

N° 478 - NOVEMBRE 2022

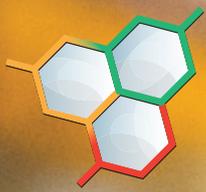
l'actualité chimique

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE

**VÉSICULES
EXTRACELLULAIRES**

**PRIX NOBEL
DE CHIMIE**

**MÉTAUX ET
MATÉRIAUX
CRITIQUES**



SEIRICH

Évaluer le risque chimique



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

Éric L.
Chef d’entreprise

Télécharger librement sur
www.seirich.fr



l'actualité chimique

Édité par la Société Chimique de France
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Tél. 01 40 46 71 60 – scf@societechimiquedefrance.fr
www.societechimiquedefrance.fr
Directeur de la publication : Stanislas Pommeret
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

COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, C. Bresson, K. Cariou, P. Colomban,
C. de Novion, K. Fajerweg, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier,
E. Gras, N. Griffete, 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. Toulhouat, 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 60/66
abonnement@lactualitechimique.org

FABRICATION

MAQUETTE : Redouane Sahih, sahih.redouane@gmail.com
Mag Design, www.magdesign.fr, mag.design@me.com
IMPRESSION, ROUTAGE : N. Fortin & ses fils imprimeurs
94800 Villejuif, fortimprimerie@wanadoo.fr

PUBLICITÉ

FFE, 15 rue des Sablons, 75116 Paris
Tél. : 01 53 36 20 40 – www.ffe.fr
aurelie.vuillemin@ffe.fr

ISSN version papier 0151 9093
ISSN version électronique 2105 2409

© SCF 2022 – Tous droits de reproduction réservés
Dépôt légal : novembre 2022

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



Une chimie puissante bienfaitrice

Les médias nous envahissent avec de mauvaises nouvelles, mais *L'Actualité Chimique* informe sur les bienfaits des avancées des chimistes qui œuvrent, depuis des siècles, dans les laboratoires, les écoles et universités, les startups et l'industrie. Les champs explorés sont infinis et passionnants !

Chimie click et chimie bioorthogonale

En dehors de ceux qui travaillent sur ce sujet, ou qui ont déjà lu de précédents articles dans *L'Actualité Chimique*, nombreux sont ceux qui l'ignoraient. Mais voilà que la Fondation Nobel lui décerne un prix et le monde entier tente de comprendre : nos auteurs (Dominique Guianvarc'h, Christophe Biot et Boris Vauzeilles) ont fait un remarquable effort de vulgarisation pour que vous en saisissiez la portée.

Le prix Nobel de physique honore cette année un physicien français, Alain Aspect, que vous connaissez peut-être. La Société Chimique de France le félicite chaleureusement.

Les conséquences des conflits

Bien sûr, les conflits actuels « consommation » des métaux et matériaux stratégiques, et nous remercions Pierre Toulhouat, ancien directeur scientifique du BRGM, membre de l'Académie des technologies, de faire le point sur la sécurisation des matières premières minérales : un sujet qui pose des questions d'éthique et de souveraineté.

On le dit hilarant !

Un sujet délicat : le protoxyde d'azote est utilisé comme anesthésique de courte durée, en unité de chirurgie et d'urgence et surtout en pédiatrie, associé à l'oxygène (mélange 50/50) sous le nom de Meopa. De façon beaucoup plus récente, il a maintenant des indications en cardiologie pour ses propriétés analgésique et anxiolytique. Mais prudence ! Des mineurs l'utilisent comme hilarant et certains responsables précisent : « *Nous devons être lucides, l'interdiction de vente aux mineurs ne permettra pas à elle seule de mettre fin aux pratiques de détournement d'usage de produits de consommation courante* ». Aussi, afin d'aller un peu plus loin dans la lutte contre cette consommation, l'Anses propose de « *réglementer l'accès et l'étiquetage du protoxyde d'azote pour son usage alimentaire* » afin de compléter le projet de loi.

Une startup française à l'honneur

Savez-vous ce que sont les vésicules extracellulaires ? Une talentueuse jeune chercheuse, Jeanne Volatron, cofondatrice de la startup EVerZom, vous explique simplement l'intérêt et surtout les applications thérapeutiques de ces vésicules.

Nous vous souhaitons une agréable lecture,

Patricia Pineau
Rédactrice en chef

sommaire

N° 478- NOVEMBRE 2022

ÉDITORIAL

Une chimie puissante bienfaitrice, par **P. Pineau**

CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE

À propos de kinases, par **P. Avenas**

LE GRAIN DE SEL DU RJ-SCF

La nature, la meilleure des chimistes ?, par **L. Breloy**

À PROPOS DE

Prix Nobel de chimie 2022 : chimie click et chimie bioorthogonale à l'honneur, par **D. Guianvarc'h**, **C. Biot** et **B. Vauzeilles**

Crise de l'approvisionnement en métaux et matériaux critiques : les chimistes peuvent-ils apporter des réponses ?, par **P. Toulhoat**

Le protoxyde d'azote : un gaz pas si hilarant, par **C. Monneret** et **P. Granger**

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Des matériaux bio-inspirés pour la décontamination d'agents toxiques, par **F. Estour**, **B. Cornelio**, **C. Chaar**, **L. Hespel**, **L. Lebrun** et **R. Baati**

Un nouveau polymère biosourcé équivalent au PET !, par **J. Barrault**

Tensions superficielles à l'échelle nano, par **W. Dong**

Principes et substances actifs

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par **J. Fournier** et **J.-M. Paris**

INDUSTRIE

Les vésicules extracellulaires, nouvelle plateforme thérapeutique biochimique, par **J. Volatron**, **M. Piffoux**, **J. Branchu** et **T. Fourniols**

ENSEIGNEMENT ET FORMATION

De la coquille au jaune : une étude infrarouge d'un œuf, par **S. Clède**

EN BREF

LIVRES ET MÉDIAS

AGENDA

ACTUALITÉS DE LA SCF

FICHE CATALYSE

Fiche n° 57 : L'imagerie LIBS en catalyse hétérogène, par **L. Jolivet**

UN POINT SUR

Fiche n° 99 : L'iode hypervalent : un outil pour l'inversion de polarité de l'alcyne, par **S.G.E. Amos**, **J. Borrel**, **N. Declas**, **E. Le Du** et **J. Waser**



Couverture :

Libération de vésicules extracellulaires par une cellule (Jason Drees/Shutterstock.com).

Conception graphique : magdesign.fr

À propos de kinases

Le mot *kinase* se compose d'un radical *kin-*, d'origine grecque, et de la terminaison *-ase*. Avant d'expliquer le sens du radical, intéressons-nous à l'origine de cette terminaison *-ase*, qui caractérise le nom d'une enzyme. Ce principe de nomenclature prend sa source en 1833 lorsque des chimistes ont nommé *diastase* une nouvelle substance.

La diastase, puis les diastases et autres noms en *-ase*

En 1833 en effet, les chimistes français Payen et Persoz ont découvert dans le malt, obtenu à partir du grain d'orge germé, la substance catalysant l'hydrolyse de l'amidon. Ils ont nommé cette nouvelle substance *diastase*, du grec *diastasis*, formé du préfixe *dia*, « en séparant », et *stasis*, « action de se tenir », *diastasis* désignant donc l'action de séparer des éléments, ou cette séparation elle-même. Ce nom convient bien à une substance qui intervient dans la séparation des monomères de l'amidon, produisant en l'occurrence principalement du maltose. En grec ancien, le mot avait un sens plus large. Il s'utilisait notamment dans le domaine médical, parmi d'assez nombreux noms de pathologies se terminant en *-asis*. Ainsi Hippocrate employait le grec *diastasis* pour désigner la luxation d'une articulation, séparant en effet deux parties du squelette. Mais revenons à la chimie.

Le terme *diastase* réservé initialement à la substance active dans le malt, s'est appliqué progressivement à d'autres substances ayant des propriétés analogues, des protéines à propriétés catalytiques.



Épis d'orge et bière pur malt.



Les *diastases* devenaient ainsi une classe de substances comportant par exemple les *amylases*, mot attesté en 1875 et formé sur le latin *amylum*, « amidon », avec la terminaison *-ase* de *diastase*. Cependant, *diastase* en tant que terme générique sera finalement remplacé par le mot *enzyme*, mieux défini et bien connu aujourd'hui.

De la diastase à l'enzyme

Le mot allemand *Enzym* a été forgé en 1877 par le physiologiste allemand Kühne, du grec *en-*, « dans », et *zumê*, « levain, levure de bière », pour désigner une protéine capable de catalyser une réaction biochimique. Les enzymes par excellence sont donc celles qui assurent le levage d'une pâte ou la fermentation d'une boisson (en latin, *fermentum*, « levain, ferment »), à l'instar de la diastase découverte en 1833. Depuis la plus haute Antiquité, on connaît les effets de la présence de ces substances, ou de leur absence comme dans le pain *azyme*, c'est-à-dire « sans levain ».

Le mot *enzyme* a donc été adopté à la place du terme générique *diastase* mais, suivant la proposition du chimiste français Duclaux en 1899, on a continué à donner systématiquement le suffixe *-ase* aux noms des enzymes, comme par exemple dans *kinase*.

Les kinases, les enzymes du mouvement

En biochimie, le mot *kinase* est attesté, en anglais, en 1930 pour désigner une enzyme catalysant le déplacement d'un groupe phosphate depuis l'ATP (Adénosine TriPhosphate), réduite alors à l'ADP, sur une molécule cible.

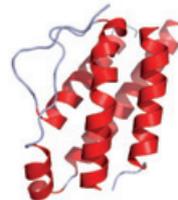


Logiquement, *kinase* est formé sur le radical *kin-*, du verbe grec *kinein*, « mouvoir, déplacer ». Plus tard, attesté en anglais en 1948, on a créé le mot *transférase*, du latin *transfere*, « transférer, déplacer », pour désigner plus généralement toute enzyme catalysant le transfert d'une fonction (par exemple éthyle ou phosphate) d'une molécule à une autre. Une kinase est une transférase particulière.

En grec, de *kinein* vient *kinêsis*, « action de mouvoir », qui se reconnaît dans le nom de la *kinésithérapie* ou du *kinétoscope*, l'ancêtre du *cinémascope*, du *cinématographe*, du *cinéma*... où l'on reconnaît l'autre mot grec, *kinêma*, *atos*, « mouvement ». À ce propos, le radical *kin-* apparaît dans un autre terme de biochimie, mais cette fois comme suffixe.

La cytokine, la messagère des cellules

Le terme *cytokine* est créé en 1974 par le biologiste américain S. Cohen, à partir de l'élément *cyto-*, « cellule » (cf. *L'Act. Chim.* janv. 2022, À propos de la cytosine) et *-kine*, pour une molécule qui est mobile. En effet, les cytokines sont de petites protéines qui se déplacent pour assurer la communication entre cellules de même nature, principalement dans les processus de réponse immunitaire. En immunologie, le terme *lymphokine* est proposé, en anglais à nouveau en 1969, pour désigner une cytokine sécrétée par un lymphocyte (qui est un petit leucocyte à gros noyau).



Molécule d'interleukine.

Épilogue

Puis apparaît le terme *interleukine* en français, désignant les cytokines agissant comme médiateurs entre leucocytes. On pense retrouver ici le suffixe *-kine* de *cytokine*, mais ce n'est pas le cas car le *Second international lymphokine workshop*, en Suisse en 1979, a créé le mot en anglais, *interleukin*, du latin *inter*, « entre », du grec *leuk(os)*, « blanc », d'où vient *leucocyte*, et avec le suffixe *-in* (cf. *protein*, « protéine »). C'est donc un mot hybride, latin et grec, où le mouvement n'est pas exprimé par l'élément *-kin*, mais par le latin *inter-*. Un petit piège d'étymologie !

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

La nature, la meilleure des chimistes ?

La nature ne cesse de nous étonner et de nous éblouir. Malgré nos avancées techniques fulgurantes depuis l'ère industrielle, certaines créations de l'univers restent aujourd'hui des mystères pour nos modestes cerveaux d'homo sapiens, comme en attestent la matière noire et ces terrifiants poissons-pokémons des abysses.

Outre ces curiosités, on ne peut qu'être admiratif face à son harmonie et sa longévité. Depuis 3,8 milliards d'années déjà, la nature développe des solutions pour s'adapter aux changements d'environnement et maintenir la vie, organisant et optimisant ses écosystèmes mieux qu'un tiroir de Marie Kondo. Elle résout des problèmes complexes et apporte de nouvelles fonctionnalités à travers l'évolution et la sélection naturelle. Ainsi, on peut visualiser notre planète comme un immense laboratoire de R&D à ciel ouvert.

Prendre le vivant comme modèle

Dans notre contexte actuel de crise environnementale, les questions de durabilité deviennent une priorité, et s'inspirer de la nature s'impose comme une évidence. Plus encore, nous devrions nous dépêcher de le faire, car nous faisons également face à une crise de la biodiversité, nous faisant perdre une grande partie du précieux savoir accumulé !

La nature résout ses problèmes plus astucieusement que nous. Elle a misé depuis le départ sur le développement durable : circularité, énergies renouvelables, utilisation de ressources abondantes... Elle réalise la plupart de ses réactions à température et pression ambiantes, en somme de l'authentique chimie douce, pour aboutir à des systèmes et des matériaux ultra performants. Alors, lorsqu'un problème est constaté, la première question à se poser n'est-elle pas : « Est-ce que la nature ne l'aurait pas déjà résolu ? ».

Le biomimétisme est une démarche spécifique de la bio-inspiration, qui, en plus de prendre le vivant comme modèle, a pour objectif de répondre aux défis d'un développement soutenable. Ainsi, des solutions durables déjà développées dans la nature sont transposées à des technologies humaines. Cette démarche permet de répondre à des problématiques du quotidien dans de nombreux domaines : l'architecture, le design, le transport, l'économie, mais aussi... la chimie !

On peut différencier trois grands types de biomimétisme : forme, matériaux et procédés, ou écosystémique [1]. Parmi les exemples les plus connus [2-5], des adhésifs naturels peuvent être mimés par leur forme, comme les pattes de gecko [6], ou par leur chimie, comme le byssus des moules [7] (voir figure).

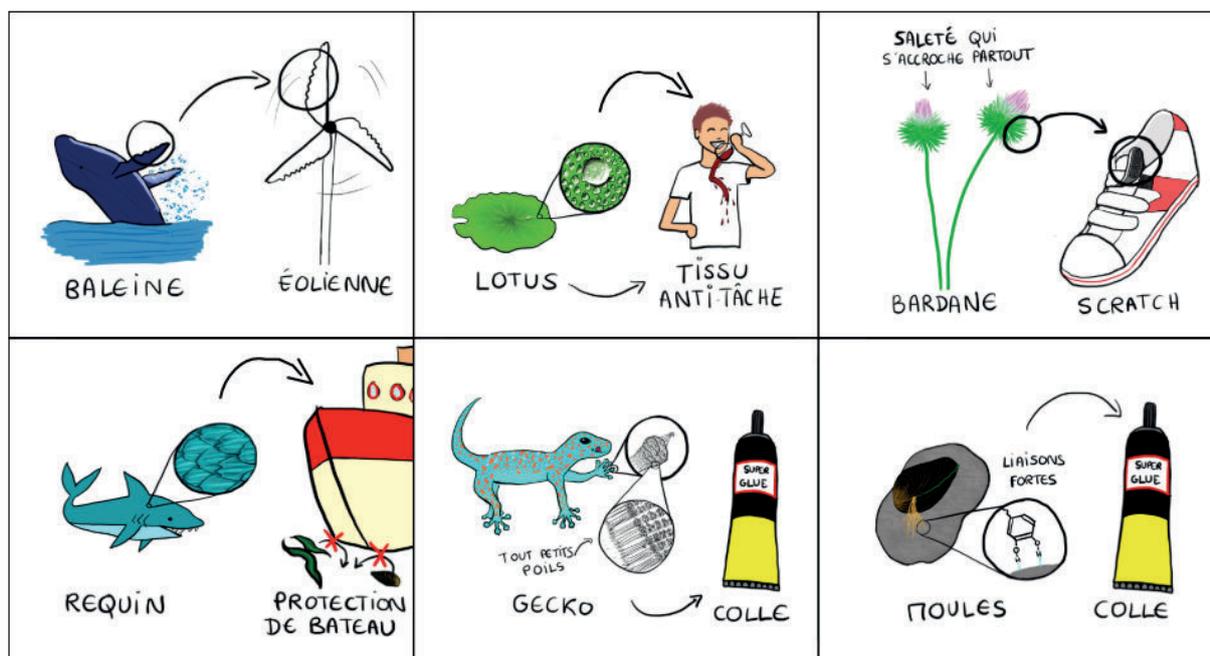
Encourager et faciliter cette démarche, tel est le défi du Cee-bios, une société coopérative à intérêt collectif, dont le but est d'accélérer la transition écologique et sociétale par le biomimétisme [8]. Cette structure mène de nombreuses recherches, aussi bien dans le domaine des matériaux du vivant que pour développer de nouvelles méthodologies, outils et ressources, pour faciliter l'appropriation de la démarche biomimétique elle-même. Elle est également impliquée dans des missions d'enseignement et d'élaboration de cursus dans l'enseignement supérieur. Ceebios accompagne aussi des entreprises qui souhaiteraient trouver des solutions à leurs

problématiques en s'inspirant du vivant. Enfin, un programme d'accélération de la R&D biomimétique, appelé Biomig, est lancé. Il a, entre autres, pour vocation de créer une immense base de données des matériaux du vivant, pour trouver des sources d'inspiration pour répondre à des fonctionnalités données [9].

Recherche fondamentale et réelles innovations

Ainsi, la première étape pour récupérer le savoir de la nature, c'est de la comprendre. Le rôle de la recherche fondamentale est alors crucial et de nombreux laboratoires académiques s'investissent dans cette démarche. Parmi les exemples les plus marquants de chimie bio-inspirée, on peut citer la découverte des procédés sol-gel par Jacques Livage qui permettent de réaliser des matériaux vitreux ou céramiques en conditions douces, de la même manière que les microalgues diatomées forment leur squelette de verre [10]. Également, les travaux de Marc Fontecave sur les relations structures-propriétés des métalloprotéines ont eu un impact considérable dans le domaine de la catalyse chimique [11]. Les recherches de Carole Duboc, directrice de recherche au CNRS, s'inscrivent dans cette thématique. Celle-ci est la coordinatrice du LabEx Arcane à Grenoble, qui regroupe sept laboratoires de chimie. Les enzymes sont des catalyseurs fréquemment érigés en modèle dans la démarche biomimétique, car prodigieusement efficaces en conditions douces, mais difficiles à copier telles quelles. L'idée est alors de comprendre le mécanisme pour imiter les propriétés structurales et électroniques clés permettant la réaction, et ainsi mimer l'activité de l'enzyme sans avoir à reproduire fidèlement la structure du site actif complexe. Ces recherches ouvrent des applications pour l'environnement et l'énergie, telles que la production de dihydrogène ou la valorisation chimique du CO₂. Pour décrire cette relation d'échange bilatérale nature-chercheur recherchée au sein d'Arcane, le terme le plus adéquat est celui de « bio-driven chemistry » [12].

La démarche du biomimétisme n'est pas nouvelle et a déjà inspiré de belles innovations à l'échelle industrielle. En chimie, les acteurs de la cosmétique semblent particulièrement en avance en la matière. Parmi les pionniers, on retrouve l'Oréal, le groupe Pierre Fabre ou encore Mibelle Biochemistry. Le slogan de Mibelle Biochemistry est représentatif de son implication dans le domaine : « Inspired by nature, realized by science » [13]. Stéphane Poigny, directeur R&D et docteur en chimie organique, explique comment des fonctionnalités identifiées dans la nature ont pu être réadaptées à des applications cosmétiques, telles que la protection contre les rayonnements UV, pour laquelle elle a développé des solutions variées : les mycosporines pour le monde marin notamment dans les algues nori, les dérivés de l'acide sinapique dans le cas des jeunes pousses de cresson, ou bien encore les caroténoïdes pour les microalgues des neiges... Ces anti-UV naturels se révèlent être des antioxydants efficaces, biodégradables et non toxiques pour l'environnement, et donc des principes actifs prometteurs pour les formulations cosmétiques [14].



Exemples d'applications de bio-inspiration dans la vie quotidienne.

Dans d'autres secteurs, la transition vers plus de bio-inspiration est aussi en route. Pour les matériaux, où de grandes quantités sont requises, la valorisation de déchets de l'agriculture est par exemple une voie prometteuse vers plus de durabilité et de biodégradabilité à moindre coût [15]. Cependant, il faudra faire attention à ne pas confondre bio-inspiration et simple utilisation de bioressources. Comme le dit Janine Benyus, pionnière du biomimétisme : « *Le biomimétisme ne repose pas sur ce que nous pouvons prendre dans la nature, mais sur ce que nous pouvons en apprendre* » [16].

Il reste encore énormément à faire dans le domaine de l'innovation autour du biomimétisme. En attestent les nombreuses startups prometteuses ayant émergé récemment, souvent à l'interface chimie/biologie. Cette année, le prix de l'inventeur de l'année a récompensé Claude Grison, chercheuse au CNRS, notamment pour ses travaux sur les écocatalyseurs. Après avoir identifié des plantes aux capacités exceptionnelles d'accumulation de zinc sur un ancien site industriel, elle a fondé la startup Bioinspir qui utilise ces plantes gorgées en métaux pour réaliser de nombreuses réactions chimiques. Les micro-organismes sont souvent à l'honneur dans les projets d'innovation : bactéries bioluminescentes pour l'éclairage [17], colorants à partir d'enzymes microbiennes [18], biopolymères générés en bioréacteurs [19], matériaux à base de champignons [20]. 100 % basée sur la bio-inspiration, l'entreprise Tissium s'est inspirée de la compréhension des mécanismes d'adhésion des vers tubicoles et d'autres organismes marins pour développer des colles chirurgicales [21].

Ainsi, comme Stéphane Poigny, directeur R&D de Mibelle Biochemistry, le souligne : « *Il ne faut pas opposer la chimie et la nature, mais plutôt s'inspirer de la nature pour aller vers une chimie moins impactante* ».

La bio-inspiration, un véritable levier pour la chimie

Pour les jeunes chimistes qui voudraient suivre une voie plus en harmonie avec la nature et plus viable, il est possible de se former à la démarche biomimétique à travers différents cursus : Master en biotechnologie [22], en matériaux bio-inspirés [23], en « Nature inspired design » [24], ou en ingénierie écologique [25], formations délivrées par Ceebios et l'Institut des futurs souhaitables [26].

Enfin, si le biomimétisme vous fascine, un événement entièrement dédié au biomimétisme se tient tous les ans en octobre à la Cité des sciences et de l'industrie : la Biomim'expo ! Un salon qui regroupe tous les acteurs du biomimétisme, académiques comme industriels, dans tous les domaines (sciences, art, architecture, économie). Un rendez-vous à ne pas manquer !

Louise BRELOY,

Post-doctorante à l'ESPCI Paris-Université PSL

* louise.breloy@gmail.com

[1] G. Chapelle, M. Decoust, *Le vivant comme modèle : la voie du biomimétisme*, Albin Michel, 2015.

[2] <https://whalepowercorp.wordpress.com>

[3] www.velcro.fr/about-us/history

[4] S.S. Latthe, C. Terashima, K. Nakata, A. Fujishimae, Superhydrophobic surfaces developed by mimicking hierarchical surface morphology of lotus leaf, *Molecules*, 2014, 19(4), p. 4256-83.

[5] A. Hoover, Sharks provide inspiration for ship coatings, *Extracts Spring*, 2005, 10(1).

[6] www.buygeckskin.com

[7] B.P. Lee, P.B. Messersmith, J.N. Israelachvili, J. H. Waite, Mussel-inspired adhesives and coatings, *Ann. Rev. Mater. Res.*, 2011, 41, p. 99-132.

[8] <https://ceebios.com>

[9] Y. Saikawa, K. Hashimoto, M. Nakata, M. Yoshihara, K. Nagai, M. Ida, T. Komiya, The red sweat of the hippopotamus, *Nature*, 2004, 429, 363.

[10] J. Livage, Les procédés sol-gel : de l'art du feu à la chimie douce, *L'Act. Chim.*, oct. 1997, 10, p. 4-10.

[11] M. Fontecave, *Chimie des processus biologiques : une introduction*, Collège de France/Fayard, 2009.

[12] <https://arcane.univ-grenoble-alpes.fr>

[13] <https://mibellebiochemistry.com>

[14] <https://mibellebiochemistry.com/products>

[15] T. Dey, T. Bhattacharjee, P. Nag, Ritika, A. Ghati, A. Kula, Valorization of agro-waste into value added products for sustainable development, *Bioresour. Technol.*, 2021, 16, 100834

[16] J. M. Benyus, *Biomimicry: Innovation Inspired by Nature*, 1997.

[17] www.glowee.com

[18] www.pili.bio

[19] <https://polymaris.com>

[20] www.fungus-sapiens.com

[21] <https://tissium.com>

[22] www.supbiotech.fr/ecole-ingenieurs-biotechnologies

[23] <https://formation.univ-pau.fr/fr/accueil.html>

[24] <https://formation-continue.ensci.com/developpement-durable/nature-inspired-design>

[25] www.blue-eco-formations.com/formation-biomimetisme

[26] www.futurs-souhaitables.org/nos-formations

Prix Nobel de chimie 2022 : chimie click et chimie bioorthogonale à l'honneur

Le prix Nobel de chimie 2022 a été attribué aux Américains Carolyn Ruth Bertozzi et Karl Barry Sharpless ainsi qu'au Danois Morten Peter Meldal, pour leurs travaux dédiés au développement de la chimie click et de la chimie bioorthogonale.

Chimie click : de l'énoncé d'un concept à la caractérisation d'une réaction

Barry Sharpless est le cinquième chercheur à décrocher deux fois un prix Nobel. En 2001, le prix Nobel de chimie lui a été décerné pour ses travaux en catalyse asymétrique. Cette même année, il a défini avec deux autres collègues (Hartmuth C. Kolb et M.G. Finn) le concept de la « chimie click » dans un article de perspective paru dans *Angewandte Chemie* [1]. Cet article, cité plus de 15 000 fois en vingt-et-un ans, marque l'aube du XXI^e siècle : les chimistes organiciens sont à ce stade capables de synthétiser des substances naturelles complexes, et les travaux dans le domaine de la synthèse totale ont permis des avancées majeures en méthodologie de synthèse et en synthèse stéréocontrôlée [2]. L'obtention de tels composés requiert cependant de multiples étapes (parfois plusieurs dizaines), des jeux de protection/déprotection des fonctions chimiques, des catalyseurs ou des copules chirales sophistiqués, des conditions de synthèse drastiques. Ces synthèses sont ainsi peu propices à l'obtention d'une diversité moléculaire de façon simple et rapide, ce qui constitue un frein dans certains domaines, et notamment la recherche de composés à activité thérapeutique. Dans son article intitulé « Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions », Sharpless fait le constat que les réactions chimiques complexes réalisées dans le monde vivant sont une source d'inspiration pour les chimistes mais qu'il est illusoire de vouloir en imiter la perfection. Ces réactions sont réalisées à l'aide de catalyseurs sophistiqués que sont les enzymes, optimisées par des millions d'années d'évolution, et il propose de définir un ensemble de réactions simples à mettre en œuvre par le chimiste et permettant d'accéder rapidement à des molécules d'intérêt thérapeutique entre autres. C'est là une autre façon de puiser son inspiration dans les stratégies de la nature. Pour construire les macromolécules du vivant, cette dernière utilise un petit jeu d'éléments modulaires qu'elle assemble par des réactions très efficaces entre « ses mains », souvent au travers d'un hétéroatome. Mais les mains de la nature et celles du chimiste ne sont pas les mêmes, alors pourquoi ne pas identifier les réactions les plus efficaces dans les mains de ce dernier ?

Ainsi, le concept de chimie click désigne un ensemble de réactions « idéales » permettant de créer des enchaînements de liaisons dites hétéroatomiques, c'est-à-dire de type carbone-hétéroatome-carbone. Le principe est de produire des molécules semblables aux substances naturelles, par leurs fonctions et non par leurs structures, en reliant de petites unités chimiques, ou modules fonctionnels, à l'aide de liaisons



C.R. Bertozzi

K.B. Sharpless

M.P. Meldal

Les trois lauréats

- **Carolyn R. Bertozzi** est une chimiste américaine née en 1966. Elle a obtenu son doctorat en chimie en 1993 à l'Université de Californie de Berkeley. Recrutée au sein de la Faculté de l'University of California at Berkeley en 1996, elle a ensuite rejoint l'Université de Stanford où elle est professeure depuis 2015 et chercheuse au Howard Hughes Medical Institute. Experte en chimie biologique, elle s'intéresse à la synthèse d'outils chimiques pour étudier les sucres à la surface des cellules et leurs impacts sur des maladies telles que le cancer, l'inflammation et les infections virales (comme le Covid-19 par exemple).
- **K. Barry Sharpless** est un chimiste américain né en 1941. Il a obtenu son doctorat en 1968 à l'Université de Stanford. Il est depuis 1990 professeur au Scripps Research Institute, centre de recherche biomédicale situé à La Jolla (Californie). Spécialiste de synthèse stéréosélective, il a obtenu un premier prix Nobel en chimie en 2001 pour ses travaux en catalyse chirale concernant les réactions d'oxydation. Cette même année, il a introduit le concept innovant de la chimie click.
- **Morten P. Meldal** est un chimiste danois né en 1954. Il a obtenu son doctorat en chimie en 1986 à l'Université Technique du Danemark. Il est professeur à l'Université de Copenhague depuis 2011 et directeur du Centre de Chimie évolutive depuis 2013. Ses spécialités couvrent de nombreux domaines dont la chimie peptidique sur support solide et l'automatisation de la synthèse ou encore la chimie combinatoire.

faciles à établir. Une réaction de chimie click, terme qui fait référence à deux éléments qui s'emboîtent telle la ceinture de sécurité (*figure 1*), doit idéalement respecter les critères suivants : elle doit présenter de très bons rendements, les réactifs doivent être facilement disponibles, et la réaction doit être rapide, économiser les atomes, les sous-produits doivent être minimes, et s'il y en a, non réactifs, non toxiques, inoffensifs pour l'environnement, et pouvoir être éliminés facilement. La réaction doit être régio- et stéréosélective, et le produit doit être facilement isolable, et si une purification est requise, celle-ci doit être simple (de type cristallisation ou distillation). Les conditions réactionnelles doivent être simples et faciles à mettre en œuvre, les solvants non toxiques et la réaction doit dans l'idéal pouvoir être réalisée dans l'eau. Elle doit enfin pouvoir être appliquée et adaptée facilement dans de nombreux domaines, incluant notamment la chimie pharmaceutique.

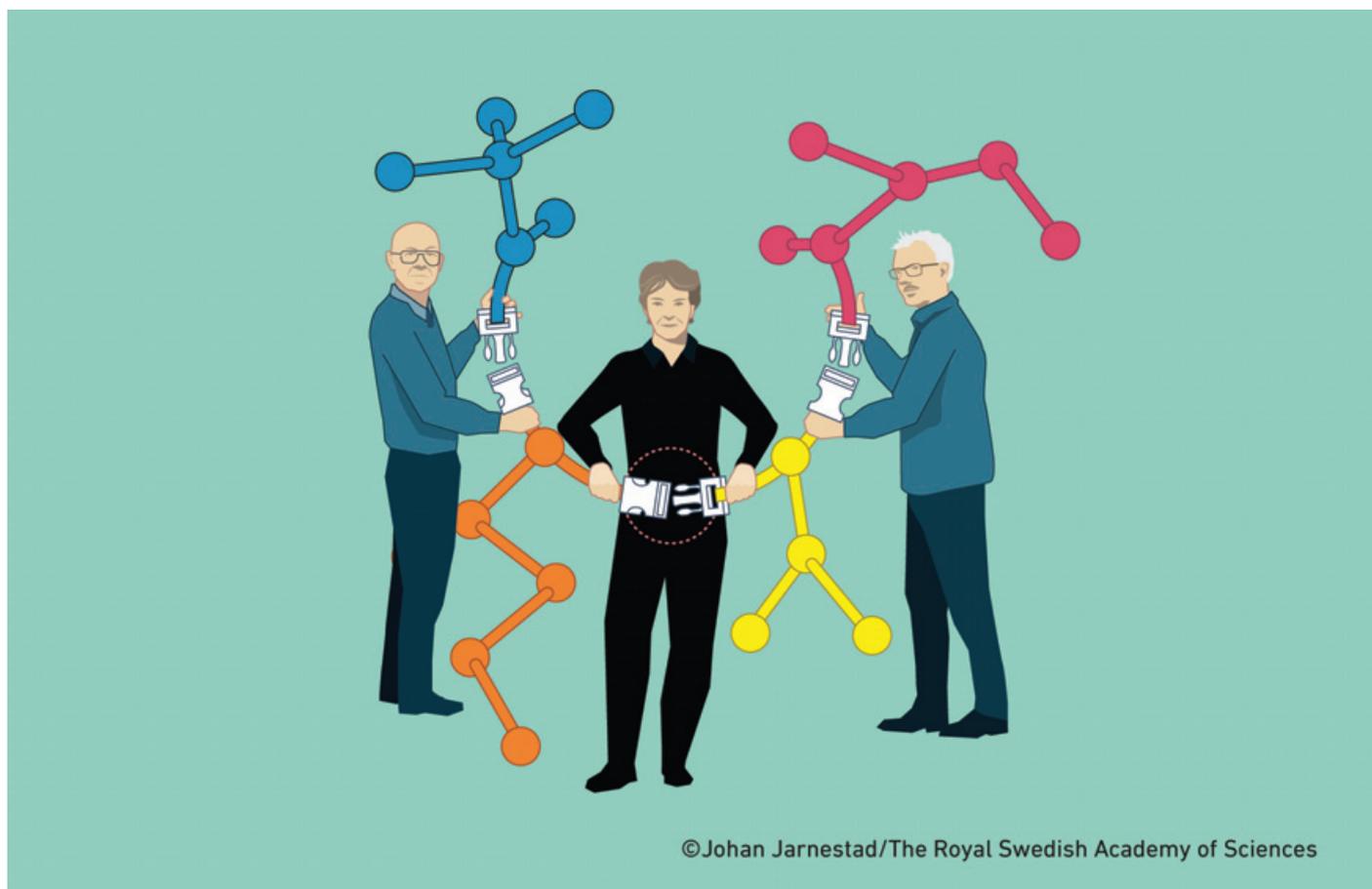


Figure 1 - « It just says click – and the molecules are coupled together ».

Dans cet article, Sharpless fournit des exemples de plusieurs réactions chimiques existantes qui remplissent les critères qu'il vient d'énoncer, ainsi que d'autres pistes à considérer. Les réactions de type cyclo-additions sont notamment citées et parmi elles, la réaction dite de Huisgen entre un azoture et un alcyne (*figure 2*) constitue, selon lui, un exemple de réaction très intéressante (la « crème de la crème ») mais ne remplissant pas encore tous les critères. Elle nécessite notamment un chauffage et donne un mélange de deux produits régioisomères. C'est sur cette base qu'en 2002 entre en scène la plus célèbre des réactions de la chimie click, découverte indépendamment par deux groupes.

Alors qu'il était engagé dans le développement d'une méthodologie permettant de modifier et diversifier des peptides directement au cours de leur synthèse sur support, Morten Meldal met en évidence la réaction, encore inconnue, entre un alcyne et un azoture catalysée par les ions cuivreux, pour conduire à un triazole extrêmement stable. Cette approche permet de préparer aisément ce qu'il appelle des peptidotriazoles [3]. Simultanément, Valery V. Fokin, au sein de l'équipe de Sharpless, cherche lui aussi à catalyser la formation d'un triazole à partir d'un alcyne et un azoture. Évaluant tous les catalyseurs métalliques qui lui passent sous la main, il a l'idée de tester le sulfate de cuivre et d'y ajouter de l'acide ascorbique, ou plus simplement la vitamine C achetée au supermarché voisin, façon particulièrement pratique pour produire des ions cuivreux [4]. Les avantages de la catalyse au cuivre sont multiples : en accélérant la réaction jusqu'à un million de fois par rapport à sa version non catalysée, le catalyseur métallique permet de s'affranchir du chauffage qui était nécessaire dans les conditions de Huisgen, d'obtenir un produit unique, mais également d'effectuer le couplage en milieu aqueux. Cette

réaction, qui a pris le nom de CuAAC (*figure 2*), pour « copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition » (cycloaddition cupro-catalysée entre un azoture et un alcyne), est rapidement devenue le prototype de la chimie click [5].

De la chimie click à la chimie bioorthogonale

Carolyn Bertozzi publie en 1997 un premier article révolutionnaire, où elle modifie les sucres, ou glycanes, à la surface des cellules par une réaction entre une cétone, introduite par une approche dite du rapporteur chimique [6], qui exploite le métabolisme cellulaire pour incorporer une fonction exogène au sein des glycanes (marquage métabolique), et un hydrazide [7]. Ces premiers travaux, qui exploitaient une réaction encore peu efficace à la surface cellulaire, l'ont amenée à développer au fil des années une recherche ayant pour objectif la synthèse chimique d'outils moléculaires pour visualiser par imagerie les sucres à la surface des cellules et explorer leur impact sur des pathologies. Le cahier des charges incluait le respect de l'intégrité des cellules et/ou des organismes étudiés. La réaction de chimie click entre un alcyne et un azoture catalysée par le cuivre semble alors offrir une possibilité prometteuse, mais le cuivre peut être toxique pour les cellules. Elle développe alors une version sans cuivre, en améliorant la réactivité de l'alcyne de la réaction initiale de Huisgen, via l'utilisation d'alcynes cycliques (cyclooctynes), exploitant la tension de cycle pour promouvoir une réaction plus rapide [8]. Cette réaction, qui par analogie avec la CuAAC a été baptisée SPAAC, pour « strain-promoted alkyne-azide cycloaddition » (cycloaddition entre un alcyne et un azoture, promue par la tension de cycle), est devenue le prototype de la chimie bioorthogonale, concept introduit en 2003 par

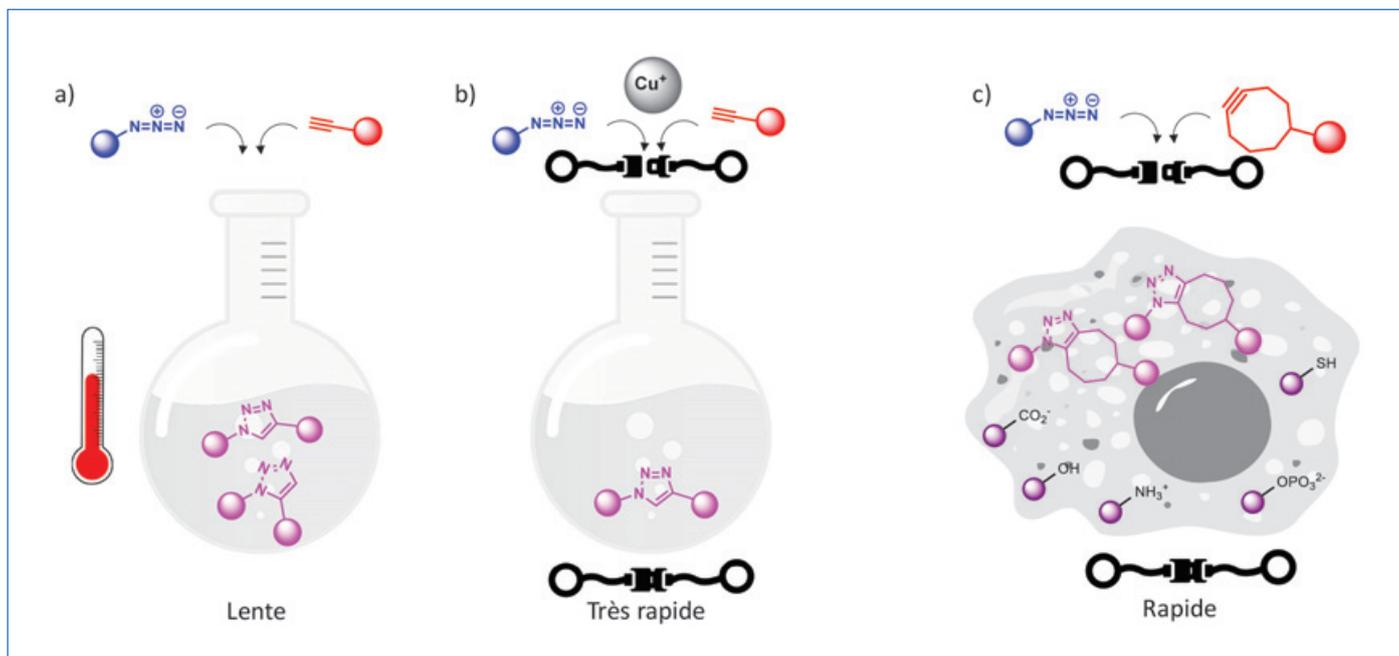


Figure 2 - Représentation schématique des réactions de Huisgen (a, Huisgen, 1961), CuAAC (b, Meldal, Sharpless, 2002) et SPAAC (c, Bertozzi, 2004).

Carolyn Bertozzi [9] pour désigner les réactions chimiques qui peuvent se produire rapidement et sélectivement à l'intérieur des systèmes vivants entre des fonctions chimiques absentes naturellement dans les cellules, et sans interférer (ou presque) avec la chimie de la cellule (*figure 2*). Ces fonctions doivent donc être inertes dans le milieu biologique étudié, et capables de réagir efficacement l'une avec l'autre, au moment et à l'endroit souhaité. Ces prérequis constituent un défi de taille pour le chimiste organicien qui a pour habitude de réaliser des réactions dans des conditions très éloignées de celles présentes à l'intérieur d'une cellule en termes de solvant, de pH, de température, de concentration des réactifs, et surtout de complexité moléculaire, car une cellule renferme une multitude de molécules aux propriétés et réactivités variées. Et c'est donc bien ce défi qu'a surmonté Carolyn Bertozzi en réalisant de la chimie entre des molécules exogènes, d'abord à la surface cellulaire, puis au sein de systèmes vivants, la modification d'un embryon de poisson zèbre étant le premier exemple d'application de cette chimie à un organisme multicellulaire vivant [10-11].

Chimie click et chimie bioorthogonale : deux concepts distincts fortement intriqués

Les réactions de chimie click, et notamment la CuAAC, sont souvent utilisées pour accéder rapidement à une large variété de molécules d'intérêt biologique. La réaction permet en effet d'associer de nombreux blocs différents à un même précurseur et d'obtenir ainsi rapidement une diversité moléculaire nécessaire à toute étude de structure-activité sur un système biologique *in vitro* ou cellulaire. Dans ce cas, il ne s'agit pour autant pas d'une utilisation de cette réaction dans le cadre de la chimie bioorthogonale. Inversement, le terme chimie click est souvent employé dans le cadre d'une utilisation bioorthogonale. Ces deux concepts sont donc souvent confondus ou tout au moins associés et reliés entre eux. Pourtant, s'ils se parlent et se répondent, ils ne s'excluent ou ne s'incluent pas. En effet, toutes les réactions de chimie click ne répondent pas nécessairement aux critères de la chimie bioorthogonale indispensables pour les applications biologiques, de même

que les réactions bioorthogonales ne répondent pas toutes aux critères de chimie click. Ainsi, la réaction entre un alcyne et un azoture catalysé par le cuivre est à ce jour la réaction de chimie click la plus utilisée pour le marquage sélectif des biomolécules. Cependant, elle n'est pas parfaitement bioorthogonale à cause de la cytotoxicité potentielle des ions Cu(I) et de la difficulté d'apporter ce catalyseur sur le site réactionnel. Par ailleurs, le concept de bioorthogonalité doit être adapté selon chaque cas étudié : les enjeux ne sont pas les mêmes s'il s'agit de modifier la surface d'une cellule, d'effectuer l'imagerie ciblée d'une coupe tissulaire, ou bien d'aller explorer un processus au sein d'un animal vivant. C'est pour adresser ce dernier enjeu, extrêmement complexe, que la réaction bioorthogonale avec un cyclooctyne a été développée, bien qu'elle ne réponde pas *stricto sensu* à tous les critères de la chimie click.

Quelles applications ?

Ainsi, en énonçant les bases d'une nouvelle façon d'envisager la synthèse organique pour accélérer la découverte de substances actives telles que de nouveaux médicaments, Sharpless a lancé un défi qui a été relevé avec succès, permettant le développement d'une catégorie de réactions qui donnent accès facilement à une grande diversité de molécules. La réaction CuAAC développée indépendamment par Meldal et Sharpless en constitue l'exemple emblématique. Ces réactions sont très utilisées dans différents domaines pour, par exemple, conférer de nouvelles fonctionnalités aux matériaux, synthétiser des polymères ou encore des molécules à visées thérapeutiques. Bertozzi a quant à elle ouvert une nouvelle voie en chémobiologie en proposant une chimie contrôlée au sein de cellules et d'organismes vivants, permettant l'élaboration de nouveaux outils chimiques et méthodologies moléculaires qui repoussent les frontières de nos connaissances du métabolisme cellulaire. Ces sondes moléculaires envoyées dans les cellules permettent de recueillir de nouvelles connaissances sur leur fonctionnement à un niveau moléculaire jamais atteint, mais aussi sur leurs

dysfonctionnements. Les applications sont vastes dans le domaine de la santé avec la caractérisation de nouvelles pistes thérapeutiques et de nouvelles techniques de diagnostics précoces [12]. Bien que de nombreuses applications restent encore aujourd'hui à un niveau de preuve de concept relativement fondamental, il convient de noter que ce domaine en pleine expansion a maintenant atteint les essais cliniques avec la plateforme CAPAC (Click Activated Prodrugs Against Cancer) [13].

Les auteurs remercient Sandrine Piguel et Sébastien Vidal pour leur relecture attentive.

[1] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*(11), p. 2004-21.

[2] K.C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P.S. Baran, The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*(1), p. 44-122.

[3] C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*(9), p. 3057-64.

[4] V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*(14), p. 2596-99.

[5] R. Zerrouki, R. Lucas, P. Krausz, Et si tout était aussi simple qu'un « click » : la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne terminal catalysée par le cuivre(I), *L'Act. Chim.*, **2009**, *335*, p. 5.

[6] C. Biot, B. Vauzeilles, Les rapporteurs chimiques bioorthogonaux : une approche au cœur de la chémobiologie, *L'Act. Chim.*, **2021**, *468*, p. 16.

[7] L.K. Mahal, K.J. Yarema, C.R. Bertozzi, Engineering chemical reactivity on cell surfaces through oligosaccharide biosynthesis, *Science*, **1997**, *276*(5315), p. 1125-28.

[8] N.J. Agard, J.A. Prescher, C.R. Bertozzi, A strain-promoted [3+2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*(46), p. 15046-47.

[9] H.C. Hang, C. Yu, D.L. Kato, C.R. Bertozzi, A metabolic labeling approach toward proteomic analysis of mucin-type O-linked glycosylation, *PNAS*, **2003**, *100*(25), p. 14846-851.

[10] B. Vauzeilles, F. Clerc, A. Commerçon, Couplage chimique de biomolécules *in cellulo* et *in vivo*, *L'Act. Chim.*, **2015**, *393-394*, p. 24.

[11] S. Papot, F. Taran, De la chimie bioorthogonale au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, *L'Act. Chim.*, **2021**, *468*, p. 13.

[12] B. Vauzeilles, Une idée lumineuse pour traquer les légionelles, *La Recherche*, **2016**, 508.

[13] K. Wu, N.A. Yee, S. Srinivasan, A. Mahmoodi, M. Zakharian, J.M. Moneto, M. Royzen, Click activated prodrugs against cancer increase the therapeutic potential of chemotherapy through local capture and activation, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*(4), p. 1259-71.

Dominique GUIANVARCH¹, professeure, **Christophe BIOT**², professeur, et **Boris VAUZEILLES**³, directeur de recherche au CNRS.

¹Institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay, CNRS UMR 8182, Université Paris-Saclay.

²Unité de glycobiologie structurale et fonctionnelle, CNRS UMR 8576, Université de Lille.

³Institut de chimie des substances naturelles, CNRS UPR 2301, Université Paris-Saclay.

* Dominique.guianvarch@universite-paris-saclay.fr ; christophe.biot@univ-lille.fr ; Boris.vauzeilles@cnrs.fr

WILEY-VCH

 **Chemistry
Europe**

**Make an Impact with Your Chemistry
Research through Chemistry Europe Journals**

Chemistry Europe provides an openly accessible platform for exceptional chemistry that inspires and innovates.

Submit your paper today.

www.chemistry-europe.org

Crise de l'approvisionnement en métaux et matériaux critiques : les chimistes peuvent-ils apporter des réponses ?

Depuis des temps immémoriaux, les ressources minérales ont toujours été convoitées : le sel, le silex, les pierres que l'on pouvait tailler ou polir, puis le cuivre à l'état natif, dès le IX^e millénaire av.J.-C., puis l'étain, avec la naissance de la métallurgie et de l'âge du bronze, puis le fer, dont on a su réduire les oxydes à haute température, mais aussi l'or, l'argent et les pierres précieuses. Tous ces matériaux faisaient déjà l'objet de trafics, d'échanges, de commerce sur de longues distances. Nécessaires à la survie puis au développement des communautés humaines, ces ressources se sont très vite révélées objets de convoitise, de conflits, de conquête. Au cours des âges, tout ceci s'est accentué, avec la découverte de grands gisements faciles à exploiter que se sont appropriés les grandes nations colonisatrices. Au XIX^e puis au XX^e siècles, le développement économique et industriel sans précédent, l'expansion démographique liée aux progrès de la santé, mais aussi les grands conflits mondiaux ont généré une consommation de ressources minérales équivalente à celle cumulée enregistrée de l'aube de l'humanité jusqu'à la fin du XIX^e siècle. Le XXI^e siècle enregistre une croissance très soutenue de la demande, tant en quantité qu'en diversité.

Les transitions énergétiques et numériques vont grandement accentuer notre dépendance aux substances minérales

La transition énergétique vers des moyens de production décarbonés révèle plus que jamais la dépendance de nos technologies à une variété croissante de métaux, dont un certain nombre sont classifiés comme stratégiques ou critiques. Ainsi, l'approvisionnement en cuivre, en lithium, en cobalt, nickel ou terres rares – dont la consommation

augmente très significativement (*figure 1*) – fait l'objet de l'attention des médias, du grand public, et même enfin des pouvoirs publics !

Les industriels en aval des chaînes de valeur, qui avaient jusqu'à présent plutôt misé sur les marchés dans une économie mondialisée, se rendent compte de leur vulnérabilité, en particulier en Europe. Les chaînes de valeur ont été désertées depuis vingt ou trente ans, au profit en particulier de la Chine, qui contrôle plus de 80 % de l'approvisionnement en métaux, du traitement, du raffinage, de la transformation jusqu'à l'élaboration des produits finis (*figure 2*).

Même si notre planète recèle encore des ressources minérales en abondance, il devient de plus en plus difficile de se les approprier : les gisements les plus faciles à exploiter, superficiels et à forte teneur sont épuisés ; l'extraction des ressources minérales demande donc des efforts plus importants et produit des impacts environnementaux et sociaux de plus en plus difficiles à maîtriser, dans un contexte politique et géostratégique désormais très instable (*figure 3*).

Vers une reprise de l'exploitation minière en Europe et en France ?

Deux autres facteurs font évoluer considérablement l'attention à ces questions portée par les États, mais aussi les acteurs économiques et plus globalement nos sociétés. Tout d'abord les tensions géopolitiques ne cessent de s'aggraver et constituent une menace pour la sécurité d'approvisionnement, faisant réémerger des préoccupations de souveraineté. Ensuite, les enjeux environnementaux sont de plus en plus présents dans les décisions publiques, mais le grand public commence maintenant à prendre conscience que la transition

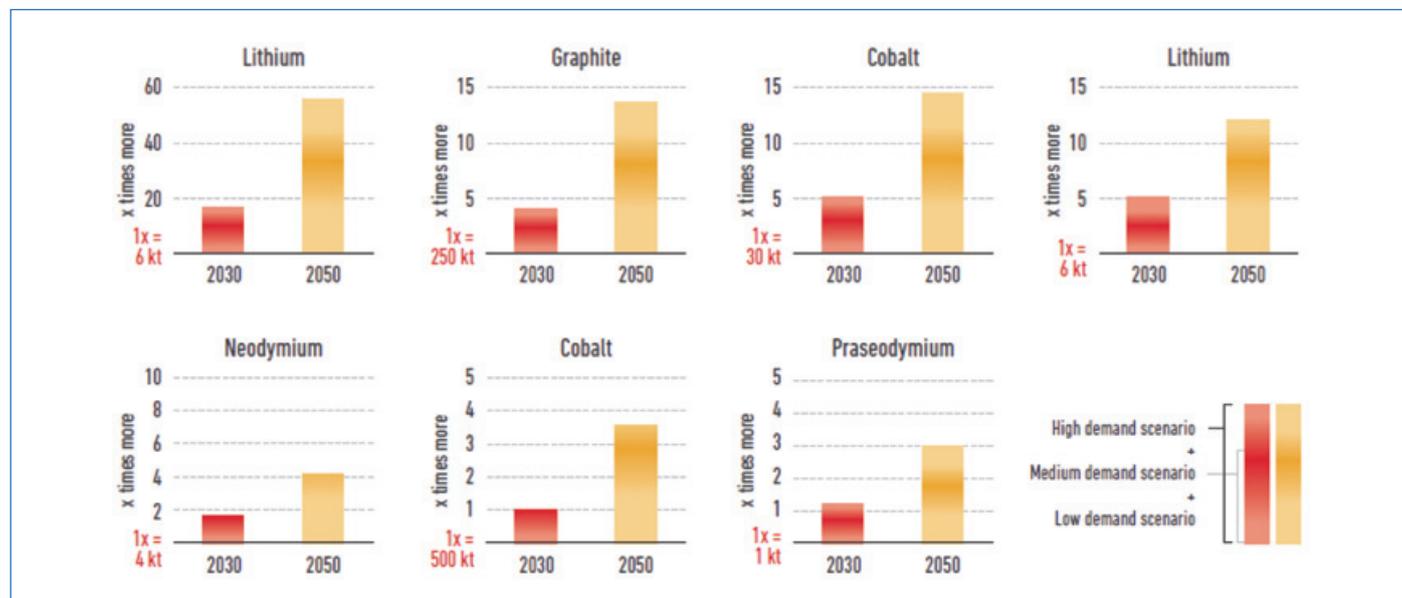


Figure 1 - Utilisation de matières premières critiques pour différentes technologies dans l'Union européenne en 2030 et 2050. Source : Commission européenne, 2020.

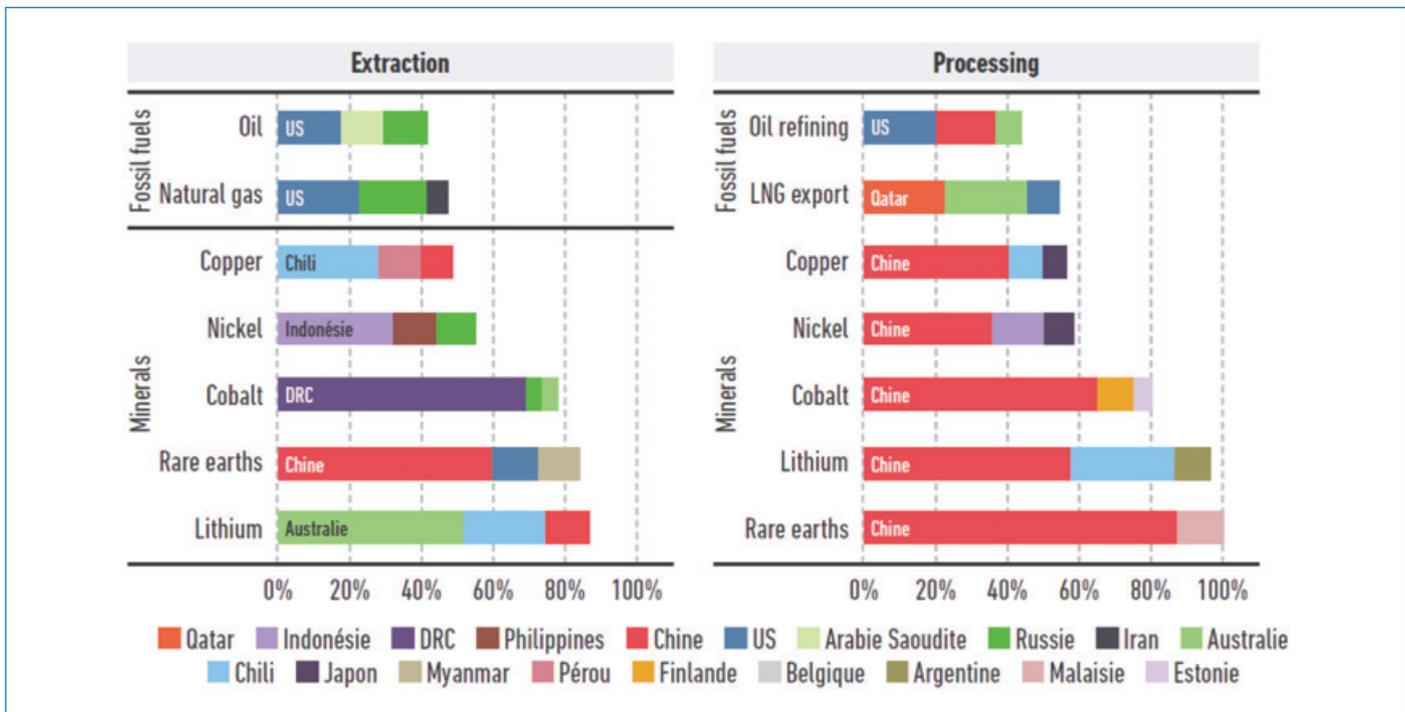


Figure 2 - Part des principaux pays dans l'extraction et la transformation des matières premières énergétiques (combustibles fossiles) et minérales. La prédominance de la Chine dans les opérations de transformation est très significative. Source : Agence internationale de l'énergie, 2021.

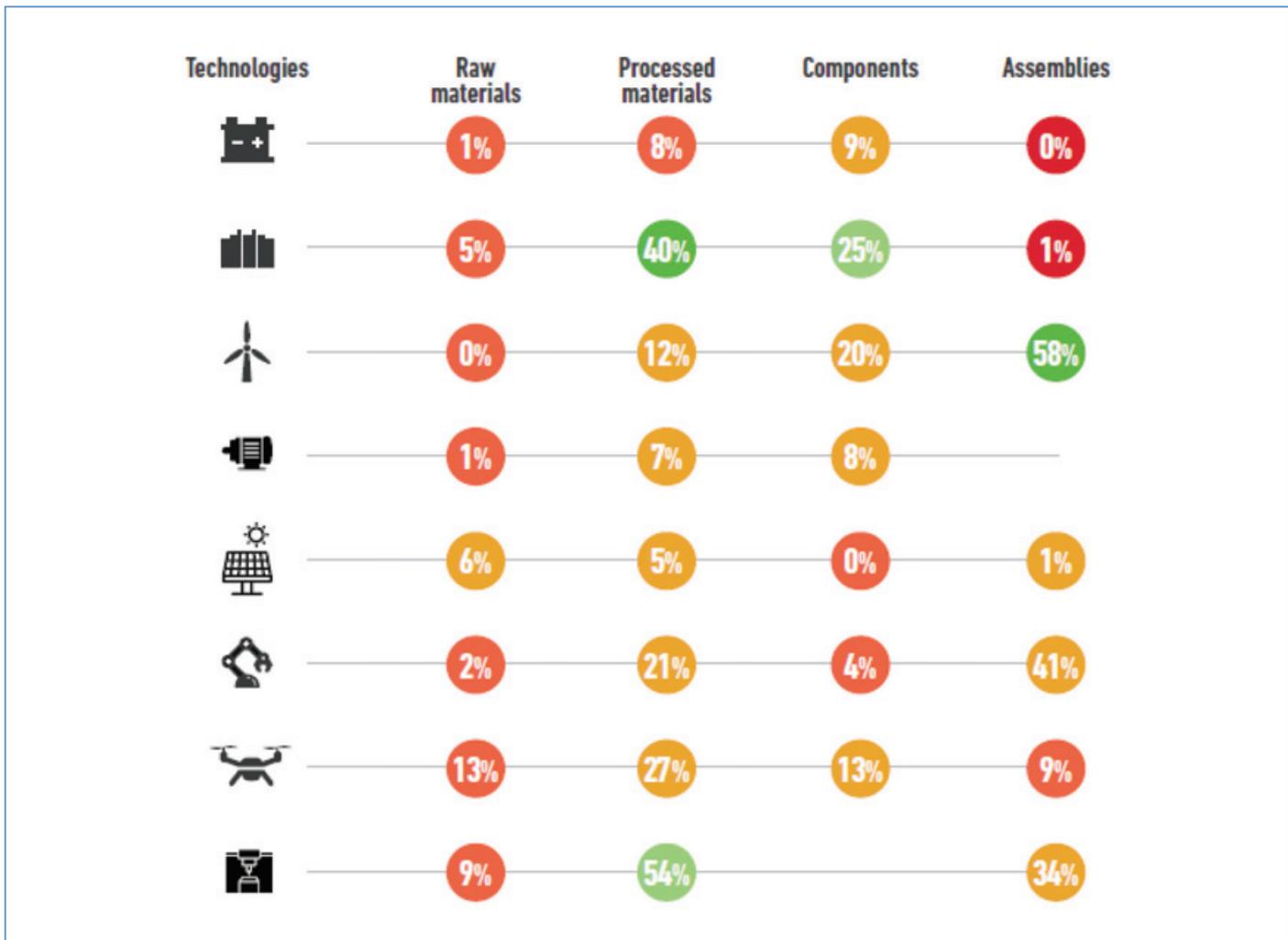


Figure 3 - Risques d'approvisionnement identifiés pour l'UE et parts de production de l'UE. Le pourcentage indique la part de l'UE dans la production mondiale. Les produits et technologies présentés ci-dessus (de haut en bas) sont les batteries lithium-ion, les piles à combustible, l'énergie éolienne, les moteurs électriques, la technologie photovoltaïque, la robotique, les drones et l'impression 3D. Les risques d'approvisionnement sont classés de rouge (très élevé) à vert (faible). Source : Commission européenne, 2020.

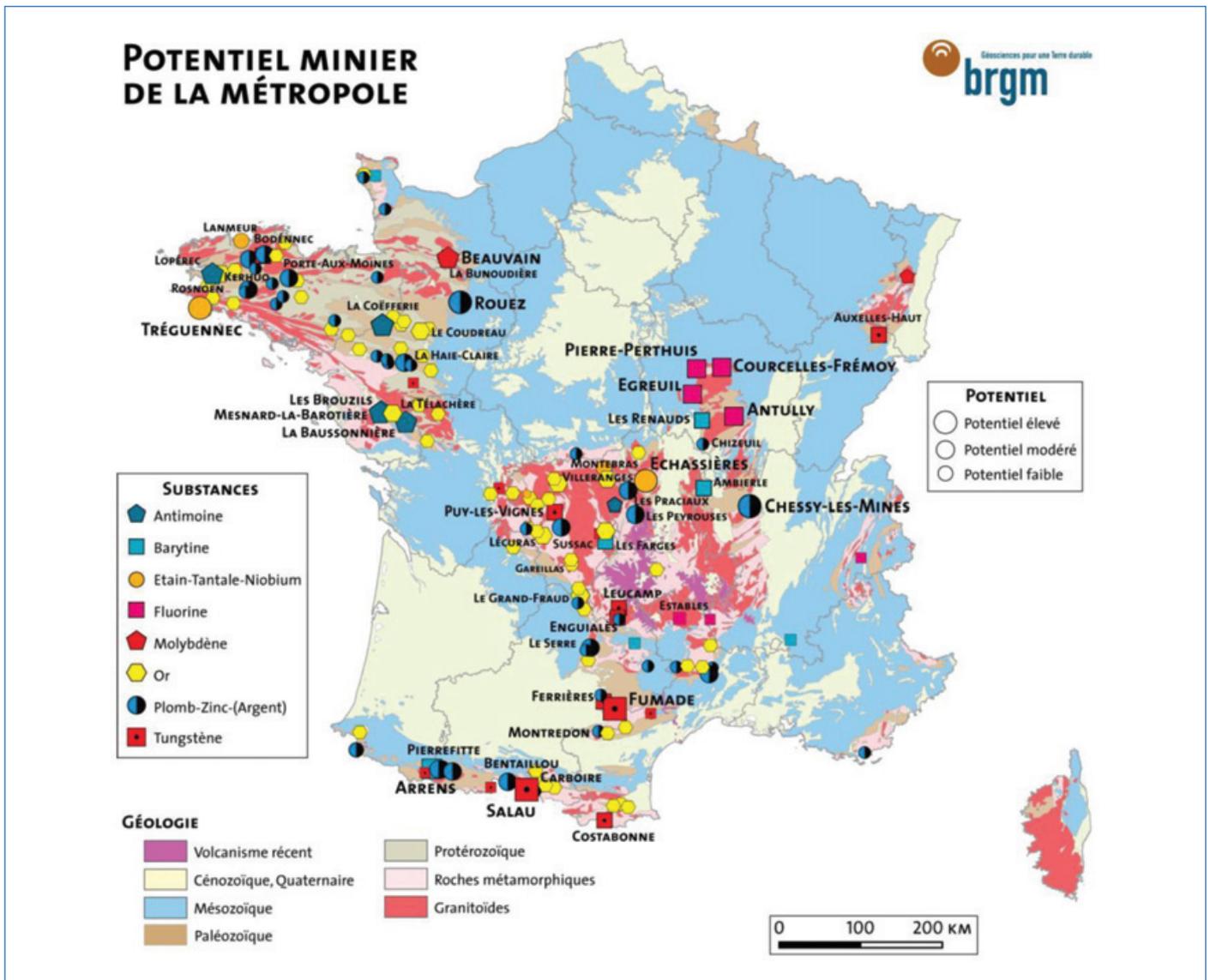


Figure 4 - Le potentiel du sous-sol français (d'après [1]).

vers des sources énergétiques décarbonées aura un coût environnemental lié aux besoins très fortement croissants de lithium, cobalt et nickel par exemple pour les batteries, et qu'il n'est pas raisonnable de faire supporter ces coûts environnementaux aux seuls pays souvent lointains qui assurent l'approvisionnement en métaux primaires. Les utilisateurs finaux n'ont souvent pas conscience du juste prix à payer (intégrant un retour équitable vers les populations locales, la gestion de l'après mine, la protection et restauration de l'environnement, etc.). On commence donc à imaginer qu'il serait éthiquement plus responsable pour les pays les plus gros consommateurs de montrer l'exemple, en exploitant d'abord les ressources présentes sur leur territoire, mais de manière responsable et soutenable. Ceci est bien évidemment valable pour l'Europe, dont la population est devenue très rétive à toute incursion dans le sous-sol pour rechercher ou exploiter des ressources qui, manifestement, pourraient répondre actuellement à bien des besoins. En effet, le sous-sol européen recèle de ressources minérales variées et souvent encore mal estimées, notamment à plus grande profondeur, faute d'investissement dans l'exploration minière depuis au moins une génération. Ceci est également vrai pour la France, dont le potentiel minier est significatif, et très certainement sous-estimé. On peut ainsi évoquer la présence en métropole de gisements pour certains

de rang mondial – tungstène, antimoine, or –, mais aussi de ressources susceptibles de devenir des réserves d'intérêt économique – lithium, plomb, zinc, germanium, gallium, niobium, tantale, étain, molybdène et cuivre [1] (figure 4).

Il ne faudra pas oublier les ressources minières secondaires dont l'exploitation peut se révéler à la fois économiquement rentable, et bénéfique pour réduire des impacts environnementaux, par exemple pour des résidus miniers sulfurés.

En résumé, face à cette tension croissante sur l'approvisionnement en ressources minérales, un certain nombre d'approches sont possibles, et souvent complémentaires. Par contre, c'est maintenant que doivent se décider et mettre en œuvre ces approches.

Quelles sont les pistes pour sécuriser nos approvisionnements ?

Il s'agit tout d'abord de relancer une politique minière responsable en renouant des partenariats avec des pays bien dotés et aspirant à ce que leurs ressources minières soient exploitées en préservant l'environnement, mais aussi en contribuant à un développement économique, social et technologique local. Ainsi, diverses initiatives visent à susciter le développement de chaînes de valeurs plus complètes dans les pays

miniers (raffinage, transformation et élaboration de produits finis) [2]. Des investissements lourds doivent évidemment être consentis par les clients en aval des chaînes de valeur, ce qui nécessite la mise au point d'instruments financiers mutualisés.

De nombreux pays européens, dont la France en particulier, se sont détournés de l'exploitation de leurs ressources minières primaires, pour des raisons économiques, et d'impacts environnementaux non maîtrisés pour les exploitations anciennes. Il va être difficile de convaincre nos sociétés de redémarrer l'exploitation minière, alors que l'Europe recèle encore de nombreux gisements connus, et à découvrir, notamment à des profondeurs supérieures à 500 m, non explorées.

Les mines ont généré des quantités importantes de résidus, qui ont deux propriétés importantes : ils contiennent encore des quantités parfois importantes de substances d'intérêt, mais ils peuvent générer des impacts environnementaux, notamment les résidus miniers riches en sulfures, dont l'oxydation à l'air libre génère une acidification des effluents, favorisant également la dissémination des métaux dont certains sont toxiques. Ces sites, surveillés en France par le BRGM (Bureau de recherches géologiques et minières) pour le compte de l'État, pourraient bénéficier de programmes de traitement définitifs, permettant de récupérer les métaux valorisables et d'éliminer les sulfures, générateur du phénomène de drainage minier acide. Le BRGM a ainsi développé en Ouganda une usine qui a permis de traiter des millions de tonnes de résidus sulfurés d'une mine de cuivre, tout en récupérant 10 000 tonnes de cobalt par un procédé de biolixiviation [3].

Le recyclage des métaux, une nécessité absolue, mais loin de couvrir les besoins sans cesse croissants

L'UNEP (Programme des Nations unies pour l'environnement) a estimé en 2011 le taux de recyclage de nombreux métaux [4] (figure 5). Ces estimations faites il y a plus de dix ans ont très peu évolué selon l'IEA (Agence internationale de l'énergie) [5]. S'il est significatif pour les métaux usuels et les métaux précieux (mais loin d'atteindre 100 %), il reste encore beaucoup de progrès pour les métaux mineurs et les métaux émergents, dont moins de 1 % est recyclé. Il ne faut pas non plus perdre de vue que pour un métal dont la demande ne cesse de croître année après année, le recyclage ne peut pas couvrir les besoins. Une fois la demande stabilisée, il faut ensuite que les objets à recycler arrivent en fin de vie.

Pour accélérer le développement du recyclage, il faut organiser plus systématiquement la collecte, freiner, voire prohiber l'exportation de produits à recycler, et inclure dans la réglementation des obligations d'utiliser une certaine proportion de matériaux recyclés (c'est envisagé par l'Europe pour les batteries destinées aux véhicules électriques). On peut aussi insister sur la nécessité d'une écoconception systématique optimisant le recyclage et la récupération en fin de vie, ce qui est loin d'être généralisé.

Les chimistes doivent être au rendez-vous pour le recyclage de demain

La R&D sur les procédés de recyclage pour récupérer des métaux dispersés, parfois en faibles teneurs dans des matrices complexes, doit s'accélérer mais aussi bénéficier des acquis

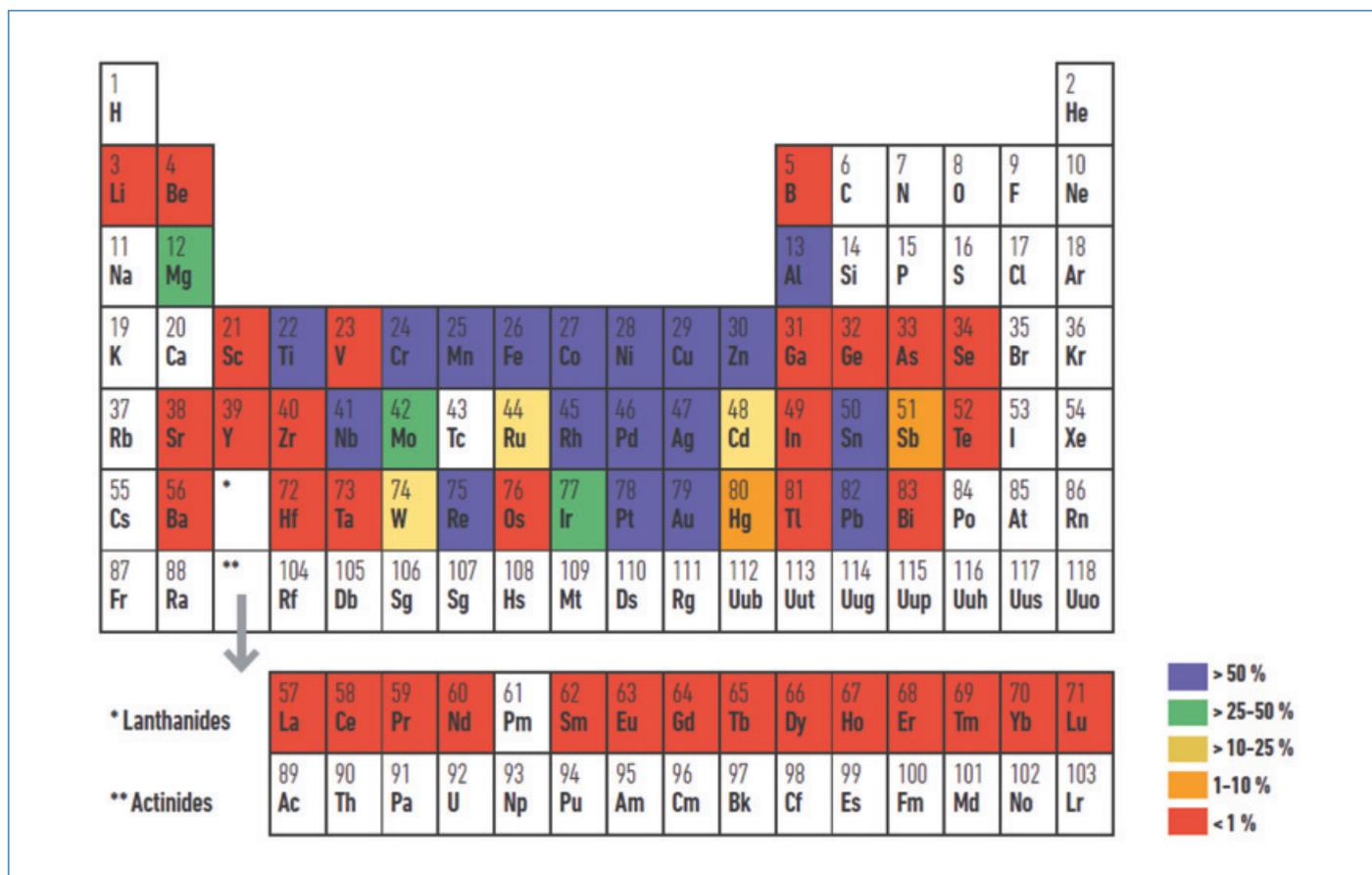


Figure 5 - Taux de recyclage des métaux estimés par l'UNEP en 2011 : à part quelques métaux de transition et les métaux précieux, les pourcentages de recyclage sont encore très faibles (d'après [4]).

For every 100,000 iPhone devices, Daisy has the potential to recover:

- Aluminum 1900 kg
- Gold 0.97 kg
- Silver 7.5 kg
- Rare earth elements 11 kg
- Tungsten 93 kg
- Copper 710 kg
- Palladium 0.10 kg
- Tin 42 kg
- Cobalt 770 kg
- Tantalum 1.8 kg

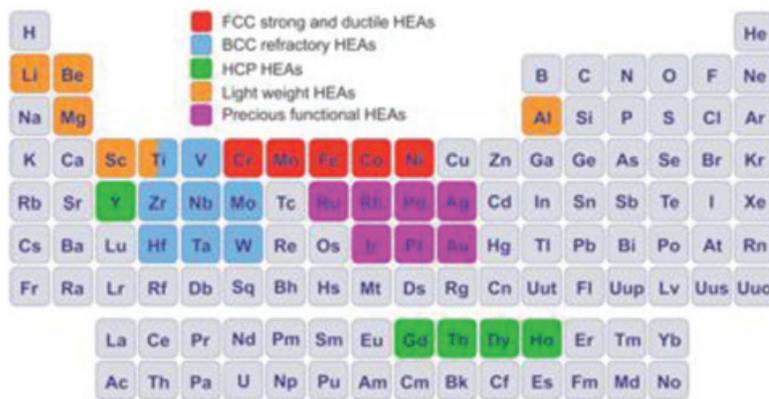


Figure 6 - Métaux récupérés en recyclant des téléphones portables (à gauche), et métaux utilisés dans divers types de HEA (« high entropy alloys »), alliages métalliques à haute entropie. Le recyclage pourrait déboucher sur de nouvelles utilisations des métaux extraits... (d'après [6-7]).

et savoir-faire développés en hydrométallurgie, en particulier hérités du traitement et recyclage des combustibles nucléaires. La France a un savoir-faire et une expérience industrielle qu'il importe de valoriser rapidement.

On peut aussi réfléchir à de nouvelles approches pour conférer aux produits issus du recyclage plus de valeur ajoutée. En effet, les métaux issus du recyclage risquent fort de ne pas être compétitifs face aux mêmes métaux issus de sources primaires via des procédés industriels éprouvés, produits dans des pays à faible coût de main d'œuvre. On peut ainsi imaginer de mélanger des flux de déchets pour alimenter des « raffineries » pour métaux, en aboutissant à des produits à très haute valeur ajoutée. Ainsi, les HEA (« high entropy alloys ») permettent d'obtenir des propriétés mécaniques extraordinaires à haute température. Si l'on rapproche les flux de métaux qui seraient issus de smartphones (figure 6, à gauche) des métaux constituant les HEA (figure 6, à droite) [6-7], on peut noter une correspondance assez troublante...

L'autre manière de générer des produits à plus haute valeur ajoutée est de systématiser le recyclage en « boucles courtes », permettant de récupérer directement un maximum des alliages ou formes fonctionnelles dans lesquelles sont incorporés les métaux d'intérêt. L'exemple de la récupération des métaux constituant les aimants permanents est intéressant à cet égard : projet VALOMAG, financé par l'EIT Raw Materials [8]. Enfin, une autre approche de boucles courtes serait de coupler recyclage et fabrication, en optimisant les procédés de recyclage pour obtenir une compatibilité maximale avec les procédés d'élaboration, en particulier de nano-fabrication ou de fabrication additive.

Les chimistes et spécialistes de génie des procédés vont avoir du pain sur la planche pour imaginer les solutions de demain. Mais d'autres défis attendent nos scientifiques. Certains métaux critiques ne sont pas recyclés parce que leur usage est essentiellement dispersif, c'est-à-dire qu'ils sont en quelque sorte consommés et dispersés dans les résidus (le tungstène pour les outils de coupe, les lanthanides dans les produits de contraste en imagerie médicale), les effluents pouvant d'ailleurs impacter l'environnement. Les analyses de cycle de vie des métaux, renseignant de manière systématique les flux et stocks au cours des différentes phases d'utilisation de métaux critiques ont beaucoup progressé et permettent de

mieux diagnostiquer les points de progrès pour aboutir à des produits et procédés plus économes en métaux critiques.

Imaginer des produits ou procédés moins gourmands en métaux critiques

Il existe évidemment une alternative plus radicale, qui est la substitution pour des matériaux ou procédés mettant en œuvre des métaux à haute criticité. On pense évidemment aux batteries Li-ion, dont les métaux critiques principaux sont le lithium, le cobalt et le nickel. Les batteries Na-ion sont en plein développement dans un contexte de compétition mondiale acharnée. Si la substitution du lithium par le sodium peut régler le problème de la disponibilité du lithium, il n'en reste pas moins que les anodes restent encore à améliorer, et que l'utilisation d'autres composés métalliques est proposée pour composer les anodes (titanates), ou pour en améliorer les propriétés interfaciales (limitation de la formation de dendrites), comme des alliages NiSb... Les cathodes, de leur côté, voient se développer des formulations à base d'oxydes mixtes incorporant les métaux les plus abondants possibles, comme le fer ou le manganèse, voire des polyanions, mais les performances électrochimiques ne sont pas toujours au rendez-vous.

En parallèle, la mise au point de supercondensateurs nanostructurés à base de nanotubes de graphène permet d'améliorer les performances des systèmes de stockage d'énergie. Mais la tentation d'utiliser tout le tableau périodique reste permanente. Ainsi, les MXenes, carbures ou nitrures de métaux de transition structurés en 2D, permettant une grande souplesse d'intercalation, font l'objet de recherches très actives. Il y aura donc toujours un compromis à trouver entre la performance, le prix et la disponibilité des composants.

D'autres exemples peuvent être trouvés dans le domaine de l'aéronautique : ainsi les composites à matrice céramique sont en voie de remplacer des alliages métalliques à haute performance dans les moteurs d'avion de nouvelle génération, en permettant de surcroît des économies de carburant en raison de gains de poids. De même, la R&D pour limiter, voire abandonner, l'emploi de terres rares dans les aimants permanents est très active, ainsi que le développement de moteurs pour véhicules électriques dépourvus d'aimants permanents.

La traçabilité : concevoir des méthodes d'identification des sources et voies de traitement

Enfin, que ce soit à partir de sources primaires ou secondaires, il importe de favoriser l'utilisation de métaux issus de sources contrôlées et responsables, en développant des méthodes de traçages chimiques et isotopiques. Desaulty *et al.* illustrent les développements méthodologiques conduits avec succès pour tracer l'origine du lithium utilisé dans les batteries [9].

De la nécessité d'agir sans tarder

En guise de conclusion, la prise de conscience de la crise d'approvisionnement en métaux critiques est maintenant partagée, en particulier par les industriels et les pouvoirs publics, et on voit apparaître des signes de mobilisation. Il est impératif d'agir sans tarder, car les cycles de développement des projets industriels sont encore longs par rapport à l'imminence des échéances qui nous attendent pour la transition énergétique ou la transition numérique. Les chimistes des matériaux, les électrochimistes, les spécialistes de catalyse, de chimie analytique, de chimie des procédés, sont très attendus pour un renouvellement de l'hydrométallurgie pour le recyclage en France et en Europe, pour imaginer les solutions sobres en métaux critiques pour les batteries, les grands procédés catalytiques de la chimie et les pots catalytiques, les moteurs d'avion, le numérique, et pour tracer les sources et contribuer à la réduction des impacts environnementaux.

Références

- [1] www.mineralinfo.fr/fr/ressources-minerales-france-gestion/potentiel-du-sous-sol-francais
- [2] AfricaMaVal, 2022, <https://africamaval.eu>
- [3] P. d'Hugues, C.G Bryan, A.-G. Guezennec, D. Morin, Biohydrometallurgy – an industrial reality for the treatment of low grade resources: the example of the treatment of cobalt-rich sulphidic tailings and residues at Kasese site in Uganda, In *Recovery of critical and other raw materials from mining waste and landfills*, 2019, 79-85, European Commission, Joint Research

- Centre, *Recovery of critical and other raw materials from mining waste and landfills: state of play on existing practices*, G. Blengini, F. Mathieux, L. Mancini, M. Nyberg, H. Viegas (eds), Publications Office, 2019, <https://data.europa.eu/doi/10.2760/600775>
- [4] www.unep.org/resources/report/recycling-rates-metals-status-report
 - [5] www.iea.org/reports/the-role-of-critical-minerals-in-clean-energy-transitions
 - [6] www.apple.com/environment/pdf/Apple_Environmental_Responsibility_Report_2018.pdf
 - [7] Z. Li, A. Ludwig, A. Savan, H. Springer, D. Raabe, Combinatorial metallurgical synthesis and processing of high-entropy alloys, *J. Mater. Res.*, 2018, 33, p. 3156-69.
 - [8] www.valomag.tudelft.nl
 - [9] A.-M. Desaulty *et al.*, Tracing the origin of lithium in Li-ion batteries using lithium, *Nature Commun.*, 2022, 13, 4172, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31850-y>

Bibliographie pour en savoir plus

- Académie des sciences et Académie des technologies : Stratégie d'utilisation des ressources du sous-sol pour la transition énergétique française. Les métaux rares. Rapport commun des deux académies coordonné par G. de Marsily et B. Tardieu, mai 2018, www.academie-sciences.fr/pdf/rapport/rc_transition_energie_0718.pdf
- BRGM, Métaux critiques, concilier éthique et souveraineté, *Géosciences*, 2022, 26, www.brgm.fr/fr/actualite/revue/geosciences-ndeg26-metaux-critiques-concilier-ethique-souverainete
- P. Christmann, G. Lefèvre, Trends in global mineral and metal criticality: the need for technological foresight, *Mineral Economics*, 2022, DOI 10.1007/s13563-022-00323-5
- P. Toulhoat, Interview sur le Portail de l'Intelligence économique, 2019, <https://portail-ie.fr/analysis/2178/conversation-lintelligence-minerale-du-brgm-interview-de-pierre-toulhoat-partie-1>, <https://portail-ie.fr/analysis/2188/conversation-lintelligence-minerale-du-brgm-interview-de-pierre-toulhoat-partie-2>
- P. Toulhoat, J.-P. Chevalier, C. Poinssot, P. Christmann, C. Gendron, B. Jacquemin, P. Varin, Sécurisation des matières premières, Les séances thématiques de l'Académie des technologies, 2022, www.academie-technologies.fr/publications/securisation-des-matieres-premieres

Pierre TOULHOAT,

Membre de l'Académie des technologies, président du pôle « Environnement et impact du changement climatique ».

* pierre.toulhoat@bbox.fr



5 décembre 2022
Maison de la Chimie, Paris

Deuxièmes Rencontres académie-industrie
du Comité National de la Chimie

Le recyclage chimique en science des matériaux :
vers une économie circulaire

Inscription gratuite et obligatoire

Le protoxyde d'azote : un gaz pas si hilarant

Résumé Le protoxyde d'azote (N_2O) est un gaz volatil reconnu depuis cent cinquante ans pour ses applications en médecine comme agent analgésique et pour ses propriétés euphorisantes. Son caractère récréatif auprès de la jeunesse a été récemment pointé du doigt pour ses effets néfastes sur la santé, mais son impact environnemental, moins connu du grand public, est tout aussi préoccupant.

Mots-clés N_2O , anesthésique, toxicologie, addiction, effet de serre, destruction de polluants.

Abstract Nitrous oxide: a not so laughing gas

Nitrous oxide (N_2O) is a volatile gas known for 150 years for its applications in medicine as an analgesic agent and for its euphoric properties. Its recreative use by young people has been recently singled out for its adverse effects on health, but its environmental impact, less known by the general public, is also worrying.

Keywords N_2O , anaesthetic, toxicology, addiction, greenhouse effect, pollutant abatement.

Les propriétés récréatives et anesthésiantes du protoxyde d'azote : une dualité qui ne date pas d'hier

Pour le grand public, le protoxyde d'azote (N_2O) est plus connu sous son appellation familière de « gaz hilarant ». Comme anesthésique de courte durée, il est employé en unité de chirurgie et d'urgence, surtout en pédiatrie, associé à l'oxygène (mélange 50/50) sous le nom de Meopa. De façon beaucoup plus récente, il a maintenant des indications en cardiologie pour ses propriétés analgésiques et anxiolytiques. Cette dualité entre usage récréatif et usage médical date en fait de sa découverte, et l'histoire du protoxyde d'azote au long du XIX^e siècle repose sur ces deux aspects.

Le protoxyde d'azote a été découvert en 1772 par le chimiste anglais Joseph Priestley, mais ses propriétés euphorisantes ne l'ont été que vingt-cinq ans plus tard, par un autre chimiste anglais, Humphry Davy. Davy résume ainsi la découverte

de ses vertus anesthésiantes : « *As nitrous oxide in its extensive operation appears capable of destroying physical pain, it may probably be used with advantage during surgical operations in which no great effusion of blood takes place* » (« Comme l'oxyde nitreux apparaît capable, dans son action la plus large, d'éliminer la douleur physique, il pourrait probablement être utilisé avantageusement pendant les opérations chirurgicales au cours desquelles l'effusion de sang n'est pas importante »).

Les conclusions de Davy concernant les effets analgésiques de l'oxyde nitreux furent laissées de côté. Rapidement, l'intérêt de ce gaz s'échappe des seuls cercles scientifiques et littéraires pour gagner les salons et les foires britanniques où il devient le divertissement à la mode. L'engouement est tel que la pratique menace bientôt de se muer en problème de santé publique et doit être réglementée. Si la « gazomanie » touche l'Angleterre de plein fouet (figure 1), elle ne semble atteindre la France que dans une moindre mesure [1].



Figure 1 - « Doctor and Mrs Syntax, with a party of friends, experimenting with laughing gas » (« Le docteur et Mme Syntax, avec un groupe d'amis, expérimentant le gaz hilarant »). Aquatinte colorisée de Thomas Rowlandson d'après William Combe (Wellcome Collection Gallery, domaine public).

Il faut donc attendre 1844 pour qu'un dentiste dénommé Horace Wells redécouvre, par sérendipité, ses effets anesthésiants. Alors qu'il assiste à Hartford, dans le Vermont, à une démonstration d'un chimiste dénommé Colton, directeur du cirque ambulatoire du Gaz Hilarant, un des spectateurs, invité à monter sur l'estrade pour expérimenter le gaz, fait une chute en redescendant de l'estrade, se blessant profondément. À la surprise générale, il n'éprouve aucune douleur. Horace Wells comprend aussitôt que le protoxyde d'azote est la raison de cette absence de réaction à la douleur. Pour vérifier cette hypothèse, dès le lendemain, il se fait extraire par son ancien élève Riggs une molaire en train de se gâter, tandis que Colton lui administre le gaz. Le résultat est probant. Il renouvelle avec succès cette expérience auprès de quinze de ses patients au cours des mois suivants [2].

À Boston, Wells rencontre le Pr John Warren, chirurgien du Massachusetts General Hospital, et tout un auditoire pour convaincre ses confrères dentistes, mais également les médecins présents, des vertus anesthésiques du protoxyde d'azote. La séance se déroule le 20 janvier 1845. Wells commence une extraction de dent avec l'assistance de son collègue Morton, mais suite à une mauvaise administration du gaz, l'étudiant volontaire se plaint d'avoir très mal [3]. Cette expérience désastreuse marque un sérieux coup d'arrêt dans l'utilisation du protoxyde d'azote en anesthésie et discrédite Wells aux yeux de la communauté médicale. Dépressif, devenu addict au chloroforme, Horace Wells attaque deux prostituées sur lesquelles il jette de l'acide sulfurique et met fin à ses jours le 24 janvier 1848 en se tranchant l'artère fémorale gauche avec un rasoir [4].

Parallèlement aux essais de Wells, des recherches et des démonstrations réussies avec l'éther permettent que l'anesthésie soit enfin utilisée par les chirurgiens. Toutefois, plus simple à manipuler, le chloroforme sera préféré durant la guerre de 1871.

En 1864, le dentiste John W. Crane introduit le protoxyde d'azote en France. Deux ans plus tard, Apolloni-Pierre Préterre, lui aussi chirurgien-dentiste, apporte quelques perfectionnements importants au gazomètre et au masque d'inhalation. Crane et Préterre seront donc les premiers utilisateurs professionnels de N_2O . Ils rappelleront que les anesthésies à l'éther ou au chloroforme sont responsables de mortalités et qu'un nouvel anesthésique est à rechercher, ajoutant... : « *Nous l'avons trouvé, c'est le protoxyde d'azote* » [5].

Bien plus tard, la France honorera Wells en reconnaissant son antériorité dans la découverte de l'anesthésie chirurgicale et une statue sera érigée au 1 Square des États-Unis à Paris (figure 2).

Un détournement d'usages et ses conséquences physiologiques

L'usage détourné du protoxyde d'azote à des fins récréatives est un phénomène qui se développe de nouveau depuis plusieurs années, notamment dans le milieu festif, en particulier chez les étudiants, mais aussi chez les collégiens et les lycéens. Le protoxyde d'azote est inhalé à partir des cartouches de gaz utilisées pour propulser la crème Chantilly. Les effets recherchés par les usagers sont principalement l'euphorie, mais aussi la distorsion des perceptions auditives ou visuelles, les sensations de dissociation, désinhibition, « flottement », et également des recherches de sensation de bien-être.



Figure 2 - Statue d'Horace Wells à Paris. On peut lire sur le socle : « Au dentiste Horace Wells, novateur de l'anesthésie chirurgicale ».

Le mécanisme d'action du protoxyde d'azote n'est pas encore bien compris à ce jour [6]. Celui le plus souvent proposé concernant ses propriétés anesthésiques et euphorisantes consiste en une inhibition non compétitive des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) engendrant une inhibition des neurotransmetteurs glutamatergiques. Concernant sa propriété analgésique, le protoxyde d'azote stimulerait le relargage d'opioïdes endogènes par activation des récepteurs opioïdes, agoniste partiel des récepteurs mu et kappa. Le côté euphorisant qui se manifeste par des rires et une sensation de bonheur viendrait de la libération accrue de dopamine, le neurotransmetteur du « circuit de récompense », aussi appelé l'hormone du plaisir. Selon le dictionnaire de l'Académie de médecine, le rire inextinguible et l'amnésie consécutifs à l'inhalation de N_2O sont dus à l'hypoxie aiguë transitoire produite par l'administration de N_2O pur, et non à l'anesthésie. La durée de ces effets est très courte, au maximum quelques minutes, ce qui peut conduire à des prises répétées du produit. Cette évolution des consommations, parfois quotidiennes, dans certains cas plusieurs centaines de cartouches par jour, est surtout marquée depuis deux décennies [7], et elle a été accompagnée d'une augmentation du nombre de signalements d'effets sanitaires graves. Le premier risque est l'asphyxie par manque d'oxygène. Sont aussi décrits notamment des brûlures par le froid du gaz lorsqu'il est expulsé de la cartouche, des pertes de connaissance, des vertiges, un risque de chute important, de désorientation et d'accidentologie. Tous ces effets peuvent apparaître juste après l'inhalation. En cas de consommations répétées et à intervalles rapprochés et/ou à fortes doses, de sévères troubles neurologiques, hématologiques, psychiatriques ou cardiaques peuvent survenir. Tous ces risques sont majorés par la consommation concomitante d'autres produits comme l'alcool ou les



#protoxyde d'azote

Protoxyde d'azote et loi

- > La vente est interdite aux mineurs
- > Inciter un mineur à en consommer est puni de 15 000€ d'amende
- > La vente ou l'offre dans les débits de boissons et les débits de tabac est passible d'une amende de 3 750 €
- > La vente ou la distribution des « crackers » et les ballons destinés à faciliter l'extraction de protoxyde d'azote est passible d'une amende de 3 750€



Figure 3 - Visuel proposé par la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA).

drogues. Parmi les autres effets néfastes de N_2O , celui d'endommager le système nerveux en interférant avec le métabolisme de la vitamine B12. L'inactivation irréversible de la vitamine B12 par oxydation aboutit à des atteintes de la moelle épinière, une démyélinisation des nerfs périphériques et, de là, des paresthésies (fourmillements) des extrémités suivies de neuropathie périphérique, et de certaines formes d'anémies [7-8]. Dans certains cas de surconsommation, ce déficit en vitamine B12 peut aussi être responsable de thromboses veineuses cérébrales étendues et de double embolie pulmonaire [9].

Une surveillance d'addictovigilance rapprochée

Les centres d'addictovigilance ont pour mission de recueillir les cas et d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances, afin de prévenir le risque en santé publique. En juillet 2020, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ont publié des chiffres sur cet usage [10]. Les données, qui portent sur les années 2017, 2018 et 2019, confirment la tendance à l'augmentation des cas d'intoxication chez un public jeune, de moyenne d'âge de 21 ans, avec plus d'une quarantaine de cas sévères rapportés en 2019. Avant que cette pratique ne se développe encore davantage, l'Agence recommandait de renforcer la réglementation des cartouches pour siphons à Chantilly et d'améliorer l'information des plus jeunes et des professionnels sur les risques neurologiques que son usage peut provoquer.

Le 1^{er} juin 2021, l'Assemblée nationale et le Sénat ont promulgué une loi visant à limiter la vente de protoxyde d'azote aux mineurs. Un volet « prévention » complète ce texte avec une obligation aux industriels d'indiquer à l'avenir la dangerosité de l'usage détourné du protoxyde d'azote, et une information annuelle dispensée aux collégiens et lycéens sur les dangers des drogues, dont l'usage « récréatif » du protoxyde d'azote (figure 3).

Ayant anticipé cette loi, des municipalités de plus en plus nombreuses ont pris des arrêtés avec effet immédiat interdisant la vente et la consommation de protoxyde d'azote aux mineurs sur l'ensemble du territoire de leur ville, tout en éditant un certain nombre d'affiches informant les jeunes et adolescents des risques sanitaires encourus.

Afin d'aller un peu plus loin dans la lutte contre cette consommation, l'Anses propose de « réglementer l'accès et l'étiquetage du protoxyde d'azote pour son usage alimentaire » afin de compléter le projet de loi.

Un gaz aux impacts méconnus sur l'atmosphère

Moins connue du grand public est l'action néfaste du protoxyde d'azote libéré dans l'atmosphère. Selon un rapport programmatique produit par les Nations unies, le protoxyde d'azote est actuellement le gaz le plus destructeur de la couche d'ozone stratosphérique, et le troisième gaz à effet de serre le plus puissant rejeté dans l'atmosphère [11]. Si les enjeux et défis se sont plutôt polarisés sur les émissions de CO_2 résultant de l'activité humaine, probablement parce que les pouvoirs publics légifèrent plus volontairement sur un gaz qui représente 74 % des émissions de gaz à effet de serre [12], le pouvoir de réchauffement global de N_2O est plus de 300 fois supérieur à celui de CO_2 . Le protoxyde d'azote possédant une durée de vie de l'ordre de cent vingt ans, on appréhende mal les conséquences de ces effets conjugués à long terme. On estime la croissance des émissions de N_2O à 2 % tous les dix ans. Toutefois, ces quatre dernières années, une augmentation estimée à 30 % a été attribuée aux activités anthropiques. Elles pourraient presque doubler sur la période 2005-2050. Pourquoi sommes-nous si peu sensibilisés aux conséquences liées aux émissions de N_2O ? Comme elles proviennent majoritairement de sources naturelles (62 % des émissions totales, figure 4), une stratégie pour réduire ces émissions sera *de facto* vaine, à défaut de pouvoir les concentrer et les traiter efficacement. Il reste les sources d'origine anthropique. La question du traitement des émissions de N_2O par des sources fixes

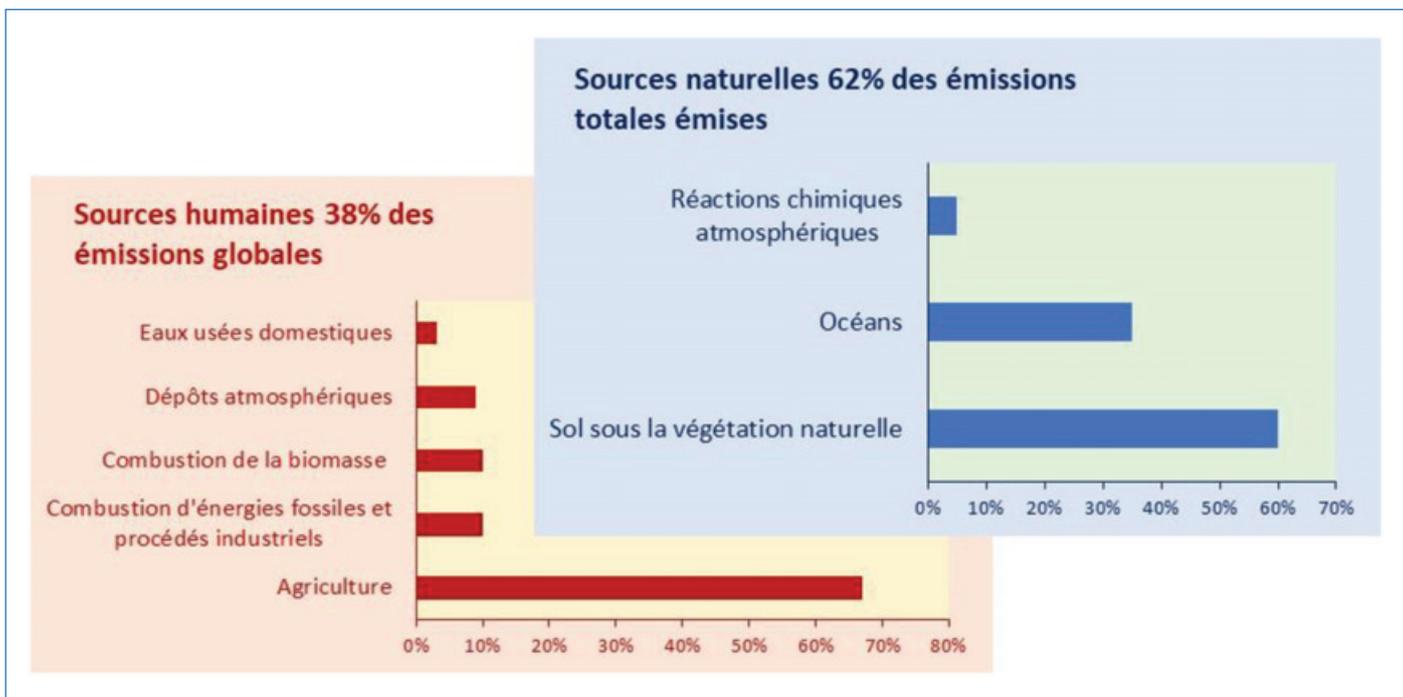


Figure 4 - Principales sources d'émission du protoxyde d'azote (Quatrième rapport d'évaluation : changement climatique 2007, Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC)).

industrielles sera traitée plus loin. L'usage intensif d'engrais azotés, quant à lui, contribue à minima à 50 % des émissions. Or la production d'engrais azotés a été multipliée par dix entre 1961 et 2017, passant de 11 millions de tonnes (Mt) à 119 Mt, sans rapport avec la croissance de la population mondiale qui n'a été multipliée que par 2,5. Seuls 50 % des engrais azotés sont absorbés par les cultures, et la partie non consommée est transformée sous forme d'émissions d'ammoniac (NH_3), de monoxyde d'azote (NO) et de protoxyde d'azote (N_2O) résultant de la nitrification des sols (oxydation des ions ammonium par des micro-organismes). L'utilisation plus rationnelle des engrais est *a priori* la seule démarche efficace pour réduire ces émissions, car, tout comme le cas des émissions naturelles, il s'agit d'émissions diffuses qui ne permettent pas l'adoption de solutions curatives. Des préconisations ont été adressées aux agriculteurs et aux consommateurs, d'une part pour adopter des méthodes de production plus vertueuses, et d'autre part pour réduire le gaspillage alimentaire [11].

Des stratégies européennes réussies

L'introduction avec succès du protocole de Kyoto en 1997 [13], où six gaz à effet de serre ont été inventoriés, a donné l'impulsion nécessaire à la réduction de leurs émissions (figure 5). En ce qui concerne N_2O , le respect des engagements par la Communauté européenne a pu devenir réalité en travaillant sur l'utilisation des engrais et en se concentrant sur un petit nombre de centres émetteurs, pour lesquels une réduction significative des émissions a été obtenue en adaptant le procédé.

Des stratégies incitatives ont été élaborées, par exemple en instaurant un système d'échange de quotas d'émissions de gaz à effet de serre. Un quota à respecter par pays, au risque de s'exposer à une pénalité, a été défini au regard de l'historique des émissions de N_2O du pays concerné [15]. Des politiques incitatives, voire contraignantes, ont été adoptées, notamment en France où le principe de « pollueur-payeur » a été mis

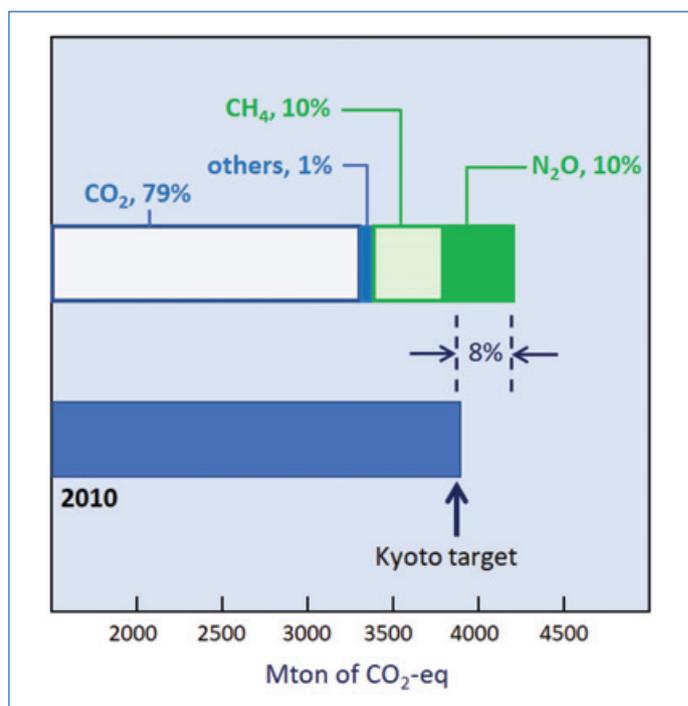


Figure 5 - Importance relative des différents gaz à effet de serre émis par l'industrie dans la Communauté européenne. Parmi les gaz autres que ceux nommés sur la figure, on identifie les hydrofluorocarbures, les perfluorocarbures et SF_6 [14].

en place en imposant une taxe de 37 €/tonne de N_2O émise. Toutefois, cette taxe n'est pas dissuasive au regard des investissements nécessaires pour adapter l'installation. Certains pays tels que les Pays-Bas ont été bien au-delà du protocole de Kyoto en réduisant de 8,5 Mt équivalent CO_2 leurs émissions de N_2O , ce qui correspond à une baisse de 35 % comparée aux 8 % fixés dans le protocole. Sur la période 1980-2016, l'Europe a ainsi été le seul continent en mesure de réduire ses émissions, grâce notamment à une gestion plus rationnelle dans la production et l'utilisation

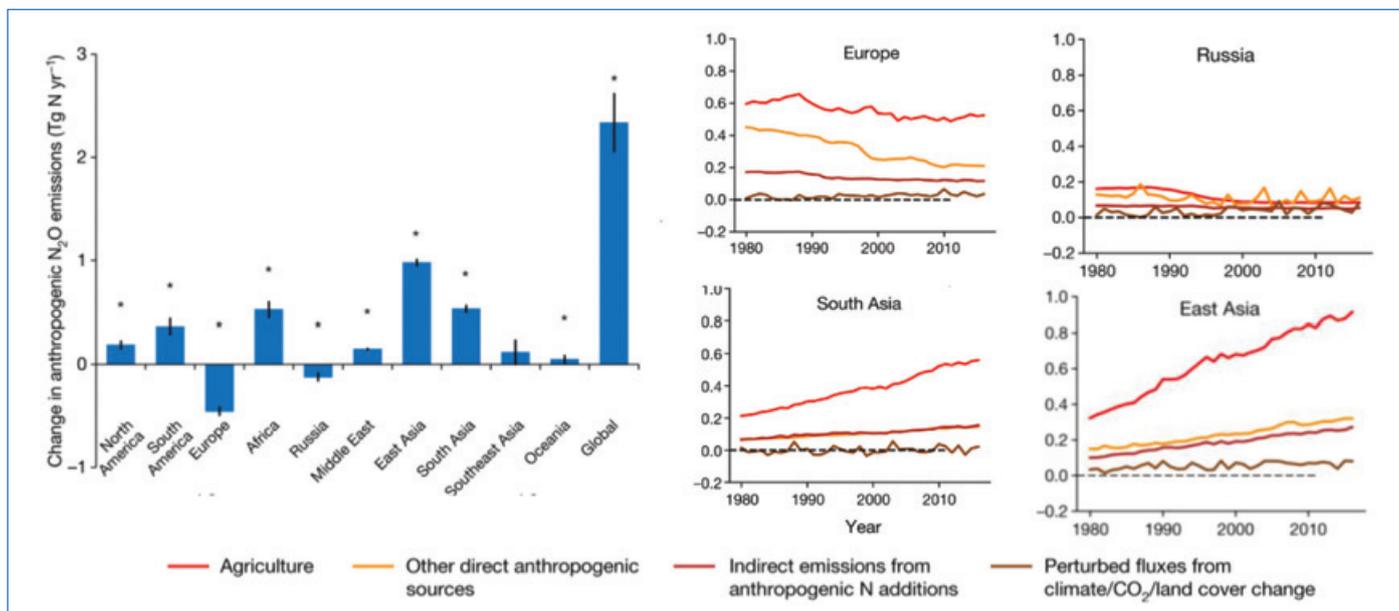


Figure 6 - Émissions globales et régionales accumulées sur la période 1980-2016. La barre d'erreur indique un intervalle de confiance de 95 % [16].

d'engrais (figure 6) [16-17]. Cette stratégie n'a pour l'instant pas été suivie dans d'autres zones géographiques, par exemple en Asie, où le recours aux engrais azotés est toujours d'usage. Une gestion plus efficace du cycle de l'azote qui systématiserait une réduction de l'usage d'engrais de 20 % coûterait 12 milliards de dollars par an. En contrepartie, cette approche permettrait d'économiser 23 milliards de dollars [11].

Les émissions issues de sources fixes : le cas des concentrations élevées

Dans l'industrie, trois principales sources émettrices ont été identifiées : les ateliers de production d'acide nitrique, les ateliers de production de glyoxal et d'acide glyoxylique, et les ateliers de production d'acide adipique. N_2O est un produit primaire de ces deux derniers procédés qui mettent en jeu l'oxydation d'un substrat organique par l'acide nitrique, avec une production proche de 0,5 tonne de N_2O par tonne de glyoxal et de 0,3 tonne par tonne d'acide adipique. D'un point de vue pratique, le traitement des gaz de queue a été privilégié car il ne remettait pas en cause l'architecture du procédé ni son fonctionnement.

La technologie la plus simple consiste à décomposer N_2O en diazote et dioxygène gazeux sous l'effet de la température. La décomposition thermique de N_2O en N_2 et O_2 est exothermique ($\Delta_r H^\circ = -163 \text{ kJ mol}^{-1}$) mais possède une énergie d'activation très élevée ($E = 250 \text{ kJ mol}^{-1}$), ce qui nécessite des températures de fonctionnement comprises entre 800 et 1 000 °C. L'usage d'un réacteur adiabatique permet d'atteindre les températures requises pour cette décomposition. L'introduction d'un échangeur de chaleur pour stabiliser le réacteur permet également de recycler la chaleur produite, par exemple pour le préchauffage des effluents à l'entrée du réacteur [18]. Toutefois, l'usage d'un catalyseur est souvent privilégié car il permet d'abaisser l'énergie d'activation à 50-160 kJ mol^{-1} . Dans ces conditions, une conversion quasi complète de N_2O peut être obtenue pour des températures comprises entre 400 et 600 °C.

De nombreuses formulations catalytiques à base de cuivre, de zinc, d'argent... ont été étudiées avec succès, conduisant à de nombreuses revendications de brevets [19]. La décompo-

sition catalytique obéit à un schéma où N_2O une fois adsorbé se décompose pour libérer en premier le diazote gazeux, alors que l'oxygène reste fixé à la surface. Dans un second temps, l'oxygène désorbe sous forme de dioxygène gazeux et les sites catalytiques sont régénérés. L'écueil dans la mise en œuvre d'un tel procédé est souvent associé à l'adsorption forte de l'oxygène. Sa désorption lente impose souvent de travailler à des températures élevées.

D'autres stratégies fondées sur les propriétés oxydantes de N_2O ont été explorées. Les effluents concentrés en N_2O provenant des usines de production d'acide adipique peuvent être mis à profit dans l'oxydation du benzène en phénol [20]. Une sélectivité proche de 100 % est obtenue sur un catalyseur de référence Fe-zéolithe ZSM5.

L'élimination de faibles concentrations de N_2O : un défi technologique

L'exemple précédent correspond au cas le plus favorable où le protoxyde d'azote se trouve en forte concentration et permet des vitesses de conversion élevées. Dans l'exemple suivant, la problématique est très différente car les concentrations de l'ordre de 0,1-1,0 vol.% et les temps de résidence également faibles défavorisent la cinétique de transformation. Il s'agit des ateliers de production d'acide nitrique (précurseur des engrais azotés...) et, plus particulièrement, des réacteurs d'oxydation de l'ammoniac en NO pour lesquels un fonctionnement anormal entraîne une oxydation incomplète. N_2O apparaît comme un produit de réaction qui, s'il n'est pas traité, sera rejeté dans l'atmosphère au même titre que les traces résiduelles de NO_x . Par ailleurs, une perte de rendement en NO, même minime, peut avoir un coût économique substantiel pour la synthèse de l'acide nitrique : 500 k€/an pour 1 % de rendement perdu.

Pérez-Ramírez et coll. [13] ont identifié quatre approches de remédiation permettant d'éviter une perte de NO_x supérieure à 0,2 %. La première option, *a priori* la plus simple, consiste à améliorer la résistance à la désactivation des toiles de platine rhodié utilisées pour catalyser l'oxydation de NH_3 en NO, désactivation qui est à l'origine de la formation de N_2O vers 900 °C.

L'option 2 consiste à éliminer N_2O dans le réacteur d'oxydation par décomposition thermique ou catalytique. L'écueil est la décomposition simultanée de NO si le catalyseur n'est pas suffisamment sélectif, avec les conséquences économiques que cela engendre. Cette option présente les meilleurs atouts en termes de coût. Ceci dit, les vitesses volumiques importantes imposent une mise en forme du catalyseur pour conserver de bonnes propriétés hydrodynamiques (choix d'un réacteur monolithique). Les formulations catalytiques brevetées sont pour la plupart à base d'oxydes mixtes massiques, tels que $Co_{3-x}M_xO_4$ ($M = Fe, Al, Co$ avec $x = 0-0,2$) [21].

L'option 3 consiste également à recourir à l'usage d'un procédé catalytique, mais en aval de la colonne d'absorption dans laquelle NO a été mis en contact avec l'eau et transformé en HNO_3 . Juste avant la détente des gaz, la température résiduelle de $500\text{ }^\circ\text{C}$ est encore suffisante pour décomposer N_2O . Contrairement à l'option précédente, il s'agirait dans ce cas d'éliminer simultanément les rejets de N_2O et de NO_x . Or, la conversion de NO est souvent retardée en présence de N_2O . L'option 3 seule ne sera donc pas en mesure de répondre à l'impératif d'éliminer simultanément les deux polluants avant rejet.

La dernière option est le traitement des gaz de queue à des températures inférieures à $250\text{ }^\circ\text{C}$. Les effluents doivent être préchauffés et il est nécessaire d'avoir recours à un agent réducteur comme NH_3 car à ces températures, le catalyseur sera empoisonné par l'oxygène qui ne désorbera pas. Cette technologie est onéreuse et ne permet pas d'éliminer simultanément et complètement N_2O et NO_x .

En conclusion, l'élimination des NO_x et N_2O dans les effluents gazeux industriels d'ateliers de production de N_2O nécessite une approche séquentielle incluant la combinaison d'une technologie catalytique curative pour le traitement spécifique de N_2O en amont de la colonne d'absorption, et une technologie catalytique pour un traitement de finition des gaz de queue en vue d'éliminer les traces de NO_x .

Les auteurs remercient Eric Marceau pour toutes ses initiatives constructives dans la rédaction de cet article.

[1] S.-V. Borloz, Du « gaz de paradis des poètes anglais » au « sourire de force ». Sur les traces du gaz hilarant dans la littérature du XIX^e siècle (France et Angleterre). Colloque Fabula « Le rire: formes et fonctions du comique », 2017 (www.fabula.org/colloques/document4559.php).

[2] <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5626508w/f19.item>

[3] R.P. Haridas, Horace Wells demonstration of nitrous oxide in Boston, *Anesthesiology*, 2013, 119(5), p. 1014-22.

[4] Suicide of Dr Horace Wells, of Hartford, Connecticut, USA, *Prov. Med. Surg. J.*, 1840, 12(11), p. 305-306.

[5] A. Preterre, *Le protoxyde d'azote. Application aux opérations chirurgicales et à l'extraction de dents*, 1868, Paris, Chap. 3, p. 13-18 (gallica.bnf.fr).

[6] P. Domont, S. Debaize, Usage extrahospitalier du protoxyde d'azote à visée récréative, *La Revue du Praticien*, 2020, 70(10), p. 1143-49.

[7] J. Blin, M. Guerlais, D. Masson, A. Catteau, S. Deheul, C. Victorri-Vigneau, La toxicologie du protoxyde d'azote, *Revue francophone des laboratoires*, 2021, 535, p. 48-53.

[8] A. Seed, M. Jogia, Lessons of the month: nitrous oxide-induced functional vitamin B₁₂ deficiency causing subacute combined degeneration of the spinal cord, *Clin. Medicine Journal*, 2020, 3, e7-9.

[9] M. Gozlan, Le protoxyde d'azote ne fait plus rire: nouvelle mise en garde de la communauté médicale internationale, *Le Monde*, 2021, www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2021/10/20/

[10] www.anses.fr/fr/content/inhalation-de-protoxyde-d%E2%80%99azote-l%E2%80%99anses-recommande-d%E2%80%99am%C3%A9liorer-la-r%C3%A9glementation-et-de-mieux

[11] www.mediaterrre.org/international/actu,20131122114347.html

[12] www.ecologie.gouv.fr/loi-climat-resilience. Loi climat et résilience: l'écologie dans nos vies, 20 juillet 2021.

[13] <https://unfccc.int/resource/docs/convkp/kpfrench.pdf>

[14] J. Pérez-Ramírez, F. Kapteijn, K. Schöffel, J.A. Moulijn, Formation and control of N_2O in nitric acid production. Where do we stand today?, *Appl. Catal. B*, 2003, 44, p. 117-151.

[15] J. Pérez-Ramírez, Prospect of N_2O emission regulations in the European fertilizer industry, *Appl. Catal. B*, 2007, 70, p. 31-35.

[16] H. Tian *et al.*, A comprehensive quantification of global nitrous oxide sources and sinks, *Nature*, 2020, 586, p. 248-256.

[17] E. Walling, C. Vaneckhaute, Greenhouse gas emissions from inorganic and organic fertilizer production and use: a review of emission factors and their variability, *J. Environ. Manage*, 2020, 276, 111211.

[18] M. Galle, D.W. Agar, O. Watzenberger, Thermal NO decomposition in regenerative heat exchanger reactors, *Chem. Eng. Sci.*, 2001, 56, p. 1587-95.

[19] A. Shimizu, K. Tanaka, M. Fujimori, Abatement technologies for N_2O emissions in the adipic acid industry, *Chemosphere - Global Change Science*, 2000, 2, p. 425-443.

[20] L.V. Pirutko, V.S. Chernyavsky, E.V. Starokon, A.A. Ivanov, A.S. Kharitonov, G.I. Panov, The role of α -sites in N_2O decomposition over FeZSM-5. Comparison with the oxidation of benzene to phenol, *Appl. Catal. B*, 2009, 91, p. 174-179.

[21] Ø. Nirisen, K. Schöffel, D. Waller, D. Øvrebø, Catalyst for decomposing nitrous oxide and method for performing processes comprising formation of nitrous oxide, WO 0202230 A1, 2002.

Claude MONNERET, président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie, et Pascal GRANGER, professeur, Université de Lille, Centrale Lille, ENSCL, Université d'Artois, Unité de Catalyse et Chimie du Solide (UCCS), Lille.

* c_monneret@orange.fr ; pascal.granger@univ-lille.fr



Des matériaux bio-inspirés pour la décontamination d'agents toxiques

Résumé Le traitement de surface et l'impression moléculaire sont des techniques dont les avancées permettent aujourd'hui de développer des matériaux doués de véritables propriétés actives et utilisables dans des applications dans le domaine de la dépollution chimique. L'immobilisation d'épurateurs sur support textile a conduit à accélérer la dégradation d'agents neurotoxiques organophosphorés dans des conditions douces, apportant une plus-value sur le plan de l'auto-décontamination comparativement à un simple matériau absorbant. La préparation de polymères imprimés débouche sur des matériaux capables de piéger sélectivement un contaminant, mais aussi de le détoxifier ou le dégrader, par exemple pour lutter contre les vésicants et les agents organophosphorés neurotoxiques de type V.

Mots-clés Chimie supramoléculaire, matériaux bio-inspirés, fonctionnalisation de surface, polymères imprimés, enzymes artificielles, neurotoxiques, vésicants.

Abstract **Bio-inspired materials for the decontamination of toxic agents**
Surface treatment and molecular imprinting are processes allowing the development of advanced materials endowed with real active in the case of chemical depollution. The immobilization of scavengers on a textile led to a support able to accelerate the degradation of organophosphorus nerve agents under mild conditions, providing high value in terms of self-decontamination compared to a simple absorbent material. The preparation of imprinted polymers opens the way to materials able to both selectively trap and detoxify a substrate. This is a promising approach to fight against vesicants and V agents.

Keywords Supramolecular chemistry, bio-inspired materials, surface functionalization, imprinted polymers, artificial enzyme, nerve agents, vesicants.

L'idée de la chimie bio-inspirée est de s'inspirer du monde biologique et de permettre par exemple d'accéder à de nouveaux catalyseurs susceptibles de reproduire le site actif d'enzymes (*figure 1a*) [1]. Cette approche présente l'avantage de s'affranchir de certains inconvénients liés à l'utilisation de protéines naturelles : les problèmes de taille des molécules, leur sensibilité aux conditions du milieu, et leur production souvent complexe et parfois coûteuse. Une enzyme artificielle est ainsi une molécule synthétique créée à partir d'un système « hôte » responsable de la liaison sélective avec le substrat. L'aménagement fonctionnel de cette structure « hôte » réalisé par l'introduction de groupements spécifiques peut lui conférer une activité catalytique. L'immobilisation d'une enzyme artificielle par traitement de la surface d'un support (*figure 1b*),

ou bien l'introduction d'un catalyseur dans le cœur même d'un matériau polymère (*figure 1c*), ouvre ainsi des possibilités vers de nouvelles applications. Si cette solution est à l'origine d'une interaction privilégiée entre le matériau et un substrat, ce type de procédé souffre parfois d'une faible stabilité en termes d'immobilisation de molécules [2]. La création de cavités au sein d'un polymère permet de renforcer la résistance de l'immobilisation, mais cette stratégie peut perdre en efficacité en raison d'un défaut d'accessibilité des cavités [3]. Le développement de catalyseurs artificiels nécessite de s'appuyer sur des plateformes capables de reconnaître le substrat, de diminuer l'énergie d'activation de la réaction chimique, et de permettre une libération aisée du produit obtenu à la fin du processus.

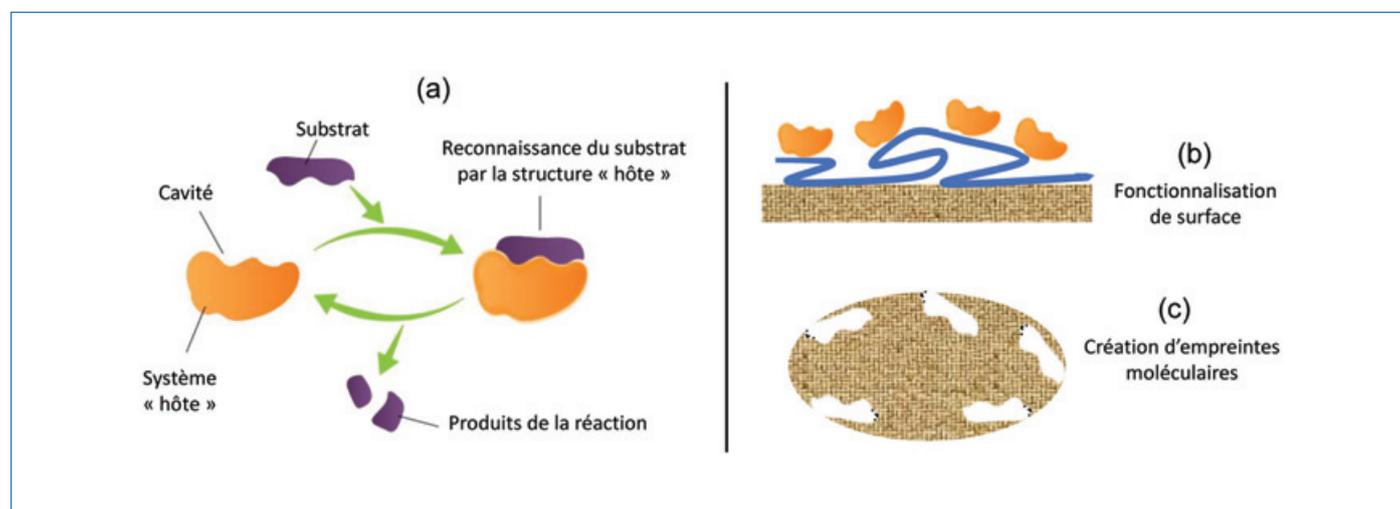


Figure 1 - Développement de matériaux bio-inspirés (a), par fonctionnalisation de surface (b), ou par création d'empreintes moléculaires (c).

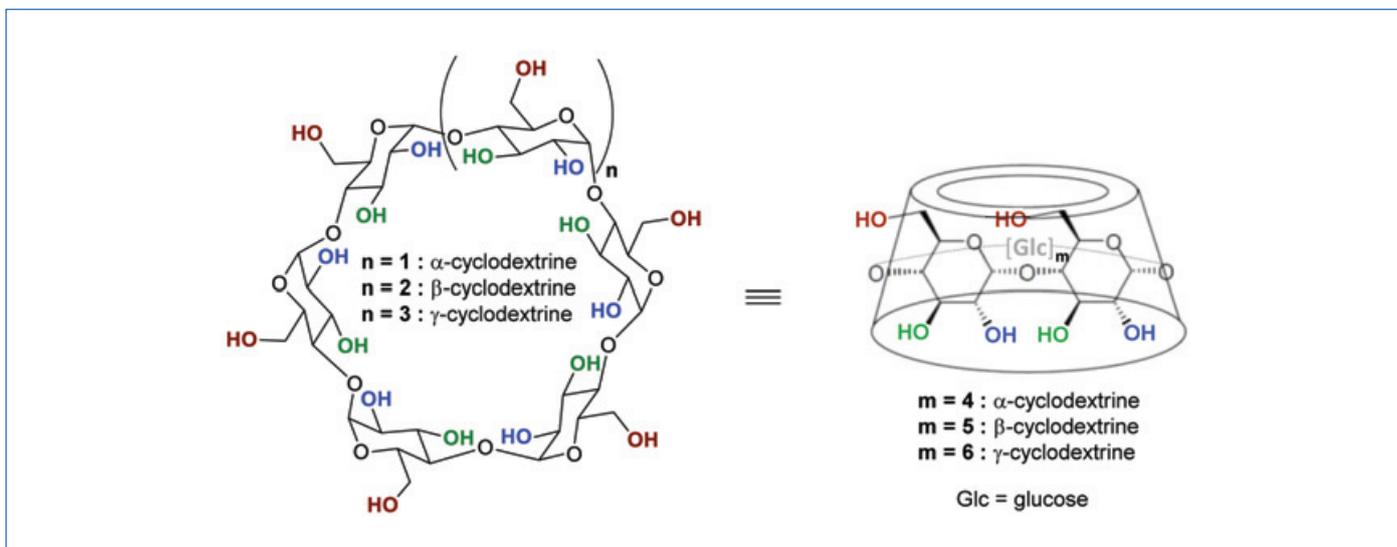


Figure 2 - Structure de cyclodextrines naturelles.

Apporter des fonctionnalités biomimétiques à un matériau par traitement de surface

Le greffage de molécules sur un support textile permet d'accéder à des matériaux présentant une haute valeur ajoutée. L'immobilisation de cyclodextrines sur une surface textile constitue à ce titre une voie d'intérêt originale pour développer des matériaux bio-inspirés [4].

Les cyclodextrines : des structures clés dans la chimie bio-inspirée

Les cyclodextrines sont des systèmes « hôtes » constitués d'une cage délimitant une cavité hydrophobe, ce qui les rend particulièrement attrayantes pour faciliter l'auto-assemblage entre espèces réactives, en particulier dans l'eau. Elles comptent parmi les premières structures utilisées pour les phénomènes de reconnaissance « hôte/invité ». Ces composés trouvent de nombreuses applications en pharmacie, en cosmétique, dans le domaine médical, de l'alimentaire, de l'hygiène, de la radiologie, de l'agrochimie, du secteur de l'emballage, ou encore du traitement des eaux [5].

Les cyclodextrines sont des molécules pouvant être obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon. Les cyclodextrines dites natives correspondent à des macrocycles d'origine naturelle et de forme toroïdale constitués de plusieurs unités glucopyranose reliées entre elles par des liaisons osidiques α -1,4. Les structures les plus courantes comportent six, sept ou huit unités glucose et sont respectivement dénommées α -, β - et γ -cyclodextrines (figure 2). La variation de taille de la cavité interne confère à ces cyclodextrines une sélectivité de substrat, et la présence des groupements hydroxyles sur l'extérieur du cône leur assure une certaine hydrosolubilité.

La fonctionnalisation de ces cyclodextrines permet d'introduire différents groupements pouvant transformer ces oligosaccharides en de véritables catalyseurs synthétiques. Breslow fut le pionnier dans la conception d'enzymes artificielles à base de cyclodextrines. En introduisant deux motifs imidazole sur la face primaire de la β -cyclodextrine, il a pu mimer l'activité d'une ribonucléase impliquée dans l'hydrolyse de l'ARN [6]. Depuis, ces structures se sont montrées particulièrement efficaces pour accéder à des épurateurs d'agents organophosphorés neurotoxiques [7].

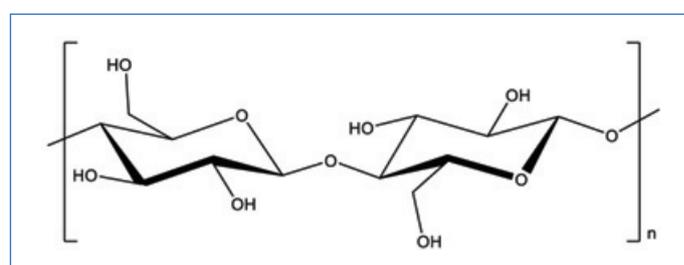


Figure 3 - Structure de la cellulose.

La cellulose, un support biosourcé pour des applications biomédicales

La cellulose est un composé organique issu de la biomasse. Elle est constituée d'une chaîne d'unités D-glucose reliées entre elles par une liaison glycosidique β -1,4 (figure 3). Des modifications chimiques sont possibles sur les fonctions alcools, et en premier lieu sur les fonctions alcools primaires. La cellulose est de plus en plus utilisée comme support technique pour des applications dans le domaine biomédical du fait de sa biocompatibilité. Par exemple, elle sert de support pour des biocapteurs (détections d'ADN, de l'activité de protéines), pour des systèmes de libération contrôlée de principe actif, comme filtre pour la purification du sang et la dialyse rénale.

Le haut poids moléculaire des chaînes, la cristallinité et la formation de nombreuses liaisons hydrogène entre les chaînes entraînent une faible solubilité dans les solvants usuels. En conséquence, les conditions utilisées sont souvent contraignantes et peuvent limiter le développement de ses applications. Dans le cas d'applications sur les fibres celluloseuses, la modification en phase hétérogène peut s'avérer intéressante à développer.

Vers le développement de textiles « intelligents »

Ces dernières années ont vu véritablement s'accroître les applications de textiles de cellulose dits « intelligents ». Des textiles protecteurs ont notamment vu le jour en intégrant des principes actifs susceptibles de leur procurer des propriétés antimicrobiennes, anti-odeurs, anti-UV, antisalissures [8]. De surcroît, les cyclodextrines présentent un potentiel important pour l'industrie éco-textile avec l'accès à des produits

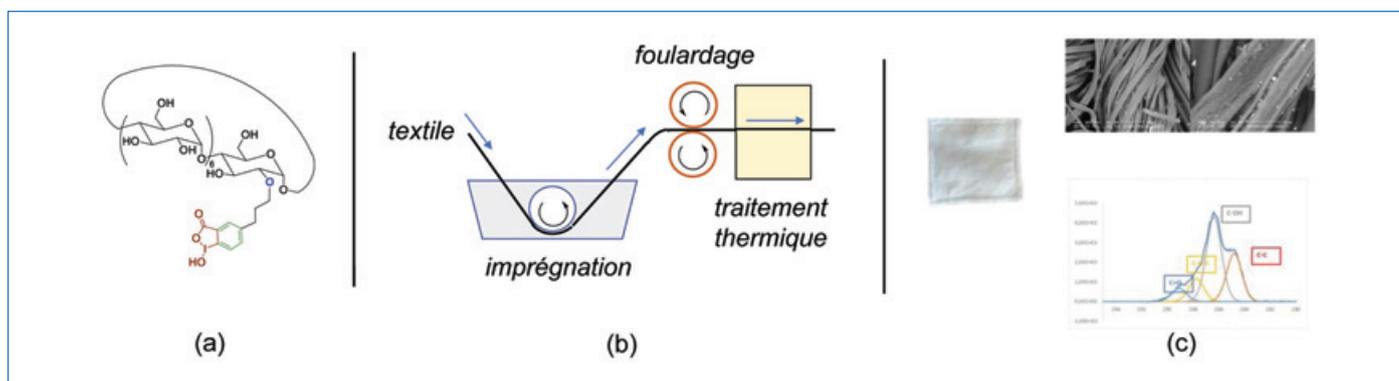


Figure 4 - Illustration de l'immobilisation d'un épurateur (a) par la technique de foulardage (b) et caractérisation du support fonctionnalisé (MEB et XPS) (c).

plus respectueux de l'environnement. Dans ce cadre, l'élaboration de textiles capables non seulement d'emprisonner les molécules d'agents polluants, mais également de les dégrader en métabolites non toxiques dans des conditions douces, constituerait une réelle avancée technologique. Différents procédés de traitement de surface demeurent envisageables, et l'établissement de liaisons covalentes entre certains groupements fonctionnels du support textile et de l'enzyme artificielle reste la méthode d'immobilisation de choix pour permettre une fixation suffisamment stable.

La cellulose, un support naturel pour une enzyme artificielle

La cellulose a été très souvent utilisée pour l'immobilisation de macromolécules naturelles, notamment des protéines. C'est également un support de choix pour la fixation de cyclodextrines [9]. En effet, la cellulose et les cyclodextrines présentent des caractéristiques complémentaires et particulièrement intéressantes pour le développement de textiles à haute valeur ajoutée en combinant les propriétés d'adsorption de la cellulose et la capacité des cyclodextrines à former des complexes d'inclusion avec une large gamme de molécules « invitées ». Un des verrous technologiques à relever lors d'une fixation covalente de cyclodextrines sur la surface de la cellulose reste le maintien d'une bonne accessibilité de la cavité oligosaccharidique aux molécules invitées. Les groupes hydroxyles présents dans la cellulose et les cyclodextrines peuvent ainsi réagir par estérification avec un acide polycarboxylique pour former des liens covalents suffisamment stables. De nombreux exemples sont décrits dans la littérature avec des cyclodextrines natives [10]. Un tel processus nécessite toutefois des températures relativement élevées, de l'ordre de 180 °C, auxquelles doivent résister les dérivés que l'on souhaite immobiliser, ce qui serait peu envisageable pour l'immobilisation d'enzymes artificielles basées sur le motif d'une cyclodextrine.

Transformation de la cellulose en textile biomimétique

Nous nous sommes ainsi intéressés à l'immobilisation d'un épurateur d'agents organophosphorés neurotoxiques, à base de cyclodextrine, que nous avons développé dans notre équipe (figure 4a). Ce composé avait montré une activité intéressante pour accélérer l'hydrolyse du soman en produit non toxique. La fonctionnalisation de la cellulose a été appréhendée sur la base d'un traitement de surface afin de pouvoir lier le dérivé de cyclodextrine sans modification de la structure de l'épurateur et a fait l'objet d'un dépôt de brevet [11]. La formation préalable d'un polymère de cyclodextrine par un

agent de réticulation n'ayant pas donné les résultats escomptés, le greffage chimique direct de la molécule d'intérêt sur la cellulose par la technique de foulardage (figure 4b) selon un procédé industrialisable a été mis en œuvre. L'acide 1,2,3,4-butanetétracarboxylique a été utilisé comme agent de pontage, celui-ci ayant donné de meilleurs résultats que l'acide succinique, ou bien encore l'acide citrique. Du fait de la sensibilité de l'épurateur à haute température et de sa dégradation partielle à partir de 120 °C, différents protocoles de traitement thermique ont été testés dans un cadre pré-industriel pour préserver la structure de l'enzyme artificielle. Une analyse préliminaire a consisté à évaluer la prise de masse après traitement thermique et à réaliser différentes étapes de rinçage pour éliminer les réactifs résiduels.

Afin de prendre en compte les conditions d'usage, des tests de frottement (selon des procédés utilisés dans le domaine textile) ont été mis en œuvre pour évaluer la résistance de l'immobilisation. La spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie (EDX) couplée à la microscopie électronique à balayage (MEB) a permis la détermination de la composition chimique de la surface examinée avant et après frottements, et de révéler notamment la présence d'iode qui est un élément que l'on retrouve spécifiquement dans la structure de l'enzyme artificielle. Ces études ont été complétées par une analyse par spectroscopie de photoélectrons X (XPS) qui a prouvé non seulement la présence du dérivé de cyclodextrine sur le support, mais également l'absence de réactifs résiduels utilisés lors du greffage (figure 4c). Toutefois, l'ensemble de ces analyses ne permettait pas de présager de la quantité d'épurateur actif déposée sur la surface textile, ni de sa capacité à dégrader un agent neurotoxique une fois greffé sur le support. Une caractérisation plus fine a ainsi reposé sur la détermination du taux de dérivé oligosaccharidique immobilisé sur le support textile et dont la cavité reste accessible (« taux de sites accessibles ») pour permettre une bonne efficacité de l'épurateur contre l'agent organophosphoré (activité OPasique). Afin de valider la preuve de concept, nous avons réalisé des prototypes d'éponge par assemblage de deux épaisseurs de textile fonctionnalisé. Nous avons évalué en premier lieu l'activité OPasique sur un pesticide organophosphoré, le méthyl paraoxon, étape nécessaire avant le passage sur arme chimique (figure 5a). Cependant, il n'y avait pas de possibilité d'effectuer un suivi cinétique en continu après immobilisation de l'épurateur sur le support textile, conformément au protocole d'évaluation en solution [12]. La technique a consisté à plonger l'éponge dans une solution contenant le pesticide organophosphoré, puis à effectuer des prélèvements à intervalles de temps réguliers pour mesurer l'absorbance

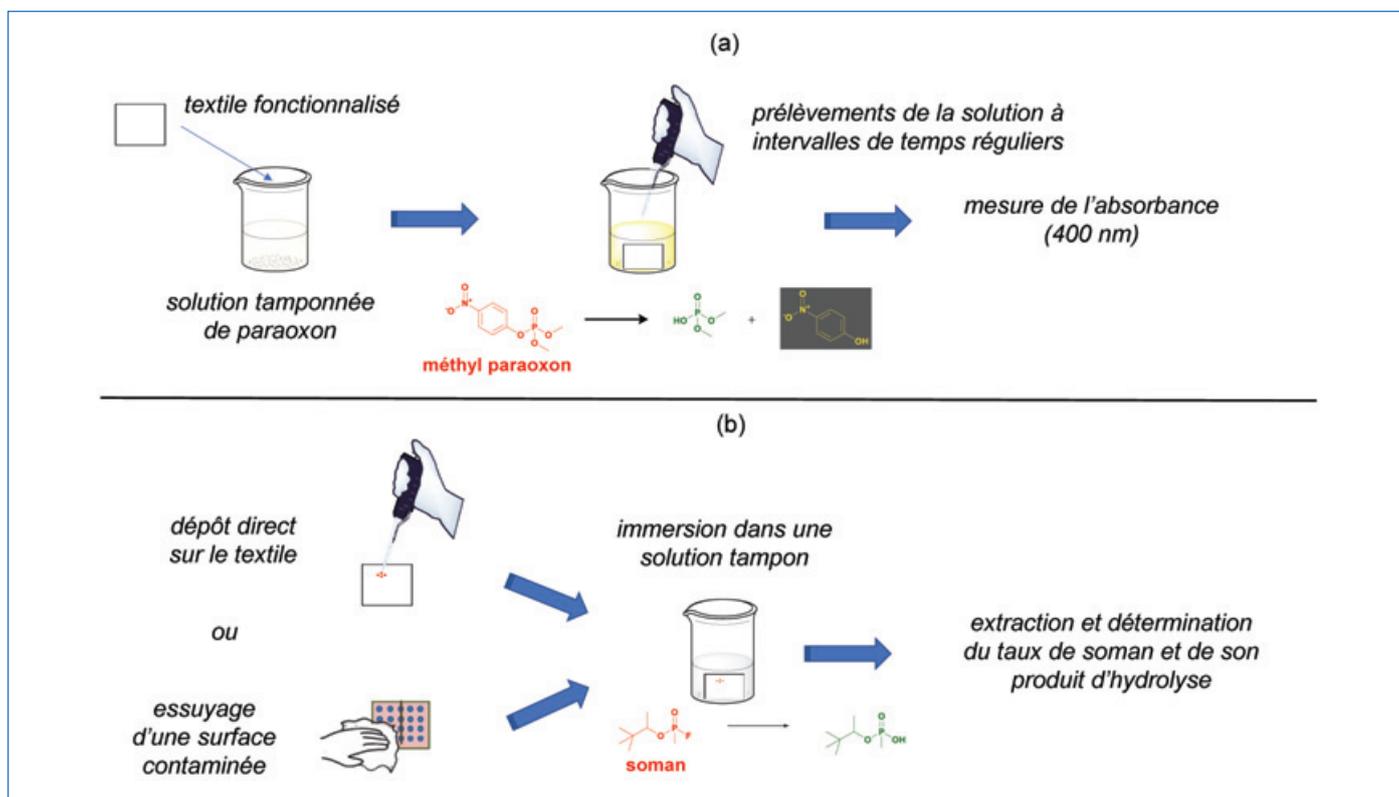


Figure 5 - Évaluation de l'efficacité du support textile fonctionnalisé dans l'hydrolyse du paraoxon (a) et dans la neutralisation du soman (b).

du *para*-nitrophénol libéré lors de l'hydrolyse du paraoxon. Sur la base des résultats précédemment obtenus avec l'épurateur en phase homogène, nous avons pu déterminer un taux moyen d'immobilisation en sites « accessibles et actifs ». Des protocoles visant à évaluer le potentiel de ces éponges contre des armes chimiques ont été mis en place en centre agréé (figure 5b).

Des mesures de décontamination de plaques inox ont montré des résultats de décontamination très intéressants dans le cas du soman, avec de faibles transferts de contamination lors de l'essuyage d'autres plaques initialement non contaminées. Les cinétiques de dégradation du toxique ont par ailleurs été déterminées soit après dépôt direct de l'agent organophosphoré sur le support textile fonctionnalisé, soit après essuyage d'une ou plusieurs plaque(s) inox préalablement contaminée(s) par le soman. Quelle que soit la méthodologie mise en œuvre, comparativement à l'efficacité d'un textile non fonctionnalisé (référence) ou un échantillon sur lequel a été immobilisée la β -cyclodextrine native, le textile fonctionnalisé par l'épurateur à base de cyclodextrine a montré une efficacité incontestable des molécules greffées pour accélérer l'hydrolyse du toxique en métabolite non toxique.

Vers des matériaux capables de mimer les processus naturels de reconnaissance

Afin d'accéder à des matériaux synthétiques présentant une stabilité accrue, il est possible de créer des cavités artificielles au cœur même de la matière. Les polymères à empreinte moléculaire constituent à ce titre des supports de reconnaissance, laquelle peut être assimilée au concept « clé-serrure » qui avait été initialement utilisé pour caractériser l'interaction d'une enzyme avec son substrat. Cette notion d'empreinte moléculaire basée sur des matrices polymères a été introduite par Wulff et Mosbach [13]. Comparés aux systèmes

protéiques naturels, ces systèmes macromoléculaires synthétiques présentent notamment des stabilités physiques et chimiques plus importantes, et l'avantage de pouvoir être préparés avec des procédés plus simples que les approches biotechnologiques. Le principe de cette technique est défini par l'impression d'une molécule « gabarit » (appelé aussi « template ») dans une matrice polymère. Cela est rendu possible par l'introduction du gabarit dans le mélange de monomères et dans un solvant approprié avant polymérisation par voie radicalaire en présence de l'amorceur et du réticulant. Après polymérisation, le gabarit est extrait et libère alors une cavité artificielle qui présente une complémentarité de forme avec celui-ci. Ainsi, l'utilisation d'un gabarit dont la structure est proche de celle de la molécule cible destinée à interagir avec le polymère permet d'obtenir des sites vacants doués de propriétés de reconnaissance vis-à-vis du composé d'intérêt, mimant ainsi l'aptitude d'une enzyme à se lier spécifiquement avec son substrat naturel.

Du phénomène de reconnaissance moléculaire à une véritable activité biomimétique

L'environnement protéique autour du site actif d'une enzyme naturelle joue un rôle déterminant dans l'orientation du substrat et dans la transformation chimique qui en résulte. Ainsi, la création de cavités autour d'un catalyseur dans un polymère permet de diriger le substrat vis-à-vis du groupe réactif susceptible de faciliter la réaction. L'approche des polymères à empreintes moléculaires constitue une stratégie intéressante pour permettre aux mimes d'enzymes de pouvoir catalyser des réactions avec des substrats qui n'existent pas dans la nature d'une part, et d'étendre ainsi le spectre d'activité à une gamme plus large de substrats d'autre part [14]. Même si ce protocole apparaît relativement simple et efficace, plusieurs paramètres sont déterminants pour avoir une efficacité catalytique : la rigidité de la matrice polymère,

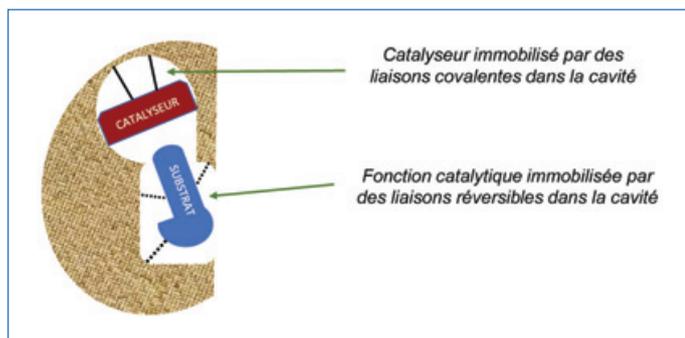


Figure 6 - Illustration de l'approche permettant d'immobiliser un catalyseur dans la cavité d'un polymère à empreinte moléculaire.

la morphologie du matériau imprimé, et la nature des liaisons qui s'établissent entre les molécules du monomère fonctionnel et le gabarit. Dans la technologie d'empreinte moléculaire, les sites de reconnaissance spécifiques s'organisent spatialement grâce à des interactions covalentes et/ou non covalentes [15]. D'abord, l'approche covalente se distingue par une ou plusieurs liaisons covalentes entre le gabarit et les groupes polymérisables, ce qui nécessite le clivage de ces liaisons lors de l'extraction du gabarit après polymérisation, généralement par réaction d'hydrolyse. Pour interagir avec le polymère imprimé, la molécule cible devra elle-même se lier à nouveau de façon covalente. Or les liaisons covalentes réversibles sont rares et l'hydrolyse de celles-ci nécessite généralement des conditions expérimentales assez drastiques, ce qui limite la portée d'une telle approche, notamment pour des applications à l'interface chimie/biologie. L'approche non covalente fait appel uniquement à des interactions réversibles de faible énergie entre le monomère fonctionnel et le gabarit pendant la polymérisation, il peut s'agir de liaisons hydrogène ou d'interactions ioniques, du phénomène de π - π stacking, ou encore des liaisons de van Der Waals. Ainsi, l'étape de reconnaissance se fait également de manière non covalente, ce qui facilite très largement sa mise en œuvre. Afin de tirer parti des avantages de ces deux approches, la stratégie dite semi-covalente apparaît la plus judicieuse, puisqu'elle s'appuie sur des liaisons covalentes entre le gabarit et les monomères lors de la polymérisation, alors que seules des interactions réversibles entre la molécule cible et le polymère imprimé sont par la suite requises. Dans le cas où une activité catalytique est recherchée, la cavité artificielle, créée autour du gabarit, doit permettre une orientation adéquate du catalyseur et du substrat. Deux voies sont alors possibles pour atteindre cet objectif : la première s'appuie sur un positionnement spécifique entre le catalyseur et la molécule cible au sein de la cavité ; la deuxième exploite la reconnaissance spécifique du composé cible au sein de la cavité où se trouve immobilisé le catalyseur.

Dans la première approche, la molécule gabarit doit intégrer dans sa structure un analogue du catalyseur ainsi qu'un analogue du substrat dans une position réactive pour les deux entités, afin de permettre la catalyse au sein de la cavité après extraction du gabarit. La difficulté réside dans des développements synthétiques parfois fastidieux pour accéder à une structure qui doit ressembler à l'état de transition de la réaction catalysée. La deuxième solution consiste à envisager la structure du gabarit uniquement sur la base de la molécule cible. Dans ce cas, le gabarit doit interagir par des liaisons faibles avec le catalyseur portant des bras polymérisables pour

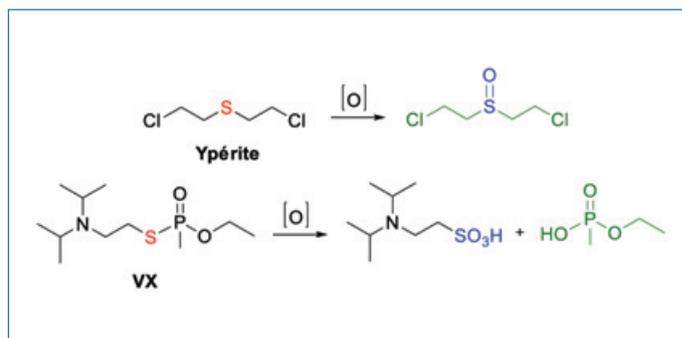


Figure 7 - Détoxification de l'ypérite et du VX par voie oxydative.

être immobilisé au sein de la cavité lors de la polymérisation (figure 6). L'extraction du gabarit libère ainsi une cavité susceptible d'accueillir la molécule cible alors que le catalyseur reste quant à lui confiné au sein de la cavité. Une telle voie s'est avérée particulièrement fructueuse dans le développement de polymères à empreinte moléculaire basée sur des dérivés de porphyrine.

Des polymères à base de porphyrines pour réaliser des oxydations biomimétiques

Les porphyrines constituent la structure clé du site actif des enzymes à cytochrome P450. Ces protéines sont notamment capables de catalyser la biotransformation des xénobiotiques, et elles sont particulièrement impliquées dans les processus oxydatifs visant à renforcer l'hydrosolubilité des métabolites pour favoriser leur élimination [16]. De nombreux processus de préparation des porphyrines ont été mis au point. Aussi, la création de cavités contenant une porphyrine dans un polymère est très attractive pour mimer le site actif de protéines naturelles en permettant d'orienter le substrat qui est à oxyder vers l'ion métallique [17]. Il est à noter que l'immobilisation de métallo-porphyrines dans un matériau support est aussi de nature à augmenter la stabilité du catalyseur. Sur cette base, nous avons développé un polymère à empreinte moléculaire capable de catalyser en phase hétérogène l'oxydation de dérivés soufrés en présence de peroxyde d'hydrogène. L'utilisation de faibles doses d'oxydant permettrait en outre de protéger la structure porphyrinique d'une dégradation tout en maintenant le substrat à oxyder à proximité de l'ion métallique du macrocycle. La preuve de concept a été apportée sur des substrats soufrés modèles permettant d'envisager l'utilisation du polymère à des fins de décontaminations d'agents vésicants tels que l'ypérite ou d'agents organophosphorés tels que le VX (figure 7).

La création des cavités appropriées s'est avérée délicate, l'ypérite ou le VX ne pouvant être utilisés comme gabarit en raison de leur dangerosité et de la stricte réglementation. Nous avons donc développé des analogues non toxiques d'organophosphorés susceptibles d'apporter des contraintes stériques similaires à celles des substrats et capables de se complexer à l'ion métallique de la porphyrine. En particulier, nous avons choisi un dérivé d'imidazole portant un groupe diisopropylamine par l'intermédiaire d'un bras espaceur à trois carbones. Ainsi, la coordination avec le synthon porphyrinique polymérisable permettait d'accéder à un complexe de pré-polymérisation. Ce dernier a été utilisé pour mettre en œuvre une polymérisation radicalaire en masse en présence de divinylbenzène comme agent réticulant et d'azobisisobutyronitrile (AIBN) comme amorceur. Après extraction du gabarit, broyage

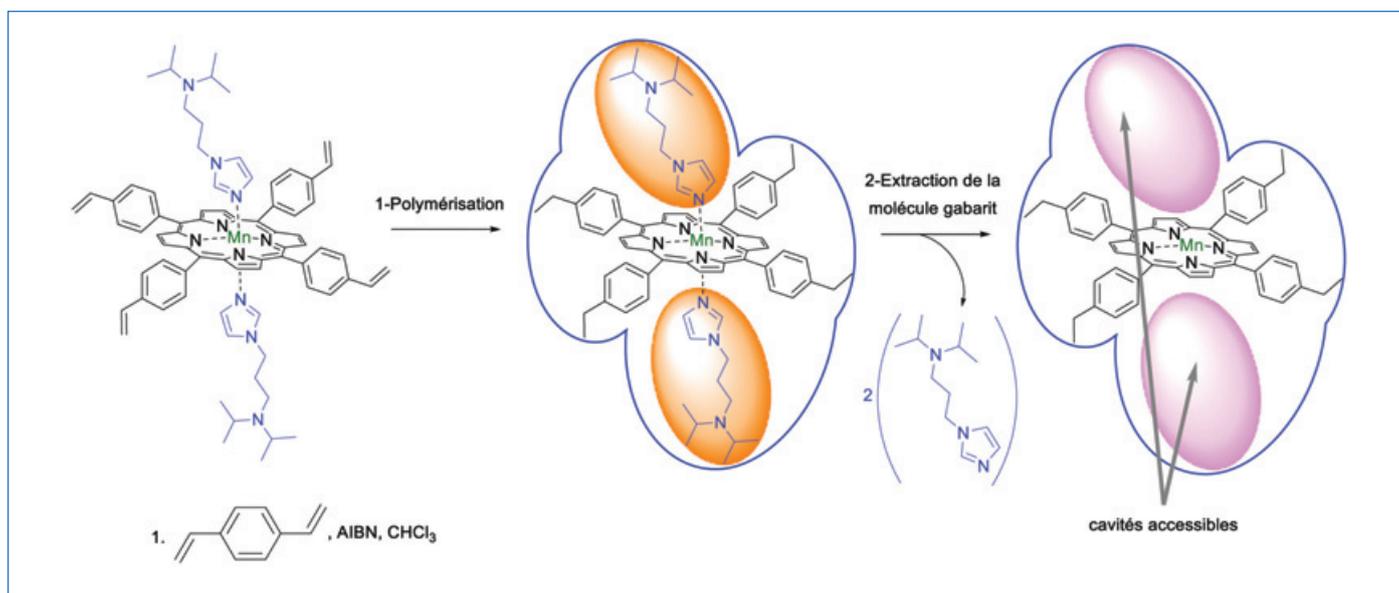


Figure 8 - Exemple de préparation d'un polymère imprimé susceptible de reconnaître le VX. Le catalyseur à base de porphyrine peut catalyser en présence d'un agent oxydant la réaction de neutralisation du toxique.

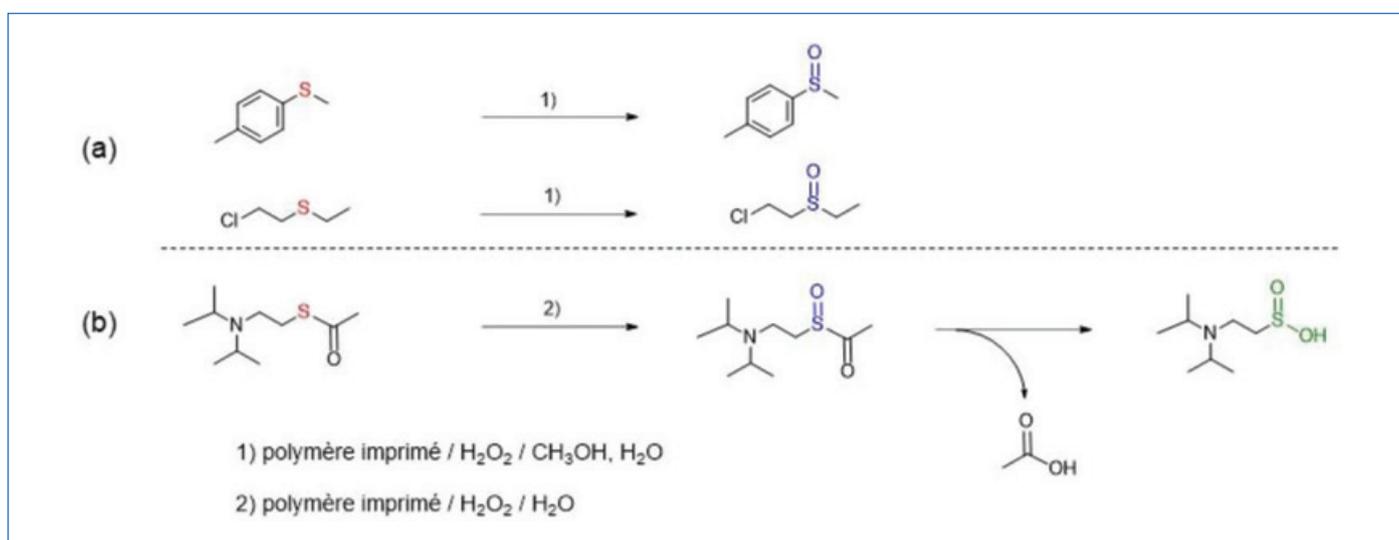


Figure 9 - Exemples d'utilisation du polymère imprimé pour catalyser l'oxydation (a) de composés simulant l'ypérite en sulfoxyde et (b) de coupure sélective d'une liaison C-S après oxydation du soufre.

et tamisage du polymère obtenu, nous avons évalué la capacité de reconnaissance du polymère imprimé (figure 8). Par comparaison avec le polymère non imprimé, nous avons ainsi pu prouver une répartition homogène des différents sites de liaison de la molécule gabarit, avec une affinité spécifique pour l'empreinte dans le cas du polymère imprimé. L'activité catalytique du polymère a ensuite été testée (figure 9a). Nous avons d'abord sélectionné le 4-méthylthioanisole, le thioanisole lui-même étant fréquemment utilisé comme simulant de l'ypérite dans des essais d'oxydation sélective, puis un dérivé présentant un fragment similaire à celui de l'ypérite. Ainsi, dans le cas du 4-méthylthioanisole, l'efficacité catalytique du polymère imprimé lors de l'oxydation en sulfoxyde a été estimée sur la base de paramètres cinétiques. Ceux-ci ont permis d'évaluer le rapport entre la constante catalytique (k_{cat}) et la pseudo-constante de Michaelis (K_s^*) qui était presque 4,5 fois plus élevé que celui du polymère non imprimé. La position benzylique n'a pas été affectée par le processus. Par ailleurs, nous avons pu relever d'excellents

rendements en sulfoxyde (supérieurs à 99 %) sans qu'aucun sous-produit de type sulfone ne soit formé. L'absence d'oxydation en sulfone constitue un réel avantage en raison de sa toxicité tandis que le sulfoxyde reste inoffensif. Ainsi, le polymère imprimé a pu montrer son potentiel pour neutraliser la toxicité des agents vésicants tels que l'ypérite. Cette approche s'est également avérée fructueuse pour promouvoir l'hydrolyse de la liaison C-S dans le cas d'un dérivé thioester après oxydation du soufre (figure 9b), permettant d'envisager son utilisation ultérieure pour la détoxification du VX.

Rendre les matériaux actifs pour répondre à des problématiques quotidiennes

La préparation de matériaux aux propriétés fonctionnelles bio-inspirées permet d'accéder à des solutions technologiques de dépollution plus respectueuses des écosystèmes grâce à des procédés actifs en milieu aqueux. Dans le domaine

textile, on assiste ainsi à une véritable révolution dans les approches de protection individuelle et collective avec l'élaboration de nouveaux outils de décontamination. De façon complémentaire, la technologie des polymères à empreinte moléculaire permet de concevoir des matériaux incluant des sites récepteurs susceptibles de lier sélectivement des composés cibles. L'aménagement fonctionnel de ces cavités par l'introduction d'entités catalytiques permet certes le piégeage du substrat toxique, mais aussi sa transformation au cœur même du matériau en métabolite non toxique. Bien que de nombreux progrès restent encore à effectuer, les résultats encourageants obtenus à ce jour par ces différentes approches laissent entrevoir un futur prometteur avec des applications industrielles diversifiées sur des marchés marqués par l'innovation. Ainsi, le développement de lingettes pour la décontamination, de vêtements protecteurs « auto-décontaminants », ou bien encore la mise au point de solutions utilisables sur du matériel sensible pour dégrader l'agent toxique sont autant de pistes à explorer en utilisant ces technologies.

Ce travail a été soutenu par l'Université de Rouen Normandie, l'INSA Rouen Normandie, le Centre national de la recherche scientifique (CNRS), le Fonds européen de développement régional (FEDER), le Labex SynOrg (ANR-11-LABX-0029), l'Institut Carnot I2C, l'école doctorale de recherche XL-Chem (ANR-18-EURE-0020 XL CHEM), par la Région Normandie, par l'Agence de l'Innovation de Défense et la Direction Générale de l'Armement, par l'ANR (ANR-20-CE39-0016, MIPEnz-Decontam). Les recherches portant sur la fonctionnalisation de supports textiles ont été récompensées par l'attribution du 47^e prix AAT - Ingénieur général Chanson.

- [1] O. Bistri, O. Renaud, Supramolecular control of transition metal complexes in water by a hydrophobic cavity: a bio-inspired strategy, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, p. 2849-65.
 [2] K.F. Adekunle, Surface treatments of natural fibres - A review, Part 1, *Open J. Polym. Chem.*, **2015**, *5*(3), p. 41-46.
 [3] Y. Ge, A.P.F. Turner, Too large to fit? Recent developments in macromolecular imprinting, *Trends Biotechnol.*, **2008**, *26*(4), p. 218-224.
 [4] C.D. Radu, O. Parteni, L. Ochiuz, Applications of cyclodextrins in medical textiles - review, *J. Control. Release*, **2016**, *224*, p. 146-157.
 [5] N. Morin-Crini, S. Fourmentin, E. Fenyvesi, E. Lichtfouse, G. Torri *et al.*, *Environ. Chem. Lett.*, **2021**, *19*, p. 2581-2617.
 [6] E. Anslyn, R. Breslow, Proton inventory of a bifunctional ribonuclease model, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, p. 8931-32.

- [7] S. Letort, S. Balieu, W. Erb, G. Gouhier, F. Estour, Interactions of cyclodextrins and their derivatives with toxic organophosphorus compounds, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016**, *12*, p. 204-228.
 [8] A. Salunke, O. Raju, A. Shelke, S Raskar, Functionalised textiles: an overview, *Eur. J. Biomed. Pharm. Sciences*, **2021**, *8*(9), p. 328-338.
 [9] A. Meye Biyogo, L. Hespel, V. Humblot, L. Lebrun, F. Estour, Cellulose fibers modification through metal-free click chemistry for the elaboration of versatile functional surfaces, *Eur. Polym. J.*, **2020**, *135*, 109866.
 [10] F.M. Bezerra, M.J. Lis, H.B. Firmino, J.G. Dias da Silva, R. de Cassia Siqueira Curto Valle *et al.*, The role of β -cyclodextrin in the textile industry - Review, *Molecules*, **2020**, *5*, 3624.
 [11] F. Estour, B. Cornelio, M. Vandesteene, I. Ferreira, Method for modifying a yarn or textile fabric, Brevet FR 3100547 A1 20210312, extension PCT Int. Appl., **2021**, WO2021048309 A1 20210318.
 [12] N. Masurier, F. Estour, P. Masson *et al.*, Synthesis of 2-substituted β -cyclodextrins derivatives with a hydrolytic activity against the organophosphorylester paraoxon, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*(7), p. 615-623.
 [13] G. Wulff, A. Sarhan, K. Zabrocki, Enzyme-analogue built polymers and their use for the resolution of racemates, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, p. 4329-32.
 [14] F. Mirata, M. Resmini, Molecularly imprinted polymers for catalysis and synthesis, *Adv. Biochem. Engin./Biotechnol.*, **2015**, *150*, p. 107-129.
 [15] J.U. Klein, M.J. Whitcombe, F. Mulholland, E.N. Vulfson, Template-mediated synthesis of a polymeric receptor specific to amino acid sequences, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 2057-60.
 [16] B. Testa, A. Pedretti, G. Vistoli, Reactions and enzymes in the metabolism of drugs and other xenobiotics, *Drug Discov.*, **2012**, *17*, p. 549-560.
 [17] S. Mohamed, S. Balieu, E. Petit, L. Galas, D. Schapman *et al.*, A versatile and recyclable molecularly imprinted polymer as an oxidative catalyst of sulfur derivatives: a new possible method for mustard gas and V nerve agent decontamination, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, p. 13243-246.

François ESTOUR*¹, professeur, Benedetta CORNELIO¹, postdoctorante, Capucine CHAAR¹, doctorante, Louise HESPEL², maître de conférences, Laurent LEBRUN², professeur, et Rachid BAATI³, directeur de recherches au CNRS.

¹Laboratoire COBRA (Chimie Organique Bioorganique : Réactivité et Analyse), UMR CNRS 6014, Université de Rouen.

²Laboratoire PBS (Polymères, Biopolymères, Surfaces), UMR CNRS 6270, Université de Rouen.

³ICPEES (Institut de chimie et procédés pour l'énergie, l'environnement et la santé), UMR CNRS 7515, Université de Strasbourg.

*francois.estour@univ-rouen.fr

Congrès SCF2023
 26 au 28 juin 2023
 Cité des Congrès de Nantes
 Chimie, Lumière, Couleur
 Week-end Grand Public
 au Muséum de Nantes : 24 et 25 juin 2023

<http://scf2023.fr/> | contact@scf2023.fr

- Ouverture des inscriptions et des soumissions : 1^{er} septembre 2022
- Fermeture des soumissions : fin février 2023

Un nouveau polymère biosourcé équivalent au PET !

Résumé Le développement de plastiques durables à partir de gisements de matières renouvelables non alimentaires est l'une des priorités du domaine des polymères. Une stratégie consistant en l'utilisation d'aldéhydes tels que l'acide glyoxylique permet à partir de lignocelluloses de stabiliser le xylose issu de l'hémicellulose d'une part et la lignine d'autre part, et de produire directement des monomères pour la production de bioplastiques.

Mots-clés Lignocelluloses, acide glyoxylique, monomères (DGAX, DGMX), polymères (PAX).

Abstract A new biosourced polymer, an alternative to PET!

The development of sustainable plastics from abundant renewable and non edible feedstocks is emerging. A strategy that uses aldehydes such as glyoxylic acid stabilizes intermediates during the fractionation of a lignocellulosic biomass, ie the hemicellulose-derived xylose and lignin, and can also produce functional monomers for biodegradable bioplastics production.

Keywords Lignocelluloses, glyoxylic acid, monomers (DGAX, DGMX), polymers (PAX).

Lorenz P. Manker du Laboratory of Sustainable and Catalytic Processing (LPDC, dirigé par Jeremy S. Luterbacher) de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL) vient de proposer une voie de synthèse d'un polyester via une fonctionnalisation directe de sucres issus de lignocelluloses non alimentaires, conduisant à un biomatériau dont les performances seraient équivalentes à celles du PET ! [1].

À ce jour, la production mondiale de plastiques est de l'ordre de 400 millions de tonnes (Mt), dont environ 70 Mt en Europe, principalement concernée par les domaines de l'emballage (40 %), de la construction (20 %), de l'automobile (10 %), des équipements électriques et électroniques (6 %) ... Les principaux polymères concernés sont les polyoléfinés (PE et PP)/50 %, le PVC, les polyuréthanes, le PET... [2].

Ces plastiques sont essentiellement issus de carbone fossile puisque selon les professionnels du secteur, 10 % environ seraient issus de carbone renouvelable, parmi lesquels amidon, PLA, PE, polyesters (PET) sont majoritaires [2-3].

Afin d'améliorer l'image de marque négative des plastiques, des propriétés telles que le recyclage et la biodégradabilité doivent impérativement être maintenant proposées, à l'exemple du procédé d'élaboration et de recyclage du PET de Carbios [4].

Néanmoins et en général, comme le soulignent ces chercheurs de l'EPFL, la combinaison des coûts d'une production intensive de ressources renouvelables dédiées et l'absence de performances originales de matériaux plastiques qui en résultent montrent qu'il est encore difficile de trouver des alternatives aux composés issus du carbone fossile !

Cependant, une alternative semblait résulter de la fonctionnalisation appropriée de sucres en nouvelles molécules présentant des propriétés originales de transition vitreuse (T_g), de perméabilité gazeuse. La synthèse de l'acide 2,5 furandicarboxylique (FDCA) à partir de sucre purifié (alimentaire) illustre cette stratégie, mais la réaction directe à partir de la biomasse cellulosique est bien plus complexe puisqu'elle nécessite la dépolymérisation en glucose, l'isomérisation en fructose, la déshydratation en hydroxyméthylfurfural (ou éthers) et une oxydation catalysée (métal). Bien que tout à fait réalisable, la complexité du procédé limite en effet les rendements (à partir de la cellulose) et accroît les coûts de fractionnement,

principal verrou pour la production de poly(éthylène furane dicarboxylate) (PEF).

L'hypothèse de travail des auteurs a donc consisté en la recherche d'une production peu coûteuse de bioplastiques via un procédé plus simple mais aussi productif à partir d'une biomasse abondante non alimentaire, les lignocelluloses étant toujours la priorité.

Récemment, l'équipe du professeur Luterbacher avait proposé une stratégie scientifique conduisant à l'utilisation d'aldéhydes, par exemple le formaldéhyde, pour stabiliser certains intermédiaires de la lignine, cellulose et xylose, sous forme d'acétals lors du fractionnement d'une biomasse lignocellulosique [5].

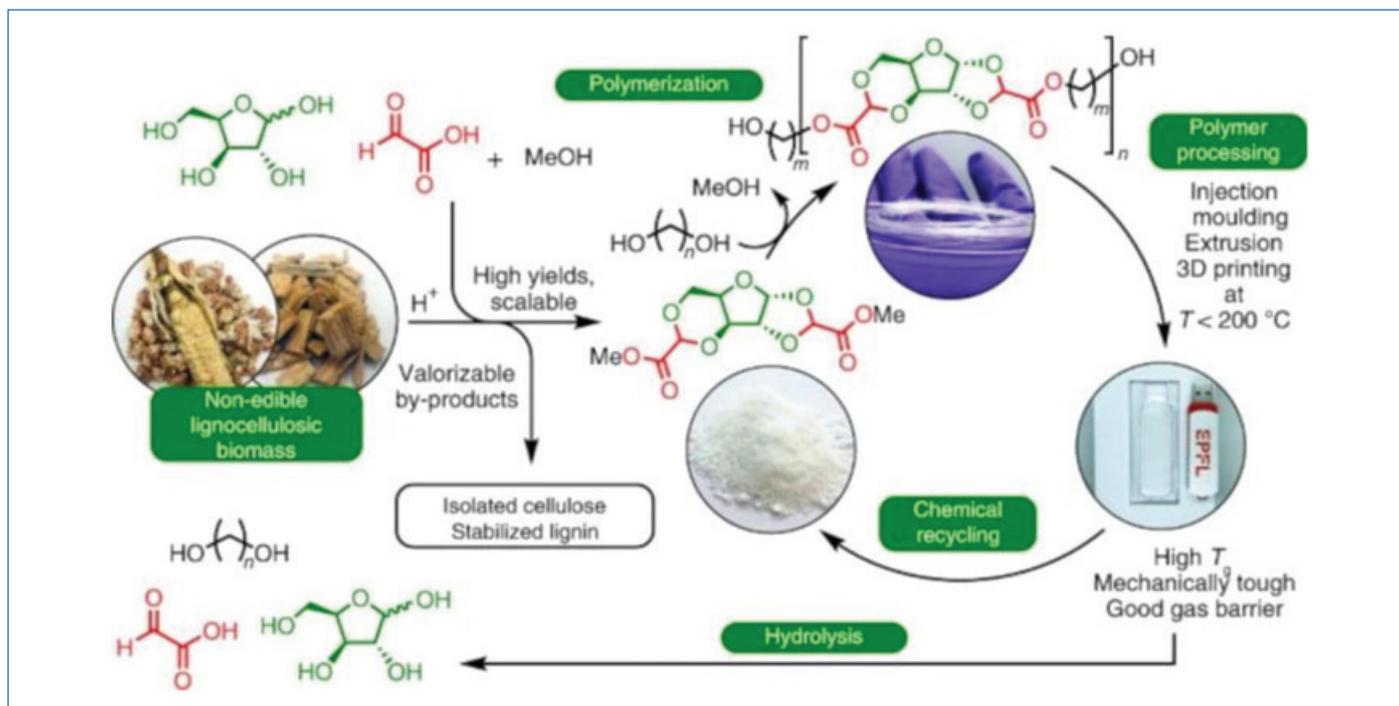
Dans la dernière étude présentée dans cet article, le procédé a été sensiblement amélioré en utilisant des aldéhydes fonctionnalisés. L'exemple présenté est tout à fait démonstratif puisque l'emploi d'acide glyoxylique conduit à un diacide de xylose (DGAX) ainsi qu'à son diester (DMGX, diméthyle glyoxylate de xylose), et ceci directement à partir de xylose ou de biomasse lignocellulosique, avec un rendement élevé et des procédés transposables industriellement.

De plus la polymérisation de DMGX en présence de différents diols permet d'obtenir une famille de polyesters référencés poly(alkylène xylosediglyoxylates) (PAX).

Ces polymères, totalement biosourcés, ont des propriétés tout à fait remarquables : T_g élevée, robustesse, avec des propriétés barrières (gaz) sélectives et une mise en œuvre simple. Ils sont de plus dégradables en solution aqueuse et recyclables par voie chimique !

Quel procédé ?

À partir de bois de bouleau, l'action de l'acide glyoxylique et d'un acide (HCl ou H_2SO_4) en présence (optionnelle) de dioxane à la température de 110 °C est présentée avec les rendements en chacune des fractions (en fonction des conditions opératoires choisies). En outre, d'autres co-produits de l'agriculture riches en cellulose et plutôt peu concentrés en lignine tels que les rafles de maïs sont également facilement utilisables – DGMX a été obtenu en une seule étape (à partir de rafles brutes non séchées) avec un rendement de 83 % par rapport à l'hémicellulose contenue dans le produit de départ.



Produit à partir de biomasse végétale non comestible, le bioplastique affiche les mêmes propriétés que le PET. Il peut en outre être facilement recyclé ou se dégrade sous forme de sucres par simple hydrolyse. © L. Manker *et al.* [7].

Le procédé est donc facile à mettre en œuvre car utilisant un acide minéral comme catalyseur (et un éventuel solvant), et transposable industriellement. L'acide glyoxylique est un produit peu coûteux (1 US\$/kg) obtenu à partir de bioéthanol ou de bioéthylène glycol. Dans le cadre d'un projet OCEAN, Avantium propose de préparer l'acide oxalique et l'acide glyoxylique directement à partir de CO₂. La démonstration pilote a été réalisée [6], conduisant ainsi à un procédé totalement biosourcé !

La dernière étape de polymérisation a été réalisée à partir de DMGX purifié ou issu de bouleau (pour montrer la faisabilité de la synthèse de polymères à partir de la biomasse), sans modification notable de propriétés. En présence de diols aliphatiques (C2-C6), des polyesters amorphes sont obtenus avec un rendement de 89-96 % (T = 190-200 °C ; 0,1 mbar ; catalyseur Sn(II) 2 hexanoate d'éthyle). Il s'agit par exemple de poly(pentylène xylose diglyoxylate (15-PPTX)), mais également de PEX (poly(éthylène xylose diglyoxylate)) ou de PPX (poly(propylène xylose diglyoxylate)).

Des propriétés comparables à celles du PET

Ces polymères ont en effet une robustesse remarquable (propriétés mécaniques, résistance à la traction, allongement à la rupture), une bonne stabilité thermique et une viscosité telle que leur mise en forme par divers procédés, y compris l'extrusion, est facilement réalisable (voir figure). De nombreux essais ont permis d'obtenir des fibres, des films pour de nombreuses applications, incluant celles du domaine alimentaire.

Il est à noter que le recyclage chimique de PAX, isolé ou en combinaison dans des plastiques, est facilement réalisable par simple méthanolyse. Par exemple, un PHX moulé a été totalement dépolymérisé et solvaté avec un rendement en DMGX de 96 % après reflux dans le méthanol en milieu acide pendant 4 h. Enfin, s'il n'est pas recyclé, sa dégradation sous forme de sucres sera sans risques majeurs pour l'environnement.

À ce stade de connaissance et à l'échelle envisagée, la production de polymères de type DGMX et dérivés serait facile à mettre en œuvre et plus respectueuse de l'environnement. Les polymères obtenus auraient des propriétés physico-chimiques telles que leur mise en œuvre et applications pourraient concerner de nombreux domaines. Ils remplaceraient ainsi et avantageusement des polymères issus du carbone fossile.

Le coût du DGMX serait de l'ordre de celui de l'acide téréphtalique purifié (800-1 500 US\$/t) et bien inférieur à celui du PLA (1 900-2 300 US\$/t).

L'ACV (« cradle-to-gate ») se révélerait tout à fait favorable, d'autant plus si l'acide glyoxylique à partir du CO₂ était confirmé.

[1] L.P. Manker, J.S. Luterbacher, Sustainable polyesters via direct functionalization of lignocellulosic sugars, *Nat. Chem.*, **2022**, *14*, p. 976-984, DOI:10.1038/s41557-022-00974-5.

[2] T. Hamade, G. Sudre, J.M. Pujol, Les polymères en 2020, *L'Act. Chim.*, **2020-2021**, 456-457-458, p. 22-29.

[3] L. Averous, S. Caillol, Les polymères biosourcés, vecteurs d'innovation et acteurs d'un développement durable, *L'Act Chim.*, **2020-2021**, 456-457-458, p. 95-100.

[4] V. Tournier *et al.*, An engineered PET depolymerase to break down and recycle plastic bottles, *Nature*, **2020**, *580*, p. 216-219.

[5] Y.M. Questell-Santiago, R. Zambrano-Varela, M. Talebi Amiri, J.S. Luterbacher, Carbohydrate stabilization extends the kinetic limits of chemical polysaccharide depolymerization, *Nat. Chem.*, **2018**, *10*, p. 1222-28.

[6] E. Schuler, M. Demetriou, N.R. Shiju, G.-J.M. Gruter, Towards sustainable oxalic acid from CO₂ and biomass, *ChemSusChem*, **2021**, *14*, p. 3636-64.

[7] <https://trustmyscience.com/nouveau-plastique-biosource-aussi-resistant-que-pet>

Joël BARRAULT,

Directeur de recherche honoraire CNRS, conseiller scientifique de Valagro recherche.

* joel2.barrault@gmail.com

Tensions superficielles à l'échelle nano

Résumé La tension superficielle est un très ancien concept scientifique. Notre connaissance sur des systèmes interfaciaux repose essentiellement sur la thermodynamique des interfaces fondée par Gibbs pour des systèmes macroscopiques, il y a plus d'un siècle. Cet article montre qu'il est possible d'étendre sa théorie à l'échelle nano en introduisant les nouveaux concepts de deux tensions superficielles distinctes, l'une différentielle et l'autre intégrale.

Mots-clés **Tension superficielle, interface fluide-solide, thermodynamique des systèmes de petite taille, adsorption de fluide, équation d'adsorption généralisée.**

Abstract **Surface tensions at nanoscale**

Surface tension is a venerable scientific concept. Our current knowledge about interfacial systems is based essentially on the thermodynamics for interfaces founded by Gibbs more than one century ago. This article shows that it is possible to extend his theory to nanoscale by introducing the new concepts of differential and integral surface tensions.

Keywords **Surface tension, fluid-solid interface, thermodynamics of small systems, fluid adsorption, generalized adsorption equation.**

Belle énigme que de faire le lien entre les gouttes d'eau sur un nénuphar, des bulles de champagne et la montée d'eau dans un tube capillaire. Tous ces phénomènes sont liés à une grandeur appelée tension superficielle, l'un des plus anciens concepts scientifiques. L'observation de l'action capillaire, documentée par Léonard de Vinci, remonte à la fin du XV^e siècle [1]. Pierre-Simon de Laplace a étudié l'action capillaire au début du XIX^e siècle [2] et on lui doit la relation de la différence de pressions entre l'intérieur et l'extérieur d'une goutte d'eau à sa tension superficielle. Cette relation est encore largement utilisée dans la théorie de nucléation pour la transition de phase gaz-liquide ou celle de la cavitation dans un liquide. Thomas Young était arrivé au même résultat que de Laplace mais ne l'a pas mis en équation [3]. Or, il nous a légué la célèbre équation qui relie l'angle de contact d'une goutte liquide sur un substrat solide aux différentes tensions superficielles en jeu [3]. Cette équation joue encore un rôle important dans l'étude du mouillage [4]. Il y a plus d'un siècle que Josiah Willard Gibbs a introduit la définition thermodynamique de la tension superficielle [5]. La validité de sa thermodynamique des interfaces n'a jamais été mise en question jusqu'à présent. Bien avant l'ère des nanosciences et nanotechnologies, Terrell Leslie Hill s'est posé, au milieu du XX^e siècle, la question sur la possibilité d'étendre la thermodynamique aux systèmes de petite taille [6-7]. La motivation initiale de Hill était de pouvoir appliquer la thermodynamique

aux systèmes biologiques tels que des cellules individuelles. Mais Hill n'a jamais inclus la tension superficielle dans sa théorie, ni considéré d'éventuelles conséquences sur celle-ci dues à la réduction de taille du système.

Actuellement, la nanotechnologie est en plein essor. Grâce à la miniaturisation, nous avons des ordinateurs et des smartphones de plus en plus performants mais de plus en plus petits en taille. Ces avancées technologiques lancent aussi des défis pour comprendre le nano-monde. Après une longue période de quasi-oubli, il y a un regain d'intérêt pour la théorie de Hill, rebaptisée nanothermodynamique [8]. Son fondement et ses différentes prédictions sont actuellement scrutés à l'aide de simulations numériques [9-11]. Mais sa vérification expérimentale n'est toujours pas à l'ordre du jour car la nouvelle fonction clé introduite par Hill, « subdivision potential », ne semble pas être mesurable expérimentalement. Ceci met un frein à l'acceptation générale et à la large application de sa nanothermodynamique.

Récemment, nous avons montré qu'une voie alternative à celle de Hill est possible [12], en partant du constat suivant. Quand un système se rétrécit, de plus en plus de molécules se trouvent à sa surface. La partie superficielle prend une part de plus en plus grande dans le potentiel thermodynamique du système (voir la figure). Il est donc important de bien prendre

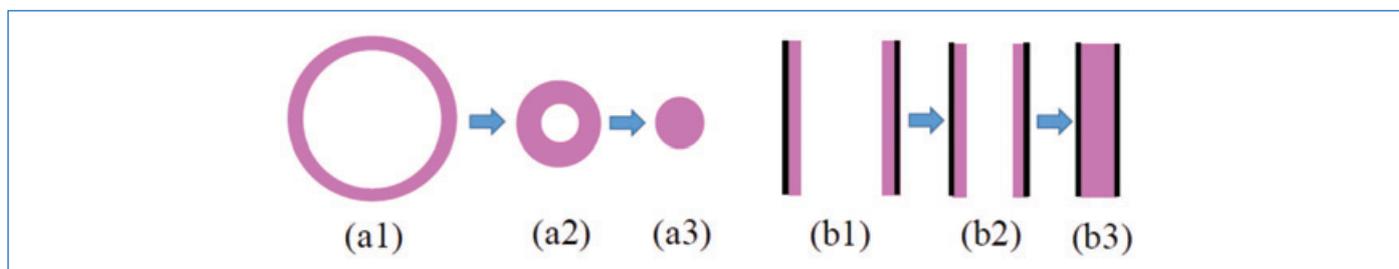


Illustration du changement de rapport de la zone superficielle ou interfaciale (en rose) par rapport au volume total du système. Cas A : la taille d'un système sphérique diminue de cas (a1) à cas (a3) ; pour ce dernier, la zone superficielle envahit le système entier. Cas B : un fluide confiné dans un pore à doubles parois parallèles ; l'épaisseur de pore diminue de cas (b1) à cas (b3) ; pour ce dernier, la zone interfaciale envahit le système entier.

en compte la contribution superficielle pour décrire correctement des petits systèmes. Lorsque la taille diminue au point que la zone superficielle envahit le système tout entier (voir les cas (a3) et (b3) de la *figure*), on peut naturellement se demander si la notion de tension superficielle est encore valable et s'il est encore possible de la définir proprement. Notre étude récente donne une réponse par l'affirmatif [12] et montre les modifications nécessaires à apporter à la thermodynamique des interfaces de Gibbs.

Quand on part du grand potentiel, Ω , pour formuler la thermodynamique des interfaces de Gibbs, l'équation fondamentale s'écrit :

$$d\Omega = -SdT - pdV - Nd\mu + \gamma d\mathcal{A} \quad (1)$$

où $S, V, N, \mathcal{A}, T, p, \mu$ et γ représentent respectivement entropie, volume, nombre de particules, aire d'interface, température, pression, potentiel chimique et tension superficielle (pour rappel, $\Omega = F - \mu N$, F étant l'énergie libre de Helmholtz). Le choix des variables indépendantes de cette formulation correspond bien aux conditions expérimentales pour l'adsorption de fluides dans des milieux poreux. Le cas B dans la *figure* est un modèle simplifié d'un fluide confiné que nous considérons ici. La tension superficielle est donnée par :

$$\gamma = \left(\frac{\partial \Omega}{\partial \mathcal{A}} \right)_{\mu, T, V} \quad (2)$$

Pour un système macroscopique et homogène, le grand potentiel est donné par :

$$\Omega^h = -p^h V \quad (3)$$

L'exposant h indique qu'il s'agit des grandeurs de la phase homogène. Par exemple, p^h n'est pas nécessairement égale à la pression du fluide confiné (c'est-à-dire, p , dans l'éq. 1), même lorsque la phase adsorbée à l'intérieur d'un pore et la phase homogène à l'extérieur du pore sont en équilibre chimique, c'est-à-dire ayant le même potentiel chimique. À part la définition donnée dans l'éq. 2, Gibbs en a proposé aussi une autre en décomposant le grand potentiel d'un système interfacial en deux contributions, l'une volumique et l'autre superficielle :

$$\Omega(T, \mu, V, \mathcal{A}) = -p^h(T, \mu)V + \hat{\gamma}(T, \mu)\mathcal{A} \quad (4)$$

Gibbs croyait que ces deux définitions (éq. 2 et éq. 4) sont identiques. Ceci est vrai si $\hat{\gamma}$ est une fonction de μ et de T uniquement, ce qui est le cas pour les systèmes macroscopiques.

Quand la zone interfaciale envahit le système entier (cas (b3) de la *figure*, par exemple), il est tout à fait plausible d'imaginer que $\hat{\gamma}$ peut dépendre aussi de la superficie de l'interface. Dans ce cas, on doit modifier l'éq. 4 à la forme suivante :

$$\Omega(T, \mu, V, \mathcal{A}) = -p^h(T, \mu)V + \hat{\gamma}(T, \mu, \mathcal{A})\mathcal{A} \quad (5)$$

En dérivant, par rapport à \mathcal{A} , les deux côtés de l'éq. 5, on obtient :

$$\gamma = \left(\frac{\partial \Omega}{\partial \mathcal{A}} \right)_{\mu, T, V} = \hat{\gamma} + \mathcal{A} \left(\frac{\partial \hat{\gamma}}{\partial \mathcal{A}} \right)_{\mu, T, V} \quad (6)$$

qui montre que $\gamma \neq \hat{\gamma}$ dans ce cas. En adoptant la terminologie et la notation de Hill, nous appelons γ la tension superficielle différentielle, définie par l'éq. 2, et $\hat{\gamma}$ la tension superficielle intégrale, définie par l'éq. 5 (notée avec un accent circonflexe). Pour des systèmes macroscopiques, la définition différentielle d'une variable intensive donne toujours le même résultat que sa définition intégrale. Par contre, ceci n'est plus vrai pour des petits systèmes, ce qui est l'une de leurs caractéristiques. Il existe aussi une troisième définition pour la tension superficielle en termes de $p_N(z)$ et $p_T(z)$ (composantes du tenseur de pression, perpendiculaire et

parallèle à l'interface) :

$$\gamma = \frac{1}{2} \int_0^L dz [p_N(z) - p_T(z)] \quad (7)$$

d'où l'intégration s'effectue à travers toute l'épaisseur de la zone interfaciale, L , qui est par exemple la distance entre les deux parois confinant dans le cas B de la *figure*. Pour un système macroscopique, la pression est une grandeur scalaire. Pour un système hétérogène, comme par exemple un fluide confiné dans un pore à double paroi comme montré dans le cas B de la *figure*, la pression devient une grandeur tensorielle près des surfaces solides des parois avec la composante perpendiculaire différente de celle parallèle à la surface. Malgré sa forme en intégrale, la définition décrite par l'éq. 7 donne la tension superficielle différentielle [12].

L'équation d'adsorption de Gibbs est un résultat important de sa thermodynamique des interfaces, qui s'écrit :

$$\left(\frac{\partial \hat{\gamma}}{\partial \mu} \right)_T = -\hat{\Gamma} \quad (8)$$

d'où :

$$\hat{\Gamma} = \frac{N - V\rho^h(T, \mu)}{\mathcal{A}} \quad (9)$$

$\hat{\Gamma}$ est l'excès du nombre de molécules d'un fluide adsorbées, par exemple dans les pores d'un solide poreux, par rapport à celui du même fluide en phase homogène ; $\rho^h(T, \mu)$ est sa densité en phase homogène à la même température et au même potentiel chimique. Dans le cas où $\hat{\gamma} \neq \gamma$, nous avons démontré que la tension superficielle intégrale satisfait l'équation d'adsorption généralisée suivante [12] :

$$\left(\frac{\partial \hat{\gamma}}{\partial \mu} \right)_{T, V, \mathcal{A}} = -\hat{\Gamma} \quad (10)$$

Ici, on peut naturellement se demander s'il existe aussi une équation d'adsorption pour la tension superficielle différentielle, γ . Lorsque l'on introduit le concept suivant de l'adsorption différentielle :

$$\Gamma = \hat{\Gamma} + \mathcal{A} \left(\frac{\partial \hat{\Gamma}}{\partial \mathcal{A}} \right)_{\mu, T, V} \quad (11)$$

on peut établir l'équation d'adsorption généralisée suivante pour γ :

$$\left(\frac{\partial \gamma}{\partial \mu} \right)_{T, V, \mathcal{A}} = -\Gamma \quad (12)$$

La pression de disjonction, Π (« disjoining pressure »), a été découverte par Boris Vladimirovich Derjaguin dans les années 1930 [13-14]. Nous avons trouvé la relation suivante qui relie les deux tensions superficielles à la pression de disjonction [12] :

$$\hat{\gamma} = \gamma + \Pi \frac{V}{\mathcal{A}} \quad (13)$$

L'importance de ce résultat est double : d'une part il montre que Π est à l'origine des deux tensions superficielles distinctes, et d'autre part il indique une voie possible pour déterminer $\hat{\gamma}$ expérimentalement car Π est mesurable par microscopie à force atomique (AFM).

Les résultats assez formels présentés ici sont tous corroborés par des calculs exacts de mécanique statistique avec un modèle concret [12]. Ce travail montre qu'il est possible d'étendre la thermodynamique des interfaces de Gibbs à l'échelle nano en introduisant les nouveaux concepts de deux tensions superficielles, l'une différentielle et l'autre intégrale, ainsi que les deux adsorptions correspondantes, sans recourir à l'artifice de Hill basé sur des répliques. Cette approche alternative est basée sur des grandeurs qui sont toutes, en principe, mesurables. La mesure des isothermes d'adsorption

est une pratique expérimentale courante. En intégrant l'équation d'adsorption généralisée (éq. 10), on obtient la tension superficielle intégrale. Il est à souligner que beaucoup de méthodes de simulation moléculaire donnent la tension superficielle différentielle. Pour des fluides fortement confinés, ces deux tensions superficielles ne sont pas égales. Des précautions sont à prendre pour inclure la contribution de la pression de disjonction comme indiqué par l'éq. 13 avant de faire la comparaison avec le résultat expérimental obtenu à partir de l'isotherme d'adsorption. Sans ces précautions, l'interprétation correcte ne serait pas possible. Ainsi, nous espérons que ceci ouvre de belles perspectives pour sa validation expérimentale.

L'avancée conceptuelle présentée ici peut trouver des applications dans les cas où l'interface et le confinement jouent un rôle important, tels que la microfluidique ou la catalyse hétérogène faisant intervenir des catalyseurs supportés dans des solides poreux, par exemple les catalyseurs de pot d'échappement de véhicules, etc.

- [1] L. da Vinci, *Manuscrit de Leonardo de Vinci*, Vol. N, folio 11, 67, 74, Paris.
 [2] P.S. de Laplace, *Traité de Mécanique Céleste. Supplément au deuxième livre, Sur l'Action Capillaire*, Courcier, Paris, **1806** ; *Supplément à la Théorie de l'Action Capillaire*, **1807**.
 [3] T. Young, *Phil. Trans. Roy. Soc.* **1805**, 95, 65.
 [4] P.G. de Gennes, *Wetting: statics and dynamics*, *Rev. Mod. Phys.*, **1985**, 57, 827.

- [5] J.W. Gibbs, *The Collected Works of J. W. Gibbs*, Vol. 1., Thermodynamics, Longmans, Green and Co., New York, Londres, Toronto, **1928**.
 [6] T.L. Hill, Thermodynamics of small system, *J. Chem. Phys.*, **1962**, 36, p. 3182-97.
 [7] T.L. Hill, *Thermodynamics of small systems, Part 1 and 2*, W.A. Benjamin Inc., New York, **1963, 1964**.
 [8] T.L. Hill, Perspective: nanothermodynamics, *Nano Lett.*, **2001**, 1, p. 111.
 [9] D. Bedeaux, S. Kjelstrup, S.K. Schnell, *Nanothermodynamics. General theory*, NTNU, **2020**.
 [10] M. Erdos, O. Galteland, D. Bedeaux, S. Kjelstrup, O.A. Moutos, T.J.H. Vlugt, Gibbs ensemble Monte Carlo simulation of fluids in confinement: relation between the differential and integral pressures, *Nanomaterials*, **2020**, 10, 293.
 [11] O. Galteland, D. Bedeaux, S. Kjelstrup, Nanothermodynamics description and molecular simulation of a single-phase fluid in a slit pore, *Nanomaterials*, **2021**, 11, 165.
 [12] W. Dong, Thermodynamics of interfaces extended to nanoscales by introducing integral and differential surface tensions, *PNAS*, **2021**, 118, e2019873118.
 [13] B.V. Derjaguin, Y.I. Rabinovich, N.V. Churaev, Direct measurement of molecular forces, *Nature*, **1978**, 272, 313.
 [14] B.V. Derjaguin, N.V. Churaev, V.M. Muller, *Surface Forces*, Springer Science+Business Media, LLC, **1987**.

Wei DONG,
 Directeur de recherche au CNRS, Laboratoire de Chimie,
 UMR 5182, CNRS, École Normale Supérieure de Lyon.

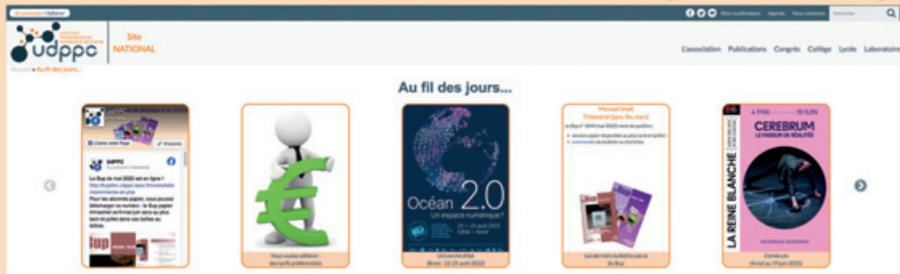
* wei.dong@ens-lyon.fr



L'Union des professeurs de physique et de chimie

Vous présente

son nouveau site : <http://www.udppc.asso.fr>



L'association	Espaces collège et lycée
L'UdPPC ?, Tarifs, Enquêtes,	Actualités, Les journées..., Ressources
Charte graphique, Olympiades,	Espace labo
Partenaires, Positions, Nous soutenons	Actualités, Ressources
Publications	Divers
Le Bup, Nous avons lu,	Agenda, congrès, réseaux sociaux,
L'arpenteur du web, Appel aux auteurs,	Sites académiques
Parus au BO, Ressources	

mais l'UdPPC, c'est aussi...

...la publication numérique mensuelle avec impression papier trimestrielle



...la consultation du Bup en ligne par articles et par numéro avec BupDoc

Du 1^{er} janvier au 31 décembre 2022 :

- ◆ Pour tous : 1907 → 2017
- ◆ Pour les abonnés : 2018 → 2022



...un congrès organisé chaque année par une académie différente



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



Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

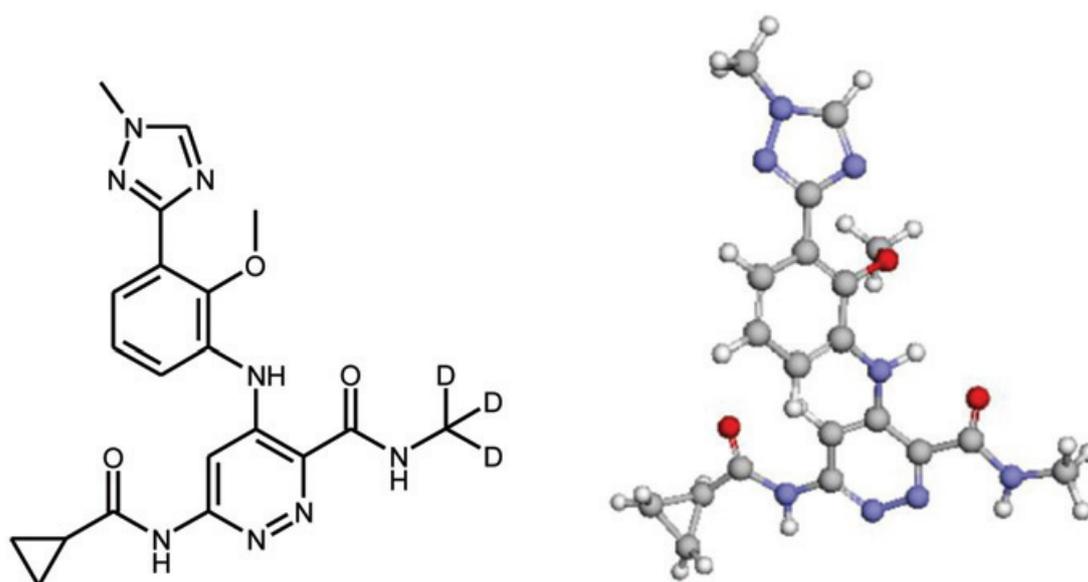
Bilan des approbations FDA en septembre 2022

Au cours de cette période, six nouvelles molécules de synthèse et trois nouvelles molécules d'origine biologique ont été approuvées. Il est à noter qu'aucune nouvelle molécule de synthèse ou d'origine biologique n'a été approuvée pendant le mois d'août 2022, la diminution du nombre de molécules approuvées depuis le début de l'année 2022 est probablement due aux effets des confinements générés par la crise de la Covid.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Deucravacitinib	Bristol Myers Squibb	Psoriasis en plaques
Terlipressin acetate	Mallinckrodt Ireland	Hypotension
Gadopiclenol	Guerbet	Imagerie (IRM)
Omidenepag isopropyl	Santen	Glaucome et hypertension oculaire
Sodium phenylbutyrate ; sodium taurursodiol	Amylyx Pharms	Sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot)
Futibatinib	Taiho Oncology	Cholangiocarcinome

Le **deucravacitinib** est approuvé pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou sévère ; c'est un inhibiteur allostérique spécifique de la tyrosine kinase de type non récepteur TYK2. Le deucravacitinib est la première nouvelle molécule possédant des atomes de deutérium (des molécules approuvées comportant uniquement des atomes d'hydrogène ont ensuite été approuvées sous une forme partiellement deutérée). Il a été démontré que dans la molécule non deutérée, la fonction méthylamide est métabolisée, conduisant à un métabolite actif mais non spécifique, alors que dans le cas de la méthylamide deutérée du deucravacitinib, ce métabolite non spécifique est indétectable.



Structure du deucravacitinib

Nomenclature : 6-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[[2-methoxy-3-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]amino]-N-(²H₃)methyl-3-pyridazinecarboxamide ; CAS : 1609392-27-9.

*La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ (https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB16650).

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Spesolimab-sbzo	Anticorps monoclonal	Boehringer Ingelheim Pharm. Inc.	Psoriasis pustuleux
DaxibotulinumtoxinA-lanm	Association de protéines	Revance Therapeutics Inc.	Indications de la toxine botulique
Eflapegrastim-xnst	Protéine recombinante	Spectrum Pharms	Neutropénie fébrile

La **daxibotulinumtoxinA** pour injection est un nouveau produit contenant une neurotoxine botulique de type A de 150 kDa hautement purifiée et est le premier à être formulé avec un peptide excipient stabilisant exclusif (RTP004). Il a été démontré que le RTP004 chargé positivement améliore la liaison de la neurotoxine aux surfaces neuronales. Ce produit montre une efficacité robuste et prolongée par rapport à celle de la toxine botulique dans les indications thérapeutiques et esthétiques.

⁽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

(octobre 2022)

Retraits d'AMM

Trois herbicides à base de napropamide ont été retirés du marché.

Nouvelles autorisations

Elles sont accordées à huit herbicides, un attractif phéromone, quatre fongicides et un régulateur de croissance. Douze de ces nouveaux produits sont destinés aux grandes cultures. L'attractif phéromone est constitué d'acétate de (E,Z)-7,9-dodécadiène-1-yle associé à l'acétate de (Z)-9-dodécène-1-yle sous forme de produit diffuseur de vapeur pour viticulture.

Les fongicides sont respectivement : l'un à base de flutianil en concentré émulsionnable pour viticulture ; deux sont à base d'oxathiapiprolin, en suspension concentrée pour le traitement de semences, utilisables en grandes cultures et pour l'un en cultures porte-graines et tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires ; un autre, pour grandes cultures, est à base d'acibenzolar-S-méthyle.

Le régulateur de croissance est un concentré émulsionnable de trinéxapac-éthyl pour grandes cultures, cultures porte-graines et tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

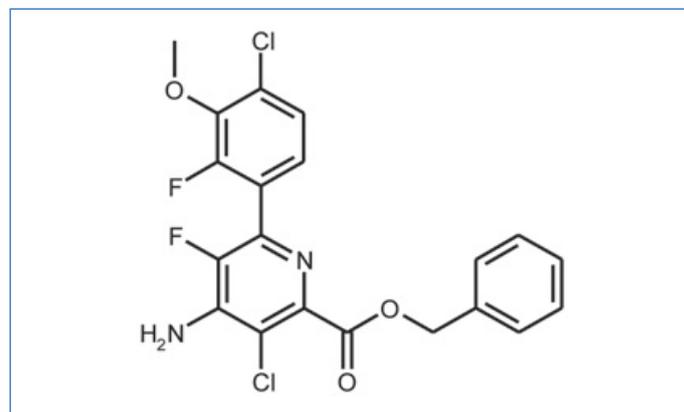
Les huit herbicides, tous pour grandes cultures, sont à base de fluroxypyr-meptyl en concentré émulsionnable, à base d'éthofumésate en suspension concentrée (aussi pour cultures légumières, porte-graines et tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires), à base de métamitron associée au quinmérac en suspension concentrée, à base de clomazone associée à la mésotrione en formulation mixte (suspension concentrée et microencapsulation), à base de florpyrauxyfène-benzyle associé au pénoxsulame en suspension concentrée huileuse, à base de florasulame en suspension concentrée ; deux sont à base d'iodosulfuron-méthyl-sodium associé au mésosulfuron-méthyl et au méfenpyr-diéthyl, sous forme de granulés dispersables.

Modifications d'autorisations majeures

Elles concernent sept fongicides, deux herbicides, un acaricide et un insecticide. Les fongicides sont à base d'azoxystrobine

renouvelé après extension d'usage mineur, d'acide phosphoreux, de fludioxonil, de dodine et de sédaxane. Un herbicide, ayant aussi des propriétés d'engrais, à base de sulfate de fer heptahydrate, renouvelé après modification des conditions d'emploi, est destiné à des usages amateurs. L'autre, à base de mésotrione, est renouvelé après réapprobation de la substance active. L'acaricide est à base de milbémectine. L'insecticide est à base d'étofenprox avec extension d'usage mineur. Les autres produits sont renouvelés avec extension d'usage majeur.

Nous donnons la formule du **florpyrauxyfène-benzyle**. Cet herbicide de post-émergence, d'application foliaire, utilisé en cultures de riz, agit comme une auxine de synthèse sur les plantes indésirables en perturbant leur croissance.



Le florpyrauxyfène-benzyle, ou 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-méthoxyphényl)-5-fluoropyridine-2-carboxylate de benzyle. CAS : 1390661-72-9.

Pour plus d'informations :

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2018.5378>

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).

Les vésicules extracellulaires, nouvelle plateforme thérapeutique biochimique

Résumé EverZom est une société biopharmaceutique spécialisée dans la bioproduction de vésicules extracellulaires ou exosomes, nanoparticules biologiques considérées comme une alternative aux thérapies cellulaires. Spin-off issue du laboratoire Matières et Systèmes Complexes (MSC) de l'Université Paris Cité et du CNRS, elle valorise un procédé pouvant être développé à l'échelle industrielle afin de produire à haut rendement ces vésicules extracellulaires. EverZom a pour ambition de se positionner comme fabricant d'outils biologiques à destination des acteurs industriels développant les thérapies vésiculaires de demain.

Mots-clés Vésicules extracellulaires, exosomes, bioproduction, turbulence, médecine régénérative.



Date de création : 2019

Implantation : Paris

Fondateurs : Jeanne Volatron, Nicolas Rousseau, Max Piffoux, Amanda Brun, Florence Gazeau et Claire Wilhelm

Secteur d'activité : bioproduction

Technologie : production de vésicules extracellulaires grâce à une technologie de turbulence

Ambition : lever le verrou de la bioproduction industrielle de vésicules extracellulaires pour la médecine régénérative

• www.everzom.com

De la connaissance au soin

Les vésicules sont sécrétées par des cellules de manière active et peuvent avoir différentes origines intracellulaires : les exosomes sont sécrétés à l'intérieur d'une vésicule intracellulaire (MVB) puis relargués par les cellules dans le liquide extracellulaire, les microvésicules bourgeonnent directement de la membrane plasmique dans le liquide extracellulaire, tandis que les corps apoptotiques sont issus de la fragmentation de la cellule à la fin d'une mort cellulaire programmée. Une fois mélangés dans le liquide extracellulaire, il est très difficile, pour ne pas dire impossible, de séparer ces sous-types de vésicules, ce qui pousse la communauté scientifique à utiliser le terme général de « vésicules extracellulaires » pour qualifier le mélange de vésicules que l'on purifie.

Les vésicules extracellulaires sont adaptées au transport de molécules entre les cellules, ce qui a poussé de nombreuses équipes à les utiliser comme vecteur pour les médicaments (figure 2). L'équipe Biother du laboratoire MSC a ainsi montré qu'il était possible de charger des nanoparticules, des molécules de chimiothérapie ou autres médicaments dans les vésicules, puis de les délivrer de manière plus ciblée chez l'animal dans de nombreux modèles. Ces résultats ont démontré l'intérêt de l'utilisation des VE chargées en chimiothérapie par rapport à des chimiothérapies encapsulées par des liposomes pour le traitement des cancers disséminés dans la cavité péritonéale [3].

Les vésicules sont aussi des « mini-cellules » qui gardent les propriétés de leurs cellules productrices. Ainsi, il a été montré que les vésicules issues de cellules souches (en particulier les cellules souches mésenchymateuses) étaient capables de garder les propriétés thérapeutiques de ces dernières. Dans des modèles d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde, les VE sont capables d'améliorer la fonction cardiaque de la même manière que les cellules souches mésenchymateuses. Elles favorisent aussi la cicatrisation, par exemple celle des fistules digestives qui sont des communications aberrantes entre le tube digestif et un autre organe ou la peau.

Les effets thérapeutiques des VE en médecine régénérative sont maintenant démontrés chez l'animal dans des centaines d'indications allant du traitement de l'arthrose à l'AVC, en passant par les maladies inflammatoires. Par rapport aux cellules souches, les vésicules sont potentiellement moins à risque de toxicité (comme une différenciation anarchique

Découvertes en 1946 par Erwan Chargaff [1], les vésicules extracellulaires (VE) sont des assemblages macromoléculaires nanométriques sécrétés par les cellules avec une taille comprise entre 50 et 1 000 nanomètres. Beaucoup mieux comprises depuis ces vingt dernières années, leurs propriétés ne cessent de nous étonner. Ces vésicules sont constituées d'une bicouche lipidique ressemblant à de la membrane plasmique de la cellule productrice et contenant une portion du cytosol (liquide intracellulaire) et ses multiples composants (protéines, ARN, métabolites organites...) (figure 1). Il faut donc imaginer des objets une centaine de fois plus petits que des cellules, souvent invisibles au microscope optique, et longtemps considérés comme des déchets cellulaires. Leur surface est recouverte de protéines aux multiples fonctions, qui se retrouvent dans tous les fluides biologiques de l'organisme en fortes concentrations (environ 10^{11} à 10^{12} particules/L) pour transporter de l'information d'une cellule à une autre [2].

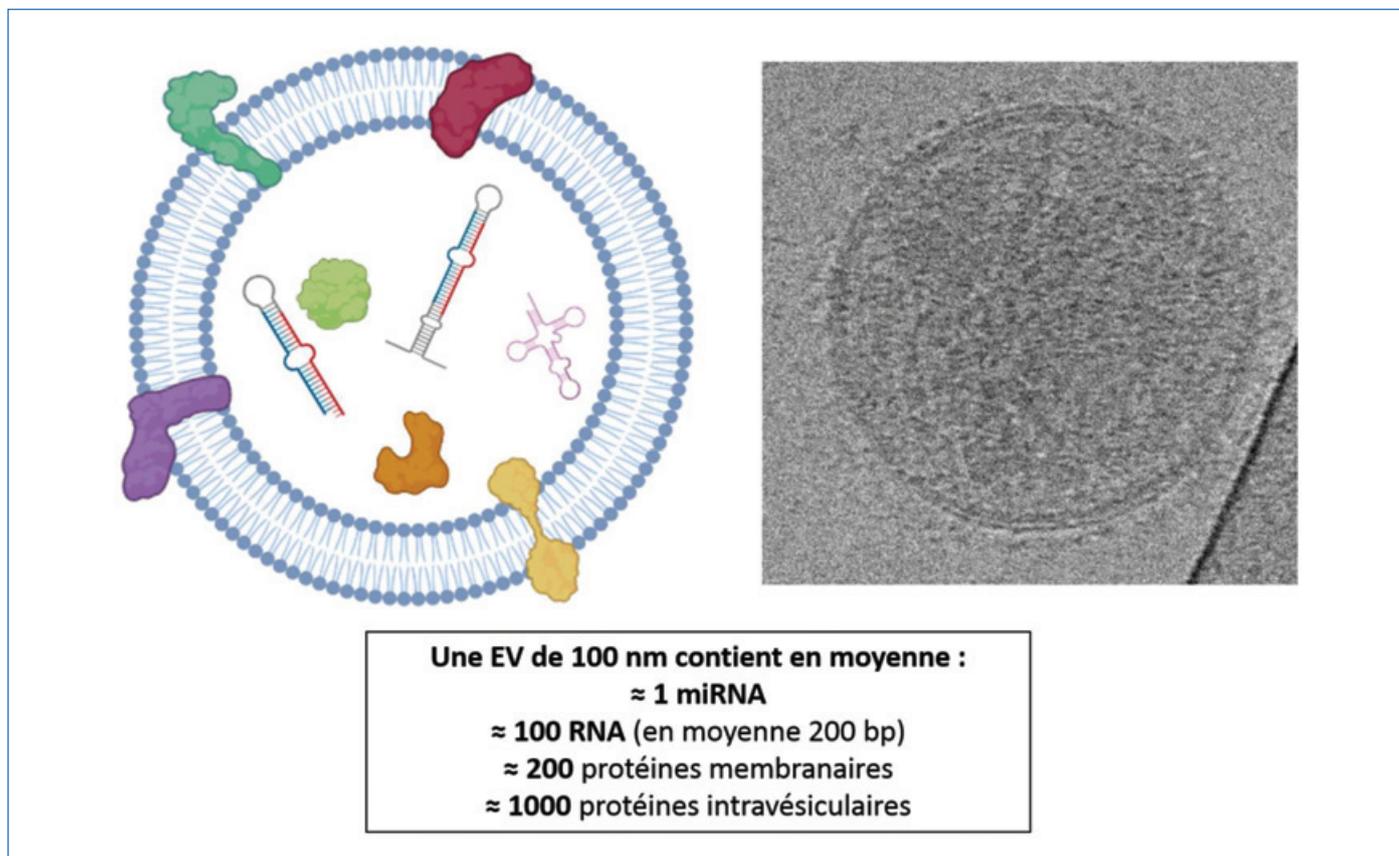


Figure 1 - Structure et contenu des vésicules extracellulaires : schéma représentatif d'une VE et photographie en cryomicroscopie électronique montrant la bicouche lipidique, les protéines membranaires et laissant deviner le contenu intravésiculaire.

ou des embolies pulmonaires), plus simples d'utilisation d'un point de vue logistique (elles peuvent être congelées-décongelées rapidement et simplement), mais laissent surtout envisager la possibilité d'une utilisation dite allogénique, c'est-à-dire avec un seul donneur pour de multiples patients. La production de ce type de traitement engendrerait une baisse des coûts et la potentielle démocratisation de ce type de thérapie.

Les vésicules extracellulaires se positionnent comme une des prochaines évolutions thérapeutiques dans le domaine de la médecine régénérative pour remplacer les cellules souches avec des préparations de vésicules non modifiées. Elles sont déjà en développement clinique dans des indications comme l'infarctus, les névralgies ou la cicatrisation d'ulcères [4]. Mais leur ingénierie en fait aussi des vecteurs de molécules d'intérêt, associés ou non à leurs propriétés endogènes, pour le traitement des cancers principalement, mais aussi dans d'autres pathologies comme l'AVC.

Le secteur industriel des vésicules extracellulaires est encore limité quoiqu'en pleine expansion, avec plus de 500 millions de dollars déjà investis sur une centaine d'entreprises mondiales du domaine. En effet, le premier essai clinique utilisant des VE date de 2005 pour la vaccination, en France, de patients atteints de mélanome métastatique [5]. En 2021, seuls quatre essais avaient été complétés à l'échelle mondiale, dix-sept autres étant en cours [4].

Les principales difficultés au développement rapide des thérapies vésiculaires sont communes à beaucoup de nouvelles familles thérapeutiques : une mauvaise compréhension de leur mécanisme d'action et un procédé de production peu transférable en clinique. En effet, l'hétérogénéité des VE rend compliqué le décryptage de leur mécanisme d'action à

l'échelle biomoléculaire. Leur procédé de production se limite aujourd'hui en majorité à de la production à petite échelle et non conforme aux réglementations de la recherche clinique. Enfin, leur regroupement *a priori* avec la famille des médicaments biologiques, comme les protéines recombinantes, masque une différence importante : les vésicules sont un ensemble d'unités hétérogènes contenant un grand nombre de biomolécules très variées, ce qui complexifie leur caractérisation fine (au même titre qu'une formulation contenant un seul type de protéine par exemple) avec les outils disponibles. Il existe un manque de technologies matures capables de caractériser le contenu d'une vésicule unique, de distinguer les grandes sous-populations de vésicules, ou de déterminer précisément la dose contenue dans une préparation.

Tour d'horizon de quelques grandes entreprises de l'ingénierie des vésicules

Ce tour permet d'approcher la complexité des développements actuels, notamment en vectorisation. L'entreprise la plus avancée est Codiak Biosciences, fondée en 2015. Celle-ci développe un large éventail de médicaments vésiculaires, avec des indications en oncologie, neurologie et pour le développement de vaccins.

Dans le domaine de la thérapie génique, Anjarium Bioscience développe la technologie des hybridosomes (brevet US20160354313A1). Les hybridosomes sont des vecteurs constitués par rassemblement de deux entités : une vésicule extracellulaire qui apporte ses propriétés de biocompatibilité et de ciblage thérapeutique, et une nanoparticule lipidique synthétique. Cette dernière peut être plus facilement chargée en principe actif que les VE et a des propriétés fusogéniques,

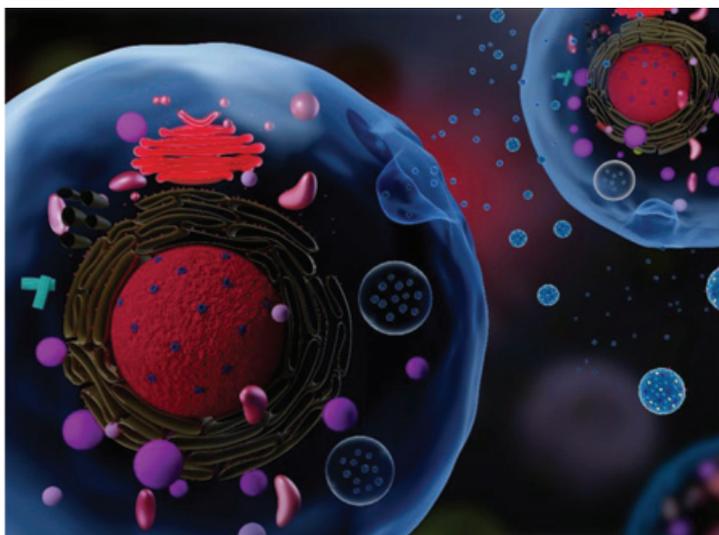


Figure 2 - Les vésicules extracellulaires, médiateurs de la communication intercellulaire.

c'est-à-dire capables de promouvoir la fusion avec liposome/VE au cours du procédé de production. Encore au stade de développement préclinique, aucune indication thérapeutique précise n'a encore été dévoilée.

Enfin, un troisième grand acteur est la société Evox Therapeutics, spin-off de l'Université d'Oxford et de l'Institut Karolinska, qui développe des médicaments essentiellement pour des maladies orphelines sans traitement, comme l'acidurie argininosuccinique, ou la maladie de Niemann-Pick type C, en partenariat avec une big pharma établie (Takeda) mais n'est pour l'instant qu'au stade préclinique. Sa plateforme technologique nommée DeliverEX™ s'appuie sur une multitude de brevets protégeant des techniques d'ingénierie des acides nucléiques et des protéines, notamment des biomolécules de fusion entre des protéines ancrées à la membrane des VE, différentes de celles de Codiak, et des molécules soit thérapeutiques, comme des récepteurs-leurre (brevet EP2983721A2) ou des acides nucléiques codants ou régulateurs (brevet EP18806990NWB1), soit permettant la vectorisation et la pénétration des VE dans les cellules-cibles, comme par exemple des peptides de pénétration cellulaire de nouvelle génération (brevet WO2021/099621 A1).

Un grand nombre d'entreprises s'intéressent également à l'utilisation de VE natives, notamment celles dérivées de cellules souches, pour remplacer les thérapies cellulaires régénératives. On remarque cependant que les trois entreprises précédentes développent chacune avec un procédé distinct des VE modifiées, contenant des molécules exogènes indispensables à leur activité thérapeutique. La plupart des grands acteurs du domaine mettent en avant la nécessité de capacité de production interne, répondant aux normes de la recherche clinique GMP/BPF. Le défi commun à la diffusion clinique des VE reste celui d'une production à une échelle industrielle, avec des quantités permettant de fournir des essais cliniques puis un nombre conséquent de patients de manière reproductible. Quelques sociétés de production (CMO) cherchent également à offrir leurs services dans ce domaine. Parmi ces dernières, la société EVerZom se démarque par son processus de production innovant.

La méthode de production la plus répandue consiste à cultiver une monocouche de cellules et de prélever le milieu de culture afin d'isoler les vésicules extracellulaires libérées par les cellules ($\approx 4\ 000$ EV par hASC en 72 h). Entre 3 millions

et 240 millions de cellules-souches mésenchymateuses doivent être administrées chez le gros animal pour avoir un effet thérapeutique efficace. Les conditions actuelles de culture font que cette méthode est difficilement envisageable pour une industrialisation de la production des VE. Pour débloquer ce verrou technique, il faut par exemple optimiser le nombre total de vésicules produites en augmentant le nombre de cellules productrices.

Plusieurs stratégies permettant d'augmenter le nombre de VE sécrétées par cellules ont été proposées. Le procédé adopté par EVerZom repose sur la culture cellulaire sur des microporteurs offrant un ratio surface/volume avantageux conjugué à une stimulation mécanique qui induit un relargage massif de VE [6].

Il faut alors s'assurer que les VE sont compatibles avec une utilisation chez l'homme, puisque la production à grande échelle de VE peut modifier la pureté, la stabilité ou l'effet thérapeutique [7]

L'ambition d'EVerZom

En collaboration avec le laboratoire Matière et Systèmes Complexes de l'Université de Paris (UMR 7057), EVerZom a développé une technologie unique pour surmonter ces obstacles. Ce procédé adaptable à grande échelle stimule la libération de VE en exerçant une stimulation hydromécanique contrôlée sur les cellules lors de leur culture tridimensionnelle dans un écoulement turbulent. Le rendement est de l'ordre de dix fois plus de vésicules en dix fois moins de temps, ce qui constitue le point fort d'EVerZom [8].

Dans un premier temps, les cellules adhérentes, comme des cellules souches mésenchymateuses humaines (CSMh), sont cultivées sur des microporteurs. Ces billes de polymère de 200 μm bénéficient d'un rapport surface/volume élevé ; quelques grammes de ces billes peuvent correspondre à la surface de dizaines de flasques de culture cellulaire. Cette approche permet également de réduire les coûts globaux associés tels que le volume de milieu utilisé, les consommables – particulièrement ceux en plastiques difficiles à recycler – et le temps de manipulation. Les cellules ancrées sur les microporteurs sont contenues dans des « spinner flasks » ou des bioréacteurs qui peuvent être considérés basiquement comme des bouteilles de milieux de culture agitées par une hélice centrale.

Pendant la phase d'ensemencement des cellules, le volume de travail est réduit de manière à augmenter la probabilité de rencontre des cellules avec leur support 3D. De plus, une agitation faible et intermittente est appliquée, permettant aux cellules d'avoir un temps suffisant pour s'ancrer et que tous les microporteurs soient colonisés de manière homogène. Par la suite, pendant la phase de prolifération cellulaire, une agitation faible continue homogénéise le milieu et maintient les microporteurs en suspension, le milieu de culture fournissant les nutriments essentiels aux cellules étant changé régulièrement en fonction de l'activité métabolique de ces dernières. Lorsque la confluence (nombre de cellules rapporté à une surface donnée) souhaitée est atteinte sur les microporteurs (moins d'une semaine), une libération massive de VE (quelques heures) est déclenchée avec une stimulation hydromécanique précise dans un milieu sans sérum. Pour ce faire, les micro-tourbillons adéquats qui stimulent les cellules par l'équation de Kolmogorov sont calculés en tenant compte de paramètres tels que la géométrie du système,

la viscosité cinématique et la vitesse de rotation des pales. La puissance dissipée volumique augmente ainsi, la longueur de Kolmogorov diminue et la contrainte appliquée sur les cellules augmente. La gamme de stimulation mécanique susceptible d'induire la production de VE sans porter atteinte à la survie cellulaire a été explorée, ce qui a permis de sélectionner une longueur de Kolmogorov pour obtenir une contrainte mécanique optimale avec un bon compromis efficacité de production/viabilité cellulaire. Tout au long du protocole de « vésiculation », en plus de la viabilité cellulaire, la quantité et la taille des VE libérées sont suivies. Les vésicules générées par la turbulence conservent les propriétés de leurs cellules parentales et sont collectées en fin de processus, puis soumises à une purification et enfin analysées.

Amener ces découvertes jusqu'au traitement des patients

L'équipe BioTher du laboratoire Matière et Systèmes Complexes (Université de Paris, CNRS) travaille sur les VE depuis plus de dix ans. Elle a été pionnière dans le développement de méthodes d'encapsulation d'agents thérapeutiques dans des VE afin de concevoir des agents biocompatibles combinant des fonctionnalités de thérapie et de diagnostic uniques. Au cours de ces travaux, l'équipe a réalisé qu'il y avait un besoin industriel d'une production standardisée et à grande échelle de VE. C'est ainsi qu'elle a initié des recherches sur le développement de nouvelles méthodes de production. Une première preuve de concept de système de production a été réalisée sur des puces microfluidiques composées de canaux.

La technologie de turbulence développée par la suite possède l'avantage de s'implémenter directement dans des bioréacteurs, ce qui facilite l'augmentation en échelle. Les premiers tests dans des systèmes de spinner flask d'un volume de 100 mL ont permis d'identifier la longueur de Kolmogorov comme paramètre clé gouvernant la vésiculation. La production a ensuite été validée dans des systèmes de volume de 1L et exemplifiée sur plusieurs types cellulaires. À la suite de ces premiers travaux, un premier brevet a été déposé en juin 2017 par l'Université de Paris, le CNRS et le Genethon.

Trois mois avant le dépôt de ce premier brevet, l'idée d'aventure entrepreneuriale émergeait, suite à la participation de Jeanne Volatron au séminaire « Valorisation de la recherche par la création d'entreprise », organisée par le C'Nano. Quelques semaines après le séminaire, les contours d'une équipe co-fondatrice se dessinaient, les chercheurs ayant inventé et développé la technologie – Amanda Brun, Max Piffoux, Florence Gazeau, Claire Wilhelm et Jeanne Volatron – voulant prendre en charge l'aspect opérationnel de la création d'entreprise. Une phase d'apprentissage et de découverte du milieu entrepreneurial commença alors, avec en particulier la formation Centrale Entrepreneur suivie par Jeanne Volatron à partir de septembre 2017. C'est sur ces bancs qu'elle rencontra son futur associé, Nicolas Rousseau, centralien avec une expertise en biotechnologie. C'est à travers différentes mises en situation telles que faire un « business plan » ou réaliser une étude de marché lors de la formation Centrale Entrepreneur, que nous nous sommes rendus compte que les profils PhD et ingénieur étaient extrêmement complémentaires. Nicolas Rousseau rejoignit l'équipe opérationnelle en septembre 2018. Étant tous les deux primo-entrepreneurs, nous avons décidé de suivre

plusieurs séminaires et formations au milieu entrepreneurial, dont DeepTech Founders et HEC Challenge Plus, qui abordent les différentes dimensions de la création d'entreprise (juridique, propriété intellectuelle, recrutement, financement, modèle d'affaire).

En parallèle, nous nous sommes efforcés à construire un environnement favorable à la création d'EVERZOM en termes d'accompagnement, de propriété intellectuelle et de financement. À partir de 2019, nous sommes installés dans l'incubateur Paris Biotech Santé et accompagnés également par l'accélérateur Wilco, qui nous a accordé un prêt d'honneur. En juillet 2019, nous sommes lauréats du concours national Ilab, et la même année, nous entamons des discussions avec Erganeo (anciennement SATT IDF Innov), mandataire des brevets protégeant la technologie de turbulence, pour une licence exclusive d'exploitation de la famille de brevets, qui est signée en décembre 2019.

L'aventure partenariale

En septembre 2019, EVERZOM est créée et embauche son premier employé, Julien Branchu, en octobre 2019. Aujourd'hui, l'équipe compte quatorze personnes, dont cinq jeunes docteurs, une doctorante, quatre ingénieurs, une assistante ingénieure, deux stagiaires et une aide administrative à temps partiel.

Le modèle d'affaires s'exerce par du service (production à la demande de lots de VE, caractérisation), ainsi que la mise en place de programmes de co-développement de candidats médicaments avec d'autres partenaires pharmaceutiques et de programmes propriétaires internes. La société commercialise d'ores et déjà ses services de bioproduction pour différentes biotechs européennes, notamment pour les traitements vésiculaires de fistules digestives des patients atteints de maladies auto-immunes comme la maladie de Crohn ou chez les patients ayant subi des chirurgies bariatriques.

Formation à la propriété intellectuelle, à l'entrepreneuriat, financement et accompagnement personnalisé font encore partie à ce jour de nos besoins.

[1] E. Chargaff, R. West, The biological significance of the thromboplastic protein of blood, *J. Biol. Chem.*, **1946**, 166, p. 189-197.

[2] N. Arraud *et al.*, Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration, *Thromb. Haemost.*, **2014**, 12, p. 614-627.

[3] A. Pinto *et al.*, Immune reprogramming precision photodynamic therapy of peritoneal metastasis by scalable stem-cell-derived extracellular vesicles, *ACS Nano*, **2021**, 15, p. 3251-63.

[4] S. Aka *et al.*, Development of extracellular vesicle-based medicinal products: a position paper of the group "Extracellular Vesicle translation to clinical perspectives - EVOLVE France", *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2021**, 179, 114001.

[5] B. Escudier *et al.*, Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous dendritic cell (DC) derived-exosomes: results of the first phase I clinical trial. *J. Transl. Med.*, **2005**, 3(1), 10.

[6] M. Piffoux *et al.*, Extracellular vesicle production loaded with nanoparticles and drugs in a trade-off between loading, yield and purity: towards a personalized drug delivery system, *Adv. Biosyst.*, **2017**, 1(5), e1700044; M. Piffoux *et al.*, Extracellular vesicles for personalized medicine: the input of physically triggered production, loading and theranostic properties, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2019**, 1, p. 247-258.

[7] I.L. Colao, R. Corteling, D. Bracewell, I. Wall, Manufacturing exosomes: a promising therapeutic platform, *Trends Mol. Med.*, **2018**, 24, p. 242-256.

[8] A. Grangier *et al.*, Technological advances towards extracellular vesicles mass production, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2021**, 176, 113843.

Jeanne VOLATRON*, co-fondatrice et CEO, **Max PIFFOUX**, co-fondateur et CTO, **Julien BRANCHU**, responsable R&D, et **Thibaut FOURNIOLS**, chef de projet, EVERZOM.

* jeanne.volatron@everzom.com

De la coquille au jaune : une étude infrarouge d'un œuf

Résumé Grâce à ses propriétés nutritives exceptionnelles, l'œuf de poule est un acteur majeur de notre alimentation quotidienne, présent dans nos plats, nos desserts et nos pâtisseries. Au travers d'activités expérimentales pouvant être menées à différents niveaux, du lycée au premier cycle universitaire, cet article propose une étude par spectroscopie infrarouge (IR) de la composition des principaux compartiments d'un œuf, en réalisant notamment des rapports d'absorbance de bandes IR pour estimer le caractère plus ou moins lipidique des jaune et blanc d'œuf.

Mots-clés Spectroscopie IR, modes de vibration, œuf, composition chimique, protéines, lipides.

Abstract From the shell to the yolk: an infrared investigation into an egg

Chicken egg, as a very nutritive food, is a major component of our courses. Through experimental activities that can be led at different levels, from high school to undergraduate degree, this paper presents an infrared (IR) study of the compartments of an egg. IR band ratios are carried out to estimate the lipid/protein content of albumen and yolk.

Keywords IR spectroscopy, vibration mode, egg, chemical composition, proteins, lipids.

Spectres IR des différents compartiments d'un œuf

Le principe de la spectroscopie infrarouge (IR) est présentée en annexe*.

Matériels et méthodes

• Préparation de l'œuf

Un œuf frais est cassé, le blanc (albumen) et le jaune sont séparés et placés chacun dans un bécher. La membrane coquillère est détachée de la coquille (figure 1). Cette dernière est placée dans un mortier et réduite en poudre à l'aide d'un pilon. Pour les mesures sur échantillons secs, du blanc et du jaune d'œuf liquides sont placés à l'étuve (50 °C) pendant 24 h. Les spectres des solides obtenus sont réalisés le lendemain.

• Paramètres d'acquisition des spectres IR

Les spectres présentés sont acquis par réflexion totale atténuée (ou « attenuated total reflectance », ATR) (figure 2). Cette technique permet l'acquisition rapide du spectre de solides ou de liquides, directement déposés sur un cristal ATR (généralement une fenêtre en diamant). Pour les liquides étudiés – blanc d'œuf (ie albumen), jaune d'œuf, eau –, une goutte est déposée sur la fenêtre. Pour les solides (coquille réduite en poudre et membrane coquillère), le matériau est déposé puis écrasé par une enclume, assurant un

contact appuyé avec la fenêtre. Un spectre de référence (« background ») est réalisé sur le cristal ATR sec et propre, nettoyé à l'éthanol entre chaque nouvelle mesure. Les spectres présentés sont le résultat de quatre scans (balayages) d'accumulation entre 400 et 4 000 cm^{-1} ; leur résolution spectrale est de 4 cm^{-1} . Le cristal diamant étant à fort indice de réfraction (environ 2,4), le guidage de l'onde par réflexion totale permet de sonder l'échantillon déposé sur quelques micromètres d'épaisseur (profondeur de pénétration de l'onde évanescente) [1].

La coquille : une protection en carbonate de calcium

Le spectre IR de coquille d'œuf comporte les signaux caractéristiques du carbonate de calcium $\text{CaCO}_3(\text{s})$ (figure 3). L'ion carbonate CO_3^{2-} , de géométrie trigonale plane (symétrie D_{3h} en théorie des groupes), présente six modes de vibration : élongation antisymétrique (ν_3 , doublement dégénérée), déformation hors plan (ν_2), déformation dans le plan (ν_4 , doublement dégénérée).

À noter que le mode de vibration d'élongation symétrique (ν_1) n'est pas actif en IR car il n'entraîne pas de variation du moment dipolaire global de la molécule [2] (voir l'annexe* pour davantage de détails).

Les valeurs des nombres d'onde relevés pour les bandes ν_2 , ν_3 et ν_4 sont caractéristiques de la structure cristalline rhomboédrique « calcite » du carbonate de calcium [3]. Cette variété

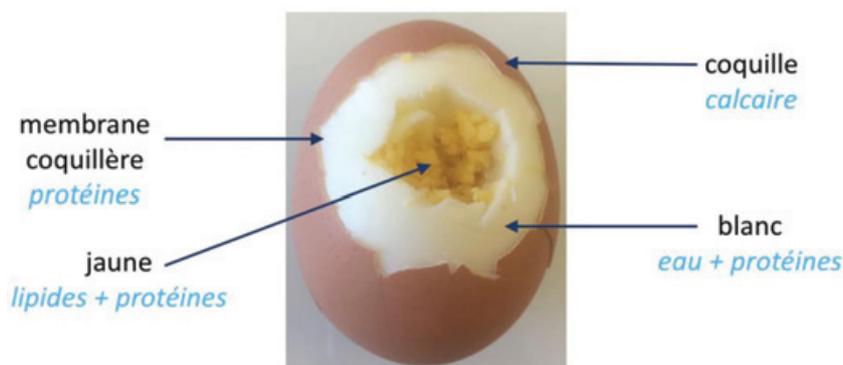


Figure 1 - Les différentes parties d'un œuf et leurs composants majoritaires.

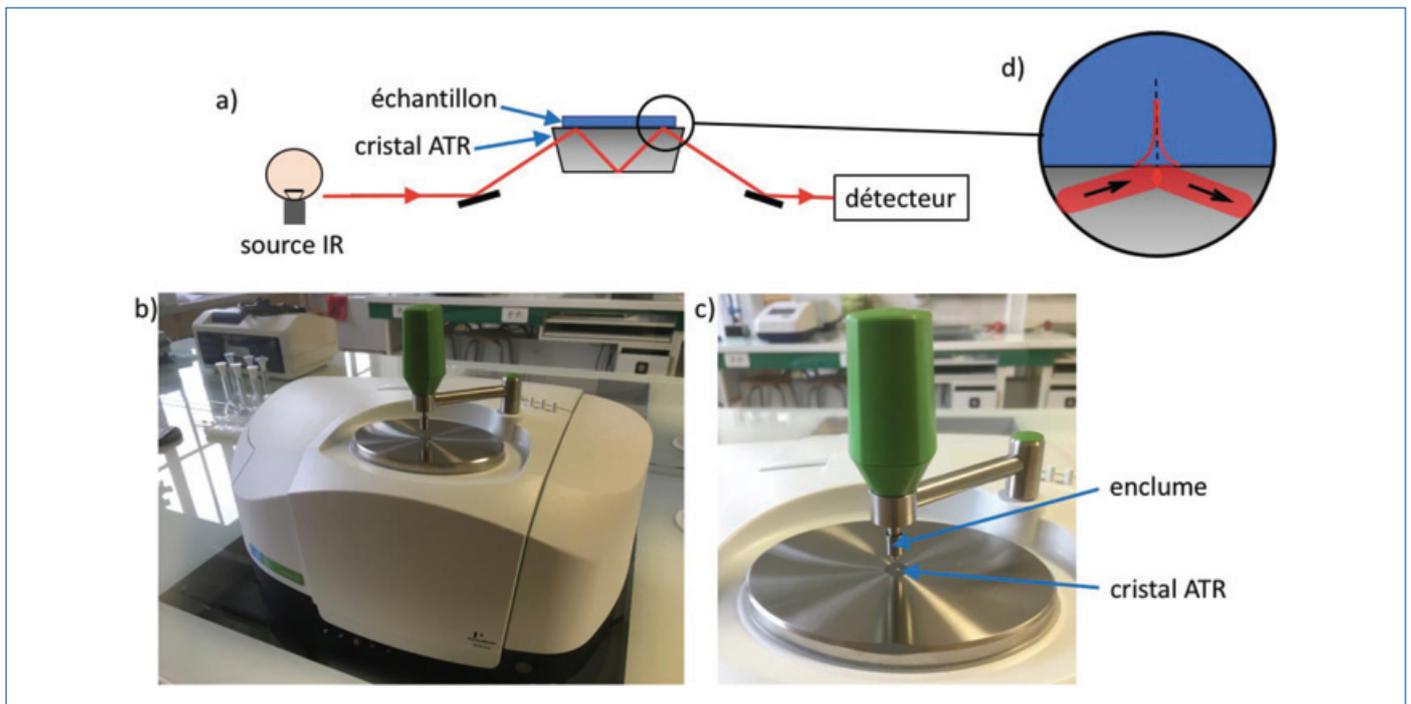


Figure 2 - a) Schéma du montage par ATR ; b) spectrophotomètre avec le module ATR (modèle « Spectrum 2 » de Perkin Elmer) ; c) détail sur le cristal ATR et l'enclume ; d) détail du champ électromagnétique au point de réflexion : une onde stationnaire existe à l'intérieur du cristal tandis qu'une onde évanescente se propage à l'extérieur, diminuant exponentiellement.

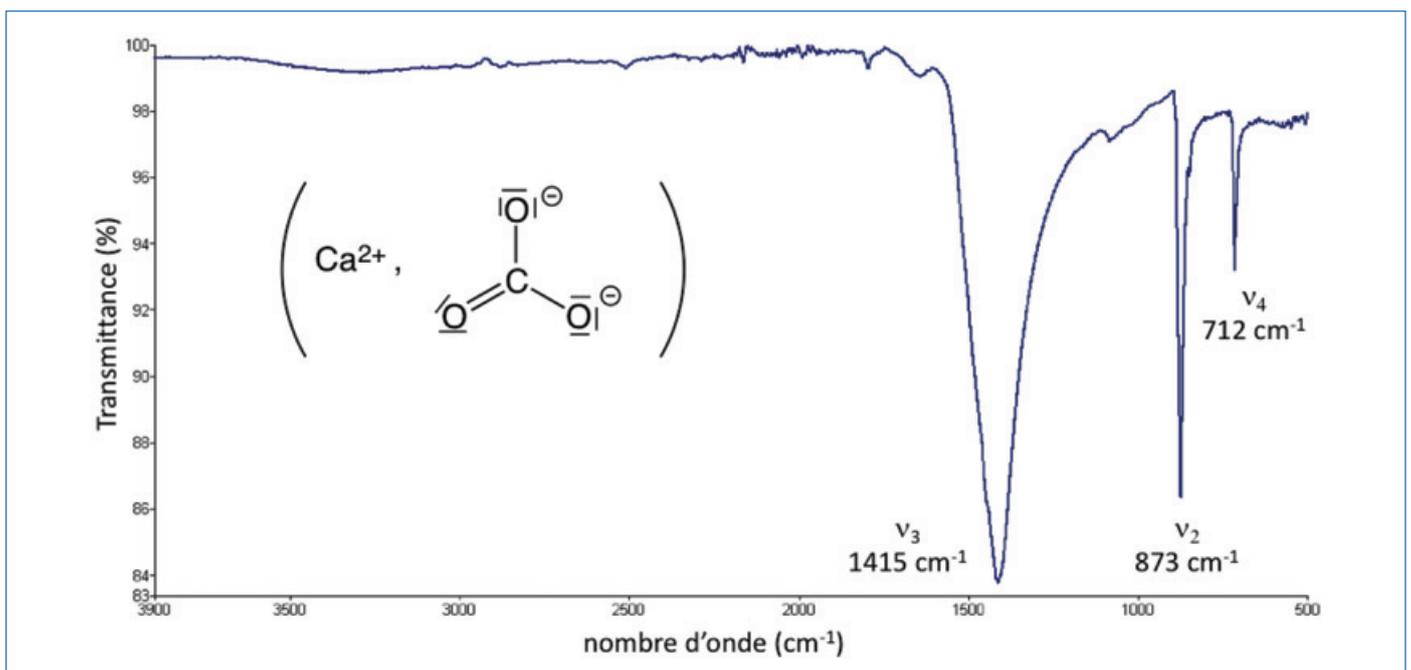


Figure 3 - Spectre IR de coquille d'œuf broyée et structure du carbonate de calcium CaCO_3 .

allotropique du carbonate de calcium est effectivement celle décrite usuellement comme le composant majoritaire des coquilles d'œufs [4]. Elle assure à l'œuf une résistance remarquable – il ne casse pas sous une masse de 3 kg malgré ses 0,3 mm d'épaisseur – tout en étant suffisamment fragile pour permettre l'éclosion du poussin.

La membrane coquillère : une séparation en fibres protéiques

Le blanc de l'œuf (*ie* l'albumen) est séparé de la coquille par la membrane coquillère, constituée de fibres protéiques entrelacées (dont le collagène) qui limitent la diffusion du blanc. La partie externe de cette membrane présente les sites de

nucléation des premiers cristaux de calcite et joue donc un rôle-clé dans la minéralisation de la coquille [4].

La structure protéique de la membrane est retrouvée dans son spectre IR (*figure 4*), où les signatures spécifiques des protéines ont été relevées (*tableau I*). Les signaux relatifs aux motifs CH_2 et CH_3 rencontrés sur les squelettes carbonés sont également observés vers $2\,900\text{ cm}^{-1}$.

L'albumen (ou blanc d'œuf) : de l'eau et des protéines

L'eau représente environ 90 % de la composition de l'albumen pour environ 10 % de protéines [6], les représentants protéiques principaux étant l'ovalbumine, l'ovotransferrine et l'ovomucine [7].

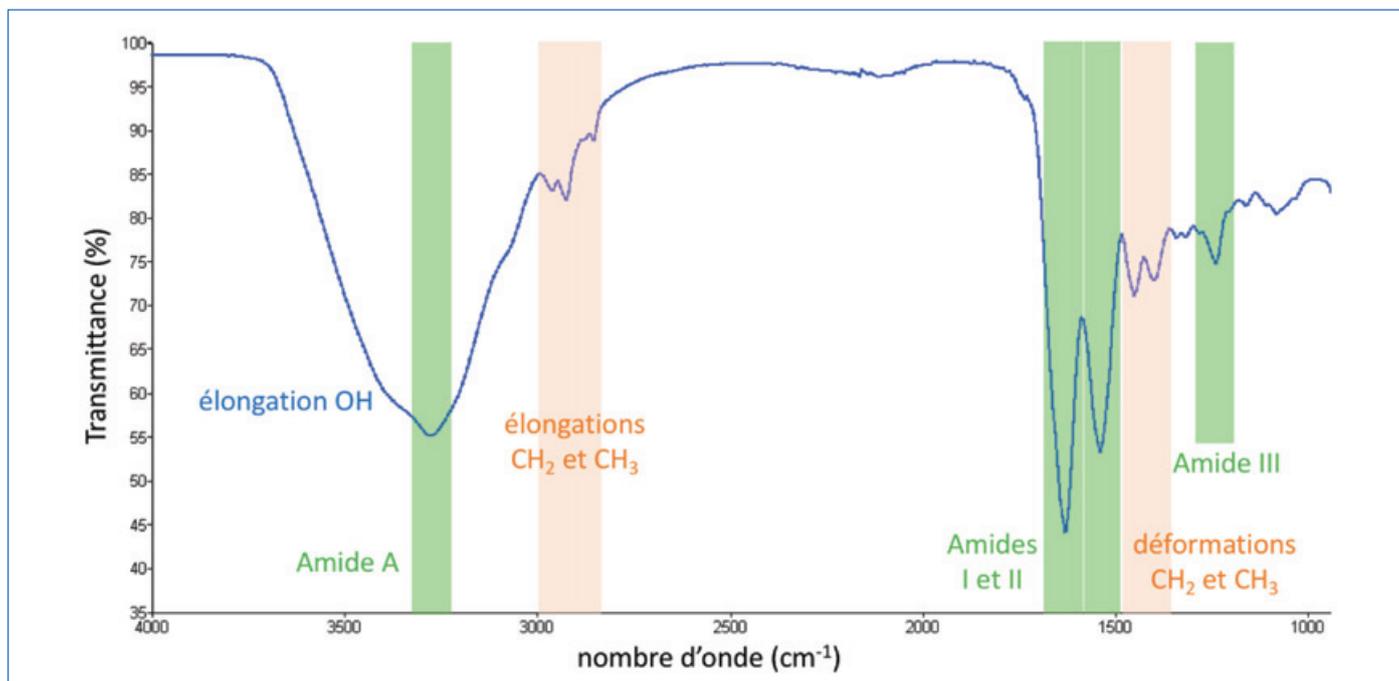


Figure 4 - Spectre IR de la membrane coquillère.

Nom de la bande	Nombres d'onde relevés (cm ⁻¹)	Origine principale du mode de vibration (d'après [5])
Amide I	1 632	Élongation C=O
Amide II	1 539	Combinaison en opposition de phase entre élongation C-N et déformation C-N-H
Amide III	1 240	Combinaison en phase entre élongation C-N et déformation C-N-H
Amide A	3 280	Élongation N-H

Tableau I - Bandes IR caractéristiques des protéines, associées notamment au collagène de la membrane coquillère.

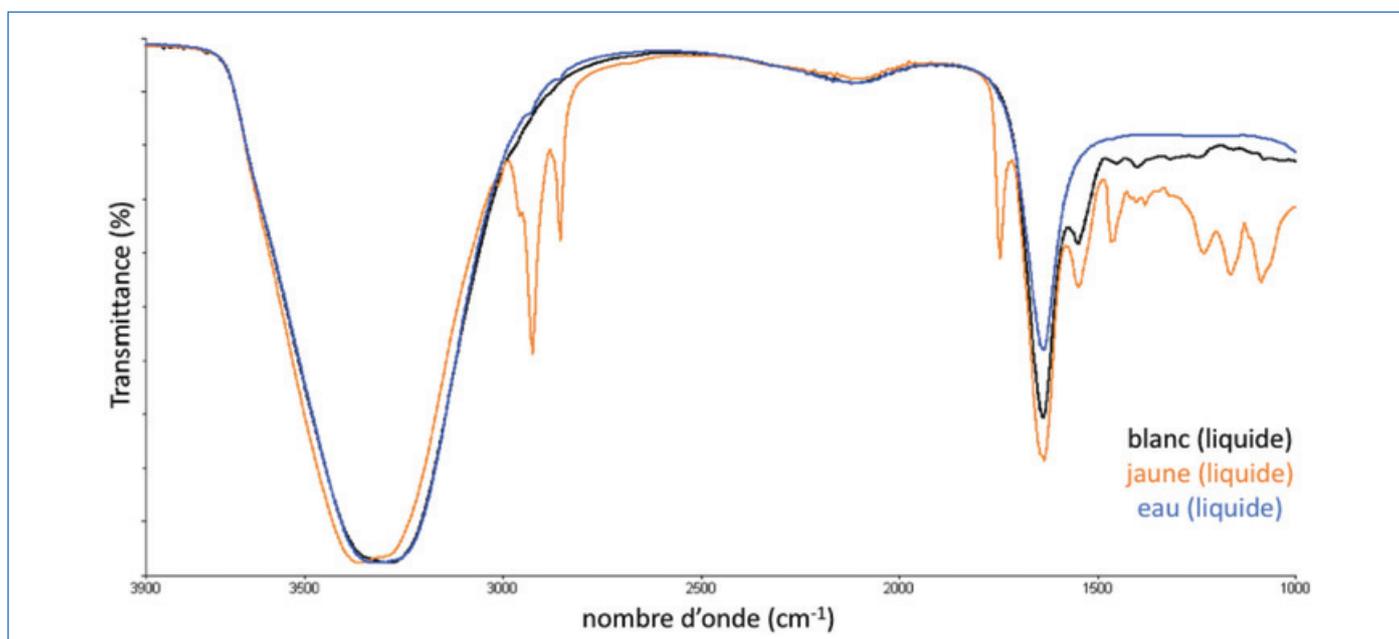


Figure 5 - Superposition des spectres IR de l'eau, de l'albumen (blanc) et du jaune d'œuf.

La superposition des spectres IR de l'eau liquide et du blanc d'œuf liquide montre effectivement cette prédominance de l'eau, qui présente deux principales bandes IR (figure 5). L'absorption due à la déformation H-O-H à 1 640 cm⁻¹

recouvre la bande amide I des protéines mais la bande amide II (vers 1 540 cm⁻¹) reste observable (figures 5 et 6). Les vibrations d'élongation symétrique et antisymétrique de l'eau entraînent une absorption intense vers 3 300 cm⁻¹ qui masque

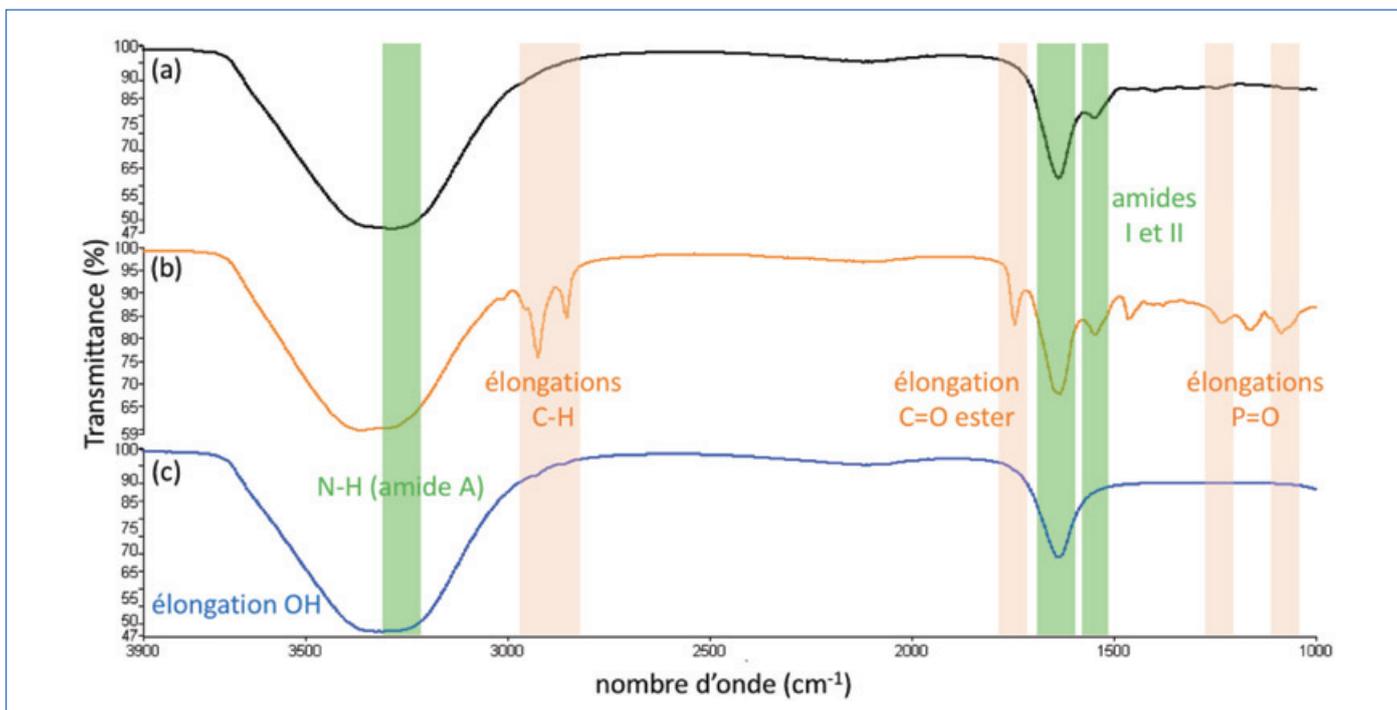


Figure 6 - Comparaison des spectres IR de l'albumen (a), du jaune d'œuf (b) et de l'eau (c) avec mention des bandes IR d'intérêt. Spectres séparés pour faciliter la comparaison.

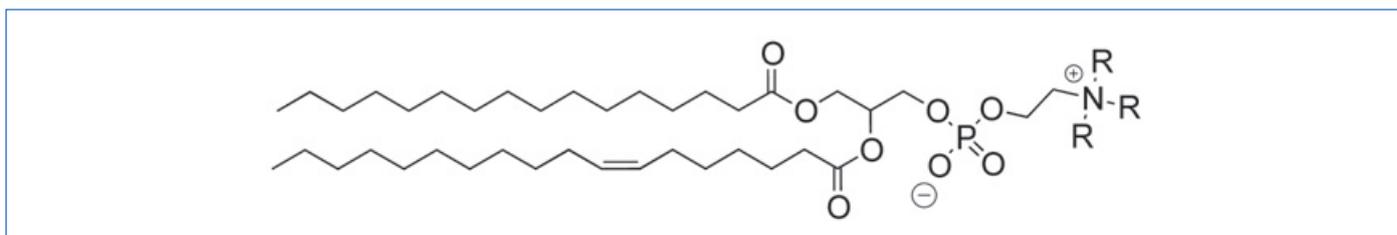


Figure 7 - Structures de la phosphatidylcholine (R = CH₃) et de la phosphatidyléthanolamine (R = H).

en partie la bande amide A (élongation N-H) et les O-H endogènes. Une troisième bande de l'eau vers 2 125 cm⁻¹ reste faible et associée à une combinaison entre le mode déformation et les « librations » des molécules d'eau (ie les rotations restreintes en raison des liaisons hydrogène) [8].

Le jaune d'œuf : le compartiment le plus riche en lipides

Zone associée à la future croissance du fœtus si l'œuf est fécondé, le jaune de l'œuf est constitué à environ 50 % d'eau, 32 % de lipides et 16 % de protéines [6]. Les spectres IR (figure 6) illustrent de façon assez remarquable la présence de lipides dans le jaune d'œuf, avec des bandes C-H intenses vers 2 900 cm⁻¹ (en pied de la bande O-H de l'eau) et une bande vers 1 745 cm⁻¹ associée à la vibration d'élongation C=O des motifs esters des phospholipides. La phosphatidylcholine et la phosphatidyléthanolamine (figure 7) sont effectivement décrites comme les lipides majoritaires de la lécithine, mélanges complexes de lipides du jaune d'œuf [9]. On relève ainsi également deux bandes associées aux motifs PO₂, vers 1 080 cm⁻¹ et 1 235 cm⁻¹ [10].

Spectres d'échantillons secs : une baisse drastique des signaux de l'eau

• Préparation

Suite à l'acquisition des spectres des liquides, les jaune et blanc d'œuf sont placés à l'étuve et maintenus à 50 °C pendant 24 h afin de les sécher. Après une référence acquise sur le

cristal ATR propre, les échantillons solides obtenus sont placés sur la fenêtre diamant pour collecter leurs spectres, dans les mêmes conditions d'acquisition que précédemment, en pressant l'échantillon avec l'enclume.

• Résultats

Le placement à l'étuve entraîne une évaporation importante de l'eau contenue dans les échantillons liquides et donc une diminution importante des signaux IR dus à l'eau (figure 8). Les signaux des jaune et blanc d'œuf ne se trouvent plus en partie superposés à ceux de l'eau, ce qui facilite leur caractérisation. On notera entre autres que la bande N-H (amide A) est nettement visible de même que les élongations C-H, ces deux zones ne subissant plus la bande intense et large de la vibration O-H de l'eau. La bande amide I (1 650 cm⁻¹) se trouve également clairement révélée, sans contribution de la bande de déformation H-O-H de l'eau.

La comparaison directe des spectres des jaune et blanc séchés (figure 9) confirme que ces deux compartiments sont constitués de protéines (bandes amide A, I, II et III repérées) et que le jaune est de plus très riche en lipides (bandes C-H et C=O ester intenses). On repère également de façon claire la bande de vibration d'élongation C-H des groupes oléfiniques H-C=C (3 010 cm⁻¹), retrouvée notamment sur une des deux chaînes carbonées des phospholipides (figure 7). Les bandes associées aux motifs PO₂ y sont également très intenses (1 080 et 1 235 cm⁻¹), tout comme la bande C-O des esters (1 170 cm⁻¹).

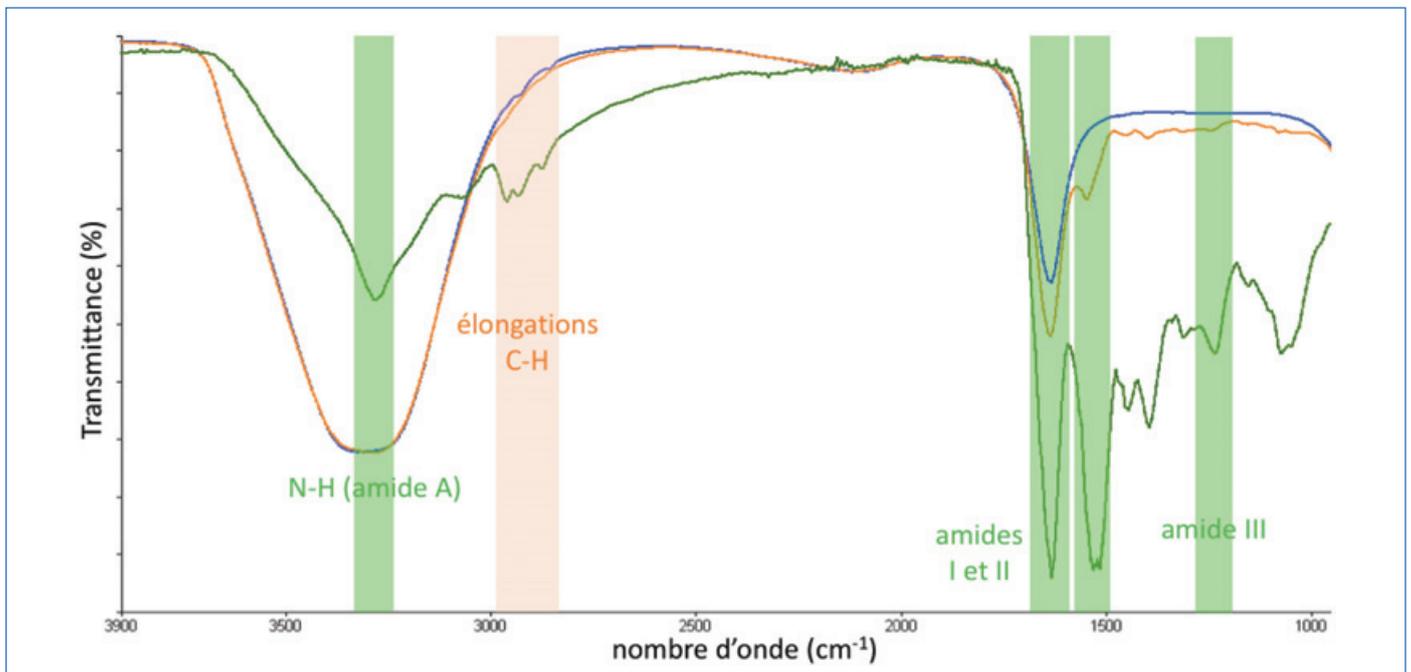


Figure 8 - Superposition des spectres IR de l'eau (bleu), de l'albumen liquide (orange) et séché (vert).

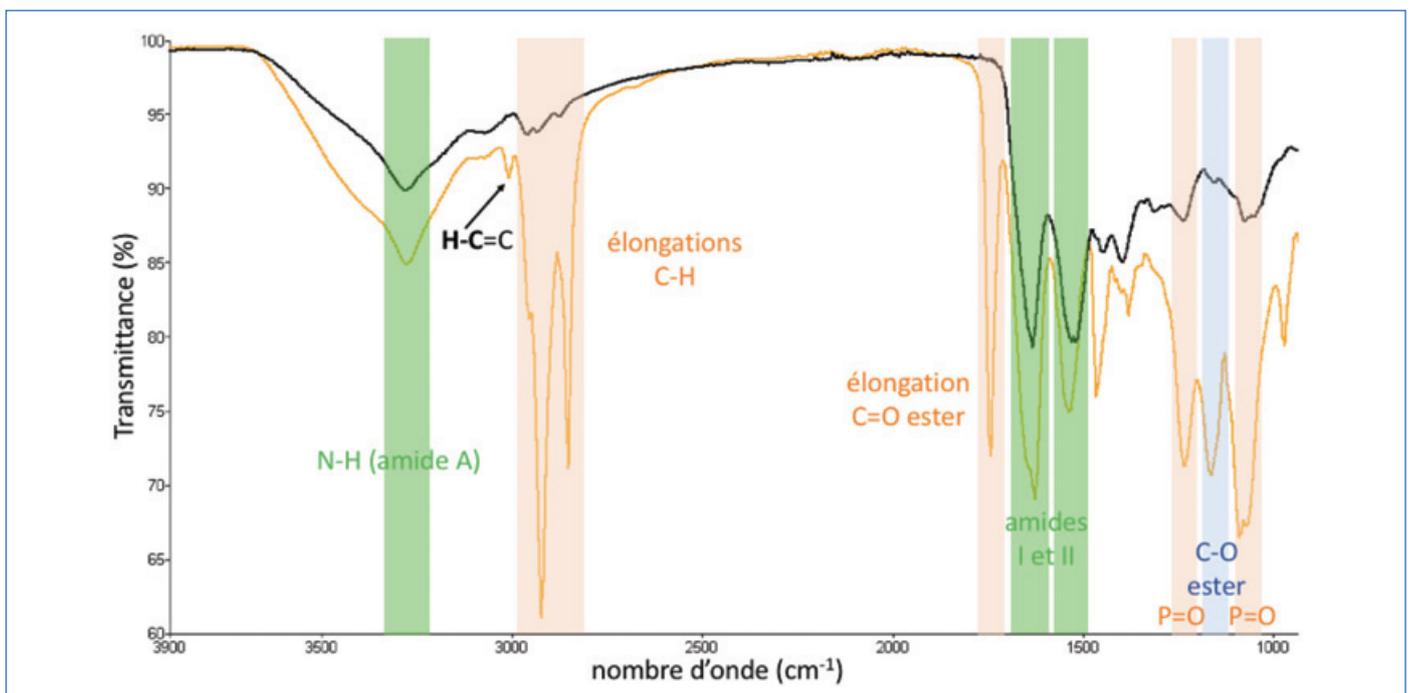


Figure 9 - Superposition des spectres IR du jaune séché (orange) et du blanc séché (noir).

Rapport d'absorbances de bandes IR

Bandes CH₂ et CH₃

Traditionnellement représentés en échelle de transmittance, les spectres IR peuvent aussi être établis en absorbance, ce qui permet de faire un lien direct avec la loi de Beer-Lambert [1, 11]. Il est possible d'estimer la plus grande teneur en protéines ou en lipides par des rapports d'absorbance de bandes [12]. Contrairement au motif CH₂ essentiellement associé aux chaînes carbonées lipidiques, le fragment CH₃ est quant à lui principalement dû aux groupements méthyles des acides aminés (alanine, thréonine, leucine, isoleucine, valine, méthionine), donc le plus souvent présent sur les protéines. Les deux bandes associées au fragment CH₂ prédominent sur

les bandes CH₃ dans le jaune d'œuf et sont à peu près du même ordre de grandeur dans le blanc d'œuf (figure 10), confirmant le caractère lipidique du jaune.

Quantitativement, on mesure les hauteurs de bande en absorbance par rapport à une ligne de base et les rapports des absorbances de la bande CH₂ antisymétrique par la bande CH₃ antisymétrique sont déterminés pour le jaune et le blanc d'œuf (tableau II). L'environnement en termes de polarité et proticité diffère entre ces deux compartiments mais cela influence relativement peu sur les fréquences de vibration IR [13], donc les maxima de ces bandes ne sont que légèrement déplacés. Le rapport « lipides/protéines » est plus de trois fois plus élevé dans le jaune que dans le blanc, ce qui confirme que le jaune est bien plus riche en lipides que l'albumen.

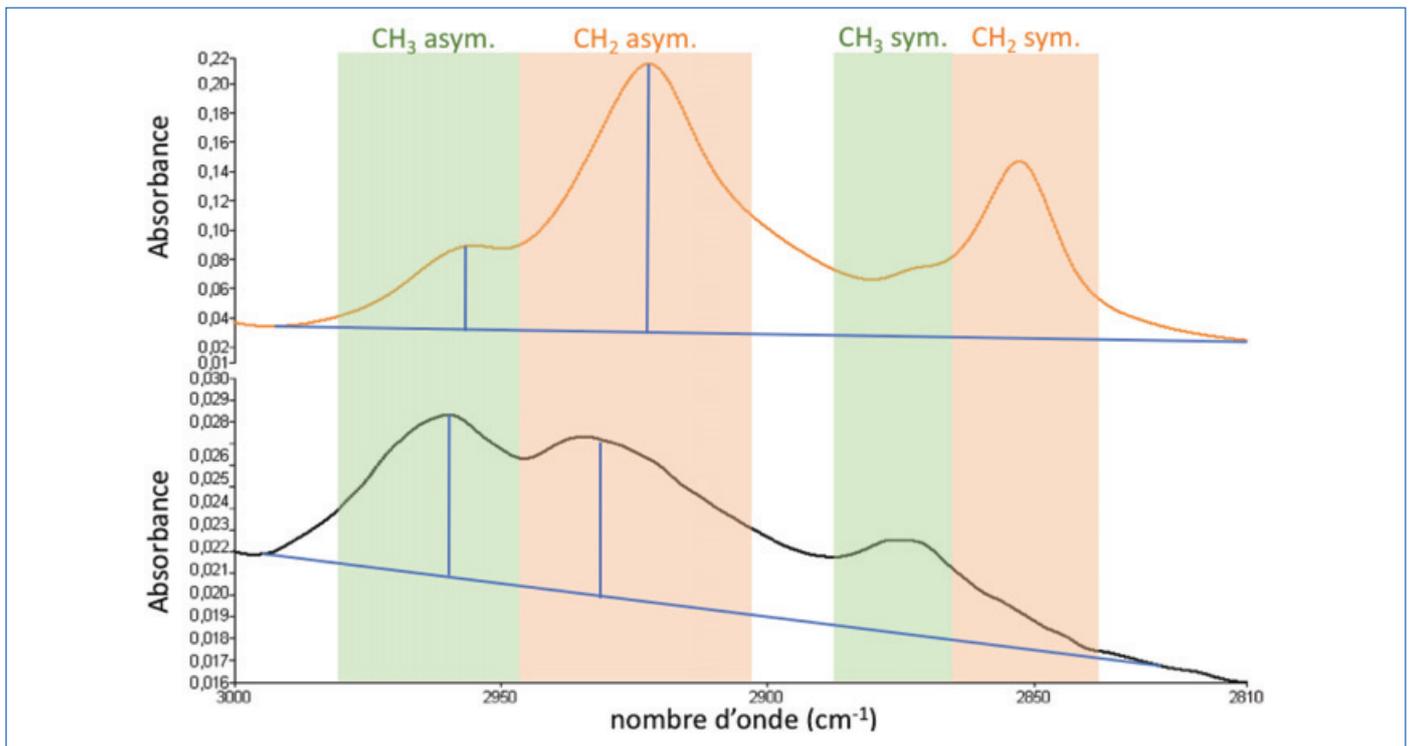


Figure 10 - Mesure des hauteurs en absorbance des bandes CH₂ et CH₃ asymétriques, pour du jaune séché (orange) et du blanc séché (noir).

Nom de la bande	Hauteurs en absorbance du jaune d'œuf séché (nombre d'onde du maximum)	Hauteurs en absorbance du blanc d'œuf séché (nombre d'onde du maximum)
CH ₂ antisymétrique	0,18 (2 922 cm ⁻¹)	0,0065 (2 933 cm ⁻¹)
CH ₃ antisymétrique	0,054 (2 956 cm ⁻¹)	0,0064 (2 960 cm ⁻¹)
Rapport « CH₂/CH₃ »	3,3	1,0

Tableau II - Hauteurs en absorbance des bandes CH₂ et CH₃ et détermination du rapport « CH₂/CH₃ ».

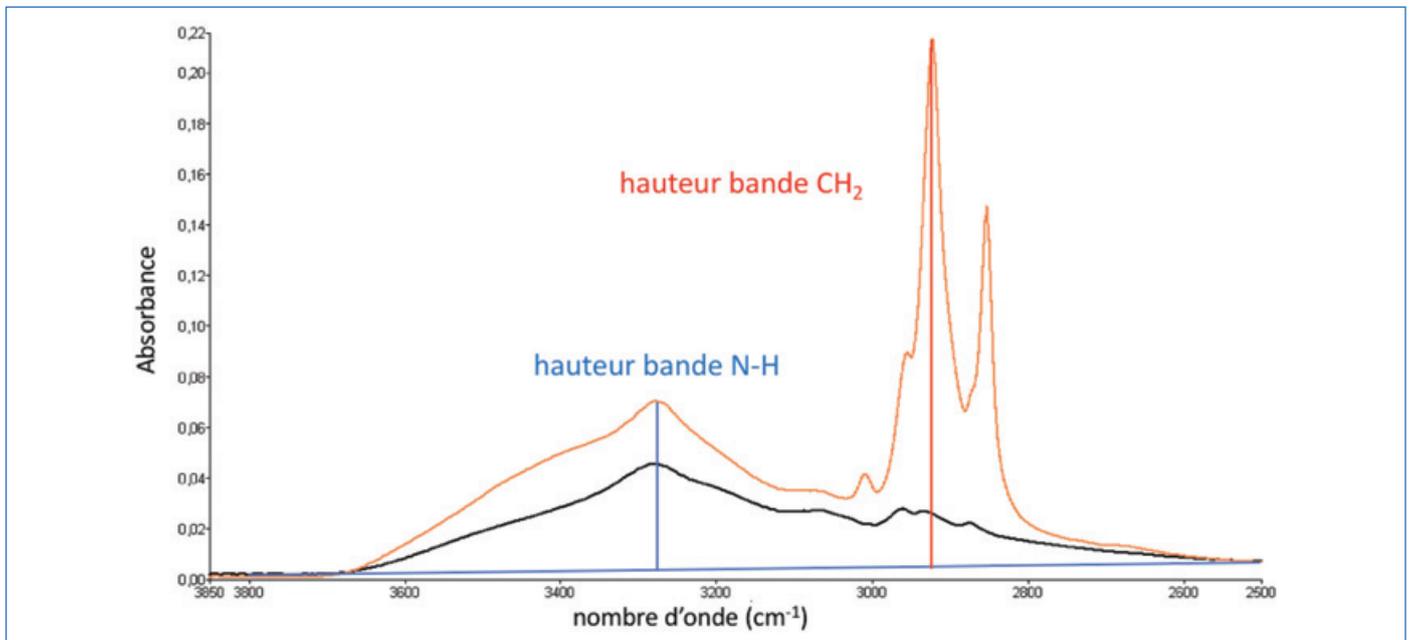


Figure 11 - Mesure des hauteurs en absorbance des bandes N-H et CH₂, pour du jaune séché (orange) et du blanc séché (noir).

Bandes CH₂ et N-H

Considérant que le fragment CH₂ est essentiellement dû aux longues chaînes carbonées des lipides et la liaison N-H est principalement retrouvée dans les protéines, le rapport de

l'absorbance de la bande CH₂ antisymétrique par celle de la bande N-H reflète aussi la proportion « lipides/protéines » (figure 11 et tableau III). Dans ce cas, la définition d'une ligne de base commune aux deux spectres est adaptée. Le rapport

Nom de la bande	Hauteurs en absorbance du jaune d'œuf séché (nombre d'onde du maximum)	Hauteurs en absorbance du blanc d'œuf séché (nombre d'onde du maximum)
CH ₂ antisymétrique	0,22 (2 922 cm ⁻¹)	0,027 (2 933 cm ⁻¹)
N-H (amide A)	0,071 (3 277 cm ⁻¹)	0,043 (3 277 cm ⁻¹)
Rapport « CH₂/N-H »	3,1	0,63

Tableau III - Hauteurs en absorbance des bandes NH et CH₂ et détermination du rapport « CH₂/N-H ».

« lipides/protéines » apparaît toujours largement en faveur du jaune d'œuf. À noter que l'absorbance due à la bande N-H est surestimée en raison de la superposition à la bande O-H, ce qui rend le rapport « CH₂/N-H » certainement moins fiable que celui « CH₂/CH₃ » pour estimer la teneur lipidique ou protéique d'un compartiment.

Les différents compartiments de l'œuf (coquille, membrane coquillière, blanc, jaune) ont été analysés par spectroscopie IR, mettant en lumière des signatures spécifiques très différentes. La proportion « lipides/protéines » a été estimée par des rapports d'absorbances de bandes caractéristiques de ces deux types de biomolécules, illustrant le caractère très riche en lipides du jaune d'œuf. La relative simplicité de la préparation des échantillons et de l'acquisition/exploitation des spectres se prête à une mise en œuvre par des élèves au cours de séances expérimentales ou peut faire l'objet d'un projet de TIPE.

L'auteur remercie vivement Christophe Sandt, scientifique sur la ligne SMIS (synchrotron SOLEIL), pour sa relecture avisée et les précieux échanges concernant la signature IR des biomolécules.

* L'annexe est téléchargeable librement sur www.lactualitechimique.org (page liée à cet article).

- [1] S. Clède, Dosage par spectroscopie infrarouge - Méthodologie pour établir une courbe d'étalonnage - Application à la détermination d'un coefficient de partage, *Bull. Un. Prof. Phys. Chim.*, **2021**, 115, p. 219-232.
- [2] A.R. Davis, B.G. Oliver, A vibrational-spectroscopic study of the species present in the CO₂-H₂O system, *J. Sol. Chem.*, **1972**, 1(4), p. 329-339.
- [3] F. Farcas, P. Touzé, La spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) : une méthode intéressante pour la caractérisation des ciments, *Bull. Lab. Ponts et Chaussées*, **2001**, 230, p. 77-88.

- [4] Y. Nis *et al.*, Structure, propriétés et minéralisation de la coquille de l'œuf : rôle de la matrice organique dans le contrôle de sa fabrication, *INRA Prod. Anim.*, **2010**, 23(2), p. 143-154.
- [5] A. Barth, Infrared spectroscopy of proteins, *Biochim. Biophys. Acta*, **2007**, 1767(9), p. 1073-1101.
- [6] K. Cluff *et al.*, Determination of yolk contamination in liquid egg white using Raman spectroscopy, *Poultry Science*, **2016**, 95, p. 1702-1707.
- [7] T. G. Kudre *et al.*, Comparative study on physicochemical and functional properties of egg powders from Japanese quail and white Leghorn chicken, *Inter. Journ. Food Prop.*, **2018**, 21(1), p. 957-972.
- [8] J.J. Max, C. Chapados, Isotope effects in liquid water by infrared spectroscopy. III. H₂O and D₂O spectra from 6000 to 0 cm⁻¹, *J. Chem. Phys.*, **2009**, 131, p. 42-47.
- [9] M.H. Latif *et al.*, Quantification of the components of the Iraqi chicken wet egg yolk, and characterization of lecithin, *Chem. Mater. Res.*, **2014**, 6, p. 42-47.
- [10] F.M. Goni, J.L.R. Arrondo, A study of phospholipid phosphate groups in model membranes by Fourier transform infrared spectroscopy, *Faraday Discuss. Chem. Soc.*, **1986**, 81, p. 117-126.
- [11] C. Génin, Présentation des spectres infrarouges, *Bull. Un. Prof. Phys. Chim.*, **2019**, 113, p. 185-190.
- [12] S. Clède, C. Policar, C. Sandt, Fourier transform infrared (FT-IR) spectromicroscopy to identify cell organelles: correlation with fluorescence staining in MCF-7 breast cancer cells, *Appl. Spectr.*, **2014**, 68, p. 113-117.
- [13] S. Clède *et al.*, Influence of the side-chain length on the cellular uptake and the cytotoxicity of rhenium tricarbonyl derivatives: a bimodal infrared and luminescence quantitative study, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, p. 8714-22.

Sylvain CLÈDE,

Docteur en chimie biophysique, professeur agrégé de chimie en classes préparatoires, Lycée Stanislas (Paris).

* sylvain.clede@ac-paris.fr

45
Sc
21

Culture
iencesChimie

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

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

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

Thèmes en lien avec les
**PROGRAMMES
D'ENSEIGNEMENT**

Contenu validé par des
CHERCHEURS

Articles, Vidéos, Diaporamas

AGENDA, ACTUALITÉS

événements, conférences, parutions
scientifiques...

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

Prix et distinctions

Prix Nobel de chimie 2022



Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize Outreach.

Le prix Nobel de chimie a été attribué cette année à **Carolyn R. Bertozzi**, professeure à Stanford University (CA, États-Unis), **Morten Meldal**, professeur à l'University of Copenhagen (Danemark) et **K. Barry Sharpless**, professeur au Scripps Research Institute (La Jolla, CA, États-Unis), « *for the development of click chemistry and bioorthogonal chemistry* ».

Voir p. 6 l'article « Chimie click et chimie bioorthogonale à l'honneur ».

• Source : Royal Swedish Academy of Sciences, 05/10/2022.

Retrouvez les interviews des lauréats :

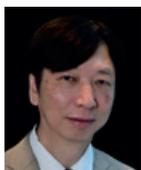
www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/bertozzi/interview

www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/meldal/interview

www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/sharpless/interview

Grand prix 2022 de la Fondation de la Maison de la Chimie

Le Grand prix de la Fondation est destiné à récompenser une œuvre originale concernant la chimie, au bénéfice de l'homme, de la vie, de la société ou de la nature. Le prix est décerné cette année conjointement aux professeurs :



• **Makoto Fujita**, professeur émérite au sein du Département de chimie appliquée de l'École Supérieure d'Ingénierie de l'Université de Tokyo (Japon), pour ses travaux remarquables en chimie supramoléculaire reconnus pour être parmi les plus originaux.

Grand spécialiste de la chimie de coordination supramoléculaire, le professeur Fujita est le pionnier d'un nouveau principe d'auto-assemblage dirigé par les métaux de transition. Sa contribution fondamentale a été la mise au point d'une méthode systématique basée sur la géométrie des métaux de transition pour créer les topologies et fonctionnalités désirées par coordination de ligands. Cette approche est maintenant un standard de la synthèse supramoléculaire. Les macrocycles ainsi obtenus peuvent reconnaître et capter des molécules organiques en milieu aqueux. Makoto Fujita a, par cette méthode, synthétisé des caténanes sophistiqués contenant des métaux. Il est également l'un des pionniers du développement des MOF (« metal organic framework »). L'originalité de la chimie qu'il a développée est le gigantisme des structures supramoléculaires qu'il a obtenues. Il a ainsi pu découvrir de nouvelles propriétés des molécules encapsulées dans ces cages synthétisées par auto-assemblage. Il a été le premier à synthétiser des matériaux possédant des cavités fonctionnelles de taille supérieur à 5 nm et à réaliser des réactions chimiques dans ces cavités.

Son travail va au-delà de la synthèse d'objets supramoléculaires géants en exploitant les propriétés de ces structures

poreuses pour réaliser des premières en chimie organique et inorganique. Ainsi, sa dernière découverte est une méthode révolutionnaire afin de déterminer la structure d'un composé par diffraction des rayons X sans avoir à obtenir de monocristaux : l'approche consiste à utiliser des structures cristallines de type MOF comme réseau hôte des molécules à étudier qui vont s'arranger de manière ordonnée dans les pores ; l'étude par diffraction X de l'ensemble permet ainsi d'avoir accès à la structure des molécules contenues dans les pores, alors même que ces molécules étaient impossibles à cristalliser à l'état pur. Il a reçu un nombre important de prix internationaux et nationaux, parmi lesquels le Prix du mérite de la Fondation Naito en 2017, le prix Wolf en chimie en 2018, et en 2019 le prix Impérial et le Prix de l'Académie du Japon.



• **Klaus Müllen**, directeur du Max Planck Institut für Polymerforschung de Mayence (Allemagne), pour ses travaux significatifs à l'interface entre la chimie et les sciences des matériaux, en particulier sur les structures nanoscopiques. Inventeur des structures de graphène définies au niveau

moléculaire, il est actuellement le leader mondial dans un domaine en plein essor, associant électronique organique et nanomatériaux de carbone.

Ses thématiques sont très vastes puisqu'elles englobent les réactions de polymérisation, la chimie des organométalliques, les polymères multifonctionnels, la chimie physique des matériaux moléculaires, jusqu'aux dispositifs électroniques par cristaux liquides. Ses derniers travaux sont consacrés au graphène poreux et aux dendrimères.

Ses travaux novateurs sur les matériaux fonctionnels contrôlés à l'échelle nanométrique et ses coopérations avec des chimistes et des physiciens de premier plan ont donné lieu à plus de dix projets européens et à des collaborations avec de grandes entreprises chimiques du monde entier (plus de 70 brevets). Pendant plusieurs années, il a été responsable du « Laboratoire Carbone » au sein de BASF et directeur du groupe de synthèse du « Laboratoire d'Innovation » à Heidelberg, géré conjointement par des entreprises et des universités allemandes. Il est co-fondateur de deux startups et actuellement CSO et actionnaire de la société Brilliant Optoelectronics.

Membre de l'Académie nationale allemande des sciences Leopoldina et de nombreuses autres académies, Klaus Müllen a été président de la société allemande de chimie.

De nombreux prix ont récompensé ses travaux, parmi lesquels le prix Max-Planck (1993) et le prix Philip Morris (1997). Plus récemment, il a reçu la médaille Carl Friedrich Gauß et le prix de l'American Chemical Society en chimie des polymères. À l'automne 2021, l'Université de Strasbourg lui a décerné un doctorat honorifique pour ses réalisations scientifiques et ses interactions avec la communauté scientifique française.

Le prix, d'un montant de 50 000 €, accompagné d'une médaille, sera remis aux lauréats le 8 février 2023 à la Maison de la Chimie à Paris, à l'occasion d'une cérémonie solennelle qui se déroulera dans le cadre d'un colloque organisé par la Fondation de la Maison de la Chimie.

• Source : Fondation de la Maison de la Chimie, 10/10/2022.

Prix Minafin de l'Académie des sciences

Le groupe Minafin*, leader dans le développement et la production de chimie fine, et l'Académie des sciences ont annoncé fin septembre le lancement du prix Minafin. Ce prix, qui sera remis à un(e) chimiste lors d'une séance solennelle à l'Académie des sciences, a pour objectif de récompenser des avancées dans le domaine de la chimie organique respectueuse de l'environnement, un enjeu important en relation avec l'efficacité des réactions, le recyclage des déchets, l'utilisation de matières biosourcées, afin de diminuer l'empreinte carbone.

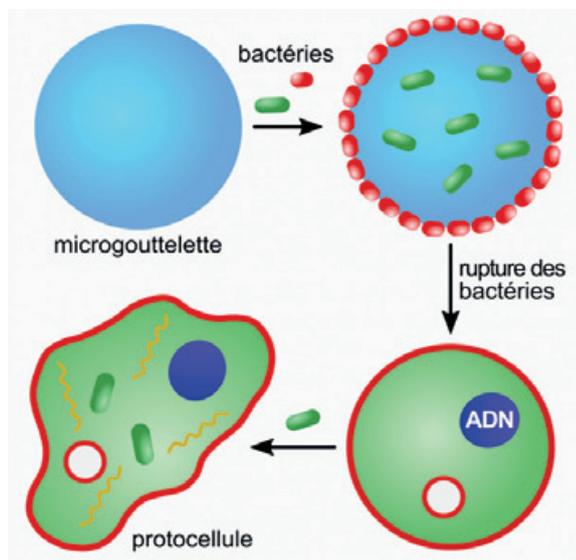
Ce prix annuel, d'un montant de 5 000 €, sera accompagné d'une allocation pour participer à un congrès international majeur. Il distinguera chaque année un(e) chimiste ayant été particulièrement actif(ve) dans le domaine des innovations liées à la chimie organique en harmonie avec le développement durable. Le lauréat pourra être français ou étranger, travaillant en France ou dans un laboratoire étranger affilié à une structure française (CNRS, Inserm...).

• Source : Académie des sciences, 28/09/2022.

*Le groupe Minafin dispose de six sites industriels en Europe et en Amérique du Nord, avec trois secteurs principaux d'activité (chimie de la santé, chimie verte et chimie d'exception). Minafin consacre une part importante à la R&D, en particulier dans les solutions écologiques. Créé en 2004, le groupe compte plus de 900 collaborateurs et a généré en 2021 un chiffre d'affaires de 235 M€.

Recherche et développement

Exploiter les bactéries pour construire des cellules artificielles fonctionnelles



En incorporant dans une gouttelette polymère des bactéries, dont le matériel génétique a été libéré et réorganisé, on peut élaborer des cellules artificielles qui présentent des fonctionnalités clés du vivant. © Nicolas Martin.

Les cellules, briques fondamentales qui composent les organismes vivants, sont largement étudiées depuis plusieurs décennies. Pourtant, on ne sait toujours pas exactement comment elles sont apparues, ni ce que font toutes les molécules qui les composent. Dans l'espoir de percer ce mystère et de développer de nouvelles biotechnologies, des chercheurs à travers le monde tentent depuis plus de vingt ans de créer des cellules artificielles de manière à reproduire les différentes fonctions de la vie. Une équipe de l'Université de Bristol, en collaboration avec un chimiste du Centre de recherche Paul Pascal (CNRS/Université de Bordeaux), vient de

franchir une étape importante en exploitant le potentiel des bactéries pour construire des cellules synthétiques qui imitent plusieurs fonctions du vivant.

Pour construire ces « protocellules » très complexes, les scientifiques ont eu l'idée d'utiliser des microgouttelettes visqueuses de polymères remplies de bactéries vivantes qu'ils ont ensuite détruites de manière à libérer leurs composants cellulaires (ADN, protéines, lipides...) à l'intérieur et à la surface des gouttelettes. Ces dernières acquièrent ainsi des propriétés nouvelles empruntées aux bactéries originelles. Les chercheurs ont notamment découvert que les protocellules ainsi assemblées sont capables de synthétiser des molécules riches en énergie (ATP) par glycolyse, mais aussi de l'ARN et des protéines par expression génique *in vitro*, indiquant que les composants bactériens libérés restent actifs dans les cellules synthétiques.

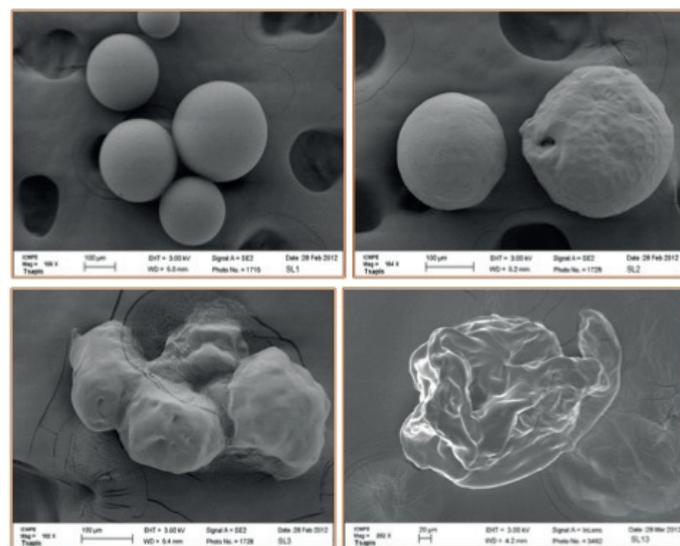
L'équipe est ensuite parvenue à remodeler structurellement et morphologiquement les protocellules en condensant l'ADN bactérien en une structure semblable à un noyau cellulaire, en intégrant des vacuoles et en induisant la formation d'un cytosquelette protéique. Ils ont ensuite réimplanté des bactéries vivantes dans ces protocellules pour obtenir une production d'ATP autosuffisante et une dynamisation à long terme de leur système. De façon surprenante, ces protocellules adoptent alors une morphologie semblable à celle de cellules eucaryotes primitives comme les amibes, sans doute en raison du métabolisme bactérien prolongé au sein des gouttelettes.

Cette approche d'assemblage de matériaux vivants ouvre un nouveau champ de possibilités pour les biotechnologies et les domaines diagnostiques et thérapeutiques. Ces protocellules pourraient par exemple être mises à profit pour synthétiser des médicaments ou venir remplacer des cellules défectueuses dans certains organes. Ces futurs développements nécessiteront une meilleure compréhension de l'interaction entre cellules artificielles et cellules vivantes.

• Source : CNRS, 04/10/2022.

Réf. : C. Xu, N. Martin, M. Li et S. Mann, Living material assembly of bacteriogenic protocells, *Nature*, 14 sept. 2022, www.nature.com/articles/s41586-022-05223-w

Des microsphères biodégradables pour la délivrance ciblée de médicaments



Depuis plusieurs années, l'Institut Galien Paris-Saclay développe des microsphères en polymère, dégradables dans le corps en quelques jours et pouvant délivrer progressivement et de manière ciblée un médicament durant plusieurs jours.

Ces microsphères ont d'abord été mises au point pour être utilisées dans les domaines de l'embolisation et de la chimio-embolisation. Après cette première étape, les équipes ont continué à développer les potentiels de ces microsphères prometteuses en raison de leur biodégradabilité, de leur capacité à charger des principes actifs et de leur absence de réaction inflammatoire. En collaboration avec des médecins, deux applications de vectorisation de médicaments ont été visées, pour administrer par injection locale des antidouleurs et des antibiotiques à des patients ayant subi une intervention chirurgicale. Deux brevets ont été déposés*.

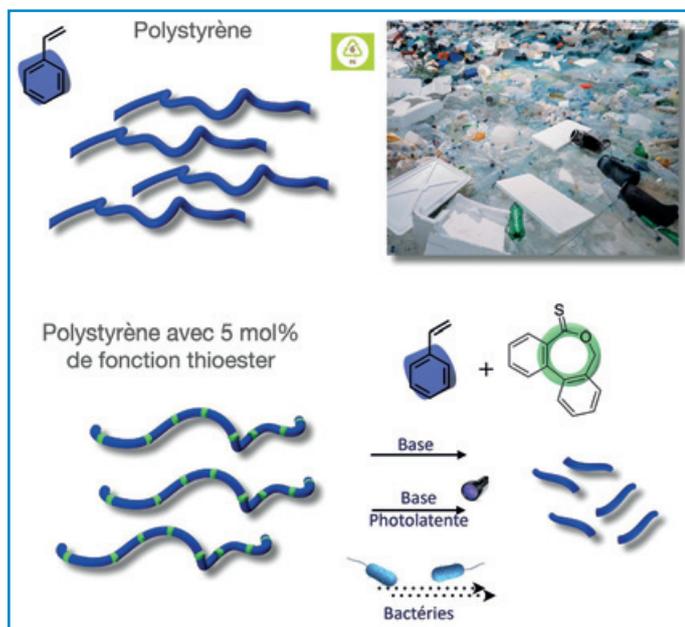
Ce type de technologie permet la délivrance ciblée d'un traitement médicamenteux pendant et après l'opération, via des microsphères dégradables chargées d'un principe actif directement injectées et/ou déposées au plus près de la zone d'intérêt thérapeutique par les cliniciens. La libération du principe actif est ajustable (jours/semaines) tout comme la dose chargée et sa courbe de libération. L'observance du traitement médicamenteux est ainsi sécurisée, pour le praticien comme pour le patient.

Les études précliniques sur les antidouleurs et les antibiotiques seront prochainement achevées et les résultats intermédiaires sont prometteurs. La société Occlugel est actuellement en discussion avec des fonds d'investissements et des partenaires potentiels pour entamer les développements cliniques, la production et la distribution de ces technologies.

* Source : CNRS, 15/09/2022.

WO2022008100A, « Hydrophilic degradable microspheres for delivering buprenorphine », Occlugel/CNRS/Université Paris Saclay, 12/01/2022 ; WO2022008624A1, « Hydrophilic degradable microspheres for local delivering of glycopeptide antibiotics and polycationic peptide antibiotics », Occlugel/CNRS/Université Paris Saclay, 13/01/2022.

Un nouveau pas vers du polystyrène biodégradable



© Yohann Guillauneuf.

Le polystyrène (PS) est l'une des principales sources de matières plastiques. Sa grande durabilité, sa facilité de traitement et sa stabilité hydrolytique font qu'il est très largement utilisé dans l'emballage, l'isolation, les industries agro-alimentaires et du bâtiment. Il est ainsi devenu un polluant majeur des sols, des rivières, des lacs et des océans. Le squelette des chaînes de polystyrène étant constitué de liaisons carbonés C-C, il est en effet, comme la plupart des plastiques de commodité, non dégradé. Depuis des décennies, les chimistes essayent de

trouver des solutions pour lui conférer une dégradabilité partielle ou totale.

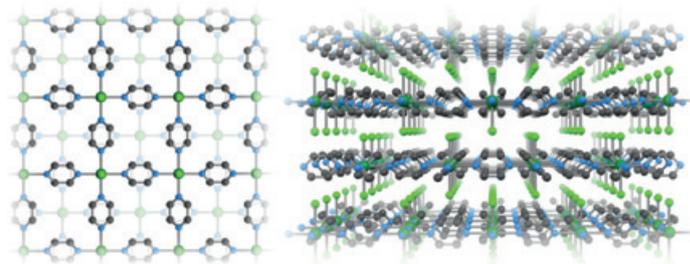
La technique la plus courante pour traiter chimiquement les déchets de polystyrène est la décomposition thermique ou thermocatalytique qui conduit soit à des produits de type carburant, soit à un recyclage en boucle fermée grâce à la récupération du monomère styrène. Si la biodégradation par des bactéries présentes dans le sol est également étudiée depuis les années 1960, la masse molaire très élevée du PS limite sévèrement l'efficacité de ces réactions enzymatiques. Une solution possible pour le rendre (bio)dégradable serait d'insérer le long de la chaîne carbonée des unités qui comportent des liaisons clivables, c'est-à-dire susceptibles de se casser sous certaines conditions et en un certain temps, pour produire des oligomères (plus petites chaînes) eux-mêmes biodégradables. Une équipe de l'Institut de chimie radicalaire (CNRS/Aix-Marseille Université) a récemment étudié la possibilité d'insérer des groupements thioesters clivables dans des chaînes de PS. Connu pour sa copolymérisation efficace avec les monomères acryliques, le dibenzo[c,e]-oxépane-5-thione (DOT) est un monomère cyclique très intéressant mais qui, jusqu'ici, n'avait pas pu être intégré dans des chaînes de PS. Grâce à une étude théorique préalable et des simulations numériques, l'équipe de chimistes a cependant démontré qu'une modification des conditions expérimentales de synthèse permettait de s'affranchir de ces limitations. Ils ont ainsi pu préparer, en utilisant des conditions industrielles classiques, des PS contenant une faible fraction (5 %) de liens de type thioester introduits de façon régulière dans le squelette du polymère, et cela sans modifier les propriétés thermiques et mécaniques du matériau. Les études de dégradation ont montré que les chaînes de polymères peuvent se dégrader en fragments de taille divisée par un facteur 40 après un traitement basique. L'utilisation de bases photo-latentes permet d'activer cette dégradation à la demande sous l'action de la lumière.

Ces mêmes polymères ont de plus montré une plus grande susceptibilité à la dégradation en présence de bactéries, ce qui constitue un pas important vers une biodégradation de ces matériaux.

* Source : CNRS, 16/09/2022.

Réf. : C. Lefay, Y. Guillauneuf *et al.*, Degradable polystyrene via the cleavable comonomer approach, *Macromolecules*, 19 juil. 2022, <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.2c00651>

De nouveaux composés pour des composants électroniques aux propriétés contrôlées



Structure des matériaux bidimensionnels de type MCl₂(pyrazine)₂ représentée perpendiculairement (à gauche) et parallèlement (à droite) au réseau bidimensionnel. M, vert foncé ; Cl, vert ; N, bleu ; C, gris. @ K. Pedersen & R. Clérac.

Les composants moléculaires à base de métaux pressentis pour intégrer nos équipements électroniques miniaturisés doivent présenter des propriétés magnétiques et de conduction électrique parfaitement contrôlées. Leur capacité à être semi-conducteurs, conducteurs, voire isolants, tout en présentant des propriétés magnétiques remarquables, en fait de

procédé en phase gazeuse de type ALD (« atomic layer deposition»). Le matériau résultant est constitué d'au moins 99 % de cellulose et reste recyclable, compostable et biodégradable. Le procédé, breveté, est adapté aux grandes surfaces et peut traiter le papier directement sous la forme de bobines ou d'autres préformes (barquettes empilées par ex.). Un projet de maturation puis d'incubation soutenu par la Satt Linkium a permis d'envisager des applications industrielles et Cilkoa est maintenant accompagnée par le programme RISE du CNRS. La startup poursuit l'industrialisation du procédé et va construire un nouveau réacteur pilote pour monter progressivement en échelle. Une levée de fonds est envisagée pour début 2023.

• Source : CNRS, 15/09/2022.

Solvay : une unité pilote pour les batteries tout solide



© Solvay.

Solvay a récemment inauguré une nouvelle unité de recherche pilote dans son usine de La Rochelle. Cette unité permettra d'accélérer le développement de matériaux inorganiques avancés pour les électrolytes solides, un composant clé de la prochaine génération de batteries destinées à l'industrie automobile.

La nouvelle unité évaluera la faisabilité industrielle des matériaux utilisés dans le processus de fabrication des batteries de génération 4, ou batteries dites « tout solide ». Ces batteries devraient remplacer les batteries lithium-ion dans les années à venir, car elles offrent des améliorations en termes de sécurité et de performances. L'unité pilote fait partie de la plateforme de croissance Batteries de Solvay et permettra de fournir à ses clients des produits à échelle semi-industrielle. Le groupe réalisera dans le même temps des études de procédés pour préparer la future phase d'industrialisation. Avec plus de vingt ans d'expertise, Solvay est le précurseur en Europe de cette nouvelle technologie destinée à répondre à la demande croissante de véhicules électriques.

Cette unité pilote a bénéficié du soutien de l'État français et du financement de la Région Nouvelle-Aquitaine dans le cadre du programme IPCEI (« Important projects of common European interest) de la Commission européenne.

• Source : Solvay, 16/09/2022.

Développement d'un pôle pour les aimants à base de terres rares en Europe

Pour approvisionner les marchés en forte croissance des véhicules électriques, des énergies propres et de l'électronique, Solvay a annoncé étendre ses activités des terres rares à La Rochelle et entrer dans la chaîne de valeur des aimants permanents à base de terres rares en Europe. Depuis des décennies, Solvay est le leader technologique dans la séparation, le recyclage, la purification, la finition et la formulation des terres rares. L'usine est par ailleurs déjà active dans la sépara-

tion et le recyclage des terres rares pour un usage captif. Avec cet investissement, le groupe a l'ambition de créer un pôle majeur de terres rares en Europe dans les années à venir. L'usine de La Rochelle sert actuellement les marchés du contrôle des émissions automobiles et des semi-conducteurs. Ce nouvel investissement permettra d'agrandir et de moderniser une unité existante qui ajoutera au site la production à grande échelle d'oxydes de terres rares pour aimants permanents. Ces derniers sont des composants essentiels utilisés dans les moteurs des véhicules électriques et des éoliennes, ainsi que dans de nombreuses applications de pointe en électronique.

Actuellement, la plupart de ces aimants de haute performance sont importés d'Asie. Le nouveau pôle de Solvay contribuera à développer l'autonomie européenne pour ces matériaux critiques et à remédier à la pénurie d'éléments clés de terres rares en jouant un rôle actif dans le recyclage de ces aimants. Solvay poursuivra ses alliances avec d'autres leaders mondiaux dans ce domaine et participe activement à des consortiums européens afin d'obtenir des partenariats et des financements.

• Source : Solvay, 16/09/2022.

AFYREN a inauguré sa première bioraffinerie



Créée en 2012, AFYREN*, startup issue du Laboratoire Micro-organisme : génome et environnement (CNRS/Université Clermont Auvergne), produit des biomolécules issues de la revalorisation de biomasse non alimentaire.

Fin septembre, la société a inauguré une première unité de production industrielle à Carling Saint-Avold (Moselle). Parfaitement opérationnelle et sécurisée, la bioraffinerie est en phase de démarrage et AFYREN prévoit d'augmenter graduellement ses volumes pour produire d'ici deux ans 16 000 tonnes d'acides carboxyliques, une première mondiale. À ce stade, 70 % de la production d'acides organiques de l'usine AFYREN NEOXY est déjà pré-vendue.

Fondée sur des micro-organismes naturels et protégée au niveau mondial grâce à dix familles de brevets, la technologie AFYNERIE® permet de produire sept acides organiques 100 % biosourcés, avec des applications dans six secteurs clés : l'alimentation humaine, l'alimentation animale, les arômes et parfums, les lubrifiants, la science des matériaux et les sciences de la vie. Ces acides carboxyliques offrent une alternative décarbonée à leurs équivalents, traditionnellement pétrosourcés. Ceux-ci sont en effet directement issus de coproduits de la betterave sucrière et sont transformés sur la plateforme de Saint-Avold grâce à des étapes de fermentation, d'extraction et de purification (ce qui permettra d'économiser 30 000 tonnes de CO₂ par an). Ce procédé permet également la production d'un engrais utilisable en agriculture biologique.

Afin de mener à bien ce projet, AFYREN a réuni un financement de plus de 80 millions d'euros provenant de soutiens publics

et privés. La mise en service du site a permis le recrutement de 60 personnes (production, maintenance, contrôle qualité, sécurité, administration).

• Source : AFYREN, 29/09/2022.

*AFYREN a remporté en 2014 le Concours mondial de l'innovation (catégorie « Protéines végétales et chimie du végétal »). Jérémy Pessiot, cofondateur, a reçu en 2022 le prix de la division SCF Chimie industrielle.

Mobilité hydrogène : HyssetCo accélère son développement



© HyssetCo.

HyssetCo, société pionnière de la mobilité hydrogène, poursuit activement son développement pour accélérer la transition énergétique en France en déployant une offre de mobilité hydrogène zéro émission. Le premier réseau de distribution d'hydrogène accessible au public et premier gestionnaire de flotte de véhicules hydrogène en France a annoncé avoir dépassé les 10 tonnes d'hydrogène distribué par mois, ce qui représente en un mois près de 4 000 pleins d'hydrogène et près de 1 000 000 de km parcourus. Avec une croissance de plus de 100 % en moins d'un an (!), ce nouveau record illustre la forte hausse des usages de la mobilité hydrogène en Ile-de-France. En parallèle, HyssetCo accélère également le déploiement de la première offre de mobilité hydrogène pour les professionnels. La société a annoncé que sa flotte avait franchi la barre symbolique des 100 Toyota Mirai Nouvelle Génération, à disposition d'artisans taxi indépendants, soit la plus importante flotte au monde. La société conforte ainsi sa position de leader européen.

• Source : HyssetCo, 13/10/2022.

Mobilisation des entreprises de la chimie en faveur de la sécurité

Après l'incendie survenu en septembre 2019 à Rouen, les industriels de la chimie s'étaient engagés à tirer tous les enseignements de cet accident avec un double objectif : réduire le risque des incendies de grande ampleur et en limiter l'impact.

Depuis trois ans, le secteur s'est mobilisé aux côtés de l'administration, des élus locaux et nationaux, ainsi que des partenaires sous-traitants. Le Gouvernement a acté la mise en œuvre d'un plan d'action dédié. Neuf textes réglementaires ont été publiés depuis septembre 2020 pour prendre en compte les éléments de retour d'expérience de cet incendie de grande ampleur et les recommandations de l'État. En parallèle, des engagements volontaires ont été pris avec les sous-traitants de la logistique pour développer les meilleures

pratiques en matière de stockage et de logistique des matières inflammables ou combustibles.

Les industriels de la chimie ont annoncé qu'ils investiraient 450 millions d'euros pour déployer cette réglementation qui correspond à un grand plan de modernisation des entrepôts et des sites de stockage. Pour accompagner les entreprises, des outils (vidéos tutorielles, outils en ligne) ont été réalisés par le GICPER* (Groupement des industries chimiques pour les études et la recherche) sous l'égide de France Chimie et avec le soutien du ministère chargé de la Transition écologique. Ces outils sont régulièrement mis à jour et complétés*.

• Source : France Chimie, 22/09/2022.

*www.francechimie.fr/positions-expertises/sante-securite-environnement/securite-et-surete-des-sites-industriels

Enseignement et formation

Une école d'hiver dédiée à la valorisation de la biomasse végétale et aux matériaux innovants



© Alexis Chézière.

Grenoble INP-Pagora et le LGP2 (Laboratoire de génie des procédés pour la bioraffinerie, les matériaux biosourcés et l'impression fonctionnelle) accueilleront à Grenoble du 6 au 10 février 2023 la première édition de l'école d'hiver « Unite! Biomass winter school ». Dédiée aux thèmes de la valorisation de la biomasse végétale (déchets verts et agroalimentaires, résidus de bois) et à la production de matériaux biosourcés, cette école d'hiver rassemble des enseignants-chercheurs issus d'universités et de laboratoires de référence en la matière – KTH (Suède), Université d'Aalto (Finlande), TU Graz (Autriche) et le LGP2.

À destination d'étudiants en master ou en doctorat, désirant s'informer sur les matériaux issus de la biomasse végétale et se sensibiliser aux enjeux associés, cette première édition comportera des séminaires et ateliers sur la valorisation de la biomasse, la cellulose, la nanocellulose et la lignine.

Inscriptions ouvertes jusqu'au 15 novembre 2022.

• <https://pagora.grenoble-inp.fr/unite-winter-school>

2023 IUPAC-Solvay international award for young chemists

Appel à candidatures

Le prix international IUPAC-Solvay pour les jeunes chimistes vise à encourager les jeunes chercheurs talentueux en début de carrière.

Les prix seront remis lors du Congrès IUPAC 2023 (La Hague, 18-25 août 2023).

Date limite de réception des candidatures : 15 février 2023.

• Pour en savoir plus :

<https://iupac.org/2023-iupac-solvay-international-award-for-young-chemists-call-for-applicants>

À signaler



Biomimétisme Il y a du génie dans la nature !

J.-P. Camborde
160 p., 26 €
Éditions Quæ, 2022

Publié dans la collection Beaux livres, et accompagné de nombreuses photographies, ce livre illustre le biomimétisme, ou quand l'homme s'inspire de la nature pour innover.

Depuis l'apparition de la vie sur Terre, il y a 4 milliards d'années, le monde vivant n'a cessé d'innover pour s'adapter, améliorer ses stratégies et résister aux crises. « Prenez vos leçons dans la nature », disait Léonard de Vinci. La science y trouve une source d'inspiration inépuisable pour développer des solutions nouvelles dans tous les domaines de notre vie. Ailes « solaires » du papillon Morpho, champignons dépollueurs de sols, bernacles à l'origine de colles chirurgicales biodégradables, pommes de pin comme modèles de bâtiments à isolation passive... Demain, des nez artificiels pourront nous soigner grâce aux odeurs, des cannes pour aveugles utiliseront l'écholocation des chauves-souris, des bactéries rendront possible notre installation sur Mars. Imitons le génie de la nature pour construire un monde plus durable et mieux adapté aux changements ! Richement illustré, cet ouvrage présente trente-quatre exemples de démarches bio-inspirées et montre comment des chercheurs et des entrepreneurs imaginent pour nous le monde de demain.



Calculating and problem solving through culinary experimentation

H. This vo Kientza
333 p., 96 £ (ebook: 35,99 £)
CRC Press, 2022

Ce livre propose une pédagogie originale pour enseigner expérimentation et calculs scientifiques : les étudiants sont d'abord invités à faire des expériences (culinaires ou physico-chimiques) simples, afin d'avoir une idée claire des phénomènes qu'ils explorent ensuite par le calcul. Le livre montre qu'un savoir

limité de physique et de chimie permet d'explorer des cas variés. Il enseigne la résolution de problèmes en considérant les systèmes rencontrés en cuisine : liquides, gaz, systèmes colloïdaux variés... pour terminer avec des préparations culinaires plus complexes. Un livre qui sera utile aux étudiants, ainsi qu'aux professeurs de chimie, physique, biologie, science alimentaire et technologie.



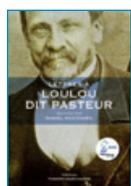
Chimique, vous osez dire chimique ?

B. Meunier
215 p., 20 €
CNRS Éditions, 2022

La chimie est devenue l'objet de toutes les craintes. Au « chimique », on oppose le « naturel », vers lequel il faudrait revenir. Comment aborder ce sujet avec un peu de raison ?

Avant Lavoisier à la fin du XVIII^e siècle, un des pères de la chimie, personne ne savait faire des produits dits « chimiques ». Dans ce monde sans chimie, sans vaccin ni médicament, l'espérance de vie ne dépassait pas trente ans, loin des quatre-vingt ans actuels. Ce considérable allongement est dû aux différentes composantes de la science et de la médecine, la chimie y ayant pris une large part. Au cours du XX^e siècle, son développement a contribué à créer une société d'abondance. Demain, sans nouveaux produits et matériaux chimiques à faible impact sur l'environnement, il sera difficile de faire vivre et de nourrir une population dont la croissance a été particulièrement forte au cours des cent dernières années. Cela ne se fera pas de manière « naturelle », mais avec beaucoup de sciences, à la fois rigoureuses et originales.

Cet ouvrage a pour ambition de remettre à sa juste place la fonction de la chimie dans notre vie quotidienne, et de regarder avec raison ce qu'il faut garder, limiter ou éliminer.



Lettres à Loulou dit Pasteur

Réunies par Daniel Raichvarg
248 p., 18 €
Éditions Thierry Marchaisse, 2022

Publié dans la collection « Lettres à... », voici un portrait collectif sans pareil du célèbre savant, qui offre des éclairages nouveaux sur son œuvre comme sur sa vie. Ces lettres iconoclastes, écrites depuis notre temps, orchestrent la rencontre de l'homme du vaccin avec notre présent, le Covid et la question des « antivax ». 2022 étant l'année du bicentenaire de la naissance de Pasteur, Daniel Raichvarg en accompagne les célébrations, missionné par l'Académie des sciences.

Ce livre a reçu le label Louis Pasteur – 200 ans attribué par l'Institut Pasteur et l'Académie des sciences.



L'écotoxicologie en questions

I. Lamy, J. Faburé, C. Mougou, S. Morin, M.-A. Coutellec, L. Denaix, F. Martin-Laurent
72 p., 12 €
Éditions Quæ, 2022

Cet ouvrage aborde les grandes approches actuelles en écotoxicologie par le biais de questions ouvertes que peuvent se poser les lecteurs curieux de mieux connaître cette discipline ou, plus généralement, soucieux des problématiques environnementales. Les réponses à ces questions offrent un panorama des grandes notions de l'écotoxicologie, des principaux concepts associés, et expliquent les ruptures ayant transformé les approches traditionnelles de cette science en une démarche plus holistique intégrant la complexité des conditions réelles.

La poursuite des progrès de la science écotoxicologique représente aujourd'hui un enjeu majeur pour rendre compte des relations entre santé et environnement.



Notre-Dame de Paris La science à l'œuvre

P. Dillmann, P. Liévaux, A. Magnien, M. Regert (dir.)
176 p., 35 €
Le Cherche Midi, 2022

Au lendemain de l'incendie du 15 avril 2019, la mobilisation succède instantanément à l'émotion. Une formidable aventure scientifique démarre alors lorsque le CNRS et le Ministère de la

culture lancent un chantier scientifique. Son objectif : recueillir un maximum de données sur les centaines de tonnes de matériaux qui jonchent le sol. Bois de charpente, pierres, métaux, etc. sont ainsi triés, répertoriés, stockés en vue d'être sauvegardés, étudiés, analysés et parfois réemployés. Une véritable auscultation du monument blessé est menée par neuf groupes composés de scientifiques – historiens, archéologues, anthropologues, acousticiens, informaticiens et spécialistes des matériaux. Leur mission est double : réaliser un travail de recherche sur la mémoire de la cathédrale et accompagner le grand chantier de restauration mené par les architectes et compagnons sous la supervision de l'établissement public chargé de la conservation et de la restauration de la cathédrale Notre-Dame de Paris, maître d'ouvrage.

Cet ouvrage collectif, illustré d'images exceptionnelles, permet de comprendre comment Notre-Dame a été pensée, bâtie, restaurée au fil des siècles, en revisitant notre connaissance du monument à chaque période de son histoire.



**Pasteur (presque) facile !
Un siècle de microbes et de vaccination**

J.-B. de Panafieu, G. Schulz
128 p., 15,90 €
Delachaux et Niestlé, 2022

Plongez avec cet ouvrage au cœur de la science et de la médecine. Qu'est-ce que la vaccine ? Qui a découvert l'existence des microbes ? Quand ont été mises en place les premières mesures d'hygiène dans les hôpitaux ? Quel est le lien entre Pasteur et les viticulteurs ? Vous trouverez toutes les réponses à ces questions, et bien d'autres, dans cet ouvrage aussi ludique que documenté consacré à la vie et aux travaux d'un des Français les plus célèbres. Les auteurs rendent ici

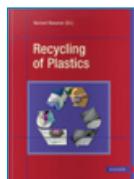
hommage à la ténacité et à la rigueur de Louis Pasteur et nous entraînent dans un voyage passionnant et didactique à travers l'univers scientifique du XIX^e siècle.



**Réchauffement climatique
Une affaire entre la Nature et l'Homme**

M. Vieillefosse
252 p., 28 €
L'Harmattan, 2022

Notre planète est-elle en danger ? Devons-nous craindre le réchauffement climatique ? Avant toute action, un diagnostic scientifique sérieux doit être établi à partir des mesures observées et des lois de la physique. L'auteur a mené l'enquête et il nous invite à explorer le monde. La visite du bassin Sichuan dans le sud-ouest de la Chine, la Californie, Hawaï, la jonction de quatre États aux États-Unis. Il nous fait pénétrer dans l'Arctique et le gyre de Beaufort pour enfin atterrir dans la forêt amazonienne. Cette enquête part à la recherche des coupables. Qui sont-ils ? Quelle est la part des phénomènes naturels, celle de l'homme ? Le CO₂ s'efface devant d'autres facteurs anthropiques plus importants : la déforestation, l'imperméabilisation des sols. Quelles sont les décisions urgentes à prendre ? L'auteur dresse une liste de propositions réalistes et applicables dont pourraient s'inspirer les simples citoyens ou gouvernants de ce monde.



Recycling of plastics

N. Niessner
836 p., 249,99 \$
Hanser Publications, 2022

Les plastiques ont un rôle important à jouer dans les technologies actuelles et futures (économie d'énergie, faible émission de carbone), mais pour qu'ils soient classés comme matériaux durables, il

existe un grand besoin de méthodes et d'infrastructures de recyclage pratiques et économiques. Ce guide technique complet et moderne couvre l'ensemble de la chaîne de valeur, des matières premières aux matériaux recyclés. Toutes les technologies de recyclage importantes (mécanique, chimique/matière première, dissolution) sont présentées et comparées les unes aux autres et aux méthodes d'élimination alternatives (récupération d'énergie, gazéification). Les méthodes de collecte, de tri et de purification sont également abordées, ainsi que les aspects économiques, juridiques et politiques.



Tout comprendre (ou presque) sur le climat

Bon Pote, A. Brès, C. Marc sous la dir. de J.-F. Doussin
Préface de V. Masson-Delmotte
135 p., 18 €
CNRS Éditions, 2022

Alors que la réalité du changement climatique devient de plus en plus tangible, alors que pour les climatologues, la responsabilité humaine ne fait plus aucun doute, les climatosceptiques s'engouffrent dans la moindre formulation imprécise ou la moindre contradiction apparente et continuent à faire circuler des informations erronées, relayées jusqu'à plus soif sur les réseaux sociaux. Acteur majeur de la recherche sur le climat en France, le CNRS considère que lutter contre cette désinformation fait partie de ses missions. Il a choisi de travailler avec le blogueur Bon Pote et la graphiste Claire Marc pour offrir au lecteur cette bande dessinée, qui permet d'aborder simplement des concepts qui le sont moins. Sous l'apparente légèreté du graphisme, cet ouvrage couvre des enjeux fondamentaux et rend compte de ce que l'on sait vraiment sur le changement climatique, ainsi que de la façon dont ce savoir est construit.

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

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



N° 1048 (novembre 2022)

- Discussion sur les limites de loi de Beer-Lambert, par J. Piard, C. Doré et J.-P. Placial-Marzin.
- Quel volume délivre réellement une pipette ? Importance de la maîtrise des gestes techniques, par C. Mulet-Marquis et E. Bourdeaud.
- Compte-rendu des 54^e Olympiades internationales de chimie, par A. Lenormand.
- La chimie au grand oral : constitution et transformation de la matière, par UdPPC-Rédaction.
- Réforme du lycée général : vers des sciences sans filles ?, par le Collectif Maths & sciences.

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

Agenda

21-25 novembre 2022

GFP 2022

50^e Colloque national du GFP

Montpellier

Voir *L'Act. Chim.*, 477, p. 65.

<https://gfp2022.sciencesconf.org>

22 novembre 2022

Le recyclage chimique ou biologique des plastiques

Dîner-débat UNAFIC

Paris

www.unafic.org

23 novembre 2022

New frontiers in synthetic chemistry

Londres (Royaume-Uni)

www.rsc.org/events/detail/73875/new-frontiers-in-synthetic-chemistry-2022

28-29 novembre 2022

9th Workshop lithium-sulfur batteries

Online

www.iws.fraunhofer.de/en/events/lithium-sulfur-batteries.html

28-30 novembre 2022

Journées de formulation

Limoges & online

Voir *L'Act. Chim.*, 477, p. 65.

www.jf2022.unilim.fr

29 novembre-1^{er} décembre 2022

3rd CRISPR 2.0 summit 2022

Boston (États-Unis)

www.rsc.org/events/detail/74818/3rd-crispr-2-0-summit-2022

30 novembre-1^{er} décembre 2022

Biostimulants Europe

Séville (Espagne)

www.rsc.org/events/detail/74644/biostimulants-europe

2-4 décembre 2022

Virtual pharma 2022

5th International conference on pharmaceuticals and drug delivery research

Online

<https://pharmaceuticals.impactcongress.org/index.php>



5 décembre 2022

2^e Rencontres académie-industrie du CNC

Le recyclage chimique en science des matériaux : vers une économie circulaire

Paris

www.cncchimie.org/rencontres-cnc-2

5 décembre 2022

4^e European forum on new technologies

Chemical engineering as applied to medicine

Paris

www.sfgp.asso.fr/events/chemical-engineering-as-applied-to-medicine

5-7 décembre 2022

8th Winter process chemistry conference

New Castle (Royaume-Uni)

www.scientificupdate.com/conference_events/winter-process-chemistry-conference

5-8 décembre 2022

EMEC 22

22nd European meeting on environmental chemistry

Ljubljana (Slovénie)

www.emec22.com

5-8 décembre 2022

SPIC 2022

Science et technologie des systèmes π -conjugués

Saint-Malo

<https://spic2022.sciencesconf.org>

6-7 décembre 2022

Polymers & textiles assets

Congress Healthcare innovation

Paris

www.sfp-plastic.org/evenements/2617

8 décembre 2022

Pasteur, un visionnaire

Colloque de l'Académie des sciences

Paris

www.academie-sciences.fr/fr/Seances-publiques/pasteur-un-visionnaire.html



14 décembre 2022

Les apports de Pasteur à l'agriculture et l'alimentation

Conférence de l'Académie d'agriculture Paris

www.pasteur2022.fr/evenement/apports-pasteur-agriculture-alimentation-copier

12-13 janvier 2023

3rd PSL Chemical biology symposium

Paris

www.pslchembiol.com

18-20 janvier 2023

Workshop Scientific opportunities with very hard XFEL radiation

Hambourg (Allemagne)

<https://indico.desy.de/event/33463>

25-26 janvier 2023

Polymères et sécurité incendie

Paris

www.sfp-plastic.org/evenements/2632

10-11 février 2023

20^e Village de la chimie, des sciences de la nature et de la vie

Paris

www.villagedelachimie.org

7-10 mars 2023

CIM 2023

21^e congrès international de métrologie

Lyon

www.cim2023.com/fr

14-17 mars 2023

ICCP 2023

15th IUPAC international congress of crop protection chemistry

New Delhi (Inde)

www.iupac2023.in

20-21 mars 2023

European congress on chemistry and applied sciences

Rome (Italie)

<https://scisynopsisconferences.com/chemistry>

22-23 mars 2023

Polymers materials in sports & leisure

Lille

www.sfp-plastic.org/evenements/2856

Prix des sections régionales 2022

Provence Alpes-Côte d'Azur

Grand prix PACA



• Uwe Meierhenrich

Uwe Meierhenrich est directeur de l'Institut de chimie de Nice (ICN, Université Côte d'Azur) depuis 2018. Il a étudié la chimie en Allemagne, à l'Université Philipps de Marburg et à l'Université de Brême. Après avoir effectué des recherches postdoctorales à l'Institut Max Planck à Göttingen et au Centre de Biophysique moléculaire à Orléans, il a rejoint l'Université Nice Sophia Antipolis en 2005 comme professeur.

Ses recherches portent sur l'asymétrie moléculaire et la chiralité. Uwe Meierhenrich participe à la mission cométaire Rosetta de l'ESA (European Space Agency), la première mission spatiale qui a tenté d'étudier la chiralité des molécules organiques. Il est également impliqué dans la mission ExoMars. Sa théorie

sur l'origine de l'asymétrie biomoléculaire porte sur des photons interstellaires chiraux, qui ont transféré leur asymétrie vers les molécules chirales comme des acides aminés et des sucres.

Ses travaux lui valent une reconnaissance internationale. Il a publié plus de 140 articles en tant qu'auteur correspondant (certains dans *Nature* et *Science*), et a donné cent-cinquante séminaires invités dans des conférences internationales, y compris des présentations sur invitation aux Universités d'Oxford et Princeton.

Ile-de-France

Prix de thèse

- Chimie organique : **Morgane De Robichon** (CY Cergy Paris Université) et **Thomas Varlet** (Institut de chimie des substances naturelles).
- Chimie théorique, physique et analytique : **Romain Plais** (Institut Lavoisier de Versailles - Université Paris-Saclay).
- Chimie inorganique, minérale et matériaux : **Imen Hnid** (Université Paris Cité).

WILEY-VCH

Chemistry
Europe

Take Advantage and Publish Open Access

By publishing your paper open access, you'll be making it immediately freely available to anyone everywhere in the world.

Submit your paper today.

www.chemistry-europe.org

L'imagerie LIBS en catalyse hétérogène

La spectroscopie de plasma induit par laser (LIBS, pour « laser-induced breakdown spectroscopy ») est une technique de caractérisation élémentaire dont le principe combine l'ablation laser et la spectroscopie d'émission optique [1-2]. Le concept a été introduit en 1963 par J. Debras-Guédon et N. Liodec [3]. La majorité des éléments peut être détectée, y compris les éléments légers (Li, C, B, H, etc.) sans difficulté analytique spécifique. Son atout principal est sûrement sa sensibilité puisqu'elle rend possible la détection d'éléments chimiques à l'échelle de la ppm (partie par million). Un faisceau laser impulsionnel de haute énergie est focalisé à la surface, produisant l'ablation de quelques fractions de microgramme de matière. La matière vaporisée se transforme instantanément en plasma dont le rayonnement est à l'origine d'un spectre d'émission optique multi-élémentaire provenant de chaque espèce chimique en présence. Il est donc représentatif de la composition chimique de la surface analysée. Cette émission est collectée, par exemple par une fibre optique, puis conduite jusqu'à un spectromètre optique qui permet d'associer à chaque longueur d'onde du rayonnement collecté une intensité, qui est liée à l'abondance de l'espèce chimique considérée.

La diversité applicative de cette technologie est très large et couvre les domaines de la biologie, de la géochimie, de la géologie, de l'environnement, de la sécurité, de l'archéologie [4], et également des matériaux industriels dans des champs variés tels que la catalyse, la métallurgie, la microélectronique, le nucléaire ou encore les matériaux synthétiques (par exemple les polymères) pour n'en citer que quelques-uns. Cette technologie est compatible avec l'analyse des liquides et des poudres, au même titre que les solides, dont les tailles caractéristiques sont comprises entre quelques centaines de μm^2 et jusqu'à plusieurs m^2 .

L'analyse LIBS appliquée à l'imagerie chimique

La LIBS permet l'analyse chimique locale (détection de la composition chimique en un point). Cette particularité a été mise au profit de l'analyse spatialement résolue pour la première fois à la fin des années 1990 [5]. L'objectif est de générer des cartographies chimiques des différentes espèces sur une surface donnée [6]. Le principe de l'imagerie LIBS repose alors sur la génération d'une série de plasmas à différentes positions de la surface. L'avantage majeur de cette imagerie est sa vitesse d'analyse élevée (acquisition d'une centaine à un millier de points de mesure par seconde). Dans la configuration la plus courante, l'échantillon est déplacé sous le faisceau de manière synchronisée avec la cadence des impulsions laser. Chaque tir laser correspond à un pixel de l'image finale et donne un spectre d'émission représentatif de la composition de la matière en ce point. Le résultat d'une seule analyse LIBS fournit autant d'images chimiques de la surface analysée qu'il existe de raies d'émission détectées. La résolution spatiale de l'imagerie LIBS est modulable et peut atteindre l'échelle du micromètre. C'est une technique versatile qui sait s'adapter à l'état, à la forme, aussi bien qu'à la taille du matériau. En outre, l'analyse LIBS est réalisée en conditions de pression et de température ambiantes et reste peu destructive car l'ablation réalisée est de l'ordre d'une fraction de μg par tir laser.

Il convient de préciser que les performances de l'analyse LIBS restent dépendantes des caractéristiques et des composants de l'appareil utilisé [6]. Dans la suite, on considère un système de micro-analyse LIBS qui comprend un laser nanoseconde Nd:YAG fonctionnant à une fréquence de répétition de 100 Hz émettant à la longueur d'onde fondamentale 1 064 nm. Dans les résultats présentés ci-après, l'énergie du laser est de l'ordre du millijoule. Une telle configuration permet d'atteindre une résolution spatiale de mesure de 10 μm .

Applications à la catalyse hétérogène

Les applications de la LIBS à la catalyse hétérogène s'avèrent multiples : le seul prérequis étant que la taille de l'échantillon ne doit pas être inférieure à la résolution de la mesure. C'est le cas par exemple des catalyseurs d'hydrotraitement ou de reformage catalytique, ou encore des catalyseurs d'hydrogénation caractérisés par des tailles millimétriques.

Ici, on considère le cas courant des catalyseurs millimétriques solides mis en forme (extrudés, billes, trilobes, quadrilobes, etc.). La méthode de préparation usuelle des échantillons pour l'analyse LIBS consiste en un

processus simple qui ne nécessite que peu d'étapes. Les grains de catalyseurs sont enrobés dans une résine acrylique ou époxy, puis les sections à analyser doivent être polies mécaniquement. L'enrobage permet d'éviter la rupture des supports catalytiques, fragiles, lors de l'étape de polissage. Le polissage permet d'assurer une surface plane, requise pour une bonne répétabilité de la focalisation laser tir à tir nécessaire à l'imagerie. Aucune étape de séchage ou de calcination n'est nécessaire. Les grains de catalyseurs peuvent alors être analysés directement, de manière simultanée ou individuelle. Ce sont donc des coupes transverses de grains de catalyseurs qui sont analysées, permettant d'accéder à un maximum d'informations pertinentes pour la compréhension des procédés impliqués.

• Caractérisation des procédés de synthèse de catalyseurs

L'imagerie LIBS est capable de fournir la répartition multi-élémentaire sur l'ensemble de la coupe d'un grain de catalyseur millimétrique en un temps caractéristique de l'ordre de la minute.

La distribution d'espèces métalliques actives déposées sur un support catalytique ainsi qu'une estimation locale de leur concentration peuvent être déterminées pour le contrôle post-fabrication, l'étude de mise au point de nouvelles synthèses ou encore le suivi de procédés d'imprégnation. L'imagerie LIBS se veut un outil essentiel pour comprendre la genèse d'une phase active optimisée, gage de la compétitivité du catalyseur.

Le premier exemple est relatif aux extrudés de catalyseurs d'hydrotraitement à base de $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ fabriqués par imprégnation à sec avec des solutions contenant les précurseurs des phases actives (figure 1). L'imagerie LIBS a permis l'analyse de la répartition spatiale multi-élémentaire visant aussi bien les espèces majeures (élément actif Ni et additif C) que les espèces en traces présentes à des concentrations de l'ordre de la ppm (impuretés Mg, Ca, Na). Les surfaces analysées correspondent à des sections de catalyseurs supportés pour le suivi de l'étape de maturation, correspondant à la transformation progressive du grain imprégné vers son état d'équilibre suite à l'imprégnation [7].

Les répartitions du métal actif (Ni) et de l'additif (C) ont été suivies au cours du temps, permettant la prise en compte des phénomènes d'adsorption sur la surface du support catalytique et des transferts de matière ayant lieu ou non au cours de la maturation. Les systèmes catalytiques imprégnés ont pu être cartographiés de manière inédite

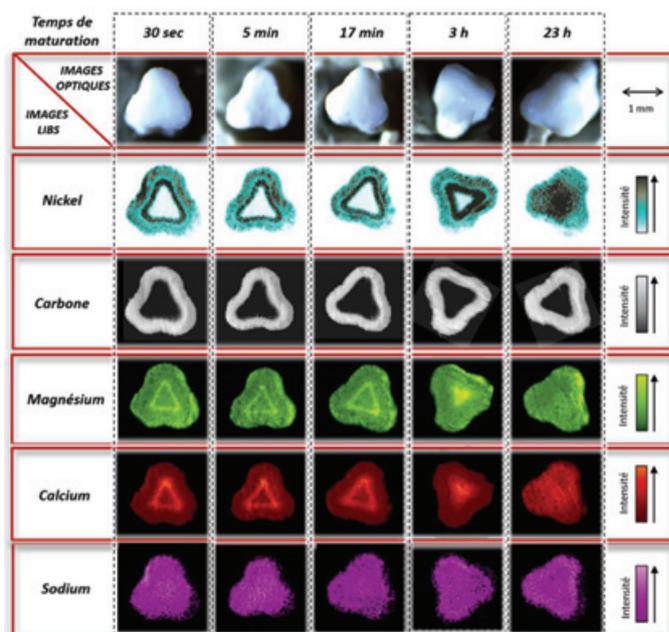


Figure 1 - Suivi multi-élémentaire par LIBS du processus de maturation d'extrudés de catalyseurs d'hydrotraitement [7]. Les images sont données en échelle de couleurs arbitraires qui peuvent être directement corrélées aux estimations des teneurs élémentaires correspondantes par une stratégie d'étalonnage explicitée dans la littérature permettant une mesure semi-quantitative [8]. Pour chaque temps de la maturation, la section de grain correspondante a été caractérisée de façon multi-élémentaire en 30 secondes.

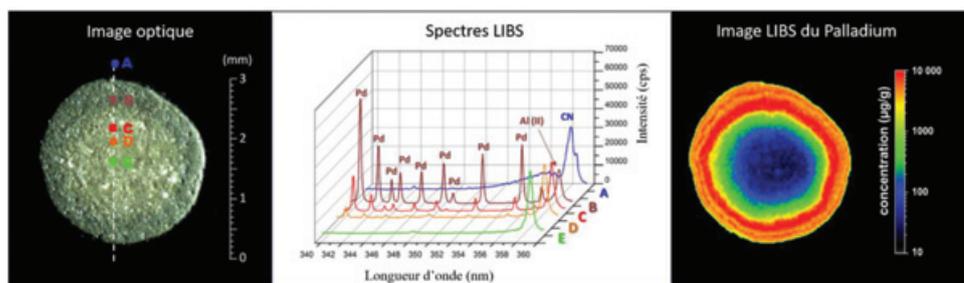


Figure 2 - Analyse LIBS semi-quantitative de la répartition du palladium de la ppm au %m [8].

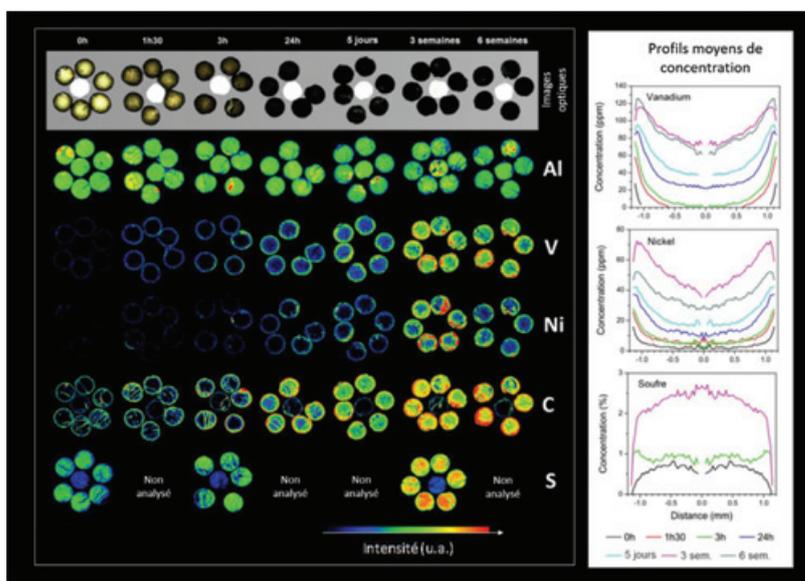


Figure 3 - Imagerie et profils LIBS de la diffusion d'impuretés dans des supports de catalyseurs d'hydrotraitement [10].

à des temps très courts de maturation, de l'ordre de la minute du fait de la rapidité de l'analyse.

Un second exemple de résultat semi-quantitatif est illustré en figure 2. La distribution du palladium, élément actif dans des catalyseurs d'hydrogénation supportés sur alumine, a pu être estimée sur une large gamme dynamique de la ppm jusqu'à l'échelle du % massique [8]. Les résultats de cette analyse ont permis par la suite d'estimer l'épaisseur de la croûte de Pd dans les catalyseurs (liée à l'activité apparente) par une méthodologie numérique dérivée [9].

• Compréhension des procédés catalytiques

La caractérisation multi-élémentaire obtenue en une seule analyse LIBS rend possible le suivi simultané des différentes espèces mobiles au sein d'un même grain et la comparaison de leur caractère diffusif intra-granulaire. L'exploitation des résultats permet d'obtenir plusieurs formats de données complémentaires, par exemple la traduction des images élémentaires en profils moyens de concentration qui représentent les phénomènes de transferts de matière des molécules du bord jusqu'au cœur des grains. Ces profils sont obtenus par application d'un algorithme de transformée de distance associé à une stratégie d'étalonnage [10]. Ainsi il est possible d'extraire un format de données compatibles avec les modèles numériques, à partir de l'analyse de grains récupérés à différents instants du déroulement d'un procédé donné, offrant alors une solution fiable et précise pour contribuer à l'amélioration de la modélisation des procédés catalytiques. En outre, la capacité de la LIBS pour la détection des éléments légers tels que le carbone renforce l'intérêt d'appliquer cette technique à l'analyse des impuretés piégées sur les grains en sortie des procédés pour progresser dans la compréhension des processus de cokage et de désactivation.

À titre d'exemple, la figure 3 illustre l'imagerie LIBS multi-élémentaire de la diffusion intra-granulaire d'espèces asphalténiques dans des supports

catalytiques aluminiques, utilisés lors des procédés d'hydrotraitement de résidus. Les distributions spatiales de Ni, V, S et C ont été suivies simultanément, en fonction du temps de résidence des catalyseurs dans le réacteur, avec des limites de détection inférieures à la dizaine de ppm pour les traces métalliques (Ni, V) et de l'ordre d'une centaine de ppm pour C. Les profils LIBS résultants ont permis d'identifier des paramètres clés impliqués dans le transport intragranulaire des asphaltènes lors des procédés d'hydrotraitement (coefficients de diffusion moléculaire, constantes d'équilibre d'adsorption, coefficients thermodynamiques ou encore rayons de gyration) pour différentes

espèces en présence, par ajustement entre les valeurs simulées et expérimentales [11].

Dans le cadre de l'étude de la désactivation par cokage des catalyseurs métalliques, la technique LIBS offre la possibilité de construire des cartographies de l'élément C, témoin de la répartition du coke. En outre, la mesure de l'hydrogène représente aujourd'hui l'une des perspectives potentielles, permettant d'envisager de coupler les cartographies du carbone avec les cartographies du ratio H/C pour qualifier la nature du coke et son degré d'aromaticité.

L'imagerie LIBS n'a pas dit son dernier mot

Quel que soit le domaine d'application, l'utilisation de la technique LIBS dans les milieux académiques et industriels connaît une forte croissance actuellement, aussi bien dans le cadre de l'analyse quantitative ou de l'imagerie élémentaire au service de la R&D ou du contrôle de production. Les développements instrumentaux et méthodologiques sont nombreux [6] et les potentialités d'applications au service de la catalyse hétérogène sont multiples, faisant de l'imagerie LIBS un candidat digne d'intérêt pour devenir une approche de référence en caractérisation élémentaire spatialement résolue des catalyseurs. De nouveaux potentiels applicatifs, en cours de développement et très précieuses pour l'élaboration de catalyseurs dans le futur, pourront venir s'ajouter aux exemples cités précédemment tels

que, par exemple, l'analyse de la porosité des catalyseurs ou encore l'imagerie spatiale 3D (tridimensionnelle) des mesures de composition chimique.

L'auteure remercie Loïc Sorbier (IFPEN Solaize) et Vincent Motto-Ros (Institut Lumière Matière, Villeurbanne) pour leur contribution technique.

- [1] D. L'Hermite, J.-B. Sirven, LIBS : spectrométrie d'émission optique de plasma induit par laser, *Techniques de l'ingénieur*, **2015**, 2870.
- [2] D.A. Cremers, L.J. Radziemski, *Handbook of Laser-induced Breakdown Spectroscopy*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [3] J. Debras-Guédon, N. Liodec, De l'utilisation du faisceau d'un amplificateur à ondes lumineuses par émission induite de rayonnement (laser à rubis), comme source énergétique pour l'excitation des spectres d'émission des éléments, *C. R. Acad. Sci.*, **1963**, 257, 3336.
- [4] V. Detalle et al., Un nouvel outil analytique pour l'étude in situ de la peinture murale et des polychromies, *L'Act. Chim.*, **2007**, 312-313, p. 98-104.
- [5] H. J. Häkkinen, J.E.I. Korppi-Tommola, UV-laser plasma study of elemental distributions of paper coatings, *Appl. Spectrosc.*, **1995**, 49, p. 1721-28.
- [6] L. Jolivet et al., Review of the recent advances and applications of LIBS-based imaging, *Spectrosc. Acta B*, **2019**, 151, p. 41-53.
- [7] L. Jolivet et al., Direct multi-elemental imaging of freshly impregnated catalyst by laser-induced breakdown spectroscopy, *J. Catal.*, **2021**, 401, p. 183-187.
- [8] F. Trichard et al., Quantitative elemental imaging of heterogeneous catalysts using laser-induced breakdown spectroscopy, *Spectrosc. Acta B*, **2017**, 133, p. 45-51.
- [9] L. Sorbier et al., Calculation of catalyst crust thickness from full elemental laser-induced breakdown spectroscopy images, *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, **2018**, 304, 012016.
- [10] F. Trichard et al., Imaging of alumina supports by laser-induced breakdown spectroscopy: a new tool to understand the diffusion of trace metal impurities, *J. Catal.*, **2018**, 363, p. 183-190.
- [11] L. Jolivet, Apport de la spectroscopie de plasma induit par laser (LIBS) pour la modélisation des procédés de raffinage, Thèse de doctorat, Université de Lyon, **2020**.

Cette fiche a été réalisée par **Lina JOLIVET**, ingénieure R&D, Ablatom (Villeurbanne) et IFPEN (Solaize) (l.jolivet@ablatom.com ; lina.jolivet@ifpen.fr).

Les fiches « Catalyse » sont coordonnées par Franck LAUNAY (franck.launay@sorbonne-universite.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.

L'iode hypervalent : un outil pour l'inversion de polarité de l'alcyne

L'inversion de réactivité de l'alcyne

La recherche en chimie organique étudie la formation de liaisons chimiques. Généralement, une liaison se forme lorsqu'une molécule nucléophile (Nu^- , riche en électrons) interagit avec une molécule électrophile (E^+ , pauvre en électrons). Par exemple, un alcyne est facilement déprotoné pour former un alcynure (*figure 1A*). Ce dernier, chargé négativement, réagira avec des électrophiles. Le groupement alcyne se trouve dans des molécules bioactives telles que l'efavirenz ou le levonorgestrel (*figure 1B*). De plus, ses propriétés physico-chimiques introduisent de la rigidité aux molécules ou aux matériaux [1]. Pour ces raisons, les chimistes se sont intéressés aux réactions d'alcynation. Cependant, la réaction d'un alcyne terminal avec un nucléophile n'est pas possible, et peut de plus résulter en une déprotonation si le nucléophile est trop acide. Afin de ne pas se limiter à l'introduction d'alcyne comme nucléophile, les chimistes ont envisagé l'inversion de polarité (« umpolung », concept originellement introduit par D. Seebach) de ce dernier (*figure 1C*) [2]. Pour ce faire, les réactifs hétérocycliques à l'iode hypervalent comme les éthynylbenziodoxolones (EBX) ont été développés [3]. La nature hypervalente de l'iode appauvrit l'alcyne en électron, le rendant désormais électrophile et permettant l'alcynation de nucléophiles. Les EBX sont pratiques à utiliser en raison de leur stabilité en présence d'eau et d'oxygène.

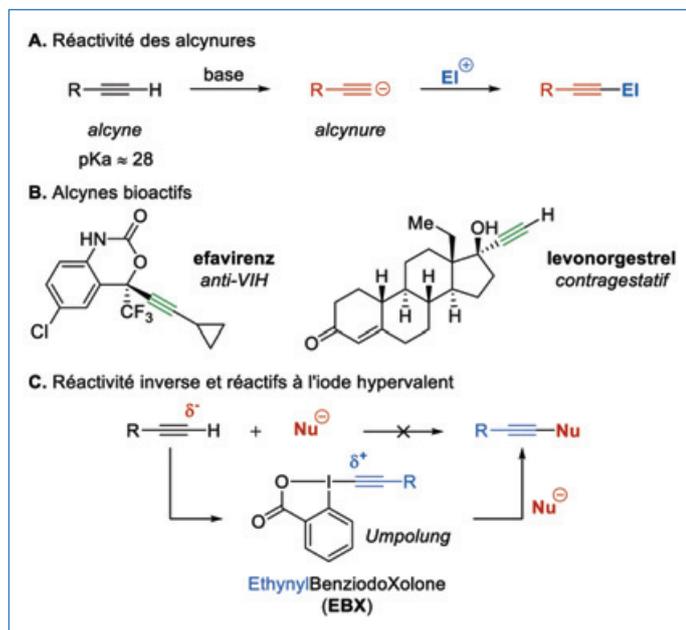


Figure 1 - Réactivité des alcynures et des EBX.

Synthèse des EBX

Initialement découvert par C. Willgerodt en 1886 [4], les réactifs à l'iode hypervalent, de géométrie en forme de T (AX_3E_2), sont devenus des outils communs du chimiste organicien en raison de leur large gamme d'applications. Depuis deux décennies, les EBX ont été sujet d'intenses recherches et sont devenus un standard pour l'alcynation de nucléophile. Originellement leur synthèse se passait en deux étapes distinctes (*figure 2*) [5]. Premièrement, l'oxydation d'un précurseur contenant l'iode monovalent (1) forme l'iode hypervalent (2). Ensuite, l'alcyne désiré est ajouté sur l'atome d'iode par substitution de l'hydroxyde. De manière générale, cette dernière étape requiert l'addition d'un activateur tel qu'un acide de Lewis (TMSOTf) pour rendre la substitution plus favorable, ainsi que l'utilisation de

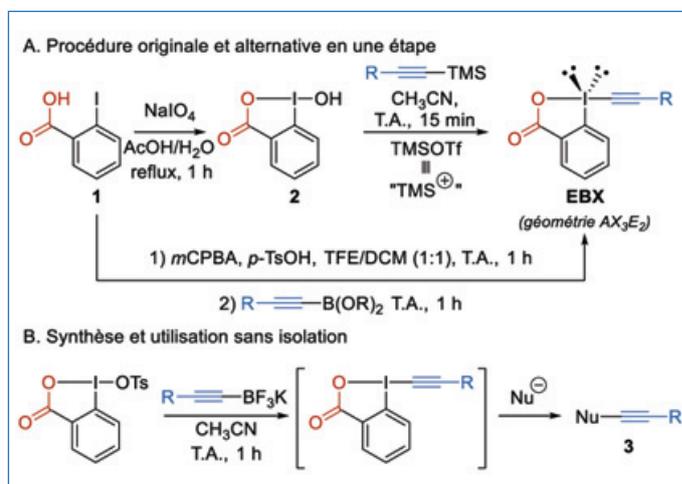


Figure 2 - Voies de synthèse des EBX.

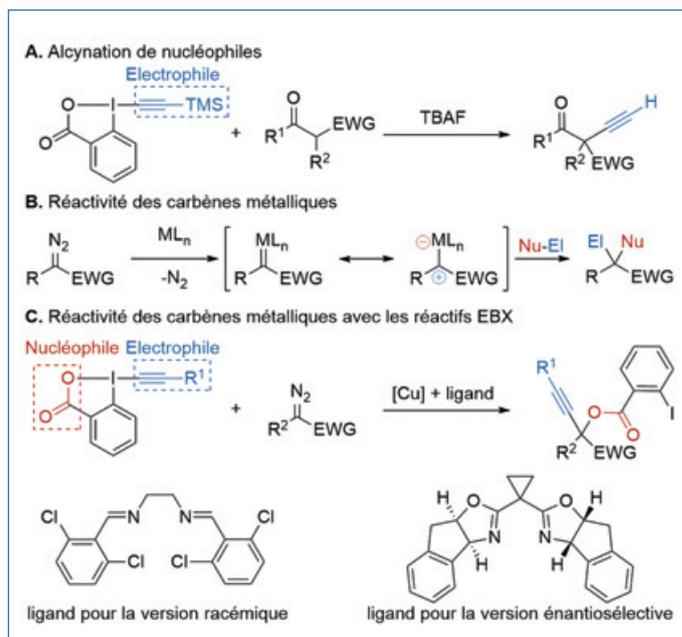


Figure 3 - Réactivité des EBX avec les carbènes métalliques.

TMS-alcynes qui sont plus nucléophiles que les alcynes terminaux. Bien que cette méthode soit toujours utilisée de nos jours, une alternative combinant l'oxydation et le transfert de l'alcyne en une seule étape a été développée afin de faciliter l'accès aux EBX [6]. Les types de groupement R présent sur le réactif final incluent des groupes protecteurs silylés, des aryles ou des alkyles. Récemment, notre groupe a développé une méthode permettant d'éviter l'isolement et la purification des EBX [7]. Ils ont pu être préformés en solution, puis immédiatement utilisés pour réagir avec divers nucléophiles donnant directement accès au produit final 3.

Réactivité des réactifs EBX

Les EBX permettent le transfert du groupement alcyne sur une variété de nucléophiles avec par exemple l'alcynation de centres α -carbonyles (*figure 3A*) [8]. Ces stratégies s'accompagnent par la

formation en quantité stœchiométrique d'acide 2-iodobenzoïque comme déchet [3]. Notre groupe s'est donc intéressé au développement de réactions dans lesquelles la totalité du réactif serait transférée. Dans cette optique, la réactivité des carbènes métalliques est idéale puisqu'ils possèdent un carbone à la fois nucléophile et électrophile (figure 3B). En utilisant un catalyseur au cuivre et un ligand (chiral ou non), nous avons pu développer une réaction dans laquelle l'alcyne et l'acide 2-iodobenzoïque sont insérés sur le même carbone (figure 3C) [9-10].

Pour augmenter la complexité des molécules potentiellement accessibles via cette méthode, nous avons étudié la possibilité d'ajouter un alcool comme nucléophile externe à la place de l'acide 2-iodobenzoïque. En changeant la structure de l'EBX, il a été possible de développer une réaction à trois composants. Cette réaction a notamment permis la synthèse du composé **4** avec 62 % de rendement [11]. Ce composé est l'intermédiaire utilisé par Lonza dans sa synthèse du médicament efavirenz pour le traitement du SIDA (figure 4) [12].

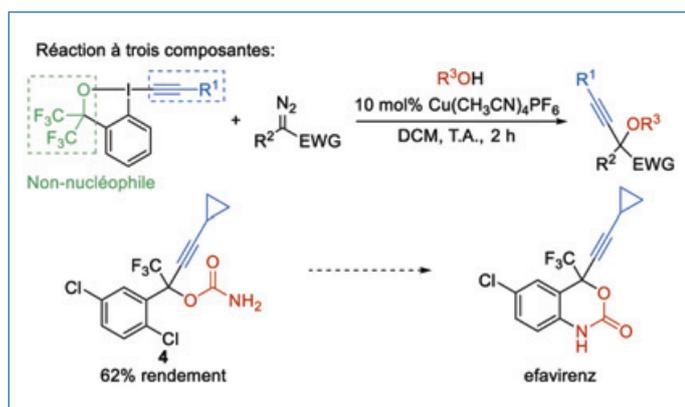


Figure 4 - Réaction à trois composants et synthèse formelle de l'efavirenz.

Applications en biologie chimique

Grâce à leur faible toxicité et leur stabilité en milieu biologique, les réactifs d'EBX trouvent également des applications en biologie chimique [13]. Par exemple, l'acide aminé cystéine, grâce à son caractère nucléophile, peut réagir de manière rapide et sélective sur la triple liaison des EBX [14]. En conditions aqueuses, le groupement thiol (-SH) de la cystéine contenue dans divers peptides et protéines, comme par exemple sur la protéine His₆-Cys-Ubiquitine (figure 5), s'ajoute en position β du réactif EBX, générant des composés stables appelés vinylbenziodoxolones (VBX). Ce changement surprenant de réactivité est dû à la présence d'eau qui protone directement l'intermédiaire formé, empêchant le clivage de la liaison C-I. La réaction fonctionne avec de nombreux composés EBX portant différents groupes fonctionnels, comme par exemple un groupement azoture (N₃-EBX), ce dernier permettant de réaliser par la suite des réactions de cycloaddition avec des alcynes en présence de cuivre (une réaction introduite par Sharpless et Meldal connue comme l'exemple type de « réaction click ») [15]. Dans notre travail, la variante introduite par Bertozzi utilisant des alcynes cycliques plus réactifs en absence de cuivre a été utilisée [16]. Le fragment d'iode hypervalent du réactif VBX peut également réagir dans des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura avec des acides boroniques [17]. Ces réactions de cycloaddition et de couplage sont compatibles entre elles et permettent d'installer sur les biomolécules divers marqueurs. Par exemple,

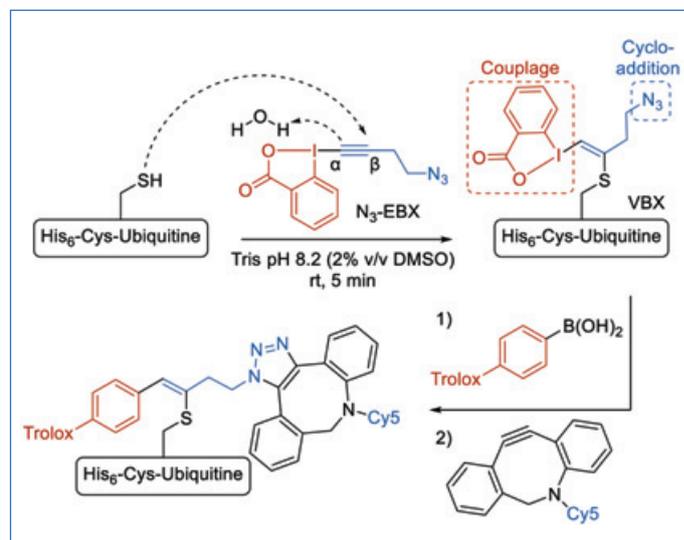


Figure 5 - Applications des VBX en biologie chimique.

le fluorophore Cy5 a pu être installé sur la protéine His₆-Cys-Ubiquitine, préalablement fonctionnalisée avec l'antioxydant Trolox, ce dernier permettant d'améliorer les propriétés lumineuses du marqueur fluorescent Cy5 et de tripler les temps de mesure possibles.

En conclusion, les EBX permettent d'inverser la polarité des alcynes et s'établissent comme des réactifs de choix pour l'alcynylation de nucléophiles. Récemment, nous avons développé une manière plus efficace pour la formation et l'utilisation de ces réactifs. Les EBX peuvent être utilisés avec des métaux de transition, comme pour la fonctionnalisation de carbènes, et possèdent des applications en biologie chimique avec l'alcynylation de cystéines. Ceci dit, leur versatilité ne s'arrête pas à ces deux exemples, ils peuvent être utilisés avec divers nucléophiles hétéroatomiques (alcools, amides, phosphonates), ainsi qu'avec des nucléophiles carbonés et même des espèces radicalaires. Dans le futur, il sera intéressant de combiner les EBX avec des intermédiaires réactifs générés utilisant la chimie en flux continu.

- [1] *Modern Alkyne Chemistry: Catalytic and Atom-Economic Transformations*, B.M. Trost, C.-J. Li (eds), Wiley-VCH, 2015.
- [2] D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, p. 239.
- [3] D.P. Hari, P. Caramenti, J. Waser, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, p. 3212.
- [4] C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.*, **1886**, *33*, p. 154.
- [5] V.V. Zhdankin, C.J. Kuehl, A.P. Krasutsky, J.T. Bolz, A.J. Simonsen, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, p. 6547.
- [6] M.J. Bouma, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, p. 14242.
- [7] J. Borrel, J. Waser, *Org. Lett.*, **2022**, *24*, p. 142.
- [8] D. Fernández-González, J. Brand, J. Waser, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 9457.
- [9] D.P. Hari, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, p. 2190.
- [10] D.P. Hari, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, p. 8420.
- [11] G. Pisella, A. Gagnebin, J. Waser, *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, p. 10199.
- [12] D. Dai, X. Long, A. Kulesza, J. Reichwagen, B. Luo, Y. Guo (Lonza Ltd), *PCT Int. Appl. WO2012097510*, **2012**.
- [13] E.M.D. Allouche, E. Grinhagen, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *60*, p. 2.
- [14] R. Tessier, J. Ceбалlos, N. Guidotti, R. Simonet-Davin, B. Fierz, J. Waser, *Chem.*, **2019**, *5*, p. 2243.
- [15] M. Meldal, C.W. Tornøe, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, p. 2952.
- [16] N.J. Agard, J.A. Prescher, C.R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 15046.
- [17] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, p. 2457.

Cette fiche a été préparée par **Stéphanie G.E. AMOS**, doctorante, **Julien BORREL**, doctorant, **Nina DECLAS**, doctorante, **Elliott LE DU**, doctorant, et **Jérôme WASER***, professeur, Laboratory of Catalysis and Organic Synthesis, EPFL, Lausanne (jerome.waser@epfl.ch). 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.

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 :

- La diffusion de neutrons (octobre 2022) : 20 €
- Le fer en catalyse : un élément d'avenir (mai-juin 2022) : 32 €
- Répondre aux menaces : explosifs, déminage et management de crises (avril 2022) : 20 €
- La chémobiologie explore le vivant (décembre 2021) : 20 €
- Hydrogène décarboné (octobre 2021) : 20 €
- De la chimie du solide aux batteries de demain (juillet-août 2021) : 20 €
- Substances naturelles et chimie durable (mai 2021) : 20 €
- 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 €



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

Dernières parutions :

- Chimie et énergies nouvelles (mars 2022) : 25 €
- 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

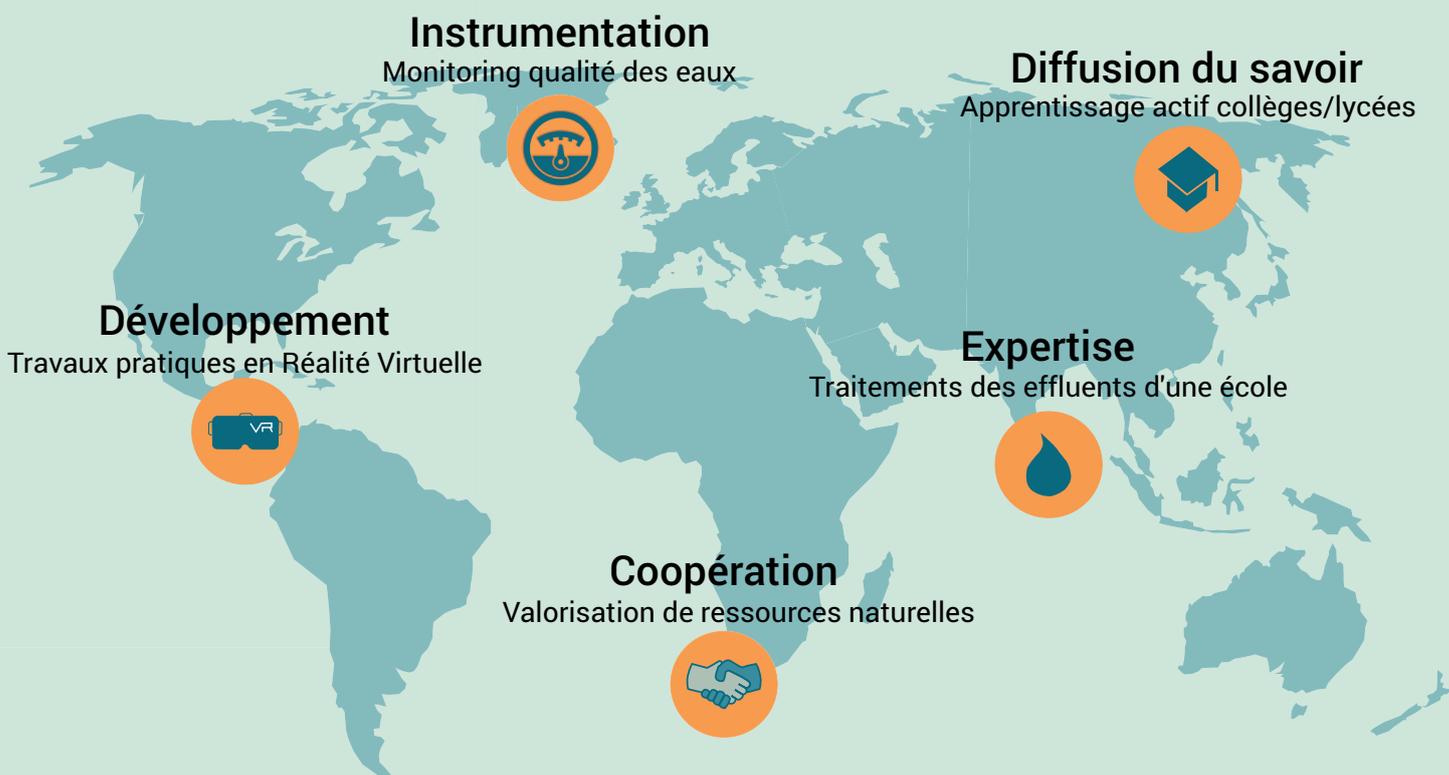
SCF, Service Abonnement, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris - Tél. : 01 40 46 71 66/60.

abonnement@lactualitechimique.org - www.lactualitechimique.org



Une chimie sûre, responsable, durable

Des actions au service des causes humanitaires



Avec les soutiens



 contact@chimistessansfrontieres.fr



www.chimistessansfrontieres.fr



Rejoignez nous !