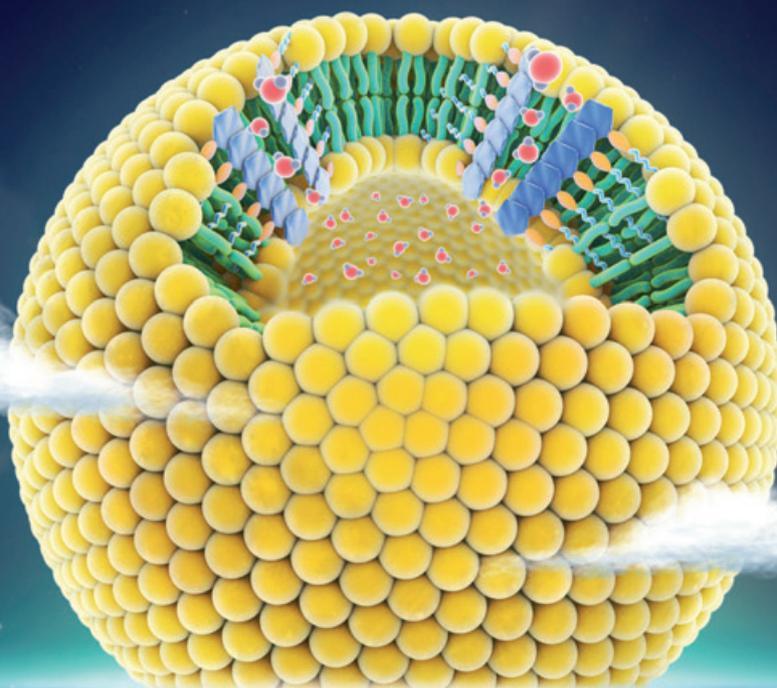


N° 470 - FÉVRIER 2022

l'actualité chimique

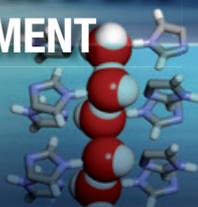
LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE



**CHIMIE
CRÉATRICE**

**CANAUX ARTIFICIELS D'EAU
POUR LE DESSALEMENT**

**ALTERNATIVES
AUX PESTICIDES**



Abonnez-vous pour un an (numéros spéciaux inclus)

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

	Abonnement papier + électronique*			Abonnement électronique seul*	
	France métropolitaine	DROM-COM / Zone 1**	Zone 2**	France / Étranger	
Particuliers	<input type="checkbox"/> 105 €	<input type="checkbox"/> 145 €	<input type="checkbox"/> 160 €	Particuliers	<input type="checkbox"/> 55 €
Lycées	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 160 €	<input type="checkbox"/> 175 €	Lycées	<input type="checkbox"/> 70 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 245 €	<input type="checkbox"/> 260 €	Institutions	<input type="checkbox"/> 155 €

* Courriel obligatoire ** Zone 1 : Union européenne, Royaume-Uni et Suisse ; Zone 2 : reste du monde.

Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site www.lactualitechimique.org

Tous les articles et numéros de plus de cinq ans sont téléchargeables gratuitement

Numéros spéciaux également disponibles en **version électronique** sur le site à un tarif préférentiel

Dernières parutions :

- 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 €
- La sonochimie, ou comment les ultrasons font vibrer la chimie ! (sept. 2016) : 20 €
- Chimie et transition énergétique (juin-juil.-août 2016) : 32 €
- L'électrochimie au cœur des sciences (oct.-nov. 2015) : 32 €



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

Dernières parutions :

- Chimie et lumière (janv. 2021) : 25 €
- Chimie et nouvelles thérapies (sept. 2020) : 25 €
- Chimie et Alexandrie dans l'Antiquité (janv. 2020) : 25 €
- Chimie, nanomatériaux, nanotechnologies (sept. 2019) : 25 €
- Chimie et biologie de synthèse - Les applications (janv. 2019) : 25 €
- Chimie, aéronautique et espace (sept. 2018) : 25 €
- La chimie et les sens (janv. 2018) : 25 €
- La chimie et les grandes villes (sept. 2017) : 25 €
- Chimie, dermo-cosmétique et beauté (janv. 2017) : 25 €
- Chimie et changement climatique (sept. 2016) : 25 €
- Chimie et expertise : santé et environnement (janv. 2016) : 25 €



À commander
chez votre libraire
ou directement sur
laboutique.edpsciences.fr



Bon de commande

Nom Prénom

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

Code postal Ville Pays

Tél Courriel

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

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

Mode de règlement

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

L'Actualité Chimique

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

abonnement@lactualitechimique.org - www.lactualitechimique.org

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, P. Colomban, C. de Novion, K. Fajerberg, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier, 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. Toulhoat, L. Valade, P. Walter, S. Younes

Publication analysée ou indexée par :
Chemical Abstracts, base de données PASCAL

ABONNEMENT

SCF, Martine Maman
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Tél. : 01 40 46 71 60/66
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 : février 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.



Diversité et créativité

Le numéro que vous allez découvrir avec plaisir, nous l'espérons, illustre les propos de Jean-Marie Lehn qui vante une chimie créatrice. En effet, les articles sont très variés et donnent la parole à des chercheurs, des historiens, des enseignants, des femmes, des hommes, des jeunes et des moins jeunes : une preuve, s'il en fallait une, de la diversité de cette science qui nous est chère : la chimie.

Des défis, des conquêtes, des espoirs

Trouver un emploi en chimie n'est pas toujours facile, et pourtant, les besoins sont là. Le Réseau des jeunes chimistes a enquêté pour celles et ceux qui cherchent des données concrètes et apporte des conseils utiles dans leur « Grain de sel » ; profitez-en ! Dans la rubrique « Recherche et développement », le lecteur découvrira des réponses aux défis :

- du dessalement de l'eau, avec des membranes biomimétiques ;
- des alternatives aux pesticides, grâce à des substances naturelles ;
- d'une agriculture plus durable, en s'intéressant aux oligosaccharides de chitine.

Du côté Enseignement, deux facettes très différentes : l'une concerne l'intérêt de la pluridisciplinarité pour l'enseignement, et l'autre, la régression linéaire simple... Ne vous laissez pas impressionner par le sujet, les étudiants en chimie la côtoient régulièrement.

Le mot de la fin nous fait remonter dans le temps, avec un article d'histoire consacré au calorique de Lavoisier : en fonction de l'âge du lecteur ou de la lectrice, il évoquera des souvenirs ou des facettes de l'invention.

Raconter la science en temps de crise

La SCF est partenaire des Journées Sciences et Médias qui se sont tenues le 25 janvier. Le thème retenu pour cette année concernait la communication pendant la crise. De commun accord, journalistes, scientifiques et politiques ont analysé les enjeux de communication. Parmi les intervenants, quelques figures vont aiguïser votre intérêt : Aurore Gely-Pernot, EHESP ; Bruno David, président du Muséum national d'Histoire naturelle ; Wolfgang Cramer, chercheur CNRS et contributeur du GIEC ; Valérie Masson-Delmotte, climatologue, co-présidente du groupe I du GIEC.

Cédric Villani, mathématicien, député et président de l'OPECST, a clôturé la rencontre sur le thème « Science, crise et politique ». Un seul conseil : allez jeter un coup d'œil sur www.sciencesetmedias.org.

La Rédaction et les auteurs vous souhaitent une bonne lecture !

Patricia Pineau
Rédactrice en chef

sommaire

N° 470- FÉVRIER 2022

ÉDITORIAL	1
Diversité et créativité, par P. Pineau	1
CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE	3
À propos de la digitaline, par P. Avenas	3
À PROPOS DE	4
La chimie, une science créatrice ! Interview de Jean-Marie Lehn, par M. Soussi-Therond et P. Pineau	4
LE GRAIN DE SEL DU RJ-SCF	6
Jeunes étudiants à la quête d'un métier en chimie, par F. Le Floch et N. Griffete	6
RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	9
Les substances naturelles : une alternative aux pesticides de synthèse, par L. Mamy et E. Barriuso	9
Auto-assemblage de fissures : comment transformer un inconvénient en une fonctionnalité, par F. Thorimbert , M. Odziomek et M. Faustini	15
Biocatalyse et oligosaccharides de chitine pour une agriculture plus verte, par A. Rousseau , S. Armand , S. Cottaz et S. Fort	20
Les canaux artificiels d'eau : des membranes biomimétiques pour le dessalement, par M. Barboiu	30
<i>Principes et substances actifs</i>	
Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par J. Fournier et J.-M. Paris	35
ENSEIGNEMENT ET FORMATION	37
De l'intérêt de la réflexion interdisciplinaire pour l'enseignement de la chimie, par F. Boulc'h et O. Morizot	37
Régression linéaire simple : à la défense du R^2 , par C. Roussel et A. Roussel	42
HISTOIRE DE LA CHIMIE	45
Le calorique de Lavoisier : un siècle d'évolution, de l'invention à la disparition, par E. Jacques	45
EN BREF	52
LIVRES ET MÉDIAS	59
AGENDA	60
ACTUALITÉS DE LA SCF	61
UN POINT SUR	63
Fiche n° 92 : Les liaisons C(sp ³)-H : les défis de leur fonctionnalisation sélective en synthèse organique, par T. Saget et P. Dauban	63



Couverture :

L'image illustre le transport de l'eau à travers des canaux artificiels dans des membranes bicouches. © Libo Huang
Conception graphique : magdesign.fr

À propos de la digitaline



Portrait du docteur Gachet avec branche de digitale (la première des deux versions).

Les digitales sont des plantes extrêmement toxiques, mais la digitaline extraite de leurs feuilles est un remède de l'insuffisance cardiaque, qui peut devenir l'arme du crime dans un roman d'Agatha Christie, un épisode de Colombo ou un James Bond. Sur une peinture de 1890, la digitale est représentée par Van Gogh, dont on ne sait pas pour autant si le docteur Gachet lui en prescrivait.

À côté de la digitale, cet article évoque des plantes produisant des substances dites *digitaliques*, proches de la digitaline.

Des grappes de fleurs aux formes évocatrices



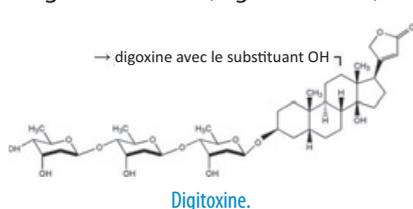
Digitale pourpre (*Digitalis purpurea*).

Peu répandues dans le bassin méditerranéen, les digitales ne sont nommées ni par Théophraste, ni par Dioscoride en grec, ni par Pline l'Ancien en latin. En revanche, divers noms imagés de ces fleurs sont apparus dans les langues européennes, dont en anglais *foxglove* (gant de renard), en norvégien *reverbjelle* (clochette de renard), en allemand

Fingerhut (dé à coudre), en italien et en français *digitale*, mot qui désignait en latin un doigt de gant ou un dé à coudre, du latin *digitus*, « doigt ».

Le botaniste allemand Leonhart Fuchs (1501-1566), qui sera l'éponyme du *fuchsia* en 1703, fut le premier en 1542 à décrire les digitales, qu'il a nommées *Digitalis* en latin scientifique, confirmé comme nom de genre par Linné en 1753 pour quatre espèces. On en connaît aujourd'hui plus de vingt.

En 1785, le médecin et botaniste anglais Withering publie un traité sur les vertus médicinales de la digitale pourpre, en particulier vis-à-vis de l'hydropisie. Puis au début des années 1820, le mot *digitaline* apparaît pour désigner les extraits de feuilles de cette digitale, qui deviennent de véritables médicaments pour le cœur dès lors que le pharmacien français Nativelle a obtenu, en 1868, une digitaline assez pure pour cristalliser. C'est en 1874, que le chimiste strasbourgeois Schmiedeberg identifie son principe actif, qu'il nomme *digitoxine*, de *Digi(talis)* + *toxine*. Enfin en 1930, une hydroxy-digitoxine, nommée *digoxine*, est extraite d'une autre espèce, la digitale laineuse (*Digitalis lanata*).

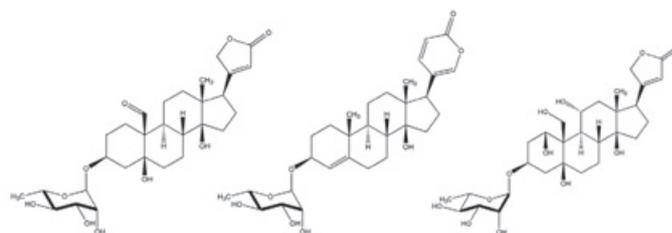


La digitaline (digitoxine) est remplacée par des produits plus performants depuis le début des années 2000, mais la digoxine, avec seulement un atome

d'oxygène en plus, est toujours dans la pharmacopée. L'un de ses noms commerciaux, *Digoxine Nativelle*® (ou son demi-dosage, *Hémigoxine Nativelle*®) honore le découvreur de la *digitaline cristallisée*.

D'autres substances digitaliques

- Comme les digitales, le **muguet** n'a pas de nom grec ni latin. Son parfum explique son nom en français (*musguet* en 1200), du latin *muscus*, « musc ». À cause de sa blancheur et de sa présence dans des régions vallonnées, dans un traité médical publié au XV^e siècle en Bavière, le muguet porte le nom latin biblique *lilium convallium*, du « lis des vallées », symbole de pureté dans le *Cantique des Cantiques*. En 1538, le naturaliste anglais Turner adopte en botanique *lilium convallium*, et de là vient le nom anglais du muguet, *lily of the valley*. Puis Linné en 1753 crée le genre *Convallaria* pour le muguet, d'où *convallatoxine*, le nom de son principe actif, très proche de la digitoxine, avec un sucre au lieu de trois.



Convallatoxine, proscillaridine et ouabaine, tirée de l'ouabaïo.

- La **scille maritime** est une plante à bulbe du bord de mer, nommée aussi *oignon de mer*. À l'opposé des digitales et du muguet, c'est une plante un peu oubliée de nos jours, mais bien connue dans l'Antiquité (en grec *skilla* chez Théophraste et Dioscoride). Pline l'Ancien la nomme *scilla*, et en fait une véritable panacée : « dans l'hydropisie et comme diurétique, [...] dans les affections de la rate et de l'estomac [...] la jaunisse et la toux invétérée qui s'accompagne d'asthme ». Son principe actif, très proche de celui du muguet, est la *proscillaridine*.

- Quelques autres plantes produisent des substances digitaliques, dont le **laurier rose**, ou un arbuste d'Afrique, l'**ouabaïo**, nom somali signifiant « poison pour flèche » (cf. À propos du Taxotère® *L'Act. Chim.*, fév. 2021).

Épilogue



Scille maritime (*Drimis maritima*).

Le muguet et la scille, deux monocotylédones de la même famille de l'ordre des asparagales, contiennent deux principes actifs voisins, mais il est plus étonnant de trouver des principes actifs semblables à ceux-ci dans des dicotylédones très éloignées dans la classification. En effet, partant de la bifurcation monocots/dicots de l'arbre phylogénétique des ordres de végétaux, il y a six bifurcations d'écart du côté monocots avec les asparagales, et quatorze du côté dicots avec les gentianales, dont le laurier rose et l'ouabaïo, puis encore deux de plus avec les lamiales, dont les digitales. Une remarquable convergence chimique entre des plantes bien différentes.

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

La chimie, une science créatrice !

Interview de Jean-Marie Lehn par Mehdi Soussi-Therond et Patricia Pineau

Quand avez-vous choisi la chimie ? Quel a été le fait déclencheur ?

À ma sortie de collège, j'avais une préférence pour la philosophie. À l'époque, il y avait trois bacs en classe terminale : philosophie, sciences expérimentales et mathématiques élémentaires, et j'ai choisi la section philo parce que j'avais suivi la filière « classique » avec latin et grec au cours de mes études secondaires et j'étais attiré par les « grandes » questions qu'elle traitait. Mais en même temps, je m'intéressais beaucoup à la chimie parce que ces histoires de molécules et produits m'intriguaient. J'ai donc passé le bac philo en juin et le bac de sciences expérimentales en septembre de la même année. C'est alors que la chimie m'est apparue comme une science très attrayante. Par exemple, les halogènes – fluor, chlore, brome, iode – sont des éléments qui présentent des analogies, idem pour les alcalins, et sont bien rangés en colonnes. Cette régularité, ce classement et ce tableau illustrent les relations entre les éléments : une idée séduisante qui me montrait que la chimie était une science cohérente.

Quand je fais une conférence grand public, j'insiste toujours sur Mendeleïev et le tableau périodique des éléments, qui est le fruit de chimistes. C'est pour moi l'une des contributions scientifiques les plus importantes de tous les temps et de tous les domaines. Ce tableau donne les éléments qui constituent la matière visible (5 % de la matière de l'univers) et nous faisons partie de cet ensemble. Quand vous êtes assis sur votre fauteuil et que vous regardez le tableau périodique, vous avez devant vos yeux les éléments qui sont présents partout dans l'univers et il n'y en a pas d'autres ! On sait que ce tableau est important, mais il faut se rendre compte de sa réelle, profonde signification.

Avoir le prix Nobel à 48 ans a-t-il changé quelque chose dans votre vie ?

Le prix Nobel change indéniablement quelque chose ! Ce prix est décerné par nomination, c'est-à-dire que si c'est bien l'Académie suédoise des sciences qui décide, elle recueille les avis de nombreuses personnalités scientifiques qui vous nomment si elles considèrent que ce que vous avez fait est important. C'est évidemment réconfortant parce qu'on se dit « après tout, je n'ai pas perdu mon temps en faisant ce que j'ai fait ». Quand les propositions arrivent à Stockholm, les membres de l'Académie des sciences et de l'Institut Karolinska délibèrent, puis choisissent les lauréat(e)s. Après le prix Nobel, j'ai continué à travailler comme avant, et il est vrai que j'ai plus publié après qu'avant le prix.

Vous aimez la chimie : comment expliquez-vous qu'aujourd'hui dans les médias et d'autres plateformes, elle apparaisse comme une « mal-aimée » ?

Avant tout, il faut convaincre les gens que la chimie est une science, qui est mal comprise. Quand une voiture rentre dans un arbre, est-ce qu'on accuse la physique ? Pourtant il s'agit



Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie 1987.

bien de la physique : c'est la quantité de mouvement qui se heurte à un obstacle solide. Concernant la chimie, il y a sans doute aussi un aspect très empirique : nous sommes des animaux mammifères sensibles aux odeurs, aux bruits, aux fumées, des perceptions que l'on attribue à des substances et à des industries chimiques. Pour moi, la chimie est aussi cette capacité de transformer la matière, dans son intime constitution. C'est prométhéen !

Deux anecdotes pour décrire comment je vois la chimie, son rôle dans la science. Il se trouve qu'un jour, un journaliste scientifique me téléphone me faisant savoir qu'il est en train de rédiger un article sur les grandes questions dans les sciences. Les physiciens lui disent qu'ils étudient les lois de l'univers : « big problem ! ». Les biologistes lui disent qu'ils s'intéressent aux règles de la vie : « big problem » aussi ! Il lui semble que la chimie s'intéresse aux molécules, aux matériaux, aux médicaments... C'est très bien, mais où est le « grand » problème ? Je lui réponds alors qu'il se trompe, qu'il ne s'agit pas « juste » de cela. La chimie a la mission de déchiffrer, de comprendre comment les lois très générales de l'univers ont pu conduire à une expression spécifique de ces lois dans un organisme vivant et pensant comme un être humain sur la planète Terre. Je suis convaincu que sur les autres planètes, il y a de la vie. Les organismes peuvent avoir des aspects tout à fait différents mais, souvenez-vous, ils sont toujours formés des mêmes éléments et rien d'autre. Un atome de carbone, une liaison carbone-carbone est la même partout, que ce soit chez nous ou dans une très lointaine galaxie.

Je me souviens qu'à l'occasion de l'Année de la chimie en 2011, la revue *Reflets de la Physique* m'avait demandé un court texte sur la chimie dans lequel j'ai écrit que la physique s'occupe des lois fondamentales de l'univers et la chimie de leur expression spécifique dans la matière vivante ou non. Et j'ai conclu de façon un peu provocatrice : la chimie est à la physique ce qu'un quatuor de Beethoven est aux lois de l'acoustique. Chaque composition musicale est un objet acoustique très spécifique, de même pour la peinture, un peintre travaille avec les couleurs qui ont des propriétés universelles, mais la Joconde, c'est la Joconde.

La chimie fait gagner de l'argent aux industriels; ces derniers ne sont pas toujours attentifs aux impacts environnementaux

Tout d'abord, si vous voulez gagner de l'argent, ne faites pas de la chimie, ni de la recherche en général ! Il faut savoir ce qu'on veut dans la vie. Concernant les industries chimiques, les quantités de produits qu'il faut fabriquer sont énormes du fait de la population mondiale, d'où des consommations en énergie, en matières premières considérables. Quand on me raconte qu'il faut diminuer les productions et adopter des approches durables, je réponds que les chimistes l'ont toujours fait. Au cœur même de leur formation se trouve la triple minimisation : consommer le moins possible de matière, le moins d'énergie, et minimiser la formation de produits secondaires pour un meilleur rendement. C'est le credo principal des chimistes. Les chimistes sont les premiers écologistes !

Je vais défendre les industriels car ils doivent faire tourner leur boîte, payer le personnel et produire. Certes, il y a des déviations lorsque le pouvoir de décision, les choix d'orientation sont dans les mains de ceux qui suivent les cours de la bourse plutôt que les recherches dans les laboratoires et les produits dans les usines. Cette évolution est assez récente et je l'ai vécue. Il n'y a pas si longtemps, des entreprises comme Dupont de Nemours, Bell Telephone, General Electric aux États-Unis avaient des laboratoires de pointe et des chercheurs récompensés par un Nobel. Il en reste qui investissent fortement en R&D.

Quelles sont les clés de la réussite en chimie ?

Je vais souvent en Chine pour donner des conférences, et on me demande souvent comment obtenir un prix Nobel. Il n'y a aucune recette, mais il s'agit peut-être d'attitudes. Premièrement, il ne faut pas rater le train, c'est-à-dire lorsqu'une occasion se présente, il faut la détecter. Pasteur disait : « *La chance ne sourit qu'aux esprits bien préparés* ». Deuxièmement, il ne faut pas essayer de sauter dans un train qui est déjà plein. S'il y a une mode qui se développe dans un domaine, beaucoup de monde s'y précipite et ce n'est pas forcément bon. Un exemple instructif est celui du prix Nobel de 1987 en physique : Bednorz et Müller avaient découvert des matériaux supraconducteurs à « haute » température, ce qui à l'époque correspondait à environ 30 kelvins. Ces travaux, publiés dans un journal qui ne figurait pas parmi les « hauts facteurs d'impact », ont été à l'origine d'une explosion de la recherche sur les supraconducteurs. Considérant l'importance du domaine, l'engouement d'un très grand nombre de physiciens et d'entreprises était entièrement justifié, mais peut-être au détriment d'autres domaines.

La troisième recommandation que je fais, c'est d'essayer d'aller à contre-courant ou de penser perpendiculairement, c'est à dire se poser la question : que se passerait-il si j'essayais de



faire l'opposé de ce que j'ai appris ? Par exemple, la chimie supramoléculaire concerne des assemblages assez fragiles entre molécules qui peuvent se dissocier et se réassembler. Je me suis alors posé la question de ce qui se passerait si on faisait cela avec les molécules. Évidemment, cela remet en cause ce qu'on a appris. En effet, lorsqu'on pense aux molécules, on veut qu'elles soient stables et ne tombent pas en petits morceaux. Si intentionnellement on introduisait dans des molécules des liaisons réversibles, qui se couperaient dans certaines conditions, cela ouvrirait un autre champ : le champ des molécules labiles. Ces molécules sont beaucoup plus difficiles à contrôler, donnant lieu à des mélanges de molécules échangeant des fragments : l'état statique devient dynamique. Cette approche a ouvert de nouvelles perspectives et a conduit au développement de la chimie dynamique covalente : par exemple faire des polymères qui peuvent se réorganiser, se réarranger, changer de propriétés. Par introduction de liaisons réversibles dans des molécules pour qu'elles se décomposent puis se recomposent en échangeant des fragments, elles deviennent dynamiques dans leur constitution, ouvrant la possibilité d'adaptation à des modifications de leur environnement.

Vous avez sans doute de beaux souvenirs, mais quel est le plus beau ?

Parmi de nombreux souvenirs, il y a en premier lieu la synthèse du premier cryptand par mes doctorants Bernard Dietrich et Jean-Pierre Sauvage (dont on a entendu causer par ailleurs !) et il y en a un que j'affectionne. En 1990, dans mon laboratoire au Collège de France, nous avons introduit la notion de polymères supramoléculaires. Vingt-trois ans après, une petite entreprise, Xeltis, localisée en Hollande, m'informe que ses chercheurs avaient élaboré des polymères supramoléculaires biocompatibles dans le but d'en faire des implants cardiaques pour reconstruire le cœur d'enfants atteints d'une malformation cardiaque sévère. Et ainsi, le 23 octobre 2013, j'ai reçu la photo de Dominika, petite fille de quatre ans à l'époque, première à être implantée à Moscou par le professeur Leo Bokeria. Il y a maintenant de nombreux enfants qui ont pu en bénéficier et revivent grâce à cette chimie. Preuve, entre une pléthore d'autres, que la chimie est une science qui fait du bien !

Mehdi SOUSSI-THEROND, étudiant en Master 2 de Chimie et science du vivant, Université PSL, Paris, et **Patricia PINEAU**, rédactrice en chef.

* mehdi.southe@gmail.com

Jeunes étudiants à la quête d'un métier en chimie

Au cœur de notre société et des métiers de demain, la chimie est présente dans de nombreux secteurs d'activité. Pour se préparer à ce secteur riche et porteur, il existe une grande diversité de formations, du bac + 2 au bac + 8. De technicien à ingénieur chimiste, professeur, juriste, climatologue ou encore conférencier, les opportunités de carrière des chimistes sont pour le moins vastes. Le Réseau des Jeunes chimistes de la SCF (RJ-SCF) se propose d'éclairer les jeunes étudiants qui voudraient se lancer dans des études de chimie sur les opportunités de carrière.

Quelle est la place de l'industrie chimique en France ?

La chimie est l'un des principaux acteurs de l'économie de notre pays. Avec 3 300 entreprises employant 219 000 personnes sur l'ensemble du territoire, la chimie est un atout pour la France [1] (voir encadré).

Quelles sont les formations proposées ?

Un diplôme en chimie peut donner accès à un poste bien rémunéré dans les domaines de la santé, de la fabrication, de la technologie, ou encore de la biotechnologie. Les salaires médians s'élèvent respectivement à 2 083 € et 3 542 €/mois pour un poste de technicien et d'ingénieur chimiste [2]. Ces métiers, de plus en plus pointus et techniques, requièrent un niveau de qualification élevée. Les ingénieurs et cadres représentent 33 % des salariés de la branche. Ce taux a plus que doublé en vingt ans. La part des techniciens représente 39 % et celle des ouvriers et employés environ 29 % [3].

Il est possible de choisir un cursus court, davantage porté sur la pratique, comme un BTS Métiers de la chimie (bac + 2) permettant de développer toutes les compétences techniques nécessaires pour intégrer le monde professionnel. Il est aussi possible de se diriger vers un BUT (Bachelor universitaire de technologie) en chimie ou génie biologique, accessible dans plusieurs IUT de France. La poursuite d'études est envisageable à l'issue de ces formations courtes, notamment vers une école d'ingénieurs [4]. Les licences (bac + 3) et masters universitaires (bac + 5) proposent également des parcours pluridisciplinaires, où la chimie est couplée à d'autres domaines tels que biochimie, biologie, qualité, environnement, santé... Les écoles d'ingénieurs, toujours aussi présentes en France, ne sont pas en reste. Elles sont accessibles directement en postbac via une classe préparatoire intégrée ou après une classe préparatoire aux grandes écoles scientifiques. Parmi ces établissements, on peut citer les écoles d'ingénieurs de la Fédération Gay-Lussac qui regroupe vingt écoles réparties sur l'ensemble du territoire français.

Dans un article publié par *l'Étudiant* en septembre 2021, Laurence Laumond, responsable emploi et formation chez France Chimie, explique vouloir développer le dispositif de l'alternance dans le secteur de la chimie, et ce dans tous les niveaux d'études. « On veut de plus en plus utiliser le levier de l'alternance. Nous demandons aux entreprises de faire des efforts

L'industrie chimique en France : quelques chiffres clés

- 2^e rang européen
- 68 milliards d'euros de chiffre d'affaires
- 4^e secteur industriel en dépenses intérieures de R&D
- 1^{er} exportateur industriel
- 3,2 milliards d'euros d'investissements
- 93 % de CDI
- 2/3 des salariés sont des techniciens, agents de maîtrise ou cadres
- 80 % des salariés ont reçu au moins une formation dans l'année

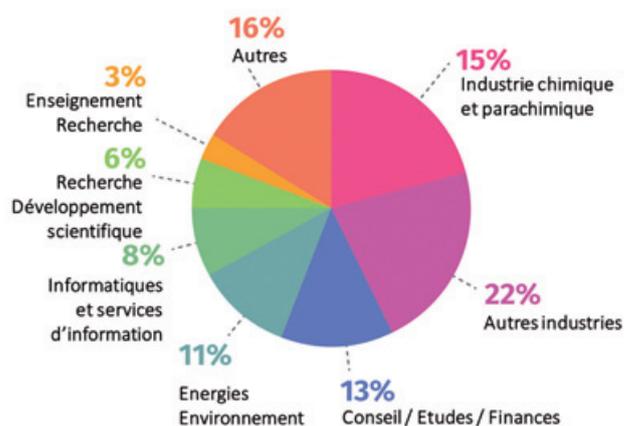
Source : France Chimie [1].

car nous avons des besoins importants dans la production, la logistique » [4]. Chaque année, ce sont 6 000 personnes qui choisissent l'alternance dans le domaine de la chimie.

Dans un monde en pleine évolution, il n'est pas si étonnant de voir émerger des formations interdisciplinaires, par exemple des diplômes de chimie/management, voire même de chimie/gestion, chimie/science politique, chimie/design.

De nombreux diplômés en chimie entreprennent des études complémentaires au niveau du doctorat (bac + 8) pour approfondir leurs connaissances dans l'une des branches étudiées au cours de leur diplôme de master ou d'école d'ingénieurs. Des études plus approfondies sont très appréciées par les employeurs, en particulier dans les domaines scientifiques et techniques, car ils développeront des connaissances théoriques plus avancées et des compétences pratiques spécifiques au secteur. Parmi les domaines, les nanotechnologies, l'intelligence artificielle ou l'écoconception sont des thématiques pour lesquelles les entreprises emploient notamment des spécialistes.

Des organisations telles France Chimie, Mediachimie ou Chimie.work, proposent des plateformes pour se renseigner sur les métiers de la chimie et les débouchés actuels.



Répartition des ingénieurs par secteur d'activité [5].

Le RJ-SCF est également en train de mettre en place une initiative de mentorat, pour accompagner les étudiants dans leurs parcours et les éclairer sur le métier de leur rêve.

À quels emplois a-t-on accès avec un diplôme de chimie et dans quels domaines ?

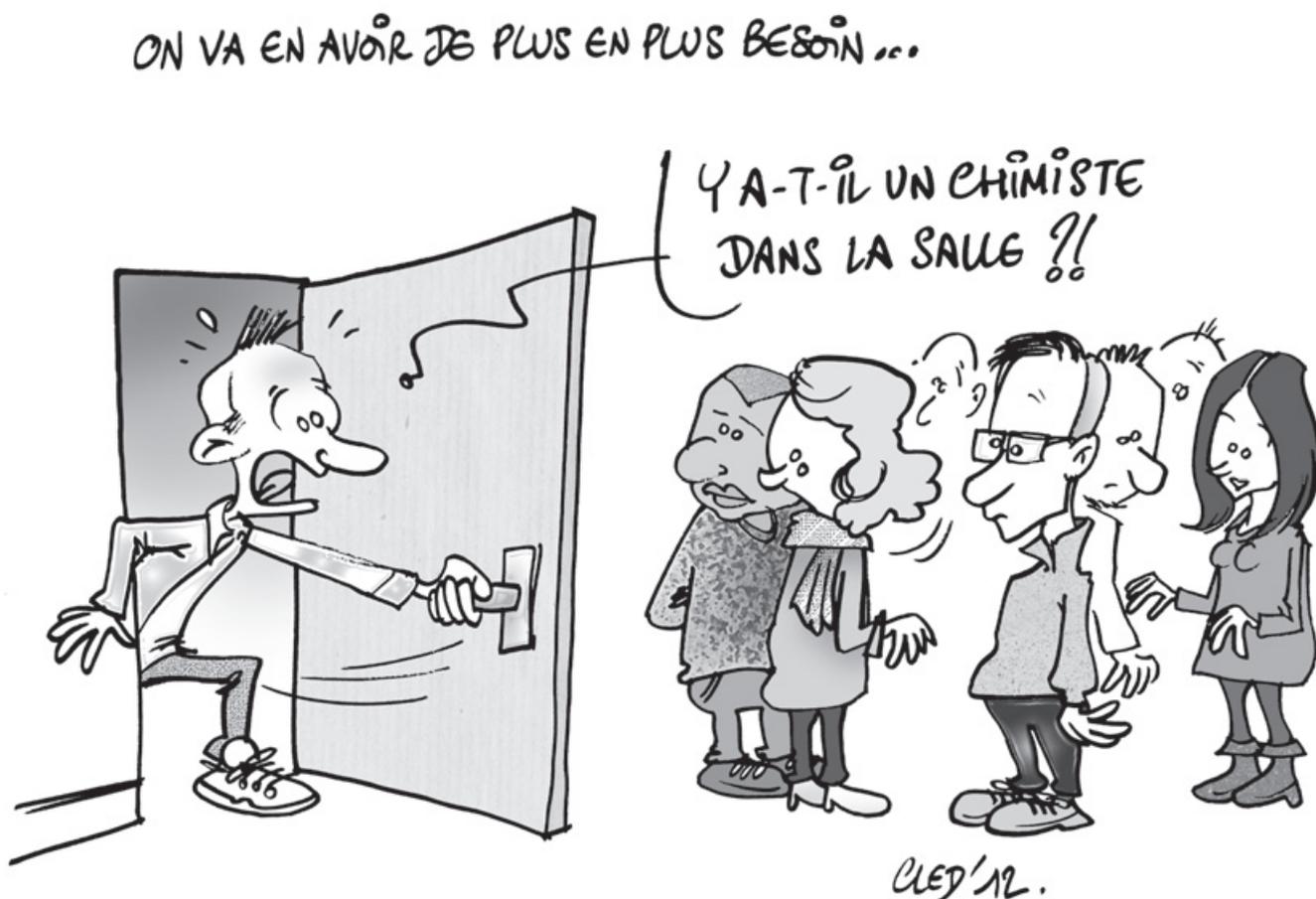
Les domaines appliqués de la chimie peuvent aller de l'agriculture à l'astrochimie en passant par le nucléaire. Cependant, voici les emplois les plus courants dans toutes les disciplines : technicien chimiste, professeur/enseignant, ingénieur chimiste, épidémiologiste, préparateur en pharmacie. Dans l'industrie, on trouve des débouchés pour les chimistes, de la fabrication à la commercialisation, sans oublier les achats et la logistique. L'industrie de la chimie fait appel à des savoir-faire variés, de l'amont à l'aval, de la production des produits chimiques de base aux intermédiaires, à la formulation, en passant par les spécialités chimiques. Les principaux employeurs des diplômés en chimie sont les industries chimiques et connexes, telles que produits agrochimiques, métallurgie, pétrochimie, médicaments, plastiques et polymères, cosmétiques. Ces industries permettent par exemple de fabriquer des colorants et des pigments, des gaz industriels, ainsi que des produits chimiques inorganiques de base comme le chlore, la soude et les engrais. Elles développent des pièces pour l'aéronautique, l'automobile, mais aussi la production d'emballages. D'autres produits proviennent de l'industrie chimique tels que les produits pharmaceutiques de base, les savons, les produits détergents, les parfums et produits de toilette à destination du grand public, peintures et encres, mais

aussi colles et adhésifs. Un grand nombre de ces entreprises (1 200) sont adhérentes de France Chimie, soit 3 300 établissements réunissant 219 000 salariés sur tout le territoire [1]. Cependant, il est possible de trouver des opportunités avec des employeurs d'autres secteurs, notamment l'industrie alimentaire et des boissons, les services publics et la recherche, les organisations sanitaires et médicales, les organisations et agences de recherche scientifique. De la chimie durable aux études réglementaires, de nombreux domaines émergents nécessitent de nouvelles compétences. Il est également possible d'être employé dans des écoles, des collèges et des universités, ainsi que par des sociétés de développement de logiciels informatiques, des consultants en environnement et des sociétés des eaux.

Les entreprises en chimie sont présentes sur l'ensemble du territoire, mais 58 % d'entre elles se concentrent sur cinq régions : Ile-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes, PACA, Nouvelle-Aquitaine et Hauts-de-France.

Et l'effet de la crise sanitaire sur le marché de l'emploi ?

Il est indéniable que le secteur de la chimie a souffert de la crise sanitaire, et il faudra quelques années pour revenir à un rythme de recrutement comme il en était avant crise. Cependant, elle a mis en exergue la nécessité d'investir dans le domaine de la santé, et c'est là que le rôle des chimistes est et sera mis en lumière dans les années à venir. Ceci peut être déjà constaté dans le nombre d'appels à projet proposés ces derniers mois et dédiés au développement de nouvelles thérapies.



Les substances naturelles : une alternative aux pesticides de synthèse

Résumé Les produits de biocontrôle, et notamment ceux qui comprennent des substances naturelles d'origine minérale, végétale, bactérienne ou animale, sont des alternatives potentielles aux pesticides de synthèse conventionnels car ils sont supposés avoir des impacts plus faibles sur la santé et sur l'environnement. À ce jour, 39 substances naturelles sont autorisées en France pour protéger les cultures (contre 250 pesticides de synthèse). Elles couvrent des usages variés (herbicide, insecticide, fongicide...), mais le nombre de substances par usage reste limité. En général, les substances naturelles présentent des profils toxicologiques et environnementaux plus favorables que ceux des pesticides de synthèse. Toutefois, des recherches sont nécessaires pour approfondir la caractérisation de leurs propriétés toxicologiques et écotoxicologiques et de leur devenir dans l'environnement, et pour vérifier que les méthodes réglementaires d'évaluation des risques sont adaptées.

Mots-clés Substances naturelles, pesticides, biocontrôle, santé, environnement.

Abstract Natural substances: an alternative to synthetic pesticides

Biocontrol plant protection products, in particular those based on natural substances originating from minerals, plants, bacteria or animals, are possible alternative to conventional synthetic pesticides because they are supposed to have lower impacts on human health and on the environment. To date, 39 natural substances are authorized in France for crop protection (compared to 250 synthetic pesticides). These substances cover various uses (herbicide, insecticide, fungicide...), but the number of substances per use is limited. In general, the toxicological and environmental profiles of natural substances are better than those of synthetic pesticides. However, research are needed to investigate further the toxicological and ecotoxicological properties of natural substances and their fate in the environment, and to verify that the regulatory risk assessment methods currently used are appropriate.

Keywords Natural substances, pesticides, biocontrol, human health, environment.

Un des défis actuels de l'agriculture est de produire des aliments de qualité en quantité, tout en limitant les impacts sur la santé et l'environnement pour protéger la population humaine, les ressources en eau, le sol et la biodiversité. Afin d'assurer la durabilité des agrosystèmes, des changements dans les systèmes de culture sont nécessaires pour réduire les intrants, pesticides en particulier. Si les pratiques agricoles devaient rester les mêmes (en termes d'usage de pesticides et d'engrais, d'irrigation, d'espèces cultivées), l'agriculture pourrait causer des dommages irréversibles sur l'environnement [1-4].

Protection des cultures, santé et environnement

La Directive européenne 2009/128/CE instaure un cadre d'action communautaire pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable et promeut notamment l'utilisation de méthodes « non chimiques » de protection des plantes [5]. En France, la Loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt stipule que « L'État encourage le recours par les agriculteurs à des pratiques et à des systèmes de cultures innovants dans une démarche agroécologique. À ce titre, il soutient les acteurs professionnels dans le développement des solutions de biocontrôle et veille à ce que les processus d'évaluation et d'autorisation de mise sur le marché de ces produits soient accélérés » [6]. Le Plan Écophyto II+ préconise de « Promouvoir et développer le biocontrôle et faciliter le recours aux préparations naturelles peu préoccupantes » [7]. Le biocontrôle rassemble des approches basées sur des mécanismes naturels pour protéger les cultures ou renforcer leurs défenses contre les organismes nuisibles, grâce à des macro-organismes (coccinelles par exemple)

ou à des produits phytopharmaceutiques⁽¹⁾ comprenant des micro-organismes, des médiateurs chimiques (phéromones, kairomones), des substances naturelles d'origine minérale, végétale, bactérienne ou animale, ou identiques à celles-ci, et des substances de base⁽²⁾, tout en présentant un niveau élevé de sécurité pour la santé et l'environnement [8]. Les produits phytopharmaceutiques de biocontrôle, et notamment ceux qui comprennent des substances naturelles, sont présentés comme des alternatives potentielles aux produits phytopharmaceutiques de synthèse car ils sont supposés avoir des impacts plus faibles sur la santé et les écosystèmes [9].

Dans ce contexte, un état des lieux des substances naturelles ayant des usages pesticides et des pesticides de synthèse actuellement autorisés est nécessaire afin de déterminer si les substances naturelles peuvent effectivement constituer une alternative durable aux pesticides de synthèse. La comparaison de leurs propriétés sera basée sur les données disponibles au niveau réglementaire dans les dossiers de demande d'approbation des pesticides [10-14].

Substances naturelles et pesticides de synthèse disponibles sur le marché et leurs usages

En France, environ 250 pesticides de synthèse sont autorisés à ce jour, contre seulement 39 substances naturelles [13, 15] (tableaux I et II).

Les pesticides de synthèse présentent une grande diversité dans leur composition élémentaire et dans leur structure chimique. Il se divisent en trois catégories principales :

- les pesticides inorganiques (cuivre, soufre), qui sont les plus anciens et dont l'emploi est apparu bien avant la chimie organique de synthèse ;

Tableau I - Substances naturelles autorisées pour des usages pesticides et leurs origines [15, 17].

Végétale	Minérale	Bactérienne	Animale
6-benzyladénine ^a Acide acétique Acide caprylique Acide gibbérellique Acide indolbutyrique Acide pélagronique Acides gras ^b Eugénol Extrait d'ail Géraniol Gibbérellines ^c Heptamaloxyloglucan ^d Huile de clous de girofle Huile de colza Huile de menthe verte Huile essentielle d'orange Laminarine ^e Maltodextrine ^f Mélange de terpénoïdes ^g Pyréthrinés Thymol	Huile de paraffine Hydrogénocarbonate de potassium Phosphate ferrique Phosphonate de disodium Phosphonate de potassium Sable quartzeux Silicate d'aluminium Soufre Sulfate de fer	Abamectine ^h ABE-IT 56 ⁱ Cerevisane ^j Spinosad ^k Terre de diatomées	COS-OGA ^l Farine de sang Graisse de mouton Huile de poisson

^a Hormone végétale appartenant aux groupes des cytokinines. ^b Les produits phytopharmaceutiques à base d'acides gras à usage herbicide contiennent majoritairement de l'acide pélagronique, mais aussi de l'acide caprylique ou de l'acide caprique. Pour les usages insecticide, fongicide ou acaricide, ils contiennent des acides gras C₇ à C₁₈ et C₁₈ insaturé ou des acides gras C₇-C₂₀. ^c Hormones végétales. ^d Xyloglucan composé de 7 hexoses : 2 glucopyranosyl, 1 fucopyranosyl, 2 xylopyranosyl, 1 galactopyranosyl et 1 glucitol, principalement extrait des pommes. ^e (1→3)-β-D-glucane, extraite de l'algue brune *Laminaria digitata*. ^f Résultat de l'hydrolyse d'un amidon (blé, maïs, pois) ou d'une féculé (pomme de terre). ^g α-terpinène, p-cymène, d-limonène. ^h Mélange de plusieurs substances chimiques de la famille des avermectines, produites par la bactérie du sol *Streptomyces avermitilis*. ⁱ Composants de lysat de *Saccharomyces cerevisiae* (levure). ^j Extrait de *Saccharomyces cerevisiae* (levure). ^k Mélange de deux toxines (spinosyns A et D) sécrétées par une bactérie vivant dans le sol, *Saccharopolyspora spinosa*. ^l Le COS-OGA associe des fragments de chitosan (chitooolygosaccharides : COS) (animale) et des fragments de pectine (oligogalacturonides : OGA) (végétale).

Tableau II - Nombre de substances naturelles et de pesticides de synthèse autorisés par usage avec le détail des substances naturelles [15, 17].

Usage	Substances naturelles / Pesticides de synthèse
Herbicide + anti-mousse	5 (acide acétique, acide caprylique, acides gras, acide pélagronique + sulfate de fer) / 89
Fongicide	10 (acides gras, eugénol, géraniol, huile de clous de girofle, huile essentielle d'orange, hydrogénocarbonate de potassium, phosphonate de disodium, phosphonate de potassium, soufre, thymol) / 83
Insecticide	11 (abamectine, acides gras, huile de colza, huile essentielle d'orange, huile de paraffine, maltodextrine, mélange de terpénoïdes, pyréthrinés, silicate d'aluminium, spinosad, terre de diatomées) / 38
Acaricide	10 (abamectine, acides gras, huile de colza, huile essentielle d'orange, huile de paraffine, maltodextrine, mélange de terpénoïdes, pyréthrinés, soufre, terre de diatomées) / 14
Nématicide	1 (extrait d'ail) / 3
Molluscicide	1 (phosphate ferrique) / 1
Stimulateur de défense des plantes	6 (ABE-IT 56, cerevisane, COS-OGA, laminarine, phosphonate de disodium, phosphonate de potassium) / 1
Régulateur de croissance	5 (6-benzyladénine, acide gibbérellique, acide indolbutyrique, gibbérellines, huile de menthe verte) / 20
Répulsif	5 (farine de sang, graisse de mouton, huile de poisson, sable quartzeux, silicate d'aluminium) / 1
Protection contre le gel	1 (heptamaloxyloglucan) / 0

- les pesticides organo-métalliques ;
- les pesticides organiques, qui sont les plus nombreux et qui appartiennent à des familles chimiques variées [16].
Ces substances couvrent tous les usages pesticides existants hormis la protection contre le gel : herbicide, fongicide, insecticide, acaricide, nématicide, molluscicide... (tableau II).
Bien que le nombre de substances naturelles autorisées pour des usages pesticides soit beaucoup plus faible que celui des pesticides de synthèse, leurs structures chimiques sont elles

aussi très diversifiées : acides carboxyliques, alcanes, lactones macrocycliques (dont les avermectines)... (figure 1). La plupart de ces substances sont issues de plantes, d'autres sont d'origine minérale, et un plus petit nombre de substances provient de bactéries et d'animaux (tableau I). Ces substances naturelles permettent de couvrir tous les usages pesticides (tableau II), mais le nombre de substances par usage reste limité : par exemple, seules quatre substances ont une action herbicide (acide acétique, acide caprique, acide caprylique,

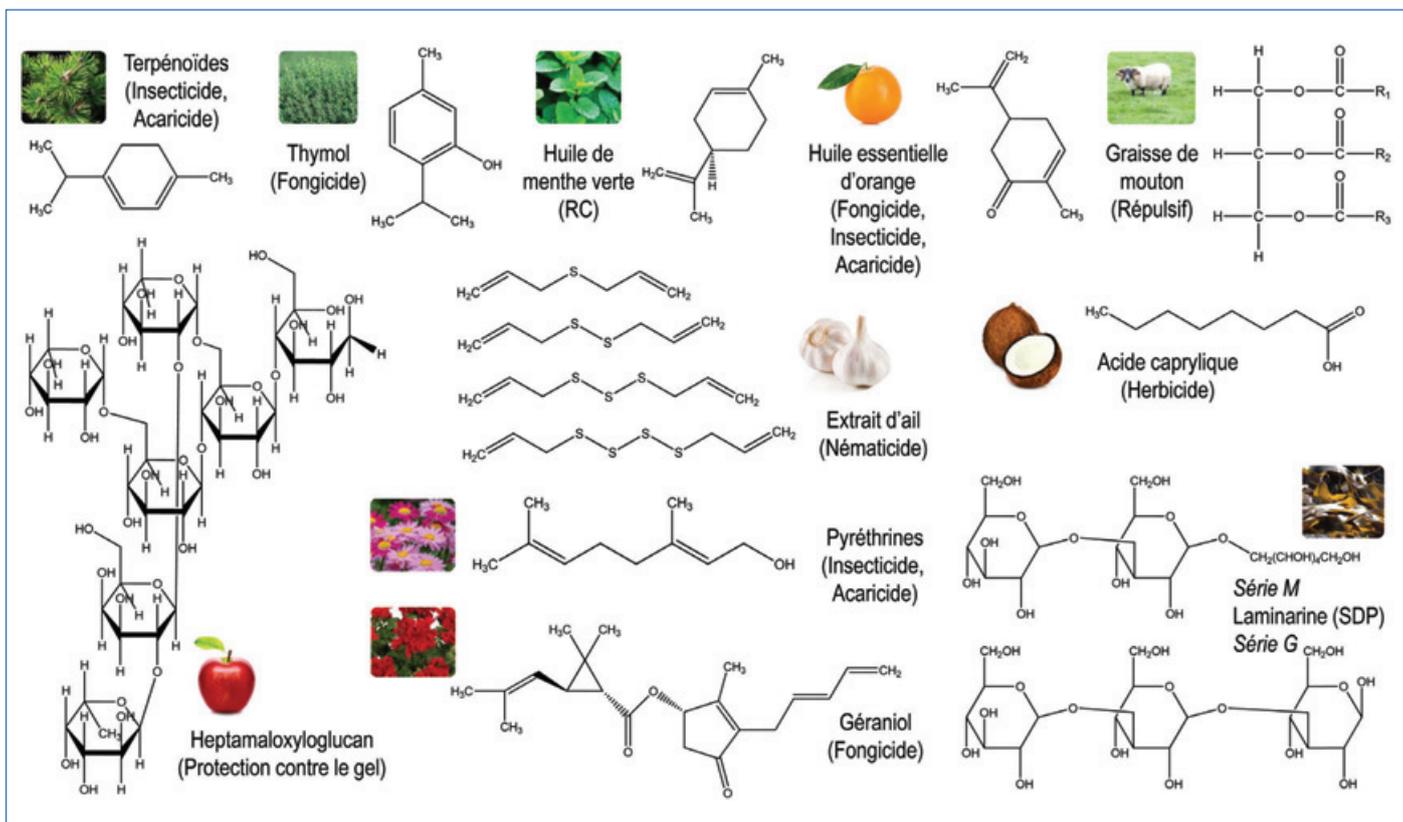


Figure 1 - Exemples de structures chimiques des substances naturelles autorisées pour des usages pesticides. RC : régulateur de croissance ; SDP : stimulateur de défense des plantes.

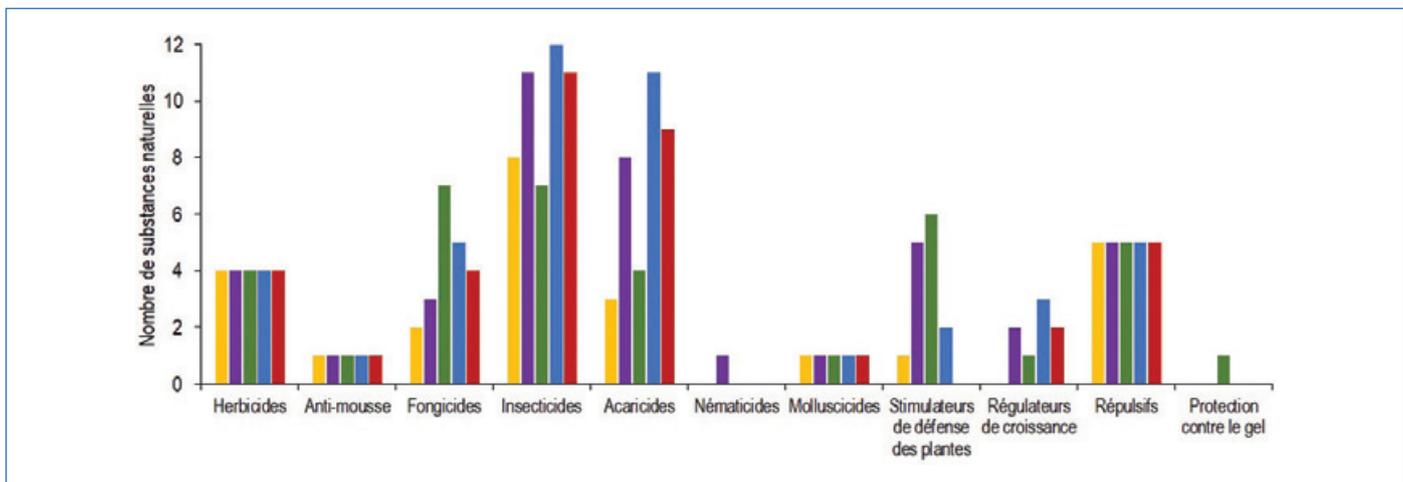


Figure 2 - Usages des substances naturelles par type de culture [17]. (■) grandes cultures ; (■) cultures légumières ; (■) viticulture ; (■) arboriculture ; (■) cultures ornementales.

acide pélagonique) (tableau II). D'autre part, pour certains types de culture et pour certains usages, aucune substance naturelle n'est autorisée : c'est le cas pour les nématicides ou pour les régulateurs de croissance (figure 2). Ainsi, comparé au nombre de pesticides de synthèse autorisés pour chaque usage, le nombre de substances naturelles disponibles est encore faible (tableau II).

Les substances naturelles classées dans les produits de biocontrôle ne sont pas toutes autorisées en agriculture biologique : aucun herbicide ne peut y être utilisé et les substances obtenues par synthèse chimique, donc pas directement extraites du milieu naturel, sont interdites (par exemple, 6-benzyladénine, abamectine, acide gibbérellique, acide indolbutyrique, gibbérellines, phosphonates ou sulfate de fer) [18].

Propriétés physico-chimiques

Les données disponibles montrent une grande variabilité des masses molaires, solubilités dans l'eau et pressions de vapeur des substances naturelles, mais ces données (solubilité dans l'eau et pression de vapeur notamment) restent manquantes pour certaines substances (maltodextrine ou huile de menthe verte, par exemple). La masse molaire varie de 60 g.mol^{-1} pour l'acide acétique à $6\,800 \text{ g.mol}^{-1}$ pour la maltodextrine. La solubilité dans l'eau de substances telles que la graisse de mouton ou le sable quartzéux est nulle tandis qu'elle est très élevée pour d'autres (acide acétique : $1,05 \cdot 10^6 \text{ mg.L}^{-1}$). Enfin, certaines substances ne sont pas volatiles (COS-OGA), à l'opposé de substances comme l'acide acétique, qui a une pression de vapeur très élevée ($1,57 \cdot 10^6 \text{ mPa}$), ou de l'abamectine qui, bien qu'ayant une pression de vapeur ($3,7 \cdot 10^{-3} \text{ mPa}$)

plus faible que celle de l'acide acétique, a été identifiée comme substance hautement prioritaire à suivre dans l'air en raison de sa toxicité potentiellement élevée pour l'homme [19]. En comparaison, la variabilité de ces propriétés pour les 250 pesticides de synthèse est plus faible pour la masse molaire (de 54 à 1 089 g.mol⁻¹), mais plus élevée pour la solubilité dans l'eau (2 10⁻⁴ à 10⁶ mg.L⁻¹) et la pression de vapeur (5,1 10⁻¹² à 2,0 10⁸ mPa) [14]. Cette diversité des structures et des propriétés chimiques des substances naturelles, comme des pesticides de synthèse, va leur conférer des propriétés toxicologiques, écotoxicologiques et environnementales très différentes [16].

Propriétés toxicologiques, écotoxicologiques et environnementales

Toxicité

Au niveau réglementaire, la toxicité des pesticides (et des produits phytopharmaceutiques) pour la santé humaine est caractérisée grâce à des études d'absorption, de distribution dans les principaux organes et tissus, d'excrétion et de métabolisme chez les mammifères, de toxicité aiguë (voie orale, voie cutanée, inhalation, irritations cutanée et oculaire, sensibilisation cutanée et phototoxicité) et de toxicité à court terme (28 et 90 jours), de génotoxicité, de toxicité à long terme et de cancérogénèse, de reproduction et de neurotoxicité [10]. Sur la base de ces données, des DJA (dose journalière admissible, mg.kg⁻¹ poids corporel (pc) j⁻¹) et des NAEO (niveau acceptable d'exposition de l'opérateur, mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹)

sont fixés pour chaque pesticide. La valeur de référence la plus utilisée actuellement pour caractériser la toxicité pour la santé humaine est le NAEO : plus elle est élevée, moins la substance est toxique.

Les NAEO ne sont pas disponibles pour toutes les substances naturelles. En effet, pour les substances « à faible risque »⁽³⁾ (laminarine, par exemple) et pour les substances alimentaires (acide acétique, huile de colza...), ils ne sont pas requis au niveau réglementaire. Pour d'autres substances, les valeurs sont actuellement manquantes et doivent être renseignées pour compléter les dossiers de demande de mise sur le marché (par exemple pour l'acide indolbutyrique).

Au final, les NAEO de 23 substances naturelles ont été comparés à ceux des 250 pesticides de synthèse (figure 3). Dans l'ensemble, les substances naturelles tendent à être moins toxiques que les pesticides de synthèse. Toutefois, certaines substances s'avèrent avoir une toxicité élevée, en particulier les insecticides abamectine, spinosad et pyréthrinés. Ainsi, le caractère « naturel » d'une substance n'est pas un gage de son innocuité pour la santé humaine (figure 3).

Écotoxicité

La caractérisation de l'écotoxicité des pesticides (et des produits phytopharmaceutiques) est basée sur des études permettant de déterminer leurs effets sur les oiseaux, les organismes aquatiques (poissons, algues...), les arthropodes (abeilles notamment), les vers de terre, les micro-organismes non cibles du sol et autres organismes non cibles (flore et faune) supposés être exposés à un risque [10]. Un des aspects

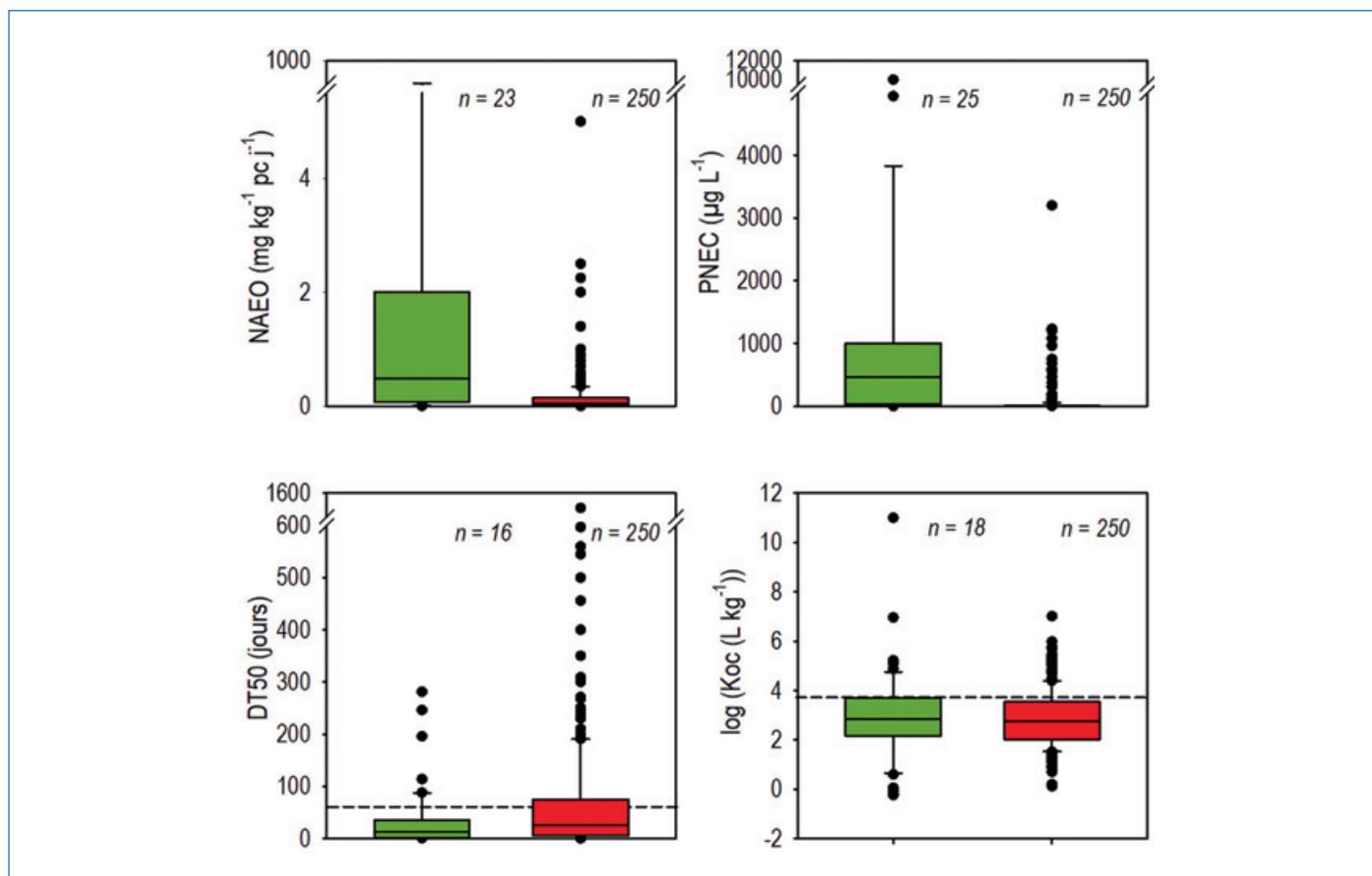


Figure 3 - Représentation en « boxplots » de la distribution des valeurs des NAEO (niveau acceptable d'exposition de l'opérateur), PNEC (concentration prévisible sans effet), DT50 (durée de demi-vie de dégradation) et Koc (coefficient de distribution d'un composé entre les phases solide et liquide du sol, rapporté à la teneur en carbone organique du sol) des substances naturelles (■) et des pesticides de synthèse (■). Les lignes pointillées représentent la limite entre substances non persistantes (DT50 < 60 jours) et potentiellement persistantes dans les sols (DT50 > 60 jours) [10] et entre substances mobiles (log Koc < 2,7) et immobiles dans les sols (log Koc > 2,7) [23].

importants de l'évaluation du risque écotoxicologique est la détermination de classes de risque aquatique (eaux de surface) qui déterminent ensuite la dimension des zones non traitées (ZNT), en bordure de cours d'eau notamment. Les données d'écotoxicité obtenues pour les différents organismes aquatiques sont utilisées pour déterminer des PNEC (« predicted no effect concentration » ou concentration prévisible sans effet, $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), destinées à couvrir les impacts à court et long termes. La PNEC qui conduit au risque maximal parmi toutes les PNEC calculées (*i.e.* pour chaque type d'organisme aquatique) est retenue comme PNEC de référence, puis cette PNEC est comparée à la concentration prévisible dans l'eau (PEC_{Eau}) pour en déduire la classe de risque. Plus le rapport $\text{PEC}_{\text{Eau}}/\text{PNEC}$ est élevé, plus la classe de risque est élevée et plus la largeur de la ZNT sera importante (jusqu'à 100 mètres) [20]. Ainsi, dans ce travail, la PNEC a été retenue comme valeur de référence pour comparer l'écotoxicité des substances naturelles à celle des pesticides de synthèse. Plus la valeur de la PNEC est élevée et moins la substance est toxique pour les organismes de l'environnement. Les PNEC disponibles pour 25 substances naturelles ainsi que pour les 250 pesticides de synthèse sont présentées dans la *figure 3*. Comme pour la santé humaine, les résultats révèlent que, dans l'ensemble, les substances naturelles ont une écotoxicité plus faible que celle des pesticides de synthèse. Toutefois, de même que précédemment, les trois insecticides abamectine, spinosad et pyréthrinés présentent une écotoxicité élevée.

Persistence et mobilité dans l'environnement

L'évaluation des risques pour l'environnement nécessite de caractériser le devenir et le comportement des pesticides dans le sol, l'eau (incluant les sédiments) et l'air [10]. Le sol occupe une position centrale dans la régulation du devenir des pesticides dans l'environnement [16, 21]. En effet, lors du traitement des cultures, la majeure partie des quantités de pesticides apportées atteint le sol, soit parce que les pesticides y sont appliqués directement, soit parce que la pluie a lessivé le feuillage des plantes traitées (cultures et/ou adventices). Dans le sol, les pesticides sont affectés par différents processus qui vont conditionner leur mobilité, leur persistance, leur transfert vers les autres compartiments de l'environnement (eau, plante, atmosphère), et par conséquent leur impact potentiel sur les êtres vivants exposés. En particulier, c'est lorsque le pesticide est présent en phases liquide et gazeuse qu'il sera disponible pour être dégradé par les micro-organismes mais aussi pour être transféré vers les eaux souterraines ou vers l'air, alors qu'en phase solide, il est moins disponible et peut rester piégé dans le sol. Toutefois, dans ce dernier cas, il est susceptible d'être transféré vers les eaux de surface (cours d'eau, mares...) par érosion et ruissellement [16, 21]. Le devenir des pesticides est donc plus particulièrement contrôlé par les phénomènes de dégradation dans le sol, qui vont déterminer leur persistance dans l'environnement, et de rétention sur les constituants du sol (matières organiques, argile), qui vont déterminer leur mobilité [16, 21].

La persistance des pesticides dans le sol est généralement caractérisée par la durée de demi-vie de dégradation (DT50, j)⁽⁴⁾. Du point de vue réglementaire, lorsque la DT50 d'un pesticide mesurée en conditions contrôlées de laboratoire est supérieure à 60 jours, il est considéré comme potentiellement persistant et sa DT50 doit alors être déterminée en conditions réelles de plein champ [10]. Si, en plein champ,

la DT50 du pesticide dans le sol est supérieure à trois mois, alors il est persistant et ne peut être autorisé – à moins qu'il soit établi scientifiquement que, dans des conditions naturelles, l'accumulation dans le sol est insuffisante pour provoquer une teneur en résidus inacceptable dans les cultures ultérieures et qu'il ne se produit pas d'effets phytotoxiques inacceptables sur les cultures ultérieures ni d'impact inacceptable sur l'environnement [22].

Les DT50 mesurées au laboratoire ont été recherchées pour les 39 substances naturelles et les 250 pesticides de synthèse (le nombre de données relatives aux DT50 en plein champ est plus limité puisque leur mesure n'est pas systématiquement requise) (*figure 3*). Pour la majeure partie des substances naturelles (23), aucune valeur de DT50 n'a pu être relevée dans les dossiers réglementaires (elles doivent être fournies pour compléter les dossiers) : c'est le cas du cerevisane, de la maltodextrine, du thymol ou des substances composant le mélange de terpénoïdes. L'analyse des résultats disponibles montre que les substances naturelles tendent à être moins persistantes que les pesticides de synthèse, avec des DT50 généralement inférieures à 60 jours. Les substances les plus persistantes sont l'abamectine (DT50 maximale : 66 j), l'huile de paraffine (87 j), le spinosad (114 j) et les phosphonates (281 j) (*figure 3*). D'autre part, l'abamectine et le spinosad forment, au cours de leur dégradation, des métabolites qui peuvent être plus persistants que la substance parent [11].

La rétention des composés organiques dans les sols est classiquement caractérisée par des coefficients de distribution du composé entre les phases solide et liquide du sol. Parmi ces coefficients, l'un des plus utilisés est le Koc ($\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$)⁽⁵⁾ : plus la valeur du Koc est élevée, plus la substance est retenue par les sols et moins elle est mobile, et donc moins elle sera susceptible de contaminer les eaux souterraines. La variabilité des Koc (pour 18 substances naturelles) est similaire à celle des pesticides de synthèse (*figure 3*). Certaines substances ont une mobilité élevée (en particulier l'acide acétique : Koc nul), tandis que d'autres vont être quasi immobiles dans le sol (huiles, pyréthrinés : Koc > 30 000 $\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$) [23]. Toutefois, si les substances peu mobiles ne présentent pas de risque élevé de contamination des eaux souterraines, elles peuvent contaminer les eaux de surface par transport particulaire suite à des phénomènes d'érosion et de ruissellement [16].

Les substances naturelles : une alternative durable aux pesticides de synthèse ?

Au niveau national, 39 substances naturelles disposent actuellement d'une autorisation de mise sur le marché pour des usages pesticides. Ces substances présentent des profils toxicologiques, écotoxicologiques et environnementaux plus favorables que ceux des pesticides de synthèse : elles tendent à avoir une toxicité plus faible pour la santé humaine et pour les organismes de l'environnement et elles sont aussi plutôt moins persistantes dans l'environnement. Cependant, le nombre de substances disponibles pour chaque type d'usage reste faible, ce qui pourrait conduire à des impasses agronomiques ou bien encore au développement de résistances (des adventices ou des insectes, par exemple) si les mêmes substances sont régulièrement appliquées [24]. Ainsi, il est nécessaire d'accroître la diversité des molécules pour limiter le recours aux pesticides de synthèse et l'apparition de résistances. D'autre part, il faut souligner que la toxicité, l'écotoxicité et la persistance dans l'environnement de certaines

substances naturelles sont élevées et que des données physico-chimiques, toxicologiques, écotoxicologiques et environnementales restent manquantes pour pouvoir complètement caractériser le comportement de ces substances. Enfin, les méthodes d'évaluation des risques qui sont actuellement utilisées au niveau réglementaire pour les substances naturelles ont été développées pour les pesticides de synthèse, notamment les méthodes basées sur l'utilisation de modèles numériques ; or il n'a pas été démontré que ces méthodes étaient adéquates, en particulier pour des produits utilisés à des doses très importantes. Des recherches sont donc nécessaires pour approfondir la caractérisation des propriétés des substances naturelles, vérifier la pertinence des méthodes d'évaluation et en développer d'autres si nécessaire. En l'état actuel des connaissances, les substances naturelles représentent une alternative prometteuse aux pesticides de synthèse, mais il est encore difficile de déterminer si elles peuvent les remplacer totalement et durablement, d'autant que l'ensemble des besoins et des usages n'est pas couvert pour le moment.

(1) D'après la définition du Règlement (CE) N° 1007/2009 [10], les produits phytopharmaceutiques sont les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur. Dans le cadre de cet article, les produits phytopharmaceutiques désigneront les préparations commerciales, et les pesticides, les substances actives.

(2) Une substance de base est une substance qui n'est pas une substance préoccupante ; qui n'est pas intrinsèquement capable de provoquer des effets perturbateurs sur le système endocrinien, des effets neurotoxiques ou des effets immunotoxiques ; dont la destination principale n'est pas d'être utilisée à des fins phytosanitaires, mais qui est néanmoins utile dans la protection phytosanitaire, soit directement, soit dans un produit constitué par la substance et un simple diluant ; qui n'est pas mise sur le marché en tant que produit phytopharmaceutique (par exemple le saccharose ou l'écorce de saule) [10].

(3) Une substance est considérée comme étant à « faible risque » lorsqu'elle n'est pas cancérigène, ni mutagène, ni toxique pour la reproduction, ni persistante (DT50 dans le sol > 60 jours). D'autre part, le facteur de bioconcentration (ou bioaccumulation) doit être inférieur à 100 ; elle ne doit pas être un perturbateur endocrinien, ni avoir d'effets neurotoxiques ou immunotoxiques. Le produit phytopharmaceutique ne doit pas être sensibilisant, ni très toxique ou toxique, ni explosif, ni corrosif. Enfin, il doit être suffisamment efficace et ne pas provoquer de souffrances ou de douleurs inacceptables chez les vertébrés à combattre [10].

(4) DT50 (jours) : durée de demi-vie de dégradation qui correspond à la durée au bout de laquelle 50 % de la quantité initialement appliquée est dégradée.

(5) Koc (L.kg⁻¹) : coefficient de distribution d'un pesticide entre les phases solide et liquide du sol, rapporté à la teneur en carbone organique du sol (qui est souvent l'un des principaux facteurs conditionnant la rétention des pesticides dans les sols).

[1] D. Tilman, J. Fargione, B. Wolff, C. D'Antonio, A. Dobson *et al.*, Forecasting agriculturally driven global environmental change, *Science*, **2001**, 292, p. 281-284.

[2] D. Tilman, K.G. Cassman, P.A. Matson, R. Naylor, S. Polasky, Agricultural sustainability and intensive production practices, *Nature*, **2002**, 418, p. 671-677.

[3] *Agriculture at a crossroads, Global Report*, International Assessment of Agricultural Knowledge, Science and Technology for Development (IAASTD), B.D. McIntyre, H.R. Herren, J. Wakhungu, R.T. Watson (eds), **2009**, www.fao.org/family-farming/detail/fr/c/286358/ (consulté le 15/12/2021).

[4] *The future of food and agriculture – Trends and challenges*, FAO, Rome, **2017**, www.fao.org/3/a-i6583e.pdf (consulté le 15/12/2021).

[5] Directive 2009/128/CE du Parlement européen et du Conseil du 21 oct. 2009 instaurant un cadre d'action communautaire pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable, *Off. J. Eur. Union*, L309, 71, **2009**.

[6] Loi 2014-1170 du 13 oct. 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt, www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029573022&categorieLien=id (consulté le 15/12/2021).

[7] Plan Ecophyto II+, <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecophyto-quest-ce-que-cest> (consulté le 15/12/2021).

[8] J.P. Chomienne, S. Dutartre, M. Larguier, D. Pinçonnet, R. Tessier, *Les produits de biocontrôle pour la protection des cultures*, Rapport biocontrôle CGAER n° 16055, **2017**.

[9] D.C. Robin, P.A. Marchand, Evolution of the biocontrol active substances in the framework of the European Pesticide Regulation (EC) No. 1107/2009, *Pest. Manage. Sci.*, **2019**, 75, p. 950-958.

[10] Règlement (CE) No 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 oct. 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil, L309, **2009**.

[11] *EFSA Journal*, <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/journal/18314732> (consulté le 15/12/2021).

[12] Agritox, Base de données sur les substances actives phytopharmaceutiques, www.data.gouv.fr/fr/datasets/base-de-donnees-agritox (consulté le 15/12/2021).

[13] EU Pesticides database, https://ec.europa.eu/food/plants/pesticides/eu-pesticides-database_en (consulté le 15/12/2021).

[14] PPDB, *The FOOTPRINT pesticide properties database*, University of Hertfordshire (UK), <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/> (consulté le 15/12/2021).

[15] DGAL/SDQSPV/2021-852 du 15/11/2021 : liste des produits phytopharmaceutiques de biocontrôle, au titre des articles L.253-5 et L.253-7 du code rural et de la pêche maritime, **2021**.

[16] R. Calvet, E. Barriuso, C. Bedos, P. Benoit, M.P. Charnay *et al.*, *Les pesticides dans les sols – Conséquences agronomiques et environnementales*, Éditions France Agricole, **2005**.

[17] E-Phy, Le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages, des matières fertilisantes et des supports de culture autorisés en France, <https://ephy.anses.fr> (consulté le 15/12/2021).

[18] Institut de l'agriculture et de l'alimentation biologique (ITAB), www.itab.asso.fr (consulté le 15/12/2021).

[19] M. Hulin, C. Leroux, A. Mathieu, A. Gouzy, A. Berthet *et al.*, Monitoring of pesticides in ambient air: prioritization of substances, *Sci. Tot. Environ.*, **2021**, 753, 141722.

[20] Arrêté du 4 mai 2017 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits phytopharmaceutiques et de leurs adjuvants visés à l'article L. 253-1 du code rural et de la pêche maritime, Texte 115 sur 192, 7 mai 2017, *J. Off.*, **2017**.

[21] E. Barriuso, R. Calvet, M. Schiavon, G. Soulas, Les pesticides et les polluants organiques des sols. Transformations et dissipation, *Etude Gestion Sols*, **1996**, 3, p. 279-296.

[22] Règlement (UE) No 546/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) No 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques, L155/127, **2011**.

[23] P.J. McCall, R.L. Swann, D.A. Laskowski, S.M. Unger, S.A. Vrona *et al.*, Estimation of chemical mobility in soil from liquid chromatographic retention times, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **1980**, 24, p. 190-195.

[24] M. Siegwart, B. Graillet, C. Blachere Lopez, S. Besse *et al.*, Resistance to bio-insecticides or how to enhance their sustainability: a review, *Front. Plant Sci.*, **2015**, 6, art. 381.

Laure MAMY*, directrice de recherche, et **Enrique BARRIUSO**, directeur de recherche, INRAE, UMR ECOSYS (Écologie fonctionnelle et écotoxicologie des agroécosystèmes), Thiverval-Grignon.

* laure.mamy@inrae.fr ; enrique.barriuso@inrae.fr

Auto-assemblage de fissures

Comment transformer un inconvénient en une fonctionnalité

Résumé Les méthodes de structuration des films obtenus par dépôt par voie liquide suscitent de l'intérêt dans les domaines de l'électronique, la photonique, la microfluidique, le photovoltaïque... Cependant, ces films sont obtenus par des procédés d'évaporation générant souvent des fissures qui se propagent de manière aléatoire dans les films. Dans des conditions contrôlées, le séchage de gouttelettes de solutions colloïdales entraîne la formation de fissures périodiques parallèles orientées par le front de l'évaporation. En suivant la formation de fissures liées à l'effet « rond de café », des fissures peuvent être auto-assemblées en motifs périodiques en contrôlant l'évaporation. L'auto-assemblage de fissures peut être ainsi utilisé comme une méthode lithographique à faible coût pour la fabrication de dispositifs fonctionnels pour l'optoélectronique et la détection photonique.

Mots-clés Revêtements, fissures, auto-assemblage, ordre, dip-coating, nanotechnologies.

Abstract **Self-assembly of cracks: how to turn a disadvantage into a functionality**

Developing patterning methods for solution-processed films could open perspectives for their utilization in fields such as electronics, photonics, microfluidics or photovoltaics. However, those films are obtained by evaporative processes that often generate cracks randomly propagating in the films. Interestingly, in controlled conditions, drying of droplets of colloidal solutions results in the formation of parallel periodic cracks oriented by the evaporation front-line. Following the formation of cracks related to the "coffee-ring effect", cracks can be self-assembled into periodic patterns by controlling the evaporation. The self-assembly of cracks can be used as a low cost lithographic method for the fabrication of functional devices for optoelectronics and photonic sensing.

Keywords Coatings, cracks, self-assembly, order, dip-coating, nanotechnologies.

Les revêtements obtenus par dépôt chimique par voie liquide sont omniprésents dans notre vie quotidienne. Les peintures utilisées à des fins artistiques ou de protection de surfaces en sont l'exemple le plus courant. Ces revêtements jouent un rôle clé dans d'innombrables autres applications, notamment dans les domaines de l'électronique, des cellules solaires, de l'automobile ou du biomédical. Quelle que soit leur composition ou leur structure, ils sont généralement obtenus à partir d'une solution liquide, contenant des précurseurs moléculaires ou des objets préformés (comme des nanoparticules) et déposés par des procédés tels que le « spin-coating », « dip-coating » ou « spray-coating » [1]. Dans toutes ces méthodes, une fois qu'un film liquide est étalé, le solvant s'évapore pour conduire au revêtement solide. De plus, pour les applications dans le domaine des nanotechnologies, des procédés additionnels basés sur des méthodes de lithographie peuvent être employés pour texturer le revêtement à l'échelle micro- et nanométrique [2-3]. Cependant, lorsque ces films sont fabriqués, il n'est pas rare d'observer la formation de fissures, qui se propagent de manière aléatoire, notamment lors de l'évaporation du solvant. L'apparition de fissures est donc considérée comme un inconvénient majeur pour l'intégration des revêtements dans des dispositifs réels. Un effort est donc consacré à développer des stratégies pour optimiser la formulation de la solution ou le procédé afin d'éviter ou de limiter la formation de craquelures [4]. Mais que se passerait-il si au lieu d'éviter le problème, on essayait de tourner cet inconvénient en avantage ? Plus précisément, si nous étions capables d'imposer un ordre dans la formation des fissures, ce processus pourrait être utilisé pour texturer la surface, à la place de la lithographie.

La solution est dans le « rond de café »

La formation de fissures lors de l'évaporation est un sujet qui est largement étudié dans de nombreux domaines qui ne sont pas nécessairement liés aux revêtements, ni à la chimie d'ailleurs. La propagation aléatoire des fissures est observée en géologie, comme dans la boue, ou bien dans certains organismes vivants, comme dans les écailles des crocodiles [5] (*figure 1a*). L'analyse des motifs des fissures, formées par le séchage des gouttes de sang, a également été utilisée comme moyen pour diagnostiquer certaines maladies [6] (*figure 1a*). Dans les exemples cités ci-dessus, les craquelures forment des motifs de désordre. Comment contrôler la propagation des fissures ? Une approche consiste à introduire des défauts pour contrôler la nucléation, la propagation et la terminaison des fissures. Plus précisément, des chercheurs de Corée du Sud se sont servis de micro-encoches pour concentrer localement le stress, en amorçant ainsi la formation de fentes [7]. En utilisant une couche mince de nitrure de silicium (Si_3N_4) déposée sur silicium, ils ont été capables d'obtenir des fissures contrôlées avec des morphologies différentes, dont le logo du journal *Nature* (*figure 1b*). Bien que cette méthode de « propagation dirigée » des fissures soit élégante et prometteuse pour certaines applications (la nanofluidique par exemple [8]), elle nécessite toujours des techniques lithographiques pour générer des défauts locaux. Dans des cas très spécifiques, la formation de motifs ordonnés de fissures peut se produire spontanément, par exemple pendant le séchage d'une gouttelette de suspension de nanoparticules. Nous observons généralement ce qu'on appelle l'effet « rond de café » (« coffee-ring effect ») [9].

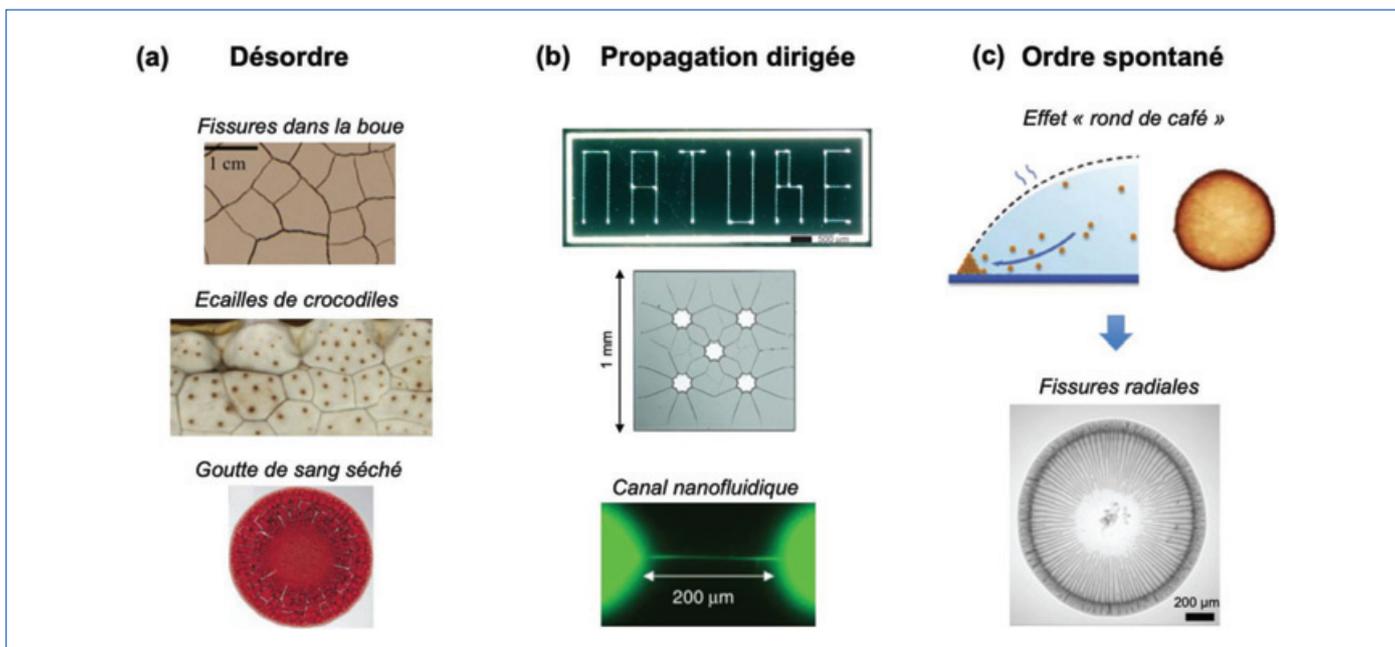


Figure 1 - (a) Réseaux de fissures désordonnés (avec des fissures dans la boue, sur des écailles de crocodile [5] et dans une goutte de sang [6], en opposition à une propagation dirigée, obtenue à l'aide de défauts, créés par lithographie (b)). Une fissure générée par cette approche a été utilisée comme un canal nanofluidique pour étudier le comportement de petites molécules dans des espaces confinés (photo du bas) [7-8]. (c) La photo du haut est une illustration de l'effet « rond de café » dans lequel les particules s'accumulent au bord de la gouttelette (la ligne pointillée dans le schéma représente le profil de la gouttelette) ; comme le montre la photo du bas, dans certaines conditions, l'évaporation d'une solution colloïdale entraîne la formation de fissures radiales [10].

Lorsqu'une goutte de café sèche sur une surface, la couleur du café – ses particules pigmentées – se concentre sur la bordure de la goutte, formant un anneau sombre (figure 1c). De la même manière, à partir d'une suspension colloïdale, un film se produit principalement au bord formant un gel de nanoparticules. Pendant le séchage, les gels colloïdaux se dessèchent lentement et se rétractent, entraînant une accumulation de contraintes internes qui sont libérées par la nucléation et la propagation de fissures. Dans certains cas, les craquelures qui apparaissent dans le film de nanoparticules se propagent radialement par rapport au front d'évaporation et généralement à la même distance les unes des autres à l'échelle micro-métrique [10].

La formation de craquelures régulièrement espacées résulte de la combinaison entre deux contributions : lorsqu'une fissure se forme, il y a relaxation des contraintes (due à l'ouverture de la fissure), et accumulation des contraintes (due à l'évaporation à travers la fissure déjà formée) [11]. Cette combinaison conduit à un maximum du stress global, situé à une distance précise de la première fissure, où se formera la suivante. Ce phénomène est répété jusqu'à ce que tout le film soit recouvert de craquelures périodiquement espacées et parallèles à la direction de séchage. Ceci peut être considéré comme un auto-assemblage spontané de fissures. Bien que ce phénomène soit très prometteur, le séchage des gouttelettes n'est pas un procédé adapté à la texturation des surfaces et à la fabrication de dispositifs. D'autres méthodes de dépôt par voie liquide peuvent être utilisées pour maîtriser l'auto-assemblage de fissures de manière plus contrôlée et à plus grande échelle.

Auto-assemblage de fissures par dépôt par trempage

Notre groupe a mis au point une approche permettant d'obtenir de l'ordre de manière spontanée par la méthode par

trempage. Cette méthode est probablement la technique la plus simple pour préparer un film homogène sur une grande surface [12]. Historiquement, elle a été utilisée pour préparer les premiers films d'oxyde par chimie sol-gel pour des applications optiques (brevet Schott Glasswerke, 1939) [13], mais elle est également largement répandue pour obtenir des films de polymères ou de matériaux hybrides. Dans cette méthode du dip-coating, le substrat est plongé dans la solution et est retiré à une vitesse constante. Après évaporation du solvant, une couche solide est obtenue au-dessus de la ligne de séchage. La vitesse de retrait du substrat et la vitesse d'évaporation sont les deux facteurs qui permettent de préparer un film d'épaisseur et de qualité contrôlées, à partir d'une solution donnée. La relation entre l'épaisseur et la vitesse de retrait dans le dépôt par trempage est illustrée dans la figure 2a pour les films de silice obtenus par chimie sol-gel [14]. À des vitesses supérieures à $1 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, les films sont obtenus dans le régime « drainage ». Il a été décrit pour la première fois par Landau et Levich [15-16] qui ont proposé un modèle prenant en compte la traînée visqueuse, induite par la gravité, s'opposant à l'adhésion du fluide sur le substrat. Dans ce régime, l'épaisseur est proportionnelle à la vitesse de retrait à la puissance $2/3$. À une vitesse inférieure à $0,1 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, les films sont obtenus dans le régime « convectif » ou « capillaire » [17-18]. Dans cette configuration, l'épaisseur finale est inversement proportionnelle à la vitesse de retrait (puissance - 1). À très basse vitesse, l'épaisseur dépend également de la vitesse d'évaporation et peut être contrôlée en modifiant la température ou la pression de vapeur relative de l'environnement [19-20]. Entre les deux, un régime intermédiaire, situé entre $0,1$ et $1 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, permet d'atteindre l'épaisseur minimale. Un modèle prédictif semi-empirique a été proposé pour décrire cette tendance en forme de V en tenant compte des deux régimes [4].

Cette compréhension permet d'obtenir des revêtements avec un très bon contrôle de l'épaisseur sur de grandes surfaces en utilisant une technique de dépôt à faible coût. Ceci est très

important pour plusieurs applications en optique et électronique par exemple. Comme pour l'effet « rond de café », le dépôt dans le régime « capillaire » à très basse vitesse est gouverné par l'évaporation du solvant au niveau du ménisque, qui entraîne un flux convectif des solutés de la solution vers le point triple. En travaillant dans le régime dit « capillaire » (à vitesse lente) et en évaporant une solution colloïdale, il est donc possible d'induire l'auto-assemblage de fissures. Pendant le dépôt, la formation de fissures peut être observée à l'aide d'un microscope optique. Trois zones distinctes peuvent être identifiées (figure 2b). La première, qui se situe sous le point triple d'évaporation, est la suspension colloïdale. La deuxième, qui se situe au-dessus du point triple, est ce qu'on appelle un « gel humide » constitué de nanoparticules formant un réseau percolé qui est rempli par le solvant (eau). Dans cette zone, les contraintes internes commencent à s'accumuler à cause de la contraction provoquée par l'élimination du solvant. Des fissures apparaissent pour relâcher la contrainte induite par l'évaporation et se propagent ensuite perpendiculairement à la ligne de séchage. Enfin, la troisième zone est formée d'un film dit « sec », où le solvant s'est totalement évaporé [21]. Certaines particularités majeures de cette méthodologie sont présentées dans la figure 2c. Elle permet de préparer des réseaux périodiques de craquelures avec presque aucun défaut sur une surface relativement grande. Plus important encore, selon la littérature, la périodicité des fissures dépend presque linéairement de l'épaisseur du film. L'un des avantages de l'utilisation du dip-coating est donc que la périodicité des réseaux de fissures peut être facilement réglée en faisant varier la vitesse de retrait ; la distance entre les fissures peut varier de quelques dizaines de micromètres à quelques micromètres.

Comme pour toute méthode de structuration, la possibilité de contrôler la taille des réseaux périodiques est une condition essentielle pour l'intégration de ces matériaux dans des dispositifs réels. De plus, par rapport à d'autres techniques de lithographie (comme la lithographie optique), la méthode se déroule en une seule étape, est peu coûteuse et peut être

transposée à de nombreux substrats (y compris les plastiques souples) aux géométries complexes (comme les tubes). L'approche de l'auto-assemblage de fissures est également versatile et peut être appliquée à d'autres méthodes de dépôt pour voie liquide comme le « blade-coating » [22]. Tous ces avantages font de cette technique une alternative très prometteuse aux techniques lithographiques traditionnelles pour plusieurs domaines d'application, notamment la photonique, l'électronique et/ou le mouillage. Quelques exemples d'application sont présentés ci-après.

Applications des fissures dans les nanotechnologies

La possibilité d'obtenir des réseaux périodiques de fissures ouvre des perspectives intéressantes pour la fabrication de dispositifs. En effet, les surfaces texturées sont employées dans de nombreux domaines liés à la nanotechnologie. L'auto-assemblage de fissures dans les nanoparticules polymères peut être utilisé pour fabriquer des masques permettant de transférer les motifs à d'autres matériaux fonctionnels. Deux exemples sont présentés en figure 3. La figure 3a montre la fabrication de réseaux de lignes d'or [23]. Le processus de fabrication a consisté à fabriquer des micro-canaux parfaitement ordonnés dans des films de nanoparticules de polystyrène par auto-assemblage de fissures. Ceux-ci sont radiaux dans le cas du séchage d'une goutte ou parallèles dans le cas de géométries confinées, telles que deux plaques de verre rapprochées. La surface a ensuite été recouverte d'une couche d'or de 50 nm (par pulvérisation). Puis à travers un traitement chimique, la couche de nanoparticules de polystyrène est retirée et il ne reste plus que des lignes d'or de largeur submicrométrique, là où les fissures étaient présentes. Ce type de réseau de fils métalliques peut être utilisé comme électrodes conductrices transparentes ou comme réseaux de microélectrodes pour la détection électrochimique. La technique d'auto-assemblage de fissures peut être aussi utilisée pour fabriquer des photodétecteurs, constitués de nanofilaments de pérovskites [24]. Il est en effet compliqué

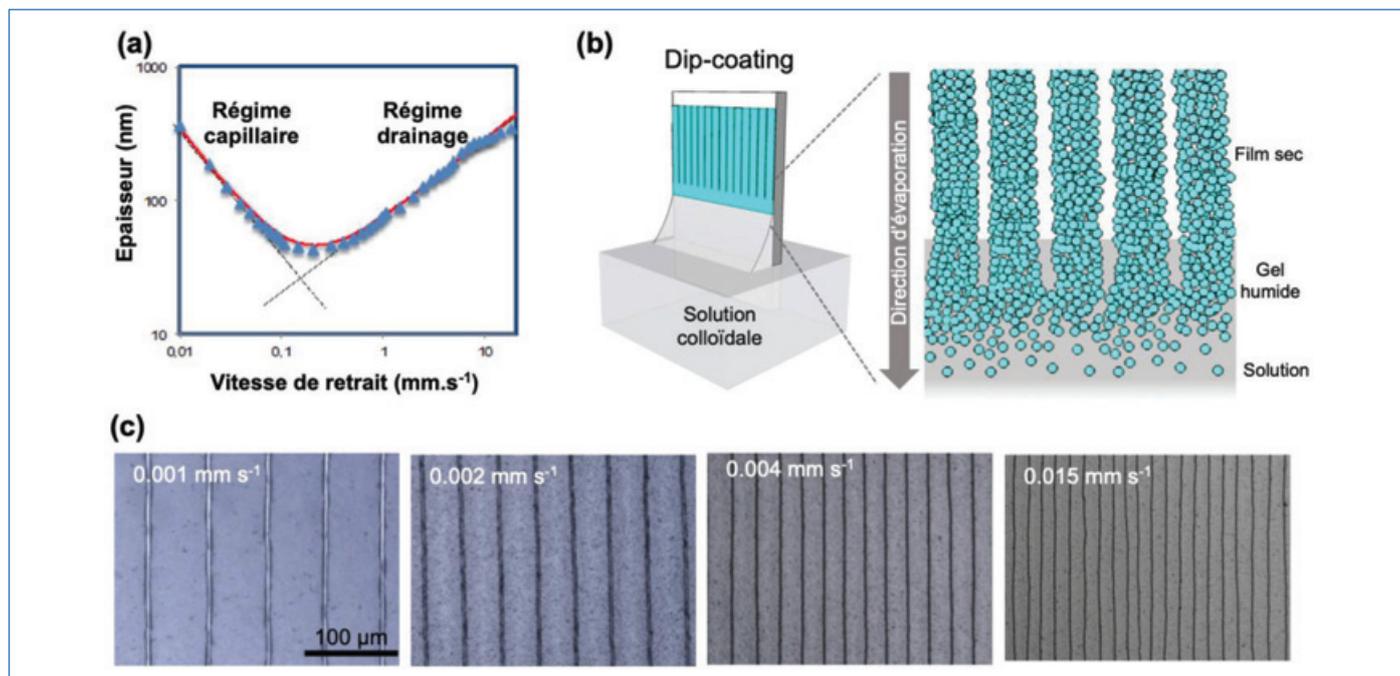


Figure 2 - Graphique présentant la variation de l'épaisseur du film en fonction de la vitesse de retrait (a), avec un schéma explicatif de l'auto-assemblage de fissures, obtenu par dip-coating (b) et des images de fissures dans des films de nanoparticules de polystyrène, obtenus à différentes vitesses de retrait (c).

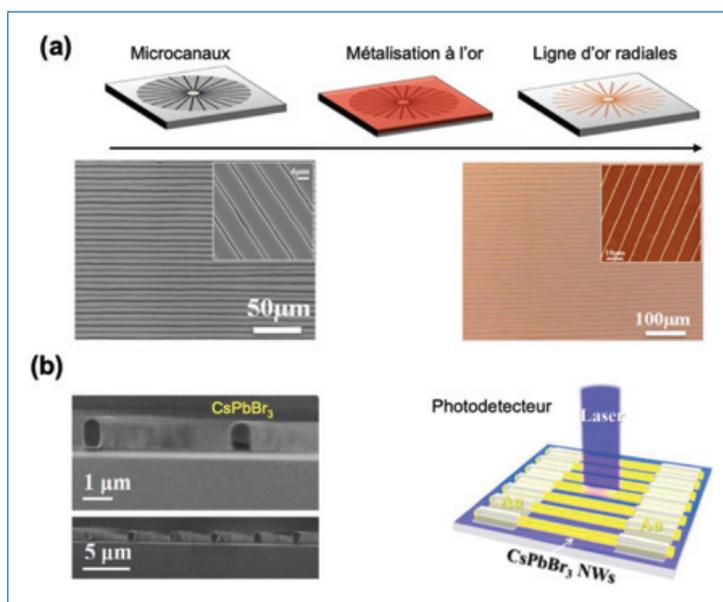


Figure 3 - Différentes applications d'auto-assemblage de fissures, telles que la fabrication de lignes d'or [23] (a) ou de nanofilaments de pérovskites pour la conception d'un photodétecteur [24] (b).

d'obtenir ces nanofilaments unidimensionnels sans avoir recours à la lithographie, nécessitant souvent plusieurs étapes de synthèse. La méthode consiste en deux étapes : l'auto-assemblage de fissures dans les films de nanoparticules de polystyrène est d'abord obtenu par blade-coating. Ensuite, une fois ce masque créé, il est possible d'infiltrer une solution contenant les précurseurs utiles pour la synthèse de pérovskites, CsBr et PbBr₂, dans les nanocanaux fabriqués. Ces fissures vont permettre de diriger unidimensionnellement la cristallisation de ce matériau. En particulier, l'évaporation du solvant dirige alors la nucléation et la propagation de la pérovskite, CsPbBr₃, en formant des nanofilaments (figure 3b). Les pérovskites sont largement utilisées en optoélectronique en raison (entre autres) de leur grand coefficient d'absorption et de leur mobilité des charges électriques. L'alignement de nanofilaments de pérovskites permet d'augmenter le courant de sortie. En raison de ces propriétés, les surfaces constituées de nanofilaments de CsPbBr₃ ont été utilisées comme photodétecteurs présentant une sensibilité élevée et avec une réponse dépendante de la polarisation de la lumière.

Au-delà des films de nanoparticules polymères, l'auto-assemblage de fissures peut être généralisé à d'autres nanoparticules présentant des propriétés intrinsèques intéressantes et pouvant être directement intégrées dans des dispositifs [21]. C'est le cas des « metal-organic frameworks » (MOF). En raison de leur forte porosité, ces matériaux peuvent adsorber des molécules de vapeur dans leurs cavités. Ils sont donc considérés comme des candidats sérieux pour la détection de molécules de vapeur toxiques, par exemple par détection optique. Un défi concerne l'intégration de ces matériaux dans des dispositifs optiques afin de pouvoir évaluer la qualité de l'air, par exemple en utilisant uniquement l'appareil photo d'un smartphone. L'auto-assemblage de fissures est un moyen efficace et peu coûteux de fabriquer de tels capteurs. La figure 4a schématise l'approche de formation de motifs de fissures par dip-coating pour le matériau MIL-101(Cr) [21]. La solution colloïdale a été obtenue par synthèse micro-ondes. Après dépôt, le film séché est un gel colloïdal composé de motifs rectangulaires orientés, régulièrement espacés et ressemblant à des briques. À la différence des exemples

précédents, pour ce système colloïdal l'évaporation du solvant induit de fortes contraintes capillaires, libérées par la formation de fissures secondaires aléatoires, perpendiculaires à la direction de séchage (figure 4b). Grâce à ce haut degré de périodicité des fissures, les films de MOF diffractent la lumière en se comportant comme des réseaux de diffraction. En exploitant la porosité élevée, les propriétés d'adsorption sélective du MIL-101(Cr) ainsi que la versatilité du procédé d'auto-assemblage des fissures, un capteur de vapeur photonique a été développé. Le MIL-101 a la particularité d'avoir une structure présentant des micro- et des mésopores. Lorsque les pores sont remplis par des molécules de solvants, l'indice de réfraction du matériau est modifié et l'intensité de la lumière diffractée varie également (figure 4c). Dans le cas des vapeurs de toluène, la figure 4d montre que l'intensité de la lumière diffractée (diffraction du premier ordre) peut être reliée au changement de l'indice de réfraction Δn , en réponse à l'adsorption de l'analyte dans la porosité. Le capteur photonique à base de fissures est ainsi capable de détecter les vapeurs toxiques présentes dans l'air ; sa sensibilité a été comparée à d'autres dispositifs optiques similaires rapportés dans la littérature. Le capteur à base de fissures présente la meilleure sensibilité, comparable (et même supérieure) aux miroirs de Bragg à base de MOF [21]. Ceci est remarquable si l'on considère que la fabrication d'un miroir de Bragg nécessite six étapes de dépôt, de deux matériaux différents, alors que l'auto-assemblage de fissures peut être réalisé en une seule étape. Pour toutes ces raisons, il s'agit d'une avancée technologique significative pour la fabrication de capteurs à faible coût pour le suivi de la qualité de l'air, en particulier dans les environnements présentant un risque élevé de pollution chimique (industries et zones urbaines). Plus généralement, il s'agit du premier exemple d'exploitation de fissures pour des applications photoniques.

Vers une nouvelle méthode de lithographie ?

Pour conclure, l'auto-assemblage de fissures produit par l'évaporation de solutions colloïdales peut être utilisé comme technique de structuration de surface de manière simple, compatible avec le dépôt à grande échelle et sur de nombreux substrats de nature et de géométrie différentes. En outre, cette méthode permet l'intégration directe de nanomatériaux dans les dispositifs structurés à moindre coût. Cette méthode présente des avantages majeurs par rapport aux autres méthodes lithographiques pour fabriquer des surfaces texturées à l'échelle micrométrique. Bien qu'elle en soit encore à ses débuts, cette méthode pourrait être utilisée pour la fabrication de surfaces superhydrophobes ou de dispositifs électroniques et photoniques à grande échelle. Malgré ces promesses, plusieurs défis doivent être relevés en termes de performances, notamment en ce qui concerne la composition chimique des films qui peuvent être obtenus et la résolution des motifs. Les perspectives actuelles consistent donc à étendre la méthode à d'autres compositions ou à d'autres géométries de motifs de fissures (au-delà des lignes). Enfin, comme pour toutes les méthodes lithographiques, l'amélioration de la résolution vers des périodicités à l'échelle submicrométrique représenterait une grande avancée vers d'autres applications en nanotechnologie à faible coût. En conclusion, ces fissures, considérées comme des défauts ou des inconvénients, ont été transformées en fonctionnalité. La conversion de ce simple phénomène physico-chimique curieux en un

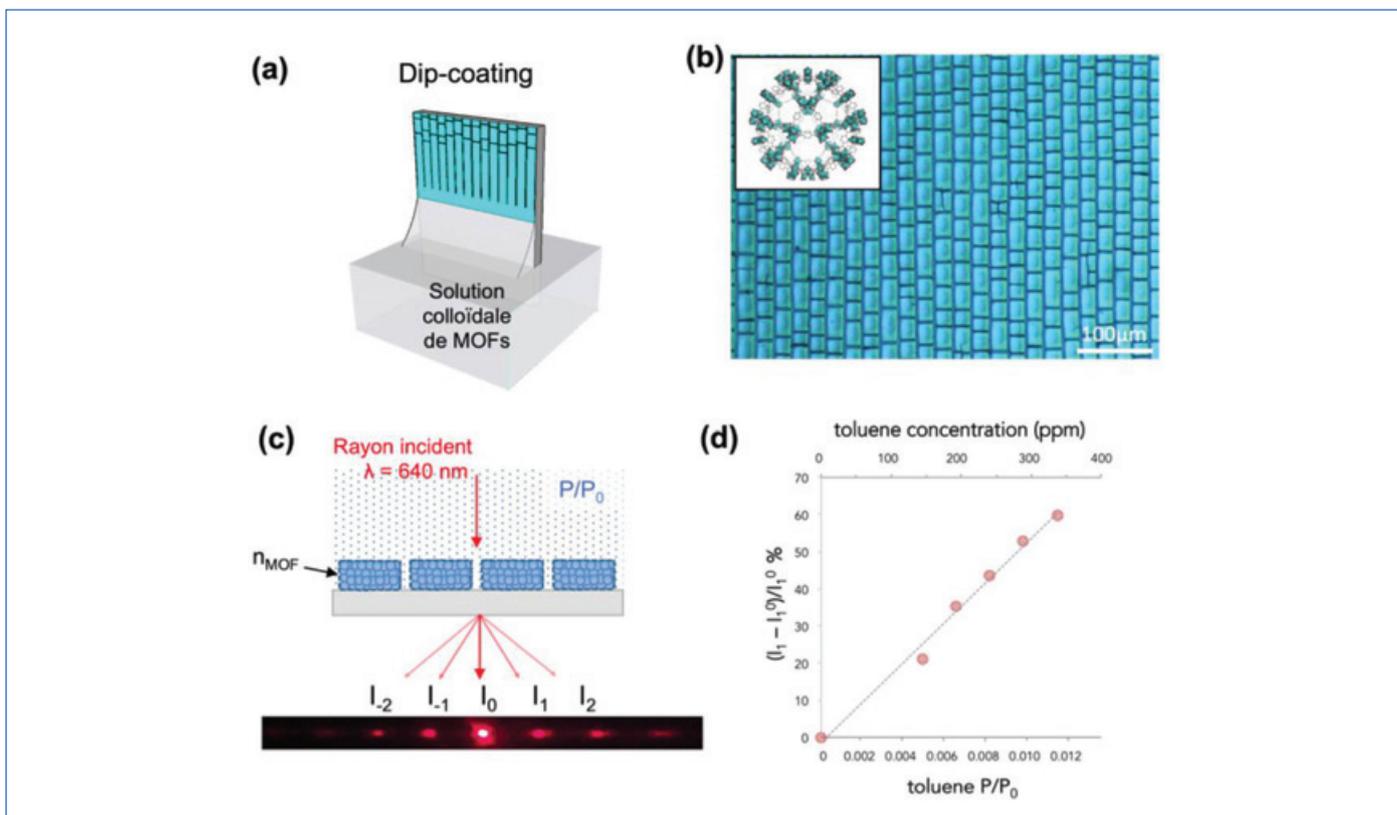


Figure 4 - Exemple d'auto-assemblage de fissures avec la fabrication d'un réseau de diffraction photonique [21]. Schéma récapitulatif du dip-coating d'une solution de MIL-101 (a), avec l'image optique d'un film obtenu (b) et le schéma du dispositif pour la détection photonique des vapeurs (c). Graphique représentant l'évolution de l'intensité diffractée (ordre 1) en fonction de la pression partielle de toluène (d).

procédé lithographique pertinent représente, à notre avis, un axe de recherche stimulant.

- [1] M. Faustini, C. Boissière, L. Nicole, D. Grosso, From chemical solutions to inorganic nanostructured materials: a journey into evaporation-driven processes, *Chem. Mater.*, **2014**, *26*, p. 709-723.
- [2] M. Gayrard, M. Faustini *et al.*, Replacing metals with oxides in metal-assisted chemical etching enables direct fabrication of silicon nanowires by solution processing, *Nano Lett.*, **2021**, *21*, p. 2310-17.
- [3] M. Faustini, B. Marmiroli, L. Malfatti, B. Louis, N. Krins *et al.*, Direct nano-in-micropatterning of TiO_2 thin layers and TiO_2/Pt nanoelectrode arrays by deep X-ray lithography, *J. Mater. Chem.*, **2011**, *21*, p. 3597-603.
- [4] M. Faustini, B. Louis, P.A. Albouy, M. Kuemmel, D. Grosso, Preparation of sol-gel films by dip-coating in extreme conditions, *J. Phys. Chem. C*, **2010**, *114*, p. 7637-45.
- [5] M.C. Milinkovitch, L. Manukyan, A. Debry, N. Di-Poi, S. Martin *et al.*, Crocodile head scales are not developmental units but emerge from physical crackin, *Science*, **2013**, *339*, p. 78-81.
- [6] R. Chen, L. Zhang, D. Zang, W. Shen, Blood drop patterns: formation and applications, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2016**, *231*, p. 1-14.
- [7] K.H. Nam, I.H. Park, S.H. Ko, Patterning by controlled cracking, *Nature*, **2012**, *485*, p. 221-224.
- [8] M. Kim, D. Ha, T. Kim, Cracking-assisted photolithography for mixed-scale patterning and nanofluidic applications, *Nat. Commun.*, **2015**, *6*, art. 6247, DOI 10.1038/ncomms7247.
- [9] R.D. Deegan, O. Bakajin, T.F. Dupont, G. Huber, S.R. Nagel, T.A. Witten, Capillary flow as the cause of ring stains from dried liquid drops, *Nature*, **1997**, *389*, p. 827-829.
- [10] Y. Zhang, Y. Qian, Z. Liu, Z. Li, D. Zang, Surface wrinkling and cracking dynamics in the drying of colloidal droplets, *Eur. Phys. J. E*, **2014**, *37*, art. 84, DOI 10.1140/epje/i2014-14084-3.
- [11] C. Allain, L. Limat, Regular patterns of cracks formed by directional drying of a colloidal suspension, *Phys. Rev. Lett.*, **1995**, *74*, 2981.
- [12] D.R. Ceratti, B. Louis, X. Paquez, M. Faustini, D. Grosso, A new dip coating method to obtain large-surface coatings with a minimum of solution, *Adv. Mater.*, **2015**, *27*, p. 4958-62.
- [13] M. Faustini, L. Nicole, E. Ruiz-Hitzky, C. Sanchez, History of organic-inorganic hybrid materials: prehistory, art, science, and advanced applications, *Adv. Funct. Mater.*, **2018**, *28*, 1704158.
- [14] M. Faustini, D.R. Ceratti, B. Louis, M. Boudot, P.-A. Albouy *et al.*, Engineering functionality gradients by dip coating process in acceleration mode, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2014**, *6*, p. 17102-110.
- [15] L. Landau, B. Levich, Dragging of a liquid by a liquid plate, *Acta Physicochimica Urss*, **1942**, *17*, p. 42-54.

- [16] C.J. Brinker, A.J. Hurd, P.R. Schunk, G.C. Frye, C.S. Ashley, Review of sol-gel thin film formation, *J. Non-Cryst. Solids*, **1992**, *147-148*, p. 424-436.
- [17] G. Berteloot, C.-T. Pham, A. Daerr, F. Lequeux, L. Limat, Evaporation-induced flow near a contact line: consequences on coating and contact angle, *EPL Europhys. Lett.*, **2008**, *83*, 14003.
- [18] M. Le Berre, Y. Chen, D. Baigl, From convective assembly to Landau-Levich deposition of multilayered phospholipid films of controlled thickness, *Langmuir*, **2009**, *25*, p. 2554-57.
- [19] E. Bindini, G. Naudin, M. Faustini, D. Grosso, C. Boissière, Critical role of the atmosphere in dip-coating process, *J. Phys. Chem. C*, **2017**, *121*, p. 14572-580.
- [20] M. Faustini, G.L. Drisko, C. Boissiere, D. Grosso, Liquid deposition approaches to self-assembled periodic nanomasks, *Scr. Mater.*, **2014**, *74*, p. 13-18.
- [21] O. Dalstein, E. Gkaniatsou, C. Sicard, O. Sel, M. Faustini *et al.*, Evaporation-directed crack-patterning of metal-organic framework colloidal films and their application as photonic sensors, *Angew. Chem.*, **2017**, *129*, p. 14199-203.
- [22] B. Li, B. Jiang, W. Han, M. He, X. Li *et al.*, Harnessing colloidal crack formation by flow-enabled self-assembly, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, p. 4554-59.
- [23] W. Han, B. Li, Z. Lin, Drying-mediated assembly of colloidal nanoparticles into large-scale microchannels, *ACS Nano*, **2013**, *7*, p. 6079-85.
- [24] S. Pan, H. Zou, A.C. Wang, Z. Wang, J. Yu *et al.*, Rapid capillary-assisted solution printing of perovskite nanowire arrays enables scalable production of photodetectors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, p. 14942-49.

Fanny THORIMBERT, doctorante,
Mateusz ODZIOMEK, post-doctorant, et
Marco FAUSTINI*, maître de conférences,
 Laboratoire de Chimie de la Matière
 Condensée de Paris (LCMCP, UMR 7574),
 Sorbonne Université, CNRS, Collège de
 France.
**Marco Faustini a reçu le prix Jeune
 chercheur 2021 de la division SCF Chimie
 physique.**



M. Faustini

*marco.faustini@sorbonne-universite.fr

Biocatalyse et oligosaccharides de chitine pour une agriculture plus verte

Résumé La prolifération d'algues toxiques en Bretagne ainsi que les accidents industriels d'AZF à Toulouse et plus récemment du port de Beyrouth ont mis en lumière les dangers de l'utilisation massive d'engrais azotés en agriculture et l'urgence d'adopter des pratiques plus durables. Les plantes, qui au fil de l'évolution ont développé la capacité à assimiler les nutriments du sol et à se défendre contre des agents pathogènes, sont une source d'inspiration pour réduire les intrants (eaux, pesticides, fertilisants). La chitine, un polysaccharide azoté constitutif de la paroi des champignons et de la cuticule des insectes et crustacés, joue un rôle complexe et majeur chez les plantes. Afin de mieux comprendre et tirer avantage des mécanismes de perception de la chitine et de ses oligosaccharides par les plantes, il est indispensable de maîtriser la synthèse et la modification de ces molécules dont la chimie est particulièrement délicate. La biocatalyse est un précieux outil pour mener ce travail.

Mots-clés Chitine, oligosaccharides, biocatalyse, agriculture durable.

Abstract Biocatalysis and chitin oligosaccharides for a greener agriculture

The proliferation of toxic algae in Brittany as well as the industrial accidents of AZF in Toulouse and more recently of the port of Beirut have highlighted the hazards of the massive use of nitrogen fertilizers in agriculture and the urgency to adopt more sustainable practices. Plants, which have developed the ability to assimilate soil nutrients and defend themselves against pathogens, are a source of inspiration for reducing inputs (water, pesticides, and fertilizers). Chitin, a nitrogenous polysaccharide that forms the wall of fungi and the cuticle of insects and crustaceans, plays an intricate and major role in plants. In order to better understand and take advantage of chitin perception mechanisms by plants, it is essential to control the synthesis and modification of these molecules whose chemistry is particularly complex. Biocatalysis is a precious tool to carry out this work.

Keywords Chitin, oligosaccharides, biocatalysis, sustainable agriculture.

La *N*-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc) est un sucre majeur dans la nature (figure 1). Présente chez les espèces animales comme végétales, la GlcNAc entre dans la composition des glycanes situés à la surface des cellules, ainsi que dans celle des polysaccharides structuraux tels que les glycosaminoglycane (composants des matrices extracellulaires des tissus conjonctifs), le peptidoglycane (constituant de l'enveloppe bactérienne) et la chitine (principal élément de la cuticule des insectes et de la carapace des crustacés).

La chitine

La chitine, polymère d'unités GlcNAc liées entre elles par des liaisons glycosidiques β -1,4, est un polysaccharide très abondant sur Terre (figure 1). Elle assure un rôle structural au sein de la paroi cellulaire des crustacés, des insectes ou encore des champignons, et sa bioproduction annuelle est estimée à 10^{11} tonnes. Avec 6 à 8 millions de tonnes générées par an en tant que déchet de l'industrie de la pêche principalement en Asie, la chitine et ses dérivés possèdent un fort potentiel de valorisation dans le domaine des biomatériaux, celui de la santé ou encore en agriculture.

Les oligosaccharides de chitine

Les fragments solubles de chitine constitués de deux à dix unités GlcNAc, communément appelés oligosaccharides de chitine (CO), sont étudiés depuis le début des années 1990 pour leur activité élicitrice, c'est-à-dire de stimulation des défenses naturelles chez les plantes [1]. Dépourvus de chitine, les végétaux ont en effet développé des mécanismes de résistance basés sur la perception de fragments de ce

polysaccharide qui compose majoritairement la paroi cellulaire de leurs pathogènes que sont les insectes et les champignons. Les CO à longue chaîne, c'est-à-dire ceux ayant au moins six unités GlcNAc consécutives, sont ainsi capables de déclencher une réponse immunitaire chez une grande variété d'espèces, le chitinoctose (figure 1) étant le plus actif à ce jour. Les CO à courte chaîne, c'est-à-dire ceux comportant entre trois et cinq unités GlcNAc, présentent en revanche une activité biologique différente. Ils participent à la mise en place de symbioses entre des micro-organismes du sol (champignons et bactéries) et les plantes contribuant ainsi à leur croissance. Les lipochitinoligosaccharides (LCO)⁽¹⁾, une classe de glycolipides à base de CO à courte chaîne, sont les plus actifs dans la mise en place de ces symbioses [2] (figure 1).

Les lipochitinoligosaccharides

Les LCO sont produits par des bactéries et des champignons présents dans le sol. D'abord découverts chez les bactéries du genre rhizobium en 1990, les LCO ont été identifiés comme molécules clés dans l'établissement de la symbiose entre les plantes légumineuses et les bactéries fixatrices d'azote [3] (figure 2). Une symbiose est une association bénéfique pour les deux espèces. La bactérie s'associe avec la plante au niveau de son système racinaire, dans un nouvel organe appelé nodule, pour transformer l'azote atmosphérique en ammoniac au profit de la plante. En échange, la plante fournit des composés carbonés pour le métabolisme de la bactérie. Il y a une dizaine d'années, il a été montré que les LCO interviennent également dans une autre symbiose entre des champignons endomycorhiziens et la quasi-totalité des plantes terrestres [4]. En permettant l'établissement de connexions

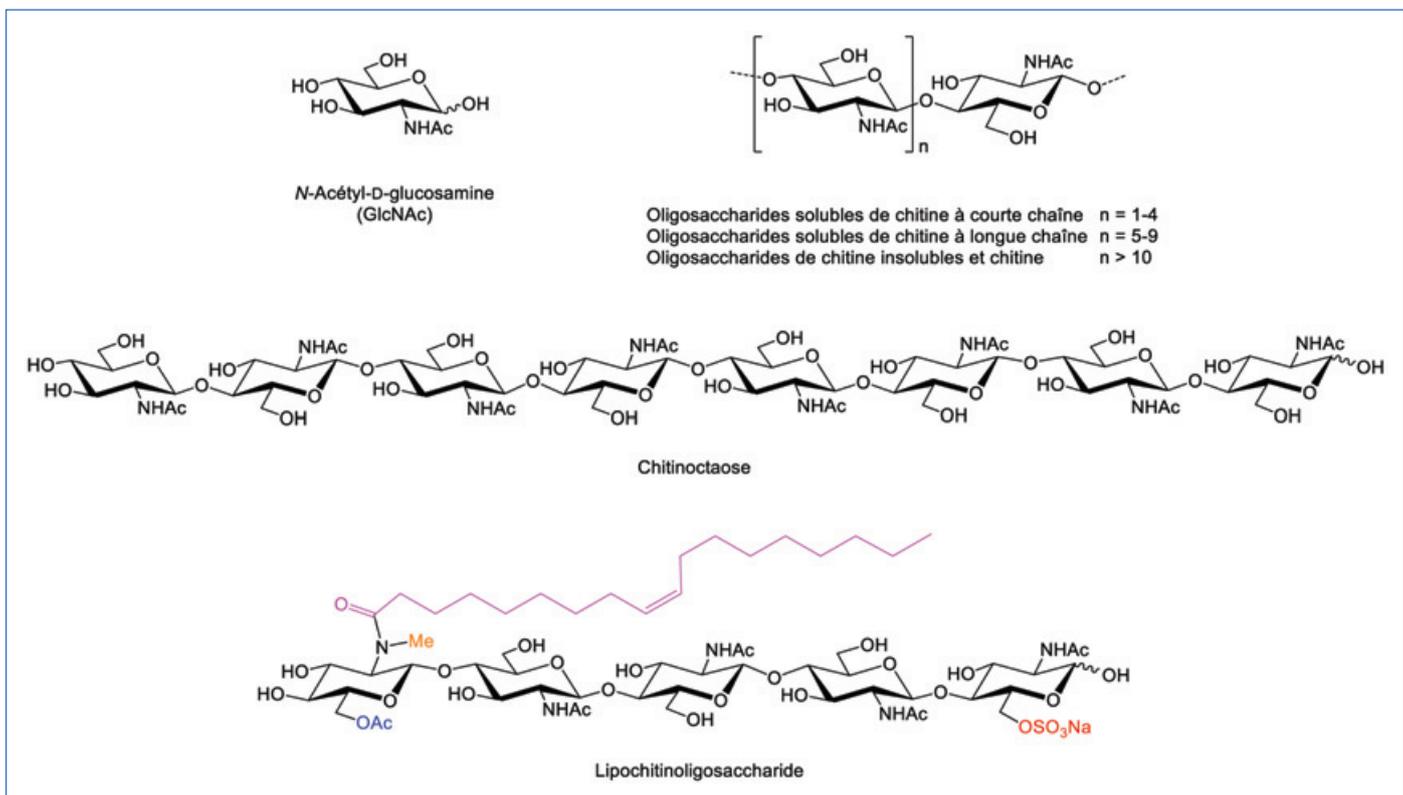


Figure 1 - Structure chimique des oligosaccharides de chitine et d'un lipochitinoligosaccharide.

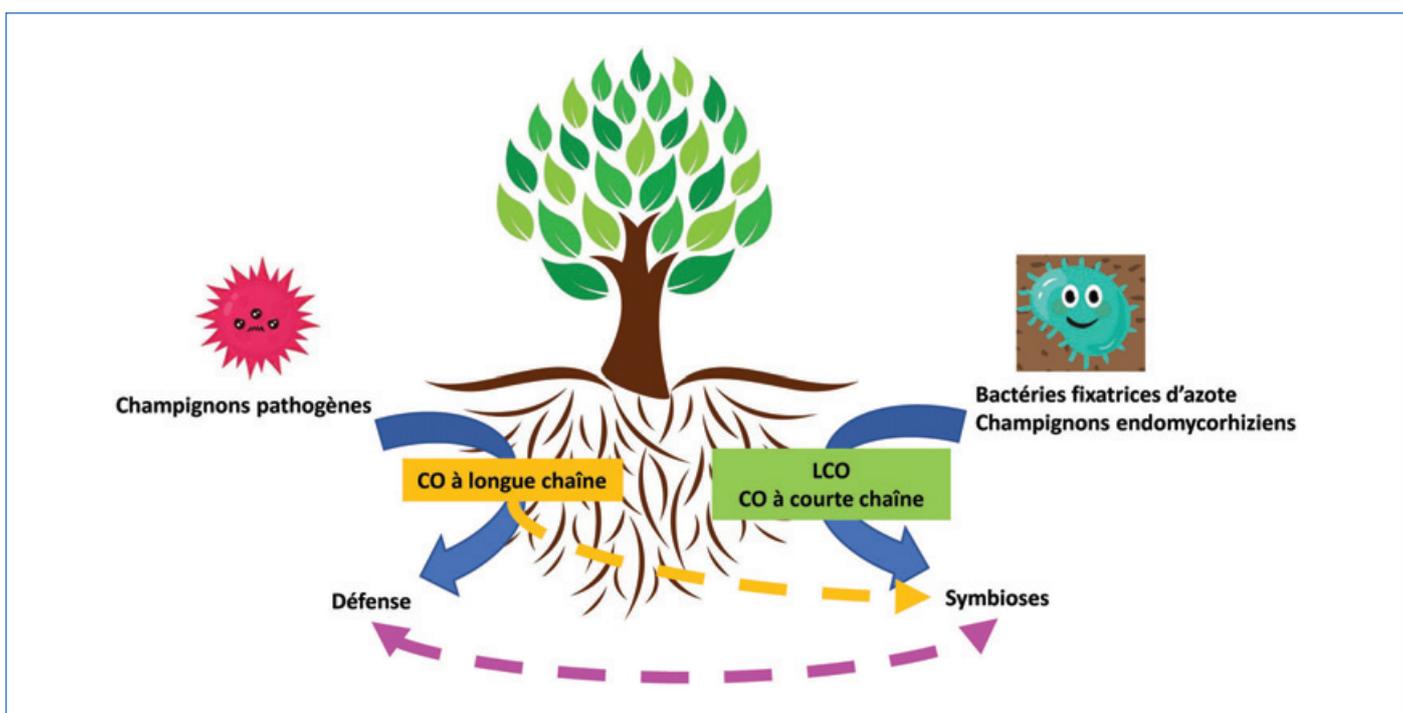


Figure 2 - Illustration des rôles joués par les oligosaccharides de chitine (CO) et les lipochitinoligosaccharides (LCO) dans les mécanismes de défense des plantes et les symbioses rhizobienne et endomycorhizienne⁽²⁾. Les flèches pleines indiquent les voies de signalisation caractérisées à ce jour et les flèches en pointillés celles pour lesquelles des questions persistent.

entre un réseau dense et étendu d'hyphes du champignon et les racines de la plante, les LCO favorisent sa croissance grâce à une meilleure assimilation de l'eau et des nutriments du sol comme le potassium. En 2020, une étude a démontré que les LCO n'étaient pas uniquement produits par des champignons symbiotiques mais qu'ils sont en réalité sécrétés par de nombreuses autres espèces fongiques [5]. Ce résultat soulève de nouvelles questions quant aux fonctions biologiques de ces molécules.

Perception des CO et LCO par les plantes

Les multiples propriétés biologiques des CO et LCO témoignent de mécanismes de perception de ces molécules extrêmement subtils et complexes. Qu'ils soient à courte ou longue chaîne, les CO ont en effet une capacité à créer chez les plantes des oscillations calciques (fluctuations de la concentration intracellulaire en ions Ca^{2+}) caractéristiques des stades précoces des symbioses [6]. Les CO à longue chaîne,

activateurs des défenses immunitaires, pourraient ainsi agir en synergie avec les LCO. Mais alors comment les plantes font-elles la discrimination entre les signaux symbiotiques et ceux capables de déclencher leur système immunitaire ?

Une récente étude menée par un consortium international a permis de mettre en évidence pour la première fois les déterminants moléculaires de l'immunité et de la symbiose rhizobienne au sein des protéines de reconnaissance (récepteurs) des CO et LCO [7]. Quelques acides aminés seulement diffèrent entre un récepteur immunitaire et un récepteur symbiotique. Il a également été montré qu'il est possible de reprogrammer un récepteur de l'immunité en récepteur symbiotique en modifiant ces acides aminés (par mutation génétique contrôlée). En plus de contribuer à la compréhension des mécanismes de défense et de croissance des plantes à l'échelle moléculaire, ces travaux constituent une première étape pour transférer la capacité à enclencher une symbiose rhizobienne⁽²⁾ chez d'autres types de plantes que les légumineuses, ouvrant ainsi des perspectives prometteuses pour le développement d'une agriculture plus durable grâce à une réduction des apports nécessaires en engrais azotés pour tous types de culture.

Les sondes moléculaires

La découverte et l'étude des récepteurs impliqués dans les symbioses et dans les mécanismes de défense chez les plantes requièrent de disposer de sondes moléculaires de grande pureté et de structure parfaitement définie. Une sonde moléculaire est généralement un dérivé synthétique du ligand⁽³⁾ naturel étudié ou un analogue modifié avec un marqueur permettant sa visualisation dans un milieu biologique complexe (chromophore, fluorophore), un groupe chimique permettant d'optimiser l'interaction avec son partenaire biologique, ou encore une fonction réactive permettant de se lier à ce partenaire afin de l'isoler. Les propriétés biochimiques de cet analogue doivent être équivalentes à celles du ligand naturel. La synthèse des sondes dérivées de la chitine est un travail complexe et notre équipe s'est spécialisée dans ce domaine en développant des approches biotechnologiques et chimio-enzymatiques innovantes. Bien que la synthèse chimique présente l'avantage d'une grande adaptabilité, la préparation d'oligosaccharides nécessite un nombre très important d'étapes limitant généralement les rendements obtenus. Les enzymes, qu'elles aient pour fonction de synthétiser (glycosyltransférases) ou de dégrader les polysaccharides (glycoside hydrolases), agissent dans des conditions réactionnelles douces et permettent de s'affranchir des contraintes que sont l'utilisation de solvants organiques et de groupements protecteurs. La biocatalyse, à travers l'utilisation d'enzymes commerciales bon marché, de protéines recombinantes sauvages ou modifiées par mutagenèse dirigée, ou encore l'ingénierie de voies métaboliques chez la bactérie *E. coli*, offre de formidables opportunités pour la synthèse d'oligosaccharides de chitine.

Utilisation d'une enzyme commerciale non spécifique pour la production de CO

La chitine, du fait de sa cristallinité et de son insolubilité en milieu aqueux, est un polysaccharide récalcitrant à l'hydrolyse enzymatique. Les organismes chitinolytiques utilisent des « cocktails » associant plusieurs enzymes – chitinases,

hexosaminidases et monoxygénases polysaccharidiques lytiques (LPMO) – qui sont nécessaires pour dépolymériser la chitine efficacement et il en résulte la formation de mono- et disaccharides majoritairement [8]. Du fait de la mauvaise expression de ces enzymes dans les systèmes bactériens utilisés pour la production de protéines en laboratoire, leur accessibilité est un frein pour la préparation de CO.

Afin de pallier ces problèmes, nous avons développé une voie de production utilisant une enzyme peu spécifique mais très accessible : le lysozyme du blanc d'œuf de poule (HEWL)⁽⁴⁾. Le lysozyme est une glycoside hydrolase dont le substrat naturel est le peptidoglycane, un polysaccharide de la paroi cellulaire des bactéries également constitué de GlcNAc. Cette enzyme, peu coûteuse car extraite en grande quantité du blanc d'œuf, est utilisée comme agent antibactérien dans les industries pharmaceutique et alimentaire. Elle présente l'avantage d'agir sur la chitine lorsque celle-ci est partiellement désacétylée et devient soluble dans l'eau. Nous avons donc cherché à tirer avantage de cette propriété pour développer une nouvelle voie d'accès aux oligosaccharides de chitine, et notamment ceux à longue chaîne. Compte tenu du nombre important de paramètres à étudier pour optimiser cette réaction – le degré d'acétylation de la chitine, sa concentration ainsi que celle de l'enzyme, la température, la composition et le pH du milieu réactionnel, ou encore la durée d'hydrolyse –, un plan d'expérience a été mis en œuvre. Une série de réactions préliminaires a été réalisée afin de déterminer les paramètres les moins impactants sur le procédé. La composition du milieu réactionnel, la température et la quantité d'enzyme ont ainsi pu être fixées et trois variables ont été retenues : le degré d'acétylation de la chitine, sa concentration et la durée d'hydrolyse. Le choix de la méthode d'optimisation s'est porté vers un plan de Box-Behnken à dix-sept expériences [9]. Par rapport à d'autres, ce plan nécessite moins d'expériences et limite celles réalisées dans des conditions extrêmes, pour lesquelles des résultats insatisfaisants pourraient être obtenus. À l'issue de l'optimisation, la production de CO allant jusqu'au nonasaccharide a été réalisée avec un rendement de 52 % et une excellente reproductibilité (*figure 3*). Ces oligosaccharides, et notamment le chitinooctose, ont permis de mener un ensemble d'études biologiques conduisant à des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes de perception des CO par les plantes [6-7].

Transformation d'une enzyme hydrolytique en outil de synthèse

L'action d'une glycoside hydrolase sur un polysaccharide conduit généralement à la formation d'une population d'oligosaccharides sans contrôle de leur taille. Ces enzymes présentent parfois la capacité de catalyser des réactions de synthèse (transglycosylation⁽⁵⁾) en tant qu'activité secondaire. La préparation de CO grâce à l'activité de transglycosylation des chitinases ou des lysozymes sauvages a fait l'objet de nombreux travaux. L'obtention de CO à longue chaîne reste cependant difficile du fait de la rapide dégradation par l'enzyme des produits formés. La suppression de l'activité hydrolytique des hydrolases au profit de leur activité de transglycosylation est possible par mutagenèse dirigée. Ainsi les glycosynthases⁽⁶⁾ sont des mutants dépourvus d'activité d'hydrolyse mais capables de catalyser des réactions de glycosylation à partir d'un donneur activé chimiquement par un groupe fonctionnel oxazoline ou un atome de fluor.

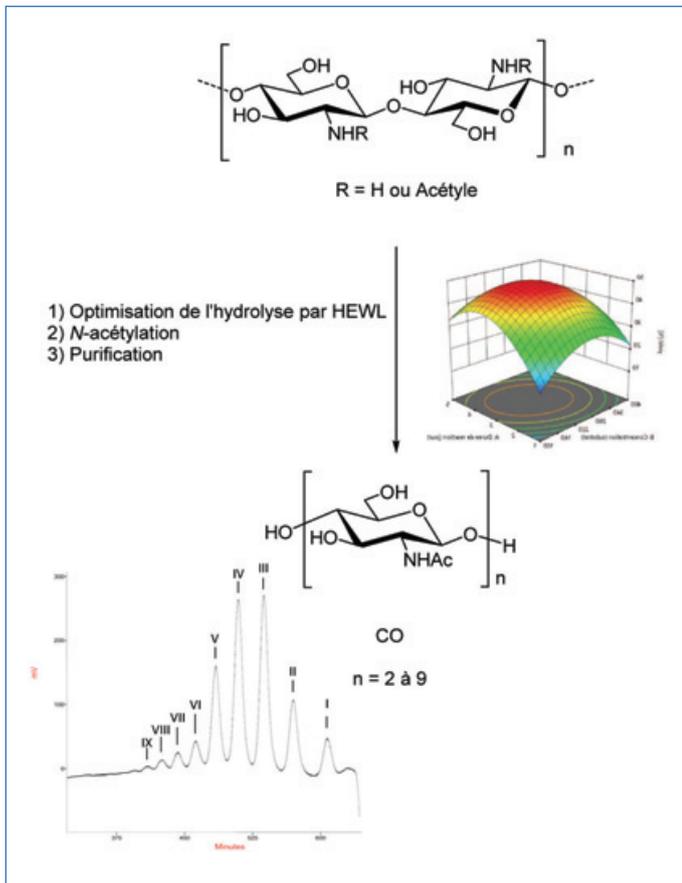


Figure 3 - Production d'oligosaccharides par dépolymérisation enzymatique de la chitine. L'hydrolyse enzymatique de chitine partiellement désacétylée par le lysozyme de blanc d'oeuf de poule (HEWL) a été optimisée par un plan d'expérience afin de générer des oligosaccharides de tailles variées. Les CO ont été isolés par chromatographie d'exclusion stérique jusqu'au nonasaccharide après N-acétylation sélective des fonctions amines libres des oligosaccharides produits.

En présence d'une glycosynthase appropriée, ce donneur réagit sur lui-même pour conduire à la formation de néopolysaccharides sans contrôle de leur taille. Lorsque le donneur est sélectivement protégé pour éviter sa polycondensation, il peut réagir sur un accepteur pour former un oligosaccharide de taille contrôlée.

Nous avons développé plusieurs glycosynthases dérivées de chitinases pour la synthèse de CO à longue chaîne. La réaction entre un accepteur et un donneur activé par une oxazoline et protégé par un galactose à son extrémité non réductrice⁽⁷⁾ a conduit majoritairement à la formation de l'oligosaccharide escompté. Cependant, de façon inattendue, ces mutants de chitinases, bien qu'inaptes à l'hydrolyse, ont conservé la capacité de réaliser des réactions de transglycosylation sur des oligosaccharides dépourvus d'oxazoline. Le produit de la réaction peut donc être transformé par l'enzyme, conduisant malheureusement à un mélange d'oligosaccharides de tailles variables [10] (figure 4).

Devant la difficulté à obtenir des composés de taille parfaitement définie avec les chitinases mutées, nous avons transformé le lysozyme HEWL en glycosynthase. HEWL agit avec un mécanisme différent de celui des chitinases mettant en jeu un intermédiaire covalent glycosyl-enzyme dans son mécanisme d'hydrolyse, une particularité permettant généralement la création de glycosynthases performantes. Dans ce cas, le donneur de glycosyle requis n'est plus activé par une oxazoline, mais par un atome de fluor. La production de protéines d'origine eucaryote comme HEWL est généralement peu efficace dans les systèmes d'expression bactériens classiquement utilisés en laboratoire. Plusieurs mutants du lysozyme dépourvus d'activité hydrolytique ont donc été produits chez la levure *Pichia pastoris*. Après optimisation de l'expression en fermenteur, plusieurs dizaines de milligrammes de protéine par litre de culture ont pu être purifiés. Parmi les protéines

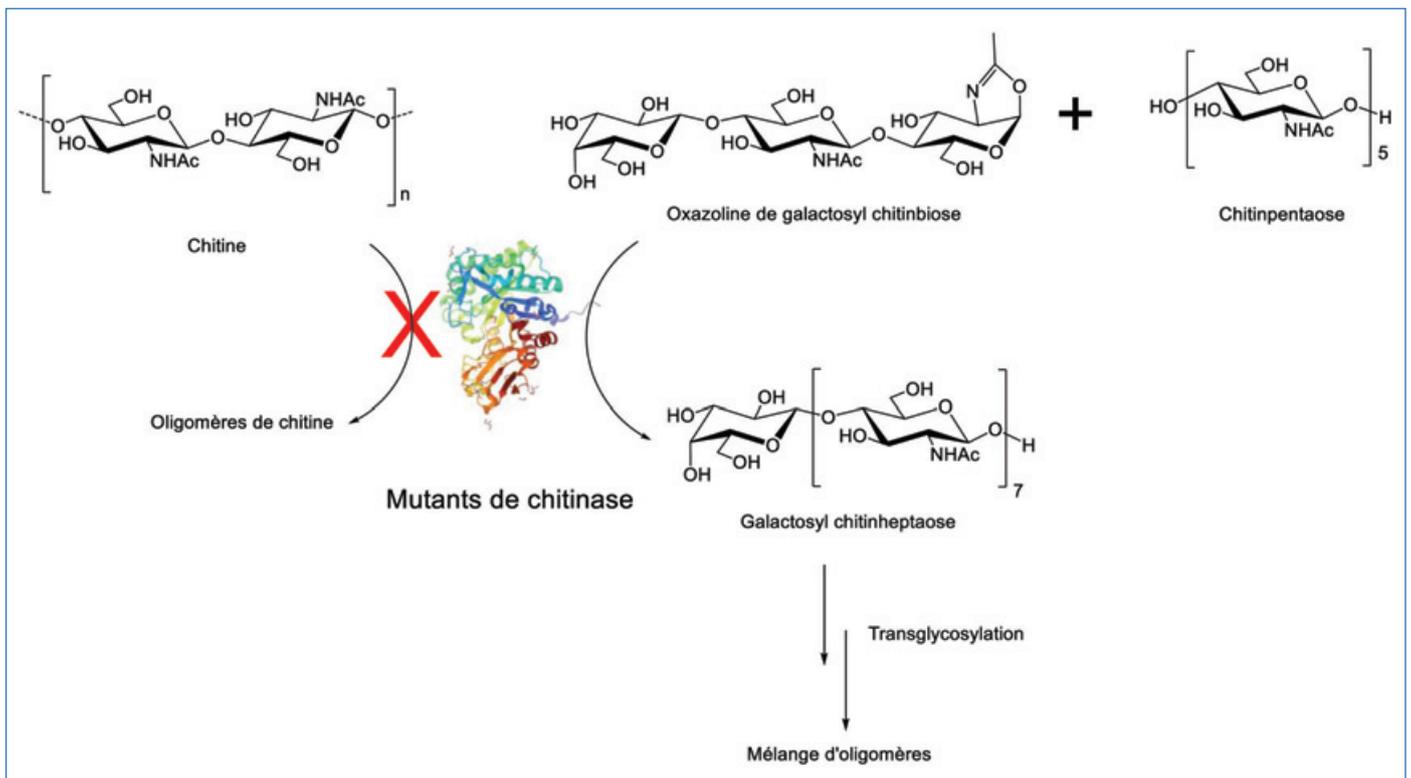


Figure 4 - Synthèse de chitinoligosaccharides à longue chaîne catalysée par une glycosynthase dérivée d'une chitinase. Une mutation spécifique au sein du site actif d'une chitinase permet d'abolir son activité d'hydrolyse et transforme l'enzyme en glycosynthase. Celle-ci peut catalyser le transfert d'un donneur à la fois activé par une fonction oxazoline et protégé par un galactosyle sur un accepteur. L'oligosaccharide obtenu peut cependant être modifié par l'enzyme, ce qui conduit à la formation d'un mélange sans contrôle de la taille des produits formés.

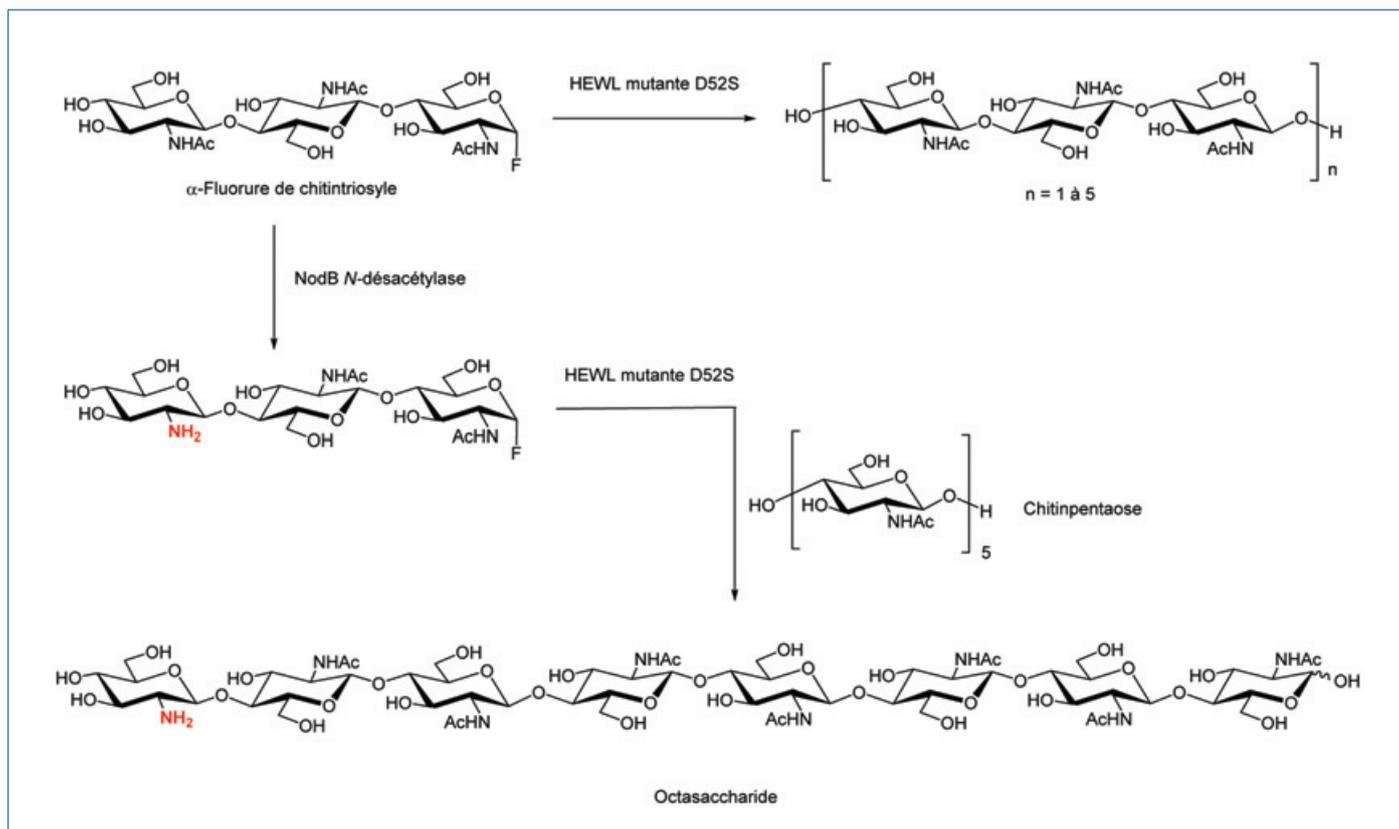


Figure 5 - Synthèse de chitinoligosaccharides à longue chaîne catalysée par une glycosynthase dérivée du lysozyme du blanc d'œuf de poule (HEWL D52S). Le fluorure de glycosyle donneur désacétylé sur son unité non réductrice par l'enzyme NodB n'est pas polymérisable par la glycosynthase mais conduit, en présence de chitinpentaose accepteur, à la formation d'un produit unique de glycosylation octasaccharidique.

exprimées, le mutant D52S (où l'acide aspartique 52 est substitué par une sérine) a montré une activité de polycondensation de l' α -fluorure de chitintriosyle (figure 5).

Cette nouvelle glycosynthase a par la suite été utilisée dans une cascade enzymatique avec la chitinoligosaccharide N-désacétylase NodB⁽⁸⁾ de *Sinorhizobium meliloti* pour la préparation de CO à longue chaîne et de taille parfaitement contrôlée [11]. En tirant profit de la différence d'affinité entre une unité glucosamine et une unité GlcNAc au sein du site actif du lysozyme, nous avons fait l'hypothèse que la désacétylation sélective de l'unité non réductrice du fluorure de chitintriosyle fournirait un composé capable d'agir comme donneur de glycosyle mais pas comme accepteur, bloquant ainsi sa polycondensation. En présence d'un accepteur, la glycosynthase devrait alors conduire à la formation d'un produit de condensation unique. Une cascade enzymatique en un seul pot en utilisant NodB pour désacétyler le donneur, puis la glycosynthase pour catalyser son transfert sur un accepteur, a finalement permis de synthétiser un octasaccharide avec un excellent rendement de 65 %. En plus de rendre possible un accès aux CO à longue chaîne, cette nouvelle approche permet d'envisager la synthèse de nouveaux LCO longs et de sondes variées du fait de la présence d'une amine libre du côté non réducteur des oligosaccharides synthétisés.

Une usine bactérienne pour produire les LCO

Les LCO peuvent être extraits de cultures de bactéries du genre rhizobium ou bien de champignons endomycorhiziens. Les quantités isolées, au prix d'un lourd travail de purification, sont toutefois trop faibles pour répondre aux besoins des études biologiques en laboratoire et en champ. La synthèse

des LCO, envisagée selon des approches chimiques ou enzymatiques, a donc fait l'objet de nombreux travaux.

Bien que les glycoside hydrolases et les glycosynthases permettent la synthèse *in vitro* d'oligosaccharides, les enzymes les mieux adaptées à la production de ces molécules sont les glycosyltransférases dont c'est la fonction naturelle. L'emploi de glycosyltransférases *in vitro* souffre cependant d'inconvénients. Ces enzymes souvent membranaires sont difficiles à exprimer et purifier sous forme active. La plupart utilisent comme substrats des nucléotides sucres onéreux, et l'emploi de ces enzymes nécessite un recyclage *in situ* des sous-produits de la réaction qui inhibent le biocatalyseur. L'utilisation de glycosyltransférases *in vitro* présente donc d'importantes limitations. En revanche, *in vivo*, elles permettent des synthèses à des échelles compatibles avec des développements industriels. Un procédé biotechnologique d'usine cellulaire a été développé au sein de notre équipe pour la production d'oligosaccharides *in vivo* dans des souches d'*E. coli* génétiquement modifiées. Le métabolisme de la bactérie est détourné de façon à accumuler les nucléotides sucres nécessaires à la synthèse et l'expression de gènes hétérologues codant les glycosyltransférases d'intérêt permet la réalisation des réactions de glycosylation souhaitées non présentes chez la bactérie sauvage. La culture à haute densité cellulaire des souches modifiées conduit à l'accumulation d'oligosaccharides à des échelles de plusieurs grammes par litre de culture, rendant le procédé extrêmement économique et compétitif. Un des premiers succès de cette approche a été la synthèse des précurseurs de LCO (figure 6).

Le nucléotide sucre (UDP-GlcNAc) nécessaire à la synthèse de CO est naturellement présent chez *E. coli* car il entre dans les

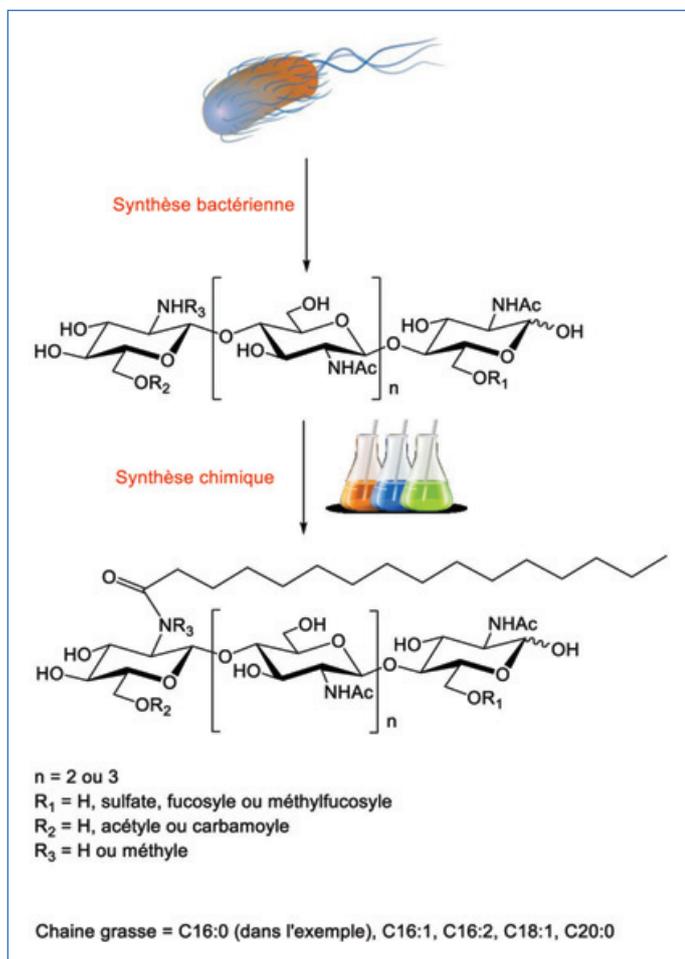


Figure 6 - Diversité moléculaire des lipochitinoligosaccharides synthétisés dans l'équipe « Chimie et biotechnologie des oligosaccharides » au CERMAV. Le squelette saccharidique est construit par synthèse enzymatique chez la bactérie *E. coli* avant d'être modifié chimiquement pour fournir les LCO.

processus de biosynthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. En revanche, les gènes codant la *N*-acétylglucosaminyltransférase NodC⁽⁹⁾ d'*Azorhizobium cauldronans* et la chitinoligosaccharide *N*-désacétylase NodB de *Sinorhizobium meliloti* ont été clonés et introduits dans la bactérie de façon à permettre la synthèse du squelette saccharidique et à réaliser la désacétylation sélective de l'unité située du côté non réducteur. À l'issue de la fermentation, le produit majoritaire formé est le pentasaccharide, avec un taux de production de l'ordre de 2,5 g/L de culture difficilement égalable par une approche *in vitro* [12]. Un couplage chimique permet ensuite l'addition de la chaîne grasse et la synthèse de LCO (figure 6).

L'utilisation d'une *N*-acétylglucosaminyltransférase NodC d'une autre origine bactérienne (*Sinorhizobium meliloti*) a par la suite permis de favoriser la synthèse du tétrasaccharide avec un taux de production équivalent [13]. D'autres enzymes impliquées dans les « décorations » des CO ont également été surexprimées pour fournir des précurseurs de LCO plus élaborés ; parmi elles, NodH de *Sinorhizobium meliloti* qui est responsable de la sulfatation en catalysant le transfert d'un groupement sulfate du 3'-phosphoadénosine 5'-phosphosulfate (PAPS) sur le O-6 de l'extrémité réductrice d'un CO. Le PAPS⁽¹⁰⁾ est également naturellement présent chez *E. coli*, ce qui signifie que tout comme la synthèse du squelette saccharidique, la machinerie cellulaire a pu être détournée sans modification majeure du métabolisme de la bactérie. Au final, plusieurs précurseurs *O*-sulfatés, mais aussi *O*-fucosylés,

O-acétylés, *O*-carbamoylés et *N*-méthylés, ont ainsi été produits avec des rendements de synthèse permettant leur exploitation à l'échelle industrielle (entre 0,2 et 2 g/L de culture) (figure 6).

Modification chimique des oligosaccharides de chitine

La synthèse enzymatique constitue une approche efficace et économe en atomes pour la préparation d'oligosaccharides. La modification de ces oligosaccharides par voie chimique reste néanmoins intéressante lorsque des réactions chimio- et régiosélectives sont possibles.

Les CO synthétisés dans les souches recombinantes d'*E. coli* et dont l'unité terminale du côté non réducteur est une glucosamine se sont avérés d'excellents précurseurs pour la préparation de LCO (figure 6). Les premières réactions d'acylation ont été réalisées avec des anhydrides obtenus à partir du chlorure d'acyle correspondant. Les chaînes grasses les plus représentatives (acide oléique et palmitique) ont ainsi été couplées aux CO sulfatés ou non avec des rendements allant de 30 à 50 % [14]. Par la suite, l'utilisation d'un agent de couplage peptidique de type uronium a permis une mise en œuvre plus simple en un seul pot à partir de l'oligosaccharide et de l'acide gras, sans toutefois améliorer vraiment l'efficacité du couplage [15]. C'est finalement l'utilisation d'un ester activé de *N*-hydroxysuccinimide qui a conduit aux meilleurs résultats. Malgré des temps de réactions assez longs, de l'ordre d'une semaine, l'acylation est alors quasi quantitative [16].

L'usine cellulaire est un procédé efficace pour la synthèse de précurseurs de LCO à 4 ou 5 unités GlcNAc, mais elle demeure restreinte à des structures naturelles. Pour accéder à des LCO non naturels, nous avons imaginé une synthèse à partir de CO obtenus par hydrolyse de la chitine (figure 7). Les chitinoligosaccharide *N*-désacétylases NodB de *Sinorhizobium meliloti* et VC1280⁽¹¹⁾ de *Vibrio cholerae* ont pour cela été surexprimées chez *E. coli* puis purifiées. Nous avons ainsi montré pour la première fois qu'il était possible d'utiliser NodB *in vitro* pour synthétiser des LCO à l'échelle du gramme [17]. VC1280 présente une spécificité différente puisqu'elle désacétyle sélectivement la pénultième unité GlcNAc du côté non réducteur de l'oligosaccharide. L'acylation en présence d'un ester activé a permis d'obtenir une bibliothèque de LCO non décrits jusqu'alors avec des degrés de polymérisation allant de 4 à 6 et dont la chaîne grasse est localisée sur l'avant-dernière unité [16]. Nous disposons donc désormais d'un panel d'outils enzymatiques utilisables *in vivo* ou *in vitro* permettant la synthèse à façon de LCO de manière beaucoup plus simple et rapide que par extraction à partir de cultures de rhizobia ou de champignons.

Sondes enzymatiques fluorescentes

Les glycoside hydrolases agissant sur les polysaccharides insolubles tels que l'amidon, la cellulose et la chitine sont des outils intéressants pour la transformation et donc la valorisation de cette biomasse saccharidique. La production et l'utilisation de ces enzymes impliquent de disposer de méthodes de dosage sensibles et en continu de leur activité. Nous avons pour cela développé la synthèse de sondes fluorescentes basées sur le principe du transfert d'énergie par résonance de Förster (FRET).

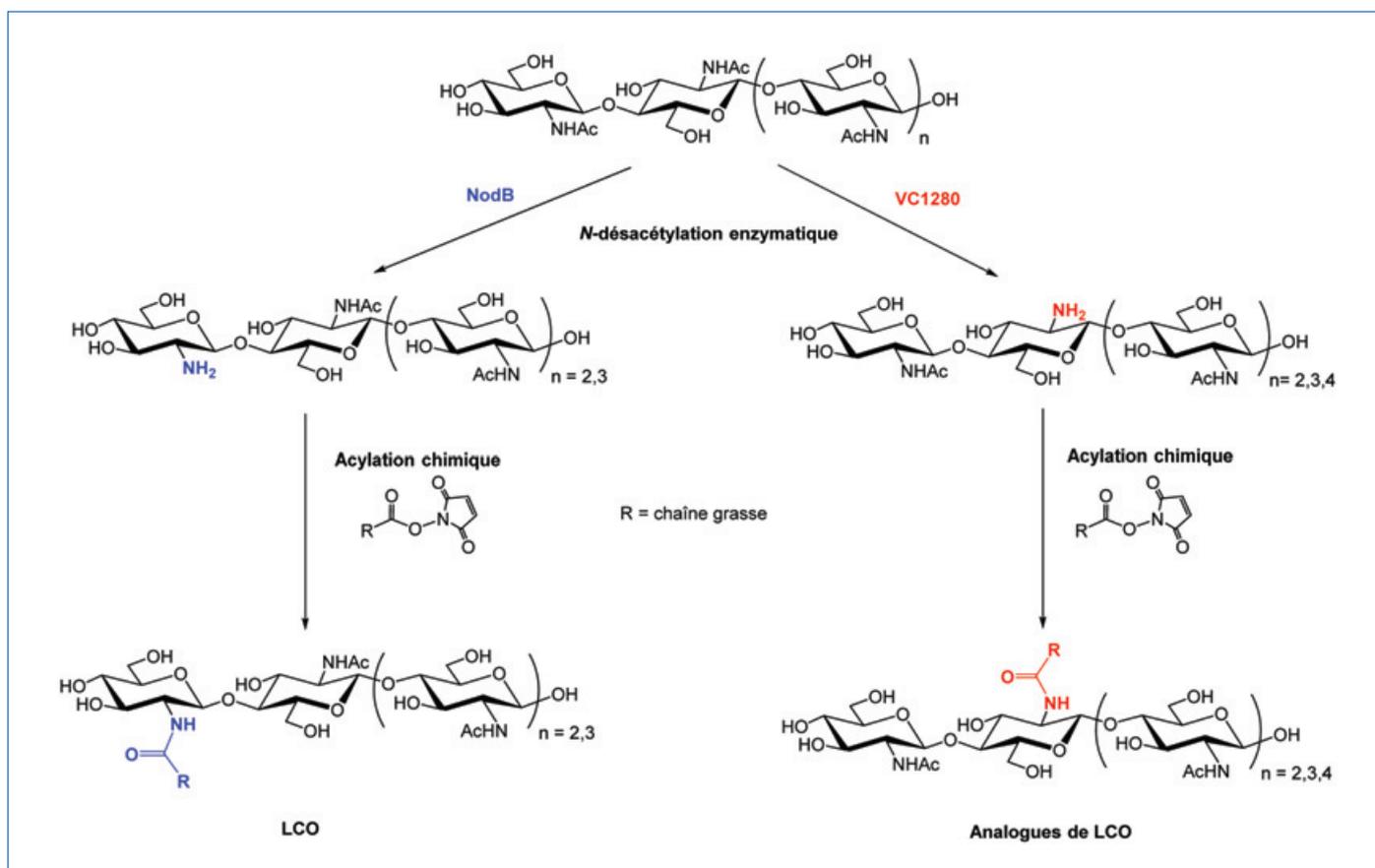


Figure 7 - Synthèse chimio-enzymatique *in vitro* de LCO et d'analogues. Les chitinoligosaccharide *N*-désacétylases NodB de *Sinorhizobium meliloti* et VC1280 de *Vibrio cholerae* désacétylent respectivement la dernière et la pénultième unité du côté non réducteur d'un CO. La fonction amine libre réagit ensuite sur une chaîne grasse activée sous forme d'un ester de *N*-hydroxysuccinimide pour produire un LCO naturel ou un analogue.

Lorsque le substrat naturel d'une hydrolase est insoluble, la mesure de son activité nécessite l'utilisation de dérivés du polysaccharide modifiés de façon à être solubles ou à libérer un chromophore. L'inconvénient de cette approche est l'hétérogénéité du nouveau substrat et les limitations qui en découlent pour des études biochimiques approfondies. L'alternative consiste à utiliser des substrats oligosaccharidiques sélectivement modifiés en bout de chaîne par un chromophore, dont la libération suite à l'action de l'enzyme peut être mesurée par absorbance (ou fluorescence). L'inconvénient majeur réside ici dans le fait qu'une enzyme qui agit uniquement en milieu de chaîne saccharidique n'est pas systématiquement détectée. Par ailleurs, cette stratégie ne permettra pas non plus de discriminer une enzyme agissant sur le polymère (chitinase) d'une enzyme agissant naturellement sur des oligomères (par exemple une *N*-acétylhexosaminidase) dans un milieu biologique complexe.

Nous avons ainsi développé des substrats oligomériques qui permettent la mesure de l'activité enzymatique grâce au principe du transfert d'énergie de fluorescence par résonance de type Förster (figure 8). Ces molécules sont exclusivement dégradées par des hydrolases agissant sur des polysaccharides, et pour lesquels l'aglycone n'a pas besoin d'être libéré pour induire une réponse en fluorescence ou absorbance. En absence d'enzyme, le substrat n'émet pas de fluorescence en raison d'un effet Förster intramolécule entre un groupement fluorescent donneur et un groupement absorbant et/ou fluorescent accepteur situés à chaque extrémité de l'oligosaccharide. Lorsqu'une enzyme hydrolyse le substrat, l'éloignement des deux groupements rend ce transfert

d'énergie impossible et la partie saccharidique porteuse du groupement fluorescent donneur peut alors être détectée et quantifiée. Ce type de substrat permet de mettre en évidence et caractériser biochimiquement (constantes cinétiques) l'activité de polysaccharidases de façon spécifique à l'aide d'une concentration micromolaire de substrat synthétique [18].

Sondes pour le marquage de protéines

Plus récemment, nous nous sommes intéressés à la préparation de sondes d'affinité pour le marquage et la purification de protéines interagissant avec les sucres. La 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine, qui est principalement connue pour son utilisation dans la préparation de mélamine, présente une réactivité permettant sa fonctionnalisation par trois fonctions chimiques orthogonales. La synthèse de glycosides de triazinyle avait été explorée pour leur activité antitumorale potentielle dès 1982, mais ce sont les travaux de Shoda et ses collaborateurs de l'Université de Tokyo en 2008 montrant la possibilité de fonctionnaliser l'extrémité réductrice d'oligosaccharides en phase aqueuse qui ont suscité notre intérêt. Nous avons développé une série d'oligosaccharides de triazinyle modifiés par deux fonctions « clickables » orthogonales, un alcyne permettant des réactions de type cycloaddition azoture-alcyne et un groupe furane permettant des réactions de Diels-Alder avec un maléimide par exemple. Nous avons montré pour la première fois que les glycosides de triazinyle permettent de réaliser le marquage spécifique de protéines interagissant avec la partie saccharidique, et ceci

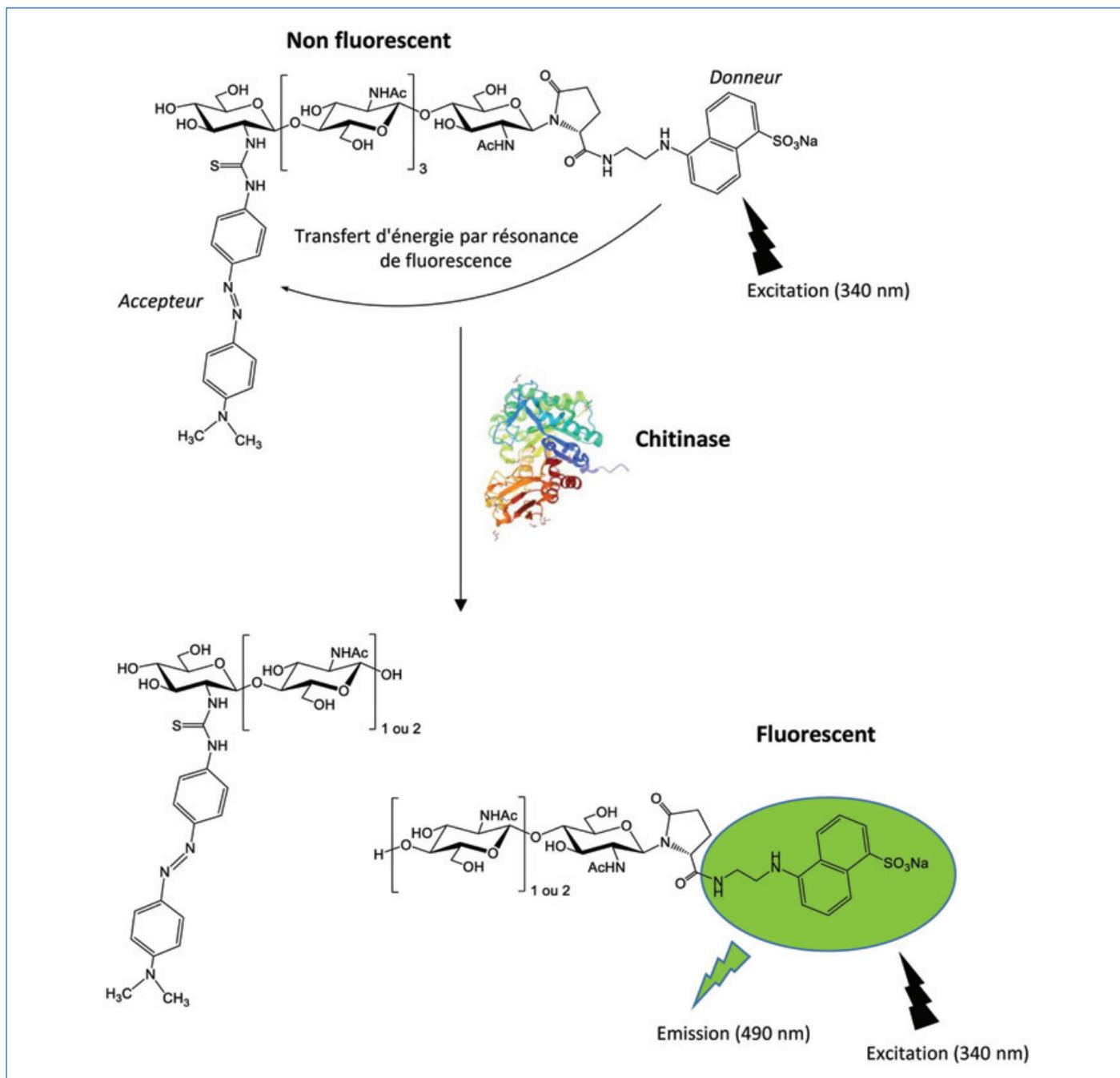


Figure 8 - Sonde fluorescente FRET pour la détection de l'activité des chitinases. En absence d'enzyme, aucune fluorescence n'est émise par la sonde en raison d'une extinction du signal lié à un transfert intramoléculaire d'énergie par résonance de type Förster entre le donneur et l'accepteur. Sous l'action d'une chitinase, l'émission de fluorescence va alors se produire.

sans activation particulière, selon la notion de « chimie-click » [19] (figure 9). Dans notre preuve de concept, la lectine de *Triticum vulgare* ou « wheat germ agglutinin » (WGA) spécifique des oligosaccharides de GlcNAc a été marquée de manière covalente par un groupe fluorescent après incubation avec un dérivé de chitinpentaose fonctionnalisé par le groupe *s*-triazine sur son extrémité réductrice. Ce nouveau type de sonde permet de s'affranchir de groupements photo-activables plus complexes à manipuler et source de marquage non spécifique. Validée avec plusieurs protéines modèles, cette sonde est actuellement utilisée pour la découverte de récepteurs de CO et de LCO.

Apprendre de la nature pour assurer le futur

Au cours de l'évolution, les plantes ont développé de subtils mécanismes nécessaires à leur croissance et à leur défense

contre des agents pathogènes basés sur la perception d'oligosaccharides de chitine. L'étude et la compréhension de ces processus ouvrent d'excitantes perspectives pour le développement d'une agriculture plus soucieuse de l'environnement. Dans ce contexte, la biocatalyse associée aux techniques de chimie bio-orthogonale sont de puissants outils qui permettent d'aborder cette problématique par des études fondamentales et d'apporter des réponses d'un point de vue socio-économique. Les sondes moléculaires synthétiques qui permettent aujourd'hui de progresser dans notre connaissance du monde végétal ont contribué à la mise en place de nouveaux outils chimiques ou enzymatiques qui trouveront également des applications dans le domaine de la santé humaine. Ces outils constituent un axe de développement majeur de la chémobiologie, un pan de la recherche en plein essor qui vise à la compréhension au niveau moléculaire des processus complexes au sein des organismes. Les molécules

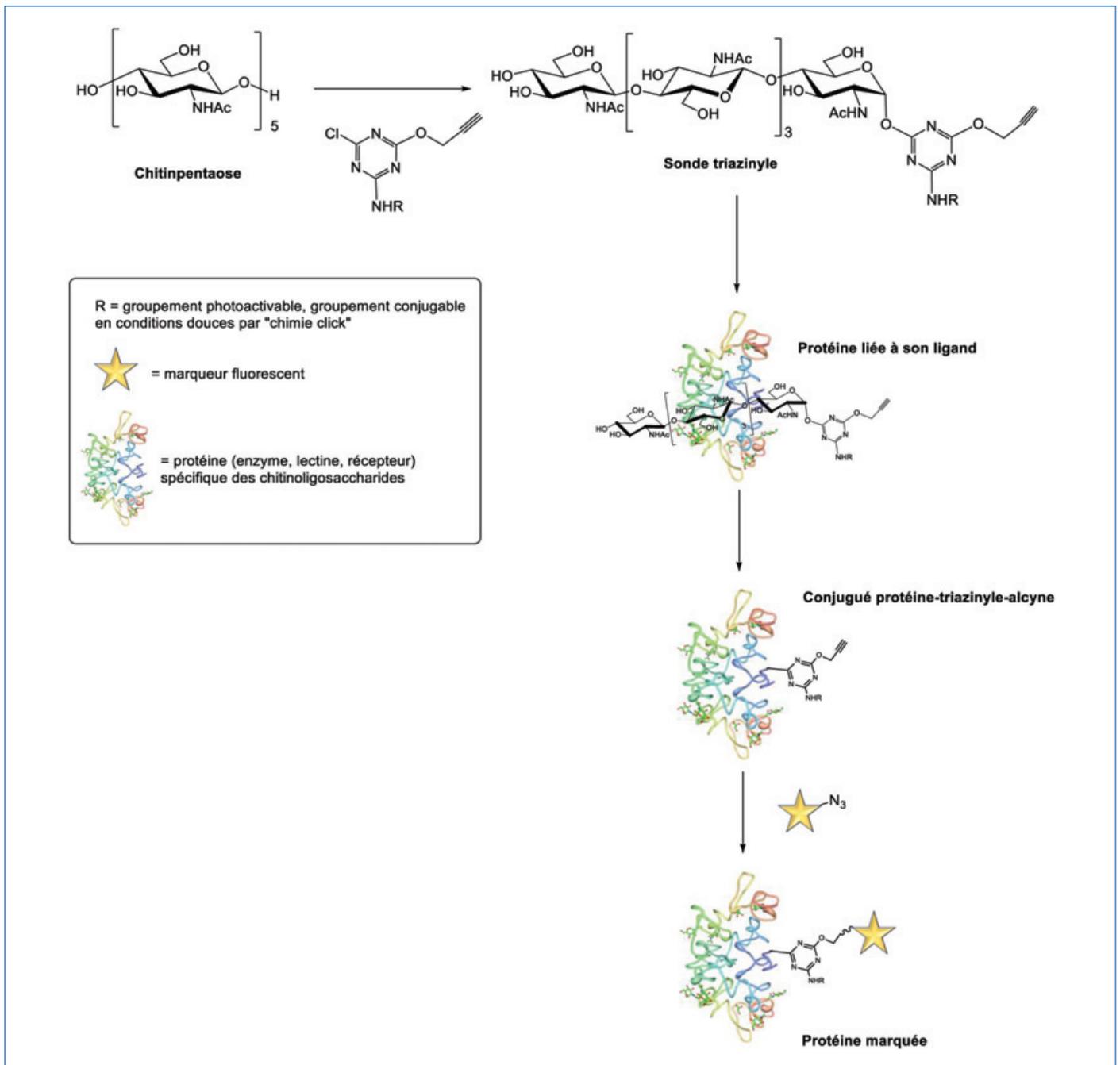


Figure 9 - Marquage d'une protéine par affinité avec une sonde oligosaccharidique fonctionnalisée par un groupe triazinyne « clickable ». Un oligosaccharide de chitine est sélectivement fonctionnalisé sur son extrémité réductrice par un groupe 1,3,5 triazinyne porteur d'une fonction alcyne. En présence d'une protéine interagissant spécifiquement avec l'oligosaccharide, un greffage covalent du groupe triazinyne sur la protéine intervient. La fonction alcyne introduite à la surface de la protéine permet alors son marquage avec un groupe fluorescent via une cycloaddition azoture-alcyne.

ou procédés développés dans ce contexte ne sont pas limités à des études fondamentales mais ils répondent également à une attente socio-économique. Les LCO par exemple sont aujourd'hui produits industriellement et utilisés en Amérique du nord pour la culture du soja, de la cacahuète, des légumineuses (pois, haricots, luzerne), du maïs ou encore du thé. Leur activité est telle que les quantités utilisées sont extrêmement faibles, de l'ordre du centième de milligramme par hectare, contribuant ainsi à la réduction des intrants en agriculture.

(1) LCO (lipochitinoligosaccharide) : oligosaccharide de chitine modifié par une chaîne grasse sur l'unité terminale du côté non réducteur.

(2) Symbiose rhizobienne : symbiose plante-bactérie (rhizobium) ; symbiose endomycorhizienne : symbiose plante-champignon (endomycorhizien).

(3) Ligand : molécule qui se lie de manière réversible à une protéine (récepteur).

(4) HEWL (« hen egg-white lysozyme ») : enzyme capable d'hydrolyser la chitine soluble et ses oligosaccharides.

(5) Transglycosylation : réaction de transfert d'une partie d'un oligosaccharide sur un autre oligosaccharide.

(6) Glycosynthase : enzyme génétiquement modifiée pour ne plus hydrolyser les sucres mais capable de catalyser des réactions de glycosylation.

(7) Unité réductrice (ou côté réducteur) d'un oligosaccharide : unité saccharidique dont la fonction hémicétabolique est libre.

(8) NodB : enzyme qui hydrolyse sélectivement le groupe *N*-acétyle de l'unité terminale du côté non réducteur d'un oligosaccharide de chitine.

(9) NodC : glycosyltransférase qui catalyse la synthèse d'oligosaccharides de chitine à partir d'un donneur nucléotide sucre.

(10) PAPS : substrat de sulfotransférase, donneur de groupe sulfate.

(11) VC1280 : enzyme qui hydrolyse sélectivement le groupe *N*-acétyle de la pénultième unité GlcNAc du côté non réducteur d'un oligosaccharide de chitine.

[1] C. Zipfel, G.E.D. Oldroyd, Plant signalling in symbiosis and immunity, *Nature*, **2017**, 543, p. 328-336.

- [2] Y. Liang, K. Tóth, Y. Cao, K. Tanaka, C. Espinoza, G. Stacey, Lipochitoooligosaccharide recognition: an ancient story, *J. Physiol.*, **2014**, *204*, p. 289-296.
- [3] F. Lerouge, P. Roche, C. Faucher, F. Mailet, G. Truchet *et al.*, Symbiotic host-specificity of *Rhizobium meliloti* is determined by a sulphated and acylated glucosamine oligosaccharide signal, *Nature*, **1990**, *344*, p. 781-784.
- [4] F. Mailet, V. Poinso, O. André, V. Puech-Pagès, A. Haouy *et al.*, Fungal lipochitoooligosaccharide symbiotic signals in arbuscular mycorrhiza, *Nature*, **2011**, *469*, p. 58-63.
- [5] T.A. Rush, V. Puech-Pagès, A. Bascaules, P. Jargeat, F. Mailet *et al.*, Lipochitoooligosaccharides as regulatory signals of fungal growth and development, *Nat. Commun.*, **2020**, *11*, art. 3897.
- [6] F. Feng, J. Sun, G.V. Radhakrishnan, Lee T., S. Fort *et al.*, A combination of chitoooligosaccharide and lipochitoooligosaccharide recognition promotes arbuscular mycorrhizal associations in *Medicago truncatula*, *Nat. Commun.*, **2019**, *10*, art. 5047.
- [7] Z. Bozsoki, K. Gysel, S.B. Hansen, D. Lironi, S. Fort *et al.*, Ligand-recognizing motifs in plant LysM receptors are major determinants of specificity, *Science*, **2020**, *369*, p. 663-670.
- [8] W.J. Jung, R.D. Park, Bioproduction of chitoooligosaccharides: present and perspectives, *Mar. Drugs*, **2014**, *12*, p. 5328-56.
- [9] A. Masselin, A. Rousseau, S. Pradeau, L. Fort, S. Fort *et al.*, Optimizing chitin depolymerization by lysozyme to long-chain oligosaccharides, *Mar. Drugs*, **2021**, *19*, 320.
- [10] E.A. Martinez, H. Boer, A. Koivula, E. Samain, H. Driguez *et al.*, Engineering chitinases for the synthesis of chitin oligosaccharides: catalytic amino acid mutations convert the GH-18 family glycoside hydrolases into transglycosylases, *J. Mol. Catal. B Enzym.*, **2012**, *74*, p. 89.
- [11] A. Rousseau, S. Armand, S. Cottaz, S. Fort, Size-controlled synthesis of $\beta(1\rightarrow4)$ -GlcNAc oligosaccharides using an endo-glycosynthase, *Chem. - A Eur. J.*, **2021**, *27*, p. 17637-646, doi:10.1002/chem.202103212.
- [12] E. Samain, S. Drouillard, A. Heyraud, H. Driguez, R.A. Geremia, Gram-scale synthesis of recombinant chitoooligosaccharides in *Escherichia coli*, *Carbohydr. Res.*, **1997**, *302*, p. 35-42.
- [13] E. Samain, V. Chazalet, R.A. Geremia, Production of O-acetylated and sulfated chitoooligosaccharides by recombinant *Escherichia coli* strains harboring different combinations of nod genes, *J. Biotechnol.*, **1999**, *72*, p. 33-47.
- [14] F. Gressent, S. Drouillard, N. Mantegazzai, E. Samain, R.A. Geremia *et al.*, Ligand specificity of a high-affinity binding site for lipo-chitoooligosaccharidic Nod factors in *Medicago* cell suspension cultures, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, p. 4704-09.
- [15] M.O. Rasmussen, B. Hogg, J.J. Bono, E. Samain, H. Driguez, New access to lipo-chitoooligosaccharide nodulation factors, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, p. 1908-10.
- [16] R. Chambon, G. Despras, A. Brossay, B. Vauzeilles, S. Fort *et al.*, Efficient chemoenzymatic synthesis of lipo-chitin oligosaccharides as plant growth promoters, *Green Chem.*, **2015**, *17*, p. 3923-30.
- [17] R. Chambon, S. Pradeau, S. Fort, S. Cottaz, S. Armand, High yield production of rhizobium NodB chitin deacetylase and its use for in vitro synthesis of lipo-chitin oligosaccharide precursors, *Carbohydr. Res.*, **2017**, *442*, p. 25-30.
- [18] S. Cottaz, B. Brasme, H. Driguez, A fluorescence-quenched chitopentaose for the study of endo-chitinases and chitobiosidases., *Eur. J. Biochem.*, **2000**, *267*, p. 5593-600.
- [19] A. Masselin, A. Petrelli, M. Donzel, S. Armand, S. Cottaz, S. Fort, Unprecedented affinity labeling of carbohydrate-binding proteins with s-triazinyl glycosides, *Bioconjug. Chem.*, **2019**, *30*, p. 2332-39.

Antoine ROUSSEAU, doctorant, **Sylvie ARMAND**, maître de conférences à l'Université Grenoble Alpes, **Sylvain COTTAZ**, professeur à l'Université Grenoble Alpes, et **Sébastien FORT***, directeur de recherche au CNRS, Centre de recherches sur les macromolécules végétales (CERMAV), UPR CNRS 5301, équipe « Chimie et biotechnologie des oligosaccharides », Grenoble.

*sebastien.fort@cermav.cnrs.fr

CHIMIE ET...
 Déjà 23 titres dans cette collection...
 Des livres à mettre en toutes les mains !

Commandez en ligne sur laboutique.edpsciences.fr

edp sciences

Les canaux artificiels d'eau : des membranes biomimétiques pour le dessalement

Résumé Le dessalement de l'eau de mer est un défi économique important. Un des procédés industriels actuels utilise l'osmose inverse (sous pression) avec des membranes constituées d'une couche mince de polyamide, mais ceci est coûteux et énergivore. Cet article présente les progrès réalisés depuis une dizaine d'années avec la fabrication de membranes biomimétiques principalement destinées au dessalement de l'eau de mer. La découverte des canaux de protéines naturelles comme les aquaporines permettant le transport de l'eau a été suivie de nombreuses recherches sur l'élaboration de membranes synthétiques avec des incorporations de canaux artificiels d'eau, mimant la nature dans des membranes polymères stables et conduisant à des procédés plus rentables et respectant davantage l'environnement.

Mots-clés Aquaporines, canaux d'eau, auto-assemblage, dessalement, membranes biomimétiques.

Abstract Artificial water channels: biomimetic membranes for desalination

The sea water desalination is an important economic challenge. One of the current industrial processes uses reverse osmosis (under pressure) with membranes made of a thin layer of polyamide, but this is expensive and energy consuming. This article presents the progress made in the last ten years with the fabrication of biomimetic membranes mainly for seawater desalination. The discovery of natural protein channels such as aquaporins allowing water transport has been followed by an important number of research works on the elaboration of synthetic membranes with incorporations of artificial water channels, mimicking nature in stable polymeric membranes and leading to more cost effective and environmentally friendly processes.

Keywords Aquaporines, water channels, self-assembly, desalination, biomimetic membranes.

Plus de 2 milliards d'êtres humains, soit un tiers de la population mondiale, manquent d'eau potable ; dessaler l'eau de mer est donc une solution pour remédier à cet important problème. Actuellement, environ 100 millions de m³ d'eau par jour sont dessalés dans le monde avec le procédé d'osmose inverse sous pression. Plus d'un demi-siècle s'est écoulé depuis la conception de la première membrane. Aujourd'hui, on utilise dans l'industrie une membrane constituée d'une mince couche de polyamide avec des perméabilités de 1 à 1,5 litre/m²/bar (LMH/bar) et un taux de rejet de 99 % de chlorure de sodium [1].

Mais le dessalement de l'eau de mer par osmose inverse demeure un procédé coûteux et énergivore que l'on doit améliorer en modifiant le procédé technologique, la structure et la composition des membranes dont la porosité et la morphologie sont contrôlées. En effet, l'augmentation de la porosité de la membrane peut facilement conduire à des gains significatifs et simultanés de perméabilité à l'eau et aux ions, mais avec une diminution préjudiciable de la sélectivité !

Membranes bio-assistées à base d'aquaporines

Insérées dans la bicouche lipidique des membranes cellulaires des organismes vivants, les aquaporines (AQP) sont des protéines qui jouent un rôle essentiel dans le transfert de l'eau au sein des cellules [2] – leur découverte a valu à Peter Agre le prix Nobel de chimie en 2003. Elles se présentent sous la forme de canaux d'eau naturels et sont connues pour leur haute perméabilité à l'eau osmotique et leur rejet parfait des ions [3] (voir figure 1 et encadré).

Au cours des dernières décennies, les chercheurs ont tenté de tirer profit des propriétés uniques des AQP pour concevoir des membranes pour le dessalement [2]. Des AQP naturelles ont été intégrées dans des liposomes et par la suite dans des

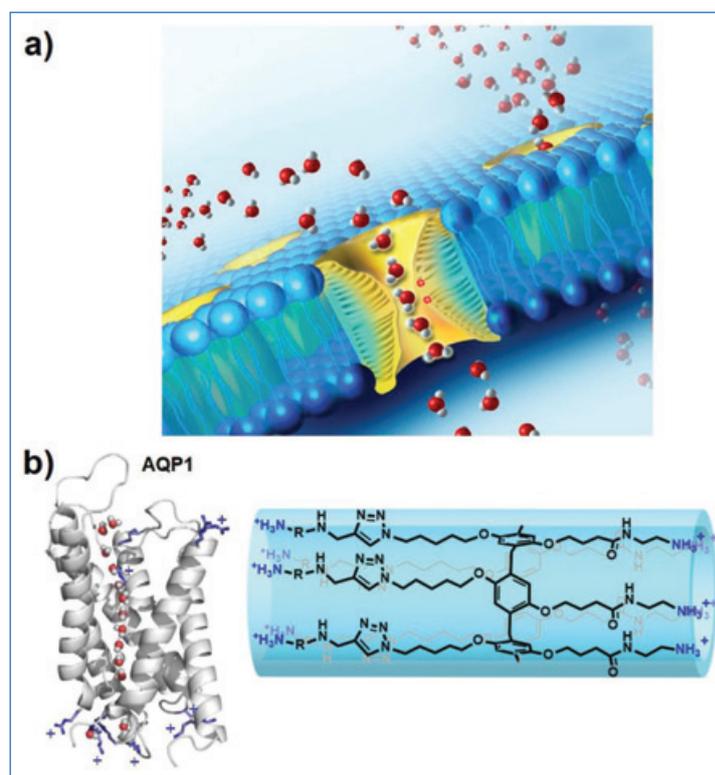


Figure 1 - Structures de l'AQP1 montrant les canaux naturels d'eau (a, b). AQP-A artificielles, utilisées pour rétablir la cicatrisation des cellules malades contenant des AQP déficientes (b).

matrices membranaires polymères hôtes (polyamides), constituant des membranes dites « bio-assistées » [5-7]. L'incorporation d'AQP entraîne une amélioration de la perméabilité d'environ deux ordres de grandeur (4,5 LMH/bar) mais une sélectivité réduite avec 97 % de sel. Cependant, le coût de fabrication à grande échelle de ces membranes reste élevé,

Encadré

Les aquaporines

La perte de la circulation de l'eau au sein des cellules peut conduire à certaines maladies graves. Aussi il a été envisagé d'insérer des canaux synthétiques dans les membranes cellulaires pour résoudre ce problème. Si un grand nombre de canaux synthétiques ont été réalisés au cours de ces trois décennies, peu d'entre eux peuvent s'y insérer. Cependant, une molécule tubulaire avec des groupes ammonium terminaux présente une forte capacité à s'insérer dans des bicouches lipidiques constituées de phosphatidylcholine et formant des canaux transmembranaires unimoléculaires. Il a été démontré dans cet exemple que l'interaction électrostatique entre les charges positives des cations ammonium du canal et les charges négatives des groupes phosphate des molécules lipidiques est responsable de leur forte insertion dans la membrane cellulaire. Ainsi ces canaux ont permis une efficacité élevée contre les cellules cancéreuses HepG2 à des concentrations supérieures à 5,1 μM ! [4].

et l'inconvénient majeur est la stabilité relative des protéines (rupture des vésicules) dans les conditions difficiles de l'osmose inverse (sel dans l'eau à 35 000 ppm de NaCl et 70 bars), peu compatible dans le fonctionnement biologique ! Un nombre important d'études a été aussi consacré aux porines, qui sont également une classe d'aquaprotéines formant des pores avec des diamètres plus larges ($\sim 10\text{-}20 \text{ \AA}$) remplis de clusters d'eau transportant des ions, de l'eau ou de petits solutés moléculaires. Les membranes porines possèdent une porosité plus élevée que les membranes AQP, permettant une augmentation de la perméabilité à l'eau, mais elles n'atteignent pas la sélectivité eau/ion requise pour le dessalement [8].

Canaux d'eau artificiels

Les chimistes ont aussi tenté de reproduire (« mimer ») les canaux des AQP naturelles par des composés synthétiques plus accessibles et moins coûteux. Le premier canal synthétique (AWC, « artificial water channel ») a été découvert dans notre laboratoire en 2011 [9].

L'intérêt porté à ces membranes biomimétiques s'est considérablement accru ces dix dernières années pour comprendre l'organisation structurale de l'eau et sa translocation dynamique dans des conditions confinées à travers les canaux sélectifs, et déterminer l'impact de ces canaux sur l'amélioration des performances de filtration de l'eau pour le dessalement [10-12].

Ces membranes « biomimétiques » sont composées d'un canal central pour le passage de l'eau et d'une coque hydrophobe pour l'insertion dans les membranes. Il existe deux types de canaux artificiels d'eau : des canaux moléculaires, qui sont des entités moléculaires pouvant recouvrir toute la longueur de la membrane, et des canaux supramoléculaires autoassemblés à partir de plusieurs briques moléculaires qui ont été particulièrement étudiées.

En 2011, notre groupe a découvert les canaux I-quartets, résultant de l'auto-assemblage d'alkyluréido-imidazoles, mutuellement stabilisés par liaisons hydrogène entre les groupements urée, les imidazoles et les molécules d'eau confinées. Les I-quartets, qui ont des pores de 2,6 \AA , sont similaires aux canaux des AQP [13-15], permettant de transporter 10^6 à 10^7 molécules d'eau/seconde/canal à travers les membranes bicouches lipidiques. Les activités de transport d'eau

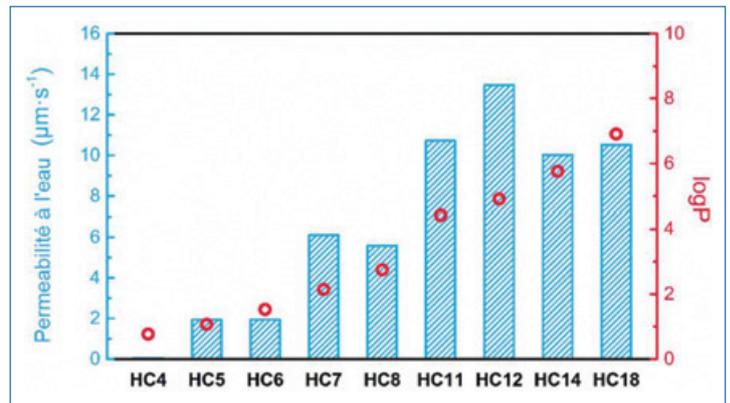


Figure 2 - Perméabilité à l'eau dans les membranes bicouches des I-quartets avec des chaînes alkyle de longueurs variables (adapté avec la permission de [16] ; © 2021 American Chemical Society).

augmentent fortement avec l'hydrophobicité de la chaîne alkyle greffée sur les I-quartets [16-17] (figure 2).

Le tableau présente quelques structures d'I-quartets construits à partir de structures des rayons X sur monocristal des composés HC6H, HC6, HC8, S-HC8 et R-HC8. Dans les I-quartets, les molécules d'eau s'arrangent de façon très régulière en filet moléculaire orienté : l'eau est devenue « chirale » ! [17-18]. Cette orientation s'explique par les liaisons hydrogène formées par les molécules dipolaires d'eau avec les parois des canaux hôtes. Dans ces superstructures, la chiralité due à la dissymétrie des canaux est transférée aux molécules d'eau. Cette orientation collective des molécules d'eau joue un rôle important dans l'activation et la sélectivité de la membrane. Des expérimentations au laboratoire ont montré, par des calculs de dynamique moléculaire, que ces arrangements chiraux présentent des propriétés de transfert supérieures à leurs équivalents achiraux où l'eau présente un arrangement aléatoire. En d'autres termes, la chiralité de l'eau engendre une plus grande mobilité dans les nanocanaux, favorisant ainsi les transports de matière avec un apport énergétique extérieur moins élevé ! Cette découverte ouvre un vaste champ d'applications pour la filtration et la purification de l'eau [19].

Par ailleurs, des études de diffraction X sur monocristaux montrent que l'on peut assembler sur la même surface de la membrane dix canaux I-quartets à la place d'un seul canal d'AQP. Ce qui démontre que la perméabilité de l'eau par unité de surface des I-quartets à travers une membrane plane est de deux ordres de grandeur supérieurs ($227 \text{ LMH}/\text{bar}$) à celles observées pour les membranes en polyamide actuellement utilisées pour le dessalement. Ces découvertes ouvrent de nouvelles voies dans la recherche sur les canaux d'eau dans des membranes bicouches lipidiques, vers la construction de membranes polymères sélectives pour le dessalement à grande échelle [20-22].

Vers des membranes biomimétiques hautement sélectives pour la désalinisation

Les principaux défis sont de maintenir l'activité observée au niveau du canal unique dans les membranes et d'obtenir une densité élevée de canaux sur des surfaces à l'échelle du m^2 . Plusieurs concepts sont proposés pour produire ce type de membranes, notamment : l'inclusion physique des canaux d'eau dans des couches minces de polymères ; la synthèse de polymères à partir de monomères de canaux d'eau. Un avantage évident est que les canaux d'eau peuvent être

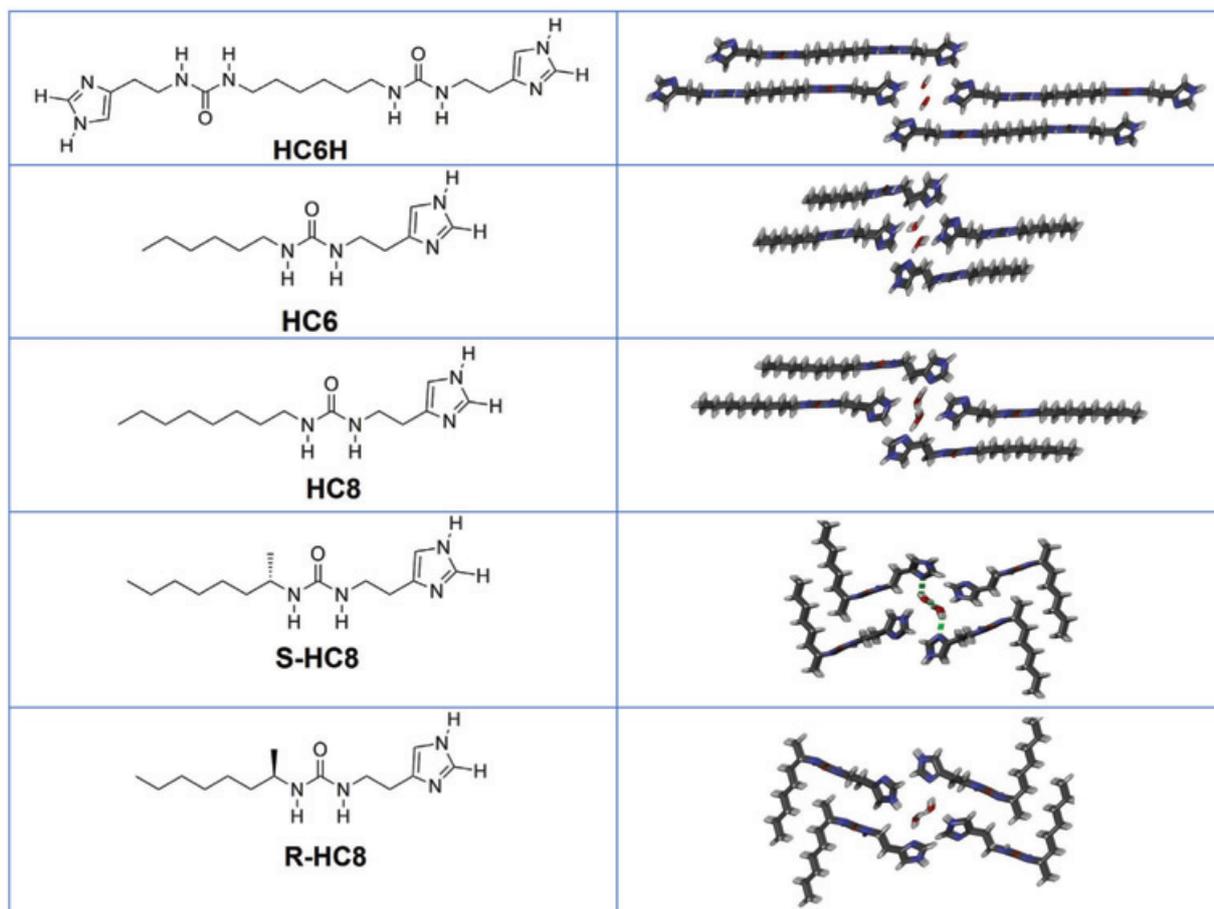


Tableau - Quelques structures d'I-quartets.

plus facilement stabilisés dans les structures membranaires. En d'autres termes, on peut s'attendre à ce que l'utilisation des canaux d'eau conduise à la formation de couches hybrides plus résistantes et hautement perméables avec un excellent rejet des sels.

Pendant ce temps, des modifications pour augmenter la robustesse des membranes industrielles en polyamide ont été apportées. Cadotte *et coll.* ont réalisé des membranes composites de type polyamide-polyamide (PA) par copolymérisation interfaciale de diamines et de triacylchlorures. Les membranes PA actuellement utilisées dans l'industrie présentent une bonne perméabilité et un bon rejet de sels, mais le procédé reste encore coûteux [21].

Avec le développement des nanomatériaux et des nanocomposites, des nanocristaux (zéolithes, MOF ou cellulose, etc.) ont été insérés dans la couche de polyamide, entraînant une augmentation de la perméabilité, mais hélas avec une perte de sélectivité.

Nous avons envisagé la combinaison des AWC avec les polyamides précédents ; tout l'enjeu étant d'intégrer les canaux AWC sans créer de défauts dans la membrane. Nous avons ainsi inséré les I-quartets dans une couche de PA (*figure 3a*) [20, 22]. L'incorporation de « nos canaux d'eau artificiels » dans une matrice de polyamide a été réalisée avec succès au laboratoire à l'échelle de quelques dizaines de cm^2 . Elle consiste à injecter une solution colloïdale des I-quartets durant les étapes de polymérisation interfaciale [22]. La présence de l'eau entraîne la cristallisation des canaux d'eau et leur incorporation dans le réseau de PA pendant le processus de polymérisation, comme le montrent les micrographies de microscopie électronique des membranes de référence PA

(*figure 3b*) et hybrides PA/AWC (*figure 3c-d*) [20]. Des nanocanaux de 30-40 nm de diamètre sont ainsi intégrés de manière homogène dans la matrice PA. Nos membranes PA/AWC présentent une résistance mécanique et chimique exceptionnelle, ce qui permet d'envisager leur usage dans des conditions de pression et de salinité élevées. Le transport de l'eau à cette échelle nanométrique conduit à des perméabilités de 300 LMH/bar, deux ordres de grandeur plus importants par rapport à la membrane PA seule pour laquelle la perméabilité est de $1 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}\text{bar}^{-1}$ (*figure 3e*).

Ceci nous a permis de fabriquer dans les mêmes conditions de filtration de l'eau de mer (35 000 ppm de NaCl et 65 bars) des membranes avec un flux à $75\text{-}80 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$, surpassant de 200 % celle des membranes de référence en polyamide. Cette membrane biomimétique AWC-PA permet dans ces conditions de rejeter 99,5-99,8 % de NaCl, avec une perméabilité de $2,0\text{-}2,8 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}\text{bar}^{-1}$ pour le dessalement de l'eau de mer. Ces performances représentent une augmentation de plus de 75 % par rapport à celles observées pour des membranes commerciales à polyamide seul, avec un rejet de sel équivalent. Une réduction notable de 12 % de l'énergie permettra d'optimiser les modules et le procédé pour le dessalement ; en effet une augmentation de 100 % de la perméabilité se traduit par une réduction de 15-40 % de l'énergie [22].

L'augmentation de la perméabilité à l'eau de la membrane réduit de 40-60 % la surface de la membrane et les coûts CAPEX associés. Une limitation majeure de la plupart des publications existantes est que les performances sont évaluées en fonction des conditions initiales de fonctionnement. L'encrassement doit également être pris en compte pour valider avec précision la façon dont la performance

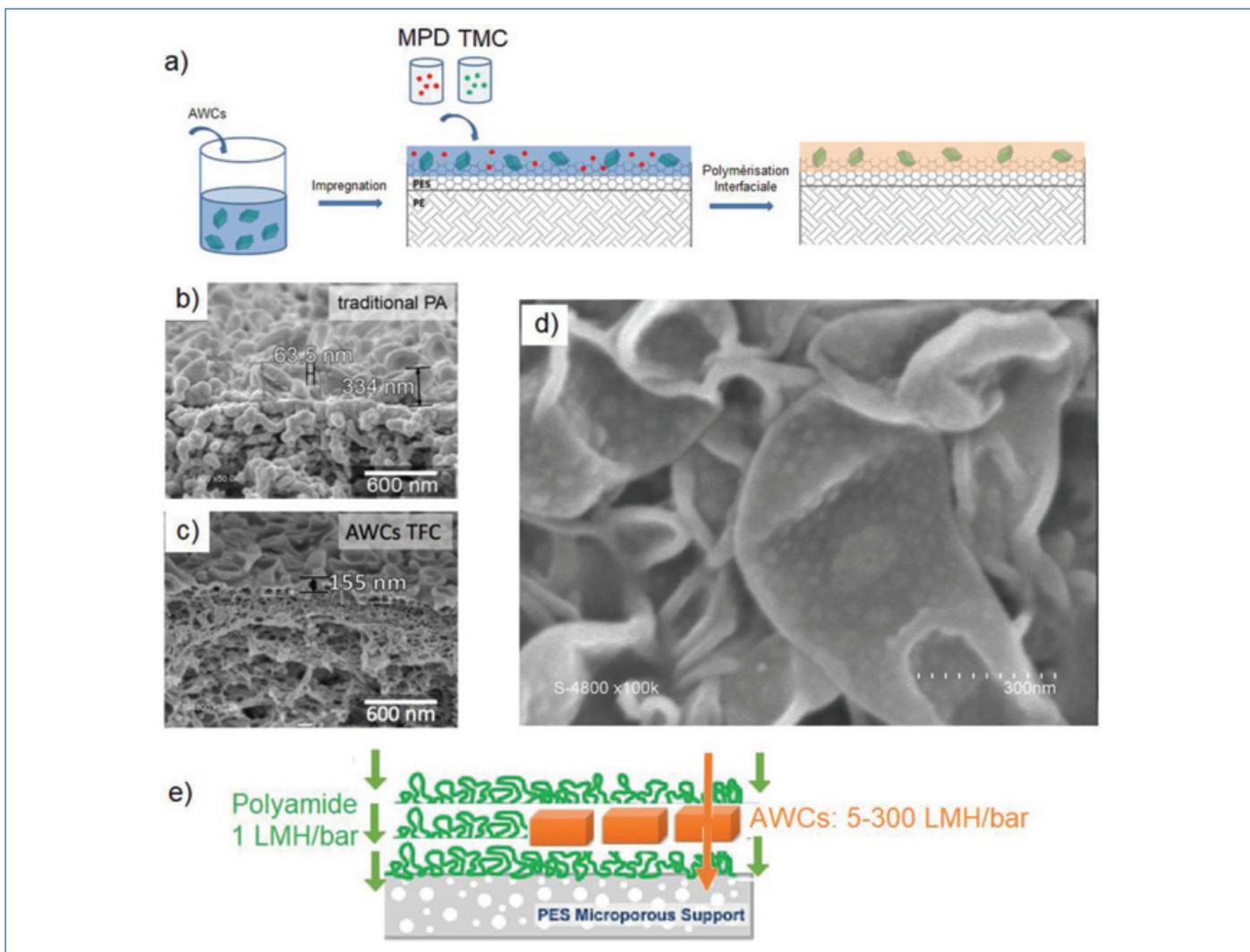


Figure 3 - a) Fabrication d'une membrane AWC-PA avec des I-quartets incorporés dans une membrane en polyamide (PA). Micrographies représentatives par microscopie électronique à balayage (MEB) de b) vue de dessus de la surface d'une membrane PA traditionnelle, c) PA/AWC et d) vue en coupe de la couche active supérieure comprenant des nanoparticules des AWC de 30-40 nm uniformément distribués dans la couche PA. e) Modèle de membranes hybrides PA-AWC avec une perméation élevée, composées avec des régions de diffusion lente (PA) et facilité (AWC).

des éléments de la membrane affecte le coût du procédé d'osmose inverse.

Les défis de l'industrialisation

La technologie de fabrication du laboratoire a été optimisée en vue d'une production industrielle de la membrane. Les composants technologiques ont été intégrés dans un dispositif de filtration plane en mode « osmose inverse à basse pression » (20 bars), ce qui lui confère un gain significatif en termes de dépense de fonctionnement et d'infrastructure.

Le développement industriel, de l'échelle du laboratoire (cm^2 des membranes) à celle de la production industrielle (centaines de m^2), est assuré grâce aux soutiens du groupe ALCEN et de CNRS Innovation, avec la construction en particulier d'une plateforme préindustrielle de fabrication de membranes planes (dizaines de m^2). Ce projet a pour objectif la fabrication de membranes pouvant être utilisées pour la préparation des cartouches/modules de 2,5" pour des osmoseurs portables ou domestiques. La manipulation de membranes ayant des dimensions de quelques m^2 n'est possible que si on utilise une machine à tambours, qui devrait effectuer automatiquement les opérations de fabrication décrites pour l'étape laboratoire. Nous avons déjà construit

une machine prototype, WATERLAND, qui présente des performances proches de celles qui devraient être obtenues avec une machine industrielle et pour laquelle les paramètres de production (vitesse, surfaces et mode opératoire) sont totalement automatisés et contrôlables. Les membranes de dimensions 3 m x 1 m seront ainsi assemblées par la suite dans des modules de filtration qui seront testés dans des osmoseurs placés dans des bateaux.

Pour conclure, la *figure 4* résume l'évolution des membranes de filtration. Les canaux d'eau artificiels inspirés des structures complexes des protéines présentent des structures à la fois robustes et adaptatives (2011). Ils transportent sélectivement l'eau à travers la membrane (2014) et plusieurs types de canaux artificiels d'eau avec des propriétés différentes ont été développés (2016). On peut s'inspirer et apprendre de canaux biologiques pour construire des canaux super performants (2018). Différentes avancées scientifiques expérimentales et de modélisation théorique ont permis une compréhension plus complète de la structuration de l'eau et des mécanismes de translocation de l'eau dans les voies de transport d'inspiration biologique (2021). L'étape suivante concerne la mise à l'échelle industrielle des membranes et des processus de filtration [22-24].

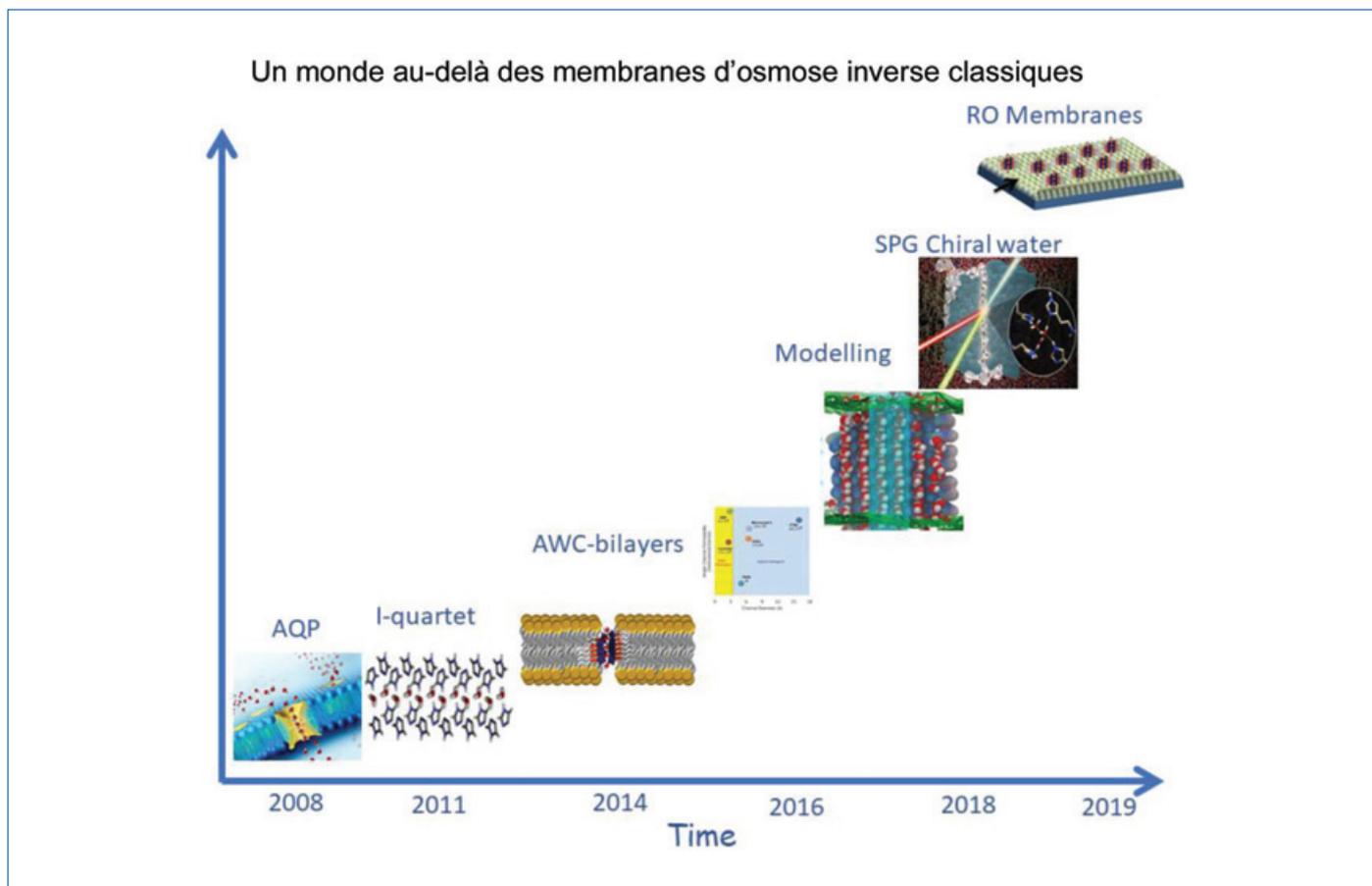


Figure 4 - Histoire des développements des canaux d'eau artificiels : apprendre des aquaporines pour fabriquer des membranes biomimétiques hautement compétitives pour le dessalement.

L'auteur remercie l'Agence nationale de la recherche (ANR-18-CE06-0004-02, Waterchannels) et le CNRS (programme interdisciplinaire MITI Biomimétisme) pour leur financement, ainsi que Marc Baaden (IBPC Paris), Jun Li Hou (Fudan University), Guillaume Maurin (ICG Montpellier), Suzana Nunes (KAUST), George Belfort (Rensselaer Polytechnic Institute), Manish Kumar (University of Texas), et Alberto Tirraferri (Politecnico di Milano) pour leur collaboration.

[1] M. Barboiu, Dessaler l'eau de mer grâce aux membranes bio-inspirées, *CNRS-Le Journal*, **2021**, 303, p. 62-63.
 [2] P. Agre, Aquaporin water channels, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, 43, p. 4278-90.
 [3] Z.-J. Yan, D.D. Wang, Z.J. Ye, T. Fan, G. Wu *et al.*, Artificial aquaporin that restores wound healing of impaired cells, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, p. 15638-43.
 [4] Z. Yang, H. Guo, C.Y. Tang, The upper bound of thin-film composite (TFC) polyamide membranes for desalination, *J. Membrane Sci.*, **2019**, 117297.
 [5] C.Y. Tang, Y. Zhao, R. Wang, C. Hélix-Nielsen, A.G. Fane, Desalination by biomimetic aquaporin membranes: review of status and prospects, *Desalination*, **2013**, 308, p. 34-40.
 [6] M. Kumar, M. Grzelakowski, J. Zilles, M. Clark, W. Meier, Highly permeable polymeric membranes based on the incorporation of the functional water channel protein aquaporin Z, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, 104, p. 20719-24.
 [7] C. Hélix-Nielsen, Biomimetic membranes as a technology platform: challenges and opportunities, *Membranes*, **2018**, 8, 44.
 [8] S. Hernandez, C. Porter, X. Zhang, Y. Weib, D. Bhattacharyya, Layer-by-layer assembled membranes with immobilized porins, *RSC Adv.*, **2017**, 7, p. 56123-36.
 [9] Y. Le Duc, M. Michau, A. Gilles, V. Gence, M. Barboiu *et al.*, Imidazole I-quartet water and proton dipolar channels, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2011**, 50, p. 11366-72.
 [10] M. Barboiu, Artificial water channels, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, p. 11674-676.
 [11] M. Barboiu, Artificial water channels - incipient innovative developments, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, p. 5657-65.
 [12] Artificial water channels, *Faraday Discuss.* 209, The Royal Society of Chemistry, **2018**.
 [13] E. Licsandru, I. Kocsis, Y.X. Shen, S. Murail, M. Barboiu *et al.*, Salt-excluding artificial water channels exhibiting enhanced dipolar water and proton translocation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, p. 5403-09.

[14] L.-B. Huang, A. Hardiagon, I. Kocsis, C.-A. Jegu, M. Barboiu *et al.*, Hydroxy channels-adaptive pathways for selective water cluster permeation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, p. 4224-33.
 [15] L.-B. Huang, M. Di Vincenzo, Y. Li, M. Barboiu, Artificial water channels-towards biomimetic membranes for desalination, *Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, p. 2224-39.
 [16] L.-B. Huang, M. Di Vincenzo, M. Göktuğ Ahunbay, A. van der Lee, M. Barboiu *et al.*, Bilayer versus polymeric artificial water channel membranes – structural determinants for enhanced filtration performances, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, p. 14386-93.
 [17] M. Barboiu, Le filet « chiral » d'eau dans des canaux transmembranaires : un procédé de dessalement !, *L'Act. Chim.*, **2019**, 444, p. 121-122.
 [18] S. Murail, T. Vasiliu, A. Neamtu, M. Barboiu, M. Baaden *et al.*, *Faraday Discuss.*, **2018**, 209, p. 125-148.
 [19] I. Kocsis, M. Sorci, H. Vanselous, S. Murail, M. Barboiu *et al.*, Oriented chiral water wires in artificial transmembrane channels, *Science Adv.*, **2018**, 4, ea05603.
 [20] M. Di Vincenzo, A. Tirraferri, V.E. Musteata, S. Chisca, M. Barboiu *et al.*, Tunable membranes incorporating artificial water channels for high-performance brackish/low salinity water reverse osmosis desalination, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2021**, 118, e2022200118.
 [21] J.E. Cadotte, Interfacially synthesized reverse osmosis membrane, US Patent 4,277,344 A.C., **1981**.
 [22] M. Di Vincenzo, A. Tirraferri, V.-E. Musteata, S. Chisca, M. Barboiu, Biomimetic artificial water channels membranes for enhanced desalination, *Nature Nanotechnol.*, **2021**, 16, p. 190-196.
 [23] Y. Okamoto, J.H. Lienhard, How RO membrane permeability and other performance factors affect process cost and energy use: a review, *Desalination*, **2019**, 470, 1114064.
 [24] G. Goel, C. Hélix-Nielsen, H.M. Upadhyaya, S. Goel, A bibliometric study on biomimetic and bioinspired membranes for water filtration, *npj Clean Water*, **2021**, 4, 41.

Mihail BARBOIU,

Directeur de recherche au CNRS, Institut Européen des Membranes (CNRS UMR 5635), Université de Montpellier.

* mihail-dumitru.barboiu@umontpellier.fr

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

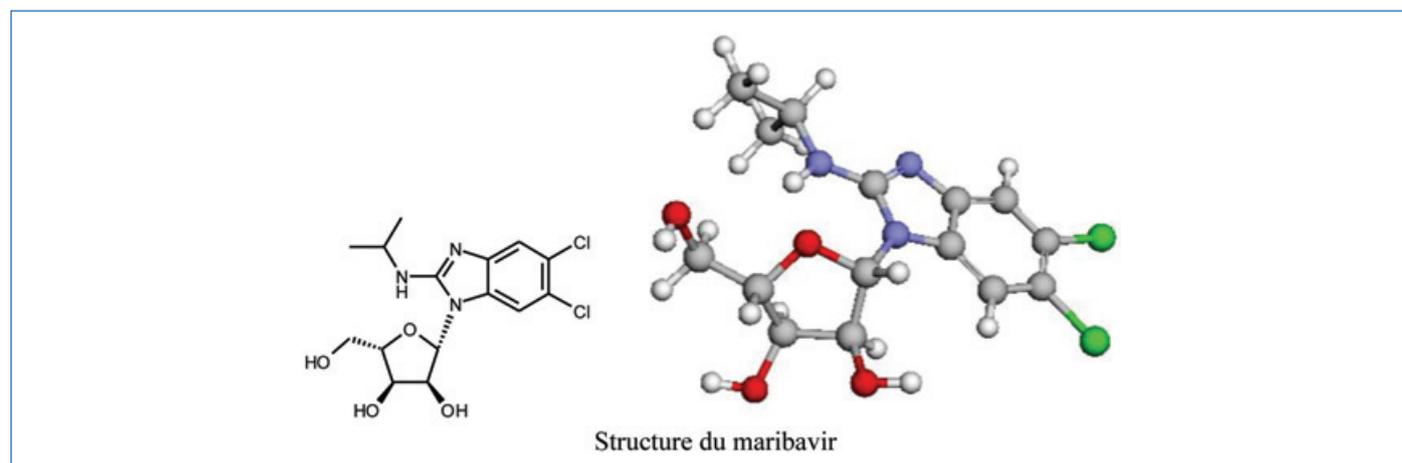
Bilan des approbations FDA en novembre et décembre 2021

Au cours de cette période, quatre nouvelles molécules de synthèse et quatre molécules d'origine biologique ont été approuvées.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Vosoritide	Biomarin Pharm.	Achondroplasie (cause principale du nanisme)
Maribavir	Takeda Pharms USA	Infections à cytomégalo virus (CMV) chez des patients à risque
Pafolacianine	On Target Laboratories Inc.	Imagerie (cancer de l'ovaire)
Inclisiran	Novartis Pharms Corp.	Hypercholestérolémie

Le **maribavir**, contrairement aux agents anti-CMV disponibles qui inhibent l'ADN polymérase, bloque la sortie nucléaire des capsides virales par l'inhibition de la protéine kinase UL97.



N° CAS : 176161-24-3 ; nomenclature : (2S,3S,4R,5S)-2-[5,6-dichloro-2-(propan-2-ylamino) benzimidazol-1-yl]-5-(hydroxyméthyl) oxolane-3,4-diol.

*La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ (https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB06234).

Le **vosoritide** est un peptide de 39 amino-acides qui est administré par injection. Il agit en se liant à un récepteur spécifique (récepteur B du peptide natriurétique) qui réduit l'activité du gène de régulation de la croissance et stimule la croissance osseuse.

L'**inclisiran** est un petit ARN interférent qui inhibe la traduction de la protéine PCSK9 au niveau de la cellule hépatique favorisant ainsi la dégradation des LDL-cholestérol. Il est administré par une injection sous-cutanée tous les six mois, un avantage par rapport aux anticorps monoclonaux dirigés contre le PCSK9 qui nécessitent des injections plus fréquentes.

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Ropeginterferon alfa-2B-NJFT	Protéine pégylée	Pharmaessentia Corp.	Maladie de Vaquez (ou polycythemia vera)
Efgartigimod alfa	Fragment d'anticorps	Argenx Bv	Myasthénie
Tezepelumab-ekko	Anticorps monoclonal	Astrazeneca AB	Asthme sévère
Tralokinumab	Anticorps monoclonal	Leo Pharma AS	Dermatite atopique modérée à sévère

Le **tezepelumab** agit en bloquant la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), une cytokine épithéliale impliquée dans l'initiation et la persistance de l'inflammation des voies respiratoires.

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

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Retraits d'AMM

Le *Bulletin* de décembre 2021 de l'ANSES fait état de trois retraits d'AMM de produits d'usage professionnel : un acaricide et un acaricide-insecticide, tous deux à base d'étoxazole, et un insecticide à base de tébufénozide.

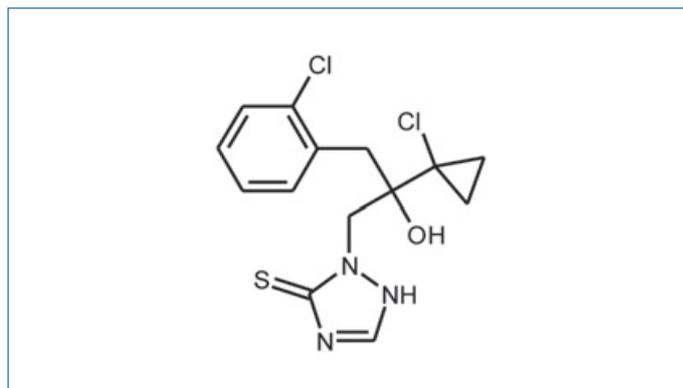
Nouvelles autorisations

Cinq nouvelles AMM pour des usages professionnels concernent deux fongicides, deux insecticides et un molluscicide. Les deux fongicides sont des concentrés émulsionnables pour grandes cultures à base de prothioconazole. L'un des insecticides est à base d'une souche de *Beauveria bassiana* PPR15339 (champignon) en suspension concentrée huileuse pour cultures légumières et ornementales ; l'autre est à base de phosphore d'aluminium sous forme de produit générateur de gaz pour grandes cultures, cultures porte-graines et tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires. Le molluscicide est du phosphate de fer(III) sous forme d'appât prêt à l'emploi pour cultures porte-graines et tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Renouvellements et modifications d'AMM

Dix produits sont concernés : quatre herbicides, deux régulateurs de croissance, trois fongicides et un insecticide-acaricide. Les herbicides sont respectivement à base de metsulfuron-méthyle après ré-approbation de la substance active, d'isoxabène avec modification des conditions d'emploi, de fluzifop-P-butyl avec extension d'usage mineur et de pyridate avec extension d'usage majeur. Les régulateurs de croissance sont l'un à base d'huile de menthe verte, l'autre à base de 6-benzyladénine, avec extension d'usage majeur. Les fongicides sont respectivement à base de géraniol, thymol et eugénol, avec extension d'usage majeur, à base de soufre et à base de méfentrifluconazole associé au fluxapyroxade,

avec extension d'usage mineur. L'insecticide-acaricide est à base d'huile de paraffine (CAS n° 64742-46-7) avec extension d'usage mineur.



(RS)-2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione. CAS : 178928-70-6.

Le **prothioconazole** est un fongicide systémique de la famille des triazoles, inhibiteur de la C-14 déméthylase, qui intervient dans la biosynthèse de l'ergostérol. Il a été présenté en 2002 (Bayer CropScience).

Les informations sur les substances actives et la réglementation européenne se trouvent sur le site EU Pesticides database (<https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=search.as>).

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).

De l'intérêt de la réflexion interdisciplinaire pour l'enseignement de la chimie

Résumé Différentes expériences pédagogiques ont montré que la mise en place d'un enseignement interdisciplinaire fonctionne uniquement si nous prenons au préalable le temps de questionner les identités disciplinaires. Aussi, cet article propose une démarche permettant à tout enseignant de chimie, accompagné d'enseignants d'autres disciplines, de faire remonter à la surface certains des postulats et des méthodes implicites de son cours. Puis il présente un exemple d'application de cette réflexion et de ses conséquences sur l'enseignement de chimie.

Mots-clés Enseignement, interdisciplinarité, discipline, postulat, méthode.

Nous souhaitons témoigner de la manière dont dix ans de pratique interdisciplinaire au sein de nos enseignements et de notre recherche ont modifié notre enseignement de la chimie. Par ce témoignage, nous aimerions vous convaincre de l'intérêt de la réflexion interdisciplinaire, selon certaines modalités, pour la construction d'un enseignement de chimie plus solide car mieux ancré dans ses fondamentaux.

Tout d'abord, au risque de commencer par une banalité, rappelons que la mise en place d'un enseignement interdisciplinaire nécessite un dialogue entre des disciplines différentes, et par conséquent un dialogue entre des enseignants de différentes disciplines. Cependant, dans le cadre de la licence interdisciplinaire « Sciences et Humanités » (S&H) d'Aix-Marseille Université (AMU) [1], nous avons pu remarquer qu'un simple dialogue, même prolongé, entre enseignants aboutissait rarement à une compréhension suffisante pour mettre en place de véritables liens interdisciplinaires. Nous sommes convaincus aujourd'hui que cette incompréhension relève du fait que les discours disciplinaires reposent sur un nombre important de postulats implicites et de méthodes de démonstration variant considérablement d'une discipline à l'autre ; autant d'éléments qui s'opposent à la mise en perspective spontanée des discours disciplinaires.

En revanche, nous avons pu observer que lorsque plusieurs collègues se trouvaient réunis en classe pour réaliser un même enseignement, ou uniquement pour assister au cours de l'un d'entre eux, leurs échanges se trouvaient très sensiblement approfondis. Ainsi, avons-nous remarqué que le fait d'écouter un collègue qui réalise son cours devant une classe nous amène à mieux saisir les enjeux de son propos en raison de la qualité démonstrative de son discours envers les étudiants. De plus, lors d'un cours réalisé conjointement par deux enseignants, les questions naïves des étudiants, qui relèvent souvent d'interrogations extérieures aux deux disciplines, conduisent chaque enseignant à ajuster sa réponse à celle du second collègue. Dans ce cas, on repère souvent des questions d'étudiants que le collègue ne comprend pas tout à fait, du fait qu'elles n'intègrent pas les postulats de sa discipline, précisément parce que des étudiants en cours de formation – a fortiori si celle-ci est interdisciplinaire – ne sont encore formatés par aucune discipline.

Nous conseillons donc de participer régulièrement aux séances de cours des enseignants avec lesquels on souhaiterait construire un discours interdisciplinaire, puisque cette situation, mieux qu'aucune autre, met en évidence les

convergences et les incompatibilités entre les différents discours disciplinaires. De plus, cette situation amène à comprendre la confusion que peut engendrer un enseignement interdisciplinaire si chaque intervenant ne prend pas le soin de spécifier précisément son point de vue disciplinaire, c'est-à-dire les postulats particuliers qui orientent nécessairement la manière dont sa discipline envisage le monde, et les méthodes qu'elle reconnaît comme susceptibles de fournir des preuves. Ce faisant, ce dialogue interdisciplinaire met également en évidence le fait que malgré leur efficacité et leur robustesse, ces postulats et ces méthodes sont conventionnels, puisque d'autres disciplines tout aussi respectables ne les partagent pas. Ce dialogue attire donc notre attention sur la nécessité de les formuler au cours des enseignements disciplinaires ou interdisciplinaires, puisque la réussite des étudiants dépend absolument de leur capacité à s'emparer à leur tour de ces postulats et de ces méthodes.

Un atelier interdisciplinaire en vue d'explicitier les postulats et les méthodes de la chimie

Forts de ce constat, nous avons mis en place en 2019 un groupe de recherche au sein de l'Institut de Recherche pour l'Enseignement des Sciences (IRES) d'AMU, constitué de deux enseignants-chercheurs (en chimie et en physique) et de quatre enseignants du secondaire (en sciences de la vie et de la Terre (SVT), en français et en philosophie) [2-3]. Ce groupe s'applique à expliciter et à comparer les spécificités des disciplines enseignées par chacun de ses membres, à l'aide d'une grille commune d'analyse inspirée de travaux de Michel Develay [4]. Notre démarche repose donc sur l'hypothèse que toute discipline enseignée peut être déclinée selon cinq catégories :

1. Les **outils** propres à la discipline dont l'étudiant doit acquérir la maîtrise.
2. Les **exercices** canoniques proposés aux étudiants.
3. Les **connaissances** que l'étudiant doit être capable de conscientiser et de formuler clairement à l'issue de l'enseignement.
4. Les **habiletés** (procédures, techniques) que l'étudiant doit savoir mettre en œuvre presque par automatisme.
5. Les **postulats** interprétatifs et les **méthodes** d'administration de la preuve propres à la discipline.

Le résultat du travail sur ces catégories réalisé pour la chimie se trouve résumé dans le *tableau 1*.

Tableau I - La grille d'analyse librement inspirée des travaux de Develay nous a amenés à proposer le tableau suivant pour l'enseignement de la chimie. Nos réponses ne sont posées qu'à titre d'exemples. Nous savons en effet que bien que contenant une part de généralité, la forme de ce tableau dépend du regard singulier que porte celui qui l'a rempli sur l'enseignement de sa discipline. Son contenu est d'autant plus profitable qu'il aura été le résultat d'un travail personnel, mené conjointement, si possible, avec des enseignants d'autres disciplines. C'est donc à cet exercice collectif de remplissage de la même grille que nous vous invitons, plutôt qu'à l'acceptation du tableau auquel nous sommes parvenus.

1. Outils de la chimie	
Nature de ces outils	Pourquoi est-il nécessaire de les maîtriser ?
1. La verrerie	Savoir nommer la verrerie, l'utiliser (diluer, ajuster) et maîtriser les conditions de son utilisation répond à l'exigence de partager un langage commun fondant la communauté des chimistes, mais aussi à la notion d'incertitude de la mesure en chimie (<i>voir Méthodes</i>).
2. Les instruments de mesure (balance, pHmètre, spectrophotomètre, etc.)	Puisque la chimie est une science qui administre la preuve par la mesure (<i>voir Méthodes</i>), il faut acquérir la maîtrise technique de ces différents instruments et les fondements théoriques sur lesquels reposent ceux-ci. Les étudiants doivent non seulement savoir utiliser ces appareillages mais aussi expliquer comment ils fonctionnent. Ils doivent ainsi être capables de décrire la grandeur mesurée et le formalisme suivi pour obtenir la grandeur recherchée et l'incertitude associée.
3. Le matériel de protection de soi et de l'environnement	L'étudiant doit, avant toute expérience, prendre connaissance de la fiche de toxicité de tout produit étudié (<i>voir Habiletés</i>) afin d'adapter son matériel de protection. L'enseignant doit rappeler à l'étudiant que la chimie est une discipline qui peut être dangereuse pour lui et son environnement, et l'inviter à une attitude responsable à cet égard.
4. Des ouvrages de cours et d'exercices	Ces ouvrages apportent une vision complémentaire au cours oral et des exercices d'entraînement supplémentaires nécessaires à la maîtrise des habiletés. Savoir les utiliser, c'est aussi savoir qu'ils contiennent des connaissances fondamentales de la chimie et être en mesure de les retrouver.
5. Des ressources documentaires (articles, livres, films, etc.)	Ces ressources permettent de développer une réflexion sur la hiérarchie des sources de discours, qui reposera en partie sur l'évaluation de leur adéquation avec les postulats et les méthodes de la discipline. La formation des étudiants au tri de l'information est fondamentale.
2. Exercices canoniques de la chimie	
Nature de ces exercices	Pourquoi est-il nécessaire de les pratiquer ?
1. Questions de cours (définitions, lois, principes, etc.)	Connaitre les définitions, les lois et les principes de la chimie répond à la nécessité de partager un langage commun. Les étudiants doivent de plus maîtriser leurs conditions d'application. Ce sont en fait ce que l'on appelle les connaissances de la chimie qu'il s'agit d'assimiler par ce moyen. Celles-ci constituent les briques élémentaires des raisonnements mis en jeu lors de la résolution des exercices élémentaires et des problèmes complexes.
2. Manipulations du tableau périodique	Le tableau périodique est un outil fondamental de la chimie dont il faut développer une connaissance et une habileté de manipulation afin de justifier toute transformation (<i>voir Postulats</i>). C'est pourquoi il faut proposer à l'étudiant des exercices pour s'y familiariser.
3. Exercices élémentaires de chimie	Ils s'appuient généralement sur l'application des définitions, des lois et des principes à un contexte particulier. Les applications numériques sont introduites au sein de ces exercices afin de sensibiliser les étudiants au sens d'une unité de mesure et de la valeur numérique associée à une grandeur. Ces exercices techniques permettent de mieux maîtriser par leur mise en œuvre les connaissances de la chimie et de développer lentement une habileté à résoudre les problèmes de chimie.
4. Problèmes complexes	La résolution de ces problèmes met en œuvre plusieurs tâches élémentaires. Elle nécessite non seulement des connaissances mais aussi une habileté préalable à résoudre ces tâches, afin de pouvoir se concentrer sur leur articulation pour la résolution d'un problème complexe. Enfin, elle ne peut se faire sans une application des postulats et des méthodes de démonstration de la discipline et participe donc, quand ceux-ci ne sont pas explicités, à leur assimilation inconsciente par l'étudiant.
5. Activités expérimentales [5] - en suivant un protocole - en établissant un protocole	L'étudiant doit savoir suivre un protocole défini afin de développer une habileté à reproduire les gestes techniques du chimiste. À partir d'un protocole donné, l'étudiant doit savoir schématiser et comprendre les expériences mises en place, extraire les résultats de son expérience et les analyser de façon pertinente à la lumière de ses connaissances. Mais l'étudiant doit aussi apprendre à problématiser et à construire une démarche expérimentale complète. Une activité expérimentale sans protocole fourni entraîne l'étudiant à formuler un problème à partir des postulats de la chimie, à émettre des hypothèses plausibles dans son cadre et à appliquer les méthodes de la chimie permettant d'éprouver ces hypothèses.

6. Mémorisation des noms, des formules et des propriétés des composés usuels	L'enseignant pointe régulièrement ces composés usuels au sein de son cours, des exercices, des problèmes et des séances expérimentales afin d'aider chaque étudiant à construire sa bibliothèque mentale de chimie. Ainsi, celle-ci lui met-elle à disposition un grand nombre de connaissances qui lui permettront de résoudre plus rapidement et plus sereinement des problèmes de chimie.
3. Connaissances de la chimie	
Nature de ces connaissances	Pourquoi est-il nécessaire de les acquérir ?
<p>1. Les définitions, les lois et les principes de la chimie, ainsi que les propriétés des produits les plus usuels</p> <p>2. Les postulats et les méthodes de la chimie</p> <p>3. Les modes de résolution d'un problème de chimie</p> <p>4. La manière de mener une expérience de chimie</p>	<p>Ces connaissances sont nécessaires à la compréhension de toute transformation chimique de la matière (<i>voir Postulats</i>). Elles constituent le langage disciplinaire du chimiste.</p> <p>Si leur application est absolument nécessaire à la pratique chimique, celle-ci ne se fait pas toujours consciemment, mais souvent par reproduction du discours ou du geste de l'enseignant, qui les intègre forcément. La connaissance consciente de ces postulats et de ces méthodes permet toutefois une meilleure maîtrise de la chimie, mais aussi une meilleure visibilité de ses possibles connexions avec d'autres disciplines.</p> <p>Résoudre un problème de chimie est en bonne partie une habileté qui se développe par la pratique (<i>voir plus bas</i>). Cette habileté est toutefois améliorée par une connaissance explicite des modes de résolution d'un problème de chimie.</p> <p>De même, s'il est a priori suffisant de savoir réaliser une expérience de chimie avec habileté, l'étudiant ne pourra que s'améliorer s'il sait, consciemment, comment il faut le faire.</p>
4. Habiletés de la chimie	
Nature de ces habiletés	Pourquoi est-il nécessaire de les développer ?
<p>1. Traduire rapidement chaque composé en sa formule moléculaire et en déduire systématiquement la nature de la transformation étudiée</p> <p>2. Différencier rapidement les espèces actives et spectatrices dans le cadre de la transformation étudiée (par exemple déterminer la réaction prépondérante dans le cadre des solutions aqueuses)</p> <p>3. Penser systématiquement le problème posé aux trois niveaux de la chimie (macroscopique, microscopique et symbolique)</p> <p>4. Rechercher automatiquement la fiche de sécurité de tout composé manipulé</p> <p>5. Résoudre un problème de chimie</p> <p>6. Mener une expérience de chimie</p>	<p>Cette habileté est nécessaire à la modélisation de toute transformation (<i>voir Postulats et Méthodes</i>).</p> <p>Cette habileté est nécessaire afin de résoudre tout exercice canonique de chimie.</p> <p>Cette habileté, repose sur le postulat de la chimie que toute transformation macroscopique peut être expliquée par une recombinaison d'éléments microscopiques et symbolisée par une équation de réaction.</p> <p>Elle est nécessaire à la maîtrise des méthodes de la chimie. La toxicité d'un produit implique un matériel de protection adéquat (<i>voir Outils</i>).</p> <p>La résolution d'un problème de chimie repose sur une habileté de l'étudiant à articuler ses connaissances chimiques conformément aux postulats et aux méthodes de démonstration reconnues par la discipline, qui s'acquiert essentiellement par la pratique.</p> <p>Il en va de même de la mise en place et de l'articulation des multiples étapes d'une expérience de chimie qui garantissent sa conformité aux méthodes de la discipline, et donc sa fiabilité.</p>
5. Postulats et méthodes de la chimie	
<p>Postulats</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il existe un nombre fini d'éléments composant la matière. 2. Les transformations de la matière conservant ces éléments et consistant en leur réorganisation pour former de nouveaux composés sont dites chimiques. 3. Les problèmes abordés par la chimie sont ceux qui peuvent être modélisés par ces transformations. 4. Les lois de la chimie appliquées dans le cadre de ces transformations sont constantes dans le temps et dans l'espace. <p>Méthodes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La chimie administre la preuve par la mesure et par le calcul. 2. L'ensemble des transformations est modélisé à l'échelle de la molécule. 3. Une transformation résulte d'une réaction entre différentes espèces ; celle-ci est représentée à l'aide d'une équation de réaction respectant les principes de conservation de la matière et de la charge. 4. Le chimiste articule en permanence les niveaux macroscopique, microscopique et symbolique d'une transformation. 5. La chimie est une science expérimentale : les expériences doivent rendre compte de la théorie. 6. La chimie est une science analytique qui s'autorise à décomposer les problèmes complexes en questions simples, et à postuler que la compréhension et l'articulation de ces questions rendra compte du comportement du tout. 	

Ce tableau est le produit individuel d'un échange de plusieurs heures entre l'enseignante de chimie et les autres membres du groupe, issus de disciplines diverses. Il est important de retenir que la mise en contraste des pratiques disciplinaires nous a permis de pointer nombre de spécificités de la chimie, si évidentes qu'elles étaient devenues imperceptibles à l'enseignante de chimie, ou qu'elle ne saisissait pas la nécessité de les spécifier aux étudiants.

Ce tableau n'a pourtant pas vocation à être universel ou prescriptif. Ce travail n'a en effet nullement pour objectif de produire une définition complète de la chimie enseignée en licence. Cette grille a été conçue pour être manipulée et remplie par tout enseignant désireux de faire une introspection de ses propres pratiques, seul ou en groupe, afin de lui fournir une voie pour expliciter progressivement les fondements de sa discipline et pour questionner sa manière de l'enseigner. Cette démarche ne se limite d'ailleurs pas à produire une série d'items correspondant à chacune des catégories. Elle requiert pour chaque item non seulement de justifier son rôle dans l'enseignement de la discipline, mais aussi de l'articuler avec les autres niveaux de la grille. Les outils et les exercices, relativement simples à lister car purement descriptifs de l'enseignement lui-même, doivent aider à faire émerger le contenu plus subtil des connaissances et des habiletés à maîtriser dans la discipline. Et ces connaissances et ces habiletés, qui résultent de la longue histoire de la discipline, relèvent à leur tour des postulats et des méthodes qui lui sont propres ; elles permettent donc, quand elles sont questionnées, de nous aider à reprendre conscience de ceux-ci.

Nous tenions donc à témoigner ici du fait que cette réflexion collective interdisciplinaire sur nos disciplines nous a aidés à mieux repérer les implicites disciplinaires de notre discours et à préciser plus fréquemment aux étudiants :

- ce qui relève d'une connaissance fondamentale qu'ils doivent mémoriser et comprendre ;
- ce qui relève d'une habileté dans laquelle ils ne progresseront que par une pratique régulière ;
- ce qui seul constitue une preuve parce que relevant des méthodes de la discipline ;
- les choix qui peuvent ne pas leur sembler naturels mais qu'ils doivent accepter car ils relèvent des postulats de notre cours.

Or, l'ensemble de ces éléments nous semble pouvoir offrir une compréhension plus profonde de la discipline à une proportion plus grande d'étudiants de licence de chimie. De plus, ce travail s'est avéré un outil pédagogique précieux pour notre enseignement interdisciplinaire au sein de la licence S&H, où nous pensons qu'il nous a permis d'éclaircir de nombreuses confusions conceptuelles, ainsi que pour notre enseignement pluridisciplinaire en licence SVT, comme nous en témoignons ci-après.

Une tentative d'application de ce travail de recherche dans le cadre de la licence SVT

Au sein de la licence SVT d'AMU, nous avons créé en 2012 un parcours dont l'objectif est de donner aux étudiants le bagage nécessaire pour intégrer une école vétérinaire par la voie du concours B [6]. La chimie est l'une des épreuves écrites d'admissibilité de ce concours. Son programme est exigeant et difficile à maîtriser pour des étudiants inscrits au sein d'une formation dédiée presque exclusivement à la biologie et à la géologie. La plupart de ces étudiants ne possèdent donc

généralement pas les méthodes propres à notre discipline et font face à de nombreuses difficultés lors de la résolution des problèmes proposés. Afin de les aider à franchir ces obstacles, riches du travail d'analyse présenté précédemment, nous avons choisi de dédier régulièrement un moment de notre cours à la mise en évidence des connaissances, des méthodes et des postulats de la chimie, que nous mettons en contraste avec ceux de la biologie que les étudiants de cette formation maîtrisent mieux. Voici quelques éléments pédagogiques de ces séances.

Conformément à nos conclusions (*tableau I/Postulats*), nous démarrons l'année en signifiant aux étudiants que pour faire de la chimie, par essence, il faut postuler que tous les problèmes se résolvent à l'échelle de la molécule. Et pour qu'ils comprennent la portée de ce postulat, nous les questionnons à propos de l'échelle étudiée dans le cadre de leurs enseignements de biologie. Or, nous y découvrons que le vivant est dans un état de transformation permanent qui est étudié, comme en chimie, au niveau moléculaire et nos propos font ici écho aux enseignements de biologie moléculaire. Cependant, cette transformation se situe aussi aux niveaux cellulaire, physiologique et écologique. Une description fine du vivant implique donc une connaissance détaillée de mécanismes non plus à une échelle unique, comme en chimie, mais à différentes échelles, de l'ADN à l'écosystème.

Par ailleurs, nous sensibilisons ces étudiants au fait que les questions posées au sein des différents sujets de concours les amènent à lier la structure de la matière à sa réactivité (*tableau I/Connaissances*). Or le terme de structure est un élément clé de la biologie. Cependant, dans le contexte de cette discipline, il est associé à la notion de fonction. Il est alors essentiel que l'étudiant comprenne que séparée de son contexte, c'est-à-dire extraite de la cellule, toute structure, par exemple un acide aminé, n'est qu'une molécule organique. Elle ne possède plus de fonction particulière. Il n'existe pas de chose telle que la matière vivante en dehors des organismes. De plus, la structure de l'organisme englobe son passé. L'ordre biologique actuel renferme l'expérience historique acquise par l'organisme au cours de son évolution. Cette notion historique est évidemment totalement absente des sujets d'étude de la chimie dont il est postulé que les lois sont constantes dans le temps (*tableau I/Postulats*).

L'un des chapitres clés de l'enseignement de la chimie au sein de ce parcours lie la thermodynamique et la réactivité. Dans ce contexte, nous justifions la transformation de la matière en nous appuyant sur des échanges d'énergie et de matière. En revanche, nous attirons l'attention des étudiants sur le fait que le fonctionnement du vivant s'appuie non seulement sur ces mêmes échanges de matière et d'énergie, mais également sur la circulation d'informations au sein des êtres vivants afin qu'ils se renouvèlent et se développent, et de génération en génération afin qu'ils se reproduisent.

Enfin, la notion d'équilibre est un objet fondamental dans le cadre de notre discipline que nous développons tantôt au niveau macroscopique, tantôt au niveau microscopique (*tableau I/Habilités*). Il est loin d'être évident pour les étudiants de définir et de maîtriser cette notion. Afin de les aider face à cette difficulté, nous avons choisi de définir désormais l'équilibre en chimie en écho aux systèmes vivants hors équilibre dans un état quasi stationnaire que manipulent régulièrement les étudiants inscrits en licence SVT. Le *tableau II* met de même en évidence un certain nombre de termes que nous comparons dans le cadre de cet enseignement.

Tableau II - Ce tableau présente quelques contrastes que nous mettons en évidence entre chimie et biologie au cours des enseignements de thermodynamique au sein de la licence SVT.

Notions de thermodynamique chimique	Notions de bioénergétique
Système fermé	Système ouvert
État de référence	État biologique de référence
Potentiel de référence	Potentiel biologique de référence
Transformations endergonique et exergonique	Couplage de réactions
Enthalpie libre de réaction	Affinité chimique
État d'équilibre	État stationnaire de non-équilibre

Nous pratiquons ces comparaisons depuis deux ans seulement. Mais malgré le peu de recul sur cette expérience, nous osons affirmer que ces moments pédagogiques particuliers aident les étudiants à poser des raisonnements plus rigoureux en chimie en raison des similitudes et des différences qu'ils perçoivent désormais entre notre discipline et la biologie qu'ils pratiquent quotidiennement. Nous observons d'ailleurs que les étudiants questionnent désormais presque systématiquement les fondements des méthodes que nous utilisons pour résoudre les problèmes de chimie proposés au concours. Dernièrement, notre collègue enseignante de biologie dans la formation nous a à son tour spontanément contactés pour témoigner de sa surprise et de son plaisir quant à la profondeur des questions que lui ont posées ces mêmes étudiants, cherchant à comparer les explications développées au sein de son cours de bioénergétique aux raisonnements que nous avons posés pour résoudre des problèmes de thermodynamique chimique. Ce témoignage nous convainc davantage encore de l'intérêt d'explicitier aux étudiants la spécificité de nos disciplines afin de les aider à construire de manière cohérente l'ensemble des connaissances développées au sein de leur formation, que celle-ci soit disciplinaire, pluridisciplinaire ou interdisciplinaire.

Interdisciplinarité et identité disciplinaire

Généralement formés au sein d'une communauté disciplinaire relativement fermée, nous pouvons être tentés de penser que le discours de notre discipline va de soi. Or, comme pour toute discipline, il repose sur l'acceptation préalable de postulats et de méthodes propres, qui font justement la spécificité de la discipline. Nous avons ainsi tenté de montrer qu'une collaboration interdisciplinaire approfondie mène nécessairement à ce constat, car elle ne peut fonctionner que si l'on prend le temps, avec les collaborateurs, de questionner les spécificités disciplinaires. Dès lors, nous plaçons pour une explicitation des postulats et des méthodes de la chimie non seulement au sein des enseignements pluri- ou interdisciplinaires, afin que

les étudiants ne soient pas noyés dans un mélange de genres indistincts et confus, mais aussi au sein des enseignements disciplinaires, où des éclairages sur les fondements épistémologiques de la discipline doivent permettre aux étudiants de mieux l'appréhender. Aussi avons-nous proposé et expérimenté une méthode qui amène tout enseignant volontaire et accompagné d'enseignants d'autres disciplines, à faire remonter à la surface les postulats et les méthodes implicites de son cours afin de pouvoir les expliciter aux étudiants.

[1] *Sciences et Humanités : décloisonner les savoirs pour reconstruire l'université*, Collectif, E. Audureau (dir.), Presses Universitaires de Provence, 2019.

[2] F. Boulc'h, M. Bascaules, M. Chrétien, J. Tonussi-Reboh, G. Tonussi, C. Noûs, O. Morizot, De l'interdisciplinarité aux disciplines, et réciproquement. Retour sur une expérience pédagogique, *Revue Intelligibilité du numérique*, 2020, 1.

[3] O. Morizot, M. Bascaules, M. Chrétien, J. Tonussi-Reboh, G. Tonussi, C. Noûs, F. Boulc'h, Où pratiquer l'interdisciplinarité clarifie l'enseignement disciplinaire, *Journal of Interdisciplinary Methodologies and Issues in Science*, 2022, 11 (à paraître).

[4] M. Develay, Pour une épistémologie des savoirs scolaires, *Pédagogie collégiale*, 1993, 7, p. 35-40

[5] Pour compléter cette description succincte, voir une présentation d'organisation des activités expérimentales de chimie : M.K. Seery, H.Y. Agustian, X. Zhang, A framework for learning in the chemistry laboratory, *Isr. J. Chem.*, 2019, 59, p. 546-553.

[6] Informations complémentaires relatives à ce concours : www.concours-agro-veto.net/spip.php?rubrique334 (consulté le 3/12/2021).

Florence BOULC'H,

Maitresse de conférences en chimie, Laboratoire MADIREL (Matériaux Divisés, Interfaces, Réactivité, Électrochimie, UMR 7246), Aix-Marseille Université.

Olivier MORIZOT,

Maitre de conférences en physique et en histoires des sciences, Centre Gilles Gaston Granger (UMR 7304), Aix-Marseille Université.

*florence.boulch@univ-amu.fr ; olivier.morizot@univ-amu.fr



Régression linéaire simple : à la défense du R^2

Résumé L'élaboration d'une droite d'étalonnage s'effectue la plupart du temps en régression linéaire simple par la méthode des moindres carrés ordinaires. La difficulté résidant dans l'établissement d'une valeur limite inférieure acceptable, cet article présente une procédure permettant de l'estimer, en se basant sur l'exemple courant d'une manipulation en spectrophotométrie UV-visible.

Mots-clés Limite R^2 , régression linéaire, chimie, incertitude.

Après avoir été pendant des décennies la référence ultime d'une bonne linéarité lors de l'établissement d'une droite de régression linéaire simple, le coefficient de corrélation de Pearson mis au carré (R^2) est aujourd'hui largement délaissé, pour ne pas dire méprisé. Or cette attitude est excessive, car il apporte des informations, notamment dans un travail de routine.

Que reproche-t-on exactement au coefficient R^2 ?

1. Un des premiers arguments des détracteurs est son manque de fiabilité. Reprenant le célèbre quartet d'Anscombe [1], Internet regorge de vidéos désopilantes dans lesquelles différents nuages de points totalement aléatoires possèdent le même R^2 .
2. Le R^2 n'est pas robuste, trop sensible aux points atypiques.
3. L'estimateur \hat{r} est un estimateur biaisé [2]: $E(\hat{r}) = r - \frac{r(1-r^2)}{2n}$, et surestime la réalité.
4. La restriction du nuage de points sur une plage plus petite modifie la valeur du R [3].
5. R^2 ne rend pas compte des éventuels biais des couples (x_i, y_i) , reproche récurrent en statistique inférentielle.
6. R^2 ne permet pas de comparer deux modèles.

Tous ces reproches sont bien réels, mais ne nous concernent pas vraiment lors d'un travail de routine. En effet, au début du XX^e siècle, les précurseurs que sont Ronald Fisher ou Karl Pearson tentaient, en tant que généticiens, de mettre en lumière des corrélations. Ils ont depuis été rejoints par les économistes qui ont les mêmes préoccupations.

Mais en physique et en chimie ?

La différence fondamentale réside dans la question : cherche-t-on à prouver une linéarité, ou bien le modèle de linéarité étant avéré, à obtenir une droite la plus précise possible ? Dans ce dernier cas, les choses diffèrent totalement : $U = RI$; U et I sont proportionnels et les points doivent être alignés. De même pour la loi de Beer-Lambert, ou alors il est urgent de revoir tous les programmes de physique et de chimie. Et par expérience, un R^2 de l'ordre de 0,98-0,99 est attendu.

Nous ne sommes pas dans la même gamme de R^2 . Théoriquement, des points parfaitement alignés correspondent à un R^2 égal à 1 ; les incertitudes expérimentales, voire définitionnelles, abaissent légèrement sa valeur, mais peu [4]. De même qu'on peut faire un spectre infrarouge sans porter de matériel de radioprotection – et pourtant il s'agit d'ondes électromagnétiques... –, les longueurs d'onde ne sont pas au même endroit de l'échelle que les rayons gammas.

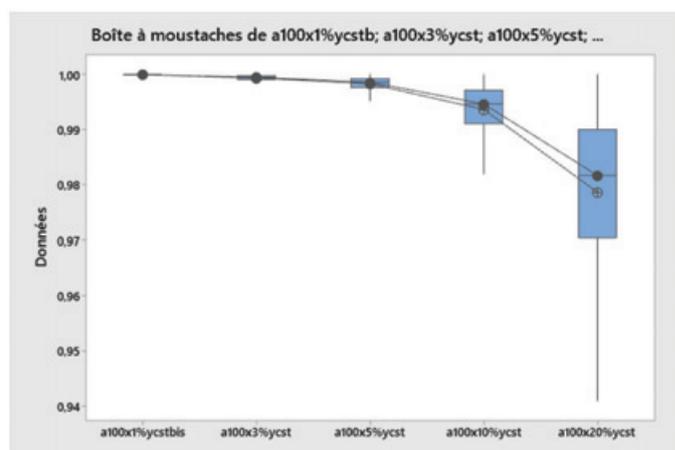


Figure 1 - Simulations R^2 incertitude sur x croissante ; constante sur y ; pente 100.

Partant de cette position assez résolument bayésienne, à titre d'exemple, une simulation Monte Carlo sur 450 000 valeurs a été réalisée dans le cas « incertitude sur x de 1 à 20 %, incertitude sur y constante (fixée à 0,2 % de la valeur max de y), pente de 100 ». Les boîtes à moustaches de Tukey des R^2 obtenus sont regroupées figure 1. Sur cette simulation⁽¹⁾, le R^2 décroît quand l'incertitude sur x augmente, mais reste tout de même, dans le pire des cas, supérieur à 0,94, même pour des incertitudes de 20 %. Le point 1 des reproches ne nous concerne donc pas ; Anscombe lui-même ayant effectué ses simulations sur un R^2 de 0,66.

De même, les reproches 4, 5 et 6 tombent d'eux-mêmes : lors d'un travail de routine, la plage de travail est connue et répertoriée. Il ne s'agit pas de comparer deux modèles, mais deux séries de résultats sur une plage donnée, le modèle de linéarité étant avéré et le biais⁽²⁾ ayant été préalablement corrigé.

Robustesse du R^2

Le statisticien dispose d'un certain nombre d'indicateurs qui lui permettent de déterminer si un point est atypique, voire aberrant [5], et donc d'estimer lui-même la validité du reproche 2 (voir annexe* A1).

Le R^2 , un excellent indicateur ?

En réalité, les deux reproches (d'importance) qu'un physicien ou un chimiste peuvent émettre sont d'un autre ordre : R^2 ne possède aucune loi à densité, et il ne permet en rien de prédire une valeur inconnue. En cela c'est un indicateur compliqué. Le fait que R^2 n'ait pas de loi à densité a une conséquence dramatique : il est impossible de fixer de façon universelle

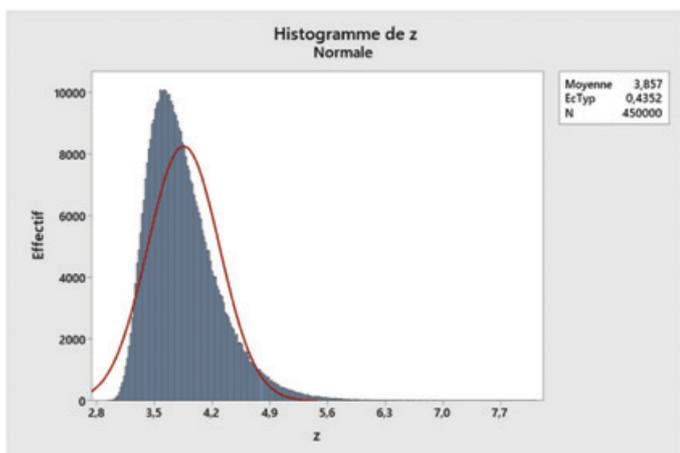


Figure 2 - Exemple des valeurs de z pour l'exemple en chimie.

une limite en dessous de laquelle on peut estimer que la valeur obtenue soit acceptable. Les limites de significativité classiques obtenues par la loi de Student⁽³⁾ sont bien trop basses pour être utilisables (par exemple, le seuil de significativité à 95 % de confiance de R^2 est de 0,658 pour 6 points).

De même, pour tous les cas qui ont été testés par simulation Monte Carlo (incertitudes croissantes sur x et y ; constantes ; décroissantes ; croissantes sur l'un, constantes sur l'autre, etc.), la transformation classique de Fisher⁽⁴⁾ ne fonctionne pas pour 5 ou 6 points (figure 2) : z ne suit pas une loi normale⁽⁵⁾.

Mais alors, comment savoir si une valeur est acceptable ? Il n'y a pas d'universalité ; chaque cas est différent et la question est mal posée. Il n'est pas possible de répondre par l'affirmative, mais on peut raisonner par la négative. Revenons à la figure 1 : dans cette configuration d'incertitudes, un R^2 expérimental de 0,98 par exemple ne nous permet pas d'estimer l'incertitude sur x, mais nous permet d'être certain qu'elle ne peut pas être de 1 à 5 %. Un R^2 de 0,999 ne permet pas de savoir quelle est l'incertitude puisqu'il est probable dans tous les cas – on pourrait éventuellement, si on obtient plusieurs R^2 de 0,999, estimer une probabilité que l'incertitude sur x ne soit pas de 20 % par une simple loi binomiale, voire une loi de Poisson.

Un exemple en chimie

L'exemple choisi l'a été en chimie car les déterminations d'incertitude sont bien plus délicates qu'en physique.

Trente-trois étudiants de BTS Métiers de la chimie en fin de formation ont réalisé l'expérience suivante :

Une gamme étalon de cinq concentrations croissantes de dichromate de potassium, chaque modalité ayant été répliquée trois fois, soit quinze fioles de 50 mL à préparer (toutes verreries de classe A) à partir d'une solution préalablement étalonnée de dichromate de potassium de concentration $C_{mère} = 0,010390 \pm 0,000030 \text{ mol.L}^{-1}$. L'absorbance a ensuite été mesurée à 450 nm dans un spectrophotomètre UV-visible préalablement étalonné en absorbance et en longueur d'onde.

Vmère (mL)	2	4	6	8	10
Cf (mol.L ⁻¹)	0,000416	0,000831	0,001247	0,001662	0,002080

Nous avons en réalité effectué deux séries d'expérience sur du dichromate de potassium et du sulfate de nickel, en dépit de leur toxicité, de façon à raisonner sur une pente importante (environ 415) et une pente faible (environ 5). Nous ne présentons ici que le premier cas, aucune différence significative n'ayant été détectée. Une pente inférieure à 5 ne semble pas raisonnable : d'une part les incertitudes sur la mesure prenant une trop grande importance relative, d'autre part une pente tendant vers 0 étant caractéristique d'une absence de corrélation.

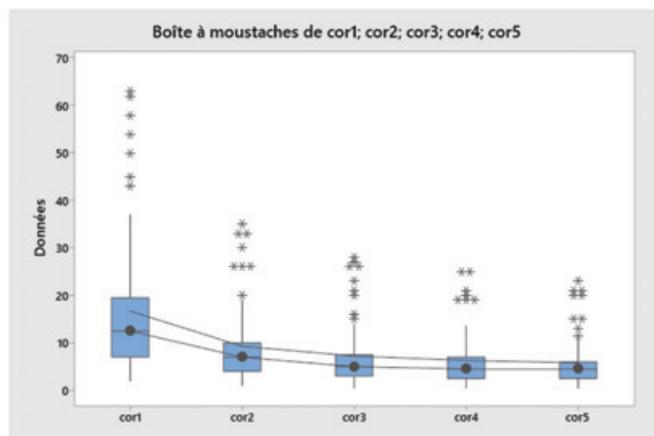
Après avoir retiré les valeurs jugées aberrantes selon le § 8.3 de la norme ISO 5725-2 : « Méthode de base pour la détermination de la répétabilité et de la reproductibilité d'une méthode de mesure normalisée » par l'intermédiaire des tests de Cochran et Grubbs⁽⁶⁾, les valeurs obtenues ont été comparées à celles issues d'une simulation Monte Carlo. Cette simulation nécessite au préalable d'estimer au mieux les incertitudes sur les concentrations et les absorbances.

Les incertitudes sur l'absorbance, très clairement expliquées par la théorie [5], ont été finalement maximisées respectivement à $\pm 0,0020$: cette valeur d'incertitude est compatible avec les tolérances des appareils de moyenne gamme de prix.

Les incertitudes sur les concentrations ont été déterminées en utilisant la loi de propagation des incertitudes appliquée à $C = \frac{A-b}{a}$:

$$uc^2 = \frac{uA^2}{a^2} + \frac{ub^2}{a^2} + \left[\frac{(A-b)}{a^2} \right]^2 ua^2$$

Les incertitudes relatives sur les cinq concentrations ne suivent pas une loi normale et présentent toutes une asymétrie à droite (figure 3) : il n'est pas possible d'effectuer des simulations sur une valeur moyenne. Diverses simulations ont donc été réalisées, en prenant des valeurs d'incertitude comprises entre les premier et troisième quartiles.



	Moyenne	Q1	Médiane	Q3
Concentration 1	16,7	7	12,5	19,5
Concentration 2	9,3	4	7	10
Concentration 3	7,2	3	5	7,5
Concentration 4	6,3	2,5	4,2	7
Concentration 5	5,8	2,5	3,9	6

Figure 3 - Incertitudes relatives en % pour les cinq concentrations de dichromate de potassium.

Il n'y a pas une différence significative entre les deux graphes (figure 4), si ce n'est qu'obtenir un R^2 compris entre 0,990 et 0,998 indique que les incertitudes sur x sont plus proches de la valeur médiane, donc caractéristiques d'une manipulation moins rigoureuse. On peut également constater que les troisième et quatrième chiffres significatifs prennent de l'importance lorsque les incertitudes diminuent.

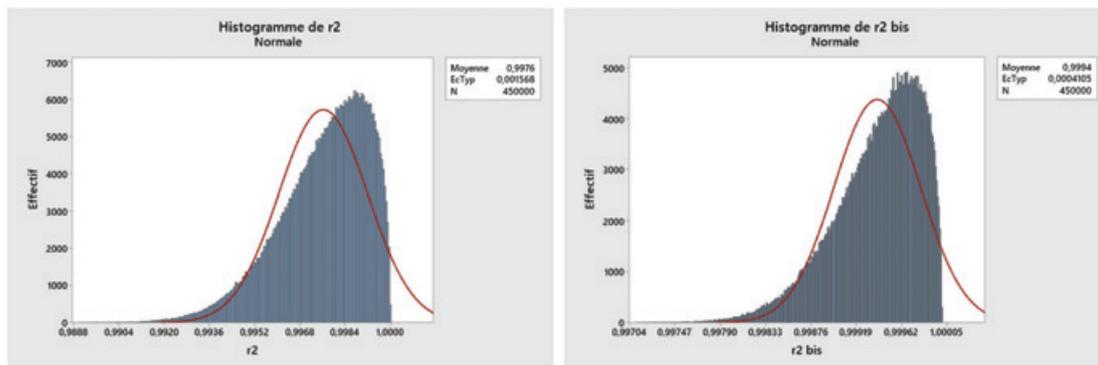


Figure 4 - À gauche : les R^2 théoriques obtenus avec les valeurs médianes. À droite : un exemple avec les valeurs médianes divisées par 2.

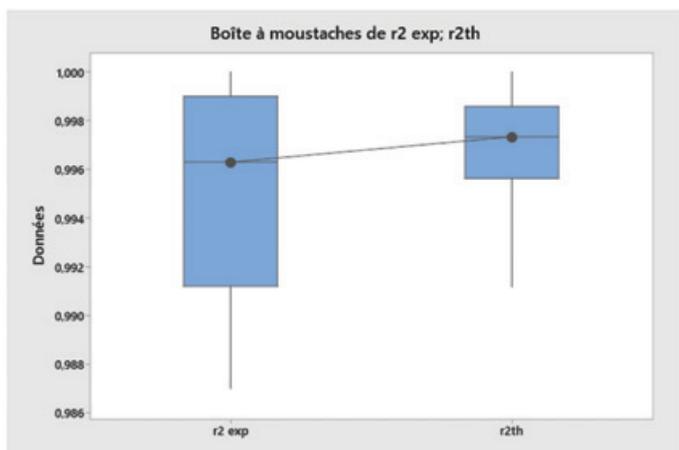


Figure 5 - R^2 expérimentaux (71 valeurs) comparées à R^2 théorique (450 000 valeurs).

En se référant aux valeurs théoriques (figure 5, à droite) obtenues avec les valeurs médianes, on peut émettre l'hypothèse qu'un R^2 doit valoir environ 0,991 dans cette manipulation précise, avec cette verrerie. Toutes les valeurs expérimentales en dessous sont suspectes, et il faut observer de plus près la droite obtenue par régression linéaire.

En fin de compte, cela revient à utiliser la règle empirique classique en chimie : « Trois neuf, c'est très bien ; deux neufs, ça va ; un seul, il y a trop d'incertitudes ».

Tout ce travail préliminaire une fois effectué, il devient alors possible de se donner un ordre de grandeur d'une limite, et le fait que la valeur obtenue soit biaisée (reproche 3) n'a plus une grande importance car on compare des estimations.

Autres indicateurs de la linéarité

D'autres coefficients de corrélation existent [2, 6] :

- Celui de Spearman, qui n'a pas dans notre cas d'intérêt : la variable aléatoire est le rang des observations, et les nôtres sont déjà classées dans l'ordre croissant, sauf grossière erreur de manipulation.

- Le « R^2 ajusté », qui peut être très utile en physique car il permet de comparer une droite à 5 points avec une droite à 6 points. En chimie, il est plus délicat d'utilisation car les incertitudes dépendent des conditions expérimentales et du choix des points – comme on l'a vu – et ne présentent que rarement des lois (contrairement par exemple à un multimètre).

- Le « R^2 prédit », qui n'apporte rien si on a retiré les points atypiques par l'utilisation des résidus studentisés supprimés. Le R^2 semble un bon compromis. Cependant, entraîné à la méfiance concernant les chiffres significatifs, l'esprit se heurte à une validation basée sur le troisième. Il est alors possible

d'utiliser le F de Fisher, dont les valeurs sont plus « naturelles ». Ainsi, un R^2 limite de 0,991 correspond à une valeur de F limite d'environ 90, pour 6 points. Dans tous les cas, il n'existe aucune loi universelle qui nous permette de donner une valeur limite acceptable. Ce n'est pas pour autant qu'il faut renier R^2 . Il permet de comparer plusieurs résultats, dans un

travail de routine, voire de proposer des modes opératoires meilleurs, à coût égal [7].

Les graphes ont été effectués avec le logiciel Minitab.

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

(1) L'utilisation des boîtes à moustaches, qui suppose une distribution à tout le moins symétrique, reste valable : les valeurs « aberrantes » ne représentent que 2,1 % du total des valeurs, inférieur aux 5 % communément adoptés, et peuvent donc être retirées.

(2) Biais : d'après le théorème de Bienaymé-Tchebychev ou, plus généralement, de par la définition de l'écart quadratique moyen, un estimateur $\hat{\theta}_n$ est un bon estimateur de θ si : il est sans biais : $E(\hat{\theta}_n) = \theta$; il est convergent : $\lim V(\hat{\theta}_n) = 0$.

(3) Loi de Student : est utilisée lorsque la variable suit une loi normale⁽⁵⁾, mais que l'écart type n'est pas connu mais estimé généralement à partir de celui d'un échantillon.

(4) Transformation de Fisher : le coefficient de corrélation ne suivant aucune loi répertoriée, Fisher a proposé la transformation de variable $Z = 1/2 \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)$. Si n est assez grand,

Z suit une loi normale d'écart type constant $\frac{1}{\sqrt{n-3}}$, et peut être utilisé pour confirmer la significativité de la différence entre deux coefficients de corrélations. Ce n'est pas le cas ici.

(5) Loi normale : également appelée Loi de Laplace-Gauss, c'est une loi de probabilité continue caractérisée par deux paramètres : son espérance μ et son écart type σ . La courbe de la densité de probabilité est la célèbre courbe en cloche.

(6) Tests de Cochran et Grubbs : dans notre cas, le test de Cochran permet de déterminer si l'écart type des résultats d'un laboratoire est trop élevé par rapport aux résultats d'ensemble. Le test de Grubbs identifie les laboratoires dont la moyenne est trop éloignée de la moyenne d'ensemble. Les tests ont été effectués en autonomie par les étudiants qui, par un processus itératif « Cochran puis Grubbs », ont décidé par eux-mêmes des laboratoires à éliminer dans la limite préconisée des 2/9^e maximum, soit sept laboratoires dans notre cas.

[1] https://fr.wikipedia.org/wiki/Quartet_d%27Anscombe (consulté le 29/11/2021).

[2] https://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/Analyse_de_Correlation.pdf, p. 13 (consulté le 15/11/2021).

[3] <https://delladata.fr/regression-lineaire-simple-le-r%C2%B2-info-ou-intox> (consulté le 28/11/2021).

[4] F. Grégis, La valeur de l'incertitude : l'évaluation de la précision des mesures physiques et les limites de la connaissance expérimentale, Thèse de doctorat, Paris 7, 2016, p. 227.

[5] <https://metrologie-francaise.lne.fr/sites/default/files/media/document/rfm41-1601.pdf>

[6] <https://statisticsbyjim.com/regression/interpret-adjusted-r-squared-predicted-r-squared-regression/> (consulté le 15/11/2021).

[7] Voir articles des mêmes auteurs en *annexe** : Régression linéaire simple : 1. Variante de la pratique courante : linéarité ; 2. Variante de la pratique courante : prévision.

Christophe ROUSSEL*, professeur de synthèse en BTS Métiers de la chimie, Lycée Jean Perrin, Marseille, et **Alexis ROUSSEL**, étudiant en Master 1 Instrumentation, Mesure, Métrologie, Aix Marseille Université.

*christophe.rousseau@free.fr ; xi.rousseau@gmail.com

Le calorique de Lavoisier : un siècle d'évolution, de l'invention à la disparition

Résumé Cet article présente la théorie du calorique établie vers 1789 par Lavoisier à la suite de ses principaux travaux sur la chaleur entre 1777 et 1783. Il montre à quel point cette théorie peu connue du public aujourd'hui fut importante dans l'œuvre de Lavoisier, dans l'histoire des théories scientifiques du XIX^e siècle, et qu'elle est donc d'intérêt pour l'enseignement des sciences.

Mots-clés Lavoisier, Laplace, calorique, phlogistique.

Abstract **The caloric theory of Lavoisier: a century of evolution, from invention to disappearance**

Among the community of historians of science and teachers, who knows the caloric theory founded by Laplace and Lavoisier? The caloric theory was not just an item of propaganda created by Lavoisier to overwhelm the phlogiston theory. Significant to Lavoisier, this theory had a role in the history of science during the end of the 18th century and a long part of the 19th. This article shows how substantial was this theory to Lavoisier, for the science of the 19th and so tries to arouse the teachers' interest to use it: this theory is being a relevant example to illustrate science in action.

Keywords Lavoisier, Laplace, caloric, phlogiston.

Si on interroge aujourd'hui les historiens et les enseignants des sciences, que peuvent-ils nous dire de la théorie du calorique ? Peu connu, méconnu, voire inconnu de beaucoup, ce concept né des travaux communs d'Antoine-Laurent Lavoisier (1743-1794) et Pierre Simon de Laplace (1749-1827) sur la chaleur joue cependant un rôle non négligeable dans le travail de Lavoisier pour élaborer sa théorie de la combustion. Plus encore, la théorie du calorique s'est imposée durant une grande partie du XIX^e siècle comme le modèle incontournable d'une théorie de la chaleur qui ne fut « renversée » qu'après bien des efforts et l'avènement de la thermodynamique. Cette théorie illustre aussi un modèle de la science en mouvement, en gestation, qui, en attendant une théorie complète, utilisait faute de mieux un modèle accepté quoiqu'imparfait. Une imperfection qui la rend d'une grande richesse pour les enseignants qui cherchent à illustrer la démarche scientifique.

Du phlogistique au calorique : naissance d'une théorie controversée

Avant l'apparition du calorique, c'est à l'aide du phlogistique que l'on tente d'expliquer les réactions de combustion et de calcination. C'est une théorie globalement admise en Allemagne et en Angleterre, conçue à partir des travaux de Johann Becher (1635-1682) et de Georg Stahl (1659-1734) et qui possède une réputation indéniable. Antoine Fourcroy (1755-1809), collaborateur de Lavoisier et professeur de chimie au Jardin des Plantes, écrit au sujet de Stahl : « Il fixa pour un demi-siècle la théorie de la science chimique dont il a su représenter l'ensemble le plus important, le système le mieux lié et le plus étendu [...]. L'illustre Stahl [...] a imaginé sur le feu combiné un ingénieux système qu'il accorda avec tous les faits déjà connus jusqu'à lui, et qui, sous le nom de phlogistique, nommé auparavant terre inflammable par Beccher, offrit pour la première fois une idée mère embrassant toute la science en réunissant toutes les parties » [1]. Cette théorie, dont on reconnaît l'efficacité, s'est à son tour répandue en France. Diffusée tout d'abord par l'intermédiaire des cours du Jardin

des Plantes au début du XVIII^e siècle, elle se fait ensuite connaître par la diffusion de deux ouvrages, *Nouveau cours de chymie suivant les principes de Newton et Stahl* (rédigé par Jean-Baptiste Senac (1693-1770) et publié en 1723) et la traduction en français des *Éléments de chymie, suivant les principes de Becker et de Stahl* que l'on doit à Jacques-François Demachy (1728-1803) et publié en 1757.

Accepté par les chimistes de toute l'Europe, le phlogistique est cependant une doctrine (c'est le mot d'usage à cette époque) qui se base sur une interprétation soustractive des phénomènes qui ont lieu durant la combustion : c'est cette matière du feu qui s'échappe du métal. Et c'est en s'échappant que le phlogistique fait perdre au métal sa nature et le transforme en chaux. Les manifestations courantes de cette substance sont alors la chaleur et la lumière observées. Pour Lavoisier, l'idée d'une perte de matière au cours de la transformation chimique n'est pas envisageable. Tout d'abord parce qu'il raisonne en physicien et que la matière doit se conserver et que dès 1772, il constate qu'au cours de la combustion d'un métal (ou de tout autre corps combustible), il y a au contraire accroissement de la masse. Son idée d'une théorie de la combustion est donc additive et elle va motiver une grande partie de ses recherches durant les années 1770. Elle le conduit finalement à être en mesure de pouvoir réfuter l'existence du phlogistique : « C'est que l'existence de ce principe me paraît absolument hypothétique. Cet être, introduit par Stahl dans la chimie, loin d'y avoir porté la lumière, me paraît en avoir fait une science obscure et inintelligible pour ceux qui n'en ont pas fait une étude très-particulière ; c'est le Deus ex machina des métaphysiciens un être qui explique tout, et qui n'explique rien, auquel on suppose tour à tour des qualités opposées. Au reste, je reviendrai incessamment sur cet objet dans des mémoires particuliers, et je ne négligerai d'entrer dans aucun des détails qui me paraîtront nécessaires pour faire voir que l'existence du phlogistique n'est nullement prouvée, et qu'on peut se passer de l'admettre pour expliquer tous les phénomènes de la physique et de la chimie » [2]. Lavoisier, de son propre aveu, est donc bien engagé dans une démarche qui va l'amener à devoir remplacer le phlogistique par un concept alternatif.

Description de la théorie du calorique

Le calorique, comme matière du feu et alternative au phlogistique, va résulter des travaux développés par Lavoisier durant les années 1780. Il prend ses origines dans les recherches que fait Lavoisier avec Laplace sur la chaleur dont les idées et les expériences sont rassemblées dans le mémoire du même nom. Ce *Mémoire sur la chaleur*, présenté à l'Académie des sciences en 1783, fait état du fait qu'il existe à ce stade du développement de la physique deux théories de la chaleur qui partagent les physiciens : « *Plusieurs d'entre eux la regardent comme un fluide répandu dans toute la nature, et dont les corps sont plus ou moins pénétrés [...]. D'autres physiciens pensent que la chaleur n'est que le résultat des mouvements insensibles des molécules de la matière. On sait que les corps, même les plus denses, sont remplis d'un grand nombre de pores ou de petits vides, dont le volume peut surpasser considérablement celui de la matière qu'ils renferment; ces espaces vides laissent à leurs parties insensibles la liberté d'osciller dans tous les sens, et il est naturel de penser que ces parties sont dans une agitation continuelle* » [3]. Ainsi la chaleur peut résulter de l'existence d'un fluide ou bien de l'agitation des molécules. Quoi qu'il en soit pour les deux académiciens, les deux approches sont valables : « *Nous ne déciderons point entre les deux hypothèses précédentes; plusieurs phénomènes paraissent favorables à la dernière; tel est, par exemple, celui de la chaleur que produit le frottement de deux corps solides; mais il en est d'autres qui s'expliquent plus simplement dans la première; peut-être ont-elles lieu toutes deux à la fois* ». Il est à noter donc que la théorie de la chaleur admise par Lavoisier et Laplace est duale. Leur approche reste par la suite tout aussi pragmatique : pour observer les phénomènes qui les intéressent, les échanges de chaleur, il faut parmi ses effets « *en choisir un, facile à mesurer, et qui soit proportionnel à sa cause, cet effet représentera la chaleur* ». L'appareil de mesure en question sera le thermomètre et le dispositif qui permettra de mesurer les échanges de chaleur, qui ne possède pas (encore) de nom, est simplement appelé machine à glace.

Au fur et à mesure que les idées de Lavoisier vont se développer sur sa théorie de la combustion, qu'il confirme l'existence de l'oxygène, de l'hydrogène, de la constitution de l'eau, l'idée d'une chaleur matérielle va prendre de plus en plus d'importance dans son travail. En 1787, le mot calorique fait son apparition : « *Nous avons pensé qu'il fallait distinguer la chaleur, qui s'entend ordinairement d'une sensation, du principe matériel qui en est la cause, et nous avons désigné ce dernier par le mot calorique* » [4]. Enfin, en 1789, Lavoisier développe la théorie du calorique dans le *Traité élémentaire de chimie*. Il explique que ce sont ces vides, ces espaces entre les molécules de matière qui sont occupés par le calorique et que, sous son influence, se repoussent les molécules. Le calorique devient alors un fluide dans lequel sont plongés les corps, mais il peut être aussi considéré comme un élément particulière, dont les particules s'insèrent dans les espaces entre la matière et en provoquent l'agitation. Dans ce cas, il complète une autre théorie admise de l'époque à laquelle Lavoisier n'a pas les moyens de s'attaquer tant il la trouve compliquée : la théorie des affinités. Ainsi les affinités entre les espèces les rapprochent et le calorique les repousse, ce qui permet de comprendre les états d'équilibre, mais aussi les représentations (encore vagues) de la constitution des solides, des liquides et des gaz. Plus un composé contient de calorique, plus il se trouve dans un état dispersé (les gaz contiennent



Figure 1 - Coupe transversale de la machine à glace décrite dans le *Mémoire sur la chaleur* de Lavoisier et Laplace en 1784; appareil renommé calorimètre dans sa description figurant dans le *Traité élémentaire de chimie* de 1789.

donc plus de calorique que les solides) : « *Les molécules de tous les corps de la nature étaient dans un état d'équilibre entre l'attraction, qui tend à les rapprocher et à les réunir, et les efforts du calorique, qui tend à les écarter. Ainsi, non seulement le calorique environne de toutes parts les corps, mais encore il remplit les intervalles que leurs molécules laissent entre* » [5].

Enfin, pour déterminer l'existence du calorique, Lavoisier reprend la description de la machine à glace du mémoire sur la chaleur et décrit à présent cette machine comme l'appareil capable de mesurer des quantités de calorique : elle devient le calorimètre (figure 1).

Une idée devenue centrale dans l'œuvre de Lavoisier

Le calorimètre, comme son nom l'indique, sert à mesurer des quantités de calorique. C'est un appareil à triple enveloppe avec grille et réservoir. Au centre, on place le corps ou la substance à étudier dont on veut évaluer les échanges et les dégagements de chaleur et autour, dans la seconde enveloppe, est placée une quantité strictement pesée de glace. Pour éviter que la glace de cette enveloppe ne fonde sous un autre effet que les dégagements de chaleur dus à la réaction qui a lieu dans la première enveloppe, on rajoute dans la troisième enveloppe de la glace qui permet d'éviter la fonte de la glace de la seconde enveloppe sous l'effet de la chaleur extérieure. On pèse ensuite la masse de glace fondante qui s'écoule sous l'appareil, cette masse représentant alors un équivalent de la quantité de calorique dégagé. L'appareil, finalement, sert à faire des mesures relatives de chaleurs massiques. Le calorique se retrouve être, tout comme le phlogistique, une substance insaisissable. Cette constatation permettra d'alimenter la controverse et de critiquer

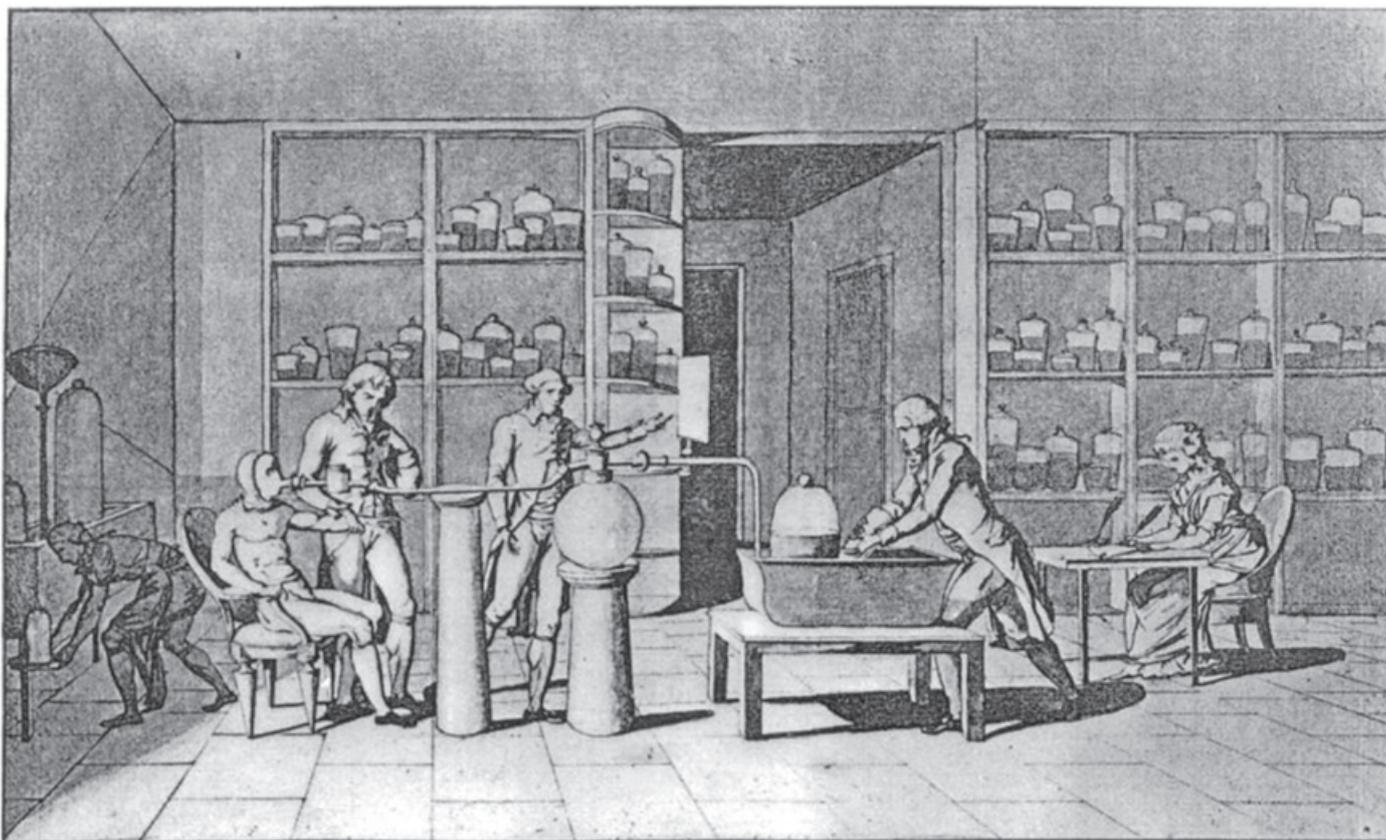


Figure 2 - Les expériences sur la respiration animale. À gauche, avec son masque, Seguin. Tout à droite, en tant que secrétaire, Madame Lavoisier note autant le protocole que les résultats de l'expérience. Au centre, main tendue, vraisemblablement Lavoisier dirigeant la séance dans une des salles du laboratoire du Petit Arsenal. © Wikicommons.

l'approche de Lavoisier : pour ses détracteurs, le calorique n'est-il pas juste une invention secondaire dans le système chimique développé par Lavoisier dont le but n'est autre que de le substituer au phlogistique pour réussir sa « révolution » ? En fait, il semble bien que la relation de Lavoisier au calorique soit plus profonde que cela [6]. En effet, fin 1792, alors qu'il entame un travail de révision de ses travaux, Lavoisier prépare à la fois une nouvelle organisation du *Traité élémentaire* et la réorganisation de ses mémoires de chimie. C'est d'ailleurs entre 1789 et 1793 qu'il collabore avec Armand Seguin (1767-1835) pour étudier de nouveau la chaleur au travers des fameuses expériences illustrées par Madame Lavoisier sur la respiration (figure 2). Lavoisier consacre au calorique les deux mémoires sur la respiration et la transpiration animale (écrits avec Seguin [7]), le mémoire sur la chaleur, supplément au mémoire de 1783 des travaux faits avec Laplace durant l'hiver 1783 à 1784, et trois mémoires sur les changements d'état et la dilatation des corps [8]. Mais ce travail dans son ensemble est interrompu par son incarcération le 28 novembre 1793 et son exécution le 8 mai 1794. C'est alors à Madame Lavoisier de poursuivre l'œuvre de son mari. Jouant le rôle d'exécutrice testamentaire, elle rassemble les mémoires de Lavoisier et de ses collaborateurs pour une nouvelle publication. En 1805, uniquement deux des huit ouvrages prévus initialement sont imprimés sous sa direction. Le premier livre est composé de quinze mémoires rassemblés sous le titre de *Vues générales sur le calorique* [9] (figure 3). Il montre à quel point le calorique était devenu central dans l'œuvre et les idées de Lavoisier. Le système de Lavoisier pose problème dans son ensemble. Il est de plus largement critiqué par les chimistes adeptes de Stahl qui ne peuvent que remarquer les similitudes entre le phlogistique et le calorique. Parmi les collaborateurs de Lavoisier, les convaincre prendra du temps. Guyton de

Morveau, par exemple, suit les idées de Lavoisier dès les années 1770 et opère lentement un glissement de l'ancien système (celui du phlogistique) au nouveau en transférant par exemple la propriété dissolvante du phlogistique au calorique [10]. D'autres sont plus déterminés à rester des opposants farouches au nouveau système. Joseph Priestley (1733-1804) oppose à la chimie de Lavoisier le double argument qu'elle est invérifiable et incontestable. Invérifiable car ses expériences sont trop compliquées, nécessitent un matériel de haute technicité et des sommes considérables pour pouvoir être reproduites. Incontestable ensuite, car comme plusieurs de ses collègues scientifiques, il soupçonne Lavoisier (et ses collègues influents et convertis à sa doctrine chimique) de jouer de son aura pour imposer ses vues, que ce soit à l'aide d'une propagande scientifique [11] élaborée autour de ses démonstrations scientifiques orientées pour justifier la validité de son système chimique [12], ou de par son influence scientifique, voire politique en France. Ainsi dans *Considérations sur la doctrine du phlogistique*, Priestley écrit dès la première page à tous les anciens collaborateurs de Lavoisier : « Vous serez d'accord avec moi, qu'aucun homme ne doit modifier son propre jugement sous le joug d'aucune autorité aussi respectable soit-elle. Si vous ne l'étiez pas [...], votre règne ressemblerait à celui de Robespierre [...], nous avons l'espoir que vous nous gagnerez par la persuasion et non par le silence et la force » [13].

Une présence manifeste dans l'enseignement scientifique français

Lavoisier est-il si influent que l'on puisse concevoir que ses travaux scientifiques ont bénéficié en France et en Europe de son aura pour s'imposer et lui créer des disciples appelés à faire carrière ? Si cela avait été le cas (comme le pensèrent

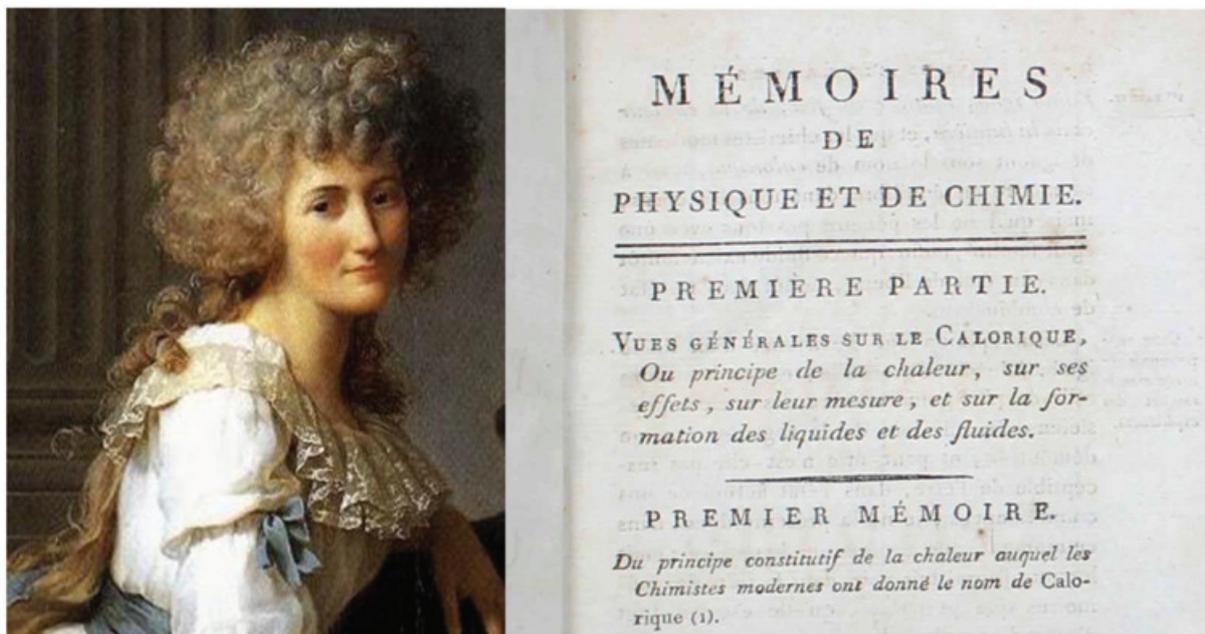


Figure 3 - La première page des *Mémoires de physique et de chimie* de Lavoisier, tome I, entièrement consacré au calorique, mis en forme, relu, organisé et édité par Madame Lavoisier, actrice scientifique incontournable dans la diffusion du travail du groupe Lavoisier (portrait extrait du tableau de David).

ses détracteurs), on aurait pu s'attendre après la disparition de Lavoisier à voir effectivement cette théorie disparaître avec lui, surtout si comme on le croyait, elle n'existait que par l'influence de ce « grand commis de l'État ». Or après la mort de Lavoisier, la théorie du calorique devient quasi omniprésente dans l'enseignement scientifique : elle est tout d'abord enseignée à l'École Normale de l'An III, pour la formation des professeurs qui officieront dans les Écoles Centrales (les écoles de l'enseignement secondaire de 1794 à 1803). Durant ces cours donnés à Paris entre janvier et avril 1795 dans l'amphithéâtre du Muséum, le calorique est au programme des leçons de physique faites par René-Just Haüy (1743-1822), de chimie de Claude-Louis Berthollet (1748-1822) et il se trouve aussi utilisé par Louis Daubenton (1716-1799) dans l'une de ses leçons d'histoire naturelle. Huit des quinze leçons de physique traitent ou utilisent la théorie du calorique et onze des treize leçons de chimie sont en rapport avec le calorique.

Le calorique se retrouve ensuite au programme des cours de physique et de chimie des lycées, de 1804 à 1815. On le retrouve dans les livres de physique et de chimie, écrits par des auteurs choisis afin de créer des ouvrages utiles à l'enseignement. C'est Haüy qui écrit le livre de physique, s'appuyant sur ses cours à l'École Normale et Pierre Auguste Adet (1763-1834), l'ancien rédacteur en chef des *Annales de Chimie*, qui se charge de la chimie. Dans son livre, il écrit dès le début : « *Le calorique [...] doit être regardé comme l'un des instruments les plus puissants de la chimie* » [14].

C'est vraisemblablement une idée qui reste portée par les physiciens et les chimistes liés à l'Académie des sciences et au travail de Lavoisier et Laplace. Dès 1795, avec le développement de l'École Polytechnique et son enseignement de physique et de chimie, le calorique y est enseigné.

Durant le Directoire, le Consulat et l'Empire, le calorique figure aux programmes de l'enseignement supérieur. En 1809, il est enseigné dans le cours de physique et le cours de chimie de la Faculté des sciences de Paris, faculté nouvellement créée à la suite de la réforme de l'Université. Présent à l'École

Polytechnique, il est utilisé à l'École des Mines. Il se trouve aussi dans le programme de l'École militaire spéciale de Saint-Cyr, et c'est également un sujet de dissertation au concours général des lycées en 1813, un sujet de thèse pour le grade de docteur en médecine en 1818 (F.-V. Perin, *Dissertation sur le calorique*) et pour le concours de l'agrégation en 1836 (P. Bories, *Des effets du calorique et de la lumière sur les corps vivants*). Une littérature scientifique du calorique fait d'ailleurs son apparition. Le calorique devient « latent », « spécifique », « rayonnant » [15].

Dans les journaux scientifiques spécialisés, le calorique devient plus qu'un sujet d'étude ; il devient une théorie utilisée et admise. Une étude des utilisations des mots/théorie du calorique, de la chaleur et du phlogistique entre 1789 et 1843 dans les *Annales de Chimie* montre l'intérêt grandissant (puis déclinant) pour l'usage du principe calorique (figure 4). Forcément en forte expansion du temps de Lavoisier, entre 1789 et 1794 (temps durant lequel s'établit et se développe la théorie), il est encore régulièrement présent et utilisé jusque dans les années 1840. On voit ainsi dans les *Annales de Chimie*, le calorique supplanter le phlogistique, même si celui-ci continue à être utilisé jusqu'en 1815 (dans cette revue). Aussi, il devient clair qu'en France, la théorie du calorique est plus qu'admise ; elle devient même l'incarnation scientifique de la chaleur. Il ne sera pas étonnant alors de voir dans des traductions françaises de Davy, de Joule ou de Mayer, le mot calorique remplacer les mots « heat » ou « wärme » : citons l'exemple des *Cours pour le bureau d'Agriculture* de Humphry Davy (1778-1829) en 1812 où la traduction de « ainsi la glace est convertie en eau par l'intermédiaire de la chaleur » est devenue : « une certaine dose de calorique liquéfie la glace ». La traduction est ici à la fois révélatrice du danger de son utilisation, mais elle montre aussi l'impact culturel et scientifique que possédait alors le calorique en France. Pour les auteurs, il ne s'agissait pas tant d'imposer le calorique que de suivre les idées alors utilisées en France où les mots chaleur et calorique n'étaient plus totalement synonymes. Ainsi le

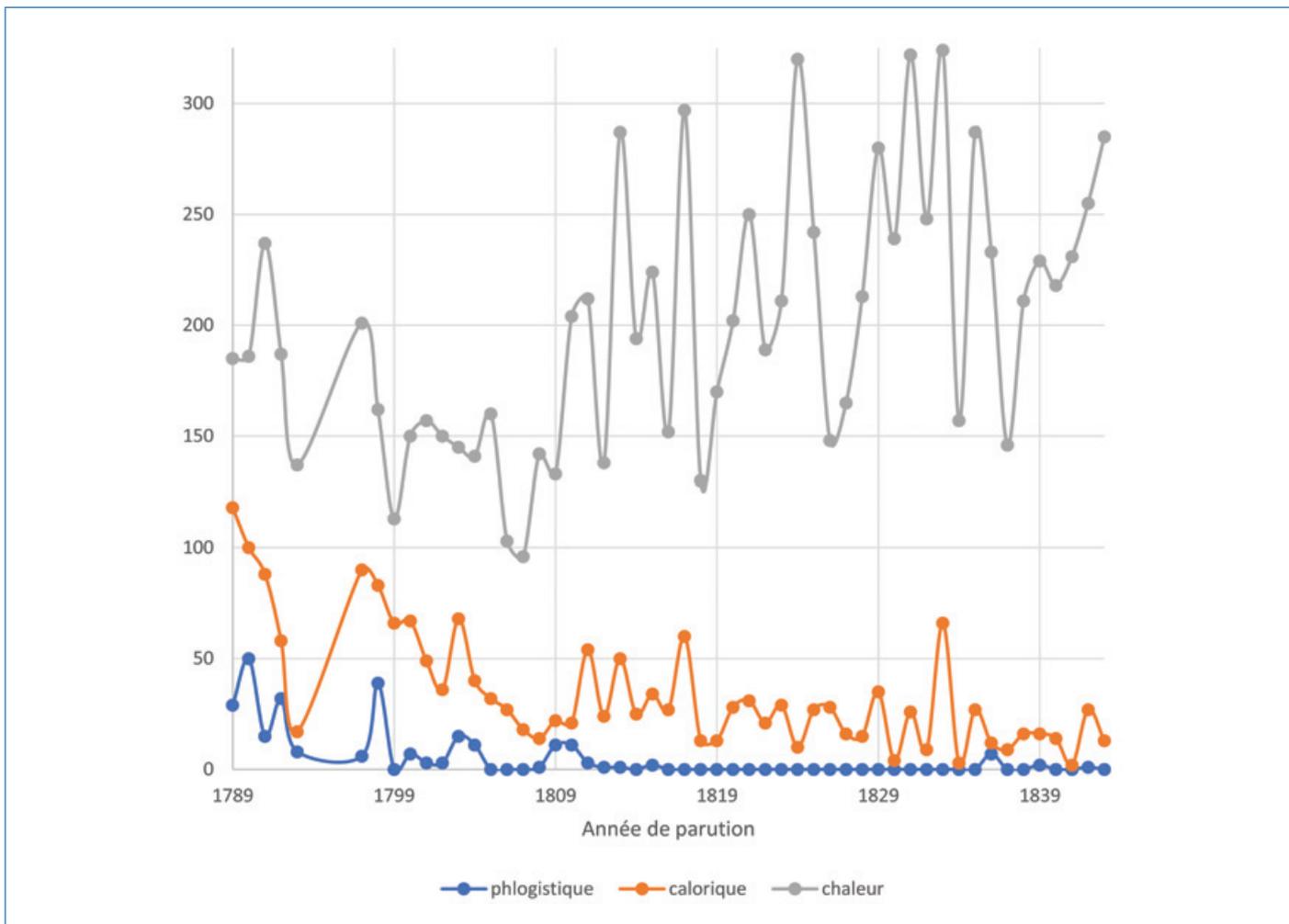


Figure 4 - Occurrences aux mots phlogistique, calorique et chaleur dans les publications des *Annales de chimie, Annales de chimie et de physique*, troisième série, entre 1789 et 1843. © Éric Jacques.

traducteur scientifique, lorsqu'il estime que le mot chaleur désigne l'entité physique et non l'effet sensitif, utilise le terme calorique.

Faut-il alors penser que le calorique ne fut qu'une théorie franco-française ? Il s'avère que non.

Une reconnaissance internationale... et après ?

« Pendant plus de quarante ans, la plupart des auteurs de traités de chimie [...], continueront de placer, au début de leurs ouvrages, un long chapitre traitant du calorique [...] » [16]. Il s'avère que cette théorie va effectivement rapidement déborder les contours de l'hexagone et s'exporter, être utilisée et enseignée par les grands noms de la chimie. On trouve ainsi le calorique utilisé par Klaproth, Berzelius, Mitscherlich, Liebig et Wöhler (et donc jusque dans les années 1860, voire encore au-delà), mais pas seulement. Le calorique est utilisé par Dalton pour décrire les atomes à l'état gazeux. On le retrouve chez Avogadro, Fresnel, Oersted [17]. Le calorique est aussi présent chez les précurseurs, voire ceux que l'on considère comme des fondateurs de la thermodynamique comme Carnot et Clapeyron. Ainsi dans ses *Réflexions sur la puissance motrice du feu*, Sadi Carnot (1796-1832) utilise le fluide calorique. Dans toute l'Europe, chez les plus grands noms de la science de cette époque, au moins jusqu'en 1850, la théorie du calorique possède donc une ampleur internationale.

Faut-il en déduire après cette date que le calorique est alors sur le déclin ? Et devait-on d'ailleurs accorder de l'importance à une théorie aussi déroutante ? Imaginer la chaleur comme étant duale, à la fois fluide et particule, peut surprendre, voire être considéré comme totalement erroné, mais seulement si l'on regarde ces principes avec la culture du XXI^e siècle. Rappelons tout d'abord que du temps de Lavoisier (et après), les physiciens de l'Académie des sciences restent très influencés par Newton et l'idée d'une matière particulaire. Imaginer alors que le calorique soit constitué de particules (tout comme la lumière) n'est pas inconcevable en son temps. De la même manière, considérer la chaleur comme un fluide (avec toute la difficulté à garder la signification de ce terme selon les acceptions du XVIII^e siècle) est tout aussi cohérent, d'une part parce qu'il existe déjà des espèces matérielles que l'on a du mal à appréhender mais dont on peut observer, voire mesurer les effets (les fluides aériformes encore appelés gaz), et d'autre part parce qu'il existe déjà une théorie du fluide électrique et une théorie du fluide magnétique. Y ajouter une théorie du fluide calorique semble alors dégager en l'état de la science de la fin du XVIII^e siècle une certaine cohérence. Ainsi, « l'hypothèse du calorique comme substance chimique impondérable s'inscrit dans le cadre de ce que l'historien John Heilbron appelle le modèle standard de la physique et de la chimie vers 1800 » [18]. Modèle standard, c'est reconnaître au calorique d'être en accord avec les concepts de la physique classique du début du XIX^e siècle. La reconnaissance internationale

du calorique vient de son utilité et de la validation de son usage tant que la majorité des résultats expérimentaux s'accorde avec la théorie et ses évolutions. Mais après 1850, progressivement, la situation commence à s'inverser. Parallèlement à cela, les développements de la thermochimie, qui s'intéresse aux mesures des chaleurs de réaction et des transformations, apportent de nouveaux résultats, de nouvelles questions. De plus, le mélange de chimie et de « mécanique » apporté par Joule, développé par Robert von Mayer (1814-1878), propose des liens nouveaux entre les concepts de travail et de chaleur qui interrogent [19].

C'est à cette époque que commence la période de gestation qui va transformer la perception que l'on a des phénomènes concernant la chaleur. À ce stade, le calorique a fait montre de son importance et de son utilité ; une théorie importante dans l'œuvre de Lavoisier et une théorie importante de l'histoire des sciences. Et à son tour, les questions que soulèvent la théorie du calorique face aux résultats expérimentaux, ses imperfections (comme avec le phlogistique), vont amener à changer de paradigme et à considérer la chaleur autrement. Il reste donc un rôle à jouer pour le calorique d'ici la fin du XIX^e siècle : aider à la construction d'une nouvelle théorie de la chaleur, quitte à disparaître lui-même.

La perception a posteriori de la théorie du calorique

Le calorique a montré son utilité : il a aidé à la conception et au développement de la thermodynamique et d'une théorie valable de la chaleur, ce qui en fait pour les historiens des sciences et les philosophes un sujet intéressant. Qu'en est-il des enseignants ? Comparativement au phlogistique et à la théorie thermodynamique de la chaleur, s'il fallait choisir dans le cadre d'un enseignement scientifique un concept à étudier par l'histoire des sciences, le choix se porterait-il sur le calorique ? Pour certains, le calorique est une théorie obsolète, inutile, à supprimer, voire à considérer comme un frein à l'évolution de la « vraie » théorie de la chaleur qu'il peut empêcher d'apprendre [20]. Comment expliquer que les avis soient aussi partagés ?

À l'aube du XX^e siècle, il n'est pas invraisemblable de dire que certains scientifiques et historiens des sciences ont voulu substituer la théorie du calorique au profit d'une théorie mécanique de la chaleur dont deux fervents partisans en France se sont révélés être Pierre Duhem et Henri Poincaré. Pour Duhem, la théorie du calorique s'inscrit dans une construction progressive de la thermodynamique [21]. Elle est donc naturellement intégrée à la progression des idées en science. Pour Poincaré, c'est Carnot le véritable génie qui, usant d'une théorie fautive, le calorique, aboutit à un résultat juste de la thermodynamique : « *L'introduction du premier principe [la conservation du calorique] devait nécessairement conduire Carnot à des résultats inexacts. Néanmoins leur importance historique est trop grande pour qu'il soit permis de les passer sous silence. D'ailleurs l'étude des premiers travaux de Carnot s'impose à un autre point de vue. C'est sur les débris d'une théorie inexacte, qui leur servait de base, qu'on a construit le second principe de la Thermodynamique : le principe de Carnot* ». Dans ce cours de thermodynamique, Poincaré fustige non seulement la conservation du calorique, source des erreurs de Carnot, mais aussi plus globalement la théorie en général comme frein au développement de la thermodynamique. De plus, Poincaré confirme : « *Quelques temps avant sa mort prématurée, Carnot possédait sur la chaleur des idées tout à fait*

conformes à nos idées actuelles. Il les consigna dans des notes manuscrites qui restèrent ignorées jusqu'en 1871 » [22]. Cette révélation est historiquement intéressante car elle empêche de détacher la science, ses découvertes, ses acceptations de l'influence de ses protagonistes. Elle peut expliquer en partie l'aura que possède aujourd'hui Carnot et l'image amoindrie que l'on peut avoir de la théorie du calorique. Elle va aussi montrer qu'une réécriture a posteriori d'une chronologie de la science est également inutile.

Tout d'abord, rappelons que tous les acteurs qui ont tenté de s'opposer à la théorie du calorique avant 1850 se sont retrouvés dans une situation bien inconfortable car il leur était impossible de valider leurs intuitions à l'aide d'une série d'expériences valides. Ils ont de plus généralement trouvé dans les membres les plus éminents de l'Académie des sciences de Paris des opposants très protecteurs envers les idées de Newton et les théories de l'électricité, du magnétisme, de la lumière et de la chaleur qu'ils avaient établies en adéquation avec ses idées. Ainsi Rumford signale ses doutes dès 1797. Mais Laplace et Berthollet s'opposent à ses propositions. Plus tard, c'est Fourier qui dès 1812 propose une version nouvelle d'une théorie phénoménologique de la chaleur en opposition avec le calorique. Il devra composer avec les oppositions de Laplace et de Poisson avant de publier sa *Théorie analytique de la chaleur* en 1822. En 1812, c'est aussi Davy qui reconnaît l'échec de ses tentatives pour s'opposer au calorique : le fluide élastique qu'on appelle calorique est probablement une idée erronée, mais l'imperfection des instruments de son temps empêche de valider cette hypothèse. Le calorique s'est donc maintenu, tout comme le phlogistique avant lui, à la fois par un manque de preuves acceptables sur le plan expérimental, mais aussi par une certaine volonté conservatrice des idées scientifiques philosophiquement et idéologiquement admises.

Au début du XX^e siècle, le calorique est en voie de disparition et son importance dans le développement de la théorie de la chaleur est minimisée. La contribution de Poincaré à une perception d'un calorique encombrant dans l'histoire des sciences peut être non négligeable quand on connaît l'aura de ce savant. Son intervention en faveur d'une réhabilitation de Carnot peut être une autre hypothèse. Il se peut d'ailleurs que cette réhabilitation se soit faite sous influence : c'est Hippolyte Carnot qui communique en 1878 à l'Académie des sciences des papiers de son frère en relevant lui-même dans ceux-ci qu'il est important de montrer que Carnot avait des doutes (jamais publiés cependant) sur la théorie du calorique [23]. L'influence ensuite de Gaston Bachelard qui, au début du XX^e siècle, indique que le calorique n'est même pas une hypothèse au sens scientifique du terme mais un terme aussi général que celui de la chaleur [24] ne pouvait que confirmer l'idée que le calorique devait être appelé à disparaître au profit d'une réécriture chronologique de la théorie de la thermodynamique dans laquelle le phlogistique et le calorique en viennent à jouer le rôle de précurseurs mal formulés d'une théorie de la chaleur. Le débat s'ouvre alors pour savoir à qui attribuer la priorité de la construction des principes de la thermodynamique : Carnot ? Clausius ? Mayer ? Joule ? Selon Truesdell, une interprétation a posteriori des croyances mène à faire de Mayer l'auteur de quelque chose appelée premier principe de la thermodynamique, alors que Mayer par ses travaux scientifiques ne semble pouvoir ni affirmer qu'il fut l'auteur du premier principe, ni qu'il excluait explicitement la théorie du calorique [25].

Une contribution majeure à la théorie moderne de la chaleur

Finalement, le calorique a bien joué un rôle déterminant durant la fin du XVIII^e siècle et une bonne partie du XIX^e siècle, comme théorie doublement utile : utile sur le plan scientifique, puisqu'il fut d'usage chez les physiiciens, les chimistes, les physiologistes ; utile sur le plan philosophique aussi, puisqu'il participe par ses imperfections à alimenter discussions, débat et constructions de nouvelle(s) théorie(s) de la chaleur. Ce débat s'est ouvert dès sa création, interrogeant la théorie du phlogistique et contribuant à en éprouver la validité. Il s'est ensuite prolongé avec les premières expériences qui décelèrent à leur tour les manques et les failles de la théorie du calorique. Il contribua à formuler et à décrire rigoureusement la théorie thermodynamique de la chaleur. Par la suite, les philosophes et les historiens se sont interrogés sur la place de cette théorie en son temps et a posteriori. Là encore, la perception et la place du calorique, dans les sciences au plan national ou international, avec la figure de Lavoisier, ont nourri de nouvelles discussions et controverses. Durant le XX^e siècle, elle participa encore à des discussions entre philosophes et historiens des sciences. L'étude historique de la théorie du calorique est toutefois des plus enrichissantes. Elle montre que sa conception, son développement et sa disparition s'articulent autour d'axes scientifiques mais aussi philosophiques et idéologiques. Elle montre ainsi qu'elle est un exemple d'étude autant pour les historiens, les philosophes que les scientifiques. Plus encore, d'une importance non négligeable, elle peut donc se ranger parmi les modèles historiques remarquables et dignes de l'intérêt des enseignants (aux côtés d'autres modèles imparfaits comme ceux de l'atome, de la classification des éléments, de la lumière, ou encore des lois des gaz parfaits). Car il s'avère que cette théorie peut être un formidable exemple d'usage de l'histoire des sciences au service de l'enseignement scientifique, puisqu'elle fut d'emblée ce que l'on pourrait considérer aujourd'hui comme parfaitement imparfaite.

[1] A. Fourcroy, *Système des connaissances chimiques, t. I*, Baudoin, Paris, **1800-1801**, p. 23 (Gallica).

[2] A.-L. Lavoisier, *Considérations générales sur la dissolution des métaux dans les acides, Histoire de l'Académie royale des sciences avec les mémoires, 1782*, Impr. roy., Paris, **1785**, mém. p. 493 (Gallica).

[3] A.-L. Lavoisier, P.-S. Laplace, *Mémoire sur la chaleur, Histoire de l'Académie royale des sciences avec les mémoires, 1780*, Impr. roy., Paris, **1784**, mém. p. 355-409 (Gallica).

[4] L.-B. Guyton de Morveau, A.-L. Lavoisier, C.-L. Berthollet, A. Fourcroy, *Méthode de nomenclature chimique*, Cuchet, Paris, **1787**, p. 31 (Gallica).

[5] A.-L. Lavoisier, *Traité élémentaire de chimie*, Cuchet, Paris, **1789**, p. 17-18 (Gallica).

[6] B. Bensaude-Vincent, *Lavoisier : mémoires d'une révolution*, Flammarion, **1998**, p. 217-219.

[7] A.-L. Lavoisier, *Œuvres de Lavoisier, t. II*, Impr. imp., Paris, **1862**, p. 688 et 704 (Gallica).

[8] A.-L. Lavoisier, *Œuvres de Lavoisier, t. II*, Impr. imp., Paris, **1862**, p. 724-783 (Gallica).

[9] A.-L. Lavoisier, *Mémoires de Chimie, t. I*, Marie-Anne Lavoisier (éd.), **1805**, (Gallica).

[10] R.C. Mocolin, *Louis-Bernard Guyton de Morveau (1737-1816) : chimiste et professeur au siècle des lumières*, Thèse de doctorat, Université Paris Ouest, **2009**, p. 271-281.

[11] T. Sukopp, *Discoveries of oxygen and the « Chemical revolution »*, in *Knowledge, Communities in Europe: Exchange, Integration and its Limits*, B. Schweitzer, T. Sukopp (eds), Springer, **2018**, p. 15-48.

[12] J. Golinski, *The coming of the chemical revolution, in Science as public culture, chemistry and enlightenment in Britain, 1760-1820*, Cambridge University Press, **1992**, p. 129-152.

[13] J. Priestley, *Considerations on the doctrine of phlogiston and the decomposition of water*, Londres, **1796**, p. i (trad. personnelle).

[14] P.A. Adet, *Leçons élémentaires de chimie, à l'usage des lycées*, Dentu, Paris, **1804**, p. 15 (Google).

[15] J.-M. Soquet, *Essai sur le calorique*, **1801** ; P. Prevost, *Du calorique rayonnant*, **1809** ; C.-E. Julien, *Traité élémentaire du calorique latent*, **1853**. Pour de plus amples références bibliographiques, voir E. Jacques, *La théorie du calorique dans l'œuvre de Lavoisier (1743-1794) : un modèle historique utile pour l'enseignement des sciences*, Mémoire de recherche, Nancy, Université de Lorraine, **2021**.

[16] L. Medard, H. Tachoire, *Histoire de la thermochimie*, Presses universitaires de Provence, **1994**, p. 33.

[17] A. Avogadro, *Essai d'une manière de déterminer les masses relatives des molécules élémentaires des corps, et les proportions selon lesquelles elles entrent dans ces combinaisons*, *Journal de physique, de chimie et d'histoire naturelle et des arts*, t. LXXXIII, Courcier, Paris, **1811**, p. 58-76 ; A. Fresnel, *Premier mémoire sur la diffraction de la lumière, Œuvres complètes d'Augustin Fresnel : théorie de la lumière, tome premier*, Imp. imp., Paris, **1866**, p. 9-33 (Google Books) ; H.-C. Oersted, *Expériences sur l'effet du conflit électrique sur l'aiguille aimantée, Annales de chimie et de physique, tome 14^e*, Crochard, Paris, **1820**, p. 417-425 (Gallica).

[18] B. Bensaude-Vincent, *Le calorique*, in *L'École Normale de l'An III. Leçons de physique, de chimie, d'histoire naturelle*, E. Guyon (dir.), ENS Ulm, Paris, **2006**, p. 586-592.

[19] A. Dumon, *La prévision de l'acte chimique*, *L'Act. Chim.*, **2020**, 452, p. 35-37.

[20] M. Bruneaux, *La thermodynamique, une science à reformuler, Langue française*, **1984**, 64, p. 81-82.

[21] P. Duhem, *Introduction à la mécanique chimique*, Librairie Générale de A.D. Hoste, Gand, **1893**, p. 14 et 175.

[22] H. Poincaré, *Cours de physique mathématique, thermodynamique*, Gauthier-Villars, Paris, **1908**, p. 54.

[23] Lettre de M. Hippolyte Carnot, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, t 87, Gauthier-Villars, Paris, **1878**, p. 967-969 (Gallica).

[24] G. Bachelard, *Étude sur l'évolution d'un problème de physique. La propagation thermique dans les solides*, Vrin, Paris, **1973**, p. 40.

[25] C. Truesdell, *The Tragicomical History of Thermodynamics: 1822-1854*, Springer-Verlag, New York, **1980**.

Éric JACQUES,

Vice-président du groupe SCF Histoire de la chimie, professeur de chimie en BTS, Lycée Louis-Vincent, Metz, doctorant en histoire des sciences, Archives Henri Poincaré, Université de Lorraine, Nancy, Études sur les sciences et les techniques, Université Paris-Saclay, Orsay.

* Eric.Jacques@ac-nancy-metz.fr



Toute l'actualité de la
Société Chimique de France

et bien plus...

societechimiquedefrance.fr

Prix et distinctions

Prix Solvay pour la science du futur 2022



Créé en 2013 et décerné tous les deux ans, le prix Solvay récompense un(e) scientifique engagé(e) dans des recherches révolutionnaires pour la science de demain et la résolution des défis les plus urgents du monde. Il perpétue l'héritage d'Ernest Solvay et marque en 2022 le centenaire du premier Congrès de chimie Solvay, qui a réuni les esprits scientifiques les plus brillants pendant plus d'un siècle.

Le prix 2022 (300 000 €) est décerné à **Katalin Karikó**, professeure adjointe à l'Université de Pennsylvanie (États-Unis) et professeure à l'Université de Szeged (Hongrie), pour ses travaux sur la modification biochimique de l'ARN messager (ARNm) synthétique, qui ont permis le développement rapide de vaccins*. Ses recherches ont notamment été utilisées par Pfizer/BioNTech et Moderna pour développer les vaccins à ARNm contre la Covid-19. À l'avenir, cette technique pourrait également contribuer à la lutte contre d'autres maladies telles que le cancer, la grippe, le paludisme ou le VIH.

Katalin Karikó a consacré ses quarante ans de carrière à l'utilisation de l'ARN à des fins thérapeutiques, en utilisant la chimie pour modifier l'ARNm afin d'éviter tout risque de rejet par le système immunitaire. L'ARNm est le script génétique qui transmet les instructions de l'ADN aux cellules fabriquant les protéines et qui leur ordonne de fabriquer leur propre remède. En 2005, elle a co-découvert qu'incorporer une uridine modifiée telle que la pseudo-uridine présente dans l'ARNt (ARN de transfert) dans l'ARNm synthétisé *in vitro* le rendait non immunogène. Les études consécutives ont permis la génération de l'ARNm à des fins thérapeutiques, avec un potentiel de développement pour de nombreuses applications futures dans le domaine de la médecine.

Katalin Karikó est la deuxième femme à remporter ce prix (il fut attribué en 2020 à Carolyn Bertozzi, professeure de chimie à l'Université de Stanford (E.-U.) pour ses travaux en chimie bioorthogonale).

• Source : Solvay, 18/01/2022.

*Ses travaux ont été également récompensés par l'Académie des sciences qui lui a décerné sa Grande Médaille 2021.

Jeunes Talents France L'Oréal-UNESCO Pour les Femmes et la Science 2022



Appel à candidatures

Créé en 2007, ce programme de la Fondation L'Oréal, en partenariat avec la Commission nationale française pour l'UNESCO et l'Académie des sciences, a pour objet de révéler et récompenser de jeunes chercheuses talentueuses. Au total, 335 jeunes femmes ont déjà bénéficié d'une dotation L'Oréal-UNESCO *Pour les Femmes et la Science*.

En 2022, la Fondation remettra trente-cinq dotations en France (15 000 € chacune à des doctorantes, 20 000 € chacune à des postdoctorantes). Au minimum, cinq de ces dotations seront dédiées à des chercheuses effectuant leurs travaux de recherche dans les Outre-mer.

Date limite de dépôt des dossiers : 11 mars 2022.

• www.forwomeninscience.com

Prix franco-polonais « Marie Skłodowska-Curie et Pierre Curie » 2022

Appel à candidatures

Attribué par la Fondation pour la science polonaise (FNP) et l'Académie des sciences, ce prix met en avant l'excellence de la coopération scientifique franco-polonaise. Il récompensera de 30 000 euros un binôme de chercheurs – l'un conduisant sa recherche en Pologne et l'autre en France, indépendamment de leur nationalité – pour leurs contributions scientifiques remarquables ainsi que leurs projets futurs.

Les résultats seront annoncés à l'automne 2022 lors de la séance solennelle de remise des prix de l'Académie des sciences.

Date limite de dépôt des dossiers : 28 février 2022.

• <https://www.academie-sciences.fr/fr/Appel-a-candidature/prix-franco-polonais-marie-sklodowska-pierre-curie.html>

Subventions scientifiques 2022 de la Fondation Simone et Cino Del Duca

Appel à candidatures

La Fondation Simone et Cino Del Duca de l'Institut de France décerne chaque année, alternativement au titre des disciplines relevant des deux divisions de l'Académie des sciences sur proposition d'un jury constitué de membres de l'Académie des sciences, trois subventions distinctes destinées à de jeunes équipes françaises conduisant des projets de recherche, le chef d'équipe devant être âgé de moins de 45 ans dans l'année d'attribution du prix (cette limite pouvant être repoussée d'un an par enfant). Pour l'année 2022, les disciplines concernées sont les suivantes : Chimie ; Biologie moléculaire et

cellulaire, génomique ; Biologie intégrative ; Biologie humaine et sciences médicales.

Date limite de dépôt des dossiers : 15 février 2022.

• www.academie-sciences.fr/fr/Appel-a-candidature/subventions-scientifiques-del-duca.html

Arkema et l'Académie des sciences lancent un nouveau prix

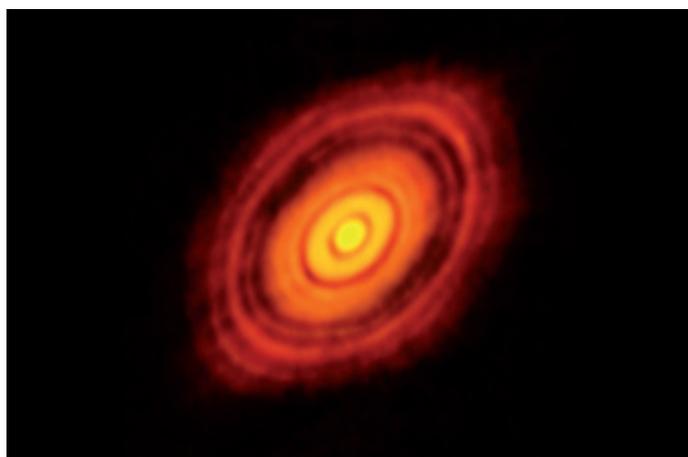
D'un montant de 25 000 €, ce prix est destiné à distinguer un(e) scientifique de niveau international dans le domaine des matériaux. Il récompensera chaque année des avancées scientifiques déterminantes dans l'élaboration, la compréhension ou la mise en œuvre de matériaux durables, c'est-à-dire des matériaux dont le cycle de vie et l'utilisation conduisent à un bénéfice environnemental majeur (matériaux biosourcés, recyclables, performants et légers dans le domaine des énergies renouvelables, de la construction durable ou de la mobilité).

L'Académie des sciences lancera en tout début d'année un appel à propositions en précisant les modalités de soumission et de présentation des candidatures. Le **prix « Arkema-Académie des sciences de l'innovation en chimie pour des matériaux durables »** sera remis chaque année à l'automne à l'occasion d'une cérémonie dans les locaux prestigieux de l'Académie à Paris.

• Source : Arkema, 18/01/2022.

Recherche et développement

Un regard nouveau sur la chimie des planètes



Disque protoplanétaire autour de HL Tauri. © ALMA (ESO/NAOJ/NRAO).

Il est généralement admis que les planètes se sont formées à partir de la même matière que leur étoile centrale, produite à l'origine par la nucléosynthèse qui s'achève au sein des événements cosmiques que sont les supernovae. Cette matière gazeuse constituant le nuage protoplanétaire est supposée subir des phases de condensation et photo-évaporation dépendant de la distance à la protoétoile et du temps. Ces processus détermineraient la composition chimique globale de la matière dans les régions où se forment les planètes. Cependant, ce modèle ne permet pas de clarifier toutes les différences géochimiques entre les planètes. Une équipe de recherche impliquant le Laboratoire de réactivité de surface (Sorbonne Université/CNRS) a examiné la composition chimique de la croûte terrestre externe pour la comparer à celle du Soleil et également à des mesures sur les échantillons lunaires et les météorites, à des analyses *in situ* pour Mars

et Vénus, et à des données spectrales pour Mercure. Dans un article paru le 14 janvier dans *The Astrophysical Journal*, ils révèlent l'existence de corrélations entre le potentiel d'ionisation d'un élément donné et son abondance relative à la surface d'un corps planétaire donné.

De plus, les corrélations sont dépendantes de la distance au Soleil. Pour interpréter les corrélations ainsi observées, une série d'équations a été développée par Hervé Toulhoat, chercheur émérite au Laboratoire de réactivité de surface (Sorbonne Université/CNRS), à partir de principes de la physique statistique. Cette théorie fait l'hypothèse qu'à un stade précoce de l'évolution du disque protoplanétaire, la matière atomique gazeuse était ionisée par les rayons X émis par la protoétoile, un corps noir très chaud. Simultanément, sa chute dans le potentiel gravitationnel de cette étoile confinée au voisinage du plan galactique était influencée par le champ magnétique normal à ce plan. En conséquence, la prévalence des forces de Lorentz⁽¹⁾ causait la capture en orbites stables des atomes ionisés, sous forme d'un plasma. La probabilité d'ionisation d'un élément atomique dépendant à la fois de son potentiel d'ionisation et de la température ionique locale, il en résulte que le profil de température le long d'un rayon du disque protoplanétaire déterminait une différenciation chimique du protoplasma selon la position radiale, qui a précédé les étapes de condensation et s'imprime jusqu'au temps présent sous forme d'une différenciation chimique fossile des planètes. Cette théorie a été testée avec succès sur les données de composition chimique dans le système solaire évoquées ci-dessus. Elle est en principe généralisable à tout système planétaire présentant des exoplanètes.

Parmi d'autres conséquences et prédictions, ce modèle découvre que la Terre se situe à une distance très particulière du Soleil, à laquelle la température locale à l'époque d'ionisation primitive atteignait sa limite inférieure, la température du fond cosmique. La température électronique du plasma était simultanément minimale, et en conséquence la différenciation chimique par rapport à la matière primitive maximale à cette distance. Par contraste, la différenciation est négligeable aussi bien pour la couronne solaire que pour les planètes les plus éloignées.

Le modèle prédit aussi un contenu initial en hydrogène très élevé pour la Terre : 83 % poids. La plupart de cet hydrogène a pu s'échapper vers l'espace du fait de l'effet Jeans⁽²⁾, mais une certaine fraction est susceptible d'être restée stockée dans les profondeurs de la Terre, sous forme liée chimiquement dans des hydrures. Viatcheslav Zgonnik, deuxième auteur de l'article, explique que de nombreux travaux ont proposé que l'intérieur de la Terre renferme des quantités importantes d'hydrogène⁽³⁾. La conclusion que les profondeurs de la Terre sont riches en hydrogène est basée sur l'analyse des données géophysiques fournissant le profil de densité du noyau terrestre, ainsi que les expériences de laboratoire sur la stabilité des hydrures aux conditions du noyau. Toutefois, jusqu'au présent travail, il manquait un mécanisme plausible pour expliquer la présence de telles quantités à l'intérieur de la planète.

L'article discute également la différenciation chimique très marquée induite cette fois le long d'un rayon planétaire par le flux important d'hydrogène de l'intérieur vers la surface, révélée par une composition des surfaces planétaires différente de la composition globale : l'oxygène et les halogènes étant les plus fortement liés dans leurs hydrures sont dirigés vers la surface par le flux d'hydrogène, formant à la longue les vastes océans salés de notre planète. Tous les autres éléments se

positionnement d'autant plus près de la surface que leur affinité pour l'oxygène est plus élevée : par exemple les actinides et lanthanides principalement dans la croûte, et les métaux de transition les plus riches en électrons *d* principalement dans le noyau.

Le modèle proposé présente des éclairages nouveaux et alternatifs sur la différenciation chimique des planètes et montre qu'elles furent toutes formées à partir d'un mélange gazeux différent. Il ouvre une porte en vue d'une réévaluation de la composition globale de la Terre, de la reconsidération de paradoxes géochimiques, d'une explication alternative de l'origine des volatils (y compris l'eau), d'une réévaluation des ressources énergétiques et minérales de la planète, et plus encore. Il pourrait enfin aider à identifier les proches analogues de notre planète Terre parmi les exoplanètes distantes dont les découvertes s'accumulent.

• Source : Sorbonne Université, 17/01/2022.

Réf. : H. Toulhoat, V. Zgonnik, Chemical differentiation of planets: a core issue, *The Astrophysical Journal*, 2022, 924, 83, <https://doi.org/10.3847/1538-4357/ac300b>

(1) La force électromagnétique, également appelée « force de Lorentz » est la force subie par une particule chargée dans un champ électromagnétique. Il s'agit de la principale manifestation de l'interaction électromagnétique.

(2) Échappement thermique de Jeans : la vitesse des molécules gazeuses suit la loi de Boltzmann ; une fraction croissante avec la température et décroissante avec la masse dépasse la vitesse de libération du champ de gravité. Cette vitesse est 11 km/s sur la Terre, où l'effet Jeans n'est significatif que pour H et H₂. Les petites planètes perdent ainsi leur atmosphère, tandis que les planètes géantes comme Jupiter retiennent même H₂.

(3) Viacheslav Zgonnik a publié l'an dernier une revue exhaustive sur l'hydrogène naturel, qui a mis en évidence que l'hydrogène d'origine profonde est probablement la plus grande source d'hydrogène moléculaire dans la nature (voir *L'Act. Chim.*, 2021, 466, p.35).

centre. À eux seuls, le transfert, l'implantation et la croissance des activités de NovAliX engendrent la création de plus d'une trentaine de postes dans différents domaines scientifiques.

Le site sera baptisé « Campus de Recherche Guy Ourisson », en hommage au scientifique à l'origine de l'implantation du site à Strasbourg, et verra cohabiter plusieurs entités :

- NovAliX, avec son siège social et son centre scientifique principal pour les activités de recherche ;

- l'Institut de Biophysique pour la Recherche Biomédicale (IBRB), un centre co-fondé avec un groupe académique et consacré à l'innovation médicale issue des avancées de la cryomicroscopie électronique ;

- la Biotech Factory : des espaces de laboratoires dédiés à l'innovation thérapeutique accueillant des sociétés de biotechnologies.

La reprise du site est l'occasion pour NovAliX d'accélérer son développement, de déployer de nouvelles capacités, notamment en biologie et pharmacologie, et d'affirmer son rôle de partenaire indispensable concourant à la réussite des programmes de recherche thérapeutique.

Afin de transformer et d'aménager le site en campus pour accueillir toutes les activités, un programme de travaux débutera au cours de l'année 2022.

• Source : Andrew Lloyd & Associates, 06/01/2022.

*Voir *L'Act. Chim.*, 2021, 469, p. 51.

France Chimie publie son Livre Blanc pour contribuer à la France de demain

Premier secteur industriel exportateur, industrie d'innovation, la chimie est un atout décisif pour la réindustrialisation de la France et sa transition écologique et énergétique. À l'occasion du débat public qui s'ouvre avec les élections de 2022, France Chimie publie son Livre Blanc qui rassemble les propositions du secteur.

Située en amont de toutes les chaînes de valeur, la chimie irrigue 90 % de l'économie en fournissant les substances et matériaux innovants indispensables aux autres industries : pharmacie, automobile, aéronautique, bâtiment, électronique, agro-alimentaire, textile... Elle ressort ainsi comme un secteur clé des différentes analyses menées pour renforcer l'autonomie stratégique au niveau français comme européen.

Avec la chimie, la France dispose d'un atout décisif pour répondre aux grands défis d'avenir. Ce rôle est reconnu par la place qu'elle occupe dans les plans « France relance » et « France 2030 ». Plus de 2 milliards d'euros d'investissement ont été accélérés dans les domaines de la production de principes actifs pour la pharmacie, la décarbonation des procédés et le développement de nouvelles filières d'avenir (chimie biosourcée, recyclage chimique, matériaux pour les batteries, l'hydrogène, les semi-conducteurs...).

La chimie entre cependant dans une nouvelle phase de transformation. Elle doit poursuivre une triple transition énergétique, écologique et numérique et affronter la compétition mondiale. C'est pourquoi les entreprises de la chimie appellent une politique volontariste qui sécurise les bonnes conditions d'exécution de ces transitions, qui tienne compte du temps industriel nécessaire et qui leur permette de tirer leur épingle du jeu dans la compétition intra et extra-européenne.

France Chimie a ainsi identifié quatre priorités :

- **Soutenir la dynamique impulsée pour renforcer les chaînes de valeur** : le soutien apporté par le plan de

NovAliX acquiert le site Sanofi de Strasbourg et crée le Campus de Recherche Guy Ourisson



NovAliX, société spécialisée dans la recherche préclinique, entame une nouvelle phase de développement*. En faisant l'acquisition du site de Sanofi à Strasbourg, d'une surface de 1,5 hectare et comprenant un bâtiment de 8 000 m² aux meilleurs standards de la recherche pharmaceutique, NovAliX a fait le choix d'installer ses activités à proximité immédiate de prestigieux instituts de recherche, dont l'ISIS (Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires) créé par le prix Nobel de chimie Jean-Marie Lehn. Cette implantation représente pour NovAliX ainsi que pour le territoire des perspectives de développement économique et de création d'emplois, que ce soit au sein de NovAliX ou des entreprises qui s'y installeront. Courant 2022, près de 150 scientifiques travailleront dans ce

relance à la filière doit s'inscrire dans la durée, en privilégiant l'investissement dans les technologies de rupture et en créant les conditions d'une compétitivité durable (baisse des impôts de production, sécurisation du CIR, fret multimodal fiable et compétitif...).

- **Garantir un accès à une énergie bas carbone et compétitive** : le succès de la décarbonation de la chimie d'ici 2030 dépend de la capacité à déployer des technologies peu matures – hydrogène, CCUS (« carbon capture, utilization and storage »)... – et à répondre aux besoins induits en électricité bas carbone en forte augmentation (+ 50 % d'ici 2030). Cela nécessite de sécuriser un approvisionnement en électricité bas carbone à prix compétitif, de donner de la visibilité via de nouveaux contrats long-terme attractifs et de pérenniser les dispositifs de soutien à la décarbonation.

- **Promouvoir un cadre réglementaire européen favorable à la croissance durable** qui créerait les conditions économiques et réglementaires propices aux efforts de R&D et d'investissement des industriels de la chimie engagés dans la mise au point de solutions vertes et durables, tout en les protégeant du dumping industriel des pays qui n'ont pas la même ambition sociale et environnementale que la France et l'Union européenne.

- **Accompagner la filière pour répondre aux besoins de compétences** : le secteur anticipe 120 000 recrutements d'ici cinq ans, du fait de perspectives de marché favorables et du renouvellement et de l'adaptation des compétences à venir. Il convient d'actionner tous les leviers pour réduire les tensions sur certains métiers, et notamment l'apprentissage, et de redonner de l'autonomie aux partenaires sociaux dans la gestion des politiques de formation.

• Source : France Chimie, 14/12/2022.

Carbios : 30 millions d'euros pour développer sa technologie de recyclage enzymatique

La BEI (Banque européenne d'investissement) vient d'accorder un prêt de 30 millions d'euros à Carbios, société de chimie verte fondée en 2011, pionnière dans le développement de solutions dédiées à la fin de vie des polymères plastiques et textiles. Cet investissement, soutenu par le programme InnovFin, s'inscrit dans le cadre du plan d'action « Économie circulaire » de l'Union européenne.

Ce prêt est destiné à soutenir le développement industriel et commercial de la technologie de recyclage enzymatique de Carbios (C-ZYME™). Contrairement aux procédés de recyclage conventionnels, cette technologie vise à transformer tous types de déchets PET* et de fibres polyester en ses constituants de base au moyen d'un procédé biologique de dépolymérisation enzymatique, et de les réutiliser ensuite pour produire de nouveaux produits en PET de qualité équivalente au vierge et convenant à toutes les applications d'origine.

• Source : BEI, 21/12/2021.

*Le polyéthylène téréphtalate (PET) est le polyester synthétique le plus utilisé aujourd'hui (bouteilles, barquettes, textiles) avec une production mondiale estimée à 82 millions de tonnes par an (IHS Markit en 2020).

Horizon 2030-2050 : constats et recommandations de l'Académie des technologies

À l'occasion de son séminaire annuel, l'Académie des technologies* s'est penchée sur les transitions majeures de notre société en cours dans les domaines de l'énergie, de l'industrie et de la culture technique, et sur les enjeux industriels et

Prix Jeunes pour l'Environnement EpE-TF1/LCI



La 17^e édition invite cette année les étudiants ou jeunes actifs de moins de 30 ans à exprimer leurs idées sur le thème « **Tech et transition écologique** ». Greentech, Agtech, Fintech, Biotech, Foodtech, Medtech, Tech4good... les appellations dans les métiers des technologies fleurissent. De plus en plus ancrées dans notre quotidien, les innovations technologiques offrent de nouveaux services mais leurs impacts environnementaux posent un certain nombre de questions. Le débat est largement ouvert : la transition écologique viendra-t-elle de la tech ou plutôt de changements de comportements et d'usages moins énergivores ? Entre durabilité du « high-tech » et désirabilité du « low-tech », les candidats auront à proposer des solutions ou idées concrètes pour réussir à concilier transition écologique et technologies.

Les candidats sélectionnés présenteront leur projet devant un jury composé d'experts et partenaires, liés à l'environnement et à la tech. Les auditions et la cérémonie de remise des prix sont publiques et auront lieu à Paris le 14 juin.

Date limite de réception des dossiers : 18 mars 2022.

• www.epe-asso.org/prix-epe-lci-2022

sociétaux les plus critiques pour réussir ces transitions à l'horizon 2030-2050. Elle souhaite mettre particulièrement en avant dix constats ou recommandations que nous résumons ci-après :
- **Décarboner l'économie française (une priorité)** avec des industries vertes et innovantes qui restent à créer ou à développer (capture en sous-sol du CO₂ ?).

- **Coordonner les choix énergétiques au niveau de l'Europe** : la priorité est la baisse des émissions et non l'efficacité énergétique. La compétitivité de l'Europe doit être préservée par un mécanisme d'ajustement carbone aux frontières.

- **La transition énergétique requiert certaines matières premières minérales rares** : des progrès sont nécessaires dans leur extraction, leur recyclage et leur substitution.

- **Les compétences vont manquer**, en quantité et qualité, dans tous les domaines technologiques (elles manquent déjà) : le chantier pour attirer les jeunes vers ces métiers technologiques est considérable et commence en classe primaire pour se poursuivre jusque dans le supérieur, voire au-delà.

- **Toutes les industries ont à se transformer** en adoptant des technologies et des processus de fabrication radicalement plus économes en matières premières et en énergie pour faire face aux enjeux des transitions : ceci amène l'exploration de voies originales porteuses de ruptures potentielles, en acceptant la prise de risque correspondante. La réussite des programmes PIA4 et France 2030 est cruciale non seulement pour placer la France sur une trajectoire crédible vers les objectifs

2050 mais aussi pour sa réindustrialisation, facteur indispensable à la réduction de sa dépendance dans les secteurs clés.

- Le **débat croissance/décroissance** renvoie à une vision simpliste des relations entre l'économie et l'écologie : la croissance est nécessaire pour créer suffisamment d'emplois, dégager les ressources financières nécessaires à la transition, et mieux affronter la difficile mais incontournable question des inégalités. Lutter contre le changement climatique doit se faire via une croissance ancrée territorialement et économe en émission de gaz à effet de serre. Les objectifs de développement durable au plan mondial doivent guider toutes les initiatives publiques et privées.

- Le **PIB** est un outil très imparfait pour le suivi économique de la transition.

- Nous aurons besoin **d'industriels champions au niveau mondial**, qu'ils soient français ou européens, pour être à l'échelle d'un monde de plus en plus polarisé sur l'axe Chine-USA. L'Europe gagnerait à une consolidation de sa base industrielle qui favoriserait l'émergence de ces champions.

- Rien ne sera réussi sans **participation citoyenne** ou, pire, en allant à l'encontre de la volonté des citoyens. Les intentions de la transition sont bonnes, mais le chemin du consensus social reste à écrire, particulièrement dans l'acceptation sociétale du coût et des effets collatéraux inéluctables des choix. Un travail d'explication transparente, d'écoute ouverte et de soutien sera indispensable.

- Cette participation sera d'autant plus constructive que les citoyens seront mieux armés pour comprendre les enjeux liés aux technologies : **la culture technique doit être développée**.

• Source : Académie des technologies, 02/12/2021.

*Fondée en 2000, l'Académie des technologies rassemble 337 membres (dont quatre prix Nobel), experts dans leurs domaines respectifs et issus d'horizons très divers : chercheurs industriels et académiques, économistes, sociologues, architectes, médecins... L'Académie émet des propositions et des recommandations auprès des pouvoirs publics, des acteurs socio-économiques et des citoyens.

Nouvel accord Plastic Energy/TotalEnergies dans le recyclage chimique



Le site de Grandpuits © TotalEnergies.

Plastic Energy et TotalEnergies sont pleinement engagés dans le développement d'une filière de recyclage pour répondre au défi de la fin de vie des plastiques et favoriser ainsi une économie circulaire, en Europe et dans le reste du monde. Conformément à cet engagement, les deux entreprises avaient annoncé en septembre 2020 la construction de la première usine de recyclage chimique en France. D'une capacité de traitement de 15 000 tonnes par an, elle sera implantée sur la plateforme zéro pétrole de TotalEnergies à Grandpuits. Sa mise en service est prévue pour début 2023.

Dans le cadre, d'un nouvel accord, Plastic Energy construira sa seconde usine de recyclage chimique à Séville pour transformer, via leur procédé breveté, des déchets plastiques en une matière première recyclée appelée « TACOIL ». Cette matière première sera ensuite transformée par TotalEnergies en polymères aux propriétés identiques à celles des polymères vierges, notamment compatibles avec l'usage alimentaire.

L'usine, dont la mise en service est prévue pour début 2025, aura une capacité de traitement de 33 000 tonnes de déchets plastiques postconsommation, dont une grande partie est aujourd'hui destinée à l'enfouissement et l'incinération. Le TACOIL produit sera utilisé dans la fabrication de polymères de haute qualité dans les unités de production de TotalEnergies basées en Europe, après la réussite des essais menés sur la plateforme pétrochimique de TotalEnergies à Anvers. Dotés de propriétés identiques à celles des polymères vierges, ces polymères recyclés pourront entrer dans la composition de plastiques à usage alimentaire, tels que contenants souples ou rigides.

• Source : TotalEnergies, 11/01/2022.

Production d'hydrogène renouvelable en France

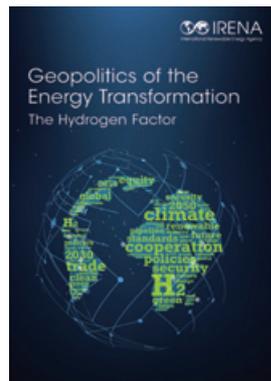
H2V, société qui développe et construit des usines de production d'hydrogène renouvelable d'envergure pour décarboner des secteurs particulièrement impactants (industrie pétrolière et chimique, stockage d'énergie, mobilité lourde), a annoncé que le projet de production développé en Normandie venait d'être autorisé (arrêté préfectoral du 10 janvier). Composé de deux unités de production de 100 MW (soit 200 MW), le site de Saint-Jean-de-Folleville, le plus important site développé et autorisé aujourd'hui au monde, produira 28 000 tonnes/an d'hydrogène renouvelable par électrolyse de l'eau. Sa mise en service, prévue en 2025, permettra d'éviter l'émission de 250 000 tonnes de CO₂.

Par ailleurs, H2V Fos et le port de Marseille Fos ont annoncé l'implantation d'une installation industrielle de production d'hydrogène vert dans le but de décarboner les activités de la zone industrialo-portuaire de Fos. Cette installation de 600 MW sera développée en six tranches, de 2026 à 2031. Le site, composé de six unités de production de 100 MW, assurera la production de 84 000 T/an d'hydrogène renouvelable par électrolyse de l'eau et permettra la création de 165 emplois directs et 100 emplois indirects*. Cet investissement de 750 millions d'euros permettra d'éviter chaque année le rejet dans l'atmosphère de 750 000 tonnes de CO₂.

• Source : H2V, 13/01/2022.

*D'ici 2025, la filière développée par H2V aura créé 12 000 emplois et investi 3,5 milliards d'euros.

L'économie de l'hydrogène : une nouvelle dynamique énergétique mondiale



Selon une nouvelle analyse de l'Agence internationale pour les énergies renouvelables (IRENA)*, la croissance rapide de l'économie mondiale de l'hydrogène pourrait apporter des changements géo-économiques et géopolitiques importants. D'après le rapport intitulé *Geopolitics of the Energy Transformation: The Hydrogen Factor*, l'hydrogène serait en train de modifier la géographie du commerce de

l'énergie et de régionaliser les relations énergétiques, comme en témoigne l'émergence de nouveaux centres d'influence géopolitique construits autour de la production et de l'utilisation de l'hydrogène, alors que le commerce traditionnel du pétrole et du gaz est en déclin.

Sous l'effet de l'urgence climatique et des engagements des pays à réduire leurs émissions, l'IRENA estime que **l'hydrogène couvrira jusqu'à 12 % de la consommation mondiale d'énergie d'ici 2050**. La croissance du commerce et des investissements ciblés sur un marché dominé par les combustibles fossiles et actuellement évalué à 174 milliards d'US\$ va probablement stimuler la compétitivité économique et modifier le panorama de la politique étrangère avec la conclusion d'accords bilatéraux très éloignés du type de relations qui caractérisaient le marché des hydrocarbures au XX^e siècle.

Pour Francesco La Camera, directeur général de l'IRENA, « *L'hydrogène pourrait s'avérer être le chaînon manquant vers un avenir énergétique sans danger pour le climat* » [...] *L'hydrogène profite clairement de la révolution des énergies renouvelables, l'hydrogène vert s'imposant comme le joker qui permettra d'atteindre la neutralité climatique sans compromettre la croissance industrielle et le développement social. Mais l'hydrogène n'est pas le nouveau pétrole. Et la transition ne consiste pas à changer de carburant mais à changer de système, d'où des perturbations politiques, techniques, environnementales et économiques.* »

L'Agence estime que plus de 30 % de l'hydrogène pourrait être dédié au commerce transfrontalier d'ici 2050, un pourcentage plus élevé que pour le gaz naturel aujourd'hui.

Le potentiel technique de production d'hydrogène dépasse largement la demande mondiale estimée. Les pays les plus capables de produire de l'électricité renouvelable bon marché seront les mieux placés pour produire de l'hydrogène vert compétitif. Alors que certains pays comme le Chili, le Maroc ou la Namibie sont aujourd'hui des importateurs nets d'énergie, ils sont en passe de devenir des exportateurs d'hydrogène vert. La géopolitique de l'hydrogène propre se déroulera probablement en différentes étapes. D'après le rapport, on assistera dans les années 2020 à une grande course au leadership technologique ; mais la demande ne devrait décoller qu'au milieu des années 2030. À ce moment-là, l'hydrogène vert concurrencera les coûts de l'hydrogène fossile à l'échelle mondiale, un phénomène annoncé encore plus tôt dans des pays comme la Chine, le Brésil et l'Inde. L'hydrogène vert était déjà abordable en Europe lors de la flambée des prix du gaz naturel en 2021. La remise à neuf des gazoducs devrait encore stimuler la demande et faciliter le commerce de l'hydrogène. Les pays dotés d'un vaste potentiel d'énergie renouvelable pourraient devenir des sites d'industrialisation verte et utiliser leur potentiel pour attirer des industries très énergivores. De plus, prendre part à la chaîne de valeur de l'hydrogène peut stimuler la compétitivité économique. La fabrication d'équipements comme les électrolyseurs et les piles à combustible, en particulier, pourrait stimuler l'activité. La Chine, le Japon et l'Europe ont déjà acquis une longueur d'avance dans la production, mais l'innovation transformera encore le paysage manufacturier actuel.

L'hydrogène vert peut renforcer l'indépendance, la sécurité et la résilience énergétiques en réduisant la dépendance aux importations et la volatilité des prix et en renforçant la flexibilité du système énergétique. Cependant, les matières premières nécessaires à l'hydrogène et aux technologies

Faire sa thèse avec l'Ademe

Appel à candidatures



Chaque année, une cinquantaine de projets de thèse sont retenus et cofinancés par l'Ademe. Ainsi depuis 1992, plus de 1 800 étudiants ont bénéficié de ce programme pour s'insérer par la suite professionnellement.

Les projets de thèse doivent associer un candidat, un laboratoire d'accueil, un directeur de thèse et un partenaire cofinancier (public ou privé), le montant du cofinancement Ademe étant à hauteur de 50 % de la rémunération du doctorant (l'Ademe est l'employeur du doctorant).

L'agence soutient des projets de thèse sur les priorités thématiques suivantes :

- Préservation et restauration des milieux et ressources dans un contexte de changement climatique ;
- Économie circulaire dans une optique de résilience ;
- Transition écologique des systèmes énergétiques et industriels pour la neutralité carbone ;
- Transition écologique et société.

Date limite de dépôt des dossiers : 5 avril 2022 (17 h).

<https://agirpourlatransition.ademe.fr/entreprises/aides-financieres/20220110/aac-theses2022-11>

renouvelables posent la question de la sécurité matérielle. Les pénuries et les fluctuations de prix pourraient se répercuter sur les chaînes d'approvisionnement en hydrogène et avoir une incidence négative sur les coûts et les revenus.

Façonner les règles, les normes et la gouvernance de l'hydrogène pourrait conduire à une concurrence géopolitique ou ouvrir une nouvelle ère de coopération internationale renforcée. En particulier, aider les pays en développement à déployer des technologies de l'hydrogène vert et à développer les industries de l'hydrogène permettrait d'éviter d'accentuer encore les écarts en matière de décarbonisation au niveau mondial et favoriserait l'équité et l'inclusion en créant des chaînes de valeur locales, des industries vertes et des emplois dans les pays riches en énergies renouvelables.

• Source : IRENA, 15/01/2022.

Intégralité du rapport :

<https://irena.org/publications/2022/Jan/Geopolitics-of-the-Energy-Transformation-Hydrogen>
Voir aussi le dossier sur l'hydrogène décarboné publié dans *L'Act. Chim.*, 2021, 466, p. 11-37.

*L'IRENA (The International Renewable Energy Agency), principale agence intergouvernementale pour la transformation énergétique mondiale, compte 167 membres (166 États ainsi que l'Union européenne) et 17 pays supplémentaires engagés dans le processus d'adhésion.

L'ENSCMu fête cette année ses 200 ans



L'École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse (ENSCMu), la première école de chimie de France, créée sous l'impulsion des industriels du textile en 1822, fêtera cet anniversaire à travers plusieurs temps forts et actions qui démarreront le 1^{er} mars. Au programme

(prévisionnel en raison de l'incertitude de la situation sanitaire) sont prévus une exposition, un jeu coopératif sur la chimie, une course colorée destinée aux étudiants et un colloque recherche programmé pour la fin décembre, suivi de la Soirée de la chimie.

Par ailleurs, Jean-Philippe Goddard, professeur à l'Université de Haute-Alsace (UHA) et enseignant à l'ENSCMu depuis 2013, a été nommé directeur de l'École pour un mandat de cinq ans (il succède à Jocelyne Brendlé). Au-delà de ses responsabilités administratives et pédagogiques, il anime une équipe de recherche de dix personnes au sein du Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications, qu'il a contribué à créer en 2018 et dont il est devenu le directeur adjoint.

• Source : ENSCMu, 07/01/2022.

Ingénieuses : qui sera la « Femme ingénieure 2022 ? »

Appel à candidatures



IESF (Ingénieurs et scientifiques de France) est à nouveau partenaire en 2022 de la Conférence des directeurs des écoles françaises d'ingénieurs (CDEFI) pour l'«Opération ingénieuses» qui a pour ambition de lutter contre les stéréotypes de genre, de promouvoir l'égalité femmes-hommes à l'école et dans la sphère professionnelle, et de favoriser l'orientation des jeunes filles vers les formations scientifiques et technologiques et les carrières d'ingénieurs. Le prix de la femme ingénieure vise à valoriser les parcours d'ingénieurs qui, par leur ambition, leurs choix personnels et professionnels et leur engagement pour la mixité des métiers d'ingénieurs, sont à même de devenir les ambassadrices de leur profession.

Date limite d'envoi des dossiers : 8 mars 2022.

• https://www.iesf.fr/offres/gestion/actus_752_43355-1766/opEration-ingEnieure-prix-de-la-femme-ingEnieure.html



11-12

FÉVRIER | ÉDITION 2022

À L'ENCPB :
LYCÉE PIERRE-GILLES
DE GENNES
11, RUE PIRANDELLO
75013 PARIS

ET EN VIRTUEL :
WWW.VILLAGEDELACHIMIE.ORG



2 JOURS POUR DÉCOUVRIR LES FORMATIONS ET TON FUTUR MÉTIER





Ocytocine, mon amour

M. Hibert

288 p., 19 €

HumenSciences, 2021

Si l'auteur avait voulu copier notre regretté confrère du Collège de France, Jean Jacques, il aurait pu choisir comme titre : « Confessions d'un pharmacochimiste ordinaire »⁽¹⁾. Ceci étant, un tel titre était moins séduisant et moins explicite que celui choisi ici. Je ne reviendrai pas en détail sur le contenu car le lecteur avide de plus d'informations pourra se reporter à l'article rédigé par ce même auteur dans *L'Actualité Chimique* voici deux ans⁽²⁾ sous le titre « À propos d'Eros : une chimie de l'amour ».

Entreprendre une telle recherche, à savoir quels sont les mécanismes moléculaires de l'amour, pouvait sembler irraisonnable, une lubie de chimiste, me direz-vous ! Ce serait oublier deux paramètres essentiels : la proximité du sujet avec celui qui vient d'être largement illustré dans *L'Actualité Chimique*⁽³⁾, la chémobiologie, où chimie et biologie s'imbriquent naturellement. Toutefois, à la différence du « chémobiologiste » qui conçoit et développe des molécules pour comprendre le vivant, le pharmacochimiste, ou chimiste médicinal, tente de développer des médicaments.

En tant que pharmacochimiste, Marcel Hibert, dans son article paru en 2019 parlant des états émotionnels de l'amour, Eros, Platon et Agapé, et de la façon de les découvrir chimiquement, écrivait : « *Il fallait pour cela que le hasard et la perspicacité de collègues naturalistes et pharmacologues permettent à l'aube des années 2000 de mettre en lumière deux premières flèches moléculaires de Cupidon: la vasopressine et l'ocytocine, deux neuropeptides* ». Tout est dit ici : hasard et perspicacité, ce sont les propres termes qui définissent la sérendipité (en anglosaxon « serendipity ») chère au rapporteur. Il est d'ailleurs amusant de rappeler que c'est ce même Jean Jacques qui avait été à l'initiative de traduire ce terme en français dans un autre livre dont il était l'auteur⁽⁴⁾.

Dans une première partie, après avoir tenté de définir ce qu'est l'amour d'abord en tant que sentiment puis au niveau moléculaire, l'auteur aborde le sujet de fond,

l'ocytocine, source de ses préoccupations. Ce qui peut paraître léger, voire frivole, à la seule lecture du titre de certains chapitres comme les amours du campagnole, les mystères du baiser, le passage à l'acte... va finalement nous conduire à bien des interrogations philosophiques et sociologiques puisque cette hormone est capable de moduler nos sentiments et met en jeu les rapports entre humains, voire la survie de l'espèce.

Dans une seconde partie plus personnelle qu'il intitule « de la molécule naturelle au médicament potentiel », Marcel Hibert nous livre son combat de chercheur pour mettre au point un analogue qui se révélerait être un parfait agoniste non peptidique du récepteur de l'hormone. Il finira par trouver le succès, bien conscient qu'il risque ce faisant, d'ouvrir la boîte de Pandore où pourraient s'engouffrer ceux qui rêvent de l'Homme augmenté ou ceux pavés de mauvaises idées.

Mû par de bonnes intentions, Hibert voit plutôt là un moyen, outre l'exploration des méandres de la contribution de l'ocytocine à l'amour, d'ouvrir les portes à un traitement de l'autisme. La prévalence de ces altérations du cerveau qui se mettent en place avant la naissance et sont impliquées dans le langage, la motricité, la perception, les émotions, les interactions sociales, est de plus en plus élevée selon les statistiques (62 cas pour 1 000 personnes en France). Y remédier semble un travail de titan, mais ignorer l'immense majorité d'autistes qui sont l'objet de rejets et de souffrances ne doit pas être. Fort justement, plusieurs pistes thérapeutiques qui sont exposées dans ce livre sont en cours d'exploration. Celle développée ici, impliquant l'action de l'ocytocine administrée par voie nasale sur son récepteur, semble prometteuse, tout au moins pour traiter certains troubles autistiques. Le Graal est-il atteint ? Non, nous dit Hibert, car il subsiste des obstacles de taille : la nature peptidique de l'ocytocine, sa taille volumineuse, sa voie d'administration nasale relativement peu efficace, et enfin, non des moindres, le problème de protection juridique de cette molécule.

Tout ceci nous est livré dans un récit tendre et drôle, parfois empreint d'un certain lyrisme, où tout pharmacochimiste et chimiste tout court se retrouvera avec ses interrogations devant la paillasse, ses difficultés mais aussi ses succès. L'auteur sait également nous attendrir lorsqu'il évoque la leçon de vie qui lui a été donnée lors de sa visite du cimetière d'Aussois, profitant

d'un des congrès du CNRS, celle d'être témoin d'un double suicide physique et moral, comme il le mentionne, mais je laisse le découvrir.

En conclusion vous l'aurez compris, je vous incite fortement à lire ce vibrant témoignage tout à l'honneur de la chimie.

Claude Monneret

(1) J. Jacques, *Les confessions d'un chimiste ordinaire*, Seuil, 1981.

(2) D. Bonnet, M. Hibert, À l'ombre d'Eros : une chimie de l'amour, *L'Act. Chim.*, 2019, 444-445, p. 61.

(3) Dossier « La chémobiologie explore le vivant », E. Defranco (coord.), *L'Act. Chim.*, 2021, 468, p. 7-50.

(4) J. Jacques, *L'imprévu ou la science des objets trouvés*, Odile Jacob, 1990.



The history and future of technology Can technology save humanity from extinction?

R.U. Ayres

830 p., 42 €

Springer, 2021

Cet ouvrage est remarquable à plusieurs points de vue. Il couvre effectivement une grande partie de la technologie – un vaste sujet – en plus de 800 pages, et est écrit d'une traite par une seule personne, ce qui lui donne une grande cohésion. L'auteur, professeur émérite de sciences économiques et politiques (qui a reçu initialement une formation en physique), se soucie des coûts, de la compétitivité entre technologies, de la sécurité d'approvisionnement des matières premières, y compris énergétiques... mais aussi de la protection de notre planète, des ressources en eau potable, du recyclage des déchets... Les technologies à caractère chimique sont présentes (on s'en doute) dans un grand nombre des vingt-sept chapitres de l'ouvrage (Food and Agriculture par exemple). Un ouvrage qui couvre un si vaste sujet (on s'en doute aussi) appelle des approfondissements.

Non seulement les ingénieurs, mais aussi les scientifiques, les preneurs de décision du privé comme du public, leurs conseillers, les innovateurs... pourront tirer quelque profit de la lecture de cet ouvrage, voire même seulement de quelques-uns de ses chapitres, tant il est d'un grand intérêt.

Philippe Pichat

Agenda

8 mars 2022

Estimation des incertitudes de mesure

Journée technique : les bases

Web conférence

www.cfmetrologie.com/fr/journee-technique

13-18 mars 2022

École thématique LaboAstroMolec

Cosmic matter towards molecular complexity

Les Houches

<https://lab-astrophysic.sciencesconf.org>

14-17 mars 2022

GFECI 2022

Sète

Voir *L'Act. Chim.*, 469, p. 57.

www.gfeci2022.fr

17-18 mars 2022

Journées de la section régionale Centre-Ouest

Limoges

Voir p. 61.

https://new.societechimiquedefrance.fr/sections_regionales/centre-ouest/journees-de-la-section-regionale-centre-ouest

24 mars 2022

Olfaction & perspectives

Clichy-La-Garenne & online

www.olfaction-perspectives.fr/index

29-30 mars 2022

CFIB

Cell factories for industrial bioproduction

Romainville

<https://asso.adebiotech.org/colloques/cell-factories-for-industrial-bioproduction>

29-31 mars 2022

37^e réunion du Groupe français des zéolithes

Vogüé

www.gfz-online.fr/fr

1^{er} avril 2022

FICS 2022

French industrial chemistry symposium
Paris

<https://new.societechimiquedefrance.fr/divisions/chimie-industrielle/contact-chimie-industrielle>

7-8 avril 2022

JCC 2022

Journées de chimie de coordination

Villeneuve d'Ascq

<https://jcc2022.sciencesconf.org>

19-22 avril 2022

GreenCat 2022

4th International green catalysis symposium

Rennes

Voir *L'Act. Chim.*, 469, p. 57.

<https://igcs2020.sciencesconf.org>

25-26 avril 2022

NextGenBiotat

International young investigator symposium

Delft (Pays-Bas)

<https://nextgenbiocat.org>

2-6 mai 2022

GECOM-CONCOORD

Sévrier

<https://gecomconcoord22.sciencesconf.org>

3-6 mai 2022

CBRNE research & innovation

5th International conference

Lille

www.cbrneconference.fr

15-20 mai 2022

SECO 59

59^e Semaine d'études en chimie organique

La Londe-les-Maures

Voir p. 62.

www.congres-seco.fr

16-19 mai 2022

CFCF 2021

3^e Colloque français de chimie du fluor

Forges-les-Eaux

<https://cfcf2022.sciencesconf.org>

16-20 mai 2022

ISGC 2022

International symposium on green chemistry

La Rochelle

<https://www.isgc-symposium.com>

19-20 mai 2022

Journées de chimie supramoléculaire

Lyon

Voir p. 62.

laurent.vial@univ-lyon1.fr

19-21 mai 2022

Chimie & Terroir

Guéret

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

23-25 mai 2022

Colloque national de chimie atmosphérique

Reims

eric.villeneuve@u-bordeaux.fr

30 mai-3 juin 2022

FFCat 2022

French conference on catalysis

Ronce-les-Bains

Voir p. 62.

<https://fccat2022.sciencesconf.org>

31 mai-2 juin 2022

Pharmatech Cosmetech

Chartres

www.pharmatech-cosmetech.com

9-10 juin 2022

ICC 2022

International conference on catalysis

Tokyo (Japon)

<https://waset.org/catalysis-conference-in-june-2022-in-tokyo>

12-16 juin 2022

ISOS 2022

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

Gargnano (Italie)

<https://corbellasummerschool.unimi.it>

En raison des mesures sanitaires liées au Covid-19, certaines manifestations peuvent être annulées, modifiées et/ou reportées. Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : new.societechimiquedefrance.fr/Events

En direct du Bureau

Signature d'un texte de soutien à l'organisation d'une conférence internationale sur la situation des jeunes chercheurs dans l'Union européenne

À la suite d'un vote en Conseil d'administration très largement favorable, la SCF soutient l'initiative du Collège des Sociétés Savantes Académiques de France* visant à demander l'organisation, dans le cadre de la présidence française du Conseil de l'Union européenne, d'une conférence internationale sur l'attractivité des carrières académiques en Europe. Cette conférence pourrait faire le point sur les conséquences de la crise liée au Covid sur la carrière des jeunes chercheuses et chercheurs, mais également sur leur désaffection pour les métiers de la recherche publique dans les différents pays de l'Union européenne et les mesures existantes pour y remédier. Pour rappel, le Collège des Sociétés Savantes Académiques de France (SOCACAD) regroupe cinquante-huit sociétés savantes, dont la SCF, et cinq membres associés.

*<https://societes-savantes.fr>

Prix des entités 2022

Division Catalyse

Appel à candidatures

Cette année, outre les Prix de thèse et Jeune chercheur, qui mettent en avant les chercheuses et chercheurs ayant apporté une contribution scientifique majeure en catalyse, la division souhaite récompenser par un prix de l'Innovation un(e) chercheur, enseignant-chercheur ou ingénieur ayant apporté une contribution à la catalyse dans le domaine de l'innovation. Trois prix seront donc remis en 2022 (aux membres DivCat à jour de leur cotisation) :

- Le prix de thèse (thèse soutenue depuis mars 2020) ;
- Le prix Jeune chercheur (moins de 40 ans, dérogation possible maternité/paternité) ;
- Le prix de l'Innovation.

Les prix seront remis lors du congrès FCCat3 (31 mai-3 juin 2022, Ronce-les-Bains). Les lauréats des prix Jeune chercheur et Innovation s'engagent à être présents à cette manifestation lors de laquelle ils donneront une présentation orale et seront invités à rédiger un article sur son domaine d'activité qui paraîtra dans *L'Actualité Chimique*.

Date limite pour candidater : 2 mars 2022.

• <https://new.societechimiquedefrance.fr/divisions/catalyse>

Groupe de Chimie supramoléculaire

Appel à candidatures

Le groupe remettra cette année ses prix bisannuels récompensant deux chercheuses ou chercheurs remarquables dont les travaux couvrent le domaine de la chimie supramoléculaire. Le principe retenu pour le dépôt des dossiers est celui de la candidature spontanée. Les lauréats seront invités à présenter leurs travaux lors de Supr@Paris 2023.

Le **prix Christiane Dietrich-Buchecker** est attribué à un(e) chimiste de moins de 45 ans effectuant ses travaux en France et membre de la SCF depuis au moins trois ans. Les candidatures

Jeudis de la chimie du solide 2022

Les séminaires de la division se tiendront (sauf exception) le second jeudi de chaque mois à 13 h 30 (via « zoom ») :

- 10 février : Gilles Wallez (Chimie ParisTech, Institut de Recherche Chimie Paris).
- 10 mars : Enric Canadell (Institute of Materials Science of Barcelona, Esp.).
- 14 avril : Fabien Delpech (Laboratoire de Physique et Chimie des Nano-objets, Toulouse).
- 12 mai : Laurent Cario (Institut des Matériaux Jean Rouxel, Nantes).

Les séminaires durent habituellement entre 1h et 1h30 (45 min d'exposé suivi de questions) et sont **ouverts à tous**.

• <https://new.societechimiquedefrance.fr/divisions/chimie-du-solide/jeudis-de-la-chimie-du-solide>

doivent être accompagnées d'un CV détaillé incluant une liste complète des publications, d'un résumé de deux pages des travaux marquants, et envoyées à Laurent Vial*.

Le **prix André Collet** est attribué à un(e) chimiste confirmé(e) ayant effectué des travaux de recherche reconnus aux niveaux national et international, et membre de la SCF depuis au moins trois ans. Les candidatures doivent être accompagnées d'un CV détaillé incluant une liste complète des publications, d'un résumé de deux pages des travaux marquants, et être envoyées à Jean-François Nierengarten*.

Date limite de réception des candidatures : 22 avril 2022 (midi).

*laurent.vial@univ-lyon1.fr ; nierengarten@unistra.fr

Manifestations

17-18 mars 2022

Journées de la section régionale Centre-Ouest Limoges

Ces journées annuelles rassemblent une centaine de chimistes de différents horizons (doctorants, postdoctorants, enseignants-chercheurs, chercheurs, techniciens), notamment de Limoges, Orléans, Poitiers, La Rochelle et Tours. Les participants exposeront leurs travaux récents sur tous les aspects de la chimie (chimie organique, chimie analytique, chimie des matériaux, chimie théorique...).

Elles s'articulent autour de six conférenciers invités dont les présentations porteront sur les thématiques « Chimie pour la production d'énergie, chimie des matières naturelles/molécules biosourcées et applications en chimie ». Ces journées ont pour objectifs d'apporter une vision élargie dans différents domaines de la chimie et de permettre aux jeunes chercheurs, notamment aux doctorants, de présenter leurs travaux de recherche.

Conférenciers invités :

- Julie Bourret (IRCER, Limoges) : Formulations écoresponsables de pâtes céramiques mises en forme par impression 3D.
- Mickael Capron (UCCS, Villeneuve d'Ascq) : Valorisation de synthons issus de la biomasse : morceaux choisis !
- Stéphanie Norsikian (ICSN, Gif-sur-Yvette) : Synthèse totale de la Tiacumicine B et analogues.
- Michael Pitcher (CEMHTI, Orléans) : Synthèse hors équilibre de nouveaux oxydes cristallins.

- Pauline Poinot (IC2MP, Poitiers) : VOC-based probes for biomedecine.

- Marc Robert (Laboratoire d'Électrochimie Moléculaire, Paris) : Molecular (photo)electrochemical reduction of CO₂ to C₁ products with 2, 4, 6 and 8 electrons. From mechanistic studies to hybrid systems and devices.

Les lauréats des prix de thèse 2020 et 2021 de la section régionale seront invités à présenter leurs travaux de recherche (en présentiel ou distanciel).

Trois prix réservés aux doctorants et jeunes docteurs seront décernés à l'issue de ces journées scientifiques : deux prix pour la meilleure communication orale et un prix pour la meilleure présentation par affiche.

• https://new.societechimiquedefrance.fr/sections_regionales/centre-ouest/journees-de-la-section-regionale-centre-ouest

15-20 mai 2022

SECO 59

59^e Semaine d'études en chimie organique

La Londe-les-Maures

Depuis plus de cinquante ans, ce congrès rassemble une soixantaine de doctorants français et européens et des conférenciers invités, académiques ou industriels, de divers horizons, pour aborder les différents aspects de la chimie organique en toute convivialité. Il permet à chacun de présenter ses travaux et de partager et/ou confronter ses idées et projets avec ses pairs.

Le congrès s'articule autour de communications orales (10 minutes) effectuées par les doctorants et de conférences plénières (une heure environ) données par les scientifiques invités.

Ce congrès est une occasion unique d'acquiescer un point de vue global sur la recherche moderne en chimie organique et le monde de la recherche, académique ou industrielle.

Conférenciers au programme :

Olivier Baudoin (Université de Bâle), Valérie Heitz (LSAMM, Institut de chimie de Strasbourg), Mohamed Mellah (Institut de chimie moléculaire des matériaux d'Orsay), Joelle Prunet (Université de Glasgow), Pauline Rullière (Solvionic, Toulouse), Alexandre Specht (Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives, Université de Strasbourg).

• www.congres-seco.fr

19-20 mai 2022

Journées de chimie supramoléculaire

Lyon

Ces journées sont organisées par le groupe de Chimie supramoléculaire, dans la continuité du succès du congrès Supr@Strasbourg 2021 et dans l'attente de Supr@Paris 2023. En plus de l'intervention de trois scientifiques de renom (Jean-Pierre Majoral, Emilie Moulin et Julien Leclaire), ce symposium souhaite donner une large part à l'intervention de jeunes chercheurs (doctorants et postdoctorants) qui sont l'avenir de cette discipline.

Pour plus d'informations, contacter Laurent Vial ou/et Jean-Pierre Dutasta*.

* laurent.vial@univ-lyon1.fr ; jean-pierre.dutasta@ens-lyon.fr

30 mai-3 juin 2022

FFCat 2022

French conference on catalysis

Ronce-les-Bains

La conférence est organisée par la division Catalyse (DivCat) et le GECAT (Groupe d'étude en catalyse). Les contributions scientifiques traitant de la catalyse hétérogène et homogène, de la recherche fondamentale au procédé catalytique, incluront des chercheurs du monde académique et industriel. Une partie des présentations sera consacrée aux industriels et aux échanges avec de jeunes chimistes. Tables rondes industrielles et expériences virtuelles compléteront le programme.

Conférences plénières :

- Thibault Cantat (CEA-LCMCE, Université Paris Saclay) : Catalytic strategies for the reduction of C-O bonds and their utilization in the conversion of CO₂ and other small molecules.

- Guylène Costentin (LRS, Sorbonne Université) : Hydroxyapatites : toward a Swiss army knife material for heterogeneous catalysis.

- Damien Debecker (ICMN, Université Catholique de Louvain) : Preparation of tailored porous metallosilicate catalysts.

- Florence Epron (IC2MP, Université de Poitiers) : Supported bimetallic catalysts for sustainable chemistry.

- Suzannah Scott (University of California, Santa Barbara) : Catalysis for a circular carbon economy: valorizing renewable and recycled feedstocks.

• <https://fccat2022.sciencesconf.org>

Témoignages de chimistes : la série continue !



ABNET® : des produits nettoyeurs multi-usages

Yves et Véronique Péretié sont les co-fondateurs de la société Abnet De la Vigie¹ qui développe depuis 1993 des produits nettoyeurs multi-usages. Ils nous racontent l'histoire de cette entreprise familiale, où tout a démarré de manière autodidacte dans une cuisine, sans aucune formation en chimie. Ils ont mis au point la formule d'un produit nettoyant dégraissant surpuissant, dont le succès a conduit à la création de l'entreprise, qui s'est agrandie et s'est diversifiée commercialement auprès de clients prestigieux, dans des domaines très variés (automobile, ferrovière, bateaux, industrie...). Un ingénieur chimiste formateur

a été embauché et a mis au point des produits écologiques (certifiés Ecocert), ce qui a permis à l'entreprise de rejoindre l'Association Chimie du Végétal² (ACDV).

Pour ce parcours remarquable, Yves Péretié a reçu en 2020 le Grand prix SCF Félix Trombe³.

• <https://youtu.be/DaJYgIKf4zo>

(1) <https://abnet.fr/part> ; (2) www.chimieduvegetal.com ; (3) https://new.societechimiquedefrance.fr/distinctions_cat/felix-trombe

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

Les liaisons C(sp³)-H : les défis de leur fonctionnalisation sélective en synthèse organique

Les premiers cours de chimie à l'université nous enseignent qu'une réaction de synthèse organique repose sur le concept de transformations de groupements fonctionnels pour la création de toutes sortes de liaisons (carbone-carbone ou carbone-hétéroatome). Dans cette logique, les réactions peuvent être classées selon qu'elles s'opèrent à partir d'alcènes, d'alcools, de dérivés carbonylés ou de composés halogénés, pour ne citer que quelques-unes des fonctions principales. En comparaison, la liaison C-H [1], réputée inerte notamment en raison de sa forte énergie de dissociation de l'ordre de 400-420 kJ.mol⁻¹, constitue le parent pauvre, relégué au rôle de figurant dans le squelette des molécules organiques. Ceci est d'autant plus vrai pour les alcanes dont les liaisons C-H sont dénuées de caractère électrophile ou nucléophile. Cette conception d'une liaison C-H spectatrice en synthèse a été battue en brèche par l'émergence des réactions dites de fonctionnalisation C-H catalytique. Ces transformations ont vu le jour avec la découverte de réactifs et catalyseurs qui induisent la conversion directe d'une liaison C-H en liaison C-C, C-O, C-N, etc. Elles ont abouti à un nouveau paradigme qui convainc le chimiste de synthèse de considérer désormais la liaison C-H comme un réel groupement fonctionnel [2] (figure 1). Toutefois, ces réactions de fonctionnalisation C-H posent des défis majeurs en matière de sélectivité [3]. En effet, tout composé organique se caractérisant par un squelette riche en liaisons C-H de réactivité très similaire, comment concevoir des méthodes efficaces pour la conversion régiosélective d'une seule de ces liaisons ? Plus généralement, peut-on envisager différentes conditions pour la fonctionnalisation « à façon » de chaque type de liaisons C-H, dans un objectif de diversité moléculaire ? Et de manière ultime, il est crucial de cibler des réactions de fonctionnalisation C-H énantiosélective pour avoir accès à des molécules énantio-pures aux multiples applications en catalyse ou sciences du vivant.

Chimie organique classique Transformations de groupements fonctionnels	Fonctionnalisation C-H La liaison C-H joue le rôle de groupement fonctionnel
$C-X \xrightarrow[\text{C-M}]{\text{Couplage}}$	$C-C \leftarrow$
$C=C \xrightarrow{\text{Oxydation}}$	$C-O \leftarrow$
$C=O \xrightarrow{\text{Amination réductrice}}$	$C-N \leftarrow$
	$C-H \leftarrow$

Figure 1.

Stratégie 1 : contrôle de la sélectivité par un effet directeur

L'approche la plus utilisée pour le contrôle de la sélectivité des réactions de fonctionnalisation C-H repose sur la présence d'un groupement directeur, par exemple de type 8-aminoquinoline (figure 2a). Ce groupement, aux propriétés basiques au sens de Lewis, est suffisamment coordonnant – mais pas trop non plus pour permettre

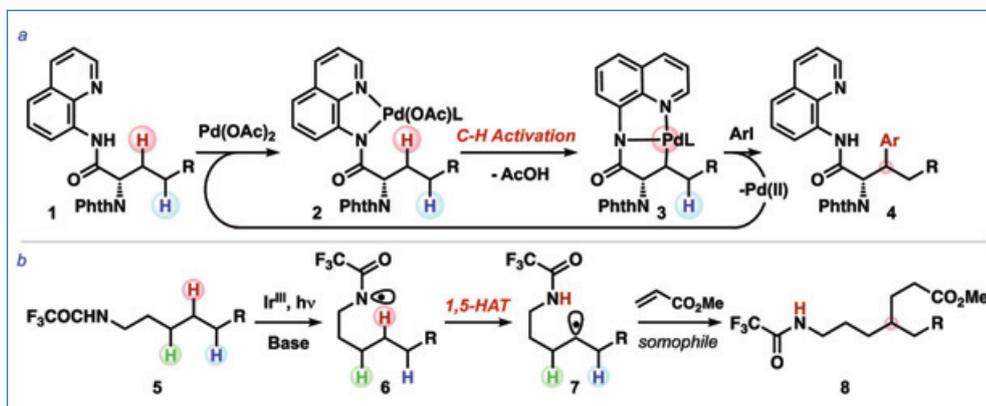


Figure 2.

la libération du complexe organométallique une fois le cycle catalytique accompli – pour se lier au complexe et le positionner au voisinage d'une liaison C-H spécifique [4]. La formation du métallacycle à cinq chaînons **3** à partir de l'intermédiaire **2** étant favorisée, le groupement directeur permet l'introduction sélective du groupement aryle en β de l'amide par une succession d'étapes d'addition oxydation puis d'élimination réductrice (en rouge, figure 2a).

Un même effet directeur peut être obtenu en exploitant la sélectivité d'un processus intramoléculaire. Ainsi, en s'inspirant de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag pour la formation de pyrrolidines à partir de N-haloamines, des réactions de fonctionnalisation C-H sélective ont été mises au point par des procédés radicalaires [5]. L'utilisation de la catalyse photoredox permet notamment de générer des radicaux amidyles **6** qui induisent un transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire. Généralement, ce transfert s'opère sélectivement à partir de l'hydrogène en δ (en rouge, figure 2b) pour des raisons enthalpiques (par rapport à la position γ en vert) ou entropiques (position ε en bleu). Le radical carboné résultant **7** peut être ensuite piégé, par exemple par l'acrylate de méthyle, composé somophile (la SOMO est une orbitale moléculaire semi-occupée), pour conduire au produit de fonctionnalisation C-H **8**.

Stratégie 2 : contrôle de la sélectivité par le substrat

Les stratégies précédentes permettent la fonctionnalisation efficace de liaisons C-H spécifiques. Cependant, de nombreuses liaisons restent inaccessibles dans ces conditions. Par ailleurs, ces approches sont inopérantes en l'absence de tout effet directeur, ce qui impose de concevoir d'autres stratégies non dirigées le cas échéant. Dans ce but, le chimiste peut capitaliser sur les propriétés intrinsèques des molécules organiques pour contrôler la sélectivité des réactions de fonctionnalisation C-H. Des facteurs électroniques et/ou des effets stériques peuvent contribuer à la conversion sélective d'une liaison C-H [6] (figure 3). Par exemple, le groupement OBz électro-attracteur du composé **9** désactive la liaison C-H tertiaire proche (en bleu) par rapport à l'autre liaison C-H tertiaire distale (en rouge) vis-à-vis d'un réactif oxydant électrophile tel que le diméthyl-dioxirane, préparé par réaction de l'acétone avec l'oxone et connu pour être un agent efficace d'oxydation d'alcanes. De même, le phénomène d'hyperconjugaison conduit les électrons non liants de l'oxygène du THF **10** à activer les liaisons C-H en α- (en rouge) vis-à-vis de ce réactif oxydant. À partir du composé **11**, la combinaison d'effets stériques et électroniques explique la réactivité sélective de la liaison C-H tertiaire du motif iso-propyle.

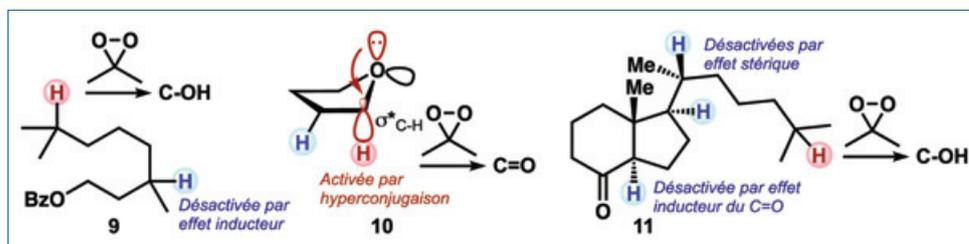


Figure 3.

Stratégie 3 : contrôle de la sélectivité par le catalyseur

Les réactions de fonctionnalisation C-H contrôlées par le substrat, même si elles élargissent la gamme de liaisons C-H potentiellement réactives, ont aussi des limites associées à la structure du composé. Une solution pour contourner cette réactivité intrinsèque repose sur le concept de « sélectivité contrôlée par le catalyseur » qui permet de fonctionnaliser des liaisons C-H demeurant inaccessibles avec les méthodes précédentes. Dans ce contexte, les complexes dinucléaires de rhodium(II)-tétracarboxylate $\text{Rh}_2(\text{OCOR})_4$, préparés à partir du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ commercial par simple réaction d'échange de ligands RCOOH , constituent des catalyseurs de choix pour les réactions de conversion directe de liaison C-H en liaison C-N par transfert de nitrènes. Analogues azotés des carbènes, les nitrènes sont des composés de l'azote monovalent présentant un caractère hautement électrophile [7]. Liés au complexe de rhodium, les nitrènes vont réagir très préférentiellement avec des liaisons C-H riches en électrons, comme par exemple les liaisons C-H benzyliques dont la réactivité est potentialisée par un effet d'hyperconjugaison avec le noyau aromatique adjacent. Avec des complexes de rhodium(II) chiraux, dont les ligands dérivent d'acides α -aminés, il est possible de contrôler l'énantiosélectivité des réactions d'amination C-H, comme dans le cas du substrat **12** possédant deux liaisons C-H benzyliques énantiotopes [8] (figure 4a).

Parce que les nitrènes réagissent aussi très bien avec les liaisons C-H tertiaires, la situation se complique avec la présence simultanée de liaisons C-H benzyliques et tertiaires (respectivement en rouge et en bleu, figure 4b). De manière générale est observée la fonctionnalisation sélective de la liaison C-H benzylique, en raison de son énergie de dissociation de liaison bien inférieure (85 kcal.mol^{-1} vs. 96 kcal.mol^{-1}). Cependant, il est possible d'inverser cet ordre « naturel » de réactivité grâce au choix du réactif et du catalyseur. Ainsi, le dérivé d'*iso*-menthol **14** illustre la possibilité de fonctionnaliser à façon une position benzylique ou une position tertiaire par simple variation du réactif et du catalyseur [9].

En conclusion, les réactions de fonctionnalisation C-H sont de nouveaux outils performants qui viennent compléter la boîte à outils du chimiste organicien. Elles donnent accès en une étape à des composés qu'il serait difficile d'obtenir par application de réactions de chimie organique classique reposant sur la transformation de groupements fonctionnels. Elles constituent en ce sens une avancée majeure pour tout chimiste désireux de concevoir des synthèses économes en atomes et en étapes, comme récemment démontré par la synthèse de dithiodicétopipérazines [10]. De même, elles sont utiles pour la modification structurale de produits naturels et la modulation de leur propriété biologique, ainsi que l'a montré l'application des réactions d'amination C-H à la ludartine [11]. Enfin, les réactions de fonctionnalisation C-H contrôlées par le catalyseur sont

uniques dans le but de valoriser les alcanes en synthèse organique. Parce que les alcanes sont dénués de tout groupement ou effet directeur, seul un contrôle par le catalyseur peut permettre d'envisager leur fonctionnalisation sélective, un tour de force réalisé grâce à la catalyse avec les complexes de dirhodium(II) qui se sont révélés efficaces pour la transformation régio-, diastéréo- et énantiosélective du pentane [12].

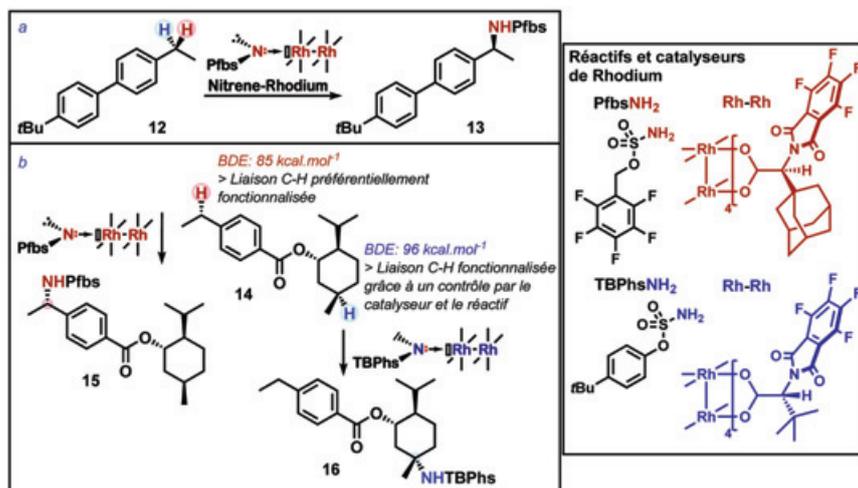


Figure 4.

[1] Dans le contexte de cet article, nous nous référons aux liaisons C-H non activées, ce qui exclut par exemple les liaisons C-H en α - d'une fonction carbonyle dont le faible pKa conduit à leur réaction en présence d'une base.

[2] K. Godula, D. Sames, C-H bond functionalization in complex organic synthesis, *Science*, **2006**, 312, p. 67-72.

[3] J.C.K. Chu, T. Rovis, Complementary strategies for directed $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ functionalization: a comparison of transition-metal catalyzed activation, hydrogen atom transfer, and carbene/nitrene transfer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, p. 62-101.

[4] T.W. Lyons, M.S. Sanford, Palladium-catalyzed ligand-directed C-H functionalization reactions, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, p. 1147-69.

[5] L.M. Stateman, K.M. Nakafuku, D.A. Nagib, Remote C-H functionalization via selective hydrogen atom transfer, *Synthesis*, **2018**, 50, p. 1569-86.

[6] T. Newhouse, P.S. Baran, If C-H bonds could talk: selective C-H bond oxidation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 3362-74.

[7] J. Buendia, G. Grelier, P. Dauban, Dirhodium(II)-catalyzed $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination using iodine(III) oxidants, *Adv. Organomet. Chem.*, **2015**, 64, p. 77-118.

[8] A. Nasrallah, Y. Lazib, V. Boquet, B. Darses, P. Dauban, Catalytic intermolecular $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination with sulfamates for the asymmetric synthesis of amines, *Org. Process. Res. Dev.*, **2020**, 24, p. 724-728.

[9] E. Brunard, V. Boquet, E. Van Elslande, T. Saget, P. Dauban, Catalytic intermolecular $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination: selective functionalization of tertiary C-H bonds vs activated benzylic C-H bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, p. 6407-12.

[10] P. Thesmar, O. Baudoin, Efficient and divergent total synthesis of (-)-Epicoccin G and (-)-Rostratin A enabled by double $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ activation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, p. 15779-83.

[11] S.J. Castro, J.M. Padron, B. Darses, V.E. Nicotra, P. Dauban, Late-Stage Rh(II)-catalyzed nitrene transfer for the synthesis of guaianolide analogs with enhanced antiproliferative activity, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, p. 1859-63.

[12] K. Liao, S. Negretti, D.G. Musaev, J. Bacsá, H.M.L. Davies, Site-selective and stereoselective functionalization of unactivated C-H bonds, *Nature*, **2016**, 533, p. 230-234.

Cette fiche a été réalisée par **Tanguy SAGET** et **Philippe DAUBAN**, chercheurs au CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette (philippe.dauban@cnrs.fr).

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

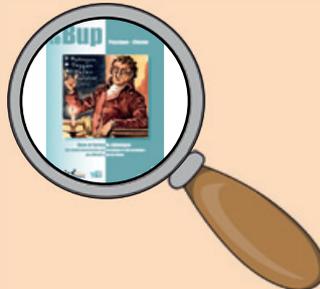
Tous les *Bup* de 1907 à ce jour
en téléchargement gratuit pour toute adhésion et abonnement

Publication numérique mensuelle
avec impression papier trimestrielle

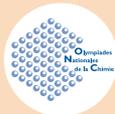


Consultation du *Bup* en ligne
par articles et par numéro avec BupDoc

- ◆ Pour tous : 1907 → 2016
- ◆ Pour les abonnés : 2017 → 2021



Un congrès organisé chaque année
par une académie différente



Guadeloupe



La Réunion



Martinique



Mayotte



Guyane



Le site : <http://www.udppc.asso.fr>

Adhésion et abonnement en ligne
<http://www.udppc.asso.fr>

L'association	Publications	Collège
L'UdPPC ?	Le Bup	Actualités
Tarifs	Nous avons lu	Les journées...
Enquêtes	L'arpenteur du web	Sujets et corrigés (DNB)
Charte graphique	Parus au BO	Articles du Bup
Olympiades	Ressources	Ressources officielles
Partenaires		Ressources diverses

Lycée	Laboratoire
Réformes bac 2021	Documents statutaires
Les réformes	Gestion du laboratoire
Sujets et corrigés (bac)	Sécurité
Sujets et corrigés (CG)	TP chimie
Archives	TP physique



