteindre des valeurs voisines de 40 % en sortie de vilebrequin (autour de 42 % pour un diesel, de 36 % pour un moteur essence [3].

Mais la réalité est tout autre :

- le moteur ne fonctionne pas souvent dans ces conditions idéales : style de conduite, environnement de conduite (ville, autoroute, montagne...);

- il y a plusieurs autres organes (boîte de vitesses, transmissions) entre la sortie vilebrequin et les roues ;

- et nous utilisons aussi des accessoires qui consomment de l'énergie (radio, climatisation, éclairage...).

Tout cela explique des rendements habituellement bien plus faibles pour les véhicules thermiques (VT), variant de 14 à 26 % [4-6]. Nous considérerons ici un rendement effectif de 20 % pour le VT. Tout le reste de l'énergie utilisée part en chaleur, en usure des différents organes du véhicule (moteur, pneus, plaquettes, etc.), et pour satisfaire notre confort.

Cela veut dire que nous utilisons seulement 8 Mtep sur les roues pour le transport proprement dit.

Les densités énergétiques (kWh/kg) des différentes sources d'énergie sont bien connues et s'établissent ainsi :

- essence : 13,22 kWh/kg ;

- diesel : 12,71 kWh/kg ;

- GPL : 12,99 kWh/kg ;

- H₂ : 34,44 kWh/kg.

On voit que H₂ a un contenu énergétique 2,7 fois supérieur environ à celui des énergies fossiles classiques utilisées dans le transport routier (essence, diesel, GPL). À supposer que H₂ ait un rendement énergétique de 100 % entre le réservoir et les roues, cela équivaldrait à une quantité d'hydrogène de $8/2,7 = 2,96$ millions de tonnes d'hydrogène (MtH₂).

Les rendements entre le réservoir d'H₂ et les roues ne sont bien sûr pas de 100 %. L'US Department of Energy (USDE) a publié des valeurs typiques d'efficacité des véhicules électriques (VE) sur batteries, en ville et sur autoroute [5]. En incluant les pertes des différents éléments de la voiture (batterie, accessoires, moteurs électriques...) et la récupération d'énergie cinétique au freinage, on arrive à 91 % d'efficacité en ville et à 80 % sur autoroute. Nous prendrons pour la suite la valeur intermédiaire de 85 % d'efficacité pour un VE sur batterie.

Le calcul peut aisément être fait en remplaçant la batterie par une pile à combustible (PAC). Le rendement des PAC varie de 50 à 80 % selon les technologies utilisées ; nous prendrons dans cette approche 60 %.

Sur la base des données et du calcul fait par l'USDE, on arrive à un rendement global de la voiture à hydrogène avec récupération d'énergie cinétique au freinage de 54 % en ville et de 51 % sur autoroute. Nous prendrons pour la suite une efficacité moyenne de 52 %.

Vérifions la cohérence des valeurs relatives de rendement prises pour le VT (20 %), pour le VE sur batterie (85 %) et pour le VE sur H₂ (52 %) :

• Toyota et Honda parlent de consommations de l'ordre de 1 kg d'H₂ aux 100 km pour leur VE à H₂. Cela revient à utiliser une quantité d'énergie de $34,44 \text{ kWh} \times 0,52 = 17,9 \text{ kWh}$ sur les roues, c'est-à-dire pour le déplacement proprement dit.

• Un VE sur batterie consommera donc $17,9 \text{ kWh}/0,85 = 21,1 \text{ kWh}/100 \text{ km}$. Cette valeur est tout à fait en ligne avec les consommations habituelles des VE sur batteries, habituellement comprises entre 15 et 25 kWh/100 km.

• Un VT devra embarquer $17,9 \text{ kWh}/0,2 = 89,5 \text{ kWh}$ d'énergie fossile, soit autour de 7 L de carburant fossile pour faire ces 100 km ; c'est aussi cohérent.

Cela signifie que le transport routier utilisera $2,96/0,52 : 5,7 \text{ MtH}_2$.

Quantité d'hydrogène à produire pour alimenter le transport routier français

Les véhicules à H₂ chargent dans leurs réservoirs de l'hydrogène à 700 bar. Le bilan H₂ va encore s'affaiblir non seulement pour disposer d'une telle pression dans les stations du réseau d'hydrogène, mais aussi pour le transporter des centres de production vers les stations. C'est la partie la plus aléatoire à définir car aucun réseau conséquent d'hydrogène n'existe dans le monde ; elle repose donc sur pas mal d'hypothèses.

• Quels sont les moyens actuels pour transporter l'hydrogène ?

Il y en a actuellement deux :

- *Par pipelines* : ils sont réalisés avec des aciers classiques et on ne connaît pas de problèmes particuliers liés à leur exploitation. Les pressions de service des canalisations diffèrent selon les réseaux et sont en général comprises entre 3,4 et 100 bar, pour des diamètres variant entre 10 et 300 mm. Comme les gazoducs, ils peuvent être enfouis.

On peut noter que les premiers pipelines mis en place dans la Ruhr en 1938 sont toujours utilisés et n'ont connu aucun incident. Le choix d'une telle solution comparée aux autres s'appuie uniquement sur des considérations économiques et non techniques, compte tenu de sa maturité.

L'Europe de l'Ouest possède un réseau de pipelines d'hydrogène d'environ 1 600 km. Les principaux pays européens utilisant ce type de réseaux sont la France, l'Allemagne et le Benelux. De plus petits réseaux existent ailleurs, notamment en Grande-Bretagne, en Suède et en Italie.

Environ 1 150 km de pipelines dédiés à l'hydrogène sont exploités aux États-Unis. Le plus long réseau est situé sur la côte du Golfe du Mexique où de grandes quantités d'hydrogène sont utilisées dans le raffinage et la pétrochimie. La plupart de ces grands réseaux sont exploités par les trois grands opérateurs industriels que sont Air Products, Praxair et Air Liquide. Ils relient des sites industriels entre eux et n'ont pas été conçus pour d'autres usages.

- *Par route ou rail* : les industriels livrent l'hydrogène soit sous forme de bouteilles en acier contenant de l'hydrogène sous pression, soit sous forme cryogénique.

Le stockage et la distribution d'hydrogène sous pression sont une pratique standard, depuis de très nombreuses années, avec des bouteilles ou assemblages de bouteilles cylindriques en acier, gonflées à 200-250 bar. Les inconvénients de ce mode de stockage sont l'encombrement

– seulement 14 kg/m^3 à 200 bar et à température ordinaire (21°C) – et le poids. D'où les travaux de développement d'une nouvelle technologie de stockage s'appuyant sur les progrès réalisés dans le domaine des réservoirs de type composite qui permettent de stocker l'hydrogène jusqu'à 700 bar. C'est ainsi qu'Air Products a présenté, en août 2014, un nouveau type de camion de livraison transportant de l'hydrogène sous 500 bar développé dans le cadre du projet européen FCH- JU HyTEC. Les plus gros camions de transport d'hydrogène à 500 bar arrivent à atteindre des volumes utiles de 26 m^3 . À 31 kg/m^3 sous cette pression, ils peuvent donc transporter 810 kg d'hydrogène par livraison.

• À quoi pourrait ressembler un réseau national d'hydrogène ?

Le transport par pipe sous pression pourrait être privilégié pour relier les centres de production (nucléaire, éolien...) en bordure de mer à quelques villes stratégiquement situées en France (cinq à dix centres de réception ?) à partir desquelles des camions viendraient s'approvisionner pour distribuer un réseau plus finement maillé sur le territoire.

Cela veut dire plusieurs zones de compression : une première pour passer de la pression atmosphérique à celle utilisée par les pipes (100 bar par ex.), une seconde pour monter à la pression des camions de distribution (disons 500 bar), et une troisième dans les stations-services pour monter à un peu plus de 700 bar.

• Quelle est l'énergie consommée pour simplement distribuer l'hydrogène ?

La compression de H_2 de 0 à 700 bar consomme 15 % de l'énergie contenue au départ. Un camion de livraison devrait atteindre une consommation moyenne de $3 \text{ kg d'H}_2/100 \text{ km}$ (1 kg pour une voiture type Mirail) et pourrait faire en moyenne 400 km par livraison : 200 à plein et 200 à vide. Il consommera donc 12 kg d'hydrogène pour ne livrer que 810 kg, soit 1,5 % du contenu énergétique ! Les pertes énergétiques du réseau de distribution correspondent donc à quelque chose autour de 17 % du contenu énergétique de départ !

• Quelle doit donc être la production annuelle d'hydrogène ?

Pour assurer aux transports routiers la même fonction que le fossile actuel, la production doit être de $5,7/0,83 = 6,9 \text{ MtH}_2/\text{an}$.

Électricité nécessaire

Plusieurs modes de production d'électricité sont envisageables pour fabriquer de l'hydrogène par voie électrolytique. Nous n'en envisagerons que deux ici : le nucléaire et l'éolien offshore.

La molécule d'eau est l'une des plus stables qui soit : il faut une grosse quantité d'énergie pour la casser et obtenir les deux gaz la constituant. La dissociation de la molécule d'eau demande par elle-même, sans aucune perte d'énergie, $241 \text{ kJ/mole d'eau}$. Et dans une mole d'eau correspondant à 18 g, il y a seulement 2 g d'hydrogène !

En ramenant ces chiffres aux kWh nécessaires pour produire 1 kg de H_2 , on arrive à la valeur de $33,47 \text{ kWh/kg de H}_2$. Or les électrolyseurs industriels ont généralement des rendements compris entre 50 % (technologie PEM (« proton exchange membrane ») actuelle) et 80 % pour les nouveaux prototypes PEM. La technologie la plus couramment utilisée dans

l'industrie est l'électrolyse alcaline, avec un rendement de 60 % ; c'est ce que nous prendrons pour cette approche.

Cela veut dire que pour produire 1 kg d'hydrogène, il faut $33,47/0,6 = 55,8 \text{ kWh}$ d'énergie électrique. On peut, à partir de cette valeur, facilement calculer que la production de $6,9 \text{ MtH}_2/\text{an}$ exige une production électrique supplémentaire de 385 TWh/an. Cela veut dire qu'il faudrait augmenter la production électrique française actuelle de 70 % (537,7 TWh en 2019), ou augmenter la production d'électricité nucléaire de 90 % (416 TWh en 2015). C'est tout simplement gigantesque !

L'électricité d'origine nucléaire

Les 56 réacteurs nucléaires français ont en moyenne une puissance de 1 082 MW (32 de 900 MW, 20 de 1 300 et 4 de 1 450) et produisent avec un facteur de charge de 75 % environ. C'est relativement faible pour ce type d'outil, et EDF a d'ailleurs fait mieux dans le passé (taux supérieur à 80 %). Il y a plusieurs raisons à cela que je ne développerai pas ici. À titre d'information, le réacteur EPR n° 1 chinois de Taishan, démarré en 2018, a eu un facteur de charge de 83 % dès sa première année d'opération en 2019 !

Je considérerai par la suite un facteur de charge de 80 % pour les futurs réacteurs nucléaires, tous de technologie EPR et de puissance nette égale à 1 660 MW. Chaque réacteur produira donc : $(1\,660 \text{ MW} \times 8\,760 \text{ h/an} \times 0,8)/10^6 = 11,6 \text{ TWh}$ d'électricité.

Il faudrait donc $(385 \text{ TWh}/11,6 \text{ TWh}) = 33$ réacteurs nucléaires EPR supplémentaires pour alimenter le transport routier en hydrogène propre ! En considérant trois à quatre réacteurs par centrale et une surface au sol de 500 hectares par centrale, les dix centrales nucléaires supplémentaires demanderaient une surface au sol de 5 000 hectares (50 km^2).

L'électricité d'origine éolienne offshore

Je ne considérerai pas ici l'éolien terrestre pour plusieurs raisons : son inacceptabilité croissante, sa faible performance (facteur de charge 60 % plus faible que pour l'éolien maritime), et la surface au sol qu'il faudrait figer pour une telle filière !

En 2019, selon WindEurope, le facteur de charge moyen de l'éolien offshore européen était de 38 %, pour une puissance unitaire moyenne installée de 7,8 MW, en progression de 1 MW par rapport à 2018. Plusieurs industriels dans ce domaine annoncent des éoliennes de plus fortes puissances à l'avenir, allant jusqu'à 12 voire 14 MW.

Pour cette première approche, nous considérerons des éoliennes de 8 MW fonctionnant avec un facteur de charge de 38 %. Chaque éolienne produira donc $(8 \text{ MW} \times 8\,760 \text{ h/an} \times 0,38)/10^6 = 0,02663 \text{ TWh/an}$ d'électricité. À noter qu'un réacteur EPR équivaut à 435 éoliennes maritimes de 8 MW chacune. Produire les 385 TWh/an d'électricité pour la production d'hydrogène nécessitera donc $385 \text{ TWh}/0,02663 \text{ TWh}$ par éolienne, soit 14 500 éoliennes offshore !

Un des plus grands parcs éoliens maritime en Europe est le London Array avec 175 éoliennes de 3,5 MW démarrées en avril 2013. Il occupe une surface en mer de 100 km^2 . On peut imaginer que des éoliennes de 8 MW nécessiteront plus de surface par éolienne ; mais restons sur cette base à défaut d'en savoir plus.

Les 14 500 éoliennes occuperont donc une surface en mer de l'ordre de $8\,300 \text{ km}^2$ au moins, soit à peu près la surface de la Corse ($8\,600 \text{ km}^2$). Dans ces zones, la pêche et la navigation

maritime seront interdites (Allemagne, Danemark...) ou fortement réglementées. La législation française n'est pas encore claire sur le sujet.

À noter que dans le cas de l'option éolienne, des capacités de stockages supplémentaires de l'hydrogène seront nécessaires pour pallier l'intermittence de ce mode de production électrique. Nous n'en parlerons pas ici car les aspects économiques (investissements, coûts d'opération) n'y sont pas abordés.

Pour conclure...

Cette petite approche permet de toucher du doigt l'énormité des investissements à consentir pour permettre juste au transport routier français de rouler sous hydrogène. Devant l'immensité du défi, je ne crois pas que sur les deux à trois décennies qui viennent, cette voie décollera vraiment.

Les grandes multinationales pétrolières se lancent aussi dans la production d'hydrogène, car c'est un gaz qu'elles connaissent bien, qu'elles produisent et utilisent déjà, savent manipuler. Elles voient toute un avenir à l'hydrogène en tant que vecteur énergétique. Toutefois, comme le dit l'une d'elles dans sa prospective du futur [6] : « L' H_2 par électrolyse ne devrait émerger comme vecteur énergétique qu'après 2040. Sa croissance devrait alors atteindre 10 %/an. Quatre secteurs l'utiliseront préférentiellement : le transport routier, le maritime, l'industrie lourde et légère. La production devrait atteindre 800 Mt H_2 en 2080. »

En attendant, la filière énergétique hydrogène se développera vraisemblablement à tâtons, comme l'Allemagne le fait actuellement avec son projet à 9 milliards d'euros en Mer du Nord. Cela permettra aux gouvernements et aux investisseurs privés d'affiner les choix technologiques à adopter et d'y voir plus clair sur les coûts engendrés (investissements, opération) afin de les comparer à ceux de toutes les autres options possibles : petits véhicules thermiques économes, biocarburants, ferroutage, transport en commun, mix de toutes ces options et d'autres...

[1] www.insee.fr, dossier Enviro17i8_F3.8_Environnement.pdf

[2] www.ademe.fr/expertises/mobilite-transport/chiffres-cles-observations/chiffres-cles

[3] www.ifpenergiesnouvelles.fr/enjeux-et-prospective/decryptages/transport/les-vehicules-essence-et-diesel

[4] www.hkw-aero.fr/pdf/rendement_voiture.pdf

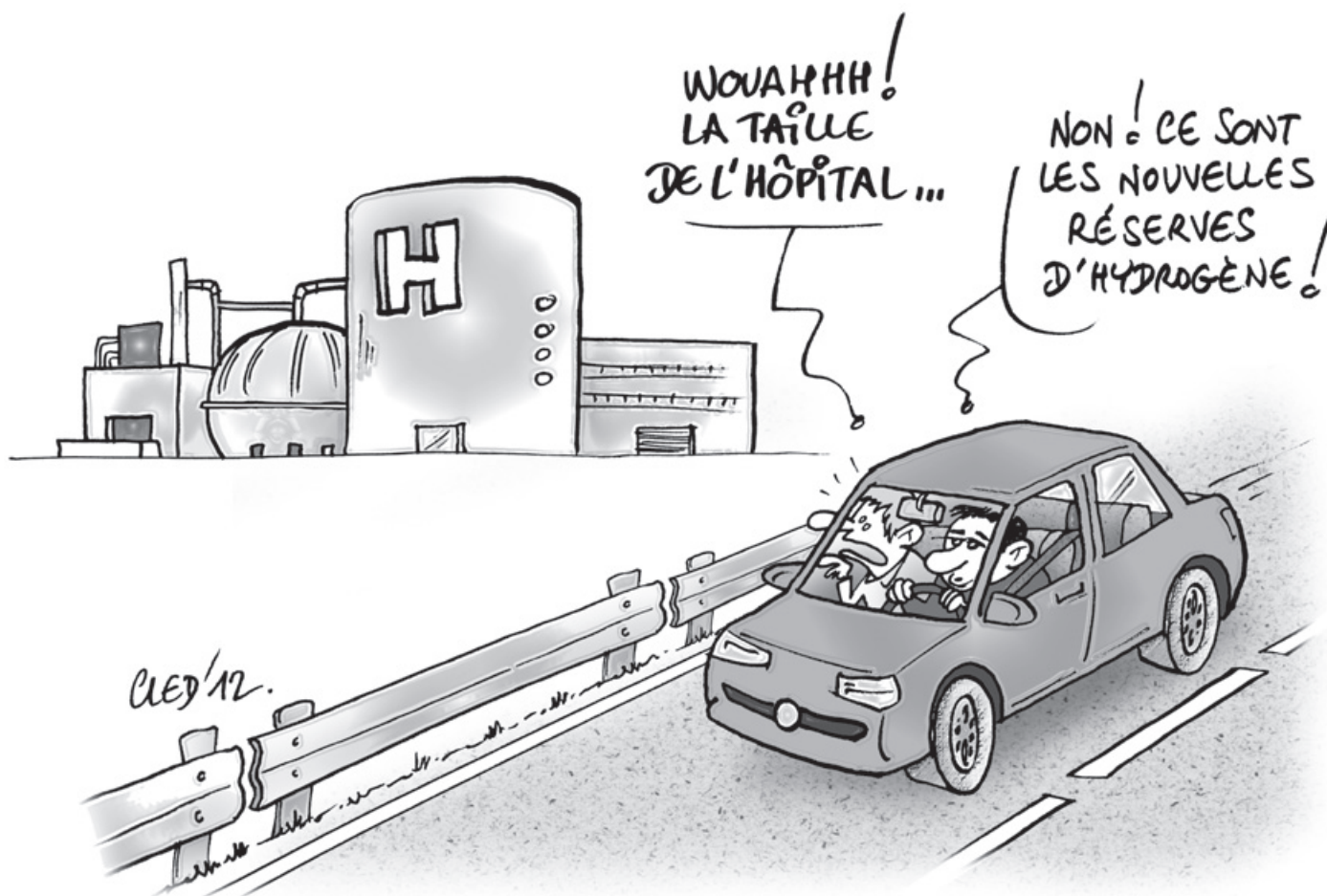
[5] US Department of Energy, www.fueleconomy.gov/feg/atv-ev.shtml

[6] Sky Scenario de Shell, http://webcaster.mediaplatform.com/share//assets/ea/%7Bea4bd258-8238-cbce-e237-be0c5980e2bc%7D/SKY_London_presentation_-_webinar.pdf

Jean-Louis BILHOU*

Retraité, Jean-Louis Bilhou a occupé diverses fonctions chez Shell : directeur du site pétrochimique Shell de Berre et PDG de Shell Chimie, directeur industriel du site pétrochimique de NanHai en Chine, vice-président Sécurité Procédé (La Haye, Pays-Bas) et administrateur de la JV Shell-CNOOC à NanHai.

*beraageire@hotmail.com



Chémobiologie et maladies infectieuses : de Pasteur à la COVID-19

Résumé La pandémie inédite liée à la COVID-19, maladie émergente causée par le SARS-CoV-2 (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère), touche tous les continents. La lutte contre cette infection passe par des mesures d'hygiène strictes, ainsi que le développement de vaccins et de nouvelles thérapies. La chémobiologie, domaine de recherche à l'interface de la chimie et de la biologie, développe des approches chimiques, de la synthèse de molécules au développement de nouvelles techniques, pour observer et comprendre le vivant à l'échelle moléculaire. Cette alliance de la chimie et de la biologie ouvre des perspectives excitantes pour comprendre les mécanismes d'infection et mieux lutter contre les maladies infectieuses.

Mots-clés Chémobiologie, maladies infectieuses, virus, bactéries, parasites.

Abstract **Chemical biology and infectious diseases: from Pasteur to COVID-19**
The unprecedented pandemic linked to COVID-19, an emerging disease caused by the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), is affecting all continents. The fight against this infection requires strict hygiene measures, as well as the development of vaccines and new therapies. Chemical biology, a field of research at the interface of chemistry and biology, develops chemical approaches, from the synthesis of molecules to the development of new techniques, to observe and understand living organisms at the molecular level. This combination of chemistry and biology opens up exciting prospects for understanding the mechanisms of infection and better combating infectious diseases.

Keywords Chemical biology, infectious diseases, virus, bacteria, parasites.

Sur les pas de Louis Pasteur

Louis Pasteur a été l'un des premiers à mettre en œuvre une vision intégrée de la chimie et de la biologie [1]. Il a initié la microbiologie moderne en montrant que les processus de fermentation et putréfaction étaient liés à des micro-organismes vivants. Ses recherches ont permis une meilleure compréhension des maladies infectieuses causées par différents pathogènes, tels que les virus (ex : rage), les parasites (ex : pébrine) et les bactéries (ex : anthrax). Pour lutter contre ces infections, il a isolé les micro-organismes, introduit des règles d'hygiène et développé les premiers vaccins.

Différents exemples de pathologies et pathogènes illustrent ici comment la chémobiologie permet :

- de comprendre les mécanismes infectieux et d'identifier des cibles thérapeutiques ;
- de lutter contre les maladies avec l'instauration de mesures d'hygiène, le développement de vaccins et de médicaments ;
- de détecter les micro-organismes pour étudier et/ou diagnostiquer l'infection.

Le développement de la chimie bioorthogonale et la conception de sondes moléculaires associées aux techniques d'imagerie, de protéomique, de séquençage d'acides nucléiques et de biologie structurale les plus avancées (voir encadré [2-5]) permettent de construire de nouveaux outils capables d'aller encore plus loin dans la compréhension des mécanismes d'infection et la caractérisation de cibles.

Comprendre les mécanismes et identifier des cibles

La chémobiologie permet d'étudier les mécanismes complexes utilisés par les agents pathogènes (virus, parasites, bactéries) pour infecter l'hôte, proliférer et se répandre.

Quelques outils chémobiologiques

Réactions bioorthogonales et chimie click [2]

Réactions chimiques pouvant se produire rapidement et sélectivement à l'intérieur des systèmes vivants entre des fonctions chimiques absentes naturellement dans ces derniers. Un exemple de réaction bioorthogonale est la cycloaddition cupro-catalysée entre un azoture et un alcyne terminal (CuAAC).

Chémo-protéomique ou ABPP (« Activity-Based Protein Profiling ») [3]

Technique utilisant des molécules comme sondes pour piéger et isoler les protéines cibles et leurs partenaires dans un milieu biologique. Les protéines sont ensuite purifiées afin de les identifier par spectrométrie de masse.

ChemSeq [4]

Méthode associant sondes chimiques et séquençage à haut débit pour cartographier les sites de fixations de petites molécules sur le génome et les ARN.

PROTAC (« PROteolysis Targeting Chimeras ») [5]

Molécules bifonctionnelles contenant une moitié reconnaissant la protéine cible et une seconde moitié reconnue par la machinerie cellulaire de dégradation des protéines, permettant ainsi la dégradation sélective d'une protéine cible.

Cas de la COVID-19

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN de la famille des Coronaviridae qui code pour 29 protéines. Gordon *et coll.* ont émis l'hypothèse qu'en étudiant les interactions entre les protéines de l'hôte (cellules humaines) et celles du virus, il est possible de mieux comprendre les mécanismes d'infection et d'identifier de nouvelles cibles [6]. La surexpression de 26 protéines de SARS-CoV-2 possédant un marqueur d'affinité dans les cellules humaines embryonnaires HEK-293T a récemment permis d'identifier un réseau de 332 interactions entre les

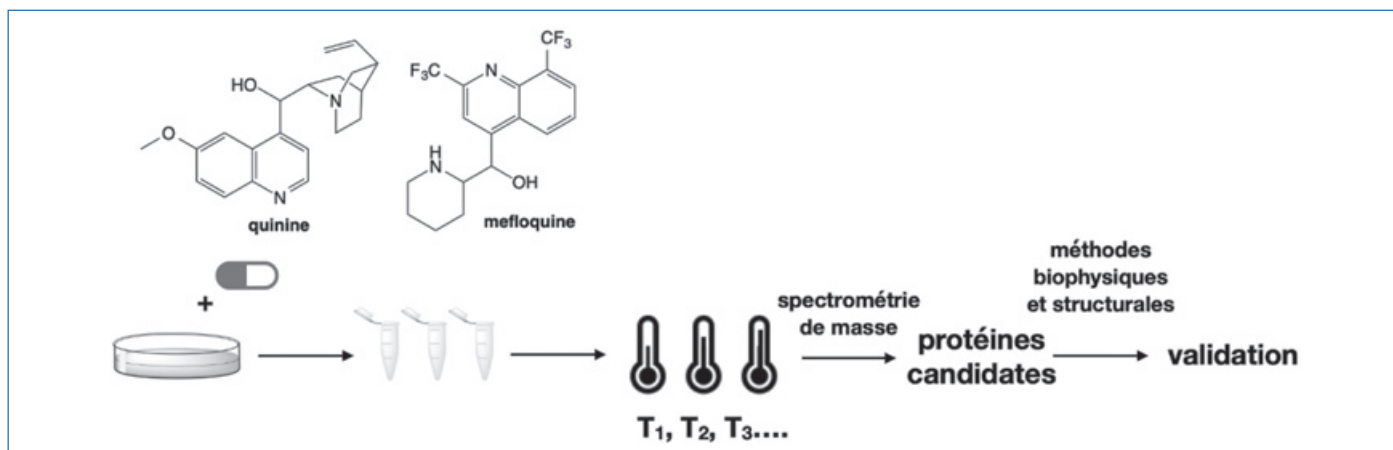


Figure 1 - Association de la technique de CETSA à la protéomique pour identifier les protéines cibles des antipaludiques quinine et méfloquine.

protéines virales et les protéines humaines par une approche protéomique. Cette étude montre que l'infection affecte les cascades de l'immunité innée, le transport nucléaire, mitochondrial et du réticulum endoplasmique, la machinerie de traduction et la régulation de l'expression de gènes. Par une analyse chémoinformatique de banques de données des activités biologiques de molécules chimiques, comme ChEMBL [7], 62 protéines susceptibles d'être ciblées par 69 composés ont pu être identifiées. Parmi ces composés, certains, comme les inhibiteurs de la machinerie de traduction et les inhibiteurs des récepteurs sigma 1 et 2, en particulier la cyclohexyl-piperazine PB28, ont permis d'inhiber l'infection.

Cas du paludisme.

Le paludisme cause encore plus de 229 millions de cas avec 409 000 décès chaque année [8]. Le nombre croissant d'échecs thérapeutiques dus à des parasites multi-résistants en Asie du Sud-Est et en Afrique requiert de nouveaux antipaludéens. Combattre la résistance reste donc un problème de santé majeur [9]. Une étape importante dans la compréhension et la lutte contre ces résistances est l'identification des cibles cellulaires de médicaments existants. Pour cela, des méthodologies et outils chémobiologiques dédiés ont été conçus (figure 1).

En couplant la technique de CETSA (« cellular thermal shift assay ») à la protéomique (figure 1), de nouvelles cibles ont été identifiées pour esquiver la résistance à la quinine et à la méfloquine, deux agents antipaludéens couramment utilisés pour traiter la malaria [10]. Des extraits protéiques de globules rouges infectés par *Plasmodium falciparum* – le parasite responsable du paludisme le plus léthal pour l'homme – traités avec les composés étudiés ont été incubés à des températures différentes et analysés par protéomique. Les profils protéomiques ont ensuite été comparés avec des échantillons non traités, et analysés en tenant compte du fait qu'en présence de l'inhibiteur, on s'attend à une température de dénaturation de la protéine cible différente. En couplant différentes analyses et cycles, la phosphorylase de purine (PfPNP) a été identifiée comme cible commune aux deux composés. Cette interaction a ensuite été confirmée par des techniques biophysiques classiques et la structure cristalline de deux composés présents dans le site actif de l'enzyme a été obtenue.

Cas des infections bactériennes

Avec les virus, les bactéries représentent une classe de pathogènes ayant causé de nombreuses épidémies historiques.

On peut citer la peste noire au Moyen Âge (*Yersinia pestis*) ou le choléra au XIX^e siècle (*Vibrio cholerae*). Bien que la généralisation des mesures d'hygiène et la découverte des antibiotiques aient permis de contrôler bon nombre de ces infections, la surconsommation d'antibiotiques a conduit au développement de bactéries multi-résistantes, conduisant à un problème de santé majeur. Ainsi la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) reste particulièrement meurtrière, causant près de 1,6 million de morts par an, avec des formes très résistantes aux médicaments. D'autres bactéries telles que *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* sont, elles, régulièrement impliquées dans les infections nosocomiales. Ainsi la recherche de nouvelles cibles est plus que jamais d'actualité. En complément des techniques de criblage sur cellules ou sur organismes modèles, la chémo-protéomique a été utilisée pour identifier les cibles cellulaires d'inhibiteurs d'enzymes (encadré). Dans ces approches, les sondes sont conçues à partir d'inhibiteurs puissants (sondes basées sur l'activité) qui sont modifiés de façon à former une liaison covalente avec leur cible dans les cellules, soit par une fonction chimique intrinsèque, soit via l'introduction d'un agent de pontage. Par exemple, les sondes fluorophosphonates (électrophiles) ont une réactivité contre la majorité des hydrolases à sérine (SH). Leur utilisation a connu des progrès très importants *in situ*, notamment grâce à l'apport de la chimie bioorthogonale (encadré). Dans une étude sur *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), des sondes de ce type ont été conçues et utilisées dans une approche ABPP (encadré) pour mesurer l'activité des SH de Mtb en répllication active et de Mtb non répllicatives, permettant d'identifier des SH qui restent actives en l'absence de répllication. Cette étude a permis de caractériser des changements majeurs dans l'activité des SH liées à une régulation post-traductionnelle importante, et de proposer de nouvelles cibles de persistance peu connues jusqu'alors [11]. Ceci constitue une avancée intéressante dans un contexte où le ciblage thérapeutique des populations non répllicatives responsables de la persistance et des mauvais résultats des traitements est une priorité pour le traitement de la tuberculose.

Lutter contre l'infection

Comme nous l'a montré Louis Pasteur, la lutte contre les infections passe par des mesures d'hygiène simples et quotidiennes, et par le développement de vaccins et de nouvelles stratégies thérapeutiques.

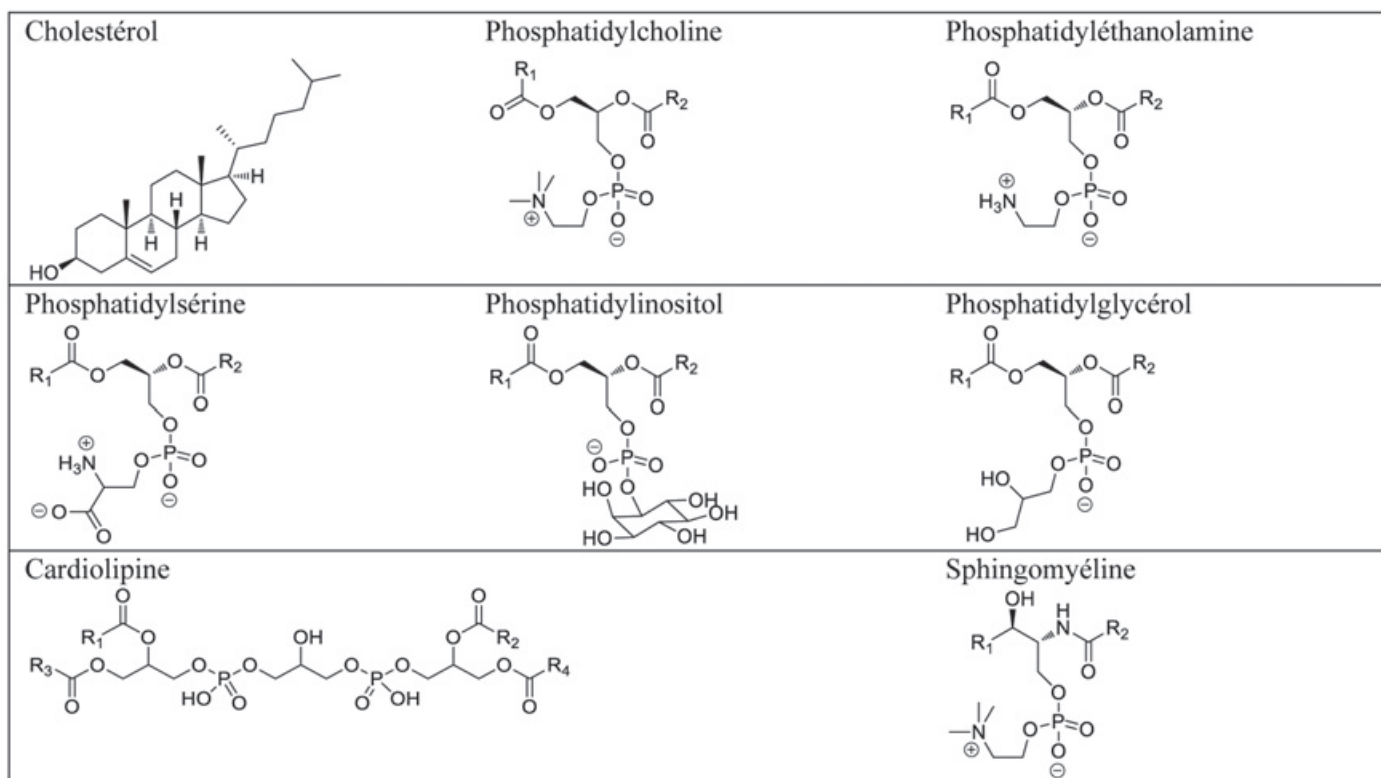


Figure 2 - Structures génériques des lipides et phospholipides des membranes d'enveloppes virales ou plasmiques bactériennes (R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent des chaînes grasses (in)saturées).

Agir sur les membranes

Le savon et les gels hydro-alcooliques jouent aujourd'hui un rôle essentiel dans la lutte contre les infections virales et bactériennes. Comprendre l'activité virucide et bactéricide de ces molécules de la vie courante nécessite de connaître la structure des virus et des bactéries. Certains virus sont composés d'une membrane lipidique et d'une enveloppe protéinique. Cette enveloppe permet aux virus enveloppés d'être libérés de leur cellule hôte sans lyse de cette dernière, à la différence des virus dits nus qui ne possèdent pas d'enveloppe. Il existe des virus à ADN enveloppés (ex : virus de l'herpès) et nus (ex : Papillomavirus), et à ARN enveloppés (ex : coronavirus, VIH) et nus (ex : Picoronavirus) [12]. Les bactéries quant à elles possèdent une membrane lipidique surmontée d'une paroi de peptidoglycane plus ou moins épaisse. Elles sont de type bacille (en forme de bâtonnet), coque (de forme ronde), et Gram(+) ou Gram(-) suivant la persistance ou non de la coloration de Gram, liée à l'existence ou non d'une membrane externe.

Agir directement sur les membranes de ces pathogènes est une méthode simple pour stopper l'infection. Les membranes des virus sont composées de phospholipides variés (figure 2), tels que la phosphatidylcholine, la phosphatidyléthanolamine, la sphingomyéline, la phosphatidylsérine et le phosphatidylinositol, composant par exemple la membrane du VIH [13]. Les membranes phospholipidiques des virus sont également largement constituées à partir de la membrane de la cellule hôte. Ceci permet aux virus de faire l'économie de la biosynthèse de phospholipides spécifiques, tout en évitant la reconnaissance immunitaire et en diminuant la réponse inflammatoire à l'infection. Chez les bactéries, la composition lipidique de l'enveloppe est encore différente. La membrane plasmique de *E. coli* est par exemple composée de phosphatidyléthanolamine et de phosphatidylglycérol [14].

Les molécules capables de solubiliser ou perturber ces membranes permettent donc d'inactiver les virus et les bactéries. Les solvants organiques polaires, tels que l'éthanol trouvé dans les solutions hydroalcooliques, sont ainsi des bactéricides et des virucides efficaces [15]. L'éthanol dénature de plus les protéines des agents pathogènes. De même, les tensioactifs trouvés dans les savons interagissent avec la bicouche lipidique des membranes virales et bactériennes et perturbent leur assemblage (figure 3) [16]. Lors du lavage des mains, cette bicouche se lyse, entraînant la destruction des virus et des bactéries. Ces exemples de la vie quotidienne démontrent comment la simple perturbation de l'assemblage ou la solubilisation des lipides de la bicouche membranaire des pathogènes permet leur inactivation efficace.

Les vaccins virus vivants à code génétique étendu

Les vaccins représentent un autre moyen efficace de lutter contre les infections virales. L'invention des vaccins représente l'un des plus grands accomplissements dans l'histoire de l'humanité. Le virus de la variole, autrefois dévastateur sur l'ensemble des continents, a été complètement éradiqué grâce à l'utilisation de la vaccine (variole de la vache) comme vaccin. Le développement de vaccins efficaces ont permis la prévention d'autres maladies virales infectieuses telles que la poliomyélite, la rougeole, les oreillons et la rubéole. Aujourd'hui, le principal défi est d'obtenir des vaccins sûrs et efficaces pour des nouveaux virus tels que le SARS-CoV-2, mais aussi le virus Ebola, les virus de la grippe H5N1 et H7N9, les virus de la Dengue et Zika, ainsi que pour les virus d'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite C (VHC). Le grand défi pour convertir des virus en vaccins vivants atténués est de les rendre aussi peu virulents que possible, tout en conservant leur infectiosité pour obtenir une réponse immunitaire optimale.

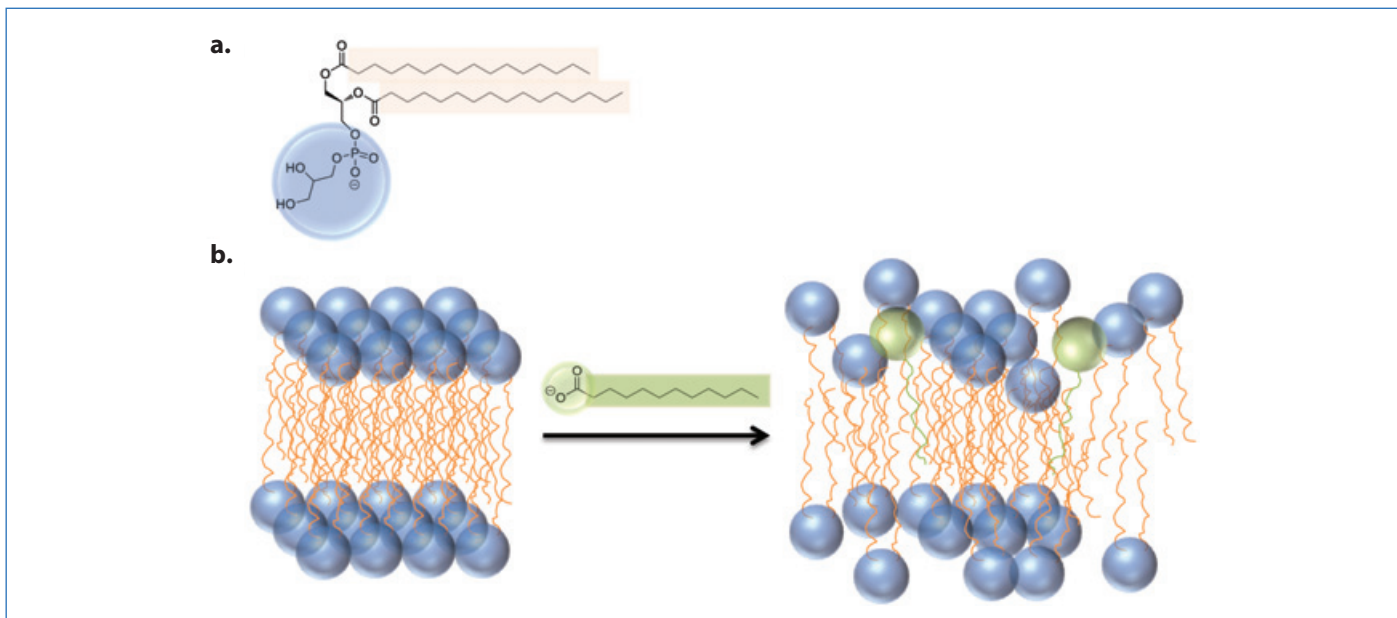


Figure 3 - Exemple schématique a) du caractère amphiphile de phospholipide, le phosphatidylglycérol; b) de l'autoassemblage du phosphatidylglycérol et perturbation par un savon dodécanoate.

Récemment, des vaccins à virus vivants incapables de se répliquer ont été développés en utilisant un code génétique étendu [17]. Le code génétique définit comment l'information portée par les ARN messagers est décodée pour synthétiser les protéines. Ce code est lu par une machine de traduction conservée par l'évolution et toutes les protéines sont synthétisées à partir d'un ensemble limité de 20 acides aminés canoniques. Chaque acide aminé est codé par un ou plusieurs codons, triplets de nucléotides au nombre de 61 ; trois codons additionnels (UAG, UAA et UGA), appelés codons stop, indiquent l'arrêt de la traduction. Certaines cellules procaryotes telles que les *Methanosarcina* ont un code génétique étendu : dans celles-ci, le codon stop UAG peut être reconnu comme un codon sens et encoder la pyrrolysine, un acide aminé non canonique. Ce code génétique étendu a été utilisé pour modifier le génome du virus de la grippe A. Pour ce faire, des codons sens ont été remplacés par des codons stop UAG dans des segments génomiques de l'ARN viral. L'insertion de codons stop dans le génome viral permet de produire les virus uniquement dans des cellules modifiées contenant la machinerie traductionnelle orthogonale de *Methanosarcina barkeri* et en présence de pyrrolysine, non présente dans les cellules humaines. Cette approche permet ainsi de convertir un virus infectieux en virus avirulent incapable de se répliquer dans des cellules humaines normales.

Cette approche chémobiologique est universelle et pourrait être appliquée à d'autres virus pour générer rapidement des vaccins plus immunogènes et efficaces que les vaccins vivants atténués classiques. Ces virus à code génétique étendu, ayant a priori moins de chances de revenir à des formes pathogènes capables de se répliquer, devraient de plus avoir un niveau de sécurité plus élevé.

Stratégies thérapeutiques innovantes

Des efforts considérables ont été entrepris ces derniers mois afin de développer des stratégies thérapeutiques efficaces contre le SARS-CoV-2 en plus des stratégies vaccinales. Dans le but de développer de nouvelles thérapeutiques antivirales, la chémobiologie joint ses forces à la chimie médicinale, la biologie structurale et la biologie cellulaire.

• Dans la lutte contre les infections virales

Les connaissances acquises sur les agents antiviraux contre le VIH, le virus de l'hépatite B (VHB), celui de l'hépatite C (VHC) et la grippe, ainsi que sur les infections causées par des coronavirus humains tels que le SARS et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) sont essentielles pour le développement de nouveaux outils chimiques et thérapeutiques contre la COVID-19 [18]. Plusieurs cibles thérapeutiques sont maintenant bien caractérisées telles que les protéines virales structurales (le spicule (S) par exemple), les protéines non structurales (protéases, polymérases, etc.), ou encore les protéines humaines et les récepteurs impliqués dans l'entrée du virus dans les cellules hôtes. Plusieurs traitements antiviraux permettent de bloquer la synthèse de l'ARN viral chez les virus à ARN, y compris les coronavirus humains.

Parallèlement des cibles moins conventionnelles sont explorées, comme le génome viral, notamment dans le contexte des virus à ARN. Dans le génome du virus de l'hépatite C (HCV) par exemple, les IRES (« internal ribosome entry site ») sont essentiels pour la survie du virus [19]. De nombreuses études chémobiologiques sur la structure et la fonction de ces portions du génome ont permis de comprendre leur fonctionnement et de concevoir des agents antiviraux interagissant avec ces IRES [20]. L'ARN FSS (« frameshift-stimulating ») du VIH-1 est un autre ARN régulateur d'une importance capitale dans la réplication du virus. L'identification de ligands capables d'inhiber ses fonctions a montré que le ciblage des FSS pouvait représenter une stratégie efficace pour le traitement du VIH et d'autres infections virales [21]. De manière similaire, des ligands de l'ARN du SARS-CoV-2 ont été identifiés par criblage virtuel, ouvrant ainsi la voie vers de nouvelles stratégies antivirales [22].

En plus de l'exploration de cibles originales, de nouvelles stratégies de chémobiologie sont proposées pour augmenter l'efficacité des molécules. Une avancée récente est la stratégie PROTAC (« proteolysis targeting chimeras ») : des chimères constituées d'un inhibiteur d'une protéine virale et d'un composé capable de recruter une protéase intracellulaire qui dégrade la protéine elle-même (*encadré*) [23]. Ce type d'approche permet non seulement de cibler la protéine mais

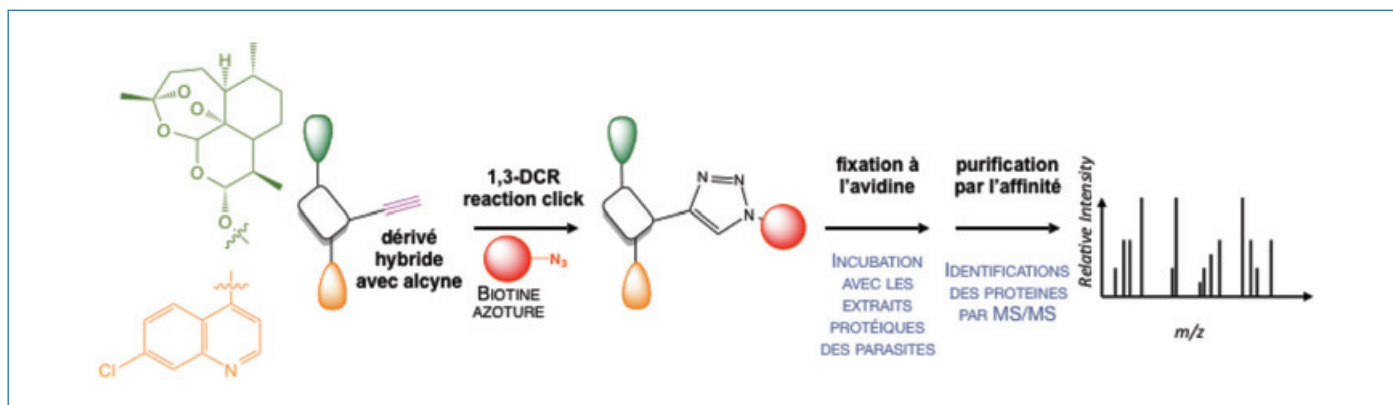


Figure 4 - Utilisation de la chémo-protéomique pour identifier les cibles protéiques dans *P. falciparum* des dérivés hybrides d'artémisinine-(iso)quinoline.

aussi d'induire une dégradation de la cible [24]. De la même manière que les PROTAC, l'équipe de M. Disney vient de synthétiser des RIBOTAC (« ribonucléase targeting chimera »), c'est-à-dire des chimères composées d'un ligand de l'ARN viral et d'une molécule capable de recruter une enzyme qui dégrade l'ARN ciblé [25].

Les mécanismes contrôlant l'entrée du virus dans la cellule hôte et sa reconnaissance par le système immunitaire sont aussi explorés. Une illustration est l'étude de l'hélicase d'ARN RIG-1 impliquée dans la détection des particules virales [26]. Les mucines, glycoprotéines qui modulent l'infection dans le cas des virus de la grippe A, sont un autre exemple de cibles intéressantes [27]. Ancrées sur les cellules hôtes, elles sont à la fois une barrière protectrice contre la liaison des virus, mais également un moyen de recruter des particules virales via les acides sialiques. Pour élucider le rôle moléculaire des mucines, des mimes polymériques de glycopolypeptides liés aux lipides des mucines ont été synthétisés et ajoutés à la bicouche lipidique de la membrane cellulaire. Ce glycocalyx modèle synthétique est ainsi parfaitement contrôlé du point de vue de sa longueur, de son niveau de glycosylation et de sa densité de surface, ce qui a permis d'étudier le rôle de ces différents paramètres dans l'infection.

• Bloquer l'infection virale avec des particules multivalentes

La pandémie que nous vivons aujourd'hui souligne la nécessité de développer de nouvelles technologies pour le traitement des infections virales [28]. Une approche prometteuse pour prévenir l'infection est la conception de particules multivalentes synthétiques ou semi-synthétiques qui interfèrent avec l'adhésion des virus. Récemment, des capsides de bactériophages ont été modifiées par chimie click, afin d'obtenir un arrangement spatialement défini de ligands de la protéine virale hémagglutinine du virus de la grippe A [29]. La géométrie prédéfinie de la capside des bactériophages organise les ligands dans un arrangement correspondant à la géométrie des sites de liaison de la protéine virale trimérique. Ces capsides peuvent ainsi se lier de manière optimale aux virus selon un mode multivalent défini. En recouvrant l'enveloppe du virus, elles empêchent sa liaison à la cellule hôte, inhibant ainsi l'infection virale.

• Dans la lutte contre les infections parasitaires

Le problème majeur dans le traitement du paludisme est le développement de la résistance aux médicaments. L'efficacité des traitements les plus récents à base d'artémisinine (ART) (prix Nobel de médecine 2015 à Youyou Tu) est déjà atténuée

par l'apparition de résistances en Asie du Sud-Est, qui sont en train de s'étendre sur le continent africain. De façon élégante, Çapci *et coll.* ont couplé deux classes d'antipaludéens (ART-quinoléines) en utilisant l'activation C-H et la réaction CuAAC pour obtenir des composés hybrides actifs à des concentrations nanomolaires sur les souches de parasites multi-résistants et *in vivo* [30]. Une approche de chémo-protéomique (encadré et figure 4) a permis d'identifier les protéines qui se fixent à ces inhibiteurs hybrides [31].

Les dérivés hybrides ART-quinoléine sont fonctionnalisés avec un groupement alcyne, et ensuite couplés à une biotine via une réaction CuAAC. Cette sonde hybride-biotine permet d'extraire les cibles protéiques dans des lysats cellulaires par chromatographie d'affinité grâce à l'interaction biotine-avidine. Les protéines ainsi « pêchées » sont ensuite identifiées par spectrométrie de masse. Les auteurs ont ainsi pu identifier les protéines cibles de leurs dérivés hybrides dans ces parasites. De façon intéressante, ces protéines résultent de l'ensemble des cibles de chacune des deux familles d'inhibiteurs composant les molécules hybrides.

Détecter et diagnostiquer l'infection

La pandémie de COVID-19 nous montre la nécessité de développer de nouvelles méthodologies de détection et de diagnostic pour guider les efforts de surveillance, de traitement et de confinement [32]. Des tests permettant de détecter rapidement et simplement les agents pathogènes à partir d'échantillons cliniques sont toujours recherchés. Différents outils moléculaires ont été récemment développés avec des résultats prometteurs permettant d'envisager de nouvelles méthodologies dans ce domaine.

L'aide de la technologie CRISPR-Cas

Ces dernières années, la technologie CRISPR-Cas, connue pour ses applications en édition du génome, a été utilisée pour le développement de tests de diagnostic moléculaire pour les maladies infectieuses. Dans la nature, le système CRISPR-Cas permet aux bactéries de combattre leurs pathogènes, les virus, en clivant des séquences d'acides nucléiques de ces derniers. Il a récemment été montré que les enzymes Cas13 et Cas12a étaient capables de cliver de manière indiscriminée respectivement de l'ARN simple brin (ARNsb) et de l'ADN simple brin (ADNsb) [33-35]. Cette activité collatérale, présente uniquement lors de la reconnaissance d'une séquence cible par un ARN guide dédié, permet de détecter de manière spécifique la présence d'ADN ou d'ARN viraux par

clivage d'une sonde ARNs_b ou ADNs_b générant un signal optique détectable par des techniques spectrophotométriques simples ou des bandelettes de papier. Les tests basés sur CRISPR-Cas peuvent ainsi être exécutés directement sur des échantillons cliniques primaires avec un équipement minimal. Cette technologie a récemment permis le développement d'un test simple de détection du SARS-CoV-2 en utilisant des ARN guides ciblant les gènes E et N du virus [36].

Détecter et diagnostiquer la présence de bactéries pathogènes

La détection de bactéries dans un échantillon, qu'il soit d'origine environnementale, animale ou humaine, repose encore essentiellement sur la méthode de culture historiquement développée par Pasteur et Koch, qui peut s'avérer limitante en termes de délai. La chimobiologie a permis des avancées basées sur l'exploitation du métabolisme bactérien et la présence de constituants uniques, notamment au niveau de leur enveloppe. Certaines biomolécules sont spécifiques des bactéries et n'existent pas dans le monde animal. On peut citer certains sucres de la paroi bactérienne ou des glycolipides comme le cord factor, identifié par Lederer, un glycolipide spécifique des mycobactéries dont la biosynthèse est la cible d'antituberculeux. Ainsi au cours de la dernière décennie, des sondes, analogues de précurseurs naturels du métabolisme (acides aminés, sucres, lipides, glycolipides...), ont été conçues pour emprunter la machinerie endogène de biosynthèse des bactéries. Dans une approche appelée marquage métabolique, elles sont utilisées pour incorporer des marqueurs de détection ou d'affinité dans les biomolécules (protéines, membranes...). Par exemple, le lipopolysaccharide, l'un des constituants de la membrane externe des bactéries à Gram(-), est composé de différents monosaccharides dont certains, tels que l'acide 3-deoxy-D-manno-octulosonique (Kdo), sont spécifiques de ces bactéries. Leur culture en présence d'un analogue de Kdo, porteur d'une fonction chimique azoture (Kdo-N₃), conduit à l'incorporation de ce leurre métabolique dans le LPS et à la décoration de la surface bactérienne par ces groupes azoture, qui peuvent ensuite être engagés dans une réaction de cycloaddition azoture-alcyne bioorthogonale (chimie click de type CuAAC ou SPAAC, *encadré*) avec un fluorophore ou une biotine qui sera ensuite révélée par une streptavidine fluorescente [37]. Ces travaux ont montré qu'il est possible de marquer spécifiquement des bactéries vivantes, ouvrant ainsi de nombreuses perspectives non seulement pour répondre à des questions biologiques précises, mais également proposer de nouveaux outils de diagnostic. Une approche similaire, basée sur un autre monosaccharide spécifique de la bactérie *Legionella pneumophila*, et précurseur de l'acide légionaminique, a permis de marquer sélectivement ce pathogène et de développer un test de détection rapide de sa présence dans un échantillon environnemental [38].

Un autre exemple concerne les mycobactéries et corynebactéries, telles que *M. tuberculosis*, *M. leprae* et *C. diphtheriae*, qui sont recouvertes d'une mycomembrane très dense et imperméable, constituée notamment de glycolipides très particuliers (cord factor), dérivés de tréhalose (disaccharide non réducteur du glycopyranose) et d'acides mycoliques (acides gras ramifiés à très longues chaînes carbonées). Différents outils ont été développés pour sonder la mycomembrane. Par exemple, une sonde dérivée de tréhalose porteuse d'un fluorophore solvatochromique, c'est-à-dire sensible aux

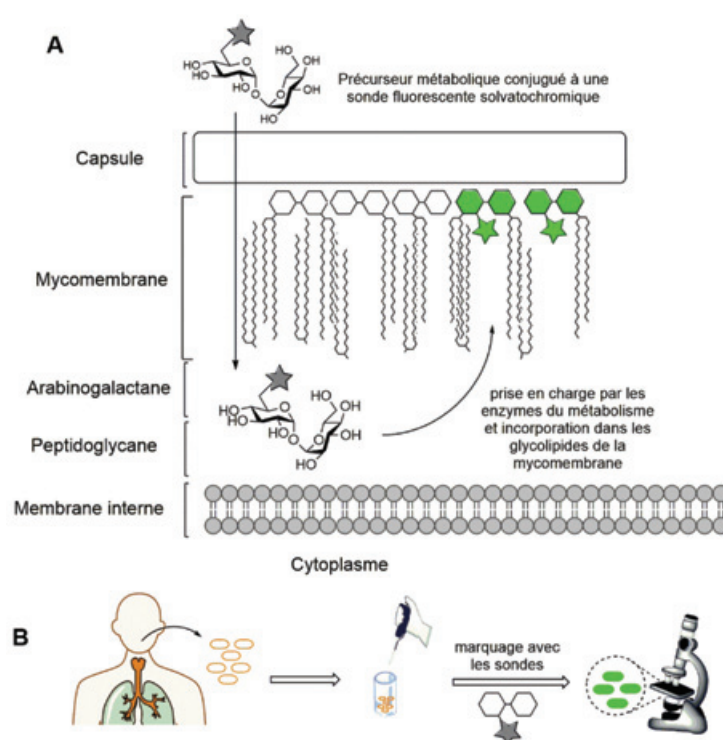


Figure 5 - Détection de *M. tuberculosis* dans des expectorats de patients à l'aide de précurseurs métaboliques de la mycomembrane conjugués à un fluorophore solvatochromique. A) Incorporation de la sonde dans la mycomembrane via les voies métaboliques. B) Illustration du protocole d'étiquetage des échantillons d'expectorats.

changements de polarité du milieu, a permis la détection rapide de *M. tuberculosis* dans les expectorations de patients après conversion métabolique de cette sonde en analogue de tréhalose-monomycolate, puis incorporation dans la mycomembrane dont le milieu hydrophobe exalte la fluorescence de la sonde [39] (figure 5).

La chimobiologie, porteuse d'espoir

Les recherches présentées ici sont encore bien souvent au stade de la preuve de concept et nécessiteront des étapes de développement avant d'atteindre une éventuelle application thérapeutique. Elles montrent cependant la richesse et la diversité des approches chimobiologiques. Aujourd'hui, grâce à son caractère intrinsèquement interdisciplinaire, la chimobiologie contribue au développement d'outils innovants et d'applications dans le domaine des maladies infectieuses en s'appuyant sur notre connaissance moléculaire des pathogènes. Elle permettra aussi d'enrichir les programmes de découverte de médicaments, ainsi que les méthodes de diagnostic et de prévention.

[1] P. Berche, Louis Pasteur, from crystals of life to vaccination, *Clin. Microbiol. Infect.*, **2012**, *18*, p. 1-6.

[2] J.A. Prescher, C.R. Bertozzi, Chemistry in living systems, *Nat. Chem. Biol.*, **2005**, *1*, p. 13-21.

[3] K.T. Barglow, B. Cravatt, Activity-based protein profiling for the functional annotation of enzymes, *Nat. Meth.*, **2007**, *4*, p. 822-827.

[4] L. Anders *et al.*, M.G. Guenther, J.J. Marineau, P.B. Rahl, J. Lovén *et al.*, *Nat. Biotechnol.* **2014**, *32*, p. 92-96.

[5] M. Pettersson, C.M. Crews, PROteolysis TArgeting Chimeras (PROTACs) past, present and future, *Drug Discovery Today: Technologies*, **2019**, *31*, p. 15-27.

[6] D.E. Gordon *et al.*, A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing, *Nature*, **2020**, *583*, p. 459-468.

[7] www.ebi.ac.uk/chembl

- [8] World Malaria Report 2020, Global Malaria Programme, WHO Global, World Health Organisation, **2020**, p. 19.
- [9] K. Carolino, E.A. Winzeler, The antimalarial resistome – Finding new drug targets and their modes of action, *Curr. Opin. Microbiol.* **2020**, *57*, p. 49-55.
- [10] J.M. Dziekan *et al.*, Identifying purine nucleoside phosphorylase as the target of quinine using cellular thermal shift assay, *Sci. Transl. Med.*, **2019**, *11*, eaau3174.
- [11] C. Ortega *et al.*, Systematic survey of serine hydrolase activity in mycobacterium tuberculosis defines changes associated with persistence, *Cell Chem. Biol.*, **2016**, *23*, p. 290-298.
- [12] J.-M. Hureau, J.-C. Nicolas, H. Agut, H. Peigue-Lafeuille, F. Barré-Sinoussi, *Virologie médicale*, Estem, Agence universitaire de la francophonie, **2003**.
- [13] N. Huarte *et al.*, Functional organization of the HIV lipid envelope, *Sci. Rep.*, **2016**, *6*, art. 34190.
- [14] J. Starka, J. Moravova, Phospholipids and cellular division of *Escherichia coli*, *Microbiology*, **1970**, *60*, p. 251-257.
- [15] C.W. Rundle *et al.*, Hand hygiene during COVID-19: Recommendations from the American Contact Dermatitis Society, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2020**, *83*, p. 1730-37.
- [16] H. Nishi, H. Komatsuzawa, T. Fujiwara, N. McCallum, M. Sugai, Reduced content of lysyl-phosphatidylglycerol in the cytoplasmic membrane affects susceptibility to Moenomycin, as well as Vancomycin, Gentamicin, and antimicrobial peptides, in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob. Agents Ch.*, **2004**, *48*, p. 4800-807.
- [17] L. Si *et al.*, Generation of influenza A viruses as live but replication-incompetent virus vaccines, *Science*, **2016**, *354*, p. 1170-1173.
- [18] G. Li, E. De Clercq, Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2020**, *19*, p. 149-150 ; C. Gil *et al.*, COVID-19: drug targets and potential treatments, *J. Med. Chem.*, **2020**, doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00606.
- [19] G.A. Otto, J.D. Puglisi, The pathway of HCV IRES-mediated translation initiation, *Cell*, **2004**, *119*, p. 369-380 ; T.V. Pestova *et al.*, Molecular mechanisms of translation initiation in eukaryotes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2001**, *98*, p. 7029-36.
- [20] B.P. Charrette, M.A. Boerneke, T. Hermann, Ligand optimization by improving shape complementarity at a hepatitis C virus RNA target, *ACS Chem. Biol.*, **2016**, *11*, p. 3263-67 ; J. Parsons *et al.*, Conformational inhibition of the hepatitis C virus internal ribosome entry site RNA, *Nat. Chem. Biol.*, **2009**, *5*, p. 823-825.
- [21] T.A. Hilimire *et al.*, HIV-1 frameshift RNA-targeted triazoles inhibit propagation of replication-competent and multi-drug-resistant HIV in human cells, *ACS Chem. Biol.*, **2017**, *12*, p. 1674-82.
- [22] S.J. Park, Y.G. Kim, H.J. Park, Identification of RNA pseudoknot-binding ligand that inhibits the -1 ribosomal frameshifting of SARS-coronavirus by structure-based virtual screening, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 10094-100.
- [23] G. Burslem, C.M. Crews, Proteolysis-targeting chimeras as therapeutics and tools for biological discovery, *Cell*, **2020**, *181*, p. 102-114.
- [24] M. de Wispelaere *et al.*, Small molecule degraders of the hepatitis C virus protease reduce susceptibility to resistance mutations, *Nat Commun.*, **2019**, *10*, art. 3468.
- [25] H.S. Haniff *et al.*, Targeting the SARS-CoV-2 RNA genome with small molecule binders and ribonuclease targeting chimera (RIBOTAC) degraders, *ACS Cent. Sci.*, **2020** doi.org/10.1021/acscentsci.0c00984.
- [26] C.F. Basler, A. García-Sastre, Sensing RNA virus infections, *Nat. Chem. Biol.*, **2007**, *3*, p. 20-21.
- [27] C.S. Delaveris, E.R. Webster, S.M. Banik, S.G. Boxer, C.R. Bertozzi, Membrane-tethered mucin-like polypeptides sterically inhibit binding and slow fusion kinetics of influenza A virus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2020**, *117*, p. 12643-650.
- [28] C. Liu *et al.*, Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases, *ACS Cent. Sci.*, **2020**, *6*, p. 315-331.
- [29] D. Lauster, S. Klenk, K. Ludwig *et al.*, Phage capsid nanoparticles with defined ligand arrangement block influenza virus entry, *Nat. Nanotechnol.*, **2020**, *15*, p. 373-379.
- [30] A. Çapıcı *et al.*, Artemisinin-(iso)quinoline hybrids by C-H activation and click chemistry: combating multidrug-resistant malaria, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, p. 13066-079.
- [31] D. Pechalrieu *et al.*, Bisubstrate-type chemical probes identify GRP94 as a potential target of cytosine-containing adenosine analogs, *ACS Chem. Biol.*, **2020**, *15*, p. 952-961.
- [32] L.J. Carter *et al.*, Assay techniques and test development for COVID-19 diagnosis, *ACS Cent. Sci.*, **2020**, *6*, p. 591-605.
- [33] J.S. Chen *et al.*, CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity, *Science*, **2018**, *360*, p. 436-439.
- [34] J.S. Gootenberg *et al.*, Multi-plexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6, *Science*, **2018**, *360*, p. 439-444.
- [35] C. Myhrvold *et al.*, Field-deployable viral diagnostics using CRISPR-Cas13, *Science*, **2018**, *360*, p. 444-448.
- [36] J.P. Broughton *et al.*, CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2, *Nat. Biotechnol.*, **2020**, *38*, p. 870-874.
- [37] A. Dumont, A. Malleron, M. Awwad, S. Dukan, B. Vauzeilles, Click-mediated labeling of bacterial membranes through metabolic modification of the lipopolysaccharide inner core, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2012**, *51*, p. 3143-3146.
- [38] J. Mas Pons, B. Vauzeilles *et al.*, Identification of living *Legionella pneumophila* using species-specific metabolic lipopolysaccharide labeling, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2014**, *53*, p. 1275-78.
- [39] M. Kamariza *et al.*, Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum with a solvatochromic trehalose probe, *Sci. Transl. Med.*, **2018**, doi.org/10.1126/scitranslmed.aam6310.

Arnaud GAUTIER^{1,2*}, professeur, **Maria DUCA**³, chargée de recherche, **Estelle LEONARD**⁴, enseignante-chercheur, **Dominique GUIANVARC'H**⁵, professeure, **Boris VAUZEILLES**⁶, directeur de recherche, et **Paola B. ARIMONDO**^{7*}, directrice de recherche.

¹Sorbonne Université, ENS, Université PSL, CNRS, Laboratoire des biomolécules (LBM), Paris.

²Institut Universitaire de France

³Université Côte d'Azur, CNRS, Institut de Chimie de Nice.

⁴Université de Technologie de Compiègne, ESCOM, TIMR (Transformations Intégrées des Ressources Renouvelables), Centre de recherche Royallieu.

⁵Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO), CNRS UMR 8182, Université Paris-Saclay, Orsay.

⁶Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN), Université Paris-Saclay, CNRS UPR 2301, Gif-sur-Yvette.

⁷Epigenetic Chemical Biology (EpiCBio), Département de Biologie Structurale et Chimie, Institut Pasteur, CNRS UMR 3523, Paris.

* arnaud.gautier@sorbonne-universite.fr ;

paola.arimondo@cnrs.fr



La chimie verte, catalyseur de l'innovation

Résumé Il y a une dizaine d'années, sous l'impulsion d'une réglementation de plus en plus stricte, Novartis a commencé à explorer le domaine de la catalyse micellaire et a eu la chance de découvrir certaines techniques qui ont rapidement permis l'application de cette technologie dans son portefeuille de développement. En parallèle, une puissante boîte à outils de chimie a été construite pour une meilleure compréhension de ces systèmes micellaires. L'effet de compartimentation qui doit être bien compris et maîtrisé pour tirer tous les avantages de la technologie est particulièrement important. Cet article illustre ce développement, plus spécifiquement pour les couplages croisés de type Suzuki-Miyaura, et met en évidence l'impact de cette technologie.

Mots-clés Durabilité, tensioactif, micelles, catalyse, nanoparticules.

Abstract Green chemistry: a catalyst for innovation

About a decade ago, prompted by regulatory pressure, Novartis entered the field of micellar catalysis and were fortunate to discover some enabling techniques that rapidly allowed for application and deep impact of the technology within his development portfolio. In parallel, a powerful toolbox of chemistry have been built for a better understanding of such systems. Of particular importance is the compartmentalization effect that needs to be well understood and mastered to get all the benefits of the technology. This article illustrates this development, more specifically for Suzuki-Miyaura cross-couplings, and highlights the impact of the technology.

Keywords Sustainability, surfactant, micelles, catalysis, nanoparticles.

Il ne se passe pas un jour sans que l'on entende des nouvelles alarmantes sur le changement climatique ou sur le rythme effréné auquel le monde se développe. Il est de notre responsabilité, et plus particulièrement aux scientifiques, de changer la culture, d'offrir des options ambitieuses pour inverser radicalement les pratiques non durables et d'encourager des changements fondamentaux. Vers la fin de l'année 2010, nous avons chez Novartis commencé à nous attaquer activement aux problèmes environnementaux. L'utilisation inappropriée de substances toxiques, et plus particulièrement de solvants aprotiques polaires très couramment utilisés et reportés comme reprotoxiques, est alors devenue une priorité. La législation REACH et son volet « substances extrêmement préoccupantes » nous ont incités à agir de manière stratégique [1]. Une douzaine de projets de différents niveaux d'ambition ont été lancés. Nous avons étudié le potentiel des milieux supercritiques [2], évalué divers solvants amphotères de manière impartiale (collaboration Fribourg), encouragé le développement d'alternatives plus désirables [3] et plus généralement, comme nous le montrons ici, le développement d'une méthodologie de chimie dans l'eau. Pour cette dernière approche, nous avons évidemment renforcé notre arsenal d'outils biocatalytiques, complété par une nouvelle boîte à outils de chimie à base de tensioactifs.

Tensioactifs et micelles

Les molécules de tensioactifs contiennent par définition une portion hydrophobe et une autre hydrophile, et sont qualifiées d'amphiphiles. Lorsqu'elles sont présentes dans l'eau dans une certaine plage de concentration, ces molécules s'assemblent de façon supramoléculaire en raison de l'effet hydrophobe [4], de telle sorte que seules les extrémités hydrophiles sont exposées au milieu aqueux. La limite inférieure de cette concentration est décrite comme la concentration critique de micelles (CMC) et les agrégats supramoléculaires

qui se forment sont appelés micelles. Ces arrangements supramoléculaires varient en forme qui peut être sphérique, ellipsoïdale ou tubulaire, voire irrégulière. Un système micellaire est hétérogène et interfacé. L'existence d'un gradient de polarité entre les deux portions d'une même molécule d'agent de surface et le principe du « like dissolves like » permet aux micelles de surmonter partiellement la faible solubilité aqueuse de nombreux substrats organiques, et de protéger des intermédiaires de réaction formés *in situ* qui se décomposeraient autrement facilement dans un environnement aqueux. En raison de la coalescence (décomposition et reformation constantes des micelles), l'échange dynamique de leurs contenus avec d'autres micelles se produit en permanence. S'il est solubilisé par les micelles, dans ou à l'interface, un substrat peut être engagé dans une réaction en présence de réactifs solubilisés de façon similaire et des autres composantes réactionnelles. Les micelles agissent alors comme des « nanoréacteurs ».

La vitamine E pégylée (TPGS-750-M) comme tensioactif de choix

Alors que la chimie de l'eau est documentée depuis des décennies, nous avons eu la chance d'évaluer dès 2010 les récents développements introduits par le professeur Lipshutz vers 2006-2008 [5]. Les sélectivités et les rendements spectaculaires résultant des conditions micellaires douces ont immédiatement suscité notre intérêt. Ces systèmes ont également été parfaitement conçus, avec une exposition quotidienne autorisée élevée et une biodégradabilité appropriée d'un surfactant TPGS-750-M dérivé de la vitamine E spécialement conçu suivant les principes de « green by design » [6], ce qui le rend remarquablement adapté aux applications pharmaceutiques. Une compréhension et une évaluation approfondies de la portée de la technologie avaient en effet démontré que l'approche pouvait avantageusement conduire à la substitution de solvants aprotiques polaires reprotoxiques

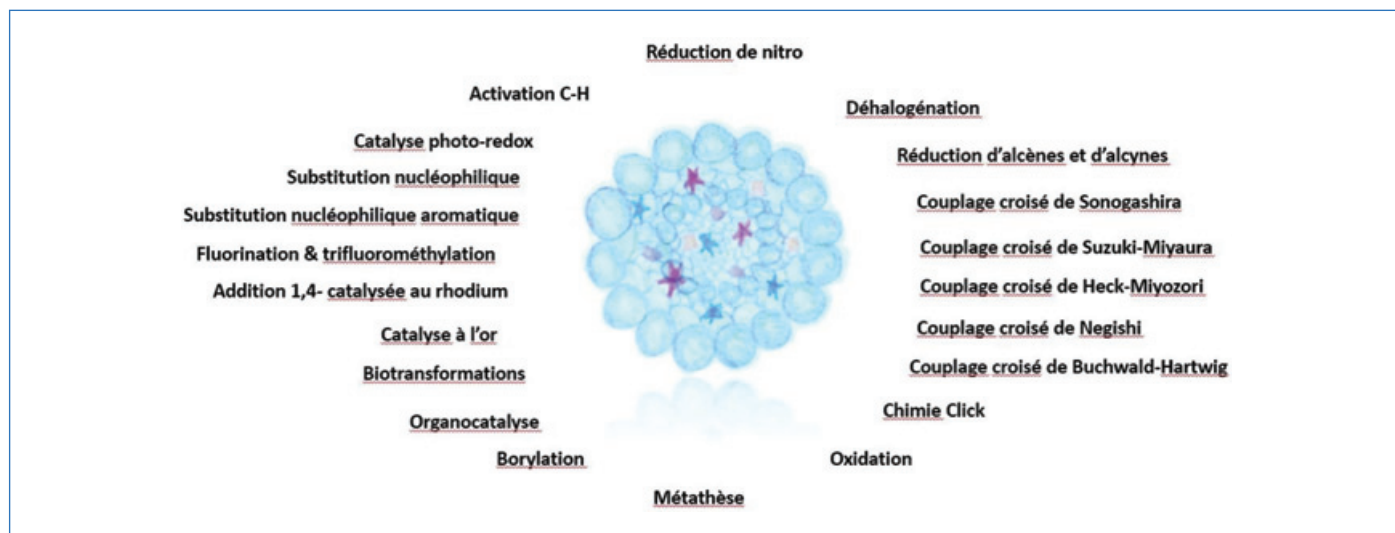


Figure 1 - Transformations récemment développées en milieu aqueux via le TPGS-750-M.

tels que le NMP, le DMF ou le DMAc, dans des transformations couramment utilisées telles que les substitutions aromatiques nucléophiles, la formation de liaisons amides ou divers types de couplages croisés (2010-2011, non publié), ce que nous avons par la suite évalué et rapporté de manière plus approfondie [7]. Non seulement un passage important à des solvants plus souhaitables pouvait être envisagé [8], mais aussi des économies importantes pouvaient être réalisées sur le plan de l'environnement, de la productivité et des coûts. Le domaine étant entièrement nouveau à l'échelle industrielle, nous avons un grand nombre d'activités de développement à mener à bout, telles que l'établissement d'une chaîne d'approvisionnement pour ces nouvelles entités chimiques, le développement de nouvelles méthodes analytiques pour des composés tels que les PEG sans activité UC, l'étude environnementale et la gestion des déchets... Nous avons donc décidé de concentrer notre attention sur le TPGS-750-M, car nous y avons vu un agent de surface très polyvalent. Cet agent tensioactif, conceptuellement désigné comme portant des propriétés durables et bénignes, lorsqu'il est utilisé au-dessus de sa concentration micellaire critique, dans nos cas à 2 % en poids dans l'eau, se réarrange de manière supramoléculaire en micelles sphériques sur la base du concept d'hydrophobicité, les amphiphiles se « protégeant » du milieu aqueux en formant des micelles de forme ronde, thermodynamiquement plus stables dans ce cas.

Au cours de notre évaluation préliminaire, nous avons eu la chance de découvrir la technique du co-solvant organique qui minimisait considérablement l'impact des effets physiques sur les réactions [9]. Ces transformations d'émulsion étaient en effet très délicates et difficilement transposables à grosse échelle. Avec la simple addition d'un co-solvant organique supplémentaire, généralement de 5 à 20 %, on pouvait réduire considérablement les difficultés liées au mélange et aux autres changements physiques des divers composants du système. Nous savions alors que le but n'était pas d'éliminer entièrement les solvants organiques, mais plutôt d'éliminer progressivement les solvants indésirables et de minimiser l'utilisation de solvants organiques mieux adaptés. Il faut également noter que, bien que dans l'eau, ces transformations nécessitent une inertisation classique attendue lors de l'usage de systèmes catalytiques sensibles. Nous avons montré à de nombreuses reprises par exemple que l'acétate d'éthyle, ou l'acétone

à moins de 20 % en volume dans l'eau, pouvait être utilisé à la place des solvants aprotiques polaires toxiques [10].

Malgré des données expérimentales concrètes et solides, il a fallu persuader de l'impact de cette technologie. Le premier point de repère est venu de l'assemblage du principe actif, où nous avons démontré l'assemblage complet de la cible dans de l'eau en vrac à l'échelle du kilogramme, en utilisant un SNAr, un couplage croisé de type Suzuki-Miyaura catalysé par du palladium(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$, $\text{dtbpf} = (1,1'\text{-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocène})$), une amidation et une déprotection [7b]. L'analyse comparative du point de vue de l'environnement, des coûts et de la productivité a montré une réduction de l'empreinte environnementale d'environ 30 %, une augmentation de la productivité d'environ 70 % et une amélioration des coûts de 30 %. En outre, nous avons pu démontrer sur un composé analogue que les conditions douces de l'approche micellaire pouvaient empêcher la nécessité d'un groupe protecteur THP sur le pyrazole, lors de l'utilisation du boronate MIDA [11].

Pouvions-nous aller plus loin avec cette stratégie rationalisée ? (figure 1). En collaborant avec les professeurs Bruce Lipshutz (UCSB) et Sachin Handa (Université de Louisville), plusieurs méthodologies synthétiques ont été rapportées, englobant l'utilisation de la technologie sur de multiples transformations critiques [12]. La compréhension fondamentale du processus dynamique associé à la formation des micelles ainsi que l'effet de compartimentation ont été dès le départ considérés comme essentiels pour résoudre les problèmes les plus importants

Étude de cas sur les couplages croisés de type Suzuki-Miyaura

Notre première expérience à l'échelle multi-kilogramme s'est appuyée sur des rapports très préliminaires concernant les couplages croisés de type Suzuki-Miyaura [13]. Cette technologie semblait en effet un choix évident car elle pouvait permettre de tels couplages croisés dans des conditions douces. Nous avons observé une protodé bromation rapide, qui impliquait l'utilisation d'un excès en ce fragment coûteux. En passant à la technologie des agents de surface, nous avons identifié le TPGS-750-M comme étant l'agent de surface optimal, avec l'acétone et la triéthylamine comme co-solvant

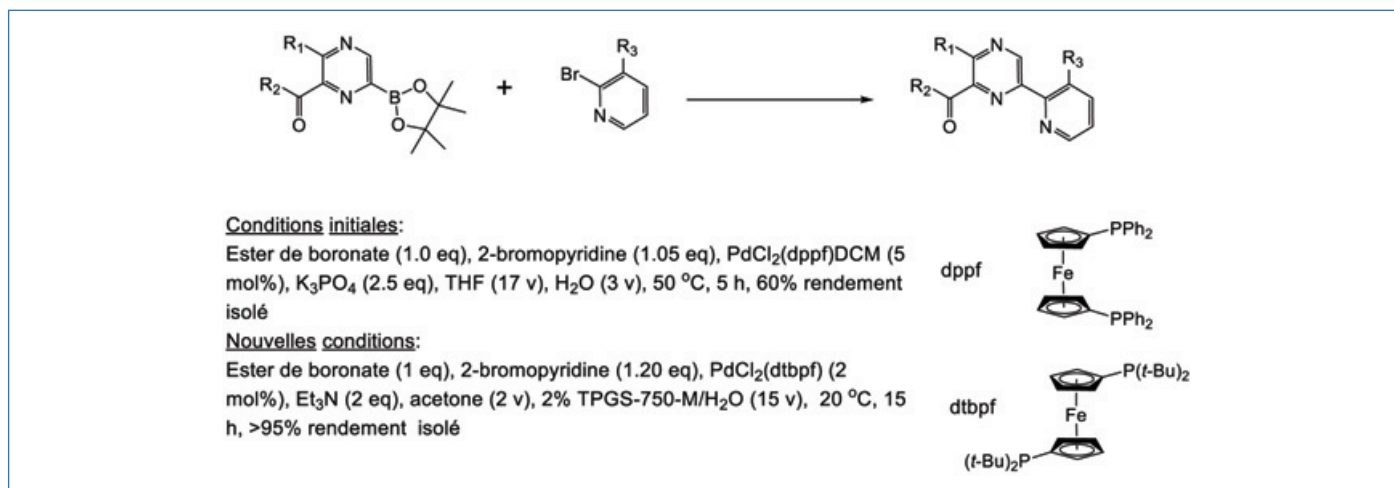


Figure 2- Performance des conditions organiques et micellaires sur un couplage croisé de Suzuki-Miyaura entre hétéroaryls.

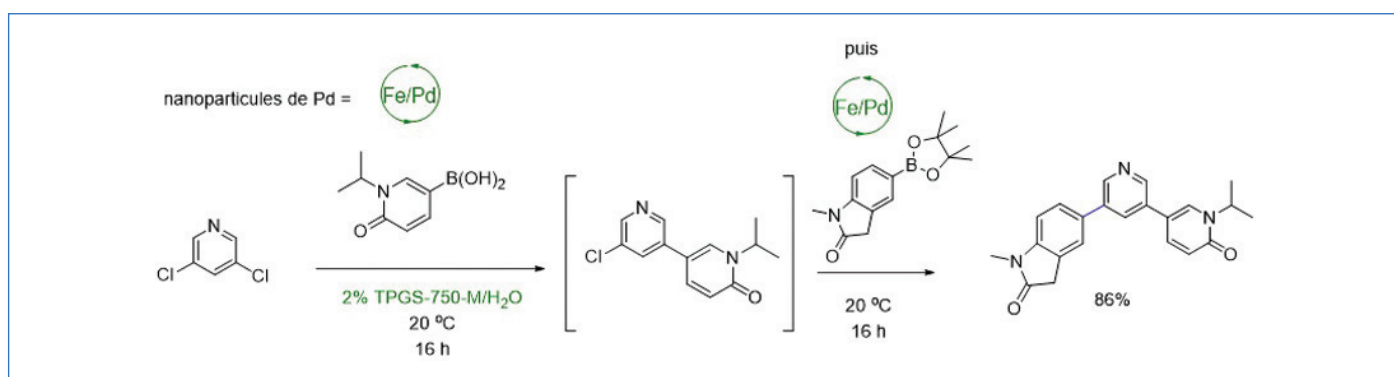


Figure 3 - Exemple de couplages croisés catalysés par des nanoparticules.

et base optimale. Optimisation et screening ont révélé que le ligand lipophile dtbpf (1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocène) était encore supérieur au ligand dppf (1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène) initialement signalé (figure 2). Dans ces conditions, nous avons pu permettre le couplage croisé à température ambiante avec un rendement presque quantitatif. Il est très intéressant de noter que nous avons utilisé moins de catalyseur et un simple lavage à la cystéine avant la cristallisation suffisait pour un résultat bien inférieur à 100 ppm dans le produit cristallin isolé [14].

Ce premier processus à grande échelle mené sur plusieurs dizaines de kilogrammes a également été une révélation : nous sommes toujours dans une large mesure incapables de prévoir et de concevoir de manière fiable l'effet de compartimentation des différents composants de la réaction. Alors que nous pensions au départ que la chimie devait se produire dans les micelles du noyau pour bénéficier de tous les avantages associés aux nanoréacteurs qu'elles constituent, ce projet a montré la nécessité non seulement de rechercher des ligands, ou une source de catalyseur à base de métal de transition, mais aussi de concevoir au mieux la nature des partenaires de couplage pour le milieu lui-même.

Sur la base de ces résultats, nous avons essayé de « reprendre le contrôle » et de dicter le compartiment où la chimie devait se produire : la région PEGylée et le noyau des micelles.

Pour la région PEGylée, nous avons envisagé un effet « nano-nano », une approche de catalyse hétérogène connue dans le contexte de la chimie des micelles [15]. Après avoir identifié les nanoparticules optimales pour le système, nous avons

identifié le chlorure de fer réduit comme étant un support approprié, par exemple du palladium et du SPhos pour catalyser le couplage croisé de type Suzuki-Miyaura. Il est très intéressant de noter que l'on a observé une activité remarquable des nanoparticules dopées au palladium et incluant le ligand SPhos dans ce cas, bien meilleure que celle de tous les autres métaux précieux, avec une conversion complète dans des conditions douces, avec aussi peu que 300 ppm de palladium pour le couplage croisé Suzuki-Miyaura. D'excellents rendements de produits de couplage et une large gamme de substrats ont été démontrés, ainsi qu'un recyclage facile du catalyseur et du milieu réactionnel en raison de la nature hétérogène de la chimie.

L'impact de la technologie peut être démontré sur le couplage croisé consécutif qui permet d'isoler très simplement 87 % du produit souhaité après un couplage croisé sélectif consécutif sur la dichloropyridine symétrique. Seule une pincée de 300 ppm de nanoparticules de fer dopées au palladium est nécessaire pour la première transformation, qui est complétée par une seconde pincée pour le second couplage (figure 3).

Le concept a été illustré par d'autres types de transformations, les couplages croisés Sonogashira [16], la réduction de la nitro [17], et s'est révélé extrêmement puissant lorsque les partenaires de la réaction ont une grande affinité pour la région PEGylée. Cependant, malgré la plupart des défis techniques résolus, nous nous efforçons encore aujourd'hui de mettre en œuvre la technologie à l'échelle, faute d'une chaîne d'approvisionnement adéquate en nanoparticules de fer et de leur caractérisation suffisante.

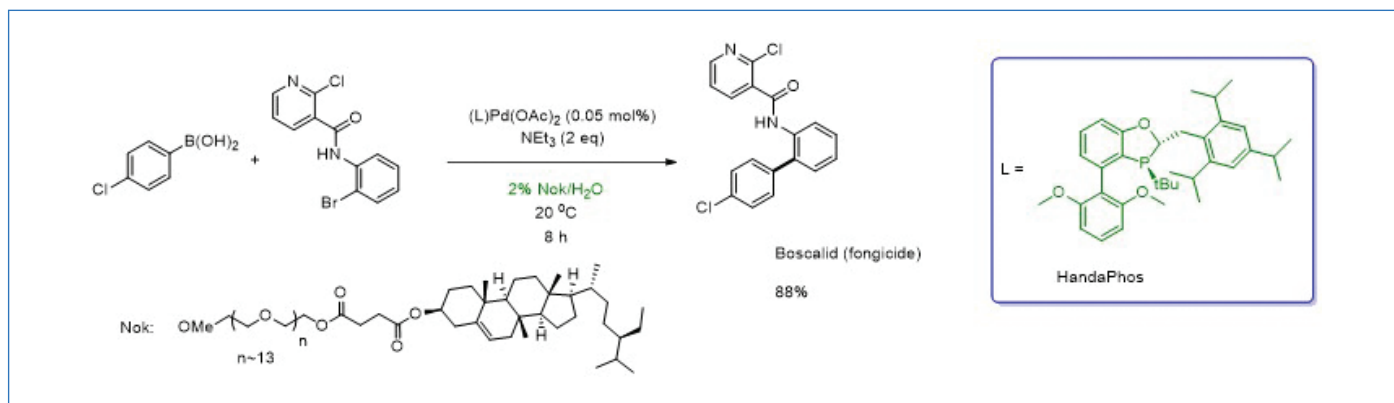


Figure 4 - Couplage croisé de Suzuki-Miyaura utilisant l'HandaPhos.

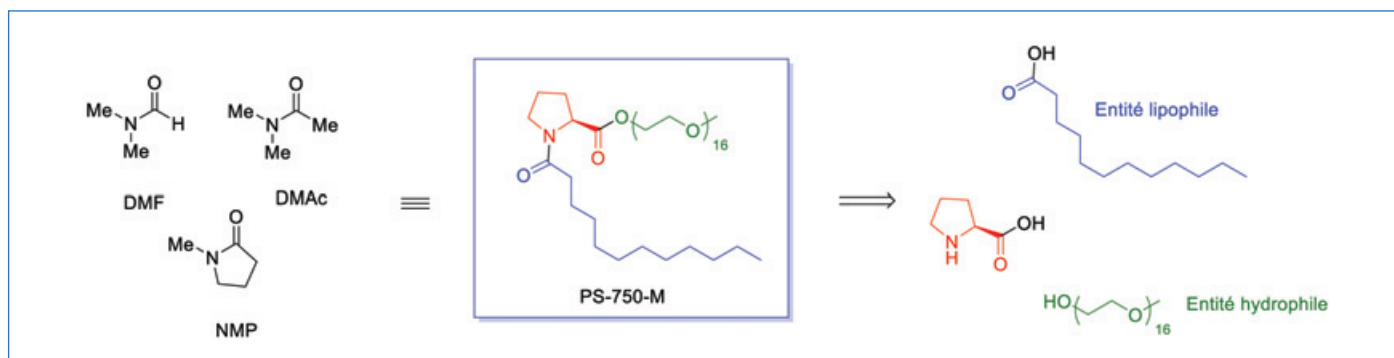


Figure 5 - Design et modélisation du surfactant PS-750-M.

Et si le système catalytique se situait au cœur des micelles [18] ? Grâce à un réglage fin de l'échafaudage de phosphine choisi et à l'introduction de trois groupes iso-propyle annexés à un substituant benzyle, il a été démontré par calcul que le ligand dit HandaPhos, dont la lipophilie est nettement supérieure à celle du BIDime par exemple, reste beaucoup plus longtemps dans le noyau des micelles, ce qui lui confère une bien meilleure activité catalytique. Ceci a été démontré une fois de plus sur divers squelettes et a entraîné systématiquement une conversion complète dans des conditions douces avec 500 à 1 000 ppm de palladium (*figure 4*), mais ce ligand complexe n'était pas pratique

Nous avons donc conçu une nouvelle classe de biphénylphosphines beaucoup plus simples, facilement disponibles et accordables en deux étapes à partir de composés disponibles dans le commerce. Avec le ligand principal EvanPhos, nous avons démontré qu'un couplage croisé tel que celui rencontré dans l'API Anacetrapib par exemple pouvait se faire de manière souple et fiable avec un rendement de 91 % avec seulement 0,05 % en moles de palladium [19]. De nombreux autres principes actifs ont été préparés en utilisant cette stratégie avec des charges typiques de 0,1 à 0,3 mol% pour des cibles standards avec une basicité relative.

En poussant le concept plus loin, nous avons envisagé l'approche de précatalyseur au palladium pour le canaliser dans la région appropriée du mélange réactionnel, à savoir le cœur des micelles. Un criblage exhaustif a révélé que le dérivé de mésylate de bis-isopropyle était le plus efficace [20]. Combiné avec le HandaPhos, il s'avère favoriser des couplages croisés Suzuki-Miyaura avec de très hauts rendements et de très faibles charges en catalyseur, typiquement moins de 0,03 mol%. Nous étudions et appliquons actuellement le concept avec le ligand EvanPhos, plus facilement accessible.

Parallèlement, nous avons étudié l'utilisation des tensioactifs dérivés de la vitamine E. Nous avons rapidement confirmé un effet réservoir spectaculaire qui pousserait plus loin l'inhibition du substrat et permettrait ainsi la biocatalyse à des facteurs de solubilité plus faibles. Un tel effet de réservoir n'était pas inattendu, mais son amplitude a été une très bonne surprise. En effet, lorsque la lipophilie était correctement contrôlée, nous avons constaté une amélioration substantielle, jusqu'à cinq fois plus importante lorsque nous utilisons un ester gras à la place d'un ester méthylique standard [21]. Bien que nous ayons beaucoup appris grâce à ces différents projets, nous pouvons offrir une justification décente quant à la manière et à l'emplacement de certains composants de la réaction, mais nous n'arrivons pas à assurer une catalyse véritablement micellaire. Nous avons donc voulu revoir le choix de l'agent de surface lui-même et avons envisagé que la proline soit une isostère appropriée de la fonctionnalité amide tertiaire présente dans les principaux solvants que nous essayions de remplacer. Sachin Handa a complété l'analyse en réalisant une série d'analogues et a révélé que le PS-750-M était un tensioactif de choix (*figure 5*) [22].

Avec ce nouveau tensioactif entre les mains, nous avons essayé de démontrer que le noyau de proline servirait effectivement de sous-unité fortement contraignante au sein de la construction, et à notre grande joie, nous avons pu montrer via cryo-TEM que les nanoparticules de palladium seraient exclusivement contenues dans le noyau de micelles. D'autres études de calcul ont confirmé les mesures microscopiques et ont servi de bonne base à nos études initiales.

L'étape suivante a consisté à optimiser davantage le système catalytique, en s'appuyant ici sur la propension des nanoparticules à se situer dans la région la plus polaire de ces systèmes micellaires. Il a été prouvé que nos nanoparticules de cuivre

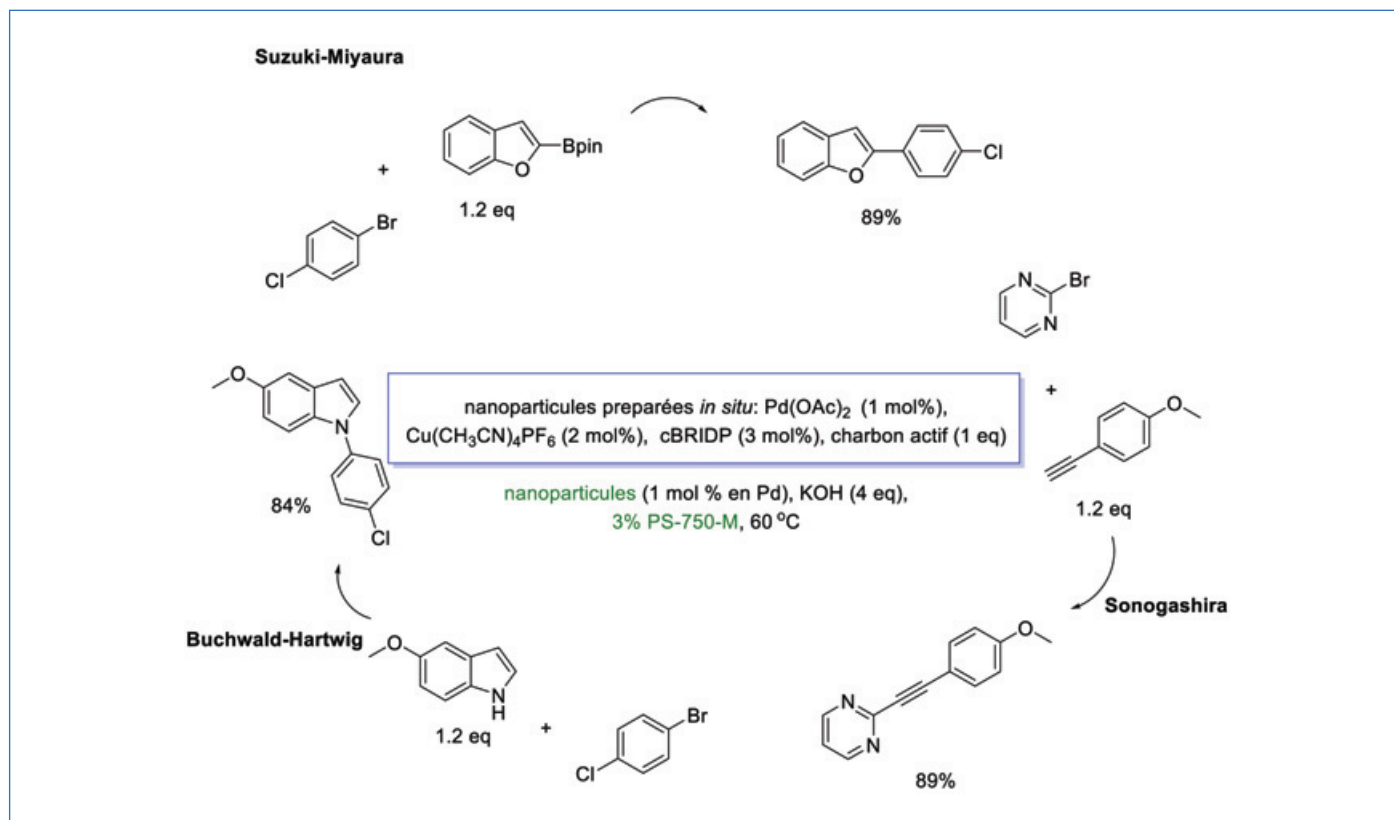


Figure 6 - Extension de l'utilisation des nanoparticules dans l'eau avec le surfactant PS-750-M.

et de palladium nouvellement formées, supportées par du charbon actif [23], présentaient un comportement approprié, se situant dans le gabarit de la proline et favorisant la chimie dans cette partie du compartiment du système. Une synergie remarquable entre les nanoparticules bimétalliques et le support de charbon a été démontrée par analyse XAS, chaque métal assurant la catalyse par liaison avec un ligand phosphine étant révélé par RMN ^{31}P [24]. Ces conditions ont donné lieu à un large éventail de substrats dans une série de transformations de couplages croisés hautement sélectifs et durables, comme Buchwald-Hartwig, Sonogashira ou Suzuki-Miyaura, α -arylation de nitriles (figure 6) [25].

Un véritable phénomène micellaire

Notre parcours nous a conduits de la simple substitution d'un solvant indésirable à adapter les systèmes, que ce soit les séquences synthétiques ou la nature des conditions expérimentales, pour finalement apprendre énormément sur la compartimentation. Nous ciblons maintenant des systèmes catalytiques hétérogènes encore plus actifs pour tirer davantage parti de la compréhension accrue de l'effet de compartimentation et commencer à pénétrer de nouveaux domaines technologiques [26]. Il est à noter, après une décennie d'utilisation à petite et moyenne échelles (de l'ordre des centaines de kilogrammes de produits), que bien qu'ayant lieu essentiellement dans l'eau, ce type de chimie apparaît singulièrement moins consommatrice en eau que des procédés classiques ayant lieu dans des solvants organiques. Nous avons par ailleurs étudié extensivement le traitement des eaux usées de façon durable [27]. L'exploitation d'un véritable phénomène micellaire permettra une chimie hautement sélective et efficace, avec un large éventail de transformations possibles, comme le fait la nature !

L'auteur remercie les nombreux scientifiques qui ont fait le succès de son voyage dans le domaine de la chimie des tensioactifs, plus particulièrement Pengfei Guo, Michael Parmentier, Jianguang Zhou, Bin Wu, Ning Ye ; les brillants étudiants de l'UCSB qui ont aidé à transférer la technologie Nick Isley – Christopher Gabriel, Daniel Lippincott, Margery Cortes – ; les gestionnaires influents – Heiko Potgeter, Xiangdong Feng, Thomas Heinz, Andreas Knell, Daniel Kaufmann, Martin Spormann, Reto Fischer, Larry Hamman – et ses collaborateurs : Maarten Nachtegaal (Institut Paul Scherrer), les professeurs Bruce Lipshutz (Université de Californie, Santa Barbara), Sachin Handa (Université de Louisville), Martin Andersson (Université technique danoise) et les précieux nouveaux venus et supporters : les professeurs Christof Sparr (Université de Bâle), Dieter Seebach et Peter Walde (EPF, Zurich) pour leur soutien continu ainsi qu'Alice Gallou pour le graphisme.

- [1] L. Bergkamp, N. Herbatschek, Regulating chemical substances under REACH: the choice between authorization and restriction and the case of dipolar aprotic solvents, *Rev. Euro. Comp. Int. Env. Law*, **2014**, *23*, p. 221.
- [2] B. Barwinski, P. Migowski, F. Gallou, G. Francio, W. Leitner, Continuous-flow hydrogenation of 4-phenylpyridine to 4-phenylpiperidine with integrated product isolation using a CO_2 switchable system, *J. Flow Chem.*, **2017**, *7*, p. 41 ; C.G. Piscopo, F. Gallou, W. Leitner, G. Francio, Diastereoselective synthesis of an industrially relevant 4-aminopentanoic acid by asymmetric catalytic hydrogenation in a biphasic system using aqueous sodium hydroxide as substrate phase, *Synthesis*, **2017**, *49*, p. 353.
- [3] J. Lopez, S. Pletscher, A. Aemissegger, C. Bucher, F. Gallou, N-butylpyrrolidinone as alternative solvent for solid-phase peptide synthesis, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2018**, *22*, p. 494 ; F. Gallou, M. Seeger-Weibel, D. Lupp, A streamlined synthesis of androstadiene C-17 ester derivatives, *Chimia*, **2011**, *65*, p. 877.
- [4] R. Breslow, Hydrophobic effects on simple organic reactions in water, *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, p. 159.
- [5] B.H. Lipshutz, S. Ghorai, Transition metal catalyzed cross-couplings going green: in water at room temperature, *Aldrichimica Acta*, **2008**, *41*, p. 59.
- [6] B.H. Lipshutz, S. Ghorai, A.R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, TPGS-750-M: a second-generation amphiphile for metal-catalyzed cross-couplings in water at room temperature, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, p. 4379.
- [7] a) C.M. Gabriel, M. Keener, F. Gallou, B.H. Lipshutz, Amide and peptide bond formation in water at room temperature, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, p. 3968 ; b) F. Gallou, N.A. Isley, A. Ganic,

U. Onken, A. Parmentier, Surfactant technology applied toward an active pharmaceutical ingredient: more than a simple green chemistry advance, *Green Chem.*, **2016**, *18*, p. 14 ;
 c) F. Gallou, P. Guo, M. Parmentier, J. Zhou, A general and practical alternative to polar aprotic solvents exemplified on an amide bond formation, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2016**, *20*, p. 1388 ;
 d) B.H. Lipshutz, F. Gallou, S. Handa, Evolution of solvents in organic chemistry, *ACS Sust. Chem. Eng.*, **2016**, *4*, p. 5838.
 [8] B.H. Lipshutz, When does organic chemistry follow Nature's lead and "make the switch"?, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, p. 2806.
 [9] F. Gallou, P. Guo, M. Parmentier, J. Zhou, A general and practical alternative to polar aprotic solvents exemplified on an amide bond formation, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2016**, *20*, p. 1388 ; F. Gallou, M. Parmentier, J. Zhou, P. Guo, Use of reaction medium containing water-surfactant mixture in cross-coupling and other reactions, WO2017168303.
 [10] M.P. Andersson, F. Gallou, P. Klumphu, B.S. Takale, B.H. Lipshutz, Structure of nanoparticles derived from designer surfactant TPGS-750-M in water, as used in organic synthesis, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, p. 6778.
 [11] M. Parmentier, C.M. Gabriel, P. Guo, N.A. Isley, J. Zhou, F. Gallou, Switching from organic solvents to water at an industrial scale, *Current Op. Green Sust. Chem.*, **2017**, *7*, p. 13.
 [12] B.H. Lipshutz, F. Gallou, S. Handa, Evolution of solvent in organic chemistry, *ACS Sust. Chem.*, **2016**, *4*, p. 5838.
 [13] P. Guo, H. Zhang, J. Zhou, F. Gallou, M. Parmentier, H. Wang, Micelle-enabled Suzuki-Miyaura cross-coupling of heteroaryl boronate esters, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, p. 7523.
 [14] K. Königsberger, G.-P. Chen, R.R., Wu, M.J. Girgis, K. Prasad, O. Repič, T.J. Blacklock, A practical synthesis of 6-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-ethylquinazoline and the art of removing palladium from the products of Pd-catalyzed reactions, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2003**, *7*, p. 733.
 [15] S. Handa, Y. Wang, F. Gallou, B.H. Lipshutz, Sustainable Fe/ppm Pd nanoparticle catalysis of Suzuki-Miyaura cross-couplings in water, *Science*, **2015**, *349*, p. 1087.
 [16] S. Handa, B. Jin, P.P. Bora, Y. Wang, X. Zhang, F. Gallou, J. Reilly, B.H. Lipshutz, Sonogashira couplings catalyzed by Fe nanoparticles containing ppm levels of reusable Pd, under mild aqueous micellar conditions, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 2423.
 [17] J. Feng, S. Handa, F. Gallou, B.H. Lipshutz, Safe and selective nitro group reductions catalyzed by sustainable and recyclable Fe/ppm Pd nanoparticles in water at room temperature, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, p. 8979 ; b) C.M. Gabriel, M. Parmentier, C. Riegert, M. Lanz, S. Handa, B.H. Lipshutz, F. Gallou, Sustainable and scalable Fe/ppm Pd nanoparticle nitro group reductions in water at room temperature, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2017**, *21*, p. 247 ;
 H. Pang, F. Gallou, H. Sohn, J. Camacho-Bunquin, M. Delferro, B.H. Lipshutz, Synergistic effects in Fe nanoparticles doped with ppm levels of (Pd + Ni). A new catalyst for sustainable nitro group reductions, *Green Chem.*, **2018**, *20*, p. 130.
 [18] S. Handa, M.P. Andersson, F. Gallou, J. Reilly, B.H. Lipshutz, HandaPhos: a general ligand enabling sustainable ppm levels of palladium-catalyzed cross-couplings in water at room temperature, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, p. 4914.
 [19] E.B. Landstrom, S. Handa, D.H. Aue, F. Gallou, B.H. Lipshutz, EvanPhos. A new ligand for ppm Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling in either organic solvent or water, *Green Chem.*, **2018**, *20*, p. 3436.
 [20] J. Bo, J. Reilly, F. Gallou, B.H. Lipshutz, ppm Pd-catalyzed, Cu-free Sonogashira couplings in water using commercially available catalyst precursors, *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, p. 3481.
 [21] M. Cortes-Clerget, N. Akporji, J. Zhou, F. Gao, P. Guo, M. Parmentier, F. Gallou, J.-Y. Berthon, B.H. Lipshutz, Bridging the gap between transition metal- and bio-catalysis via aqueous micellar catalysis, *Nat. Comm.*, **2019**, *10*, p. 2169.

[22] J. Brals, J.D. Smith, F. Ibrahim, F. Gallou, S. Handa, Micelle-enabled palladium catalysis for convenient sp²-sp³ coupling of nitroalkanes with aryl bromides in water under mild conditions, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, p. 7245.
 [23] S. Handa, F. Ibrahim, T. Ansari, F. Gallou, π-allylpalladium species in micelles of FI-750-M for sustainable and general Suzuki-Miyaura couplings of unactivated quinoline systems in water, *ChemCatChem*, **2019**, *9*, p. 4229 .
 [24] T. Ansari, A. Taussat, A. Clark, M. Nachtegaal, S. Plummer, F. Gallou, S. Handa, Insights on bimetallic micellar nanocatalysis for Buchwald-Hartwig aminations, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 10389.
 [25] M. Bihani, P.P. Bora, M. Nachtegaal, F. Gallou, S. Handa, Microballs containing Ni(0)/Pd(0) nanoparticles for highly selective micellar catalysis in water, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 7520 , M. Bihani, P.P. Bora, M. Nachtegaal, J.B. Jasinski, S. Plummer, F. Gallou, S. Handa, Microballs containing Ni(0)/Pd(0) nanoparticles for highly selective micellar catalysis in water, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 7520 ; T.N. Ansari, A. Taussat, A.H. Clark, M. Nachtegaal, S. Plummer, F. Gallou, S. Handa, Insights on bimetallic micellar nanocatalysis for Buchwald-Hartwig aminations, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 10389 ; U.T. Duong, A.B. Gade, S. Plummer, F. Gallou, S. Handa, Reactivity of carbenes in aqueous nanomicelles containing palladium nanoparticles, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 10963.
 [26] A.B. Wood, K.Y. Nandiwale, Y. Mo, V. Schultz, A. Pomberger, K.F. Jensen, B. Jin, F. Gallou, B.H. Lipshutz, Continuous flow Suzuki-Miyaura couplings under aqueous micellar conditions in a CSTR cascade catalyzed by Fe/ppm Pd nanoparticles, *Green Chem.*, **2020**, *22*, p. 3441 ; D.J. Lippincott, E. Landstrom, M. Cortes-Clerget, B.H. Lipshutz, K. Buescher, F. Gallou *et al.*, Surfactant technology: with new rules, designing new sequences is required!, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2020**, *24*, p. 841 T.N. Ansari, F. Gallou, S. Handa, Cross-couplings in water – A better way to assemble new bonds, in *Organometallic Chemistry in Industry: A Practical Approach*, T.J. Colacot, C.C.C. Johansson Seechurn (eds), Wiley-VCH, **2020** ; D. Kaldre, F. Gallou, C. Sparr, M. Parmentier, Interface-rich aqueous systems for sustainable chemical synthesis, *Chimia*, **2019**, *73*, p. 714 ; C.E. Brocklehurst, F. Gallou, J.C.D. Hartwig, M. Palmieri, D. Ruffe, Microtiter plate (MTP) reaction screening and optimization of surfactant chemistry: examples of Suzuki Miyaura and Buchwald-Hartwig cross-couplings in water, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2018**, *22*, p. 1453.
 [27] C. Krell, R. Schreiber, L. Hueber, L. Sciascera, X. Xiaoming Zheng, F. Gallou *et al.*, Strategies to tackle the waste water from a-tocopherol-derived surfactant chemistry, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2021**, *25*, p. 900.

Fabrice GALLOU*,
 Directeur scientifique, Chemical and Analytical Development, Novartis Pharma AG, Basel (Suisse).
Il a reçu en 2019 le prix Yves Chauvin (anciennement prix Industriel) de la division Chimie organique de la SCF.



* fabrice.gallou@novartis.com

RETROUVEZ
 la SCF sur YouTube

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

▶ **Abonnez-vous !**

Les extrémozymes en électrocatalyse

Résumé Les environnements extrêmes sont peuplés de bactéries adaptées pour supporter des conditions a priori néfastes pour tout organisme vivant. Les métalloenzymes, qui catalysent au sein de ces microorganismes de nombreuses réactions chimiques nécessaires à leur métabolisme, présentent elles aussi des propriétés remarquables. Elles apparaissent ainsi comme des catalyseurs de choix pour développer des biotechnologies durables. Résistance en présence de sels, aux hautes températures, à la présence de métaux, activité à bas pH et en conditions de faible concentration en substrat..., tels sont les facteurs dont l'impact sur l'électrocatalyse de la réduction de l'oxygène et de l'oxydation de l'hydrogène a été étudié. Grâce à la connaissance des bases moléculaires qui assurent un transfert d'électrons optimal aux électrodes, l'intérêt de l'utilisation de ces extrémozymes au sein d'une pile à combustible enzymatique haute température est démontré dans cet article.

Mots-clés **Électrochimie, métalloenzymes, électrocatalyse, extrémophilie, homéostasie du cuivre.**

Abstract **Extremozymes in electrocatalysis**

Extreme environments host bacteria adapted to withstand conditions that are a priori harmful to any living organism. The metalloenzymes, which catalyze within these microorganisms numerous chemical reactions necessary for their metabolism, exhibit themselves outstanding properties. They thus appear as attractive catalysts for developing sustainable biotechnologies. Resistance to high salt concentrations, high temperatures, presence of metals, activity in conditions of low pH and substrate concentration..., these are the factors whose impact on the electrocatalysis of the reduction of oxygen and the oxidation of hydrogen have been studied. Thanks to the knowledge of the molecular basis which ensure an optimal electron transfer to electrodes, the interest of the use of these extremozymes in a high temperature enzymatic fuel cell is demonstrated in this article.

Keywords **Electrochemistry, metalloenzymes, electrocatalysis, extremophily, copper homeostasis.**

La catalyse des réactions chimiques impliquées dans de nombreux procédés industriels (synthèse de produits finis, surveillance environnementale, diagnostic médical ou encore production d'énergie) est un processus clé vers la durabilité en accélérant les cinétiques ou en augmentant la sélectivité. Cependant, les catalyseurs chimiques sont souvent produits et utilisés de manière non écologique, nécessitant pour leur synthèse des solvants organiques ou des températures élevées, ou étant à base de métaux nobles.

Si l'on change d'échelle, il est frappant de réaliser comment les microorganismes ont cette capacité de catalyser de nombreuses réactions chimiques dans des conditions douces et durables. Parmi les microorganismes, les bactéries présentent des métabolismes divers et adaptatifs. Au sein de cette machinerie métabolique, ce sont les enzymes qui opèrent en tant que catalyseurs. Leur étonnante diversité fonctionnelle provient directement de la chimie et de la polarité des acides aminés qui se replient dans une diversité de structures tridimensionnelles. Une classe d'enzymes contient des centres redox nécessaires à leur activité. Ces oxydoréductases transforment leur substrat en échangeant des électrons avec leurs partenaires physiologiques dans la chaîne métabolique. Les composants redox peuvent être des cofacteurs inorganiques tels que la flavine adénine dinucléotide pour l'oxydation des sucres. Il peut s'agir de centres métalliques : cuivre pour la réduction de l'oxygène, fer et nickel pour la production ou l'oxydation de l'hydrogène ou encore la réduction du CO_2 , manganèse pour l'oxydation de l'eau lors de la photosynthèse, etc. De telles enzymes ont été envisagées, tout au moins à l'échelle du laboratoire, comme biocatalyseurs dans des biocapteurs électrochimiques, des réacteurs de bioélectrosynthèse ou des piles à combustible enzymatiques [1-2].

Une des principales limitations à l'utilisation des biomolécules enzymatiques est leur trop faible stabilité dans des conditions non physiologiques souvent requises en biotechnologie. Il existe cependant des bactéries dites extrémophiles, qui ont évolué pour survivre en conditions extrêmes dans des niches écologiques : événements hydrothermaux des grands fonds, sources chaudes, zones volcaniques ou drainage minier... L'identification et l'étude d'enzymes extraites de ces bactéries extrémophiles, les extrémozymes, qui possèdent des propriétés remarquables – résistance aux pH extrêmes, à la salinité, aux solvants organiques, à la température... – doit permettre d'étendre le champ d'application de la bioélectrocatalyse.

Ces concepts sont illustrés ici par la mise en évidence de propriétés « exotiques » d'enzymes redox extraites de diverses bactéries hyperthermophiles, thermophiles et acidophiles pour la catalyse de transformation de deux molécules gazeuses (réduction de O_2 , oxydation de H_2) et d'un cation métallique (oxydation de Cu^+).

Une même famille, mais tous différents

Les recherches menées depuis une décennie sur les enzymes redox à diverses interfaces électrochimiques ont permis des améliorations conséquentes des efficacités enzymatiques. Les courants de biocatalyse sont ainsi passés de quelques $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ à plusieurs dizaines de mA/cm^2 . Ces concepts ne sont pas encore généralisables à toutes les enzymes, puisqu'une majorité d'entre elles ne fonctionnent que via un médiateur redox, ou ne sont tout simplement pas adressables électrochimiquement. Même dans les cas où les paramètres favorables au transfert d'électrons ont été définis, une faible proportion des enzymes immobilisées participe effectivement à la catalyse [3]. Avant d'envisager toute utilisation d'enzymes

redox variées, il faut donc rationaliser les bioélectrodes. Un des moyens pour y parvenir est d'étudier les bases moléculaires de l'immobilisation fonctionnelle de plusieurs enzymes appartenant à la même famille mais de conformations différentes.

Les laccases (LAC) et les bilirubines oxydases (BOD) les plus communément étudiées sont celles extraites de champignons comme la LAC de *Trametes versicolor* ou la BOD de *Myrothecium verrucaria*. Il est décrit dans la littérature que certains nanomatériaux déposés en film mince sur des électrodes permettent l'immobilisation fonctionnelle de ces enzymes [4]. Pour ce qui concerne la BOD de *M. verrucaria*, des nanotubes de carbone (NTC) portant des fonctions carboxyliques de surface favorisent la catalyse de réduction de O_2 . Le groupe de Nicolas Mano (CRPP, Bordeaux) avait identifié dans la bactérie *Bacillus pumilus* une BOD thermostable [5]. Cependant, l'immobilisation de cette BOD bactérienne sur le même type de matériau que la BOD de *M. verrucaria* ne permettait pas d'obtenir de catalyse. **D'où un concept majeur à retenir : deux enzymes ayant la même fonction mais issues d'organismes différents peuvent se comporter totalement différemment pour l'électrocatalyse !** (voir encadré).

Dans le cas des BOD et des LAC, il s'agit de favoriser l'orientation de l'enzyme sur l'électrode via le Cu T1 (figure 1). Si l'on compare les deux BOD de *M. verrucaria* et *B. pumilus*, dans une large gamme de pH, le moment dipolaire pointe dans la direction du Cu T1 pour la première, et sa direction est opposée pour la seconde. Ces données induisent des interactions très différenciées en fonction de la charge de l'électrode et du pH, qui contrôlent le processus ultérieur de transfert d'électrons. Il est ainsi montré qu'une électrode modifiée par des NTC possédant une charge de surface négative augmente la proportion de molécules de BOD de *M. verrucaria* orientées favorablement pour la catalyse, alors que la BOD de *B. pumilus* n'est connectée électriquement que sur des NTC chargés positivement [7] (figure 2). Ces résultats rejoignent les données d'orientation spécifique obtenues sur électrodes d'or modifiées par des monocouches auto-assemblées de thiols présentant des charges de surface différentes [8]. En couplant de l'électrochimie à de la modélisation, nous avons

Encadré

Orienter une enzyme sur une électrode pour favoriser le transfert d'électrons

La particularité de la plupart des enzymes redox réside dans un site actif enfoui au sein de la structure protéique. Lors de leur maturation, les protéines incorporent des centres redox nécessaires à leur activité et distants de moins de 10 Å. Ainsi, le transfert d'électron intramoléculaire n'est pas limitant puisqu'il s'effectue à des vitesses bien plus grandes (k_{ET} entre $10^7 s^{-1}$ et $10^{13} s^{-1}$) que celles des réactions catalytiques d'oxydoréduction du substrat (k_{cat} entre $10 s^{-1}$ et $10^4 s^{-1}$). Un centre redox en surface de la protéine joue le plus souvent le rôle de relais électronique. Du fait de leur taille, l'adsorption non contrôlée des protéines sur une électrode induit une distribution des distances électrode/relais électronique, et donc des vitesses de transfert électronique interfacial. Une fonctionnalisation chimique de l'électrode apte à adsorber l'enzyme dans une orientation favorable doit permettre de minimiser la distance électrode/centre redox de surface. L'anisotropie des charges de surface confère aux enzymes un moment dipolaire qui va pouvoir assurer leur approche orientée de l'électrode par interactions électrostatiques [6].

de plus montré que l'enzyme peut effectuer des rotations sur l'interface électrochimique pour s'adapter aux interactions électrostatiques. On peut donc s'attendre à ce qu'un changement local de pH, attendu dans bon nombre de réactions enzymatiques, influe sur la catalyse simplement par un changement d'orientation de l'enzyme sur le support. Ce modèle électrostatique, qui prédit une catalyse contrôlée par l'orientation de l'enzyme sur des électrodes chargées en fonction de son moment dipolaire et de l'environnement du Cu T1 a été validé sur la LAC thermostable de *Thermus thermophilus* (figure 2) [9].

Des enzymes détoxifiantes

La LAC de *T. thermophilus* n'est pas que thermostable ! La littérature rapportait que l'activité d'oxydation des phénols de cette LAC en phase homogène n'avait lieu qu'après addition

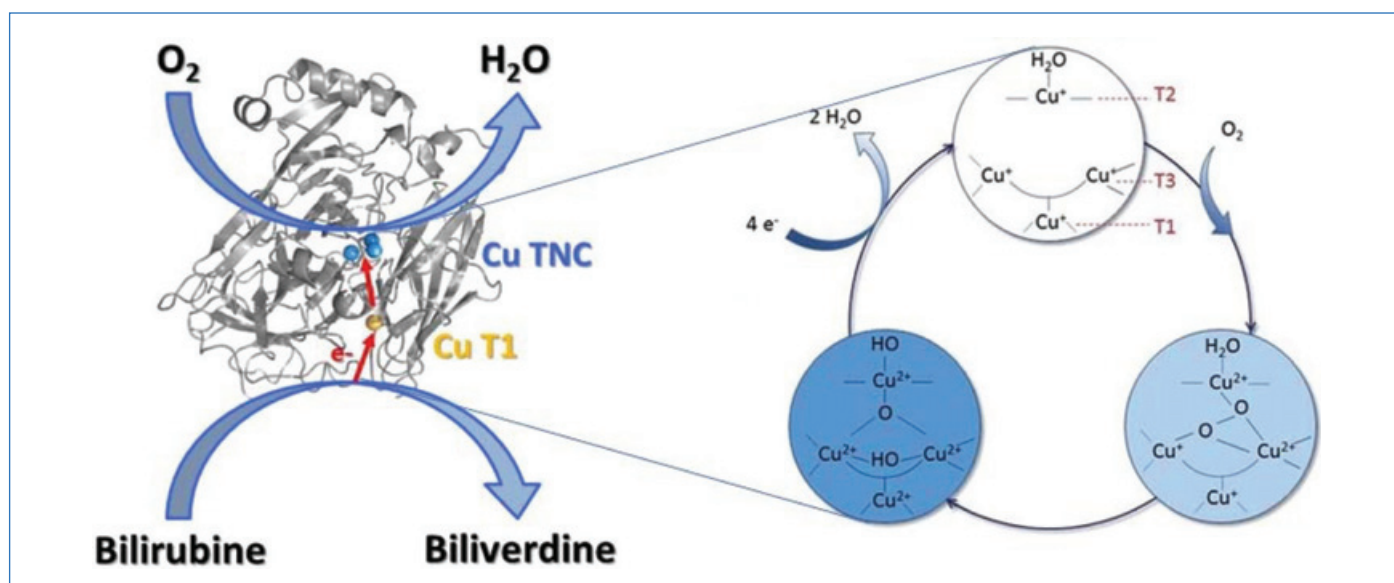


Figure 1 - Les laccases (LAC) et les bilirubines oxydases (BOD) sont des enzymes de la famille des oxydases multicuivre qui catalysent la réduction de O_2 en eau avec souvent de faibles surtensions [4]. Le Cu T1 est physiologiquement le site de liaison du substrat et le premier accepteur d'électrons. Un transfert électronique intramoléculaire a lieu vers le site Cu trinuécléaire (Cu TNC) où a lieu la réduction de O_2 . La structure de la BOD de *M. verrucaria* ainsi que le cycle catalytique de réduction de O_2 sont représentés ici.

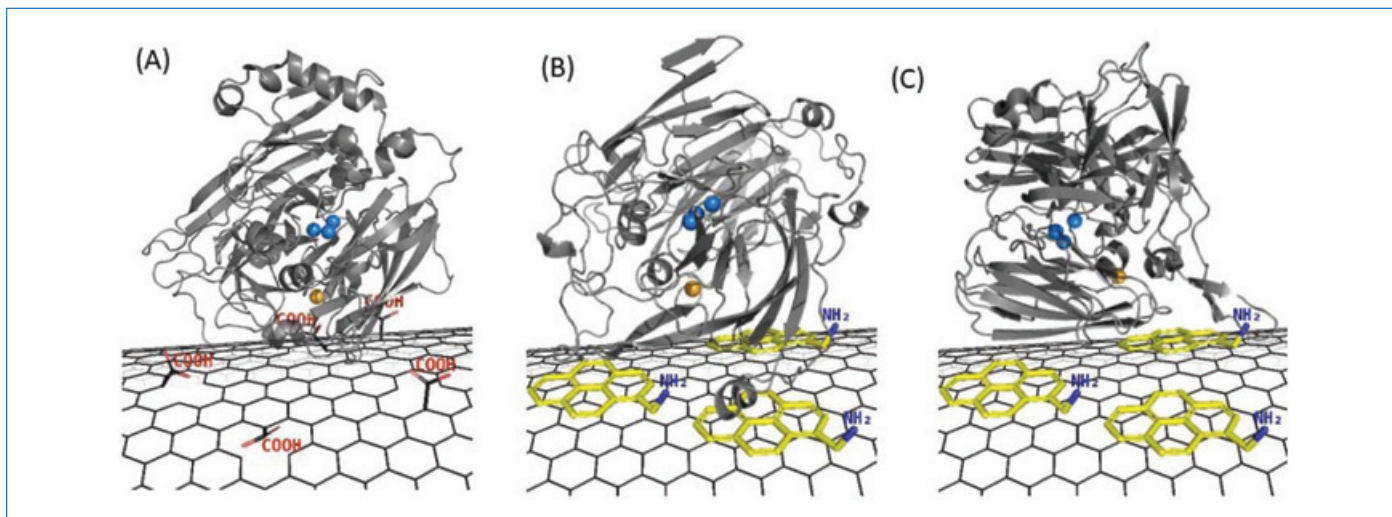


Figure 2 - Immobilisation fonctionnelle des BOD de *M. verrucaria* (A) et *B. pumilus* (B) et de la LAC de *T. thermophilus* (C) sur NTC fonctionnalisés. L'anisotropie de charge conduit à un moment dipolaire propre à chaque enzyme qui contrôle son orientation sur une surface chargée. Ainsi la réduction de O_2 a lieu sur NTC chargés négativement (fonctions carboxyliques de surface) ou positivement (fonctions amines de surface) pour la BOD de *M. verrucaria* et les BOD de *B. pumilus* et LAC de *T. thermophilus* respectivement.

de Cu^{2+} . En cela, l'enzyme se comporterait comme la « copper efflux oxydase » (CueO) de *Escherichia coli*, impliquée dans l'homéostasie du cuivre. Si le cuivre est un oligo-élément essentiel dans les systèmes vivants, étant présent dans les enzymes impliquées dans de nombreux processus biologiques, le cuivre en excès catalyse des réactions type Fenton qui génèrent des espèces radicalaires hautement toxiques pour la cellule, radical hydroxyle HO^\bullet en particulier. En contrepartie, cette toxicité ouvre la voie à des procédés antibactériens. La compréhension des mécanismes de l'équilibre intracellulaire du cuivre entre besoin et toxicité est donc cruciale d'un point de vue fondamental, médical ou environnemental. Parmi les systèmes exprimés pour lutter contre l'excès de cuivre, l'enzyme CueO est une oxydase multicuivre (MCO) périplasmique, reconnue pour coupler la réduction de O_2 en eau à l'oxydation du Cu^+ en Cu^{2+} moins toxique pour la cellule. Cette activité Cu^+ oxydase est cependant délicate à quantifier *in vitro* du fait de la nécessité de complexer les ions Cu^+ pour les stabiliser en aérobie.

La connaissance des bases moléculaires permettant une orientation fonctionnelle de l'enzyme sur une électrode nous a permis de lever cette difficulté. Dans la mesure où sur NTC chargés négativement aucune catalyse de réduction de O_2 n'était enregistrée, nous nous sommes demandés si l'ajout de Cu^{2+} permettrait de recouvrer une activité enzymatique à l'instar de ce qui se passe en phase homogène. En fait, l'addition de Cu^{2+} en solution ne fait pas apparaître la vague de catalyse au potentiel attendu pour une réaction déclenchée par un premier transfert d'électrons au Cu T1. En revanche, un nouveau signal electrocatalytique à un potentiel plus négatif est enregistré. Son analyse permet de quantifier l'activité d'oxydation de Cu^+ par la LAC grâce à la génération electrochimique *in situ* des ions Cu^+ [9] (figure 3).

Une caractéristique structurale commune à la LAC de *T. thermophilus* et à la CueO de *E. coli* est la présence de domaines riches en résidus méthionines. Ces résidus étant susceptibles de lier préférentiellement le Cu^+ , leur implication dans l'activité cuprous oxydase est proposée. Le rôle exact de ces domaines riches en résidus méthionines dans l'homéostasie du cuivre reste à déterminer. Combien de cuivres peuvent se lier au domaine Met-rich ? Quel est leur rôle respectif dans l'activité de Cu^+ oxydase ? Pourquoi le domaine Met-rich

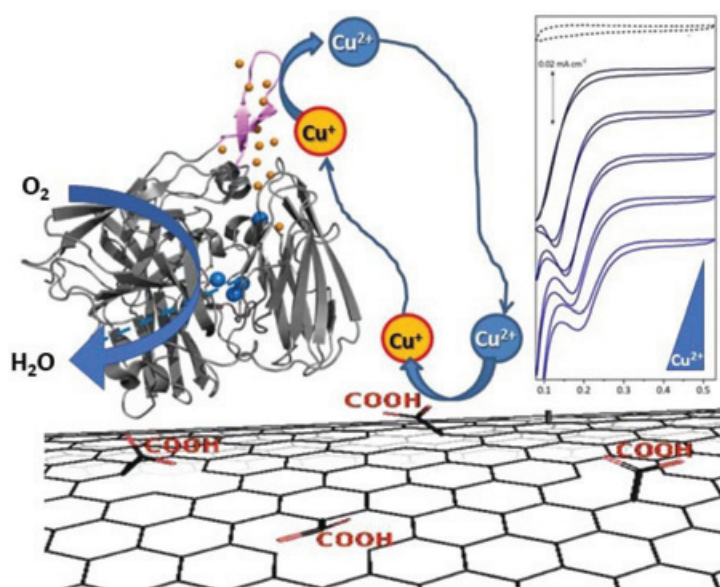


Figure 3 - Activité d'oxydation de l'ion cuivreux par la laccase de *T. thermophilus*. Contrairement à la majorité des MCO où le site Cu T1 est exposé à la surface de la protéine, dans le cas de la LAC de *T. thermophilus*, une région flexible riche en méthionines (Met-rich) recouvre ce site. Cette région (ici en magenta) permet la liaison d'atomes de Cu additionnels qui assurent un chemin de transfert d'électrons vers le Cu T1 puis le TNC pour la réduction de O_2 . Ainsi, les ions Cu^+ produits par réduction de Cu^{2+} à l'interface électrochimique se lient à des résidus Met dans la région Met-rich, et la régénération des ions Cu^{2+} suite à la catalyse de réduction de O_2 est assurée par la faible affinité de Cu^{2+} pour les résidus Met [14].

est-il structuralement différent selon les microorganismes, et pourquoi les résidus méthionines sont parfois remplacés par des histidines ? Au niveau plus appliqué, il est essentiel de comprendre la régulation du cuivre pour prévenir certaines maladies dégénératives ou trouver des antimicrobiens efficaces. Enfin, on peut aussi penser que l'activité electrochimique d'oxydation de Cu^+ démontré chez la LAC de *T. thermophilus* pourra être mise à profit pour développer des capteurs environnementaux.

Résiste !

Catalyse de réduction de O_2 en milieu salin

La résistance aux chlorures est une propriété recherchée pour nombre d'enzymes redox puisque influençant fortement

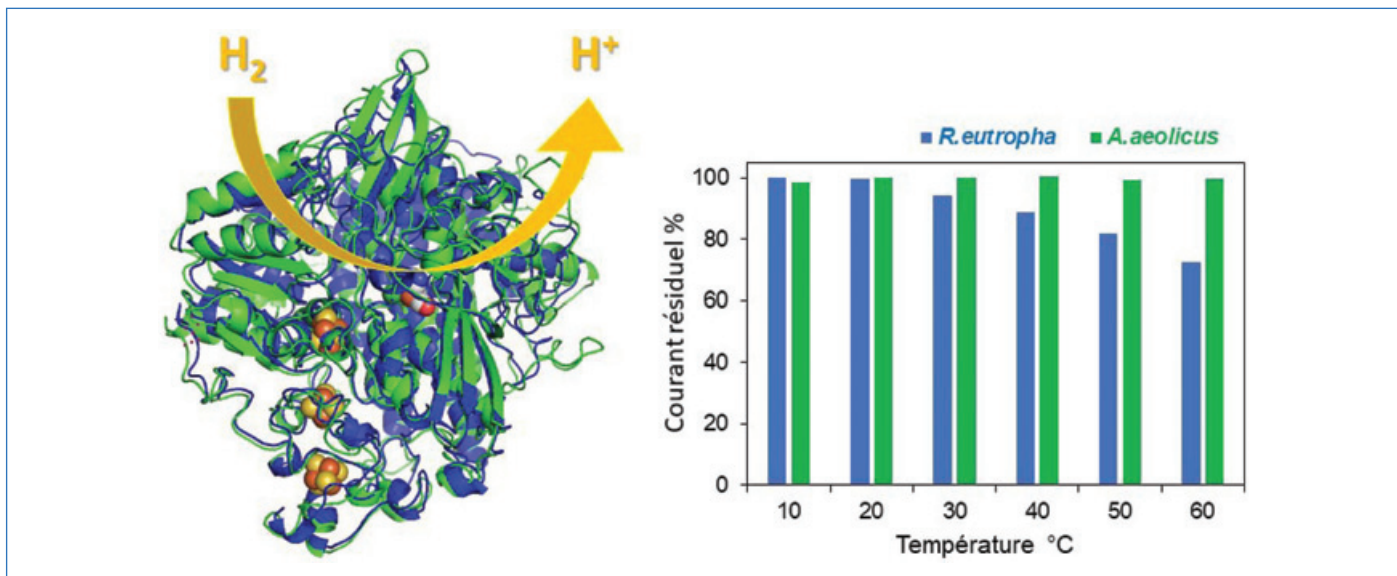


Figure 4 - Alignement de structure des hydrogénases hyperthermophile de *A. aeolicus* (vert) et mésophile de *R. eutropha* (bleu) ; le site actif NiFe et les trois centres FeS apparaissent comme des sphères. Activité résiduelle d'oxydation de H₂ par l'hydrogénase de *A. aeolicus* et l'hydrogénase de *R. eutropha* après 360 s aux différentes températures.

l'activité et la stabilité des bioélectrodes insérées dans des biodispositifs implantés dans des environnements divers, fluides physiologiques, ou milieu marin par exemple. Contrairement aux LAC, les BOD sont considérées dans la littérature comme étant résistantes aux chlorures. Nous avons revisité ce paradigme en étudiant l'inhibition de la BOD extraite de la bactérie *B. pumilus* immobilisée sur des nanofibres de carbone [10]. Nous avons montré que la résistance aux Cl⁻ était en fait cinétiquement dépendante et de la température et du pH. D'autres résultats fondamentaux ont été tirés de cette étude qui éclairent le mécanisme catalytique de réduction de O₂ par les BOD. En particulier, l'addition de chlorures induit la formation d'un état inactif de l'enzyme réactivable uniquement à bas potentiel. Nous avons montré que ce mécanisme était commun à de nombreuses MCO.

Catalyse d'oxydation de H₂ à haute température

Nous travaillons depuis plusieurs années à comprendre les bases moléculaires de l'immobilisation fonctionnelle sur électrode d'une enzyme spécifique de l'oxydation de H₂. Cette hydrogénase, dont le site actif est composé d'un diatome de nickel et de fer, est particulièrement intéressante puisque extraite d'une bactérie ancestrale trouvant son énergie dans un métabolisme couplant l'oxydation de H₂ à la réduction de O₂ (figure 4). Nous avons démontré que ce type d'hydrogénase était tolérante à O₂, contrairement aux hydrogénases jusque-là identifiées, et était aussi insensible au CO, deux propriétés essentielles pour une utilisation comme biocatalyseurs dans des piles à combustible [11]. Un intérêt supplémentaire de cette hydrogénase est qu'elle est extraite de la bactérie hyperthermophile *Aquifex aeolicus*, dont la température optimale de croissance est de 85 °C. L'hydrogénase fonctionne elle aussi à hautes températures – 85 °C est une température extrême pour tout microorganisme classique –, que ce soit en phase homogène ou immobilisée sur des électrodes. Pour mettre en évidence tout l'intérêt de travailler en électrocatalyse avec de telles enzymes, nous avons comparé la stabilité de deux bioélectrodes opérant en oxydation de H₂ : la première basée sur l'hydrogénase hyperthermophile d'*A. aeolicus*, la deuxième basée sur une hydrogénase homologue mais extraite de la bactérie

mésophile *Ralstonia eutropha* (collaboration O. Lenz, TU Berlin, Allemagne). De manière remarquable, non seulement l'activité d'oxydation de H₂ par l'hydrogénase d'*A. aeolicus* est maintenue dans le temps à haute température, mais la bioélectrode présente une activité et une stabilité remarquables dans toute la gamme de températures étudiée, y compris à basse température. *A contrario*, l'hydrogénase extraite de la bactérie mésophile *R. eutropha* n'est pas stable à des températures supérieures à 40 °C, mais est aussi bien moins stable dans le temps, même à plus basse température [11].

Substrat, mon amour

La faible affinité des BOD et LAC pour O₂ (de l'ordre de 100 μM) limite la catalyse dans des conditions où la concentration en O₂ est faible (cas des fluides physiologiques, de certains environnements ou encore de piles à combustible enzymatiques H₂/O₂). Au sein des microorganismes, les cytochrome c oxydases (CcO) jouent un rôle clé dans les chaînes énergétiques en étant le dernier accepteur d'électron réduisant O₂ en eau. Du fait de leur rôle physiologique, leur affinité pour O₂ est de l'ordre du μM. En revanche, la plupart des CcO actuellement identifiées présente des potentiels redox des centres métalliques 200 à 300 mV plus bas que le Cu T1 des BOD ou LAC, et les rares études menées en électrochimie sur les CcO immobilisées sur électrodes montrent des surtensions de réduction de O₂ très élevées.

Notre laboratoire étudie le métabolisme de la bactérie acidophile *Acidithiobacillus ferrooxidans* qui trouve son énergie en couplant l'oxydation de Fe²⁺ à la réduction de O₂ en eau. Les protéines caractérisées dans cette chaîne métabolique ont toutes comme caractéristiques de présenter des potentiels redox élevés compatibles avec un rôle dans la voie d'oxydation du fer. Nous avons purifié et caractérisé la CcO de cette bactérie, avec l'idée que cette enzyme conjuguerait les propriétés d'affinité pour O₂ et de potentiel redox élevé. Nous avons effectivement prouvé que cette CcO présentait une affinité (constante de Michaélis K_M) pour O₂ de 8 μM, un ordre de grandeur plus bas que les BOD ou les LAC. Nous avons également établi les conditions pour lesquelles le transfert

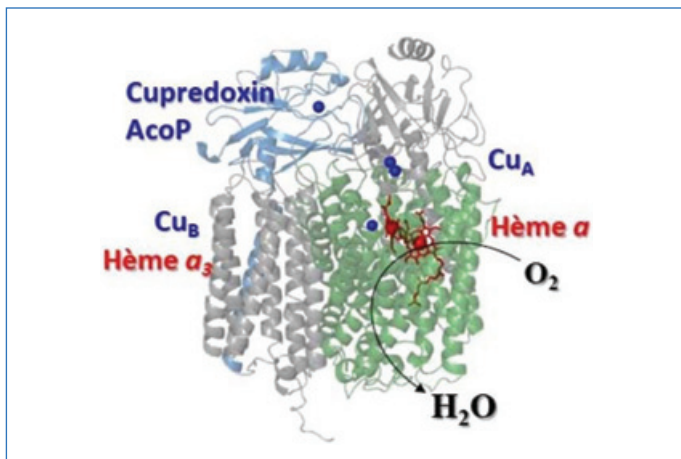


Figure 5 - Structure tridimensionnelle de la CcO de *A. ferrooxidans* montrant le Cu_A , le site actif Cu_B -hème a_3 ainsi que la cuprédoxine additionnelle AcoP qui offre un chemin supplémentaire de transfert d'électrons en milieu acide.

d'électrons était possible entre cette enzyme membranaire et une électrode nanostructurée. La réduction catalytique de O_2 a lieu au potentiel de + 700 mV vs ESH à pH 4, permettant d'envisager ce type d'enzyme dans une pile où l'anode serait basée par exemple sur un catalyseur biomimétique. Le chemin de transfert d'électron dans cette configuration reste encore à déterminer. Néanmoins, nos études électrochimiques des différentes composantes de la CcO suggèrent que la connexion électrique se fait via l'hème a vers le site actif. Cette orientation spécifique de la CcO à l'électrode permet ainsi la réduction de O_2 à un potentiel supérieur à celui attendu pour un transfert d'électron physiologique depuis le centre Cu_A [12] (figure 5).

Une pile à combustible enzymatique « haute température »

Comment ne pas exploiter les propriétés remarquables des enzymes thermostables pour développer une nouvelle génération de piles à combustible enzymatique H_2/O_2 (figure 6). Si les biopiles implantables glucose/ O_2 sont développées depuis de nombreuses années et dans de nombreux laboratoires, l'équivalent « bio » des piles à combustible à membrane échangeuse de protons est un procédé encore émergent dans de rares laboratoires au

monde. Ce décalage est essentiellement lié à la sensibilité à O_2 des hydrogénases, limitation levée par les enzymes du type de l'hydrogénase de *A. aeolicus* [3, 13]. La dernière génération de piles, basée à la cathode sur la BOD de *B. pumilus* elle-même thermotolérante, montre des courants supérieurs à 20 mA, et la pile, avec une tension à circuit ouvert de 1,02 V, délivre des puissances de l'ordre de 2 mW, ce qui place ce dispositif parmi les plus performants.

Un des résultats notables a été la détermination de la quantité d'enzymes participant effectivement à la catalyse. Cette donnée a permis pour la première fois de déterminer un nombre de « turn over » de 10^7 et 6×10^8 pour la BOD et l'hydrogénase respectivement, montrant les potentialités de ces enzymes. Impressionnants également sont les courants reportés à la quantité d'enzymes, qui atteignent les 1 A/mg à 50°C. Un autre résultat majeur est la modélisation des limitations par le transfert de masse au sein de la matrice poreuse, ouvrant les pistes à développer en termes de géométrie d'électrodes et d'approvisionnement en substrats [14].

Et maintenant...

Nous avons montré à travers ces quelques exemples comment la biodiversité pouvait être source de biocatalyseurs présentant des propriétés remarquables. Nul doute que les progrès en biologie, métagénomique, biologie synthétique, évolution dirigée... permettront la découverte de nouvelles enzymes naturelles ou le design d'enzymes artificielles avec des propriétés spécifiques en fonction de l'application ciblée. Pour une utilisation en bioélectrocatalyse, il s'agira de développer des méthodes *in situ* et *in operando* de manière à décrire à l'échelle moléculaire le comportement des enzymes aux interfaces électrochimiques [15]. La compréhension fine des facteurs qui contrôlent la catalyse électroenzymatique permettra aussi d'avancer dans la conception de catalyseurs bioinspirés, alternatives aux enzymes et aux catalyseurs métalliques [16]. Plus fondamentalement, l'étude de ces enzymes non conventionnelles, extraites de chaînes de transfert d'électrons eux-mêmes non conventionnels, doit permettre d'améliorer nos connaissances sur les systèmes d'adaptation de la vie aux conditions extrêmes. Autant d'axes de recherche qui ne peuvent se faire que dans le cadre d'une interdisciplinarité forte biochimie/physico-chimie/sciences des matériaux.

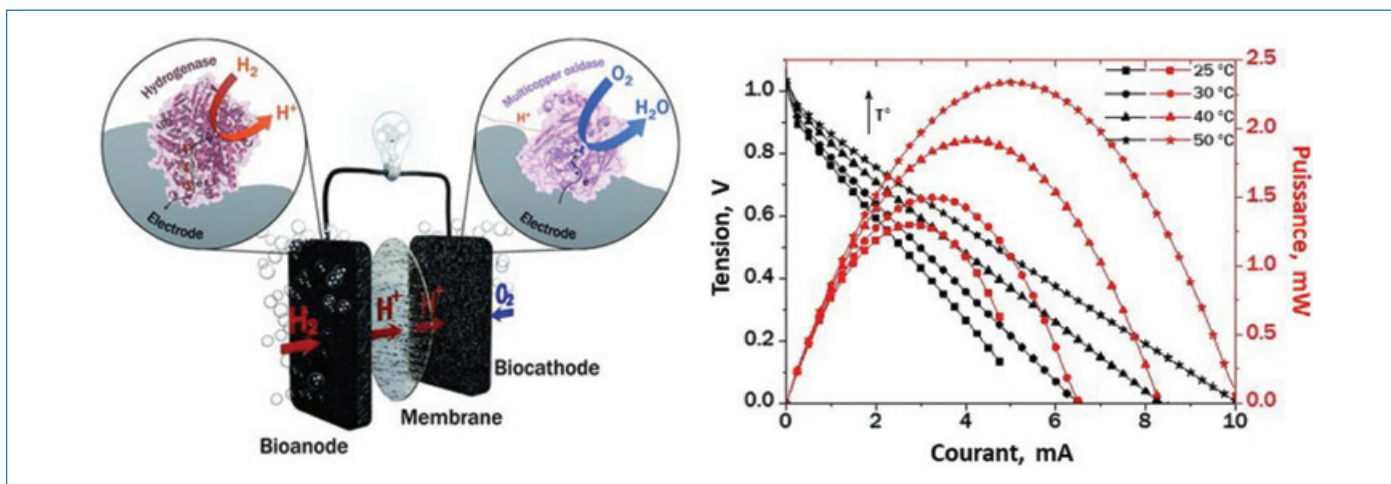


Figure 6 - Principe de la pile à combustible enzymatique basée à l'anode sur l'hydrogénase hyperthermophile de *A. aeolicus* et à la cathode de la BOD thermostable de *B. pumilus* (à gauche). Performances de la biopile en fonction de la température (à droite).

L'auteure remercie tous les chercheurs et étudiants qui ont participé à ce travail, avec une mention spéciale à Romain Clément, Anne de Poulpiquet, Marianne Ilbert et Ievgen Mazurenko, pour leur enthousiasme quotidien à mener des recherches à l'interface biochimie/physico-chimie.

- [1] R.R. Wu, C.L. Ma, Z.G. Zhu, Enzymatic electrosynthesis as an emerging electrochemical synthesis platform, *Curr. Op. Electrochem.*, **2020**, *19*, p. 1-7.
- [2] X.X. Xiao *et al.*, Tackling the challenges of enzymatic (bio)fuel cells, *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, p. 9509-9558.
- [3] I. Mazurenko *et al.*, Impact of substrate diffusion and enzyme distribution in 3D-porous electrodes: a combined electrochemical and modelling study of a thermostable H₂/O₂ enzymatic fuel cell, *Energ. Environ. Sci.*, **2017**, *10*, p. 1966-1982.
- [4] N. Mano, A. de Poulpiquet, O₂ reduction in enzymatic biofuel cells, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, p. 2392-2468.
- [5] F. Durand *et al.*, Bilirubin oxidase from *Bacillus pumilus*: a promising enzyme for the elaboration of efficient cathodes in biofuel cells, *Biosens. Bioelectron.*, **2012**, *35*, p. 140-146.
- [6] I. Mazurenko, V.P. Hitaishi, E. Lojou, Recent advances in surface chemistry of electrodes to promote direct enzymatic bioelectrocatalysis, *Curr. Op. Electrochem.*, **2020**, *19*, p. 113-121.
- [7] I. Mazurenko *et al.*, How the intricate interactions between carbon nanotubes and two bilirubin oxidases control direct and mediated O₂ reduction, *ACS App. Mater. Inter.*, **2016**, *8*, p. 23074-085.
- [8] V.P. Hitaishi *et al.*, Controlling redox enzyme orientation at planar electrodes, *Catalysts*, **2018**, *8*, 192.
- [9] V.P. Hitaishi *et al.*, Interplay between orientation at electrodes and copper activation of *Thermus thermophilus* Laccase for O₂ reduction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, p. 1394-1405.
- [10] A. de Poulpiquet *et al.*, Mechanism of chloride inhibition of bilirubin oxidases and its dependence on potential and pH, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, p. 3916-3923.

- [11] K. Monsalve *et al.*, Impact of carbon nanotube surface chemistry on hydrogen Oxidation by membrane-bound oxygen-tolerant hydrogenases, *Chem. Electro. Chem.*, **2016**, *3*, p. 2179-2188.
- [12] X. Wang *et al.*, Bacterial respiratory chain diversity reveals a cytochrome c oxidase reducing O₂ at low overpotentials, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, p. 11093-102.
- [13] M. Sensi, M. del Barrio, C. Baffert, V. Fourmond, C. Leger, New perspectives in hydrogenase direct electrochemistry, *Curr. Op. Electrochem.*, **2017**, *5*, p. 135-145.
- [14] I. Mazurenko, X. Wang, A. de Poulpiquet, E. Lojou, H₂/O₂ enzymatic fuel cells: from proof-of-concept to powerful devices, *Sust. Energ. Fuels*, **2017**, *1*, p. 1475-1501.
- [15] B. Tassy *et al.*, In situ fluorescence tomography enables a 3D mapping of enzymatic O₂ reduction at the electrochemical interface, *Anal. Chem.*, **2020**, *92*, p. 7249-7256.
- [16] S. Gentil *et al.*, A nanotube-supported dicopper complex enhances Pt-free molecular H₂/air fuel cells, *Joule*, **2019**, *3*, p. 2020-2029.

Elisabeth LOJOU*,

Directrice de recherche CNRS, Aix-Marseille Université, Laboratoire de Bioénergétique et Ingénierie des Protéines.

Elle a reçu le Prix Chercheur confirmé de la division Chimie physique (DCP) de la Société Chimique de France en 2020.



* lojou@imm.cnrs.fr



Nanomatériaux hybrides valorisant les propriétés des clusters octaédriques de molybdène

Résumé Les clusters octaédriques de molybdène sont des composés moléculaires obtenus par chimie du solide à haute température qui phosphorescent dans le rouge-proche infrarouge. Leur caractère céramique a nécessité le développement de plusieurs stratégies permettant leur intégration dans des matériaux organiques faciles à mettre en forme comme des polymères et des cristaux liquides. Les nanomatériaux hybrides ainsi développés permettent de valoriser les propriétés des clusters dans de nombreux domaines comme la santé, l'éclairage, l'optoélectronique ou la conversion d'énergie.

Mots-clés Clusters métalliques, nanomatériaux hybrides fonctionnels, polymères, cristaux liquides, luminescence, phosphorescence rouge-proche infrarouge.

Abstract Hybrid nanomaterials enhancing the properties of octahedral molybdenum clusters Octahedral molybdenum clusters are red NIR phosphorescent molecular compounds obtained by high temperature solid state chemistry techniques. Their native ceramic-like behaviour imposed the development of several strategies allowing their integration into easy-to shape organic materials, such as polymers and liquid crystals. Such approaches provide emissive hybrid nanomaterials that can be used in many fields such as health, lighting, optoelectronic or for energy conversion.

Keywords Metal cluster, functional hybrid nanomaterial, polymer, liquid crystal, luminescence, red NIR phosphorescence.

Les nanomatériaux hybrides organiques-inorganiques multifonctionnels sont une classe de matériaux composites dans lesquels des composants organiques et inorganiques sont intimement mêlés [1]. Ils possèdent des propriétés physiques et chimiques découlant non seulement des propriétés individuelles de chacun de leurs constituants, mais également des possibles synergies issues de leurs interactions. Ces propriétés peuvent évoluer en présence d'un stimulus extérieur comme une exposition à un gaz, un stress mécanique ou électrique, une irradiation lumineuse ou un traitement thermique. La lumière est un stimulus externe facile à utiliser. C'est pourquoi les matériaux contenant des composés luminescents (luminophores), qui réagissent instantanément à une irradiation, présentent un grand intérêt dans le développement de nouveaux matériaux pour l'optoélectronique, le photovoltaïque, l'enregistrement et le stockage de données, l'éclairage, l'affichage, la lutte anti-contrefaçon ou encore l'imagerie cellulaire... Pour être utilisables au quotidien, ces matériaux doivent être stables sous irradiation, faciles à mettre en forme, non toxiques et disponibles, donc peu onéreux. Remplir l'ensemble de ce cahier des charges est un défi auquel de nombreuses équipes de recherche s'attèlent, dont la nôtre qui s'intéresse à des luminophores inorganiques particuliers : les clusters octaédriques de molybdène (figure 1).

Les clusters de métaux de transition sont des composés nanométriques. De structure et composition bien définies, ils contiennent plusieurs atomes métalliques associés par des liaisons métal-métal [2]. Leur particularité réside dans la délocalisation des électrons impliqués dans les liaisons métal-métal sur l'ensemble de l'architecture métallique. Comme ces électrons ne sont pas confinés sur un seul centre métallique, les composés à clusters possèdent des propriétés intermédiaires à celles des atomes et des métaux, qui dépendent principalement des éléments mis en jeu, de la géométrie du cluster et du degré de leur condensation [3]. Les clusters

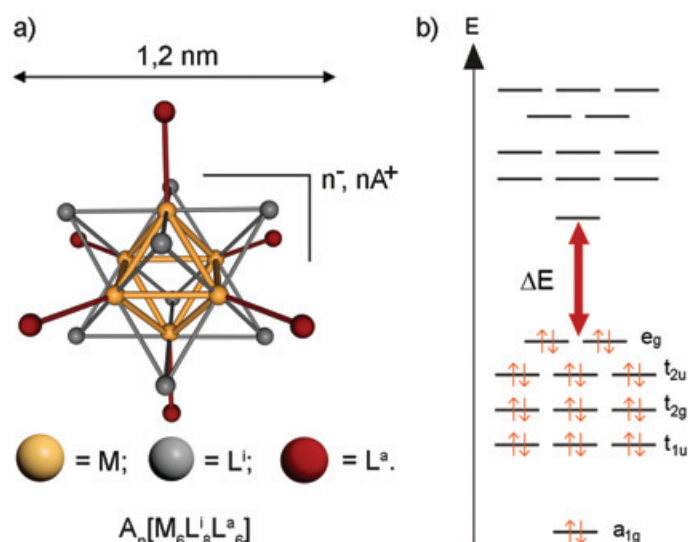


Figure 1 - a) Représentation d'un composé à cluster octaédrique de formule générale $A_n[M_6L_8L^a_6]$ et b) de son diagramme orbitalaire. Les propriétés intrinsèques des clusters découlent de la délocalisation sur l'ensemble de l'octaèdre métallique des 24 électrons localisés sur les OM liantes.

moléculaires dont l'architecture est basée sur un octaèdre d'atomes de molybdène, tungstène ou rhénium (figure 1a) sont phosphorescents dans le rouge-proche infrarouge. En particulier, le molybdène n'étant pas un élément considéré comme matière première critique par l'Union européenne – contrairement aux terres rares, aux éléments appartenant au groupe du platine, au tungstène et au rhénium – [4], les clusters octaédriques de molybdène sont une réelle alternative (tant en termes de propriétés que de coût) aux luminophores à base d'ions métalliques ou métaux émettant dans la même région du spectre électromagnétique (Pt(II), Ir(III), Eu(III), Ru(II), quantum dots et pérovskites hybrides à base de plomb). Cependant, les poudres ou cristaux de composés à clusters, obtenus par des techniques de chimie du solide

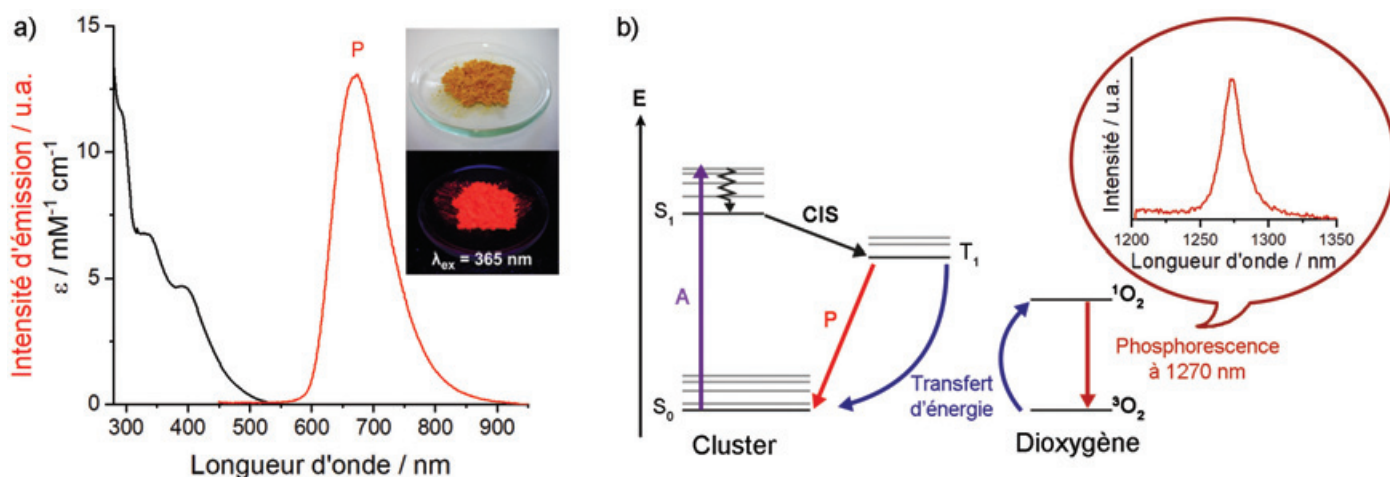


Figure 2 - a) Spectres d'absorption (noir) et d'émission (rouge, P) de $\text{Cs}_2\text{Mo}_6\text{I}_8(\text{OCOC}_2\text{F}_5)_6$ dans l'acétone (insert : photo du même cluster en poudre sous lumière du jour et sous UV). b) Diagramme énergétique simplifié de Jablonsky illustrant le processus de transfert d'énergie entre l'état triplet du cluster et celui du dioxygène générant de l'oxygène singulet phosphorescent à 1270 nm (CIS : conversion inter-système).

à haute température (700-900 °C) se comportent comme des céramiques : ils sont friables et très peu, voire insolubles. Ceci a limité la possibilité de les mettre en forme jusqu'en 1995, année durant laquelle une équipe américaine a ouvert la voie de leur incorporation par des techniques de mise en solution dans un polymère organique [5]. Depuis, les clusters octaédriques de molybdène font pleinement partie du monde des nanosciences et ont été intégrés dans des matériaux hybrides multifonctionnels permettant de valoriser leurs propriétés.

Après synthèse à haute température, les composés à clusters sont obtenus sous la forme de sels alcalins de formule générale $\text{A}_n\{\{\text{Mo}_6\text{L}_8\text{L}^a_6\}\}^n$. Dans les motifs $\{\{\text{Mo}_6\text{L}_8\text{L}^a_6\}\}^n$, le cœur métallique octaédrique Mo_6 est lié à 14 atomes ou ligands. Nous distinguons alors les ligands dits « inner » (généralement des halogènes ou des chalcogènes), notés L^i et coiffant les faces de l'octaèdre, des ligands terminaux dits « apicaux » (généralement des halogènes) et notés L^a . Les liaisons $\text{M}-\text{L}^i$ ont un fort caractère covalent et sont plus courtes que les liaisons $\text{M}-\text{L}^a$ qui possèdent un caractère ionique plus prononcé. Ainsi, un cœur rigide $\{\text{Mo}_6\text{L}_8\}^{4+}$ est formé et stabilisé par six ligands apicaux. D'un point de vue électronique, le diagramme orbitalaire des clusters à motifs M_6L_{14} est construit en combinant les niveaux d'énergie de six fragments de type ML_5 pyramidaux à base carré. Cette combinaison conduit à 12 orbitales à caractère métal-métal liant et 12 orbitales à caractère métal-métal antiliant (figure 1b). Ce n'est que lorsque le remplissage des orbitales liantes est complet à 24 électrons que ces composés à clusters sont luminescents dans le rouge-proche infrarouge [6]. La figure 2a présente les spectres d'absorption et d'émission du cluster anionique $[\text{Mo}_6\text{I}_8(\text{OCOC}_2\text{F}_5)_6]^{2-}$ caractéristique de cette famille de composés. L'absorption s'étend de 300 à 550 nm tandis que l'émission se présente sous la forme d'une bande large dont la position du maximum varie entre 680 et 800 nm suivant la nature des ligands inner et apicaux. Cette nature conditionne également la capacité des clusters à émettre – des rendements quantiques variant de quelques à plus de 90 % ont été reportés – et la durée de vie des états excités qui peut varier de quelques dizaines à plusieurs centaines de microsecondes [6]. Ces composés sont donc phosphorescents et possèdent une très forte sensibilité à l'oxygène [7]. En effet, comme l'illustre la figure 2b, les électrons, une fois promus

par absorption de lumière UV sur l'état excité singulet S_1 , transitent vers un état triplet (T_1) en raison d'un fort couplage spin-orbite. Le retour des électrons à l'état fondamental s'accompagne soit d'une émission dans le rouge (P), soit, lorsque les composés sont dans l'air, d'un transfert d'énergie vers l'état triplet du dioxygène ($^3\text{O}_2$, état fondamental). Ce transfert non radiatif – l'émission du cluster dans le rouge est quenchée – génère de l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$), espèce radicalaire susceptible d'émettre des photons à 1270 nm pour revenir à son état fondamental ou de réagir avec son environnement. Concernant leurs propriétés redox, les clusters octaédriques de molybdène possèdent une vague d'oxydation réversible ou quasi réversible à un électron dont le potentiel varie entre 0,44 et 1,47 V vs SCE suivant la nature des ligands inner et apicaux. Afin d'exploiter au mieux les propriétés de ces composés à clusters (redox, luminescence, sensibilité à O_2), il est indispensable de pouvoir les mettre en forme facilement. Différentes stratégies permettant de contourner le caractère céramique initial des poudres obtenues par synthèse à haute température sont donc actuellement développées.

Fonctionnalisation des clusters : tirer parti des spécificités de la brique élémentaire

La première voie d'intégration, l'introduction directe, *i.e.* par simple mélange d'un sel ternaire $\text{A}_n\text{Mo}_6\text{L}_{14}$ avec un autre matériau, peut être utilisée pour réaliser des hybrides (intégration des clusters dans des polymères, des nanoparticules organiques ou inorganiques) [8]. Si cette voie semble l'une des plus faciles à emprunter, elle ne conduit pas toujours à des matériaux homogènes. En effet, il est essentiel d'optimiser les interactions entre le nanocomposant inorganique et la matrice hôte pour éliminer, si besoin, les problèmes de ségrégation de phases qui, à long terme, peuvent poser des problèmes en termes de diffusion lumineuse. Ainsi, plusieurs autres voies d'intégration ont été développées.

L'approche covalente : stratégie classique de la fonctionnalisation

Cette stratégie fut historiquement la première à être explorée. La substitution des contre-cations alcalins par un cation

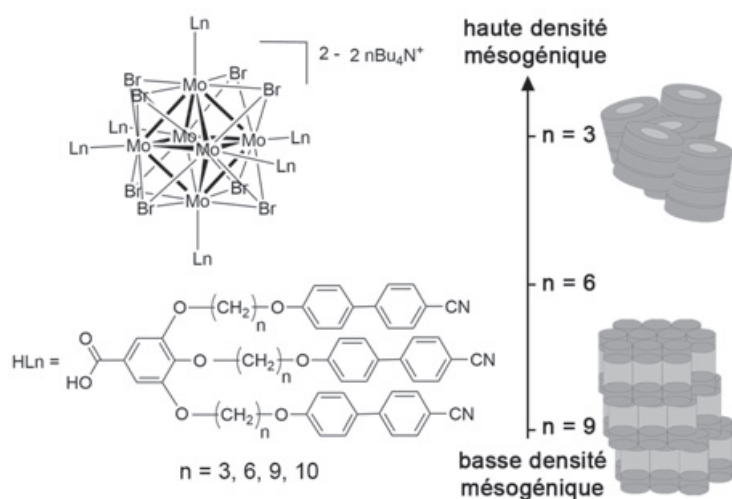


Figure 3 - Formule générale de clustomésogènes thermotropes obtenus par coordination unidatée de carboxylates sur l'octaèdre métallique ; la géométrie des supermolécules hybrides dépend de la densité en groupements cyanobiphényles (CNB) et donc de la longueur des chaînes aliphatiques. Adapté de [13b] avec la permission de la Royal Society of Chemistry.

organique plus lipophile comme le N-tétrabutylammonium donne accès à des composés à clusters solubles dans les solvants organiques [9]. Les ligands L^a sont labiles et peuvent être échangés en solution. La fonctionnalisation simultanée des six positions apicales nécessite l'utilisation d'intermédiaires comme les dérivés hexatriflate $[\text{Mo}_6\text{X}^i_8(\text{O}_3\text{SCF}_3)^a_6]^{2-}$ ou hexaméthoxy $[\text{Mo}_6\text{X}^i_8(\text{OME})^a_6]^{2-}$ qui permettent le greffage de ligands variés comme des dérivés d'imidazole, de pyridine, d'acétates, des composés thiolés, des oxyde de phosphine ou encore des alcynes vrais [10]. L'utilisation de liaisons de coordination type métal-azote conduit le plus souvent à des complexes très peu stables. En 1995, J.H. Golden *et al.* ont développé le concept de « solvant-monomère » pour simultanément fonctionnaliser un cœur $\{\text{Mo}_6\text{Cl}^i_8\}^{4+}$ avec six molécules de N-vinyl imidazole et obtenir un copolymère hautement réticulé [5]. Les tests de gonflement réalisés dans du DMSO révélèrent la décooordination des groupements imidazoles greffés au profit de molécules de solvant, illustrant la labilité de la liaison métal-azote. En revanche, la substitution des six ligands apicaux par des carboxylates conduit à des systèmes supermoléculaires extrêmement stables permettant d'intégrer les clusters dans tous types de matrices. Cette fonctionnalisation peut être réalisée en solution à partir d'un précurseur hexafluoré comme $(n\text{Bu}_4\text{N})_2[\text{Mo}_6\text{Br}_8\text{F}_6]$ et d'un acide carboxylique en quantité stœchiométrique (figure 3). La stabilité de la liaison métal-oxygène permet d'intégrer les composés à clusters dans des matrices organiques supportant des températures relativement élevées (jusqu'à environ 250 °C) et capables de s'auto-organiser comme les clustomésogènes [11] (voir encadré). Générer des composés mésomorphes à partir d'un composé à cluster hexafonctionnalisés s'avère délicat car la géométrie octaédrique ne favorise en théorie aucune anisométrie (figure A de l'encadré). C'est d'après les travaux de I. Saez et J. Goodby [12], portant sur les systèmes dendritiques supermoléculaires mésomorphes, que furent développés les premiers clustomésogènes thermotropes (figure 3) [11, 13]. L'opération consiste à greffer sur un élément central imposant (fullerène, silsesquioxane ou, ici, cluster métallique) et, par l'intermédiaire d'un espaceur

Encadré

Les clustomésogènes

Le terme clustomésogène est construit avec le préfixe clusto- (pour cluster) et le suffixe mésogène (relatif à l'état cristallin liquide) par analogie avec le terme métallomésogène [13a] décrivant des complexes métalliques mésomorphes. L'état cristallin liquide (CL) est un état organisé comme un solide mais fluide comme un liquide. Les molécules présentant un état CL sont, par extension, appelées des cristaux liquides. Évoquons ici quelques principes fondamentaux qui apporteront des éléments de compréhension aux lecteurs non initiés :

- pour observer une phase cristallin liquide, les briques élémentaires constituant le matériau doivent être anisométriques : une géométrie cylindrique favorisera un auto-assemblage en couches (phases smectiques) ou l'apparition d'une phase nématique (la plus fluide de toutes les phases CL), tandis qu'une morphologie discoïdique conduira généralement à une structuration colonnaire ;
- en dehors des polymères à propriétés CL, les matériaux CL peuvent être classés en deux grandes familles : les CL thermotropes, dont l'auto-organisation dépend de la température, et les CL lyotropes, qui s'auto-organisent en fonction de leur concentration dans un solvant donné.

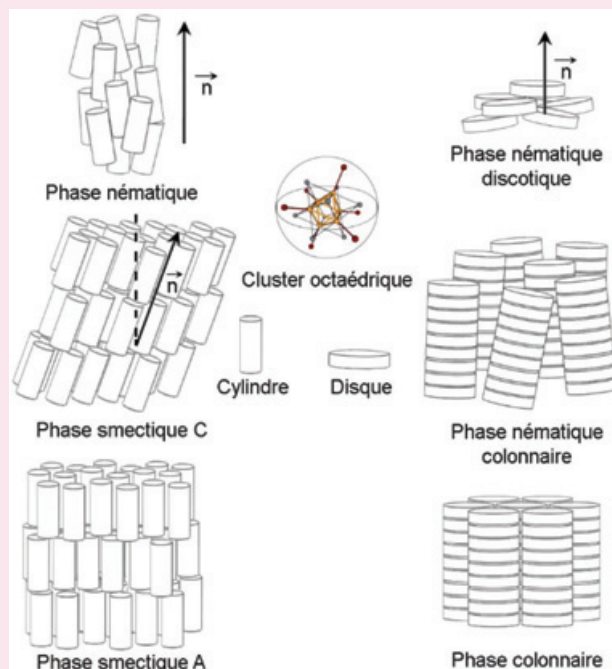


Figure A - Représentations schématiques de quelques phases CL accessibles selon la géométrie des briques élémentaires.

aliphatique, des unités dites pro-mésogéniques, *i.e.* qui vont promouvoir l'apparition d'un comportement cristallin liquide (CL), comme par exemple des groupements cyanobiphényles. Suivant la densité en unités pro-mésogéniques autour du centre polymétallique, la supermolécule adopte une géométrie cylindrique (basse densité) ou discoïdique (haute densité), générant ainsi des composés aux propriétés CL. Cette densité peut être modulée en jouant sur la longueur de l'espaceur aliphatique et/ou le nombre de groupements. Ces supermolécules conservent les propriétés d'émission du motif à cluster, même à haute température.

La fonctionnalisation des six positions apicales avec des groupements polymérisables comme des méthacrylates génère des clusters hybrides fortement réticulants pouvant être co-polymérisés par réaction radicalaire avec du méthacrylate de méthyle (MMA) pour donner un poly(méthylméthacrylate) (PMMA) dopé, transparent et fortement luminescent

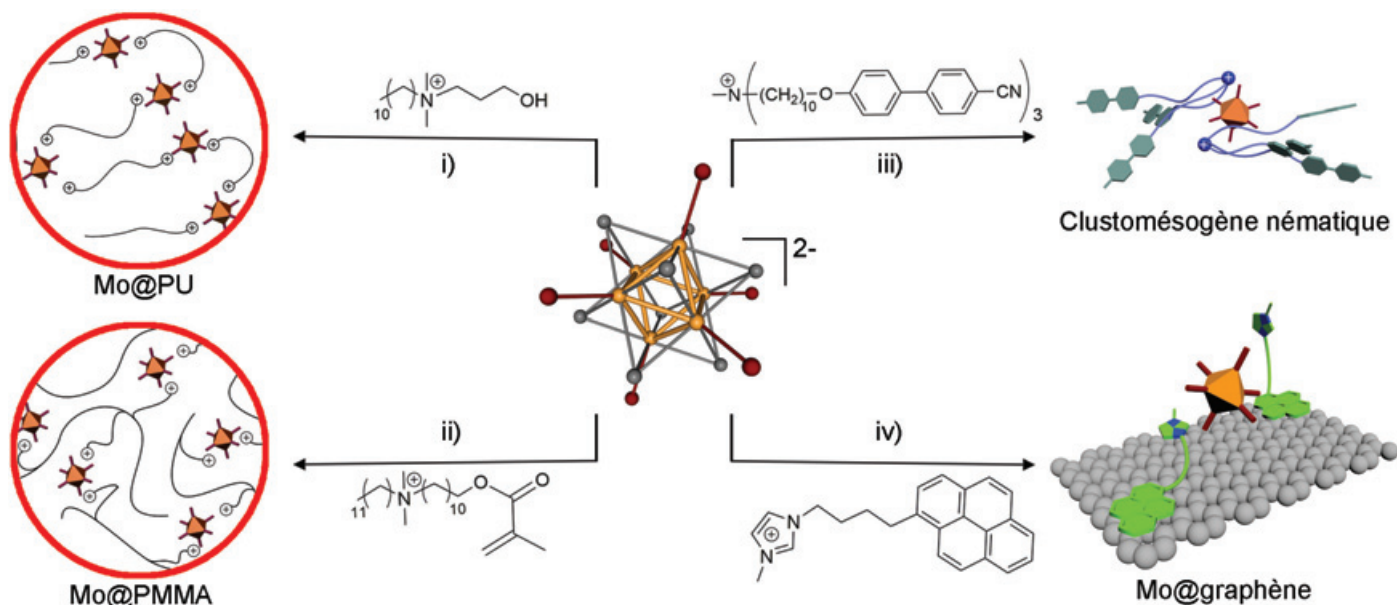


Figure 4 - Présentation de la stratégie électrostatique.

Suivant la fonctionnalité portée par les cations organiques associés au cluster anionique, l'hybride résultant peut : i) être intégré dans des matrices polymères dans la chaîne principale (Mo@PU) ou ii) latérale (Mo@PMMA), iii) présenter des propriétés CL, iv) interagir avec du graphène.

[8]. Cependant, le fort pouvoir réticulant de ces clusters fonctionnels n'autorise pas un fort taux de dopage du polymère, surtout si l'on désire un matériau hybride soluble permettant de réaliser simplement des films au laboratoire. En effet, le polymère hybride perd sa solubilité dès l'intégration de plus de 0,1 %mas de cluster. De nouvelles stratégies d'intégration ont donc dû être imaginées pour pallier ce problème.

L'approche électrostatique

L'approche électrostatique consiste à substituer les contre-cations d'un composé inorganique polyanionique par des cations organiques fonctionnels *via* une réaction dite de métathèse cationique. La fonctionnalité portée par les cations déterminera le type de matériau dans lequel les polyanions seront intégrés. La versatilité de cette approche en fait l'une des stratégies les plus puissantes pour intégrer des composés inorganiques chargés dans des matrices organiques [14]. La *figure 4* présente quelques exemples de matériaux hybrides obtenus par cette démarche. Combiné avec un ammonium portant une fonction alcool primaire, le cluster peut être co-polymérisé avec de l'hexaméthylène diisocyanate pour donner du poly(uréthane) (PU) luminescent [15]. Un cation organique portant une fonction méthacrylate permet d'intégrer le cluster dans du PMMA [16]. La réticulation ionique du copolymère influence peu les propriétés de la matrice hôte et des quantités importantes de clusters hybrides (jusqu'à 50 %mas) peuvent être intégrées. L'utilisation d'ammoniums fonctionnalisés par trois groupements décycloxy-cyanobiphényles permet de générer des clustomésogènes nématiques qui sont miscibles avec des mélanges nématiques commerciaux comme ceux utilisés dans les technologies de l'affichage LCD. Dans ce cas, un dopage jusqu'à 10 %mas n'influence pas de façon significative les propriétés de la matrice commerciale (temps de commutation, contraste, tension seuil). Il est alors possible de contrôler les propriétés d'émission des clusters (intensité et polarisation de l'émission) à l'aide d'un champ électrique suivant la

composition du mélange commercial choisi [11]. Un cation imidazolium fonctionnalisé par un groupement pyrène est un parfait espaceur supramoléculaire pour faire interagir les clusters anioniques avec des systèmes π conjugués étendus comme le graphène : la tête cationique interagit électrostatiquement avec le cluster anionique, tandis que le groupement pyrène s'associe aux nanofeuillets, grâce à des interactions π . Cet assemblage supramoléculaire permet de conserver l'intégrité structurale de chacun des éléments, et en particulier la délocalisation des électrons π du graphène, tout en leur permettant d'interagir [17].

L'approche supramoléculaire

Alors que les deux précédentes approches nécessitent la fonctionnalisation du composé à cluster et son introduction dans une matrice hôte avant synthèse, l'approche supramoléculaire permet une intégration *a posteriori* du luminophore, directement sous sa forme de sel alcalin. Cette approche, beaucoup plus douce que les précédentes, est basée sur les travaux de C.J. Pedersen [18]. Elle tire profit de la nature alcaline des cations contrebalançant la charge anionique des clusters moléculaires. Les interactions supramoléculaires cations alcalins/cavitandes comme les éthers couronnés (EC, *figure 5*) permettent de complexer les contre-cations du cluster anionique qui, lui, leur reste associé électrostatiquement. L'intégration homogène des composés à clusters dans ces matériaux dépend de la nature du cation alcalin présent dans le composé ternaire et de la stœchiométrie du mélange cation/EC. Ainsi, deux EC par cation Cs^+ sont nécessaires pour intégrer $\text{Cs}_2\text{Mo}_6\text{L}_{14}$, tandis qu'un seul EC par cation suffit avec les sels de potassium correspondant [19]. Des clustomésogènes nématiques, smectiques ou colonnaires peuvent être obtenus par cette technique en jouant sur la géométrie de l'EC fonctionnel. La nature du composé à cluster (nature du contre-cation alcalin et des ligands inner et apicaux) possède une forte influence sur la stabilité de la phase CL observée. Les cations alcalins peuvent aussi interagir avec des chaînes polyéthylène glycol (PEG) contenues par exemple dans un

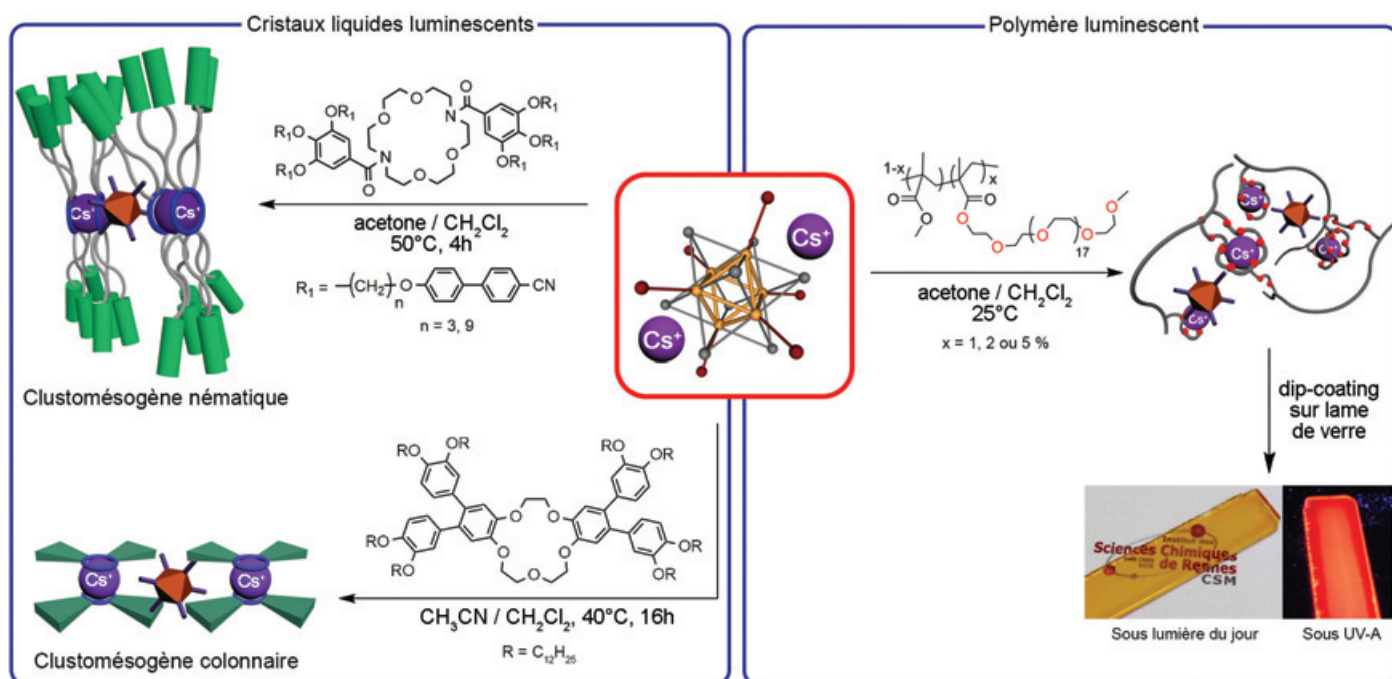


Figure 5 - Illustrations de l'intégration d'un composé à cluster contenant du césium dans des cristaux liquides et dans un copolymère PMMA-co-PEGMA (dopage à 10 %mas) par l'approche supramoléculaire.

polymère [20]. La figure 5 présente également la synthèse d'un copolymère PMMA-co-PEGMA contenant entre 1 et 5 % mol de chaînes latérales PEG et dopé à 10 %mas en composés à clusters. Les polymères dopés sont obtenus par simple mélange de solutions contenant les précurseurs puis évaporation. La dispersion des clusters est homogène et leurs propriétés d'émission sont conservées. Ces copolymères hybrides peuvent par la suite être déposés sur un support par « dip coating » ou impression jet d'encre suivant les applications visées.

Perspectives d'applications

Détecteurs d'oxygène et théranostique

Les sondes permettant de détecter et quantifier le dioxygène présent dans un gaz ou un liquide sont utilisées dans de nombreux secteurs industriels comme l'agroalimentaire, l'automobile ou le médical. La sensibilité des composés à clusters à O_2 permet d'envisager leur utilisation dans ce type de sonde. R.N. Ghosh *et al.* furent les premiers à décrire des détecteurs à fibre optique [21], dont le principe de fonctionnement est basé sur le quenching de l'émission des clusters par O_2 . Pour une réponse optimale, aussi bien en termes de modulation de l'intensité du signal d'émission que de temps de réponse, les clusters doivent être intégrés dans des matrices à forte perméabilité gazeuse comme des silicones, certaines matrices sol-gel ou PU [15]. La génération de 1O_2 , due à la collision d'une molécule de dioxygène à l'état fondamental et d'un cluster à l'état excité offre également des perspectives dans le domaine de la thérapie photodynamique (excitation UV-bleu ou IR, photoluminescence) et de la radiothérapie (excitation par rayon X, radioluminescence) [22]. Même si ces recherches n'en sont encore qu'à leurs prémices, des études *in vitro* d'internalisation, de cytotoxicité, avec ou sans irradiation, ont déjà démontré l'efficacité de nanoparticules dopées en composés à clusters sur la destruction de cellules cancéreuses [6, 23].

Catalyse, photocatalyse et cellules photovoltaïques

Les propriétés redox et l'excellente stabilité thermique des clusters de molybdène halogénés peuvent également être exploitées dans le domaine de la catalyse. De nombreuses réactions ont été testées avec $(H_3O^+)_2[Mo_6Cl_8Cl_6]$, comme la déshydratation des alcools, l'hydrogénation et la déshydrogénation, l'hydrogénolyse et l'alkylation, l'isomérisation et la polymérisation d'oléfines. Les clusters ont une faible pression de vapeur et de très haut point de fusion. Ils développent une activité catalytique sur une gamme de températures s'étendant de 150 à 450 °C. Après activation, deux types de sites catalytiques ont été mis en évidence : un site acide de Brønsted, et un site de coordination insaturé qui agit comme le platine métallique [24]. Sous irradiation, plusieurs composés à clusters ont été étudiés pour la photoréduction du CO_2 en méthanol, la photodécomposition de la rhodamine B, et la photoréduction de l'eau en hydrogène [8]. Dans ce dernier cas, les clusters sont supportés sur du graphène ou de l'oxyde de graphène en utilisant respectivement les voies électrostatique ou covalente [8, 17]. L'association graphène/cluster (figure 4 iv) permet d'augmenter, au bout de 6 heures, la production d'hydrogène d'un facteur 2,8 par rapport au cluster seul et presque 10 par rapport au graphène seul [17]. Le caractère redox amphotère des clusters permet de développer des cellules photovoltaïques inspirées des cellules solaires à pigments photosensibles. Les injections d'électrons ou de trous des clusters vers un semi-conducteur de type n ou p, observées sous irradiation, démontrent leur potentiel dans la fabrication de ces dispositifs [25].

Guides d'ondes et concentrateurs solaires luminescents

Le large déplacement de Stokes (différence d'énergie entre les maxima des bandes d'absorption et d'émission) observé chez les composés à clusters limite très largement un phénomène couramment rencontré chez les luminophores organiques : la réabsorption d'une quantité non négligeable des photons émis due au recouvrement partiel des bandes

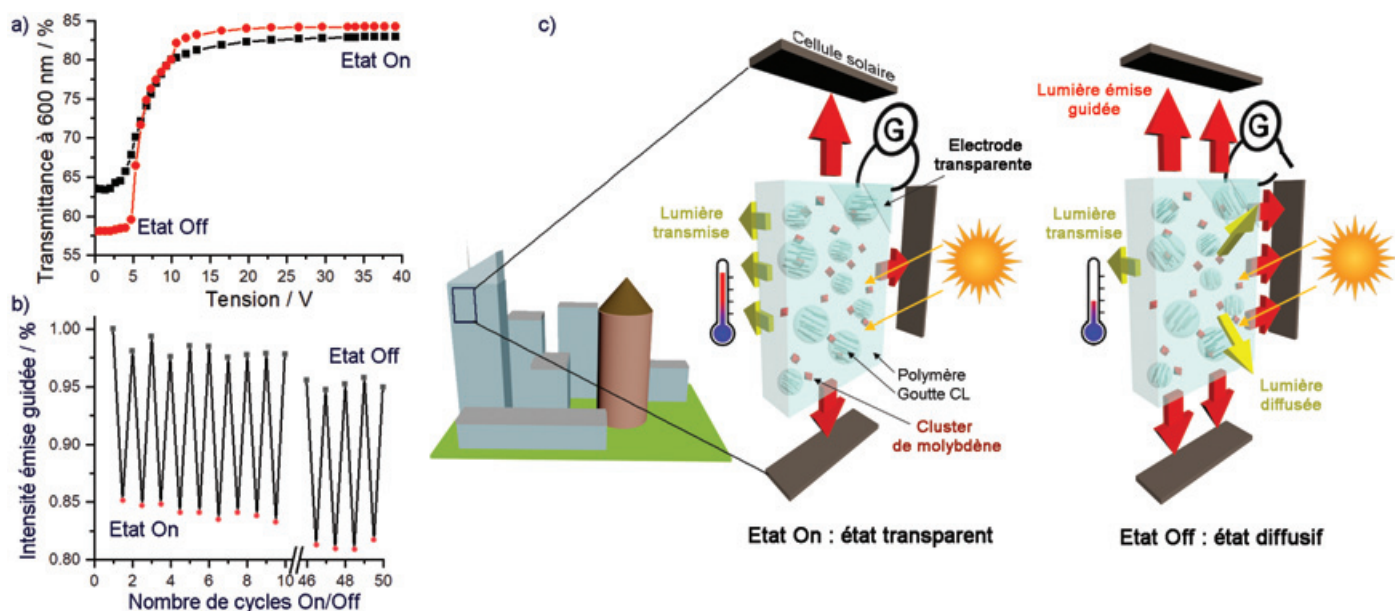


Figure 6 - a) Transmittance en fonction de la tension appliquée pour une cellule PDLC non dopée (en noir) et dopée (en rouge) ; b) cycle de fatigabilité ON/OFF : mesure de l'intensité d'émission des clusters en bordure du dispositif avec ou sans tension appliquée ; c) représentation schématique du dispositif en condition réelle. Les cellules photovoltaïques en premier plan sont omises par souci de clarté.

d'émission et d'absorption. Cette particularité peut alors être exploitée dans les domaines des guides d'ondes et des concentrateurs solaires luminescents (CSL). L'aptitude d'un matériau à guider des photons dépend de son homogénéité, de sa transparence à la longueur d'onde des dits photons, et de son indice de réfraction. En choisissant une matrice hôte à fort indice de réfraction, les photons émis par les clusters sont confinés par réflexions internes totales dans le matériau hybride, jusqu'à ce qu'ils en atteignent les extrémités où ils peuvent être collectés [26]. Récemment, des guides d'ondes bidimensionnels commutables ont été réalisés en utilisant l'approche électrostatique [27]. Ceux-ci sont basés sur la technologie des PDLC – « polymer dispersed liquid crystal », matrice organique biphasique constituée de cristaux liquides dispersés en microgouttelettes dans une matrice polymère, *figure 6* –, utilisée conventionnellement pour des applications dans le domaine des lunettes pour le cinéma 3D, du vitrage et de la privatisation d'espace. L'incorporation sélective de clusters anioniques dans les phases polymère et/ou CL permet de contrôler et moduler le guidage des photons émis en périphérie des dispositifs à l'aide d'un champ électrique. Les photons guidés peuvent alors être collectés par des cellules photovoltaïques pour générer de l'électricité. Cette modulation d'environ 15 % reste stable, même après plus de cinquante cycles. En absence de champ électrique, les molécules contenues dans les gouttelettes CL sont orientées aléatoirement d'une gouttelette à l'autre, créant ainsi localement des différences d'indice de réfraction qui engendrent une grande diffusion lumineuse ; le matériau est opaque. La transmission lumineuse (*figure 6*, état Off) au travers du film est alors beaucoup plus faible que lorsqu'un champ électrique est appliqué (état On). Dans ce dernier cas, les molécules CL des microgouttelettes s'orientent toutes dans la direction du champ électrique et le matériau devient transparent. Ces systèmes, destinés au développement de fenêtres intelligentes, sont multifonctionnels : ils combinent à la technologie des concentrateurs solaires luminescents la capacité de réguler thermiquement des édifices. Leur potentiel est important pour faire face aux défis du réchauffement climatique et de l'autosuffisance énergétique des bâtiments.

Matériaux hybrides à plusieurs émetteurs

L'intégration de plusieurs composés aux émissions complémentaires dans un même matériau est largement utilisée dans les domaines de l'éclairage, de l'affichage ou encore de la lutte anti-contrefaçon. Les couleurs d'émission observées dépendent de la longueur d'onde d'excitation, des concentrations en émetteurs et de leur aptitude à émettre des photons, et des transferts d'énergie entre les émetteurs et/ou les émetteurs et la matrice dans laquelle ils sont dispersés. Les premiers travaux portant sur l'association d'émetteurs complémentaires avec des clusters de molybdène sont relativement récents. Le composé à cluster $(n\text{-Bu}_4\text{N})_2[\text{Mo}_6\text{Br}_8\text{F}_6]$ dispersé dans du PMMA fut d'abord associé à du poly(paraphénylène-vinylène) (PPV) dans des nanofils pour produire des nanosources hybrides dont la couleur d'émission (rouge, vert ou jaune) est finement contrôlée [28]. Le PPV est un polymère π -conjugué luminescent dans le vert, zone où les clusters absorbent très peu, ce qui limite les interactions entre émetteurs. Combiner des clusters avec des complexes d'erbium(III) dans du PMMA permet de sensibiliser la luminescence de ces derniers par transferts d'énergie. L'émission à 1 530 nm des ions Er(III) se situe dans la bande C télécom, zone de fréquence où les fibres optiques en silice absorbent le moins. Ces matériaux présentent un intérêt pour les technologies liées aux transferts d'informations [8]. Kiracki *et al.* ont fonctionnalisé en 2014 le cœur $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{4+}$ de manière covalente avec des groupements pyrène ou anthracène qui émettent dans le bleu-vert [29]. Leurs études photophysiques démontrent un transfert d'énergie total des émetteurs organiques vers le cluster, ce qui rend possible l'utilisation de luminophores organiques comme antennes sensibilisant la luminescence des clusters.

L'association par la stratégie supramoléculaire de matrices diurésils, appartenant à la famille des Ormocer® (matrice hybride obtenue par procédé sol-gel et contenant une phase inorganique silice liée de façon covalente à une phase polymère organique), et fluorescentes dans le bleu-vert avec $\text{Cs}_2\text{Mo}_6\text{Br}_{14}$, conduit à des matériaux dont l'émission balaye l'ensemble du spectre du visible. Dans ce cas, les transferts d'énergie sont partiels et la couleur d'émission observée

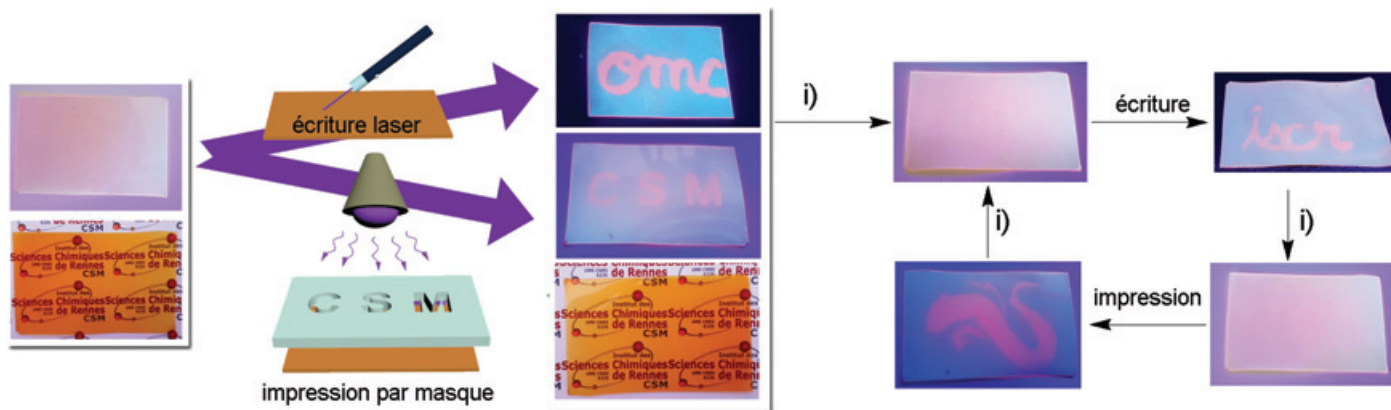


Figure 7 - Illustration des procédés d'écriture laser et d'impression UV par masque sur une feuille de PMMA dopé en 3-oxindole et $[\text{Mo}_6\text{I}_8(\text{OCOC}_2\text{F}_5)_6]^{2-}$; i) le procédé d'effacement peut être réalisé par un chauffage à 60 °C ou en attendant le temps nécessaire pour que l' O_2 dissout dans le copolymère et consommé sous irradiation soit renouvelé. Reproduit d'après [31] avec la permission de Elsevier.

dépend de la concentration en cluster, de la longueur d'onde d'excitation et de la perméabilité à l'oxygène de la matrice [30]. Le PMMA possède, quant à lui, une faible perméabilité à l'oxygène. Lorsque des composés à clusters sont associés à un émetteur organique stable comme des dérivés du 3-oxindole dans du PMMA, une luminescence blanche est observée sous une brève irradiation UV-A (figure 7) [31]. Les dérivés de 3-oxindole étant fluorescents et phosphorescents dans le bleu et le vert respectivement, ils transfèrent sous irradiation une grande partie de leur énergie aux clusters. L'efficacité de ces transferts dépend de plusieurs facteurs dont la concentration en O_2 présent dans la matrice hôte. Lorsque O_2 est consommé sous irradiation par réaction avec l'état triplet des clusters, l'émission de l'oxindole diminue tandis que celle des clusters augmente fortement. La couleur d'émission passe alors du blanc au rouge. La luminescence blanche réapparaît de manière homogène en absence d'irradiation lorsque la concentration en O_2 dans la matrice revient à l'équilibre. Ce retour à l'équilibre peut prendre de quelques minutes à plusieurs jours suivant le temps et la puissance d'irradiation utilisés pour l'impression, et peut être accéléré par chauffage. Le film est alors réutilisable pour une nouvelle impression. Les phénomènes émissifs étant d'origine physique, ils sont réversibles et aucune fatigue n'a été observée. Une première application de ce phénomène est l'inscription invisible et furtive sans encre : il est possible d'écrire ou d'imprimer temporairement des motifs sur des films de ce matériau. Les inscriptions, invisibles sous lumière naturelle, peuvent être révélées par la même source d'irradiation que celle utilisée pour l'inscription (figure 7).

Vers des nanomatériaux aux propriétés contrôlées

Les nanomatériaux hybrides contenant des clusters octaédriques phosphorescents possèdent un fort potentiel en termes de substitut aux matières premières actuellement utilisées comme source d'émission dans le rouge-proche infrarouge et/ou comme générateur de ROS. La synthèse et l'étude des composés inorganiques, la compréhension des phénomènes mis en jeu lors de leur émission, leur fonctionnalisation et intégration dans des matrices organiques permettant de valoriser leurs propriétés dans des dispositifs, sans oublier la fabrication et l'étude de ces dispositifs, nécessitent un travail clairement collaboratif et

pluridisciplinaire. L'ensemble de ces recherches implique aussi bien des théoriciens que des expérimentateurs, chimistes organiciens et solidistes, des physiciens, opticiens et physico-chimistes, pharmaciens galénistes et biologistes. Les nanomatériaux hybrides présentés dans cet article démontrent que les verrous technologiques liés à l'intégration des composés à clusters dans des matrices faciles à manipuler sont levés. Les recherches s'orientent dorénavant vers l'optimisation des propriétés des matériaux hybrides pour des domaines d'applications ciblés, en jouant sur la nature des clusters et des matrices hôtes. Elles se nourrissent de la recherche fondamentale, indispensable pour développer de nouveaux nanomatériaux aux propriétés contrôlées.

Ces travaux ont été financés par la Région Bretagne (programme CREATE), l'Union européenne (bourses Marie Skłodowska-Curie IIF LH-NAN-LC n° 299527 et IEF MESOCLUST n° 272165) et l'ANR (ANR-13-BS07-0003, ANR-16-CE08-0013, ANR-18-CE92-0026).

- [1] L. Nicole, C. Laberty-Robert, L. Rozes, C. Sanchez, Hybrid materials science: a promised land for the integrative design of multifunctional materials, *Nanoscale*, **2014**, 6, p. 6267-6292.
- [2] F.A. Cotton, Metal atom clusters in oxide systems, *Inorg. Chem.*, **1964**, 3, p. 1217-1220.
- [3] A. Perrin, C. Perrin, R. Chevrel, Chevrel phases: genesis and developments, In *Ligated Transition Metal Clusters in Solid-state Chemistry: The legacy of Marcel Sergent*, J.-F. Halet (ed.), Springer, **2019**, p. 1-30.
- [4] European Commission, *Study on the review of the list of Critical Raw Materials. Critical Raw Materials Factsheets*, EU Publications, **2017**, <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/7345e3e8-98fc-11e7-b92d-01aa75ed71a1/language-en>
- [5] J.H. Golden, H.B. Deng, F.J. Disalvo, J.M.J. Frechet, P.M. Thompson, Monodisperse metal-clusters 10-angstroms in diameter in a polymeric host - The monomer-as-solvent approach, *Science*, **1995**, 268, p. 1463-1466.
- [6] M.A. Mikhaylov, M.N. Sokolov, Molybdenum iodides - from obscurity to bright luminescence, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2019**, 39-40, p. 4181-4197.
- [7] J.A. Jackson, C.Turro, M.D. Newsham, D.G. Nocera, Oxygen quenching of electronically excited hexanuclear molybdenum and tungsten halide clusters, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, p. 4500-4507.
- [8] S. Cordier *et al.*, Inorganic molybdenum octahedral nanosized cluster units, versatile functional building block for nanoarchitectonics, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, **2015**, 25, p. 189-204.
- [9] A.W. Maverick, J.S. Najdzionek, D. MacKenzie, D.G. Nocera, H.B. Gray, Spectroscopic, electrochemical, and photochemical properties of molybdenum(II) and tungsten(II) halide clusters, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, p. 1878-1882.
- [10] L.F. Szczepura, E. Soto, Exploring the breadth of terminal ligands coordinated in $[\text{Mo}_6\text{X}_8]^{4+}$ - and $[\text{Re}_6\text{Q}_8]^{2+}$ -based cluster complexes, in *Ligated Transition Metal Clusters in Solid-state Chemistry: The legacy of Marcel Sergent*, J.-F. Halet (ed.), Springer, **2019**, p. 75-108.

[11] Y. Molard, Clustomesogens: liquid crystalline hybrid nanomaterials containing functional metal nanoclusters, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, p. 1514-1523.

[12] I.M. Saez, J.W. Goodby, Supermolecular liquid crystals, *J. Mater. Chem.*, **2005**, *15*, p. 26-40.

[13] a) D.W. Bruce, D.A. Dunmur, E. Lalinde, P.M. Maitlis, P. Styring, Novel types of ionic thermotropic liquid-crystals, *Nature*, **1986**, *323*, p. 791-792; b) A. Gandubert, et al., Tailoring the self-assembling abilities of functional hybrid nanomaterials: from rod-like to disk-like clustomesogens based on a luminescent $[Mo_6Br_8]^{4+}$ inorganic cluster core, *J. Mater. Chem. C*, **2018**, *6*, p. 2556-2564.

[14] C.F.J. Faul, M. Antonietti, Ionic self-assembly: facile synthesis of supramolecular materials, *Adv. Mater.*, **2003**, *15*, p. 673-683.

[15] M. Amela-Cortes, S. Paofai, S. Cordier, H. Folliot, Y. Molard, Tuned red NIR phosphorescence of polyurethane hybrid composites embedding metallic nanoclusters for oxygen sensing, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 8177-8180.

[16] M. Amela-Cortes et al., Deep red luminescent hybrid copolymer materials with high transition metal cluster content, *J. Mater. Chem. C*, **2014**, *2*, p. 1545-1552.

[17] M. Feliz et al., Supramolecular anchoring of octahedral molybdenum clusters onto graphene and their synergies in the photocatalytic water reduction, *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, p. 15443-454.

[18] C.J. Pedersen, Crystalline salt complexes of macrocyclic polyethers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, p. 386-391.

[19] K. Guy et al., Lord of the crowns: a new precious in the kingdom of clustomesogens, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, p. 11692-696; S.K. Nayak et al., Phosphorescent columnar hybrid materials containing polyionic inorganic nanoclusters, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, p. 3127-3130.

[20] M. Robin et al., Direct integration of red-NIR emissive ceramic-like $A_nM_6X_8X^a_6$ metal cluster salts in organic copolymers using supramolecular interactions, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, p. 4825-4829.

[21] R.N. Ghosh, P.A. Askeland, S. Kramer, R. Loloee, Optical dissolved oxygen sensor utilizing molybdenum chloride cluster phosphorescence, *Appl. Phys. Lett.*, **2011**, *98*, 221103.

[22] K. Kirakci, et al., X-ray inducible luminescence and singlet oxygen sensitization by an octahedral molybdenum cluster compound: a new class of nanoscintillators, *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, p. 803-809.

[23] N. Brandhonneur et al., Molybdenum cluster loaded PLGA nanoparticles: an innovative theranostic approach for the treatment of ovarian cancer, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2018**, *125*, p. 95-105; N. Brandhonneur et al., Molybdenum cluster loaded PLGA nanoparticles as efficient tools against epithelial ovarian cancer, *Int. J. Pharm.*, **2020**, 120079.

[24] S. Nagashima, S. Kamiguchi, T. Chihara, Catalytic reactions over halide cluster complexes of group 5-7 metals, *Metals*, **2014**, *4*, p. 235-313.

[25] A. Renaud et al., Inorganic molybdenum clusters as light-harvester in all inorganic solar cells: a proof of concept, *ChemistrySelect*, **2016**, *1*, p. 2284-2289.

[26] N. Huby et al., Facile design of red-emitting waveguides using hybrid nanocomposites made of inorganic clusters dispersed in SU8 photoresist host, *Opt. Mater.*, **2016**, *52*, p. 196-202.

[27] S. Khlifi et al., Switchable two-dimensional waveguiding abilities of luminescent hybrid nanocomposites for active solar concentrators, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, *12*, p. 14400-407.

[28] A. Garreau et al., Color control in coaxial two-luminophore nanowires, *ACS Nano*, **2013**, *7*, p. 2977-2987.

[29] K. Kirakci, K. Fejzarova, M. Kucerakova, K. Lang, Hexamolybdenum cluster complexes with pyrene and anthracene carboxylates: ultrabright red emitters with the antenna effect, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, *14*, p. 2331-2336.

[30] E. Ferreira Molina et al., When a red-NIR-emissive $Cs_2[Mo_6Br_{14}]$ interacts with an active diureasil-PEO matrix: design of tunable and white-light-emitting hybrid material, *Chem. - Eur. J.*, **2019**, *25*, p. 15248-251.

[31] S. Khlifi et al., Self-erasable inkless imprinting using a dual emitting hybrid organic-inorganic material, *Materials Today*, **2020**, *35*, p. 34-41.

Yann MOLARD* et **Maria AMELA-CORTES**, maitres de conférences, équipe Chimie du solide et matériaux, Institut des sciences chimiques de Rennes, Université de Rennes.

Courriels : yann.molard@univ-rennes1.fr ; maria.amela-cortes@univ-rennes1.fr

TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS ILLUSTRÉS

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

LÉGENDE

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

Les cases sans illustration correspondent aux atomes artificiels

Numéro atomique — 29 — 63.55 — Masse molaire (g/mol)

— Cu — Symbole chimique

— CUIVRE — Nom

1.01 H HYDROGÈNE

3.01 Li LITHIUM

4.00 He Hélium

6.94 B BORE

12.01 C CARBONE

14.01 N AZOTE

16.00 O OXYGÈNE

19.00 F FLUORE

20.18 Ne Néon

22.99 Na SODIUM

24.31 Mg MAGNÉSIE

26.98 Al ALUMINE

28.09 Si SILICIE

30.97 P PHOSPHORE

32.06 S SOUFRE

35.45 Cl CHLORÉ

39.95 Ar ARGON

39.09 K POTASSIUM

40.08 Ca CALCAIRE

44.96 Sc SCANDIUM

45.96 Ti TITANE

47.88 V VANADIUM

50.94 Cr CHROME

52.00 Mn MANGANESE

54.94 Fe FER

55.85 Co COBALTE

58.93 Ni NICKEL

63.55 Cu CUIVRE

65.39 Zn ZINC

69.72 Ga GALLIE

72.64 Ge GERMANIUM

74.92 As ARSENIQUE

78.97 Se SÉLÉNIUM

81.90 Br BROME

83.80 Kr KRYPTON

85.47 Rb RUBIDIUM

87.62 Sr STRONTIUM

88.91 Y YTRIUM

91.22 Zr ZIRCONIUM

92.91 Nb NIOBIUM

95.94 Mo MOLYBDÈME

97.91 Tc TECHETIUM

101.07 Ru RUTHÈNIUM

106.42 Rh RHODIUM

108.91 Pd PALLADIUM

112.41 Ag ARGENT

118.91 Au OR

127.60 Hg MERCURE

137.33 Ba BARYUM

138.91 La LANTHANES

175.07 Hf HAFNIE

180.95 Ta TANTALE

186.21 W TUNGSTÈNE

188.91 Re RÈNÈME

193.22 Os OSMIUM

197.04 Ir IRIE

198.91 Pt PLATINE

200.59 Au OR

204.38 Hg MERCURE

208.98 Pb PLOMB

209.98 Bi BISMUTH

210.00 Po POLONIUM

210.98 At ASTATE

223.02 Rn RADON

227.03 Fr FRANCIUM

227.03 Ra RADIUM

227.03 Ac-Lr ACTINIDES

227.03 Rf RUTHÉRIUM

261.10 Db DUBNIUM

261.10 Sg SEABORGIUM

261.10 Bh BOHRIUM

261.10 Hs HASSIUM

261.10 Mt MITHÉNIE

261.10 Ds DARMSTADTIUM

261.10 Rg ROENTGIUM

261.10 Cn COPERNICIUM

261.10 Nh NIHOIUM

261.10 Fl FLÉROVIUM

261.10 Mc MOSCOVIUM

261.10 Lv LIVERMORIUM

261.10 Ts TENESSINE

261.10 Og OGANESSON

138.91 La LANTHANE

140.91 Ce CÉRIUM

140.91 Pr PRASEODYME

140.91 Nd NÉODYME

140.91 Pm PROMÉTHIUM

140.91 Sm SAMARIUM

140.91 Eu EUROPÉE

140.91 Gd GADOLINIUM

140.91 Tb TERBIUM

140.91 Dy DYSPROSIUM

140.91 Ho HOÛMIUM

140.91 Er ERBIUM

140.91 Tm THULIUM

140.91 Yb YTTÉRIUM

140.91 Lu LUTÉTIUM

227.03 Ac ACTINIE

227.03 Th THORIUM

227.03 Pa PROTACTINIUM

227.03 U URANIUM

227.03 Np NEPTUNIUM

227.03 Pu PLUTONIUM

227.03 Am AMÉRICIUM

227.03 Cm CURIUM

227.03 Bk BERKÉLIUM

227.03 Cf CALIFORNIUM

227.03 Es ÉNÉTIUM

227.03 Fm FERMIUM

227.03 Mc MENDELÉVIUM

227.03 No NOBELIUM

227.03 Lr LAWRENCIUM

Pour en savoir plus, lelementarium.fr

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

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

Bilan des approbations FDA en février-mars 2021

Au cours de cette période, ont été approuvées dix nouvelles molécules de synthèse (une a une double approbation : solution injectable ou auto-injection) et une nouvelle molécule biologique.

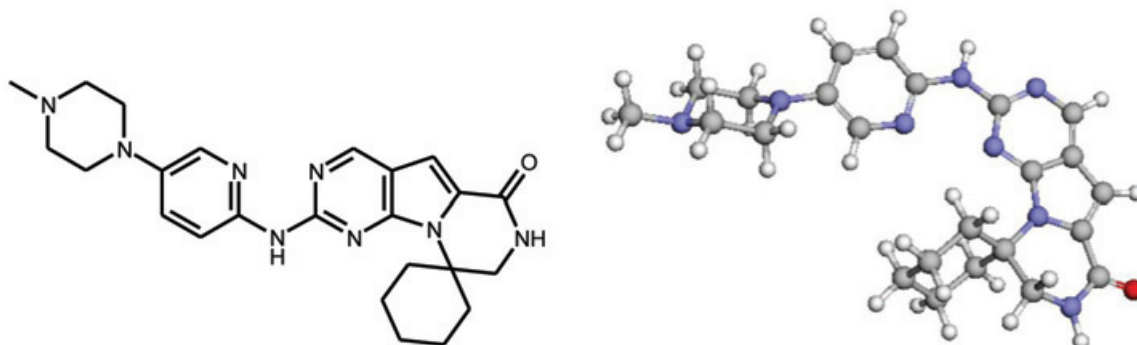
Le **trilaciclib** est la première molécule approuvée pour la protection des cellules de la moelle osseuse lors des traitements de chimiothérapie. Il agit sur des kinases dépendantes

des cyclines (« cyclin-dependent kinase », CDK) qui jouent un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire.

Le **dasiglucagon** est un analogue du glucagon qui est une protéine de 29 amino-acides (certains amino-acides ont été modifiés ou échangés pour améliorer la stabilité). Le glucagon est une hormone hyperglycémisante sécrétée par les cellules α_2 des îlots de Langerhans du pancréas, et qui agit principalement sur le foie en provoquant une glycogénolyse.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Tepotinib hydrochloride	EMD Serono Inc.	Cancer du poumon à non petites cellules
Umbralisib tosylate	TG Therap	Lymphomes à cellules B de zone marginale
Trilaciclib dihydrochloride	G1 Therapeutics Inc.	Protection de la moelle osseuse des dommages causés par la chimiothérapie
Casimersen	Sarepta Therapeutics Inc.	Myopathie de Duchenne
Fosdenopterin	Origin Biosciences Inc.	Déficit en cofacteur à molybdène (maladie rare)
Melphalan flufenamide	Oncopeptides AB	Myélome multiple
Serdexmethylphenidate chloride Dexmethylphenidate hydrochloride	Commcave Therapeutics SA	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
Tivozanib hydrochloride	Aveo Pharmaceuticals	Carcinome rénal avancé récidivant ou réfractaire
Ponesimod	Janssen Pharmaceuticals	Sclérose en plaques
Dasiglucagon hydrochloride	Zealand Pharma	Hypoglycémie sévère chez les personnes atteintes de diabète
Dasiglucagon hydrochloride (auto-injection)		



Structure du trilaciclib.

N° CAS : 1374743-00-6 ; nom IUPAC: 2'-{[5-(4-Méthyl-1-piperaziny)-2-pyridinyl]amino}-7',8'-dihydro-6'H-spiro[cyclohexane-1,9'-pyrazino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin]-6'-one
La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ (https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB15442).

Molécule d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Evinacumab-DGNB	Anticorps monoclonal	Regeneron Pharmaceuticals	Hypercholestérolémie familiale

L'**evinacumab** est un anticorps dirigé contre l'angiopoïétin-like 3 (ANGPTL3), une protéine inhibitrice de la lipoprotéine-lipase et de la lipase endothéliale. Elle joue un rôle majeur dans la recapture des triglycérides circulants.

⁽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

Retraits

Le *Bulletin* du mois d'avril 2021 de l'ANSES fait état du retrait de treize spécialités professionnelles : douze sont des fongicides, le treizième est un molluscicide à base de métaldéhyde. Les substances actives des douze fongicides sont le zoxamide associé au diméthomorphe, le pencycuron seul ou associé au prothioconazole, le fludioxonil associé au métalaxyl-M et au sédaxane.

Nouvelles autorisations

Elles sont accordées à douze spécialités professionnelles dont dix sont des herbicides ; toutes sont utilisables en grandes cultures. Les substances actives herbicides sont la clomazone, seule ou associée à la pendiméthaline, en suspension de capsules, utilisables aussi en cultures légumières et porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires ; le florasulame en granulés solubles dans l'eau ; le dicamba (acide) en concentré soluble ; le fluroxypyr-méthyl utilisable aussi en arboriculture et zones non agricoles, en émulsion aqueuse, ou en concentré émulsionnable limité aux grandes cultures ; le floryprouxifène-benzyle en concentré émulsionnable.

À ces herbicides s'ajoutent une phéromone, appliquée par diffuseur de vapeur en arboriculture, agissant par confusion sexuelle, à base d'acétate de (E/Z)-8-dodécenyle et (Z)-8-dodécenol, ainsi qu'un fongicide à base de fluxapyroxade associé au metconazole en concentré émulsionnable.

Un acaricide-insecticide à base d'huile essentielle d'orange en micro-émulsion pour cultures légumières est autorisé pour usages amateurs.

Renouvellements et extensions d'usage

Sont concernés six herbicides, six fongicides, un insecticide et un adjuvant pour bouillie fongicide ou insecticide, tous à usages professionnels.

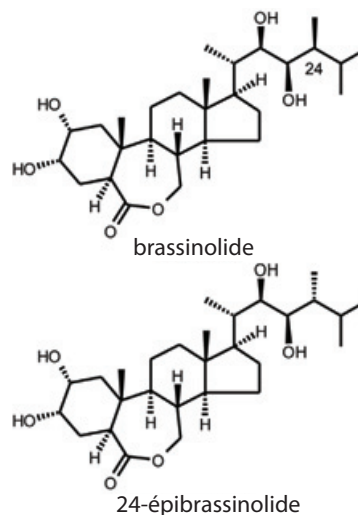
L'adjuvant est un mélange d'acides gras saturés et insaturés, esters méthyliques, de colophane et de diéthylène glycol identifiés par les nombres CAS 84776-43-2 et 68153-38-8.

Les herbicides sont à base de florasulame associé au bifénox (modification des conditions d'emploi) ; de fluroxypyr-méthyl ; de dicamba associé au 2,4-D, les deux derniers pour réapprobation d'une substance active ; de dicamba seul pour extension d'usage majeur ; de flumioxazine (renouvellement décennal) et de cycloxydim (modification des conditions d'emploi).

Les fongicides sont à base de prothioconazole (renouvellement décennal) ; de propamocarbe associé au fluopicolide et de tébuconazole associé au prothioconazole (renouvellement décennal) ; de difénoconazole (extension d'usage majeur) ; d'azoxystrobine pour réapprobation de substance active. Un fongicide de biocontrôle (souche T 34 de *Trichoderma asperellum*) est renouvelé pour extension d'usage majeur. L'insecticide est à base de phosphore d'aluminium pour extension d'usage mineur et modification des conditions d'emploi.

Un stéroïde, appelé **brassinolide**, isolé en 1979 du pollen de colza, favorise l'élongation des tiges et active la division cellulaire. On connaît aujourd'hui près de 80 molécules de biosynthèse apparentées à cette hormone végétale. Le 24-épibrassinolide* (n° CAS 78821-43-9) vient d'être approuvé dans la liste européenne des substances actives autorisées à faible risque (règlement 2021/427 du 10 mars 2021 au JOUE du 11 mars). Assimilée aux stérols végétaux, cette substance est reconnue comme éliciteur induisant des mécanismes d'autodéfense contre les maladies fongiques des raisins, légumes feuillus et betterave sucrière.

* www.clinisciences.com/autres-produits-186/epibrassinolide-78821-43-9-231016355.html



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).

Formulation de gels hydro-alcooliques

De l'actualité à l'enseignement confiné

Résumé Mars 2020 : l'enseignement à distance imposé par la pandémie de Covid-19 nécessite d'adapter ses méthodes pédagogiques. C'est l'occasion de proposer une situation d'apprentissage ancrée dans l'actualité. L'utilisation massive des gels hydro-alcooliques (GHA) destinés à l'antisepsie des mains amène le gouvernement à imposer des mesures concernant leurs production et commercialisation. Ces évolutions réglementaires sont intégrées dans une activité proposée à des étudiants en BTS Métiers de la chimie. Objectifs visés : garantir la continuité pédagogique et favoriser la dynamique de groupe en situation de confinement. Les travaux menés essentiellement en équipe consistent à étudier la composition et la formulation des GHA. Le mécanisme de gélification de différents polymères synthétiques est relié au comportement rhéologique recherché. Le cahier des charges, les fiches de fabrication et de contrôle des GHA établis par les étudiants sont réinvestis dans le cadre de travaux pratiques dès le retour au lycée.

Mots-clés Gels hydro-alcooliques, enseignement confiné, réglementation, formulation, cahier des charges, fabrication, contrôle.

Abstract **Formulation of hydro-alcoholic gels: from current events to confined training**

March 2020: the distance learning imposed by the Covid-19 pandemic requires to adapt one's teaching methods. This is the opportunity to create a learning situation from the news. The widespread use of hydro-alcoholic gels (HAGs) for hand antisepsis has led the government to impose specific measures on their production and marketing. These changing regulations prompt to find news forms of activities for students in HND Chemistry trades. Objectives to be achieved: continue training and promote group dynamics during lockdown. The work carried out mainly in teams consists in studying the composition and formulation of HAGs. The gelling process of different synthetic polymers is linked to expected rheological behaviour. The specifications, manufacturing and control sheets of the HAG set up by the students are reinvested as part of practical work as soon as they return to High school.

Keywords Hydro-alcoholic gels, confined teaching, regulations, formulation, specifications, manufacturing, control.



Le 17 mars 2020 marque le début du premier confinement adopté en France en raison de la pandémie liée au virus SARS-CoV-2. Les professeur.e.s mettent en place la continuité pédagogique afin que les élèves poursuivent leur apprentissage à la maison [1].

Les nouvelles mesures gouvernementales concernant la production et la commercialisation des gels hydro-alcooliques (GHA) offrent une perspective d'exploitation pédagogique à destination des étudiants en BTS Métiers de la chimie. L'enseignement de formulation privilégie l'acquisition de connaissances et capacités opérationnelles directement mobilisables au laboratoire, en s'appuyant sur des pratiques professionnelles. Les concepts sont introduits à partir de

problématiques industrielles auxquelles ils permettent de répondre. L'activité proposée à distance aux étudiants en première année s'inscrit dans cet objectif de contextualisation. Elle doit leur permettre d'acquérir les compétences d'un futur technicien, privé de par le contexte des appareillages usuellement à disposition au cours de sa formation [2].

La construction du scénario pédagogique nécessite dans un premier temps le recueil des données scientifiques en lien avec ce thème d'actualité. La démarche consiste à travailler d'abord sur la formulation des gels en partant de la réglementation, puis des matières premières et de la composition. On s'intéresse ensuite au procédé de fabrication puis au contrôle du produit formulé pour s'assurer de sa conformité.

Les analyses des productions d'élèves permettent de vérifier si les travaux entrepris répondent aux objectifs attendus en termes d'apprentissage et de proposer des améliorations à partir des résultats issus de cette expérience pédagogique.

Étude de la préparation d'un gel hydro-alcoolique

Évolutions réglementaires liées à la situation sanitaire de mars 2020

Afin d'éviter une inflation de ce marché, le gouvernement décide le 5 mars 2020 d'encadrer par décret le prix des solutions et gels hydro-alcooliques vendus sur le territoire français [3].

En outre, pour subvenir aux besoins de la population, les pharmacies d'officine et les pharmacies à usage intérieur sont

autorisées à préparer des solutions hydro-alcooliques pour l'antisepsie des mains dans les conditions recommandées par l'Organisation mondiale de la santé. La formule comporte quatre ingrédients de qualité répondant à la Pharmacopée européenne : l'éthanol à 96 % (substance active), le peroxyde d'hydrogène à 3 % (inactivateur de spores), le glycérol (humectant) et de l'eau purifiée (solvant). L'étiquetage du produit porte la mention « éthanol-peroxyde-glycérol » [4].

L'arrêté du 13 mars 2020 permet d'étendre la composition à quelques matières premières supplémentaires comme l'isopropanol, avec la possibilité de proposer des hydrogels. Ce décret ouvre par dérogation ce type de formulation aux établissements de fabrication de produits cosmétiques et facilite leur mise sur le marché en les exemptant temporairement d'enregistrement biocide [5].

Pour faire face aux difficultés d'approvisionnement de certaines matières premières, comme le glycérol ou le peroxyde d'hydrogène, quatre nouvelles formules sont proposées par l'arrêté du 20 mars 2020. Plusieurs types d'éthanol sont utilisables. La glycérine peut être remplacée par du propylène glycol, du butylène glycol, du propanediol ou de la diglycérine (dimère de glycérol). Des épaississants tels que des acrylates ou des carbomères peuvent également intégrer les formules [6] (voir *annexe 1**).

Formules de GHA

Les formules de gels hydro-alcooliques homologuées par la norme européenne EN 14476 sont efficaces pour inactiver les virus nus ou enveloppés, comme le virus de la Covid-19 (famille des Coronaviridae). Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

elles doivent à défaut posséder une concentration en alcool optimale comprise entre 60 et 70 % en volume pour un effet virucide sans risque de développer d'éruptions cutanées [7].

La présence d'un humectant ou d'un agent surgraissant permet d'éviter le dessèchement de la peau. L'ajout d'un parfum ou d'un actif lipophile peut nécessiter l'utilisation d'un solubilisant. Il faut toutefois vérifier que ces additifs ne troublent pas le gel dans le cas de formules transparentes.

Le gélifiant choisi pour épaissir les formules doit avoir les propriétés suivantes : bonne préhension, aspect non filant, fraîcheur à l'application, pénétration rapide, aptitude à ne pas laisser de film gras sur la peau. Les polymères naturels tels que la gomme de xanthane ne sont pas recommandés pour formuler ces gels ; ils ont pour défaut d'avoir un aspect filant (« jelly ») à forts pourcentages et peuvent entraîner l'apparition de peluches lors de l'application. Ce sont donc des polymères synthétiques qui sont utilisés comme modificateurs de rhéologie [8].

Cette composition se retrouve dans les formules indicatives de GHA proposées par les fournisseurs de matières premières tels que les sociétés Gattefossé et Seppic (voir *annexe 2*) [9-10].

Caractéristiques physico-chimiques des GHA

Les gels hydro-alcooliques sont des structures macromoléculaires tridimensionnelles de solides dilués dans un fluide, plus ou moins transparentes, visqueuses et élastiques, caractérisées par leur rigidité. La clarté relative des solutions est influencée par la taille des particules colloïdales en suspension. Les gels présentent des viscosités et comportements rhéologiques variables selon le polymère utilisé et sa dose (voir *encadré*). Généralement, une augmentation de la

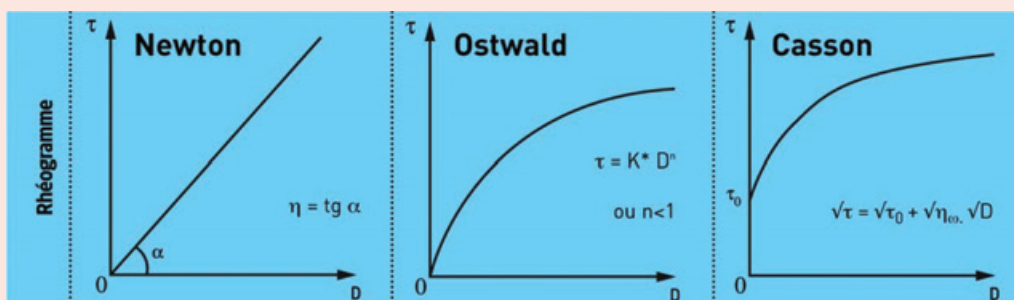
Encadré

Viscosité et rhéologie des gels

La **viscosité** permet de décrire la résistance du fluide à l'écoulement sous une contrainte donnée. Elle provient du frottement entre des couches adjacentes de fluide se déplaçant à des vitesses différentes. Pour l'écoulement laminaire, le gradient de vitesse est appelé taux de cisaillement D (ou « shear rate » en s^{-1}), et la force par unité de surface créée ou produite par l'écoulement est la contrainte de cisaillement τ (ou « shear stress » en Pa). Le rapport de la contrainte de cisaillement sur le taux de cisaillement correspond à la viscosité dynamique η du fluide (en Pa.s) : $\eta = \frac{\tau}{D}$.

Le **comportement rhéologique** s'étudie à l'aide de rhéogrammes réalisés à température et pression constantes. La courbe d'écoulement $\tau = f(D)$ permet de visualiser la contrainte de cisaillement en fonction du gradient de cisaillement et d'en déduire la courbe de viscosité $\eta = f(D)$. La rigidité des macromolécules permet de classer les comportements rhéologiques des gels en trois catégories (voir *figure*) :

- comportement newtonien décrit par la relation de Newton : la solution est faiblement visqueuse et cette viscosité est constante quelle que soit la vitesse de cisaillement. Les macromolécules sont ramifiées ou globulaires et occupent un volume assez faible ;
- comportement rhéofluidifiant (dit pseudoplastique) modélisable par la relation d'Ostwald dans laquelle K représente l'indice de consistance et n l'indice d'écoulement : la solution est visqueuse et cette viscosité diminue lorsque la vitesse de cisaillement augmente. Les macromolécules sont déployées et déformables ;
- comportement à seuil d'écoulement (dit plastique) : la solution est stable tant qu'on ne lui applique pas une certaine contrainte de cisaillement qui correspond au seuil d'écoulement τ_0 . Au-delà de ce seuil, on observe un comportement rhéofluidifiant. Des modèles comme celui de Casson peuvent être employés.



Représentation et modélisation des comportements rhéologiques des gels [11].

Pour certaines substances, la diminution au cours du temps de la viscosité apparente sous contrainte constante est réversible. Une fois la contrainte relâchée, reprendre la structure d'origine nécessite une durée spécifique : ce comportement est appelé thixotropie [8].

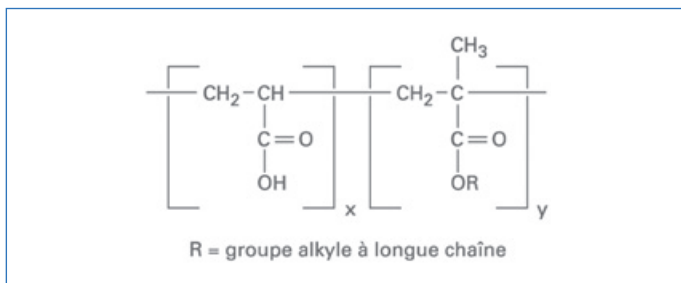


Figure 1 - Structure chimique des copolymères d'acide acrylique greffé par un groupe alkyle.

concentration en polymères induit des interactions spécifiques entre certains groupes ou segments, comme des liaisons hydrogène, hydrophobes ou des réticulations.

Les profils rhéologiques sont importants pour la stabilité des produits et l'impact sensoriel [11]. Une viscosité importante à faible gradient permet d'éviter les coulures lors de la prise en main, un comportement rhéofluidifiant facilite l'étalement du produit lors de l'application.

Mécanisme d'épaississement de différents polymères synthétiques

Plusieurs familles de polymères peuvent être employées pour formuler des GHA selon la viscosité, la transparence et la tolérance aux électrolytes souhaitées. Le mécanisme d'épaississement est étudié ici pour les polymères synthétiques présents dans les formules indicatives de l'annexe 2.

- Les **polymères Carbopol®** (INCI : « acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer ») sont des copolymères d'acide acrylique ou méthacrylique et d'une longue chaîne d'alkyl acrylate réticulé avec un éther allyle de pentaérythritol ou de saccharose. Leur structure chimique est présentée sur la figure 1.

Le greffage de chaîne alkyle crée une molécule amphiphile avec une partie hydrophile et une partie lipophile, ce qui permet d'améliorer la tolérance aux électrolytes et aux tensioactifs, la transparence et les propriétés émulsionnantes [8].

Le degré de réticulation des différents grades de Carbopol® mène à des propriétés d'écoulement différentes. Une macromolécule est dite réticulée si elle est constituée de chaînes linéaires reliées par des liaisons chimiques. La réticulation conduit à une structure en réseau plus ou moins rigide et déformable.

Lorsqu'elles sont dispersées dans l'eau, les molécules acides sèches, étroitement enroulées (figure 2a) s'hydratent et se déroulent partiellement. Les solutions de polymères Carbopol® Ultrez dispersés ont une plage de pH approximative de 2,5 à 3,5 en fonction de la concentration et présentent de très faibles viscosités. Le moyen le plus courant d'obtenir un épaississement maximal consiste à convertir les polymères acides Carbopol® en sels avec une base commune telle que l'hydroxyde de sodium (soude) ou la triéthanolamine (TEA) ; il s'agit de l'opération de neutralisation (figure 2b) [12].

Une fois qu'un neutralisant est ajouté à la dispersion, les polymères se déploient dans le milieu aqueux grâce aux répulsions électrostatiques entre les groupes carboxyles déprotonés. Les macromolécules enchevêtrées gênent la mobilité de l'eau et l'épaississement se produit progressivement. La viscosité des polymères Carbopol® est optimale pour un pH de 6,5 à 7,5. Elle commence à diminuer à partir d'un pH de 9,0 à cause des répulsions électrostatiques provoquées par la présence d'électrolytes en excès.

L'éthanol et l'isopropanol peuvent être épaissis avec des polymères Carbopol®. Le facteur critique est le choix du neutralisant en fonction de la quantité d'alcool à gélifier. Si le mauvais neutralisant est utilisé, les sels du polymère Carbopol® précipiteront car ils ne seront plus solubles dans le mélange hydro-alcoolique. Pour un taux d'alcool de 60 %, la triéthanolamine peut être utilisée ; l'aminométhyl propanol est recommandé pour un taux de 80 % [12].

- Les **polymères SEPINEO™** sont des polymères anioniques préneutralisés prêts à l'emploi. Ils permettent d'incorporer des teneurs élevées en solvants, notamment l'alcool à 95° (voir tableau) [13].

Les polymères SEPINEO™ D.E.R.M (forme concentrée en poudre obtenue après séchage) sont des latex synthétisés par polymérisation en émulsion inverse. Une phase « eau + polymère » est dispersée dans une phase « huile + tensioactif ». Au contact de l'eau, le tensioactif s'inverse et libère ainsi le polymère. La phase d'hydratation est rapide. Le grade de polymère est un acrylate couplé à un copolymère. Leur mise en œuvre est facile avec un épaississement immédiat sans neutralisation et permet une formulation à froid sans cisaillement important pour une gamme de pH comprise entre 3 et 11. Ils peuvent stabiliser 20 à 30 % de phase grasse sans ajout d'émulsifiant et sont résistants au cisaillement.

Les polymères SEPINEO™ PHD 100 (forme concentrée en poudre) sont obtenus par voie précipitante. Tout comme les

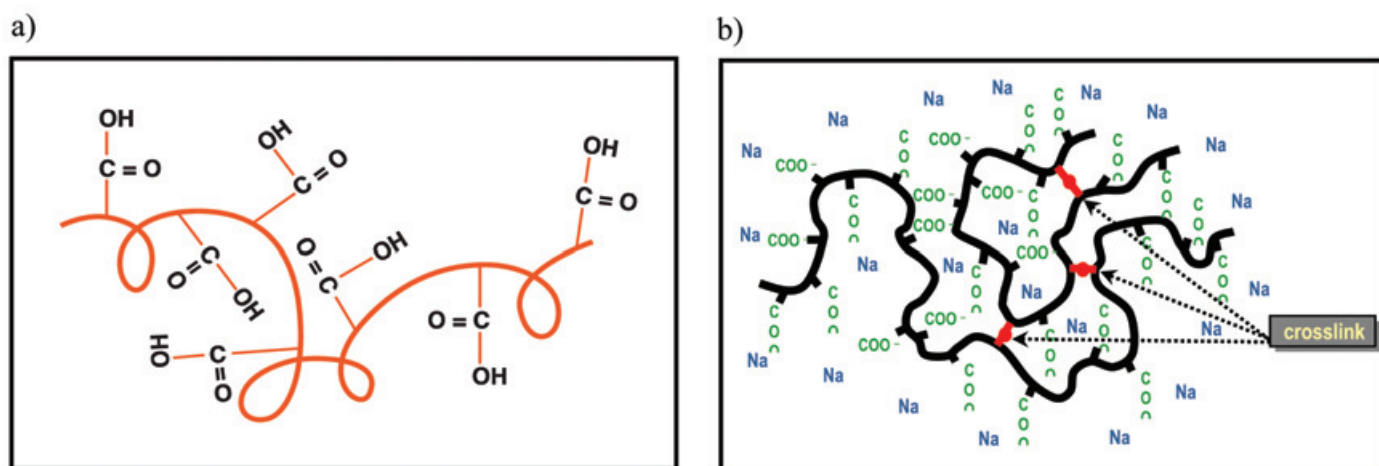


Figure 2 - Représentation schématique de la molécule de polymère Carbopol® a) à l'état enroulé et b) à l'état neutralisé et dispersé [12].

Polymère	SEPINEO™ D.E.R.M (poudre)	SEPINEO™ PHD 100 (poudre)
INCI	Hydroxyethyl Acrylate/Sodium Acryloyldimethyl Taurate Copolymer	Polyacrylate Crosspolymer-6
Compatibilité avec l'éthanol 95°	65 % p/p (~ 71,49 % v/v) à 2 %	> 95 % p/p (~ 95 % v/v) à 2,8 %
Équipement : mobiles d'agitation	Hélices à flux axial Turbines à débit radial ou tangentiel	



Figure 3 - Organisation des polymères associatifs [8].

carbomères, qui sont des polymères hydrophiles d'acide acrylique, ils comportent de nombreux sites ioniques et se déploient par répulsions électrostatiques. Ces polyélectrolytes présentent en outre un comportement associatif lié aux interactions hydrophobes entre les chaînes de polymères (figure 3). Les radicaux hydrophobes greffés le long du squelette hydrophile du polymère perturbe le réseau de liaison hydrogène des molécules d'eau. Les éléments hydrophobes sont alors exclus dans des micelles pour réduire l'énergie de solvation. Le réseau se forme par de très fortes interactions hydrophobes et les viscosités obtenues peuvent devenir très importantes. Plus performants par rapport à la transparence et d'un toucher plus riche, leur mise en œuvre fonctionne à froid mais nécessite un cisaillement plus important.

L'étude du mécanisme de gélification est importante pour comprendre les propriétés obtenues en termes d'apparence, de consistance, de préhension et d'application du produit. Il est donc impératif pour le formulateur de bien maîtriser les caractéristiques des différents gélifiants afin de faire un choix approprié à la problématique rencontrée [8].

Mise en situation professionnelle en BTS Métiers de la chimie

L'activité a pour objectif de proposer aux élèves, en situation de confinement, un problème professionnel d'actualité pour leur faire vivre une démarche calquée sur celle d'un laboratoire de formulation :

« Vous exercez des activités de technicien dans un laboratoire de recherche et développement d'une entreprise de cosmétiques. Suite au contexte sanitaire et à l'arrêt du 20 mars 2020, votre équipe doit mettre au point une formule de gel hydro-alcoolique en vue de sa commercialisation dans un flacon pompe. Après avoir pris contact auprès de vos fournisseurs, votre équipe sélectionne et étudie quatre formules guides en vue de les perfectionner (annexe 2).

Votre laboratoire utilise de l'eau désionisée et de l'éthanol à 96 pour cent V/V. Vous avez à votre disposition les fiches de sécurité des matières premières et les fiches techniques des polymères. »

Cette problématique générale se décline en sous-activité, chacune étayée d'intentions didactiques précises.

Élaboration du cahier des charges

La première partie du travail consiste à participer à l'élaboration du cahier des charges. Il s'agit d'analyser la demande, de contribuer à la définition du produit, d'identifier et de prendre en compte les contraintes techniques, réglementaires et économiques [14].

Les étudiants sont invités à rechercher en autonomie des informations sur les GHA et sur les évolutions réglementaires liées à la situation sanitaire de mars 2020. Il s'avère nécessaire de cibler avec eux les sites à privilégier comme ceux de legifrance.gouv.fr [3, 5-6], ansm.sante.fr [7] ou regard-sur-les-cosmetiques.fr [15]. La mise en commun des informations recueillies permet à chacun de participer à la finalisation d'un cahier des charges plus abouti. Le professeur joue le rôle de régulateur dans les échanges et centralise les apports en les inscrivant au fur et à mesure dans un tableau (voir annexe 3). Cette façon de procéder peut être facilement reproduite en classe avec une participation active des élèves.

Les propriétés attendues pour sélectionner le gélifiant sont plus difficiles à évaluer par les étudiants. Mettre à leur disposition de la bibliographie comme des extraits du chapitre sur les gels du livre *Conception des produits cosmétiques* [8] peut les aiguiller dans cette étude. Dans le cadre de cette activité proposée en situation de confinement, l'approche sensorielle est privilégiée : les étudiants doivent décrire leurs attentes lors de l'utilisation d'un GHA.

Les échanges entre pairs et avec le professeur par le biais de la classe virtuelle donnent lieu à des discussions sur la situation exceptionnelle et ses nombreuses répercussions sanitaires, économiques, mais aussi sociales. Au travers des recherches sur le sujet, les étudiants prennent la mesure des impacts de la crise sanitaire sur les industries et peuvent également s'exprimer sur leurs ressentis quant à leurs conditions de vie et de travail.

Étude des formules de GHA

La classe virtuelle, divisée en groupe de trois à quatre élèves, se voit attribuer une formule d'orientation. Chaque équipe doit comprendre le rôle des matières premières et plus particulièrement celui du polymère. L'objectif de cette tâche est de rechercher dans la documentation technique les informations pour expliquer le mécanisme d'épaississement et la formation du gel. Après concertation, chaque équipe doit ensuite tracer l'allure des rhéogrammes de la formule étudiée et expliquer les termes à employer pour décrire les axes et les profils rhéologiques.

Les étudiants ont déjà travaillé des notions de rhéologie qu'ils vont pouvoir réinvestir. Ils connaissent les définitions fondamentales et ont appris à identifier à partir de rhéogrammes

les comportements des fluides. Les différentes familles d'additifs utilisées pour modifier la rhéologie des produits formulés ont également été abordées [2].

Des aides sont apportées pour que chaque équipe puisse extraire les données utiles à la compréhension des liaisons mises en jeu lors de la formation du réseau tridimensionnel. Les confusions sont nombreuses entre les modes d'action des épaississants inorganiques et organiques non associatifs, associatifs et associants, comme en témoignent ces réponses apportées par certains étudiants : « *Lorsqu'on soumet le gel à une contrainte, il se produit facilement une rupture des liaisons hydrogène et par suite une déstructuration du réseau formé. Le comportement est donc rhéofluidifiant, avec en plus de la thixotropie, car la rupture de la structure due à la contrainte n'est pas définitive.* » Selon eux, un gel est systématiquement thixotrope et le réseau ne se forme que par des liaisons de type hydrogène. Ce comportement est caractéristique des gélifiants minéraux utilisés en phase solvant, comme les argiles modifiées. Dans les cas étudiés, il s'agit de polymères qui se déploient en phase aqueuse par répulsions électrostatiques et des réticulations ou des interactions hydrophobes résistantes au cisaillement sont également en jeu. Le profil des formules guides à ces concentrations en polymères est effectivement rhéofluidifiant, avec un seuil d'écoulement plus ou moins marqué, mais ne présente pas de thixotropie. À faible taux de cisaillement, les enchevêtrements empêchent l'écoulement sous cisaillement ; la viscosité est donc élevée. Avec l'augmentation du taux de cisaillement, les chaînes s'orientent dans le sens de l'écoulement et commencent à se démêler, et la viscosité diminue [16].

Fabrication des GHA

La troisième activité consiste à concevoir et préparer les expériences réalisables dans le laboratoire de formulation. Le guide de production locale des solutions hydro-alcooliques selon les formules recommandées par l'OMS consulté en préambule doit être adapté aux formules proposées et intégrer l'incorporation de polymères nécessitant plus ou moins de cisaillement [17].

Pour vérifier la bonne compréhension et l'appropriation des protocoles proposés par les fournisseurs (*annexe 4*), chaque groupe d'étudiants doit présenter une fiche de fabrication comprenant l'ensemble des informations nécessaires à la formulation en laboratoire de 200 g de GHA (*annexe 5*). Doivent être précisés les méthodes et les équipements sélectionnés pour réaliser les expériences, notamment le mobile d'agitation. La difficulté de ce type de formulation à froid réside dans le contrôle du cisaillement afin de ne pas incorporer de bulles d'air et d'éviter l'apparition de grumeaux dus à l'hydratation en surface d'agglomérats de polymères. Une étape de neutralisation est indispensable au déploiement des polymères Carbopol®.

Les étudiants doivent calculer les masses à peser et déterminer la quantité d'éthanol nécessaire à chaque formule en vérifiant qu'elle correspond au cahier des charges – l'occasion de revoir les titres alcoométriques volumiques et massiques avec les étudiants.

Contrôle qualité des GHA

Les étudiants participent ensuite à l'élaboration d'une fiche de contrôle (*annexe 6*), en indiquant les tests et analyses nécessaires pour établir la conformité du produit formulé. Les spécifications dépendent du cahier des charges fixé. L'objectif

est de pouvoir vérifier à l'issue des essais de formulation les fonctionnalités souhaitées.

Les descripteurs retenus pour réaliser les analyses sensorielles sur les gels sont listés en *annexe 7*.

Durant leur formation, les futurs techniciens chimistes mettent en œuvre des méthodes de contrôle de la rhéologie par viscosimétrie et rhéométrie. Afin de tester leur aptitude à analyser des résultats expérimentaux, les étudiants sont questionnés sur la signification des valeurs de viscosité des gels indiquées par les fournisseurs. Pour qu'elles soient comparables, les paramètres de mesure doivent être clairement précisés. La température, le choix de l'appareil et du mobile, la vitesse de rotation et l'histoire du produit ont une influence sur la mesure. Cette discussion permet d'établir les conditions de mesure à mettre en place au laboratoire.

Les étudiants proposent également des mesures rhéologiques : tracés des courbes d'écoulement et de viscosité, détermination des seuils d'écoulement par extrapolation de modèles, par tangente ou mesures oscillatoires, évaluation de la thixotropie par le test 3-ITT (« three interval thixotropy test »).

Conclusion sur l'activité et prolongement

Cette activité à distance s'est déroulée en plusieurs séances en fonction de l'avancement des groupes. L'objectif était de placer l'étudiant dans un contexte d'actualité favorisant une approche expérimentale de la formulation. Bien que n'ayant pas le matériel à disposition, il a été possible d'imaginer le travail à effectuer en pratique et de visualiser les manipulations et analyses à mener. La rhéologie est abordée au travers d'un cas concret avec l'exploitation des fiches techniques des polymères utilisés.

La mise en situation a permis aux étudiants de mieux s'engager dans l'activité. Le travail de groupe a été bénéfique dans ce contexte particulier bien que sa mise en œuvre soit délicate de par les problèmes de connexion ou de matériel informatique. La partie la plus difficile à aborder pour les étudiants est celle concernant le mécanisme d'épaississement des polymères. La mise en commun des informations lors des échanges ont permis de corriger certaines erreurs de compréhension et les confusions entre les familles d'additifs rhéologiques et le comportement rhéologique associé.

Les travaux réalisés en avril et mai 2020 ont été réinvestis en septembre 2020 dans le cadre de travaux pratiques en laboratoire de formulation. Chaque équipe a fabriqué et contrôlé la formule qui leur avait été confiée. Les résultats indiqués en *annexe 8* peuvent servir d'observables pour repérer si les élèves ont bien compris l'origine des propriétés rhéologiques des gels hydro-alcooliques.

Des modifications des formules guides de gel hydro-alcoolique sont envisageables pour parvenir à de meilleures performances : substitution ou ajout d'hydratants, association d'épaississants par exemple. Elles peuvent être menées à partir d'une étude de marché et en tenant compte des matières premières à disposition au laboratoire. Chaque équipe d'étudiants pourrait ainsi juger des éventuelles améliorations apportées et mettre en commun leurs observations. L'objectif ne serait pas forcément d'obtenir la meilleure formule, bien que ce défi puisse amener les élèves à se surpasser, mais plutôt d'ouvrir la discussion sur les compromis à effectuer pour parvenir à un consensus.

* Le fichier des annexes est téléchargeable librement sur www.lactualitechimique.org (page liée à cet article).

[1] Vademecum continuité pédagogique, Ministère de l'Éducation nationale, Version 20 mars 2020, www.education.gouv.fr/sites/default/files/2020-03/coronavirus-covid-19-vademecum-continuit-p-dagogique-66201.pdf

[2] Référentiel du BTS Métiers de la chimie, Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

[3] Arrêté du 6 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus Covid-19, *Journal officiel*, 7 mars 2020, texte 18.

[4] D. Paitraud, Solutions hydro-alcooliques : quelle formulation et quel prix de vente ?, VIDAL actualités, 19 mars 2020, www.vidal.fr/actualites/24487/solutions_hydro_alcooliques_quelle_formulation_et_quel_prix_de_vente_edit_du_24_mars_2020

[5] Arrêté du 13 mars 2020 autorisant par dérogation la mise à disposition sur le marché et l'utilisation temporaires de certains produits hydro-alcooliques utilisés en tant que biocides désinfectants pour l'hygiène humaine, *Journal officiel*, 14 mars 2020, texte 17.

[6] Arrêté du 20 mars 2020 modifiant l'arrêté du 13 mars 2020 autorisant par dérogation la mise à disposition sur le marché et l'utilisation temporaires de certains produits hydro-alcooliques utilisés en tant que biocides désinfectants pour l'hygiène humaine, *Journal officiel*, 21 mars 2020, texte 7.

[7] ANSM, Dossier Pandémie grippale – Les produits hydro-alcooliques.

[8] Gels, in *Conception des produits cosmétiques. La formulation*, A.-M. Pense-Lhéritier (coord.), Lavoisier, 2016, p. 113-130.

[9] CL-H0004B Hand Sanitizing Gel – Lubrizol, www.ulprospector.com/fr/eu/PersonalCare/Detail/77/98813/Hand-Sanitizing-Gel-Formulation-CL-H0004B

[10] Hydroalcoholic gel – Pharma Excipients, Seppic, mars 2020, www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroalcoholic-Gel-Seppic.pdf

[11] Lamy Rhéology Instruments, Notions de rhéologie, <https://lamyrheology.com/notions-de-rheologie>

[12] Lubrizol, Neutralizing Carbopol® and Premulen™* polymers in aqueous and hydroalcoholic systems, Technical data sheet TDS-237.

[13] Ressources sur les polymères SEPINEO™ P 600, SEPINEO™ D.E.R.M et SEPINEO™ PHD 100, www.seppic.com/fr/sepineo-derm

[14] J.-M. Aubry, G. Schorsch, Formulation - Présentation générale, *Techniques de l'Ingénieur*, J2 110, 1999.

[15] Le gel hydro-alcoolique, est-ce un cosmétique ?, Regard sur les cosmétiques, 2020, <https://regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/le-gel-hydro-alcoolique-est-ce-un-cosmetique-1366>

[16] B. Le Neindre, P. Cancouët, Formulation des polymères synthétiques en cosmétique, *Techniques de l'Ingénieur*, J2 190, 2011.

[17] Vidéo pédagogique sur la fabrication locale de la solution hydroalcoolique, Formulation 1-OMS, 2015, www.youtube.com/watch?v=Cw_rx2tMGUw

Sylvie BRU*,

Professeure agrégée de physique chimie, option procédés physico-chimiques.

Elle enseigne la formulation en BTS Métiers de la chimie au lycée Albert Camus de Moux.

* sylvie.bru@ac-bordeaux.fr



L'Union des professeurs de physique et de chimie

Une association d'enseignants au service des enseignants

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

Publication numérique mensuelle
avec impression papier trimestrielle



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

- ◆ Pour tous : 1907 → 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

Enquête à la maison : calorimétrie et contrôle qualité

Résumé La calorimétrie est souvent considérée dans les programmes post-bac comme essentielle à l'illustration de la thermodynamique des systèmes chimiques, mais elle pourrait être aussi utilisée pour une caractérisation de la matière dans une perspective de contrôle qualité. Pour un solide ionique, la mesure d'une grandeur aussi caractéristique qu'une enthalpie de dissolution peut être facilement réalisable à l'aide d'un simple thermos à café (bouteille isotherme) et d'une sonde de température associée à un microcontrôleur. La mesure d'une variation de température associée à la dissolution d'un solide peut alors être mobilisée pour étudier un produit commercial, disponible en grande surface. Ainsi à moindre coût, une démarche d'investigation peut être conduite par les étudiants, mobilisant des techniques expérimentales variées, qui pourra être complétée au besoin par une approche plus théorique.

Mots-clés Enseignement, calorimétrie, microcontrôleur, démarche scientifique, investigation.

Abstract **At-home challenge: calorimetry and quality control**

Calorimetry is often used in bachelor programs as a basic tool to illustrate thermodynamics in chemical systems, but such type of experiments can also be applied to matter characterization in a quality control perspective. The determination of dissolution enthalpy can be easily carried out at home using a simple insulated bottle and a temperature probe connected to a microcontroller. Temperature variation associated to solid dissolution can then be used to perform quality control of commercial products available in market store. Thus, at very low cost, a scientific investigation process can be carried out by the students and ultimately related to a more theoretical approach.

Keywords Teaching, calorimetry, microprocessor, scientific investigation.

Le domaine du contrôle qualité est abordé en chimie dès le lycée pour vérifier la conformité d'une allégation vis-à-vis d'un produit afin de répondre à des exigences réglementaires ou sanitaires, ou de s'accorder sur une transaction commerciale. Ainsi, les lycéens vont par exemple vérifier des spécifications telles que la teneur en vitamine dans un comprimé, la teneur en acide éthanoïque dans un vinaigre, ou la concentration en chlorure de sodium dans une solution ophtalmique. Mais malheureusement, la nature même de l'espèce quantifiée n'est pas toujours vérifiée préalablement à la phase de quantification, et dès lors, la conclusion tirée peut être totalement erronée. Comme les tests de spécificité sont rarement mis en œuvre, lorsque l'on met par exemple à disposition des étudiants une solution ophtalmique qui est annoncée contenir 0,9 % en masse de chlorure de sodium et que l'on demande de vérifier cette valeur, les étudiants mobilisent des techniques qui peuvent conduire à des conclusions inexactes. En effet, s'ils utilisent une méthode de détermination de la concentration ionique via une méthode d'étalonnage externe associé à une mesure de conductivité mise en œuvre à partir de solutions de chlorure de sodium, le résultat qu'ils obtiennent ne dira nullement que la teneur en chlorure de sodium est de 0,9 %, mais seulement que la conductivité de la solution correspond à celle contenant 0,9 % de chlorure de sodium (les ions pouvant être de toute autre nature). S'ils utilisent la méthode de Mohr – dosage par précipitation avec les ions argent et détection de l'équivalence grâce aux ions chromate –, ils n'obtiendront pas la concentration vraie en ions chlorure si la solution potentiellement frauduleuse contient un mélange d'ions chlorure et iodure, mais la somme des concentrations en ions halogénures. Ainsi, ce n'est que la démultiplication d'analyses ou la spécificité d'une analyse qui pourra permettre de se rapprocher de la « vérité » et de ne pas

perdre toute crédibilité face à des fraudeurs qui sont malheureusement des plus imaginatifs⁽¹⁾.

S'assurer de la nature des constituants d'un échantillon est donc une étape indispensable dans le processus de contrôle qualité. L'objectif de cet article est de proposer une approche basée sur la calorimétrie pour s'interroger sur la nature d'un produit (des cristaux de soude achetés dans un commerce de proximité). La calorimétrie est en effet un peu le parent pauvre de l'enseignement expérimental, peut-être parce qu'elle apparaît quelquefois entachée de grosses incertitudes, ou que sa place en chimie n'est que très difficilement perçue par les étudiants. C'est néanmoins une technique couramment utilisée dans le monde de l'industrie sous l'angle du transfert de chaleur en génie chimique, ou de l'analyse thermique au travers de l'ATD (analyse thermique différentielle) et de la DSC (calorimétrie différentielle à balayage) [1]. Utiliser la calorimétrie au cours d'une enquête peut permettre de donner une vision plus intégrée de ces techniques. Ainsi la situation-problème proposée sera introduite après la réalisation de quelques expériences de calorimétrie visant à la prise en main de cette technique par les étudiants, et suivra alors une véritable démarche d'investigation développant l'usage de la démarche scientifique.

Obtenir des données de qualité

Les mesures calorimétriques peuvent être réalisées à un coût défiant toute concurrence (moins de 20 € par poste) en utilisant un microcontrôleur de type Arduino, une sonde thermique étanche, ainsi qu'un simple thermos dédié à conserver les boissons chaudes (figure 1). Avec ce type de matériels, de nombreuses expériences peuvent être mises en œuvre aussi bien dans un laboratoire de chimie que

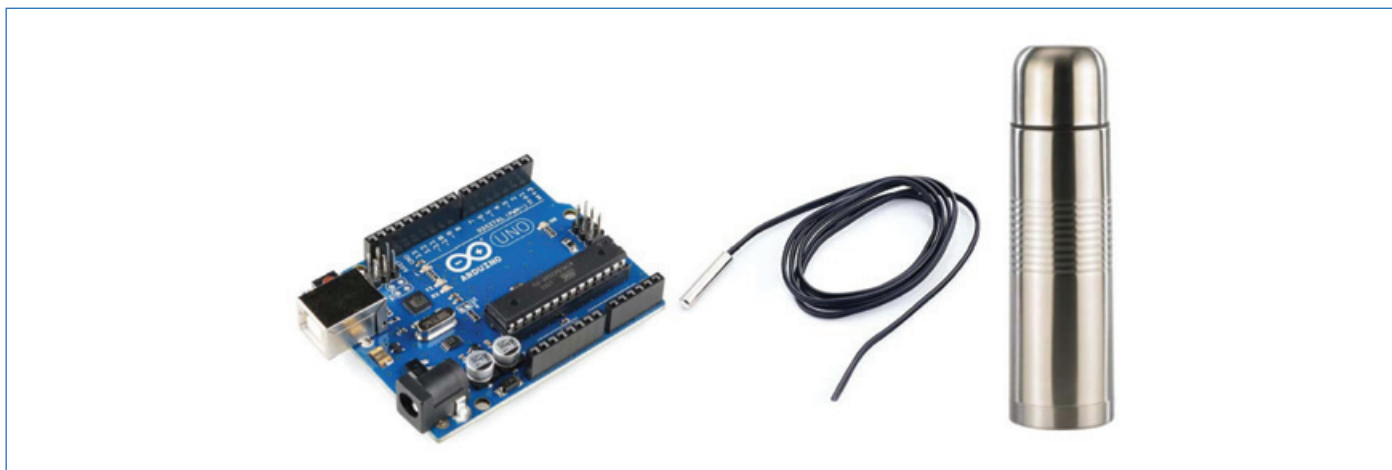


Figure 1 - Les outils de base : carte électronique Arduino, sonde de température NTC étanche et thermos.

dans un tiers lieu, voire même dans la cuisine de son domicile [2] !

Le principe de mesure de la température avec un thermistor est basé sur l'utilisation d'un diviseur de tension (résistor de résistance connue 10 kΩ et thermistor en série, alimentés sous une tension de 5 V) avec lequel la résistance du thermistor va être déterminée via la mesure de la tension entre le résistor et le thermistor [3]. La résistance du thermistor étant dépendante de la température à laquelle celui-ci est soumis, l'équation du modèle de réponse permettra de retrouver la température du système. Pour des thermistors CTN classiques, la relation résistance-température peut s'exprimer sous la forme :

$$R(T) = R_{(25)} \cdot e^{\left(B \cdot \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{298,15} \right) \right)}$$

avec pour le matériel utilisé : $R_{(25)} = 10 \text{ k}\Omega$; $B = 3 \text{ 950 K}$. Ainsi, avec un microcontrôleur disposant d'un convertisseur analogique-numérique sur 1 024 valeurs couvrant la plage 0 – 5 V, le pas de mesure de température est de 0,038 °C. Toutefois, la mesure du signal pouvant être réalisée avec une fréquence d'échantillonnage de 8 kHz, le calcul d'une valeur moyenne sur un très grand nombre de mesures (8 000 mesures sont effectuées chaque seconde) permet d'obtenir un écart-type de fidélité sur la moyenne aussi petit que 0,01 °C, ce qui est largement suffisant pour les expériences réalisées en regard des autres sources d'incertitudes. Plusieurs types de manipulations de calorimétrie peuvent ainsi être réalisés avec des produits disponibles dans des commerces de proximité, dans un thermos, avec un microcontrôleur Arduino équipé d'un thermistor (voir document en *annexe** pour la détermination de la capacité thermique de la bouteille thermos, de chaleur de réaction, d'enthalpie de dissolution, d'enthalpie de mélange).

Retour sur la situation-problème

La mise en situation proposée aux étudiants, après qu'ils aient pris en main les outils indispensables à la mesure d'enthalpie de réaction, est très succincte : « Vérifier la conformité des allégations inscrites sur la boîte (figure 2) au travers d'expériences de mesure d'une enthalpie de dissolution. D'autres expériences pourront ultérieurement être proposées et réalisées pour conforter vos conclusions initiales. »

Présenté de cette façon, les étudiants vont s'engager naturellement vers la mesure de l'enthalpie de dissolution du produit contenu dans la boîte, une poudre blanche. La valeur obtenue sera ensuite comparée à la valeur de référence que les étudiants auront pu rechercher dans les sources documentaires de leur choix : une recherche rapide sur Internet fait apparaître la valeur de l'enthalpie de dissolution de la soude ($-44,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) [4]. Une telle valeur doit donc conduire à une augmentation de la température de l'eau lors de l'ajout de cristaux de soude à l'intérieur du thermos. Mais le constat est troublant : lors de l'ajout des cristaux ($m = 10 \text{ g}$) dans le thermos contenant un volume connu d'eau ($m = 110 \text{ g}$; $T_i = 20,22 \text{ °C}$), ce n'est pas une augmentation de la température qui est observée, mais une diminution de celle-ci ($T_f = 16,41 \text{ °C}$). Nous aurait-on menti ? Il était temps de formuler des hypothèses et d'essayer de les vérifier avant de lire la note⁽²⁾.

La recherche sur Internet concernant l'enthalpie de dissolution de la soude semble confirmer la valeur de $-44,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, plusieurs sources donnant des valeurs très proches [5]. La solution devrait donc s'échauffer lors de la dissolution des cristaux.

De plus amples recherches sur les « cristaux de soude, Phénix » conduisent à des informations qui peuvent aiguiller les étudiants vers une autre piste. Sur plusieurs autres sites [6], il est indiqué que les soi-disant cristaux de soude ne sont pas constitués de soude mais de carbonate de sodium ! La désignation « soude » n'a pas sur ce paquet la signification que nous lui accordons aujourd'hui (hydroxyde de sodium) mais se réfère à l'ancienne appellation. Mais qu'est-ce que la soude ? (voir encadré).

Creusons donc un peu plus cette piste en recherchant la valeur de l'enthalpie de dissolution du carbonate de sodium. La valeur trouvée sur différents sites varie de -26 à $-23 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [8-9]. Encore une valeur négative qui devrait conduire à une augmentation de température lors de l'ajout des cristaux dans l'eau !



Figure 2 - L'objet du contrôle : une boîte de cristaux de soude.

Encadré

Qu'est-ce que la soude ?

L'étymologie du mot soude laisse perplexe. Selon les uns, cela viendrait du nom arabe سواد, ou de l'italien *soda*, voire du latin *solidus*. Les avis divergent mais il semble que la racine commune soit des plantes maritimes salifères, telles les *Suaeda maritima*, *Salsosa soda* ou les salicornes. En effet, les cendres de ces plantes sont chargées en carbonate de sodium (le mot alcali provient de l'arabe القلي, mot qui désigne aussi des plantes maritimes salifères ainsi que leurs cendres. Par dérives successives, le « cali » d'alcali devint kali, puis kalium, utilisé comme symbole du potassium (de pot-ash, les cendres du pot)... Historiquement, la soude est initialement ce que nous notons désormais Na_2CO_3 . Par extension, le mot soude est devenu synonyme de base, au sens chimique du terme, puis plus tardivement, sous le nom de soude caustique, relatif exclusivement à l'hydroxyde de sodium.

La soude est constituée d'ions sodium symbolisé par Na^+ , Na de *natrium*, dont le nom latinisé provient de Wadi Natroun, un lac situé entre Le Caire et Alexandrie ou Claude-Louis Berthollet a, lors de la campagne d'Égypte de Napoléon (1799), conforté ses hypothèses sur la notion de déplacement d'équilibre. Il a en effet observé que le natron, un carbonate de sodium décahydraté (*cf infra*), non synthétisable à Paris, peut être obtenu dans des conditions particulières de température et de concentration [7]. L'histoire de la soude est donc un concentré d'anecdotes et de problèmes de fond de chimie. N'oublions pas que le mot soude a donné son nom aux sodas tant décriés aujourd'hui. Nous vous laissons deviner pourquoi.

Notons que Nicolas Leblanc (1742-1806) est l'auteur du procédé qui porte son nom, mis au point vers 1780, et qui permet de synthétiser du carbonate de sodium à partir de divers substances inorganiques (chlorure de sodium et acide sulfurique traité au charbon de bois et au carbonate de calcium). Ce procédé sera remplacé, vers 1870, par le procédé Solvay.

Le mot soude est donc encore utilisé aujourd'hui pour désigner, dans certains produits d'usage courant, le carbonate de sodium.

Une nouvelle piste de recherche se dessine

En recherchant l'enthalpie de dissolution du carbonate de sodium, une nouvelle piste de réflexion apparaît. Il semble que le carbonate de sodium puisse se présenter sous une autre forme : du carbonate de sodium décahydraté $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Cette forme s'appelait avant le natron (*cf supra*), celui de Berthollet. Une nouvelle recherche conduit à une valeur tabulée pour l'enthalpie de dissolution du carbonate de sodium décahydraté de $63 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [9]. Enfin une valeur positive qui va dans le sens des observations calorimétriques ! Le calcul de l'enthalpie de dissolution obtenu en faisant l'hypothèse que le produit de départ est bien du carbonate de sodium décahydraté – attention au calcul de la masse molaire du produit hydraté – conduit à une valeur de $58 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Notre hypothèse semble se confirmer : on nous a vendu un produit qui n'est pas de la soude, mais du carbonate de sodium qui contient beaucoup d'eau dans sa structure cristallisée.

Pourrait-on aller un plus loin pour confirmer notre hypothèse ? Vous êtes certainement impatient d'aller faire un dosage acido-basique, mais on peut encore faire quelques expériences à la maison pour apporter de l'eau à notre moulin – ou plutôt en enlever de notre produit. Si on se tourne vers les expériences d'analyse thermogravimétrique – on peut introduire cette technique si celle-ci n'est pas connue des élèves –, il serait peut-être possible d'évaluer la quantité d'eau présente dans notre produit simplement en le portant à une

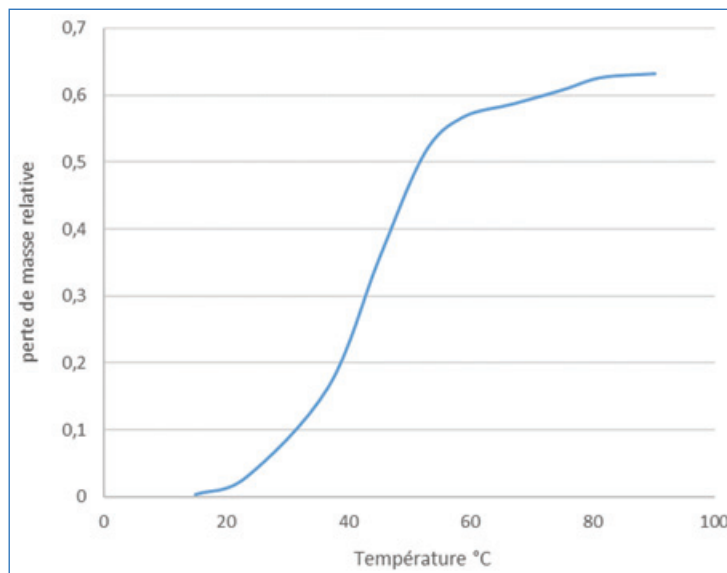


Figure 3 - Analyse thermogravimétrique du carbonate de sodium décahydraté (données Hartman [10], vitesse de chauffe $2 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, masse initiale 3,44 mg, sous air).

température élevée dans le four de la cuisine qui nous sert à faire des gâteaux. Testons cette hypothèse en mettant une masse de 60 g de produit dans un bol que nous avons préalablement taré (une balance de cuisine au gramme près fait parfaitement l'affaire). Après avoir laissé le bol dans le four à 200° pendant 2 heures, il ne reste plus que 28 g à l'intérieur du bol. Si le produit de départ est bien du carbonate de sodium décahydraté (masse molaire $286 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$), et si ledit carbonate devenait anhydre après le traitement thermique subi (masse molaire $106 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$), nous espérons une perte de masse de 63 %. Expérimentalement, la perte de masse observée n'est que de 58 % mais correspond à une valeur très proche de celle attendue sur la base des hypothèses formulées.

L'analyse thermogravimétrique publiée par Hartman (*figure 3*) montre que l'intégralité des molécules d'eau (63 %) est perdue dès que la température atteint 100°C , mais aussi que la perte de masse apparaît dès la température ambiante. Cette dernière observation pourrait permettre d'expliquer la perte de masse de 58 % observée, un peu plus faible que la valeur de référence, qui pourrait être liée à une stœchiométrie du produit de départ qui correspondrait à un peu moins de dix molécules d'eau.

Ouvrir le contrôle qualité : confirmation basée sur d'autres propriétés chimiques

Au-delà de l'analyse thermique qui nous a conduits à l'hypothèse de carbonate de sodium décahydraté, un dosage acido-basique réalisé au laboratoire – dans notre cas avec un titrateur automatique construit avec une pompe péristaltique et un microcontrôleur Arduino [3, 11] – permet de conforter cette hypothèse. Le dosage pH-métrique du composé traité thermiquement à 200°C (84,9 mg) par une solution d'acide chlorhydrique ($0,100 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) met en évidence deux sauts de pH ($V_{\text{eq}1} = 7,7 \text{ mL}$; $V_{\text{eq}2} = 15,4 \text{ mL}$) avec un pH intermédiaire $\text{pH}_{(V_{\text{eq}1}+V_{\text{eq}2})/2} = 6,4$ (*figure 4*), ce qui correspond tout à fait à la courbe attendue pour le carbonate de sodium anhydre. Il peut être intéressant de constater que la répétition du dosage du produit contenu dans la boîte conduit à des résultats peu fidèles pour ce qui relève de la quantité de carbonate de sodium (ou quantité d'eau) recalculée dans le produit.

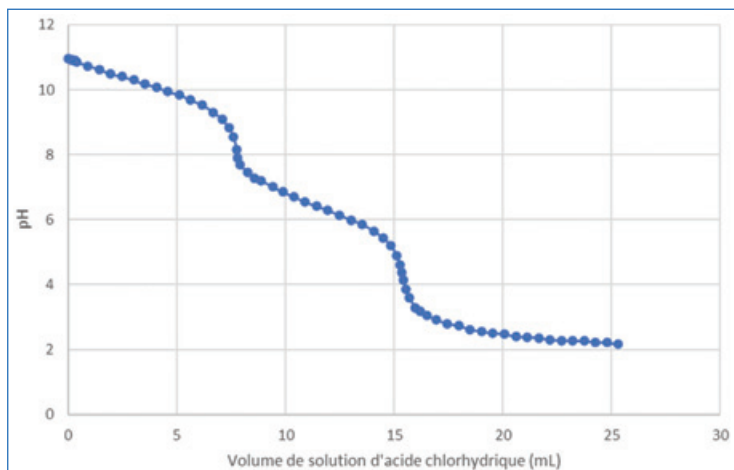


Figure 4 - Dosage pH-métrique du composé traité thermiquement à 200 °C (84,9 mg) par une solution d'acide chlorhydrique (0,100 mol.L⁻¹). Données: acide carbonique pK_{a,1} = 6,37; pK_{a,2} = 10,32.

Cette dispersion des résultats est très probablement liée à une forte inhomogénéité du solide qui rend difficile la détermination de la quantité d'eau: la faible masse pesée (de l'ordre de la centaine de milligrammes) pour effectuer le dosage conduit une variabilité très forte des résultats suivant l'échantillonnage initial réalisé. On peut donc aussi au travers de cet exemple aborder la problématique d'échantillonnage puis évoquer, et éventuellement mettre en œuvre, des méthodes permettant de minimiser son effet.

Mais aussi...

Cette enquête basée sur l'expérimentation et des informations collectées sur Internet sur des sites pour lesquels la qualité de l'information n'est pas toujours garantie peut se compléter par d'autres approches elles aussi très informatives. D'une part, les fabricants de produits commerciaux se doivent de mettre à disposition des utilisateurs des fiches de données de sécurité (FDS), et il s'avère que ces fiches [12] sont très explicites sur la nature du produit commercialisé ! Et comme leur nom l'indique, ces fiches sont aussi source d'information quant aux procédures à mettre en œuvre pour utiliser le produit dans des conditions optimales de sécurité des personnes et de l'environnement. D'autre part, une approche plus théorique permettant de retrouver les valeurs des enthalpies de dissolution des solides à base de carbonate de sodium à partir de données tabulées dans la littérature scientifique peut aussi être proposée (figure 5).

En guise de conclusion, une situation-problème basée sur un produit du quotidien et des mesures simples à réaliser hors d'un laboratoire de chimie, d'apparence très simple, permet

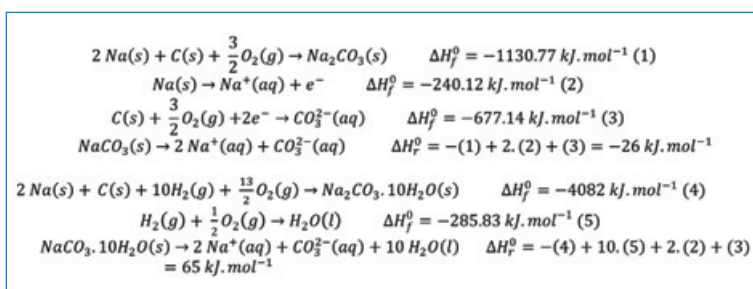


Figure 5 - Détermination de l'enthalpie de dissolution du carbonate de sodium et du carbonate de sodium décahydraté à partir des enthalpies de formation disponibles dans la littérature scientifique [13].

de mobiliser les étudiants dans une démarche d'investigation que l'on pourra étayer à souhait au travers d'expériences ou de travaux documentaires complémentaires, et s'adapter ici à différents niveaux d'étude.

* Le fichier des annexes est téléchargeable librement sur www.lactualitechimique.org (page liée à cet article).

(1) Parmi les indicateurs de bonne qualité d'un lait, la teneur en protéines dans le lait était déterminée dans les années 2000 via l'analyse de l'azote total. La teneur en azote était ensuite convertie en teneur en protéines grâce à la fraction massique d'azote (16 %) dans les protéines (la valeur attendue est de l'ordre de 30 g de protéines par litre de lait). Mais en 2008, dans un lait faiblement protéiné (du lait dans lequel de l'eau a été ajoutée pour augmenter artificiellement la production), des fraudeurs ont introduit de la mélamine (C₃N₆H₆) pour faire croire artificiellement la teneur en azote, et ainsi passer les contrôles qualités mis en œuvre à cette époque. Les conséquences de cette fraude ont été dramatiques car plusieurs nourrissons sont décédés et plusieurs centaines de milliers ont été malades. Depuis, les méthodes analytiques ont évolué pour vérifier la nature même des espèces présentes dans le lait. Voir par ex. : N. Lévy, La mélamine : structure, toxicité et fraude, *L'Act. Chim.*, **2009**, 330, p. 54.

(2) Hypothèse 1. La valeur trouvée sur Wikipédia n'est pas correcte. Hypothèse 2. Le produit contenu dans la boîte n'est pas de la soude.

[1] Dossier « Les applications actuelles de la calorimétrie », J. Rouquerol (coord.), *L'Act. Chim.*, **2019**, 441, p. 15-59.

[2] <http://arduino-enseignement-chimie.univ-lyon1.fr>, onglet « Calorimétrie ».

[3] J. Randon, Repenser l'enseignement des sciences analytiques par la construction et l'évaluation d'instruments: un titrateur automatique pour les dosages acido-basiques, *L'Act. Chim.*, **2020**, 451, p. 41-48; <http://arduino-enseignement-chimie.univ-lyon1.fr>, onglet « Température ».

[4] https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_d%27enthalpies_de_dissolution. On regrette toujours de ne pas trouver facilement sur Internet des valeurs « validées ». En cherchant un peu, on trouve des extraits du *CRC Handbook*: <http://diverdi.colostate.edu/C477/miscellanea/CRC%20reference%20data/enthalpies%20of%20solution%20of%20electrolytes.pdf>, même si on doit s'interroger sur le caractère licite de cette consultation...

[5] www.lachimie.org/docs/cal3_dissolution_exothermique.pdf; [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_Chemistry/Book%3A_Introductory_Chemistry_\(CK-12\)/17%3A_Thermochemistry/17.13%3A_Heat_of_Solution#:~:text=The%20molar%20heat%20of%20solution%2C%20%CE%94Hs,oln%2C%20of%20NaOH,is%20%2E2%88%9244.51kJ%2Fmol](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_Chemistry/Book%3A_Introductory_Chemistry_(CK-12)/17%3A_Thermochemistry/17.13%3A_Heat_of_Solution#:~:text=The%20molar%20heat%20of%20solution%2C%20%CE%94Hs,oln%2C%20of%20NaOH,is%20%2E2%88%9244.51kJ%2Fmol); https://en.wikipedia.org/wiki/Enthalpy_change_of_solution; <https://doubtnut.com/question-answer-chemistry/enthalpy-of-solution-of-naoh-solid-in-water-is-416-kj-mol-1-when-naoh-is-dissolved-in-water-the-temp-52406117>; <https://chemistry.stackexchange.com/questions/4440/why-is-heating-increasing-the-solubility-of-sodium-hydroxide> (consultés le 14/01/2021).

[6] www.comptoir-droguerie.fr/cristaux-de-soude-pintaud-1kg-phenix.html; www.mon-droguiste.com/cristaux-soude-phenix,fr,4,CRISOU103382.cfm (consultés le 14/01/2021).

[7] K. Ganaras, A. Dumon, La construction du concept d'équilibre chimique, *L'Act. Chim.*, **2003**, 266, p. 37-46.

[8] www.unige.ch/asso-etud/aecb/rapports/1ere/chiam/tp12_chafou.pdf; http://ressources.univ-lemans.fr/AccessLibre/UM/Pedago/chimie/03/CHIM310B/pdf/chim310b_table5.pdf (consultés le 14/01/2021).

[9] <https://cgdsmpsi.pagesperso-orange.fr/Chimie/C13Thermochemie.pdf>

[10] M. Hartman, O. Trnka, V. Vesely, K. Svoboda, Thermal dehydration of the sodium carbonate hydrates, *Chem. Eng. Com.*, **2001**, 185, p. 1-16, DOI: 10.1080/00986440108912851

[11] <http://arduino-enseignement-chimie.univ-lyon1.fr>, onglet « Titrateur automatique ».

[12] Fiche de données de sécurité Cristaux de soude Phénix, www.groupeplg.com/IECImages/item/FDS/FDS_152334_CRISTAUX%20DE%20SOUDE%201KG_ET%20RICHET%20D_20150112_20170719115745.pdf; www.droguerie-jary.com/document/fds-cristaux-de-soude-phenix-1kg-685.pdf

[13] Webbook NIST, <https://webbook.nist.gov>; *Formulaires et tables Mathématiques Physique Chimie, Commissions romandes de mathématique, de physique et de chimie*, Eyrolles, **2001**, www.eyrolles.com/Sciences/Livre/formulaires-et-tables-000000033015; P.W. Atkins, J. De Paula, *Chimie Physique*, De Boeck, **2013**; <http://chemister.ru/Database/properties-en.php?dbid=1&id=762>

Jérôme RANDON,

Professeur d'université, Université Claude Bernard Lyon 1, Institut des Sciences Analytiques, Villeurbanne.

Xavier BATAILLE,

Professeur agrégé, ENCPB, Paris.

Courriels : randon@univ-lyon1.fr ; xavierbataille@free.fr

En feuilletant les livres de la bibliothèque de Lavoisier

La découverte d'un autoportrait gravé de Mme Lavoisier

Résumé Les historiens des sciences ont établi que Antoine-Laurent Lavoisier (1743-1794) détenait dans sa bibliothèque presque deux mille titres à la fin de sa vie. Après avoir exposé l'état des connaissances sur cette bibliothèque, son contenu, et comment Lavoisier l'a constituée, cet article présente la collection Lavoisier conservée par la Bibliothèque universitaire des sciences et des techniques (BUST) de l'Université de Bordeaux, puis s'attache à un portrait trouvé entre les pages d'un volume de cette collection qui pourrait bien être un autoportrait de Mme Lavoisier, en démontrant pourquoi cette hypothèse pourrait être la plus probable.

Mots-clés Antoine-Laurent Lavoisier, Marie-Anne Pierrette Paulze-Lavoisier, bibliothèque, estampe.

La bibliothèque de Lavoisier

En 1788, Jacques-Louis David (1748-1825) réalise le *Portrait d'Antoine Laurent Lavoisier et de sa femme* [1]. Sur cette toile, le couple est entouré de quelques instruments scientifiques, et on aperçoit à l'arrière-plan un chevalet supportant un carton à dessin. Aucun livre n'est représenté, pourtant on ne saurait imaginer un savant sans bibliothèque. Actuellement, nous connaissons avec une grande précision le contenu de celle de Lavoisier grâce au travail de Marco Beretta, professeur en histoire des sciences à l'Université de Bologne [2], qui recense les 1 746 livres ayant appartenu au chimiste [2, p. 69], en indiquant leur localisation lorsqu'elle a pu être déterminée. Beretta a complété ce travail entre 1999 et 2009 sur le site *Panopticon Lavoisier* [3], base de données en ligne contenant de nombreuses informations sur Lavoisier, dont le catalogue de sa bibliothèque. Pour chaque titre, la base de données indique, dans la mesure du possible, le lieu de conservation avec la cote éventuellement affectée par l'institution, le type d'ouvrage (essai, pamphlet...), le nom de l'auteur, la date et le lieu de publication, l'éditeur, la discipline (mathématiques, chimie...), les éventuels possesseurs ainsi que la langue de publication. Dans certains cas, un lien pointe vers la version numérisée du livre.

À quelques exceptions près, les livres ayant appartenu à Lavoisier possèdent son ex-libris – très souvent collé sur la deuxième de couverture –, parfois sa signature, et une éventuelle cote manuscrite, indiquant la place précise de l'ouvrage dans la bibliothèque du chimiste (figure 1). En effet, Lavoisier classait ses ouvrages par discipline : la cote J regroupe des ouvrages de chimie, la cote H des ouvrages de physique, la cote L des ouvrages traitant d'histoire naturelle, la cote S regroupe quant à elle les revues [4, p. 4]. Le catalogue de Beretta montre que la bibliothèque de Lavoisier présentait une grande variété de livres. Si les ouvrages de sciences, au sens actuel du terme, sont les plus nombreux – 197 titres en chimie, 124 en astronomie et mathématiques –, il faut souligner que Lavoisier possédait également de nombreux livres ne portant pas directement sur les sciences – 151 titres sur la finance et le commerce, 105 sur les lois et la politique. Le contenu de sa bibliothèque reflète ainsi l'homme de science, mais aussi l'ancien étudiant en droit – il a obtenu le titre d'avocat au parlement en 1764 – et le fermier général.



Figure 1 – Ex-libris avec cote (BUST, Talence – photo M.-L. Saulnier, DR).

Il n'est pas facile de savoir comment Lavoisier se procurait ses livres, mais l'étude de sa correspondance permet de répondre partiellement à cette interrogation [5-7]. Ainsi on constate, à travers ses échanges épistolaires, que Lavoisier n'achetait pas ses livres uniquement chez des libraires parisiens, mais qu'il les acquérait également au cours de ses déplacements. Par exemple, lors de son voyage pour dresser une carte minéralogique de la France avec Jean-Étienne Guettard (1715-1786) entre 1765 et 1767, Lavoisier écrit de Strasbourg le 4 septembre 1767 et explique à Mademoiselle de Punctis, sa tante qui l'a élevé à la mort de sa mère : « *Nous avons été aujourd'hui chez le plus fameux libraire d'icy [...]* » [5, p. 83]. Le 9 septembre 1767, à Saint-Dié, il confirme à son père l'achat de livres à Strasbourg qui doivent arriver à Paris [5, p. 85-86].

Le 3 octobre, Armand König, libraire à Strasbourg, confirme par courrier l'envoi de livres [5, p. 92-93]. Dans une autre lettre datée du 6 octobre, König dresse la liste des livres envoyés [5, p. 94-98]. Par ailleurs, la pratique courante des savants au XVIII^e siècle est de faire parvenir leurs propres ouvrages à leurs confrères. Ainsi le 15 janvier 1774, Lavoisier s'adresse à la Royal Society pour présenter son ouvrage *Opuscules physiques et chimiques* : « Je prends la liberté de vous adresser pour lui [J. Priestley] un exemplaire de mon ouvrage j'espère qu'il voudra bien me faire la même grâce lorsque le sien paroitra » [6, p. 398-400]. Lavoisier fait ici référence aux *Expériences et observations sur différentes especes d'air* dont le premier tome paraît en anglais en 1774. Sa bibliothèque en contiendra plus tard plusieurs exemplaires, en anglais et dans la traduction française de 1777 [2, p. 205-206].

De la bibliothèque de Lavoisier à la collection Lavoisier de la BUST de Bordeaux

Lavoisier, ainsi que tous les fermiers généraux, est emprisonné le 28 novembre 1793. Un décret de la Convention nationale ordonne la confiscation de leurs biens le 12 janvier 1794 (23 nivôse de l'an II). Un millier de livres de la bibliothèque de Lavoisier est ainsi confisqué. La commission temporaire des arts mise en place entre 1794 et 1795 dresse une liste non exhaustive des ouvrages, qui sont en partie redistribués afin d'abonder les bibliothèques des Écoles centrales, du Muséum national d'histoire naturelle ou de l'École polytechnique. À la fin de l'année 1795, la Convention nationale ordonne la restitution à Mme Lavoisier d'environ trois cents livres [2, p. 59-65].

La plus importante partie de la bibliothèque de Lavoisier se trouve actuellement à la bibliothèque de l'Université de Cornell, dans l'État de New York aux États-Unis, qui en conserve environ 400 titres. Avec 73 titres, la collection Lavoisier du fonds Baudrimont à la bibliothèque universitaire des sciences et techniques (BUST) de Bordeaux constitue donc un deuxième ensemble remarquable, suivi par celui de la bibliothèque de l'Institut de France. Les autres collections significatives sont aux États-Unis, à la bibliothèque du Congrès qui conserve une quinzaine d'ouvrages, ou dans des collections privées qui possèdent jusqu'à une dizaine de livres. Cependant, on ignore aujourd'hui où se trouvent plus des deux tiers des livres ayant appartenu à Lavoisier.

L'origine de la collection bordelaise Lavoisier est décrite dans les *Actes de l'Académie nationale des sciences, belles-lettres et arts de Bordeaux*, publiés à Paris en 1897. Georges Rayet (1839-1905), alors professeur à la Faculté, y raconte l'histoire de la Faculté des sciences de Bordeaux entre 1838 et 1894. Il décrit notamment l'acquisition d'ouvrages anciens par la Faculté lors du décès d'Alexandre-Édouard Baudrimont (1806-1880), professeur de chimie à la Faculté des sciences de Bordeaux de 1866 à 1878 et grand collectionneur d'ouvrages scientifiques anciens. À sa mort, sa famille a permis à la Faculté de Bordeaux « avant toute vente, de choisir les cinq-cents volumes qui constituent aujourd'hui le fonds Baudrimont » [8, p. 74]. Rayet indique que ce fonds contient notamment « quatre-vingts volumes provenant de la bibliothèque de Lavoisier, portant l'ex-libris et la signature du savant intendant, et comprenant une série de traités de chimie publiés de 1688 à 1785 » [8, p. 74]. Il cite Nicolas Le Fèvre (1610-1699), Herman Boerhaave (1668-1738), Pierre-Joseph Macquer (1718-1784), Jean D'Arcet (1725-1801), Antoine Baumé (1728-1804), Antoine-François Fourcroy,

Carl Wilhelm Scheele (1742-1786), et Jean-Claude de La Métherie (1743-1817) comme exemples d'auteurs entrant dans cette collection. Le fonds ainsi constitué au début des années 1880 a été catalogué, mais il a été déplacé entre 1880 et aujourd'hui, au gré des déménagements des facultés et des bibliothèques universitaires.

La collection Lavoisier refait surface en 1995, suite à la célébration du bicentenaire de la mort du chimiste. René Maury, conservateur à la BUST et chargé des fonds patrimoniaux à l'époque, rédige une brochure, *Lavoisier, ex-libris : une collection bordelaise*, dans laquelle il dresse la liste des 67 titres correspondant à 86 volumes de la collection Lavoisier du fonds Baudrimont [4].

En étudiant à mon tour cette collection en 2018, j'ai pu constater qu'elle était en réalité un peu plus importante : elle compte en effet au moins six titres supplémentaires correspondant à 16 volumes. Si la bibliothèque de Lavoisier est très variée, la partie conservée à la BUST est bien plus restreinte et se concentre sur des ouvrages scientifiques ayant essentiellement à voir avec la chimie. Il est donc légitime de se demander si cet échantillon n'est pas surtout représentatif des goûts de Baudrimont en matière de livres anciens.

Parmi les « nouveaux » titres découverts, certains font partie de recueils factices. C'est le cas de *l'Explication des premières causes de l'action dans la matière, et de la cause de la gravitation* de Cadwallader Colden (1688-1776) ; ce titre est relié avec les *Essais sur la construction et comparaison des thermomètres, sur la communication de la chaleur, & sur les différens degrés de la chaleur des corps* du Docteur Martine, publié à Paris en 1751 et traduit de l'anglais en français par Dominique Castel – ce volume contient la signature de Lavoisier. En 1995, Beretta fait uniquement référence au livre du Dr Martine [2, p. 341] mais pas à ce titre de Colden. Viennent ensuite deux titres de Ernst Meuder, *l'Analyse raisonnée de l'antimoine*, et le *Traité sur les teintures antimoniales*, publiés à Paris en 1741 ; ces deux titres sont reliés avec *l'Introduction à la chymie, accompagnée de deux traités, l'un sur le sel des métaux et l'autre sur le soufre anodin du vitriol* de Gottfried Rothe – ce volume contient à la fois l'ex-libris de Lavoisier et sa signature. En 1995, Beretta avait identifié ces deux titres de Meuder comme faisant partie d'un recueil factice, mais il ne savait pas où se trouvait ce volume [2, p. 211]. Dans le cas de Colden comme dans celui de Meuder, Maury ne les avait pas identifiés comme faisant partie d'un recueil factice.

Parmi les redécouvertes, il en est un dont même Rayet semble ignorer l'existence dans le fonds Baudrimont, puisqu'il ne mentionne que des ouvrages postérieurs à 1688 alors que celui-ci a été publié en 1661. Il s'agit de l'ouvrage en latin de Georg Caspar Kirchmaier (1635-1700), *Disputationum zoologicarum : Publicè ante hac habitarum, De Basilisco, Unicornu, Phoenixe, Behemoth- & Leviathan, Dracone, ac Araneâ, Hexas*. Ce livre contient l'ex-libris partiel en dernière page, preuve de son appartenance à Lavoisier, même si cet ex-libris est très abîmé. Il avait échappé à René Maury en 1995, sans doute parce qu'il n'était pas rangé avec les autres livres de la collection, probablement à cause de son petit format⁽¹⁾.

Il reste maintenant le cas des ouvrages en rapport avec l'Académie royale des sciences et belles-lettres de Berlin, eux aussi redécouverts très récemment. Beretta ignorait leur localisation en 1995 [2, p. 109-110], et Maury ne savait pas qu'ils étaient présents dans le fonds ancien de la bibliothèque universitaire puisqu'il n'en fait pas mention dans son fascicule⁽²⁾. Ces *Mémoires* prennent d'abord un titre latin,

Miscellanea Berolinensia ad incrementum scientiarum, ex scriptis Societati regiae scientiarum exhibitis edita, cum figuris Aeneis et indice materiaram, pour les sept premiers volumes publiés entre 1710 et 1743. Ces sept volumes sont présents à la BUST et ils possèdent tous l'ex-libris ainsi que la signature de Lavoisier. Les volumes datés de 1745 à 1769 s'intitulent *Histoire de l'Académie royale des sciences et des belles lettres de Berlin avec les Mémoires pour la même année, tirez des registres de cette Académie*, puis à partir de 1770, *Nouveaux mémoires de l'Académie royale des Sciences et Belles-lettres de Berlin*. La BUST possède huit volumes datés de 1745 à 1752, contenant l'ex-libris et la signature de Lavoisier. Elle possède en outre 6 volumes datés de 1753 à 1758 puis 19 autres datés de 1766 à 1784, mais ces 25 volumes ne portent ni l'ex-libris ni la signature de Lavoisier. Ainsi, seuls 15 volumes ont indubitablement appartenu à Lavoisier, mais tous ces *Mémoires* étaient rangés ensemble, avec la même cote, dans les étagères du fonds ancien de la BUST, ce qui laisse penser qu'ils sont issus d'une unique source et donc qu'ils ont tous appartenu à Lavoisier, ou à tout le moins à Baudrimont.

Dans le fonds ancien et rangée au même endroit que ces *Mémoires* se trouve l'*Histoire de l'Académie royale des sciences et belles lettres de Berlin depuis son origine jusqu'à 1750*, écrite par Samuel Formey, secrétaire perpétuel de l'académie berlinoise à cette date-là. Ce livre non plus ne possède ni ex-libris ni signature mais on y remarque des annotations manuscrites, et sa cote « FR 11004-2 » le place entre les *Mémoires* en latin « FR 11004-1 » et les *Mémoires* datés de 1745 à 1769, à la cote « FR 11004-3 », suggérant encore une fois une acquisition par la bibliothèque à une même date, à la mort de Baudrimont.

Ainsi ces *Mémoires*, comme le livre de Formey sur l'Académie de Berlin, n'ont sans doute pas été ouverts depuis plus d'un siècle et les annotations qui s'y trouvent pourraient être de la main de Lavoisier. Il s'agit donc de matériaux inexploités, une richesse pour l'historien des sciences.

Un autoportrait de Mme Lavoisier ?

Le travail mené a non seulement permis de poursuivre le travail entrepris par Beretta, puisque quelques titres supplémentaires ayant appartenu à Lavoisier sont désormais localisés, mais il a également permis de découvrir l'épreuve d'une gravure. Celle-ci se trouvait dans le troisième tome des *Expériences physiques et chimiques, sur plusieurs matières relatives au commerce & aux arts* du pharmacien et médecin anglais William Lewis (1714-1781), traduit par Philippe-Florent de Puisieux et publié en 1769. Cette épreuve était insérée entre les pages 356 et 357 du livre, au début d'un paragraphe sur les amalgames platine-or-mercure. Cette place semble incongrue pour une telle gravure : un petit portrait de femme en plein milieu d'un ouvrage de chimie ! (voir encadré 1).

L'impression est réalisée sur un papier assez épais, probablement un vélin, ou un vergé assez fort. L'objet en lui-même est de petite dimension : 67 mm de haut et 55 mm de large. L'impression, presque centrée sur la feuille et marquée par un enfoncement du papier, est un carré de 43 mm de côté. La technique utilisée est une eau-forte ou une aquatinte (voir encadré 2). Les imperfections de la confection et l'aspect inachevé de la gravure suggèrent le travail d'un amateur et confirment qu'il s'agit d'un objet privé, peut-être même un échec de son créateur.

Encadré 1

Un autoportrait de Madame Lavoisier ?



BUST, Talence – photo M.-L. Saulnier, DR.

Le portrait de femme est représenté de trois quarts avant, la tête légèrement penchée à droite. Le visage, serein, de forme plutôt ovale, est assez lisse. La bouche, les yeux et les sourcils sont délicatement tracés. En revanche, le nez est dessiné de façon beaucoup moins raffinée, d'un trait lourd et noir, qui représente à la fois le bord inférieur de l'aile droite, la narine et l'ombre du lobe. Rien ne marque la partie supérieure de l'aile, non plus que la frontière latérale du lobe. Le front est en partie couvert par la coiffure. Les cheveux bouclés cachent l'oreille droite de la femme et semblent retenus par un bandeau. Les joues sont très peu dessinées et le menton est très arrondi. Le haut du buste est esquissé et montre des épaules étroites sur lesquelles retombent quelques boucles de cheveux. Un début de vêtement avec une échancrure en V est esquissé. Le drapé de l'étoffe est rendu par de brefs traits droits, relativement peu épais.

Xavier Seydoux, directeur de la galerie parisienne qui porte son nom et expert de la Compagnie nationale des experts spécialisés, estime que cette épreuve a été réalisée entre 1770 et 1830. Le petit format utilisé était d'usage courant à cette période afin de réaliser des essais en une dizaine d'exemplaires environ.

Je fais l'hypothèse qu'il s'agit d'un portrait de Mme Lavoisier, réalisé par elle-même. Pour appuyer cette double thèse, je m'intéresserai à la physionomie du sujet ainsi qu'à la technique utilisée.

Pour que cette gravure ait été conservée dans un livre ayant appartenu à Lavoisier, il devait revêtir pour lui une signification particulière et il devait y être attaché, ce qui exclut, *a priori*, l'hypothèse qu'il s'agisse du portrait d'une inconnue ou d'une domestique. On peut donc penser que c'est le portrait d'une femme de son entourage, mais les époux Lavoisier n'ont pas eu de fille. Madame Lavoisier n'a pas de sœur et celle de son mari est décédée à quinze ans, en 1760, onze ans avant leur mariage. Reste la possibilité que ce soit Mme Lavoisier elle-même. En 1788, David réalise le portrait des époux Lavoisier évoqué plus haut, à la demande de Mme Lavoisier, laquelle était l'élève du peintre à partir de 1786 [9, p. 23-25]. Elle a notamment illustré le *Traité élémentaire de chimie* d'Antoine Lavoisier, publié en 1789, et en a gravé les planches. Dans une

Encadré 2

Techniques de l'estampe : burin, eau-forte et aquatinte

L'épreuve d'une estampe est le résultat de l'association d'une matrice d'impression (bois, métal, pierre), d'un dessin (procédé en relief, en creux ou à plat), d'un support (papier, tissu, parchemin...) et d'une encre. Par un raccourci, cette épreuve est souvent indifféremment nommée « estampe » ou « gravure ». Les procédés varient au cours de l'histoire, permettant ainsi à l'historien de dater plus ou moins précisément l'estampe.

Le burin, l'eau-forte et l'aquatinte sont des techniques de dessin en creux, appelées aussi taille-douce. Utilisée en Europe à partir du début du XVI^e siècle, la gravure à l'eau-forte est une technique physico-chimique plus facile à maîtriser que le burin. Une plaque de cuivre est recouverte d'un vernis chimiquement inerte vis-à-vis de l'acide. L'artiste dessine alors à la pointe sur le vernis, comme il le ferait à l'aide d'un crayon sur une feuille de papier. En plongeant la plaque dans un bain d'acide, ce dernier oxydara le cuivre mis à nu par le dessinateur. Le résultat est donc un dessin en creux.

L'aquatinte apparaît dans la deuxième moitié du XVII^e siècle et est similaire à l'eau-forte. Dans ce cas, le vernis est remplacé par des grains de résine, fixés sur la plaque de cuivre par chauffage. La résine, comme le vernis, n'est pas attaquée par l'acide, et le rendu final de l'estampe dépend de la taille des grains de résine. Pour distinguer une eau-forte d'une aquatinte, il est nécessaire d'observer au microscope [15].

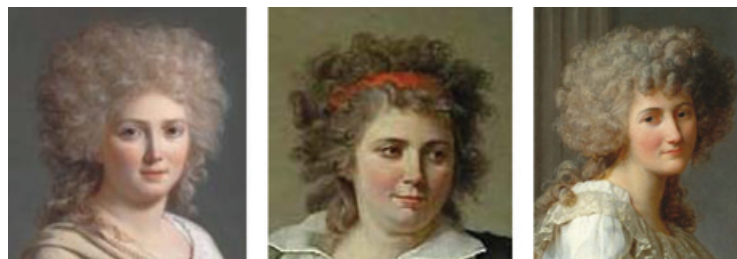


Figure 2 – De gauche à droite : détail en symétrie du portrait de la comtesse de Sorcy (Die Pinakothek, Munich) et de la marquise d'Orvilliers (Musée du Louvre, Paris) ; détail du portrait d'Antoine-Laurent Lavoisier et de sa femme (Metropolitan Museum of Art, New York).

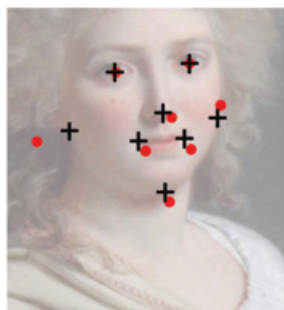
Il s'agit à présent de déterminer lequel de ces trois portraits se rapproche le plus de la gravure découverte. Deux points suggèrent une identification immédiate, mais ces deux points ne sont pas suffisants. D'un côté, la coiffure peut laisser penser que la gravure représente la marquise d'Orvilliers ; d'un autre côté, la coïncidence de la posture pointée plutôt en direction de Mme Lavoisier. Pour choisir entre ces trois propositions, j'ai utilisé deux approches complémentaires, l'une fondée sur la reconnaissance faciale, l'autre fondée sur la comparaison de techniques de représentation.

La reconnaissance faciale basée sur la cartographie des visages permet de comparer les différents portraits entre eux et d'apporter une première réponse. En effet, l'écartement des yeux, la position du nez, des lèvres, des oreilles, la distance entre le menton et la lèvre inférieure comptent parmi les caractéristiques clés d'un visage. J'ai donc appliqué cette technique pour comparer les différents visages entre eux, en utilisant un logiciel de traitement d'images. Pour faciliter la comparaison avec la gravure, j'ai d'abord réalisé une symétrie par rapport à un axe vertical du visage de la comtesse et de celui de la marquise (figure 2), car elles regardaient à gauche à l'origine, alors que le visage de la gravure est orienté à droite. Puis pour chacun des trois portraits (figure 2) et pour la gravure (encadré 1), j'ai repéré la position des yeux et du nez, les positions extrêmes de la bouche, la position de l'extrémité du menton et celle du bas des oreilles. J'ai ainsi obtenu uniquement les points caractéristiques, ce qui m'a ensuite permis de superposer la configuration obtenue pour les peintures de David avec la configuration obtenue pour la gravure. Afin que les résultats soient comparables en dépit des différences d'échelle et de posture, j'ai choisi d'aligner les yeux de la gravure avec les yeux de chacun des portraits, ce qui nécessite de faire pivoter légèrement les portraits (voir figure 3).

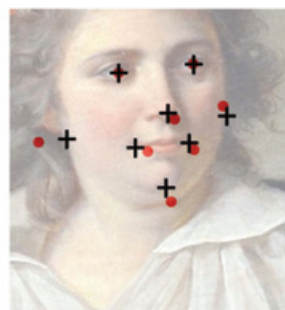
lettre du 1^{er} octobre 1789 adressée au savant italien Marsilio Landriani (1751-1815), à qui elle fait porter un exemplaire du *Traité*, elle écrit : « Examinés les gravures avec soin, et traités les avec indulgence. C'est le coup d'essai d'un graveur » [7, p. 74]. J'ai élargi mon champ de recherche en m'intéressant aux portraits peints par David à cette période, et seuls deux portraits présentent de nombreux traits de ressemblance avec celui que j'ai découvert. Il s'agit des deux filles du banquier Jacques Rilliet : le *Portrait de la marquise d'Orvilliers* [10], qui représente Jeanne-Robertine Rilliet, et le *Portrait de la comtesse de Sorcy-Thélusson* [11], qui figure sa sœur, Louise-Rilliet, deux peintures réalisées en 1790. Cependant, je n'ai trouvé aucune trace de rencontre entre Mme Lavoisier et l'une des filles Rilliet. Elle peut avoir vu David travailler sur ces peintures, reproduisant elle-même peut-être les portraits à titre d'exercice. La gravure pourrait donc être le portrait soit de Mme Lavoisier elle-même, soit de l'une ou l'autre des deux sœurs Rilliet.



Gravure avec les points caractéristiques du visage, repérés par des cercles pleins rouges.



Comtesse de Sorcy avec les points caractéristiques de son visage, repérés par des croix noires, avec en superposition les points caractéristiques de la gravure repérés par des cercles pleins rouges.



Marquise d'Orvilliers avec les points caractéristiques de son visage, repérés par des croix noires, avec en superposition les points caractéristiques de la gravure repérés par des cercles pleins rouges.



Madame Lavoisier avec les points caractéristiques de son visage, repérés par des croix noires, avec en superposition les points caractéristiques de la gravure repérés par des cercles pleins rouges.

Figure 3 – Comparaison des portraits (images M.-L. Saulnier, DR).



Figure 4 - Madame Lavoisier par David et par elle-même (image N. Labarre, DR).

Sur la *figure 3a*, les cercles pleins rouges sont les caractéristiques du visage de la gravure. Sur les *figure 3b, c et d*, les croix noires représentent les points caractéristiques du portrait de la peinture, alors que les cercles rouges sont issus de la gravure. En comparant les résultats obtenus pour les trois sujets possibles, on se rend compte que les points caractéristiques du visage de la gravure coïncident bien plus avec le portrait de Mme Lavoisier – c'est-à-dire celui qu'elle offre sur le tableau où David l'a représentée avec son mari [1] – qu'avec celui de la comtesse de Sorcy ou celui de la marquise d'Orvilliers.

Des logiciels de reconnaissance faciale permettent d'effectuer une analyse similaire, même s'ils ne sont pas conçus pour ce type de document. Azure, de Microsoft, donne par exemple une fiabilité de 74 % de correspondance entre la gravure et le portrait de Mme Lavoisier, alors qu'elle est de 63 % avec la comtesse de Sorcy et seulement de 54 % avec la marquise d'Orvilliers [12].

L'autre approche consiste à comparer la gravure avec un dessin réalisé par Mme Lavoisier, *Lavoisier dans son laboratoire : Expériences sur la respiration de l'homme exécutant un travail* [13], dessin publié notamment dans le livre d'Édouard Grimaux en 1888 [14]. Ces deux dessins présentent des ressemblances en matière de technique de représentation des sujets, ce qui pourrait confirmer qu'ils ont été réalisés par la même personne.

Le premier point concerne la forme des drapés qui est traitée de façon similaire dans la gravure et dans le dessin de Mme Lavoisier, à base de traits brefs et droits, quasi verticaux. Une deuxième similitude dans la technique est à chercher dans la représentation du nez. Dans le dessin de 1788, la troisième personne sur la gauche est représentée de trois quarts avant dans une posture proche de celle du portrait de la gravure. Son nez est dessiné d'un trait, englobant, comme dans la gravure, l'ombre de l'aile, la narine et l'ombre du lobe, allié à un trait vertical qui figure le dos de l'organe. Cette ressemblance est frappante dans la mesure où le nez est l'une des parties du visage pour laquelle s'exercent des choix très divers en matière de représentation. Dans ces deux illustrations, l'artiste ou les artistes semblent donc avoir retenu des options similaires, quand d'autres conventions de représentation étaient possibles. Les résultats de cette étude stylistique appuient donc la seconde partie de notre hypothèse : non seulement le portrait représente Madame Lavoisier, mais elle en est très probablement l'auteur !

Au-delà de la coïncidence des postures, on observe sur la gravure, comme sur le visage de Mme Lavoisier peint par David, des traits qui sont superposables comme en témoignent les deux images de la *figure 4*.

Il est impossible de connaître de façon infaillible le sujet et l'auteur de la gravure. Néanmoins, les conditions de la découverte, l'endroit même où se trouvait ce portrait, la technique de l'illustration et les relevés physionomiques accréditent la thèse d'un autoportrait de Madame Lavoisier, réalisé aux alentours des années 1790. Cette estampe, ainsi que l'identification récente de quelques ouvrages retrouvés ayant appartenu à Lavoisier, ou encore la découverte d'annotations nombreuses dans les ouvrages lui ayant appartenu, montrent de plus la nécessité d'une étude méticuleuse des fonds anciens, dont les historiens des sciences n'ont pas encore épuisé toutes les richesses.

L'auteur remercie Mireille Bravo (bibliothécaire à la BUST de l'Université de Bordeaux), Patrice Bret (secrétaire général du Comité Lavoisier de l'Académie des sciences), Pascal Duris (professeur des universités en épistémologie et histoire des sciences à l'Université de Bordeaux), Claire-Lise Gauvain (chargée de valorisation documentaire à l'Université de Bordeaux), Nicolas Labarre (maître de conférences HDR en civilisation américaine à l'Université de Bordeaux-Montaigne, spécialiste de l'image), Xavier Seydoux (membre de la Chambre syndicale de l'estampe, du dessin et du tableau, expert de la Compagnie nationale des experts spécialisés) et Romain Wenz (responsable du service du patrimoine documentaire à l'Université de Bordeaux).

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

- [1] À la BUST, les livres du fonds ancien sont notamment rangés sur les étagères par taille.
- [2] Là encore, ces ouvrages ne sont pas rangés, dans le fonds ancien, au même endroit que la plupart des livres de la collection Lavoisier.
- [1] J.L. David, *Portrait d'Antoine Laurent Lavoisier et de sa femme*, www.metmuseum.org/art/collection/search/436106
- [2] M. Beretta, *Bibliotheca lavoisieriana: the catalogue of the library of Antoine Laurent Lavoisier*, Florence, L.S. Olschki, **1995**.
- [3] Panopticon Lavoisier, http://moro.imss.fi.it/lavoisier/index_fr.htm
- [4] R. Maury, *Lavoisier, ex-libris : une collection bordelaise*, BUST, **1995**.
- [5] A.L. Lavoisier, *Œuvres de Lavoisier. Correspondance, Fascicule I, 1763-1769*, Albin Michel, Paris, **1955**.
- [6] A.L. Lavoisier, *Œuvres de Lavoisier. Correspondance, Fascicule II, 1770-1775*, Albin Michel, Paris, **1957**.
- [7] A.L. Lavoisier, *Œuvres de Lavoisier. Correspondance. Volume VI, 1789-1791*, Académie des sciences, Paris, **1997**.
- [8] G. Rayet, Histoire de la Faculté des sciences de Bordeaux (1838-1894), in *Actes de l'Académie nationale des sciences, belles-lettres et arts de Bordeaux*, E. Dentu, Paris, **1897**.
- [9] M. Pinault-Sørensen, Madame Lavoisier, dessinatrice et peintre, in *La revue du Musée des arts et métiers*, mars **1994**, p. 23-25.
- [10] J.L. David, *Portrait de la marquise d'Orvilliers*, http://cartelfr.louvre.fr/cartelfr/visite?srv=obj_view_obj&objet=cartel_22506_33187_rf2418.jpg_obj.html&flag=true
- [11] J.L. David, *Anne-Marie-Louise Thélusson, Comtesse de Sorcy*, <https://www.pinakothek.de/kunst/meisterwerk/jacques-louis-david/anne-marie-louise-thelusson-comtesse-de-sorcy>
- [12] Reconnaissance des visages - Microsoft Azure, <https://azure.microsoft.com/fr-fr/services/cognitive-services/face>
- [13] Depiction of one of Lavoisier's laboratories, Cornell University Library Digital Collections, <https://digital.library.cornell.edu/catalog/ss:574503>
- [14] E. Grimaux, *Lavoisier, 1743-1794 : d'après sa correspondance, ses manuscrits, ses papiers de famille et d'autres documents inédits : avec dix gravures hors texte en taille-douce et en typographie*, F. Alcan, Paris, **1888**.
- [15] S. Lepape, Estampes : comment identifier les techniques ?, in *Apprendre à gérer des collections patrimoniales en bibliothèque*, D. Coq (éd.), Presses de l'ENSSIB, Villeurbanne, **2017**, « La boîte à outils », p. 95-106.

Marie-Laure SAULNIER*,

Doctorante en histoire des sciences, membre du Laboratoire SPH (EA 4574), Université de Bordeaux.

* Marie-Laure.Saulnier@u-bordeaux.fr

Distinctions

François Jérôme, Médaille de l'innovation 2021

© Yves Almecija/CNRS Photographique.



Créée il y a dix ans, cette distinction du CNRS honore des personnalités dont les recherches exceptionnelles ont conduit à des innovations marquantes sur les plans technologique, économique, thérapeutique et social, valorisant la recherche scientifique française.

Directeur de recherche à l'Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers (IC2MP) dans l'équipe MediaCat, François Jérôme développe une chimie durable, dont l'utilisation de la biomasse représente l'un des axes essentiels de ses recherches⁽¹⁾. Ses travaux sont fondés sur le couplage de la catalyse à l'utilisation d'agents physiques (champs électriques, ondes de choc, ondes ultrasonores) pour déclencher des réactions de transformation du sucre d'origine végétale en produits chimiques de spécialité : tensio-actifs, solvants, monomères... permettant ainsi de baisser les températures d'activation tout en contrôlant la sélectivité des réactions. Afin d'accélérer la mise sur le marché de produits innovants, il collabore avec le groupe Solvay depuis 2014 – son équipe est depuis 2019 le « site miroir » du laboratoire international CNRS-Solvay sur la catalyse, situé à Shanghai – mais également avec des PME telles que A.R.D., le FCBA ou Seprosys.

François Jérôme est à l'origine de la fédération de recherche du CNRS INCREASE (International consortium on eco-conception and renewable resources) créée en 2015 qui réunit huit laboratoires et de nombreux industriels, et est également à l'initiative de l'« International symposium on green chemistry » (ISGC), devenu depuis un congrès international de référence⁽²⁾.

(1) Voir *L'Act. Chim.*, 2018, 427-428, p. 19, www.lactualitechimique.org/Biomasse-les-enjeux-pour-l-avenir-de-la-chimie-du-carbone

(2) Le prochain congrès, ISGC 2022, se tiendra à La Rochelle en mai 2022. www.isgc-symposium.com

Prix Researchers Jean-Marie Lehn

Appel à candidatures

L'Ambassade de France en Allemagne et l'Université franco-allemande, en partenariat avec Sanofi Deutschland et BASF France, organisent chaque année ce prix afin de récompenser un binôme franco-allemand de jeunes chercheurs pour l'excellence de leur collaboration dans les domaines de la chimie, de la santé ou de la pharmacologie. Ce prix parrainé par Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie, est un encouragement à poursuivre dans la voie franco-allemande.

Deux prix d'un montant de 10 000 € chacun seront remis aux chercheurs du binôme lauréat.

Date limite de réception des dossiers : 5 juillet 2021.

• Pour en savoir plus :

www.inc.cnrs.fr/fr/prix-forcheurs-jean-marie-lehn

Prix de thèse C'Nano 2021

Appel à candidatures

Ces prix (500 € chacun) récompensent les meilleurs travaux de doctorat soutenus entre le 31 août 2020 et le 1^{er} septembre 2021 en nanosciences et nanotechnologies réalisés dans une université ou une grande école française.

Six prix seront attribués cette année sur trois catégories :

- Prix « Recherche fondamentale » ;
- Prix « Recherche interdisciplinaire » pour une thèse à l'interface entre plusieurs disciplines ;
- Prix « Recherche finalisée » pour une thèse ayant donné lieu au dépôt d'au moins un brevet ou à un projet de transfert de technologie.

Les prix seront remis lors du congrès C'Nano qui se tiendra du 23 au 25 novembre 2021 à Toulouse.

Date limite de réception des dossiers : 6 septembre 2021.

• www.inc.cnrs.fr/fr/prix-de-these-cnano-2021

Recherche et développement

Des nanoparticules organiques ultra brillantes pour l'imagerie biologique en profondeur

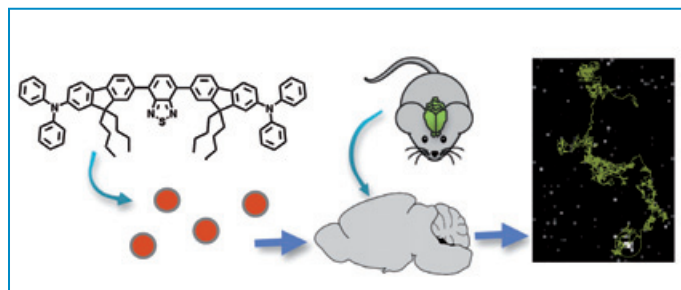


Schéma de la brique organique fluorescente permettant la fabrication de nanoparticules dont les propriétés, brillance, stabilité, couleur, taille et furtivité, permettent leur suivie à l'échelle de la particule unique en profondeur dans des tranches de cerveau de rats. © Mireille Blanchard-Desce.

Dans le cerveau, l'espace extracellulaire entourant les neurones et les cellules « gliales » qui les environnent contient des ions, des protéines et diverses autres molécules essentielles à leur fonctionnement. Malgré sa contribution majeure au fonctionnement du cerveau, l'espace extracellulaire reste peu exploré, principalement en raison de l'absence des techniques suffisamment performantes pour obtenir des images en profondeur.

Pour réaliser des images en profondeur de cette zone du cerveau, on utilise l'imagerie par fluorescence qui nécessite l'introduction dans l'espace extracellulaire de nanoparticules fluorescentes stables, très brillantes et qui émettent dans un domaine de longueurs d'onde élevées (i.e. dans le rouge voire la proche IR) pour que le rayonnement qu'elles émettent ne soit pas trop absorbé ou diffusé par les tissus environnants et que l'on puisse ainsi l'observer. Jusqu'à présent, seules des nanoparticules inorganiques fluorescentes telles que les quantum dots (QD), potentiellement toxiques quand ils contiennent des métaux lourds, ou les nanotubes de carbone (NTC), répondaient à ce cahier des charges. Mais ils présentent une limitation de taille : n'étant pas intrinsèquement solubles dans l'eau, les QD et NTC doivent être fonctionnalisés en surface ou recouverts d'une couche de polymères pour être utilisables en bioimagerie.

Alliant leurs expertises en chimie, photonique et neurosciences, des scientifiques de l'Institut des sciences moléculaires (CNRS/Univ. Bordeaux), du Laboratoire photonique numérique et nanosciences (CNRS/Univ. Bordeaux/IOGS) et de l'Institut Interdisciplinaire de Neurosciences (CNRS/

Univ. Bordeaux), ont synthétisé de nouvelles nanoparticules entièrement organiques dans le but d'observer cette zone extracellulaire dans des coupes de cerveau de rats. Ces nanoparticules ont été développées à partir de molécules organiques fluorescentes dont la structure chimique permet spécifiquement de répondre aux besoins de la bioimagerie. En effet, ces molécules absorbent fortement la lumière et la réémettent dans le rouge. Leur design a été optimisé pour limiter les interactions intermoléculaires qui pourraient être délétères à leur fluorescence lors de leur agrégation en nanoparticules. Non toxiques, ces nanoparticules sont solubles dans l'eau, donc faciles à mettre en œuvre.

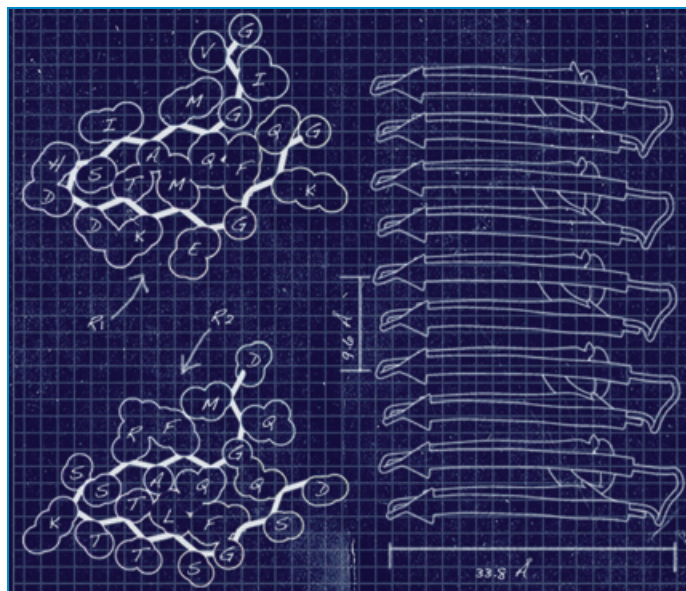
Les scientifiques ont montré que, bien que de toute petite taille, elles présentent une brillance exceptionnelle, supérieure à celle des nanoparticules fluorescentes actuellement utilisées en bioimagerie, et une photostabilité bien meilleure que celle des colorants fluorescents. Grâce à ces propriétés et à leur furtivité, elles ont permis de sonder l'espace extracellulaire de tranches de cerveau de rats jusqu'à 150 µm de profondeur, profondeur supérieure à celle atteinte avec des QD.

Ces travaux pionniers ouvrent des perspectives pour le design d'outils fluorescents entièrement organiques pour l'imagerie de tissus en profondeur, et notamment pour l'étude de l'espace extracellulaire du cerveau.

• Source : CNRS, 27/04/2021.

Réf. : M. Rosendale, J. Flores, C. Paviolo, P. Pagano, J. Daniel, J. Ferreira, J.-B. Verlhac, L. Groc, L. Cognet, M. Blanchard-Desce, A bottom-up approach to red-emitting molecular-based nanoparticles with naturally stealth properties and their use for single particle tracking deep in brain tissue, *Adv. Mater.*, **2021**, <https://doi.org/10.1002/adma.202006644>

Maladies neurodégénératives : une nouvelle méthode pour étudier les assemblages de protéines



Détermination de structures à l'échelle atomique d'amyloïdes fonctionnels par spectroscopie de RMN du solide. © Benjamin Bardiaux.

Les protéines s'assemblent parfois les unes aux autres, formant des plaques appelées des assemblages amyloïdes. Si ce phénomène naturel sert au bon fonctionnement des cellules, on le retrouve également dans les maladies neurodégénératives telles que celles de Parkinson, d'Alzheimer ou encore de Creutzfeldt-Jakob. Les différences entre les assemblages pathologiques et fonctionnels restent mal connues, à cause d'un manque de techniques disponibles pour en étudier finement la structure. Ces assemblages se présentent en effet sous des formes très hétérogènes, tout en

étant composées de multiples copies emmêlées des mêmes segments de protéines, ce qui en complique l'observation.

Des chercheurs de l'Institut de chimie et de biologie des membranes et des nanoobjets (CBMN, CNRS/Université de Bordeaux/Bordeaux INP), de l'Institut de biochimie et génétique cellulaires (IBGC, CNRS/Univ. Bordeaux), du Centre de RMN à très hauts champs de Lyon (CRMN, CNRS/UCBL/ENS Lyon) et de l'Institut Pasteur ont conçu une approche pour déterminer la structure des assemblages amyloïdes, à l'échelle atomique, grâce à la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) du solide.

L'équipe a eu accès pour cela à des sondes de RMN développées récemment et encore très rares, grâce à l'infrastructure de recherche IR-RMN du CNRS. Les scientifiques ont ensuite établi une méthodologie pour tirer le maximum de ces instruments de pointe, obtenant des mesures à partir de seulement quelques centaines de microgrammes d'échantillon. Ils ont ainsi déterminé la structure atomique et l'architecture supramoléculaire de l'assemblage amyloïde fonctionnel HELLF, un prion impliqué dans la mort cellulaire programmée de certains champignons. Grâce à cela, les chercheurs ont découvert quels mécanismes permettent aux protéines de former cet assemblage amyloïde. Forts de ces premiers résultats, ils appliquent à présent leur méthodologie à l'étude d'autres assemblages amyloïdes, y compris ceux retrouvés dans des pathologies neurodégénératives.

• Source : CNRS, 27/04/2021.

Réf. : A. Daskalov, D. Martinez, V. Coustou, N. El Mammeri, M. Berbon, L.B. Andreas, B. Bardiaux, J. Stanek, A. Noubhani, B. Kauffmann, J.S. Wall, G. Pintacuda, S.J. Saupe, B. Habenstein, A. Loquet, Structural and molecular basis of cross-seeding barriers in amyloids, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2021**, *118*, doi.org/10.1073/pnas.2014085118

Enseignement

Valorisation de la biomasse végétale avec le parcours « Bioraffinerie et biomatériaux »

Ce nouveau parcours du master « Science et génie des matériaux » s'adresse aux titulaires d'un diplôme d'ingénieur ou d'un master désireux de s'orienter vers les métiers de valorisation de la biomasse végétale en produits chimiques, énergie et biomatériaux.

La formation (un an, de septembre à juillet), commune entre les écoles Grenoble INP-Pagora, UGA et Grenoble INP-Phelma, UGA, est dispensée en anglais. Chimie, biochimie, bioraffinerie, biomatériaux, propriétés et structures des polymères sont les principaux domaines abordés pour des applications dans les matériaux, l'énergie, les plastiques, la cosmétique, le textile, le bâtiment, l'emballage, l'ingénierie, etc.

• <https://pagora.grenoble-inp.fr/fr/l-ecole/valorisation-de-la-biomasse-vegetale-ouverture-du-parcours-de-master-%C2%AB-bioraffinerie-et-biomateriaux-%C2%BB>



Le goût, une affaire de nez ? 80 clés pour comprendre le goût

L. Briand
144 p., 19 €
Éditions Quæ, 2020

Le goût, une affaire de nez ? Cette question fait le titre d'un livre qui est en réalité « le goût, en 80 questions » et qui fait suite à celui de Roland Salesse, chez le même éditeur, *Faut-il sentir bon pour séduire ? 120 clés pour comprendre les odeurs*.

Ici, on présente le goût, lequel ne se limite pas à la perception des saveurs (salés, sucrés, acides, amers et autres), mais inclut les odeurs rétronasales, produites par des molécules qui remontent par les fosses rétronasales entre la bouche et le nez, et aussi les signaux « trigéminaux », dus à la stimulation de récepteurs connectés au « nerf trijumeau » (les piquants, les frais...) et d'autres.

C'est un livre de vulgarisation, presque sans référence, structuré par des questions : le sucre est-il une drogue ? Pourquoi est-on généralement rebuté par l'amertume ? Le régime alimentaire dépend-il de l'amertume ? Quels rôles pour culture et éducation dans les choix alimentaires ? Des molécules pures peuvent-elles avoir plusieurs saveurs ? D'où vient le goût de bouchon ? Certaines maladies peuvent-elles perturber le goût ? La couleur peut-elle modifier le goût ? Des questions passionnantes !

L'auteur, Loïc Briand, est chercheur au Centre des sciences du goût et de l'alimentation de Dijon, et la meilleure façon de le présenter n'est-elle pas de citer son dernier article : « Perspectives on astringency sensation: an alternative hypothesis on the molecular origin of astringency » [1] ?

Tout cela étant dit, le livre suscite de nombreuses discussions, car on se souvient que dans cette même revue, je m'étais interrogé sur les incohérences

de nos communautés scientifiques à propos des mots du goût : goût, saveur, flaveur, arôme... [2]. J'observais alors, je m'étonnais aussi, que l'on nomme indistinctement « gustation » soit une perception, soit une sensation... et surtout que l'on désigne ainsi la perception, non pas des goûts mais des saveurs ! De fait, si « le goût est un sens complexe qui nous permet de détecter les composés chimiques composant nos aliments », alors il n'est pas réduit à la saveur... de sorte qu'un mot s'impose pour la détection spécifique des saveurs : « sapiction » ?

Ma rigueur naturelle alsacienne vient raidir ma lecture du livre de mon collègue et ami dijonnais... d'autant que je viens personnellement de publier un article intitulé « La rigueur terminologique pour les concepts de la chimie : une base pour des choix de société rationnels » [3] : de plus en plus, qu'il s'agisse de vulgarisation ou pas, je ne crois pas bon de gauchir les mots ; nous devons tendre vers plus de rigueur, et quand elle n'existe pas, à nous de l'y introduire, tout comme Michael Faraday introduisit de nouveaux termes (ion, cation, anion, électrode...) quand il explora les phénomènes d'électrolyse.

Par exemple, molécules et composés : luttons pour ne plus les confondre [4], et disons bien qu'une molécule n'est pas un composé, qu'un composé n'est pas « une » molécule. Et à propos des mots du goût, il reste donc beaucoup à faire pour parler d'une voix cohérente. Il faudra faire des sacrifices : par exemple, n'utiliser le mot « arôme » que pour ce qu'il est, à savoir l'odeur d'une plante aromatique. D'ailleurs, on peut se réjouir que, de plus en plus, la communauté scientifique parle de composés odorants, et non plus – fautivement – de « composés d'arôme » (pour des viandes, par exemple, qui ne sont pas des plantes aromatiques).

Passons sur des discussions de détail – le 2,4,6-trichloroanisole qui serait responsable « du » goût de bouchon, la différence entre perception et sensation, etc. – pour en venir finalement à la question posée par le titre du livre : le goût est-il une affaire de nez ? L'auteur signale que le rhume abat le goût tout

entier... mais se brûler la bouche aussi ! D'ailleurs, je me méfie des questions de primauté d'une perception particulière, en matière de goût, car bien trop d'articles scientifiques commencent par « L'aspect visuel est le plus important » ou « L'odeur est le plus important », etc., selon les spécialités des auteurs.

Ce que je sais, c'est que l'on ne compare pas des pommes à des bananes, d'une part, mais surtout que les explorations de la « cuisine note à note », cette cuisine de synthèse où l'on construit les aliments composé par composé, ont bien montré l'importance des saveurs et des autres perceptions, trigéminales par exemple : des aliments note à note avec seulement des composés odorants sont « plats », sans intérêt. Je propose de penser le goût comme une sorte de trépied : un seul pied vous manque et tout est dépeuplé.

Donc, le goût, une affaire de nez ? Oui, mais aussi une affaire de bouche, de couleur, de consistance (plutôt que de texture), de température, de mots même !

Hervé This

[1] *J. Agric. Food Chem.*, **2021**, 69(13), p. 3822.

[2] H. This, Goût, saveur, odeur, arôme, *L'Act. Chim.*, **2009**, 332, p. 9-11.

[3] *Notes académiques de l'Académie d'agriculture de France*, **2021**, 7, p. 1-15.

[4] R.J. Myers, What are elements and compounds?, *J. Chem. Educ.*, **2012**, 89, p. 832-833.



Chimie en flux continu Flow chemistry

J. Legros (coord.)
232 p.*

GDR Synth. Flux du CNRS/
Techniques de l'Ingénieur, 2020

L'ouvrage, coordonné par Julien Legros, directeur de recherche au CNRS au sein du Laboratoire COBRA (Université de Rouen, INSA Rouen), se présente comme une suite de fiches rédigées par onze auteurs. Les articles sont présentés dans le format des fiches des

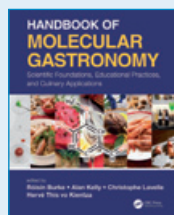
Techniques de l'Ingénieur, bien connues et appréciées pour leur clarté et la qualité de leur présentation avec des glossaires, de nombreuses références bibliographiques, des figures et des tableaux très utiles.

L'effort pédagogique est présent tout au long de l'ouvrage, qui est divisé en quatre parties – Conception et caractéristiques des systèmes continus ; Synthèse organique en flux et analyse en ligne ; Systèmes et objets nano-moléculaires ; Intensification des procédés en flux continu – constituant une revue détaillée sur le sujet. Chaque chapitre est introduit avec soin afin de bien poser le problème.

La chimie en flux continu permet de contrôler précisément les conditions de réaction pour optimiser les rendements et les sélectivités. On peut ainsi calculer qu'un réacteur tubulaire de diamètre de 5 mm montre une excellente aptitude de transfert thermique cent fois supérieure à celle d'un réacteur tubulaire de 10 cm de diamètre. Un modèle mathématique montre que le transfert de matière est un élément important et joue sur la sélectivité des réactions en particulier.

La réalisation de laboratoire sur puce avec des systèmes microfluidiques est très utilisée en biologie et est moins onéreuse pour la fabrication de produits à forte valeur ajoutée. Mentionnons par exemple des applications en hydrometallurgie et de récupération assistée de pétrole. Ce type de réacteur permet de réaliser des synthèses de chimie fine impossibles dans un réacteur standard. Ainsi l'emploi de turbo Grignard (magnésien complexé par LiCl) permet dans des conditions de flux continu de réaliser des échanges halogène-métal à des températures plus élevées que dans des réacteurs statiques. Des métallations sélectives avec des « super bases » comme le TPPZnCl, LiCl sur des hétérocycles azotés sont possibles en flux continu avec des rendements dépassant toujours les 90 % alors qu'elles ne sont pas possibles dans des réacteurs classiques ou des ballons réactionnels...

La miniaturisation des réacteurs en flux continu permet d'atteindre des temps de réaction très courts (de l'ordre de la milliseconde), d'où le nom de chimie éclair, et de réaliser des mélanges efficaces pour effectuer des réactions de



Handbook of molecular gastronomy Scientific foundations, educational practices, and culinary applications

R. Burke, A. Kelly, C. Lavelle, H. This (eds)

894 p., 220 € (ebook : 135 €)

CRC Press, 2021

Ce livre en anglais, qui regroupe 150 chapitres écrits par des auteurs du monde entier, comporte trois parties. La première, scientifique et la plus importante, couvre la gastronomie moléculaire et physique; elle est suivie d'une partie applications à l'enseignement, de l'école primaire à l'université, et d'une autre consacrée à l'art culinaire, avec des recettes de chefs, essentiellement en cuisine moléculaire et note à note.

chimie organique quasi impossibles par la synthèse conventionnelle. Ces réacteurs permettent en effet d'augmenter la quantité de chaleur évacuée par unité de volume et de maintenir des conditions quasi isothermiques. Par ailleurs, la sélectivité organique est montrée ici comme n'étant pas liée à la réaction chimique mais comme plutôt celle d'un système : si cela ne change pas les contrôles cinétiques réactionnels, cela influence le cours de deux réactions dans la façon de mettre en contact les réactifs. Ainsi des cartouches industrielles permettent des hydrogénations industrielles sélectives. Mentionnons aussi que les ortho, méta et para-iodophénones d'alkyles dans des conditions de microfluidique sous l'action d'un organolithien donnent une régiosélectivité totale sur le site électrophile du groupement carbonyle.

Il existe des réacteurs photochimiques microfluidiques très performants ; ainsi une cycloaddition [2+2] intégré dans un procédé industriel peut être obtenue avec un rendement de 72 % en 4 heures au lieu de 22 % en 4 heures dans un réacteur statique !

Des spectres RMN pour analyse en ligne de réactions en flux continu sont utilisés avec des appareils miniaturisés dans des dispositifs embarqués ou portatifs. Il s'agit alors d'appareils à bas champ magnétique de 40 à 80 Mhz à des prix attractifs (de l'ordre de 50 000 à 100 000 €). La méthode nécessite des solutions relativement concentrées et des procédés spécifiques pour résoudre les problèmes de sensibilité et de résolution. Néanmoins un suivi par cette méthode a été développé, par exemple pour la destruction oxydante du gaz moutarde.

La microfluidique permet de synthétiser des nanomatériaux en contrôlant mieux leur taille, leur forme et leur réactivité, par exemple pour des productions de nanoparticules de CdS, TiO₂; notons que des nanoparticules d'or de 2 nm ont pu être synthétisées par cette méthode alors que l'on restait à 7 nm par les méthodes conventionnelles. Elle a permis de faire des progrès importants dans le domaine de la formulation; citons la réalisation de tests immunologiques et de crèmes à microgouttelettes en suspension préservées jusqu'à l'application sur la peau, et des exemples de microcapsules et microgels.

Les deux derniers chapitres présentent de manière très concise des exemples d'industrialisation à grande échelle. La transestérification d'une huile végétale par l'éthanol par un procédé de flux continu permet la récupération aisée du glycérol et le déplacement de l'équilibre. La production de polysulfones en continu avec un dispositif de cisaillement pour diminuer la viscosité du milieu a permis de s'affranchir de l'utilisation de solvants d'abord dans un pilote de production de 10 kg/h pour un temps de séjour d'à peine une heure, l'objectif du développement étant de passer à une capacité industrielle de 250 tonnes par an !

En conclusion, ce livre est une source d'informations nombreuses, avec des indications précieuses sur des procédés de synthèse, et le lecteur souhaitant rafraîchir ses connaissances dans le domaine de la chimie en flux continu y trouvera des renseignements fort utiles.

Jean-Pierre Foulon

*Une nouvelle édition est prévue pour fin 2021/2022.

Pour tout renseignement, contacter :

maud.buisine@teching.com ou julien.legros@univ-rouen.fr

Agenda

14-15 juin 2021

HTCD 2021

1st International symposium
on high-throughput catalysts design

Virtual event

<https://htcd2021.sciencesconf.org>

14-15 juin 2021

Ozone days

Valorization of agrosources
and cellulosic fibers

Beauvais

<https://ozone-days-2020.com>

23-30 juin 2021

Macrowine 2021

Virtual event

<https://macrowine2020.com>

24 juin 2021

Journée SCF d'avenir

Online

Voir n° 462, p. 62.

<https://www.societechimiquedefrance.fr/Journee-SCF-d-Avenir-2021.html#:~:text=La%20prochaine%20%C3%A9dition%20de%20la,juin%202021%20au%20format%20virtuel.>

30 juin 2021

Journée de la division Enseignement formation

Online

Voir p. 59.

www.societechimiquedefrance.fr/spip.php?page=news-entite&id_rubrique=130

1-2 juillet 2021

GECOM-CONCOORD 2021

Webinaire

Voir p. 59.

<https://gecomconcoord21.sciencesconf.org>

1-2 juillet 2021

JGS 2021

Journées RMN du Grand Sud

Clermont-Ferrand

<https://journees.inrae.fr/rmn-grand-sud>

7-9 juillet 2021

Current trends in electrochemistry

Paris & online

Voir p. 59.

<https://cte-gerseq2020.org>

7-9 juillet 2021

RICT 2021

56th Rencontres internationales
de chimie thérapeutique

Virtual event

www.rict2021.org

14-17 juin 2021

ISOS 2021

XLV « A Corbella » international
summer school on organic synthesis

Virtual event

<https://corbellasummerschool.unimi.it>

16-18 juillet 2021

COC 2021

6th International conference on organic
chemistry

Kunming (Chine)

www.confjuly.org/conference/COC2021

19-23 juillet 2021

ICP 2021

30th International conference on photo-
chemistry

Webconference

www.icp2021.ch

26-29 juillet 2021

ISF 2021

International solar fuels conference

Online

www.rsc.org/events/detail/46336

13-20 août 2021

IUPAC CCCE virtual 2021

48th World chemistry congress and
104th Canadian chemistry conference
& exhibition

Webconference

Frontiers in chemistry : chemistry
for health, energy, sustainability and
society
<https://iupac.org/iupac-world-chemistry-congress-2021-montreal>

22-27 août 2021

GECO 61

Groupe d'études en chimie organique

Cap d'Agde

Voir p. 60.

<https://geco61.sciencesconf.org>

23-27 août 2021

JMC 17

Journées de la matière condensée

Rennes

<https://jmc17.sciencesconf.org>

29 août-2 septembre 2021

EFMC-ISMIC 2021

International symposium
on medicinal chemistry

Virtual event

www.efmc-ismc.org

29 août-2 septembre 2021

EuCOMC XXIV

24th Conference
on organometallic chemistry

Madrid (Espagne)

www.euchems.eu/events/xxiv-european-conference-on-organometallic-chemistry-eucomc-xxiv

5-7 septembre 2021

SISOC XIII

Spanish-Italian symposium
on organic chemistry

Tarragone (Espagne)

<http://sisoc2020.com>

5-8 septembre 2021

XV Food chemistry national meeting

Madère (Portugal)

<http://xveqa.events.chemistry.pt>

6-10 septembre 2021

Mendeleev 2021

XII International conference
on chemistry for young scientists

Saint-Pétersbourg (Russie)

www.mendeleev-spbu.com

7-9 septembre 2021

CIM 2021

Congrès international de métrologie

Lyon

www.cim2021.com/home.html

19-24 septembre 2021

SECO 58

Semaine d'étude de chimie organique

Bussang

Voir p. 60.

www.congres-seco.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.

En direct du Bureau

À propos de la Fédération Française des Matériaux

Fondée en novembre 2003, la Fédération Française des Matériaux (FFM) regroupait une vingtaine d'associations, dont la SCF, mais n'avait jusqu'à présent aucun statut particulier. Cela vient de changer avec la tenue le 15 mars dernier d'une assemblée générale constitutive donnant lieu à la **création d'une association**. Lors de son CA d'avril dernier, la SCF a décidé de faire partie des membres fondateurs de la « nouvelle » FFM qui regroupe aujourd'hui une trentaine d'associations scientifiques et techniques concernées par les matériaux⁽¹⁾.

Par ailleurs, la FFM organise tous les quatre ans depuis 2002 un congrès francophone, qui rassemble entre 1 500 et 1800 personnes (universitaires, chercheurs, ingénieurs et doctorants, académiques ou industriels) et est devenu l'événement incontournable pour l'ensemble des acteurs du monde des matériaux. Le prochain congrès, **Matériaux 2022**, se tiendra à Lille du 24 au 28 octobre 2022⁽²⁾.

(1) www.ffmateriaux.org/

(2) <https://materiaux2022.org>

Prix binational franco-portugais

La Société portugaise de chimie (SPQ) et la SCF ont décidé de prolonger leur accord de collaboration pour l'attribution d'un prix conjoint binational. Concernant la France, ce prix est remis à un chimiste portugais chaque année paire.

Les premiers lauréats ont été pour le Portugal les professeurs Armando J.L. Pombeiro et Joao Rocha, et pour la France les professeurs Pierre Braunstein et Pierre Dixneuf.

Le prolongement de cet accord permettra de renforcer les liens traditionnels existant entre nos deux sociétés savantes.

Manifestations

30 juin 2021

Journée de la division Enseignement-Formation
Online

Deux sessions spécifiques en ligne et sur site rassembleront les enseignant.e.s du secondaire et du supérieur autour de deux thèmes : « Couleur et enseignement » et « Enseigner la chimie autrement aujourd'hui ».

Au programme : communications orales (15 min, en direct ou à distance, vidéos...), ateliers d'échanges, présentations flash 3-5 min), discussions autour de tables rondes...

www.societechimiquedefrance.fr/spip.php?page=news-entite&id_rubrique=130

1-2 juillet 2021

GECOM-CONCOORD 2021

Webinaire

Save the date
RJ'21

Suivez la série de webinaires organisée par le réseau jeunes de la Société chimique de France

17/06/2021 15h-19h
"Les nouvelles entreprises en chimie"
• Intervenants
• Flash communications
• Atelier de relecture C.V.
<https://www.eventbrite.com/e/152755924081>

24/06/2021 15h-19h
"Les jeunes parlent de leur chimie"
• Intervenants
• Sessions orales
• Atelier de relecture C.V.
<https://www.eventbrite.com/e/153693915639>

01/07/2021 15h-19h
"Médiation scientifique et jeunes chimistes"
• Atelier rédaction de bourse
• Sessions orales
<https://www.eventbrite.com/e/153695454241>

L'édition du GECOM-CONCOORD 2020, décalé en 2021, aura bien lieu, mais en mode virtuel, pour permettre aux jeunes doctorants et jeunes chercheurs de communiquer autour de leurs travaux. Ainsi le GECOMMini, initialement prévu le 1^{er} juillet 2021, se déroulera sur deux demi-journées (1-2 juillet prochain).

Le programme comportera les 24 communications orales et les deux conférences plénières initialement prévues, ainsi qu'une présentation de e-posters pour permettre au plus grand nombre de présenter leurs résultats.

<https://gecomconcoord21.sciencesconf.org>

7-9 juillet 2021

Current trends in electrochemistry

Paris & online

Ce congrès regroupe deux manifestations (sous un format qui pourrait évoluer en fonction de la situation sanitaire) : le 41^e congrès d'électrochimie de la Société royale espagnole (7-8 juillet) et le « 1st French-Spanish workshop on electrochemistry » (9 juillet), un atelier franco-espagnol qui rassemblera des groupes français et espagnols d'électrochimie*.

Au programme : les conférences plénières de Clément Sanchez (Collège de France - Sorbonne Université), Jean Pierre Sauvage, prix Nobel de chimie 2016 (CNRS, Université de Strasbourg), et Jose Luis Tirado (Universidad de Córdoba, Espagne).

Inscription obligatoire avant le 30 juin 2021

<https://cte-gerseq2020.org>

*Atelier gratuit sur inscription.

22-27 août 2021

GECO 61

Groupe d'études en chimie organique

Cap d'Agde

Les thèmes abordés au cours du congrès allient la recherche fondamentale et ses applications en réponse aux défis sociétaux (santé, nutrition, énergie, environnement). Ils incluent la synthèse de molécules naturelles, la catalyse, l'étude de nouvelles réactions chimiques et le développement de nouvelles approches technologiques, l'étude de nouveaux modes d'interactions à l'échelle moléculaire et supra-moléculaire, ainsi que l'application de la chimie organique à la biologie, au développement de nouveaux matériaux et à l'énergie. Le concept de développement durable est également une constante des travaux qui sont présentés.

Conférenciers au programme : Jean-François Brière, Clément Cabanetos, Jeanne Crassous, Martial Etienne, Laurent Evanno, Carmen Galan, Syuzanna R. Harutyunyan, Vivien Henryon, Michaël J. Krische, Martin Oestreich, Fabien Rodier, Sébastien Thibaudeau, Johanna Wencel-Delord et Jieping Zhu.

<https://geco61.sciencesconf.org>

19-24 septembre 2021

SECO 58

Semaine d'étude de chimie organique

Bussang

Cette semaine est une occasion unique d'acquérir un point de vue global sur la recherche moderne en chimie organique et le monde de la recherche, académique ou industrielle. Le congrès s'articule autour de conférences plénières et de communications orales (10 min) effectuées par les doctorants. Conférenciers au programme : Philippe Barthélémy (Inserm, Univ. Bordeaux), Marcel Hollenstein (Institut Pasteur), Christine Gérardin (Univ. de Lorraine), Samir Jegham (Sanofi), Stéphanie Norsikian (ICSN) et Jean-François Poisson (Univ. Grenoble Alpes).

www.congres-seco.fr

Le courant passe... en rap !



La série « Le courant passe, faites de l'électrochimie à la maison », a été créée en 2020 lors du premier confinement par Emmanuel Maisonhaute, professeur à Sorbonne Université. Depuis, plusieurs enseignants et étudiants se sont joints à l'initiative qui consiste à mettre en place des expériences à faire à la maison en utilisant du matériel recyclé ou disponible en supermarché, magasin de bricolage...

La formule originale de cet épisode devrait sans aucun doute plaire à beaucoup !

• https://youtu.be/7_gslz2uEpk

20-23 septembre 2021

RCP 21

Rencontres SCF/SFP de chimie-physique

Sète

Tous les récipiendaires des prix 2020 de la division Chimie physique seront présents (Sébastien Bonhommeau, Rémi Dupuy, William Legrand, Elisabeth Lojou, Carine Michel, David Talaga, Anne Zehnacker), ainsi que Thomas Ebbesen, Médaille d'or du CNRS 2019, qui donnera la conférence Jean Perrin.

<https://rcp21.sciencesconf.org>

Nouveaux témoignages de chimistes



L'expertise toxicologique avec Expertox

Stéphane Pirnay, directeur d'Expertox*, décrit les activités de son laboratoire et de son cabinet d'expertise toxicologique, consistant à analyser des produits de grande consommation afin de certifier de leur sécurité d'usage dans le respect des réglementations, dans des domaines variés comme l'agroalimentaire, la cosmétique, etc. La toxicologie est un champ disciplinaire riche et en constante évolution, au cœur de laquelle se trouve la chimie analytique, un domaine qui a connu un essor important depuis plus d'une cinquantaine d'années, grâce notamment à la spectrométrie de masse.

• https://youtu.be/Wo_JWMEAjvs

* www.expertoxcabinet.fr



Johanne Ling, docteure en chimie organique à Chimie ParisTech

Lauréate de la Bourse L'Oréal-UNESCO Pour les Femmes et la Sciences 2020, Johanne Ling a réalisé sa thèse de doctorat au Laboratoire de l'Institute of Chemistry for Life and Health Sciences (i-CLeHS) de Chimie ParisTech-PSL et de l'école doctorale de Chimie moléculaire de Paris-Centre Sorbonne Université dans l'équipe « Catalysis, Synthesis of Biomolecules and Sustainable Development » (CSB2D).

Elle a étudié des réactions de cycloaddition utilisant des catalyseurs, permettant de développer une chimie plus verte.

• <https://youtu.be/hj9lSkv2kQQ>

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

Caractérisation des réactions catalytiques et des catalyseurs par spectroscopie IR *operando*

Pour formuler des catalyseurs hétérogènes efficaces (actifs et sélectifs), il est indispensable de connaître leur mode de fonctionnement à l'échelle moléculaire, c'est-à-dire visualiser l'interaction entre les molécules de réactifs et les sites du matériau qui en promeut la transformation. En connaissant la composition et la structure du catalyseur, et en réalisant des tests appropriés, il est toujours possible d'envisager la séquence des réactions qui ont lieu à sa surface, en particulier en s'aidant de modélisations moléculaires et cinétiques. Néanmoins, d'un point de vue expérimental, il est toujours plus intéressant d'observer les phénomènes directement, quand cela est possible. Il devient alors indispensable de « regarder » à l'intérieur d'un réacteur, en y introduisant un faisceau de lumière adapté à ce que l'on désire voir. Il est donc très indiqué de rajouter une technique spectroscopique pour assister l'analyse de la réactivité catalytique. Par exemple, la structure du matériau sera bien renseignée par des rayons X, de la RMN du solide ou du Raman, tandis que l'état d'oxydation des cations sera renseigné par UV-vis. En revanche, la spectroscopie FT-IR sera particulièrement adaptée pour l'étude des espèces moléculaires, adsorbées ou en phase gaz, comme présenté dans la fiche Catalyse n° 52 [1].

Le concept d'*operando*

Ce type d'approche a été initié par quelques équipes de recherche depuis plus d'une trentaine d'années pour la catalyse [2], mais il n'a été codifié qu'au début des années 2000 par un groupe de scientifiques qui ont décidé de lui donner le nom d'*operando* [3], du gérondif latin du verbe « operare » (travailler). Une analyse *operando* d'un catalyseur est donc une expérience où l'analyse du catalyseur est effectuée par une technique spectroscopique, pendant qu'on opère une mesure simultanée de ses performances catalytiques (via par exemple une analyse chromatographique en phase gazeuse (CPG) ou un spectromètre de masse, etc.). Ces dernières années, le concept d'*operando* s'est étendu à d'autres matériaux étudiés en fonctionnement, comme des absorbeurs, des membranes, des électrodes, etc. Actuellement, la majorité des articles scientifiques dans ce domaine vient du secteur des batteries, où les électrodes sont analysées pendant des cycles de stockage et déstockage [4]. Nous nous limiterons ici à l'étude de catalyseurs hétérogènes par spectroscopie IR *operando*.

Dispositif expérimental

Un système analytique IR *operando* est généralement composé d'un spectromètre IR, d'un banc réactionnel pour la distribution des réactifs et d'un ou plusieurs outils analytiques complémentaires pour qualifier et quantifier les produits de réaction. Bien que des études d'interfaces solide/liquide aient été développées [5], les recherches sur des systèmes solide/gaz sont les plus fréquentes. Un schéma général de ce type de montages est présenté figure 1.

Le cœur du dispositif expérimental est la cellule-réacteur, qui doit à la fois respecter les critères propres à un réacteur catalytique et permettre un passage optimal du faisceau infrarouge. En effet, afin d'obtenir des résultats pertinents à l'égard de la réaction catalytique, il est nécessaire que les données spectroscopiques soient collectées dans des conditions les plus proches du procédé catalytique à l'étude – pression, température, temps de contact des réactifs, mise en forme du catalyseur – et quantitativement significatives pour permettre un traitement cinétique des résultats. Il est donc préférable (quand possible) de privilégier une cellule-réacteur en transmission, afin de pouvoir utiliser la loi de Beer-Lambert pour quantifier la concentration des espèces adsorbées sur le solide. Une cellule DRIFT est souvent utilisée pour sa disponibilité commerciale et l'avantage de pouvoir simplement déposer l'échantillon sous forme de poudre dans l'enceinte d'analyse. Néanmoins, cela requiert des calibrations fréquentes pour évaluer l'influence de la granulométrie de

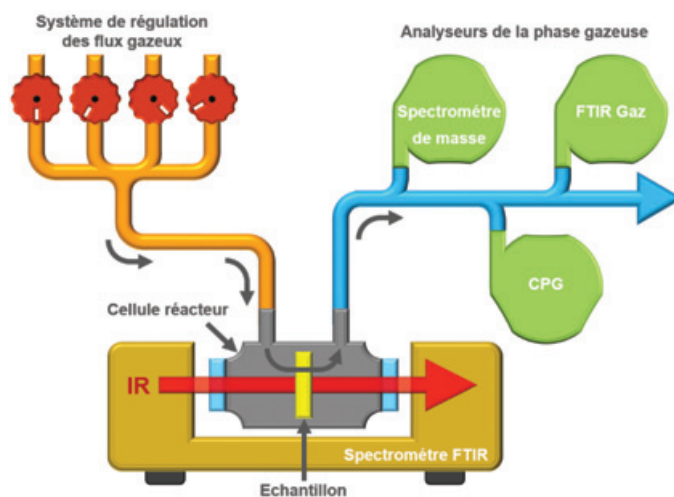


Figure 1 - Représentation schématique d'un banc gaz synthétique couplé à un système IR *operando*.

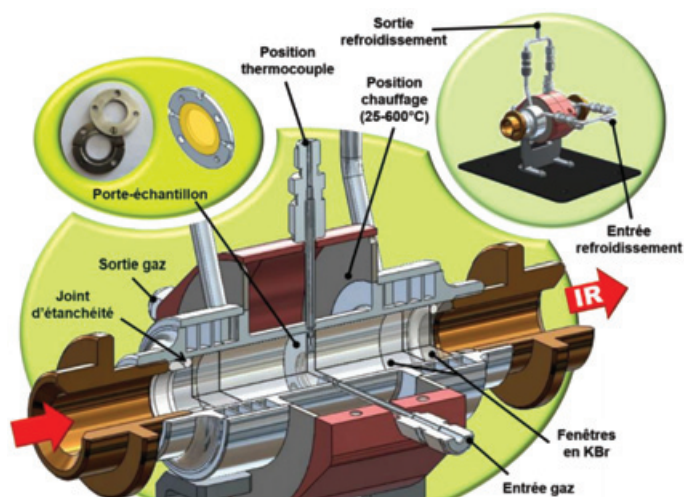


Figure 2 - Vue schématique de la cellule-réacteur IR *operando* en transmission « Sandwich », réalisée au LCS et diffusée dans de nombreux groupes académiques et industriels en France et à l'étranger.

l'échantillon, son coefficient de diffusion de la lumière, gérer les gradients thermiques à l'intérieur du porte-échantillon, le volume mort, les cheminements préférentiels du gaz, etc. Pour toute technique utilisée, il faut que le régime d'écoulement des fluides à l'intérieur du dispositif soit maîtrisé le plus possible pour que les données expérimentales soient représentatives et exploitables correctement [6]. Plusieurs modèles de cellules-réacteurs sont répertoriés, soit commerciaux, soit fabriqués « à façon » par les laboratoires ; en figure 2 est reporté le schéma de la cellule-réacteur « Sandwich », réalisée par le Laboratoire de Catalyse et Spectrochimie (LCS) [6].

Informations fournies par une expérience IR *operando*

Que peut-on voir par IR lors d'une réaction catalytique ? Le rayonnement infrarouge étant sensible à la vibration moléculaire, il est possible de suivre de nombreuses phases et étapes réactionnelles ou associées, par le moyen des modes de vibration corrélés au solide ou aux molécules en interaction avec celui-ci ; c'est le cas de la phase

gaz, des phénomènes de diffusion des réactifs et des produits vers et en retour du catalyseur, des espèces physisorbées ou chimisorbées, des sites de coordination, des intermédiaires de réaction et des espèces spectrales. La spectroscopie IR *operando* peut donc fournir un grand nombre d'informations qualitatives et quantitatives sur les espèces qui interviennent au cours de la réaction (et sur les solides concernés), et donner une corrélation temporelle entre ces phénomènes.

Considérons par exemple la réaction NO_x-trap, qui consiste à piéger sur un support basique des oxydes d'azote (NO_x) présents dans un effluent gazeux (par exemple les gaz d'échappement d'un véhicule motorisé), pendant un certain temps, et à les réduire ensuite via une injection d'agents réducteurs sur un temps très court, grâce à la présence de nanoparticules de métaux nobles présentes sur ce même support. Pour que le piégeage soit efficace, il faut que les NO_x se transforment en nitrates en présence d'air (figure 3a). Cela peut être observé et quantifié par IR (figure 3b) : la position et la symétrie des bandes permettent d'identifier les espèces formées (nitrites et nitrates, figure 3c) et leur configuration géométrique, tandis que les intensités conduisent à leur quantification molaire, ce qui permet de faire un traitement cinétique de la réaction de nitration, du moment que les spectres sont récoltés en fonction du temps. Cela, uni à l'analyse de l'allure des spectres, montre clairement que les nitrites (formés d'abord par oxydation de NO) sont l'espèce intermédiaire dans la formation des nitrates – qui présentent une tangente à l'origine horizontale de leur courbe de croissance, i.e. une vitesse initiale de formation nulle (figure 3d) [7].

Ce type de traitement spectro-cinétique des réactions catalytiques ne vient pas remplacer une étude cinétique, mais vient au contraire la compléter, en aidant à écrire les étapes élémentaires de la réaction elle-même [8].

La résolution temporelle

Du moment que la spectroscopie *operando* est censée étudier le comportement d'un matériau en fonction du temps, la résolution temporelle (la vitesse à laquelle les spectres sont récoltés) est fondamentale, notamment quand les espèces concernées ont une courte durée de vie, comme les intermédiaires. En effet, par définition, les espèces actives ont un temps de résidence très court sur un catalyseur efficace, donc à un instant donné elles sont présentes en très faible concentration, qui diminue en augmentant la température. Pour déceler ces espèces il faut donc utiliser certains stratagèmes,

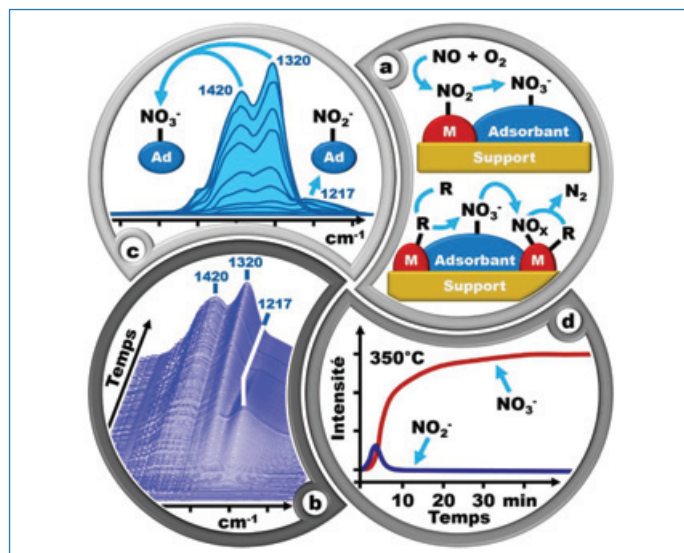


Figure 3 - a) Schéma simplifié du procédé NO_x-trap, présentant la phase de nitration sous régime oxydant (en haut) et celle d'élimination des NO_x en présence d'agents réducteurs (en bas). M : sites métalliques ; R : agents réducteurs. b) Cascade de spectres IR enregistrés pendant la capture des NO_x par un catalyseur à base de Pt-Ba/Al₂O₃. c) Nature des espèces adsorbées identifiées par les bandes IR. d) Suivi de l'intensité des bandes en fonction du temps (analyse cinétique).

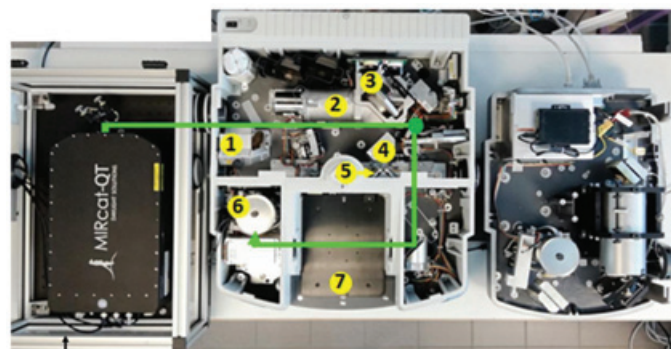


Figure 4 - Schéma d'un spectromètre IR à transformée de Fourier couplant un ensemble de lasers QCL en qualité de source optionnelle et un détecteur MCT ultrarapide : 1) source IR ; 2) et 3) interféromètre ; 3) séparatrice ; 4) miroir fixe ; 5) miroir mobile ; 6) détecteur MCT ; 7) compartiment porte-échantillon. Dans le compartiment annexe de droite est positionnée une cellule d'analyse des gaz par IR, qui peut aussi bénéficier de la source QCL pour augmenter la cadence d'échantillonnage de l'analyse.

comme diminuer l'activité du catalyseur, augmenter la pression partielle des réactifs, travailler en conditions transitoires, etc. [9]. Mais bien évidemment, il faut aussi atteindre des temps de détection plus courts que la durée de vie des espèces à analyser. Dans la plupart des réactions, la fréquence de l'acte catalytique (TO : « turn over frequency ») est de l'ordre d'un par seconde, donc les spectromètres commerciaux sont suffisants pour réaliser les études *operando*, en collectant des spectres à la résolution temporelle de dizaines ou centaines de millisecondes. Pour les phénomènes plus rapides, qui peuvent descendre à des temps de l'ordre de la μ s (fréquences de l'ordre du MHz), il est nécessaire d'utiliser des équipements et des protocoles dédiés, comme le « step scan interferometry » (interférométrie à balayage par étapes). Cette technique enregistre un seul point de l'interférogramme⁽¹⁾ à une vitesse d'environ 10 ns et doit être répétée un nombre de fois suffisant pour récolter tous les points nécessaires, reconstruire l'interférogramme en entier et procéder à la transformée de Fourier qui génère le spectre. Dans ce cas, il faut que l'expérience catalytique soit aussi répétée un nombre de fois suffisant et de façon hautement reproductible, ce qui n'est pas toujours facile à réaliser [10]. Pour éviter ce problème, d'autres techniques ont été conçues, comme le couplage d'un spectromètre FT-IR à des lasers accordables de type QCL (« quantum cascade laser »), qui remplacent la source IR et excitent les vibrations moléculaires sélectivement, en analysant la réponse à des fréquences proches du MHz (figure 4) [11]. Par exemple, dans le cas des réactions photocatalytiques, une détection rapide des intermédiaires est nécessaire. La corrélation entre la cinétique d'espèces formées sur le catalyseur et la formation de produits d'oxydation du méthanol sur TiO₂ en présence d'oxygène – ce qui identifie les formiates comme intermédiaires de réaction – a été démontrée par cette nouvelle technique [12].

⁽¹⁾ Les spectromètres à Transformée de Fourier (FTIR) possèdent un interféromètre de Michelson, où la lumière en provenance d'une source infrarouge polychromatique est collimatée et dirigée vers un diviseur de faisceau (miroir semi-réfléchissant/lame séparatrice). Idéalement, 50 % de la lumière est réfracté vers le miroir fixe, et 50 % est transmis vers le miroir mobile. La lumière est ensuite réfléchi par les deux miroirs, à nouveau vers le diviseur de faisceau, avant de passer à travers l'échantillon et être mesurée par le détecteur. La différence de longueur de chemin optique entre ces deux parcours de la lumière dans l'interféromètre est appelée « différence de marche » ou « retard ». On obtient un interférogramme en faisant varier ce retard et en enregistrant le signal obtenu par le détecteur pour les différentes valeurs de retard.

- [1] www.lactualitechimique.org/Fiche-no-52-Characterisation-des-catalyseurs-heterogenes-par-spectroscopie-infrarouge
- [2] J. Saussey, J. C. Lavalley, *J. Mol. Catal. A*, **1989**, 50, p. 343 ; J. Saussey et al., *Catal. Today*, **1991**, 9, p. 31.
- [3] M.A. Banares et al., *J. Mater. Chem.*, **2002**, 12, p. 3337 ; B.M. Weckhuysen, *Chem. Commun.*, **2002**, p. 97.
- [4] R. Portela et al., *Front. Chem. Sci. Eng.*, **2018**, 12, p. 509.
- [5] F. Zaera, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, p. 7624.
- [6] S. Thomas et al., *Catal. Today*, **2017**, 283, p. 176.
- [7] L. Lietti et al., *ChemCatChem*, **2012**, 4, p. 55.
- [8] C.G. Visconti et al., *Top. Catal.*, **2013**, 56, p. 311.
- [9] A. Vimont et al., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, p. 4928.
- [10] F. Thibault-Starzyk et al., *Science*, **2009**, 324, p. 1048.
- [11] J. Schnee et al., *Anal. Chem.*, **2019**, 91, p. 4368.
- [12] J. Schnee et al., *Catal. Sci. Technol.*, **2020**, 10, p. 5618.

Cette fiche a été réalisée par **Marco DATURI**, professeur à l'Université de Caen Normandie, ENSICAEN (marco.daturi@ensicaen.fr) et **Philippe BAZIN**, ingénieur de recherche au Laboratoire Catalyse et Spectrochimie, Caen (philippe.bazin@ensicaen.fr).

Une bactérie pour décontaminer des eaux polluées par des radioisotopes ?

Méthodes actuelles et limites

Le calcium (Ca), le strontium (Sr), le baryum (Ba) et le radium (Ra) sont quatre éléments chimiques regroupés au sein de la famille des alcalino-terreux. Ayant des propriétés chimiques analogues, ils se comportent généralement de façon similaire dans l'environnement et en particulier dans les systèmes biologiques. Ca est un élément abondant à la surface de la Terre et parfois essentiel pour les organismes vivants, par exemple pour la formation de notre squelette. Au contraire, les isotopes 90 du Sr et 226 du Ra sont radioactifs et toxiques. Ils peuvent être toxiques même à de faibles concentrations dans l'environnement, car ils s'accumulent le long de la chaîne trophique et sont retenus efficacement par les os. Ils ont une durée de demi-vie de 29 ans pour le ^{90}Sr et de 1 600 ans pour le ^{226}Ra . Aussi faut-il respectivement ~ 300 et 16 000 ans pour se débarrasser par décroissance de 99,9 % de leur radioactivité. Le ^{90}Sr est un émetteur β^- produit par la fission de l'uranium et du plutonium. Les essais nucléaires aériens, les accidents de centrales (Tchernobyl, Fukushima) et les fuites accidentelles de sites de stockage (Hanford) ont été des sources majeures de ^{90}Sr . Le ^{226}Ra est un émetteur α et γ , naturellement présent dans l'environnement et le plus abondant des isotopes du Ra, tous radioactifs. Les sources de pollution sont associées à l'exploitation de certaines mines d'uranium, de phosphore ou l'extraction conventionnelle et non conventionnelle d'hydrocarbures et de gaz. Des législations internationales visent à limiter leur libération dans l'environnement, notamment marin (e.g., convention OSPAR). Afin de maintenir des expositions de l'environnement « as low as reasonably achievable » (ALARA), il est requis pour les opérateurs d'utiliser les meilleures techniques disponibles (BAT) pour traiter les eaux utilisées.

Il existe différentes approches visant à extraire ces isotopes radioactifs depuis des solutions contaminées pour pouvoir ensuite les immobiliser à l'écart, sous forme solide, le temps qu'ils décroissent radioactivement pendant plusieurs centaines (pour le ^{90}Sr) à plusieurs milliers d'années (pour le ^{226}Ra). Plusieurs stratégies physico-chimiques ont été développées pour le ^{90}Sr , dont l'extraction par solvant (par ex. certains éthers couronnes [1]), ou la

précipitation (par ex. le processus ACTIFLO®-RAD de Veolia précipitant le Sr sous forme de sulfate pour nettoyer les eaux de Fukushima [2]). Ces approches physico-chimiques offrent des solutions efficaces pour décontaminer des eaux dans différents contextes mais ont des limites. Ca est généralement très abondant, même dans les environnements pollués. Ainsi la précipitation qui implique aussi le calcium génère de gros volumes de déchets radioactifs. De plus, les résines échangeuses d'ions sont peu sélectives. Du fait de la similarité de comportement chimique entre Sr, Ca et Mg, les deux derniers étant par ailleurs très abondants dans les eaux naturelles, ils rentrent en compétition et saturent les résines rapidement. La régénération des résines étant faible, ceci en augmente le coût.

Une nouvelle espèce bactérienne piégeant les alcalino-terreux

La sérendipité nous a récemment conduits sur une piste qui deviendra peut-être une nouvelle méthode de remédiation dans le futur. C'est en étudiant des roches carbonatées en formation dans les lacs de cratères de volcans au Mexique que nous avons découvert une nouvelle espèce bactérienne photosynthétique précipitant des granules carbonatés amorphes intracellulaires (figure 1). Cette bactérie appartient à l'embranchement des cyanobactéries et nous l'avons nommée *Gloeomargarita lithophora* [3]. Nous avons par la suite retrouvé cette espèce bactérienne, ou en tout cas des cousines très proches, dans de nombreux environnements à travers le monde [4]. Ces bactéries sont non pathogènes, simples et rapides à cultiver, n'ayant principalement besoin que de lumière, d'eau, de gaz carbonique et de quelques éléments minéraux. En la cultivant au laboratoire dans un milieu de culture classiquement utilisé pour les cyanobactéries, nous avons montré que les cellules piègent de grandes quantités de calcium et forment intracellulairement une phase amorphe de carbonate de calcium, même dans des solutions sous-saturées par rapport à cette phase minérale. C'est vraisemblablement une dépense d'énergie par la cellule, possiblement en lien avec une accumulation intracellulaire active de calcium, qui permet

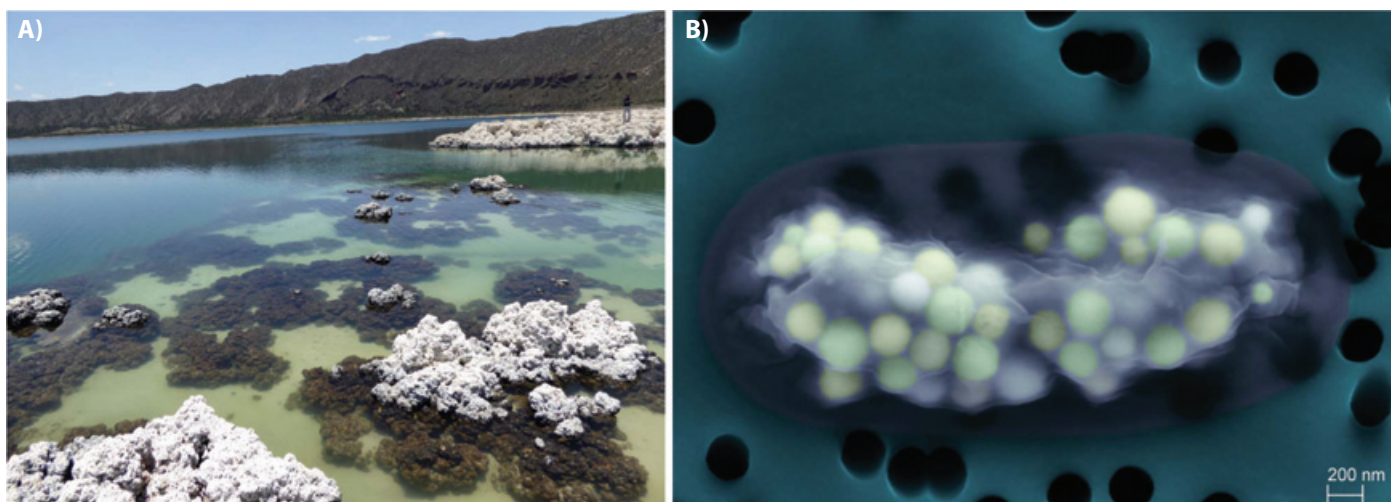


Figure 1 - A) Vue depuis la rive du lac d'Alchichica au Mexique dans lequel se forment des roches carbonatées sous l'action de microorganismes parmi lesquels nous avons isolé la cyanobactérie *Gloeomargarita lithophora*. B) Image colorisée de microscopie électronique à balayage montrant une cellule de *Gloeomargarita lithophora* contenant une multitude de granules de carbonate amorphe de calcium (sphères jaunâtres et rosées). La cellule a été déposée sur un filtre avec des pores de 0,2 μm (disques sombres).

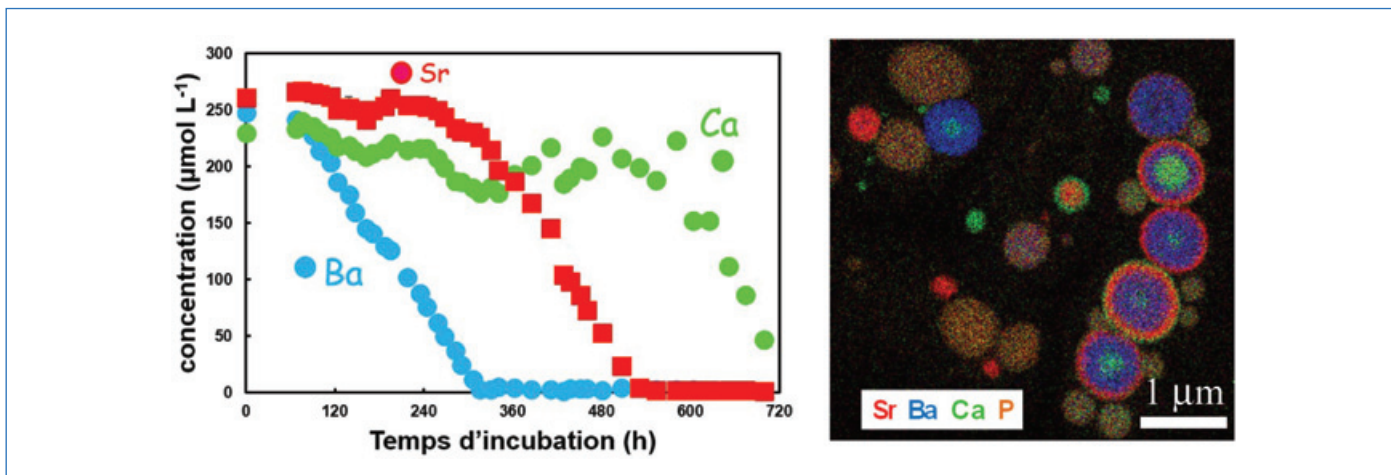


Figure 2 - À gauche : graphique représentant l'évolution temporelle des concentrations de Ba (bleu), Sr (rouge) et Ca (vert) dissous dans un milieu de culture synthétique de *Gloeomargarita lithophora*. On constate l'incorporation préférentielle par les cellules de Ba puis de Sr et enfin de Ca au cours du temps, conduisant à l'épuisement des stocks de ces éléments en solution. À droite, superposition des cartographies élémentaires de Sr (rouge), Ba (bleu), Ca (vert) et P (orange) au sein d'une cellule prélevée à environ 650 heures, obtenues par microscopie électronique en transmission. La cellule a été dans un premier temps incubée dans un milieu ne contenant que du Ca, expliquant la présence de granules avec un noyau riche en Ca. Puis on voit un anneau de Ba, un anneau de Sr et parfois un liseré de Ca.

de créer des conditions intracellulaires thermodynamiquement favorables à la précipitation minérale [5].

Lorsqu'on ajoute au milieu de culture du Sr et du Ba, les cellules incorporent les alcalino-terreux séquentiellement avec une préférence très nette selon un ordre décroissant du numéro atomique [6]. Ainsi lorsque des cellules sont cultivées dans un milieu comportant ces éléments à des concentrations comparables, on observe que le Ba est d'abord piégé par les cellules jusqu'à son épuisement de la solution, puis c'est au tour du Sr et enfin du Ca. En « miroir », on observe en microscopie électronique, dans les cellules, la formation séquentielle d'anneaux sur les granules intracellulaires de carbonates, avec un premier anneau de carbonate de Ba, puis un anneau de carbonate de Sr, et enfin de carbonate de Ca (figure 2). Ceci est très surprenant puisque les carbonates de Ca, de Sr ou de Ba ont des solubilités relativement proches. Ainsi, l'on observe généralement que la précipitation de carbonates dans une solution conserve les rapports élémentaires des alcalino-terreux à peu près égaux entre la solution et le solide formé [7]. Par conséquent, il faut imaginer que chez ces bactéries, des processus de transport particuliers des alcalino-terreux discriminent ces différents éléments. Les acteurs moléculaires impliqués restent cependant inconnus à ce jour.

Un processus efficace pour les radioisotopes ?

Il restait donc à tester la réponse des cellules à des isotopes radioactifs, d'autant plus toxiques pour les cellules qu'ils sont concentrés intracellulairement. Nous avons donc incubé ces bactéries dans leur milieu de culture riche en Ca, auquel nous avons ajouté soit l'isotope ^{226}Ra , soit l'isotope ^{90}Sr [8]. Nous avons testé différentes concentrations, jusqu'à un million de fois plus faibles que celle du Ca, ce qui malgré tout représentait des activités (radioactives) relativement élevées par rapport à ce qui est généralement admis comme seuil de toxicité. En mesurant les doses de rayonnements γ et β émises respectivement par le ^{226}Ra et le ^{90}Sr dans la fraction soluble et dans la fraction cellulaire des cultures, nous avons ainsi montré que plus de 99 % des radionucléides étaient piégés par les cellules de cette espèce en moins d'une heure, et ce malgré le large excès de Ca.

En revanche, des cellules mortes ou bien les cellules d'une autre espèce cyanobactérienne ne formant pas de carbonates amorphes intracellulaires ne montraient pas ce piégeage efficace des radioisotopes.

Au final, on constate que le piégeage sélectif reste fonctionnel avec des isotopes radioactifs et qu'il est spécifique à certaines espèces de cyanobactéries. Plusieurs pistes de travail s'ouvrent pour l'avenir : d'une part mesurer précisément l'efficacité d'un tel procédé à l'échelle adéquate en le comparant aux procédés de dépollution existants afin de déterminer s'il pourrait s'agir d'une nouvelle BAT, attractive économiquement pour la dépollution du ^{90}Sr ou du ^{226}Ra – ceci reste à établir – ; d'autre part caractériser les mécanismes moléculaires responsables du piégeage sélectif des alcalino-terreux les plus lourds. Ceci permettrait dans un futur plus lointain d'envisager des approches biomimétiques plus puissantes encore pour la remédiation des isotopes radioactifs.

[1] C. Xu, J. Wang, J. Chen J., Solvent extraction of strontium and cesium: a review of recent progress, *Solvent extraction and ion exchange*, **2012**, 30, p. 623-650.

[2] T. Prevost, M. Blasé, H. Paillard, H. Mizuno, Areva's Actiflo™-Rad water treatment system for the Fukushima nuclear power plant, *Atw. Int. Zeitschrift für Kernenergie*, **2012**, 57, p. 308-313.

[3] E. Couradeau *et al.*, An early-branching microbialite cyanobacterium forms intracellular carbonates, *Science*, **2012**, 336, p. 459-462.

[4] M. Ragon *et al.*, 16 S rDNA-based analysis reveals cosmopolitan occurrence but limited diversity of two cyanobacterial lineages with contrasted patterns of intracellular carbonate mineralization, *Front. Microbiol.*, **2014**, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00331>

[5] N. Cam *et al.*, Cyanobacterial formation of intracellular Ca-carbonates in undersaturated solutions, *Geobiology*, **2018**, 16, p. 49-61.

[6] N. Cam *et al.*, Selective uptake of alkaline earth metals by cyanobacteria forming intracellular carbonates, *Env. Sci. Technol.*, **2016**, 50, p. 11654-662.

[7] N. Cam *et al.*, In vitro synthesis of amorphous Mg-, Ca-, Sr- and Ba-carbonates: what do we learn about intracellular calcification by cyanobacteria?, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **2015**, 161, p. 36-49.

[8] N. Mehta *et al.*, Sequestration of radionuclides radium-226 and strontium-90 by cyanobacteria forming intracellular calcium carbonates, *Environ. Sci. Technol.*, **2019**, 53, p. 12639-647.

Cette fiche a été réalisée par **Karim BENZERARA**, directeur de recherche à l'Institut de Minéralogie, Physique des Matériaux et Cosmochimie (IMPMC, CNRS ; Karim.benzerara@sorbonne-universite.fr).

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

Abonnez-vous pour un an (numéros spéciaux inclus)

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

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

- Radiochimie et chimie sous rayonnement (mars-avril 2021) : 32 €
- 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 €



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 libraire
ou directement sur
laboutique.edpsciences.fr

Bon de commande

Nom Prénom

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

Code postal Ville Pays

Tél Courriel

Adresse IP (pour l'abonnement multiple).....

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

Mode de règlement

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

L'Actualité Chimique

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

abonnement@lactualitechimique.org - www.lactualitechimique.org

Congrès SCF2021 reporté à 2023

Congrès SCF2023



Du 26 au 28 juin 2023

**Cité des Congrès
de Nantes**

Chimie, Lumière, Couleur

SAVE THE
DATE



**Week-end Grand Public
au Muséum de Nantes :
24 & 25 juin 2023**

www.scf2021.fr | contact@scf2021.fr