

N° 462 - MAI 2021

l'actualité chimique

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE



**BIOMASSE ET
CHIMIE DURABLE**

ISOMORPHISME
ET MENDELEÏEV

CAGES
MOLÉCULAIRES

Congrès SCF2021 reporté à 2023

Congrès SCF2023



Du 26 au 28 juin 2023

**Cité des Congrès
de Nantes**

Chimie, Lumière, Couleur

SAVE THE
DATE



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

www.scf2021.fr | contact@scf2021.fr

l'actualité chimique

Édité par la Société Chimique de France
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Tél. 01 40 46 71 60 – scf@societechimiquedefrance.fr
www.societechimiquedefrance.fr
Directeur de la publication : Marc Taillefer
Partenariats : CNRS, Fondation de la Maison de la Chimie

RÉDACTION

SCF, 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris
Tél. : 01 40 46 71 64 – redaction@lactualitechimique.org
www.lactualitechimique.org

Rédactrice en chef : Patricia Pineau
Rédactrice en chef adjointe : Séverine Bléneau-Serdel
Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal
Responsable de L'Actualité Chimique Découverte :
Minh-Thu Dinh-Audouin
Abonnements : Martine Maman
Webmestre : Pierre Miquel

COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, C. Bresson, J.-M. Campagne, P. Colombar, P. Dauban, C. de Novion, K. Fajerberg, D. Fauque, J.-P. Foulon, J. Fournier, N. Griffete, T. Hamaide, C. Houée-Levin, F. Launay, J. Livage, E. Marceau, V. Marvaud, M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, A.-V. Ruzette, S. Tencé, H. This, H. Toulhoat, L. Valade, P. Walter, S. Younes

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

ABONNEMENT

SCF, Martine Maman
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Tél. : 01 40 46 71 60
abonnement@lactualitechimique.org

FABRICATION

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

PUBLICITÉ

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

ISSN version papier 0151 9093
ISSN version électronique 2105 2409

© SCF 2021 – Tous droits de reproduction réservés

Dépôt légal : mai 2021

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



Nature et chimie, une dualité créatrice

En pleine pandémie mondiale, la chimie vole au secours des populations grâce à une admirable coopération avec des scientifiques du monde entier. En consacrant un dossier aux substances naturelles et à la chimie durable, *L'Actualité Chimique* illustre la puissance des recherches qui réconcilient le naturel, le chimique, la santé humaine et environnementale. Dans un entretien sur les possibles naturels en chimie*, Jean-Marie Lehn argumente: «*En un sens, un médicament remplit une fonction biologique naturelle. De telles substances font l'objet de la chimie pharmaceutique: l'interaction entre les molécules fabriquées en laboratoire et celles qui constituent le vivant [...] On peut porter sur le monde moléculaire un regard différent: pourquoi ne pas fabriquer des molécules [...] intentionnellement [...]*», avec des propriétés ouvrant ainsi le champ des possibles et le respect de l'environnement.

Vers une chimie plus sûre et durable

Plusieurs articles de ce numéro illustrent la diversité des approches et applications, mais aussi la portée

de ce tournant vers des innovations insoupçonnées, comme le bioraffinage ou des modèles de villes durables. En France, en Belgique, au Canada ou ailleurs, qu'ils soient enseignants, chercheurs, industriels, nos auteurs proposent de nouvelles voies de synthèse, réduisent l'impact sur l'environnement, valorisent des déchets, améliorent les rendements, veillent sur la santé et l'environnement. Audacieux ou vertueux, certains préconisent d'utiliser des substances naturelles pour protéger les végétaux ; cela se faisait jadis mais les approches actuelles visent des exploitations à grande échelle.

Le sommaire que nous vous proposons ce mois-ci illustre le **virage inéluctable et indispensable de la chimie**, et appelle à une réconciliation et une créativité tous azimuts.

Patricia Pineau
Rédactrice en chef

* Entretien avec Jean-Marie Lehn sur les possibles naturels en chimie, *Revue de métaphysique et de morale*, 2004, 3(43), p. 371-380.

| | |
|--|-----------|
| ÉDITORIAL | 1 |
| Nature et chimie, une dualité créatrice, par P. Pineau | 1 |
| CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE | 3 |
| À propos de la vanilline, par P. Avenas | 3 |
| SUBSTANCES NATURELLES ET CHIMIE DURABLE | 4 |
| <i>Coordinateurs : Joël Barrault et Pascal Isnard</i> | |
| Le naturel et le chimique : des plantes médicinales... aux substances naturelles, par B. Bodo | 4 |
| Les substances naturelles végétales et l'industrie pharmaceutique, par B. David | 9 |
| Les substances naturelles : de nouvelles solutions pour la protection des végétaux en agriculture ?, par J.-M. Petat, M. Triolet, T. Regnault, F. Bourgaud et A. Hehn | 16 |
| La Stéarinerie Dubois : de la bougie aux corps gras technologiques, 200 ans d'aventure industrielle, par H. Plessix | 20 |
| « Biosourcing » et catalyse organique : deux options d'investissement synergiques à soutenir pour le développement de matériaux polymères, par A. Richel et O. Coulembier | 25 |
| La Chaire de recherche municipale pour les villes durables : un nouveau modèle exportable qui place la science au service des décideurs municipaux, par M. Boivin, J. Ouellette et S. Barnabé | 34 |
| Du procédé SFE au procédé SFS : l'histoire d'une évolution vers une chimie plus sûre et durable, par D. Spitzer, M. Comet et Y. Busby | 37 |
| Bioraffinage de la lignocellulose : le procédé LEEBIO™ par BioEB et la production d'énergies et produits verts, par G.-H. Delmas et M. Delmas | 45 |
| RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT | 49 |
| <i>Principes et substances actifs</i> | |
| Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par J. Fournier, J.-M. Paris et C. Monneret | 49 |
| HISTOIRE DE LA CHIMIE | 51 |
| Le rôle de l'isomorphisme dans la conception de la loi périodique de Dmitri Mendeleïev, par G. Ferraris | 51 |
| EN BREF | 55 |
| LIVRES ET MÉDIAS | 58 |
| AGENDA | 60 |
| ACTUALITÉS DE LA SCF | 61 |
| UN POINT SUR | 63 |
| Fiche n° 84 : Des cages et des pinces moléculaires électroactives, par S. Goeb et M. Sallé | 63 |



Couverture :

Image : Freepik.com

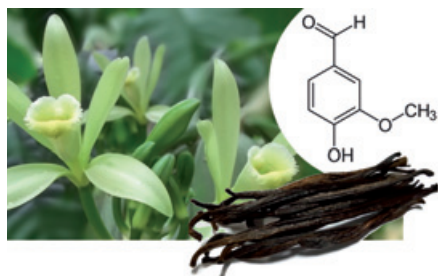
Conception graphique : magdesign.fr

À propos de la vanilline

À propos de quinine (cf. *L'Act. Chim.* n° 390), il s'agissait de la découverte du quinquina par les Espagnols en Amérique du Sud, mais à propos de vanilline, il est question cette fois de leur découverte de la vanille en Amérique du Nord.

Les Aztèques, le nahuatl et la vanille

En 1519, les conquistadors espagnols commandés par Hernán Cortés arrivaient à Tenochtitlan (qui deviendra Mexico), capitale de l'empire aztèque, alors sous le règne de Montezuma II. Celui-ci leur offrit la boisson à base de fèves de cacao et d'aromates, considérée depuis des siècles comme une boisson divine par les Aztèques. Les Espagnols découvraient ainsi la vanille, avant de se lancer dans la conquête de l'empire des Aztèques, terminée en 1521.



Vanillier (*Vanilla planifolia*), vanilline et gousses de vanille.

Ensuite, dans la Nouvelle-Espagne, les Européens apprirent à connaître le vanillier, la plante sauvage, puis la plante cultivée dans l'est du pays dans la région de Veracruz, qui produit les gousses dont est extraite la substance nommée *vanille*. Le commerce international de la vanille ne s'est développé qu'à partir de la fin du XVII^e siècle et le Mexique en a conservé le monopole jusqu'à la fin du XVIII^e.

Dans la langue des Aztèques, le nahuatl, la vanille est appelée *tlilxochitl*, formé de *tlilli*, « suie, encre noire », et *xōchitl*, « fleur », la fleur produisant une gousse qui noircit en séchant. On trouve dans *tlilxochitl* deux fois la consonne notée /tl/ par les Espagnols, le nahuatl étant à cette époque une langue parlée, sans forme écrite, comme c'était le cas de la quasi-totalité des langues amérindiennes (celle des Mayas étant une exception). On retrouve cette consonne /tl/ dans *tomatl*, d'où *tomate*, dans *cacahuatl*, d'où *cacao*, dans *xococatl*, d'où *chocolat*, dans *tlālcacahuatl*, d'où *cacahuète* (c'est-à-dire « cacao de terre »), dans *āhuacatl*, d'où l'espagnol *aguacate*, « avocat », visible dans *guacamole*. Un bon nombre de plantes alimentaires originaires d'Amérique ont ainsi un nom emprunté au nahuatl... mais pas la vanille.

Une orchidée au nom espagnol

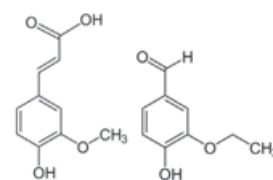
Dans la plupart des langues d'Europe et même au-delà, le nom de la vanille est emprunté à l'espagnol *vainilla*, diminutif de *vaina*, « gaine, fourreau, gousse », lui-même venant du latin *vagina*, « gaine, fourreau, étui » (d'où aussi, incidemment, le français *vagin*). L'espèce principale de vanillier est *Vanilla planifolia* et une autre espèce produit des gousses plus courtes, le *vanillon* (un double diminutif, *van-ill-on*).

Le vanillier est une *orchidée*, une liane de l'immense famille des Orchidacées, nom qui dérive de celui de la plante type de cette famille, l'*orchis*, ainsi nommé du grec *orkhis*, « testicule »

(décidément !), à cause de la forme suggestive de son double tubercule. Ce nom *orchis* est attesté chez le truculent Rabelais dans son *Tiers Livre* (1546), et finalement employé comme nom de genre, *Orchis*, par Linné en 1753. Mais après moult étymologies, il est temps d'aborder la chimie.

De la vanille à la vanilline

La première étude approfondie de la vanille est due au chimiste et pharmacologue français Théodore Gobley, qui publie en 1858 ses *Recherches sur le principe odorant de la vanille*. Ses conclusions essentielles sont les suivantes : « 1° qu'il existe dans la vanille un corps cristallisable [...], corps auquel cette substance doit son odeur, et que je propose de désigner sous le nom de Vanilline ; 2° que la substance qui vient cristalliser à la surface de la vanille, et qui est connue sous le nom de Givre [...] est identique à la vanilline. »



Acide férulique et éthylvanilline.

C'est seulement en 1874 que Tiemann et Haarmann, deux chimistes allemands, publient la structure de la molécule, qui est constituée d'un noyau benzénique portant trois fonctions : aldéhyde, éther et phénol.

Cependant, la production de vanilline à partir des gousses du vanillier est devenue rapidement insuffisante. De plus, dans sa région d'origine, le vanillier est pollinisé par des insectes spécifiques et endémiques ; ailleurs, il a fallu développer des techniques coûteuses de pollinisation artificielle. Pour toutes ces raisons, les chimistes Tiemann et Haarmann ont mis au point une première voie de fabrication de la vanilline par hémisynthèse, en partant de molécules aromatiques végétales plus disponibles. D'autres voies ont été mises en œuvre par la suite. Aujourd'hui, la production de vanilline par synthèse à partir de divers précurseurs aromatiques est plus de cent fois supérieure à celle contenue dans la vanille du vanillier, produite désormais surtout en Asie.

Solvay, premier producteur mondial de vanilline, a lancé en 2018 un nouveau grade de sa Rhovanil® Natural, commercialisée depuis 2001. Ce nouveau procédé part de l'acide férulique, présent dans de nombreux végétaux (dont la férule, du genre *Ferula*), transformé par fermentation en vanilline naturelle, selon les critères de l'Union européenne.

Épilogue

Enfin, avec un éthyle à la place du méthyle, l'éthylvanilline (lancée par Rhône-Poulenc en 1929 sous la marque Rhodiarome® et produite par Solvay) a une intensité aromatique deux à quatre fois supérieure à celle de la vanilline. Ces produits sont utilisés comme arômes alimentaires et en parfumerie.

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

Le naturel et le chimique

Des plantes médicinales... aux substances naturelles

Résumé Dans les écosystèmes, les organismes vivants sont en compétition pour l'eau, la lumière et les nutriments. Au cours de l'évolution, ils ont développé des moyens de défense et de communication : les substances naturelles. L'homme a utilisé ces substances pour en faire des remèdes, des poisons, des cosmétiques, des colorants... obtenus en mélanges, puis à partir du XIX^e siècle sous forme de produits purs et caractérisés. C'est au XX^e siècle qu'explose la chimie de synthèse qui permettra de confirmer les structures proposées, de préparer des produits purs et clairement identifiés en grandes quantités, aux propriétés améliorées, ainsi que des analogues simplifiés, moins onéreux. Un composé synthétique n'est pas différent du composé naturel correspondant, tous deux étant des « molécules chimiques », pouvant présenter des avantages ou des inconvénients. Naturel n'est pas synonyme d'innocuité et synthétique de nocif ; la vigilance doit toujours s'imposer.

Mots-clés Naturel, synthétique, ergotisme, fongicide, pesticide, mycotoxine, néonicotinoïde, pyréthrine.

Abstract **The natural and the chemical: from medicinal plants to natural products**

In ecosystems, living organisms compete with each other for water, light and nutrients. During evolution, they developed means of defense and communication: the natural products. Human used these substances to make remedies, poisons, cosmetics, dyes... obtained in mixtures and from the 19th century in the form of pure and characterized products. The 20th century saw the explosion of the synthetic chemistry which makes it possible to confirm the proposed structures, to prepare pure and clearly identified products in large quantities, with improved properties, as well as simplified, less expensive analogues. A synthetic compound is not different from the corresponding natural one, both being chemical molecules which may present advantages or disadvantages. Natural is not synonymous with harmlessness and synthetic with harmful, and vigilance must always prevail.

Keywords Natural, synthetic, ergotism, fungicide, pesticide, mycotoxin, neonicotinoid, pyrethrin.

« Dès le moment où l'on dit qu'une chose est chimique, maintenant, c'est qu'elle est mauvaise. Les gens ne s'aperçoivent pas que la chimie est partout. Qu'est-ce que c'est que la nature ? Sinon un chef-d'œuvre de biochimie ! », Michel Serres.

Une idée actuellement très répandue est que tout ce qui est naturel, c'est-à-dire « biologique » ou « bio », est bon, tandis que tout ce qui est « chimique », c'est-à-dire « synthétique », produit par l'industrie, est néfaste et mauvais pour la santé, la planète et la vie. Mais dans la réalité, le « naturel » fait-il forcément référence à des produits sains et bons pour la santé, et l'environnement et le « synthétique » à des produits toxiques et dangereux ? Le terme « molécule chimique », souvent associé aux substances de synthèse, semble ignorer que toute molécule qui est formée par l'assemblage d'atomes ne peut être que chimique, qu'elle soit issue de la nature ou de l'industrie.

Les substances naturelles dans la nature : défense et communication

Dans les écosystèmes, les organismes vivants sont en compétition entre eux pour l'eau, la lumière et les éléments nutritifs. Au cours de l'évolution, ils ont développé des moyens de défense contre leurs voisins et aussi des moyens pour communiquer : ce sont les substances naturelles. Les sociétés humaines ont toujours été fascinées par ces substances qu'elles ont extraites de plantes, d'animaux, de micro-organismes, et utilisées comme remèdes, euphorisants, stimulants, cosmétiques et poisons de chasse ou de guerre...

Depuis l'Antiquité, toutes les civilisations, occidentales comme orientales, ont utilisé les plantes pour se soigner. Au II^e siècle de notre ère, Claude Galien, médecin grec exerçant à Rome, recherchait des remèdes universels, dont certains, telle la thériaque, comportaient des dizaines de plantes. Plus tard, au XVI^e siècle, l'alchimiste et médecin suisse Paracelse (1493-1541) préconisait l'utilisation de divers composés chimiques, minéraux, métaux (iatrochimie), complémentaire à la thérapeutique fondée sur les plantes. Il s'opposait à l'utilisation de la « thériaque » et développait le concept de principe actif (quintessence). Précurseur de la pharmacochimie, il avait pour maxime : « *Tout est poison et rien n'est sans poison. C'est la dose qui fait le poison* ».

Des plantes médicinales à leurs principes actifs

À Paris aux XVI^e et XVII^e siècles, contrairement à l'Université de Montpellier et à celles du nord de l'Italie, la Sorbonne s'opposait à l'enseignement de la chimie. Faute de pouvoir réformer l'université, Jean Héroard et Guy de la Brosse, médecins de Louis XIII formés à Montpellier, convinquirent le roi de créer à Paris un nouveau centre d'enseignement médical. Ce sera le « Jardin royal des plantes médicinales », dont ils seront respectivement surintendant et intendant. Chacune des trois matières enseignées – anatomie humaine, botanique et chimie – l'était par un professeur qui expliquait la théorie et un démonstrateur qui présentait des expériences. Ces premiers cours de chimie attiraient les foudres de la Sorbonne farouchement opposée à cet enseignement public. La Sorbonne n'était alors guère connue que pour sa Faculté de théologie et elle se nuisait à elle-même par un dogmatisme



Figure 1 - Le laboratoire de chimie et droguier du Roi en 1676 au Jardin royal des plantes médicinales (gravure de Pernelle, Bibliothèque Centrale du Muséum).

excessif. Le décret royal date de 1626, l'acquisition du terrain de 1633 et le Jardin fut ouvert au public en 1640. Le médecin du roi William Davisson, d'origine écossaise et disciple de Paracelse, professeur de chimie au Jardin, professa en 1648 le premier cours public de chimie à Paris. Il enseignait en français des « observations sur la préparation des végétaux, animaux et minéraux et les remèdes contre toutes les maladies du corps humain... et aussi la Théorie... vérifiée et démontrée à la manière d'Euclide... »

Par la suite, Guy-Crescent Fagon (1638-1718), premier médecin du Roi-Soleil, nommé professeur de chimie et intendant du Jardin en 1693, professait la circulation du sang, les mérites du quinquina, les méfaits du tabac (figure 1). Son suppléant, Simon Boulduc (1652-1729), démonstrateur de chimie de 1695 à 1729, était spécialiste des médicaments purgatifs. Il préconisait l'emploi de solvants appropriés pour l'extraction des principes actifs des plantes (eau de pluie, esprit de vin rectifié, vinaigre distillé) et considérait que les opérations chimiques devaient être complétées par l'étude de l'action physiologique des extraits de plantes « éprouvés sur différents malades avec les précautions nécessaires ».

Les apothicaires et chimistes isolaient peu à peu des substances définies à partir de plantes et d'animaux. Peu de substances issues du monde vivant étaient alors connues en raison de leur fragilité et des méthodes d'analyses drastiques utilisées [1]. On connaissait l'acide acétique depuis le Moyen Âge et un nombre limité de substances, le glucose (Glauber, 1660) et le saccharose (Marggraff, 1747). En 1773, Hilaire-Marin Rouelle (1718-1779) isola l'urée, qu'il nomma « principe savonneux de l'urine » et dont le nom « urée » a été donné par Antoine-François Fourcroy et Nicolas Vauquelin en 1797. Dans la période 1775-1785, le chimiste suédois Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) isola de nombreux acides organiques, tels les acides gallique, lactique, benzoïque et tartrique. L'émergence de la chimie des substances naturelles était liée à l'essor extraordinaire de la chimie entre la fin du XVIII^e siècle et le début du XIX^e. C'était la naissance de la chimie moderne, portant la marque de Lavoisier.

La chimie organique : analyse et synthèse

Avec Lavoisier, puis Thenard et Gay-Lussac, c'était le début de l'analyse élémentaire qui s'appliquait à déterminer la

nature et la proportion des corps simples constituant les « principes immédiats » purs isolés d'une plante ou d'un animal. En 1807, le terme « chimie organique » était créé par Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) pour définir la chimie des composés produits par des organismes vivants dénommés « corps organisés ». L'analyse immédiate s'est développée avec Chevreul qui extrayait des « corps organisés » leurs « principes immédiats » : acides gras, cholestérol, créatine. Les travaux sur une substance ont pu s'étendre sur une très longue période ; ainsi, la structure définitive du cholestérol, isolé en 1814 par Chevreul, n'a été déterminée que vers 1954 [2].

Au début du XIX^e siècle, de nombreuses substances naturelles ont été isolées et caractérisées, en particulier des alcaloïdes : morphine en 1804 par F. Sertürner, strychnine en 1818 et quinine en 1820 par P.J. Pelletier et J. Caventou, caféine en 1820 par F. Runge, nicotine en 1828 par W.H. Posselt et K.L. Reimann, colchicine en 1833 par Ph.L. Geiger et L. Hesse, etc. On considérait alors que ces substances organiques, issues du vivant, ne pouvaient être synthétisées à partir de composés inorganiques, car ils impliquaient la notion de « force vitale ». Or en 1828, voulant faire la synthèse du cyanate d'ammonium à partir d'acide cyanique et d'ammoniaque, deux composés inorganiques, F. Wöhler réalisa celle de l'urée, un composé organique. Cette synthèse interrogea alors sur la réalité de la « force vitale » :

$$\text{N}\equiv\text{C}-\text{O}^{\ominus}\oplus\text{K} + \text{Cl}^{\ominus}\oplus\text{NH}_4 \rightarrow \text{N}\equiv\text{C}-\text{O}^{\ominus}\oplus\text{NH}_4 \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$$
 Quelques années plus tard, en 1845, la synthèse de l'acide acétique à partir du sulfure de carbone par Hermann Kolbe (1818-1884) confirma ce point et mit fin au mythe des composés organiques associés à la force vitale⁽¹⁾ :

$$\text{CS}_2 \rightarrow \text{CCl}_4 \rightarrow \text{C}_2\text{Cl}_4 \rightarrow \text{CCl}_3-\text{COOH} \rightarrow \text{CH}_3-\text{COOH}$$
 Les synthèses de produits naturels du XIX^e siècle (urée, acide acétique, glucose, etc.) se comptent sur les doigts d'une main, celles du XX^e siècle par milliers, dont une multitude de molécules (cholestérol, quinine, etc.) parfois très complexes comme la vitamine B12, la chlorophylle A, l'érythromycine... De nombreuses équipes se sont illustrées dans ce domaine, en particulier celles de R.B. Woodward (période 1944-1981) et de E.J. Corey (période 1961-1999), qui ont été honorés par des prix Nobel [3].

Au cours du XX^e siècle, les déterminations structurales sont devenues de routine et utilisaient des quantités très faibles

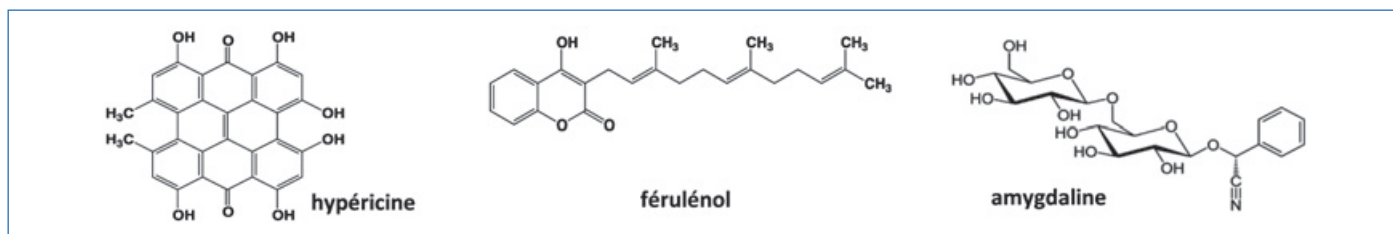


Figure 2 - Substances naturelles problématiques de plantes médicinales ou alimentaires.

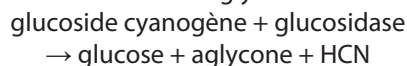
de substances grâce aux avancées rapides des méthodes d'isolement et d'analyse des substances naturelles. La chromatographie a été inventée en 1906 par M. Tswett, réinventée indépendamment par R. Willstätter, et remise en lumière en 1931 par E. Lederer. Différentes techniques ont été développées (CCM, chromatographie liquide, gazeuse, HPLC, couplage LC/MS...). Les analyses structurales ont mis en œuvre des méthodes spectroscopiques de plus en plus sensibles et performantes (spectrométrie de masse, résonance magnétique nucléaire, spectroscopie infrarouge, dichroïsme circulaire, radiocristallographie...). Le nombre de substances identifiées a crû alors exponentiellement et il dépasse aujourd'hui 260 000. Remarquons que ces substances naturelles sont à l'origine de plus de 60 % des médicaments de la médecine moderne comme antipaludiques, anticancéreux, antibiotiques et d'autres pathologies [4].

Innocuité des plantes médicinales ?

Indépendamment des questions d'identification, de contamination et de variation de leur composition chimique qu'elles posent, les plantes médicinales ne sont pas toujours sans danger. C'est le cas du millepertuis, largement popularisé pour ses effets antidépresseurs depuis l'époque de Dioscoride. Cette action est vraisemblablement due à l'hyperforine (figure 2) [5]. Mais outre de nombreuses contre-indications, la plante a une forte action de photosensibilisation. Elle cause des dermatites et des ulcérations chez les animaux herbivores provoquées par l'hypericine, une anthraquinone. Certaines larves d'insectes parasites astucieuses se protègent en enroulant les feuilles autour d'eux pour se protéger du soleil.

Au Maroc, la férule, une Apiaceae médicinale et condimentaire, provoque des accidents hémorragiques. Cette plante, qui se développe rapidement lors des pluies succédant aux périodes de sécheresse, est alors responsable d'intoxications mortelles (férule) chez les ovins qui la broutent. Sa toxicité est expliquée par la présence de 3-farnésyl-4-hydroxycoumarines, le féruléol et des dérivés à action hémorragique pouvant être mortelle (figure 2) [6].

Le phytochimiste américain D.A. Jones a observé que la plupart des céréales cultivées – blé, maïs, riz, sorgho... – mais aussi manioc, abricots, pêches, cerises, pommes et de nombreuses autres plantes produisent des glycosides cyanogènes telle l'amygdaline (figure 2). Ces substances de défense contre les herbivores sont localisées dans des compartiments à l'intérieur des cellules tandis que d'autres compartiments renferment des glycosidases :



En coupant ou broyant la feuille, l'enzyme et le substrat sont mis en contact, conduisant à la formation puis à la libération d'acide cyanhydrique toxique pour le prédateur. Ce serait la raison de leur sélection par les premiers cultivateurs il y

a environ 10 000 ans. Grâce à ces substances, ces plantes protégées des herbivores avaient bon aspect et l'homme étant moins sensible au cyanure, il les a sélectionnées pour l'agriculture de préférence aux plantes à alcaloïdes, amères et toxiques [7].

Contamination des plantes alimentaires par des microchampignons producteurs de toxines

De nombreux exemples de plantes contaminées par des micro-organismes sont à l'origine de graves intoxications pour le bétail et les humains. Le mélilot, fabacée cultivée comme fourrage, peut provoquer chez les bovins la maladie du mélilot gâté quand il fermente sous l'influence d'un *Penicillium* (*P. jensenii*). L'acide *trans*-o-coumarique de la plante est transformé en dicoumarol (figure 3), composé anticoagulant dont l'ingestion peut provoquer de graves hémorragies internes.

Le microchampignon *Aspergillus flavus* prolifère sur des graines d'oléagineux conservées en atmosphère chaude et humide, notamment celles d'arachide, mais aussi sur des céréales. Il produit un groupe de mycotoxines, les aflatoxines (figure 3) [8-9], qui se retrouvent dans les huiles, les tourteaux d'arachide et le lait des vaches alimentées avec des tourteaux contaminés. L'intoxication aiguë se traduit par des lésions hépatiques conduisant à la mort et l'intoxication chronique évolue à terme en hépatome ou carcinome (dose limite nocive quotidienne : 253 à 441 ng/kg). La patuline (figure 3), mycotoxine de divers *Penicillium* (*P. expansum* et *P. patulum*), est une molécule thermostable difficilement dégradable [10]. Présente dans les cidres, les jus et compotes de pommes, elle est toxique à faible dose sur les animaux à sang chaud et l'homme, provoquant des nausées, des vomissements. Une exposition prolongée de faible intensité peut avoir des effets cancérogènes et tératogènes.

Connu depuis l'Antiquité, puis le Haut Moyen Âge sous le nom de « mal des ardents » ou « feu de Saint-Antoine », l'ergotisme est dû au microchampignon *Claviceps purpurea*, parasite de céréales (seigle, blé, riz...) [11]. Les toxines produites (ergotamine et acide lysergique, figure 3) se retrouvent alors dans le pain via la farine des céréales. Les effets se manifestent par des signes incluant convulsions, tremblements, nausées, maux de tête, délires hallucinatoires et aussi des symptômes caractérisant une forme particulière de gangrène. Des villages entiers ont été contaminés et l'ergotisme a été responsable de centaines de milliers de morts dans le passé et continue de faire des victimes.

De façon similaire, des microalgues ou dinoflagellés contaminant coquillages et poissons produisent des toxines redoutables aux structures variées et étonnantes. Les saxitoxines (figure 3), dont plus de 218 variants sont connus, sont des alcaloïdes neurotoxiques synthétisés en particulier par *Alexandrium*, contaminant coquillages et poissons. La ciguatéra ou « gratte » est une intoxication alimentaire fréquente dans le

Pacifique due à la consommation de poissons de récifs coralliens, rendus toxiques par la présence d'une microalgue, *Gambierdiscus toxicus*. Elle produit des polyéthers complexes telle la ciguatoxine (figure 3) qui cible le canal sodique, ou la maïtotoxine (DL₅₀ souris = 0,05 µg/kg) qui active le canal calcique [12].

Pesticides naturels et pesticides synthétiques

Au cours de l'évolution, les plantes ont développé des systèmes de défense, en particulier contre les insectes et les moisissures, et l'homme s'en est inspiré pour protéger ses cultures, créant une phytopharmacie utilisant des pesticides naturels puis synthétiques, tous chimiques.

La nicotine et les alcaloïdes du tabac ont conduit à la première génération d'insecticides issus de plantes. Dès 1690, J.B. La Quintinie a signalé les propriétés biocides de l'extrait de tabac. Puis à partir de 1828 la nicotine pure a été utilisée (figure 4). Elle agit sur le système nerveux central, cible dans le cerveau les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, provoquant la paralysie et la mort, et touche aussi le système cardiovasculaire. Dans les années 1980, des géants mondiaux de l'agrochimie (Bayer, BASF) ont mis au point des insecticides neurotoxiques plus efficaces en raison de leur traitement systémique et leur meilleure stabilité moléculaire que la nicotine : les néonicotinoïdes, dont le premier a été l'imidaclopride (figure 4) [13]. Ce sont les insecticides les plus utilisés qui posent de graves problèmes vis-à-vis des insectes pollinisateurs.

Les pyréthrine (figure 4) sont des dérivés de l'acide chysanthémique, isolées des fleurs de pyrèthre et de tanaïsie, qui ciblent le système nerveux des insectes [14-15]. Moins

toxiques pour les mammifères, elles provoquent des allergies chez l'homme. Leur instabilité à la lumière, à l'air et à l'humidité est un inconvénient qui réduit les risques dus à leur utilisation. Cette instabilité et le coût des pyréthrine naturelles ont conduit à préparer par synthèse des analogues plus stables formant la classe des pyréthrinoïdes, telle la perméthrine qui est très toxique pour de nombreux animaux (en particulier les chats) et les animaux à sang froid (batraciens, serpents), ou la deltaméthrine (figure 4), aussi très toxique. Même à faible dose, elle est toxique pour l'abeille (DL₅₀ aiguë par contact : 0,067 µg/abeille).

Les roténoïdes sont une classe d'insecticides naturels considérés bio, mais qui ne sont pas inoffensifs. À l'origine, les Indiens d'Amazonie utilisaient pour la pêche dite à la nivrée une fabacée *Lonchocarpus nicou*, liane qui renferme des flavonoïdes modifiés, dont la roténone (figure 4). Ce composé naturel s'est révélé toxique pour les animaux à sang froid (poissons, insectes) en agissant sur le complexe I de la chaîne de respiration mitochondriale (NADH déshydrogénase). Elle a été utilisée comme insecticide recommandé en agriculture biologique, mais sa toxicité pour l'homme a été démontrée par la suite et son utilisation a été interdite en 2009, car elle favorise la maladie de Parkinson et peut être toxique pour l'embryon durant la grossesse [16].

Plus récemment, a été développée une famille de fongicides de synthèse inhibitrice de la succinate déshydrogénase « SDHI ». Cette nouvelle famille bloque chez les champignons cette enzyme impliquée dans la respiration cellulaire, en agissant sur le complexe II de la chaîne de respiration mitochondriale. Ces substances, au nombre d'une dizaine, tels les boscalid, bixafen et fluxapyroxad (figure 5), font l'objet de controverses, de vifs débats et de mises en garde. Elles sont

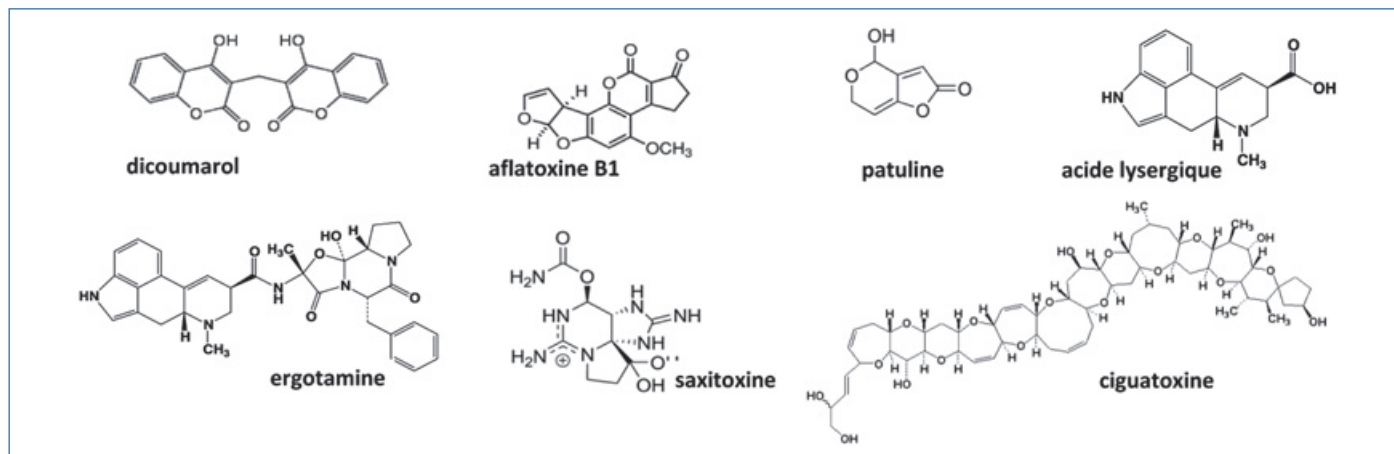


Figure 3 - Substances toxiques de micro-organismes contaminant plantes ou animaux de l'alimentation.

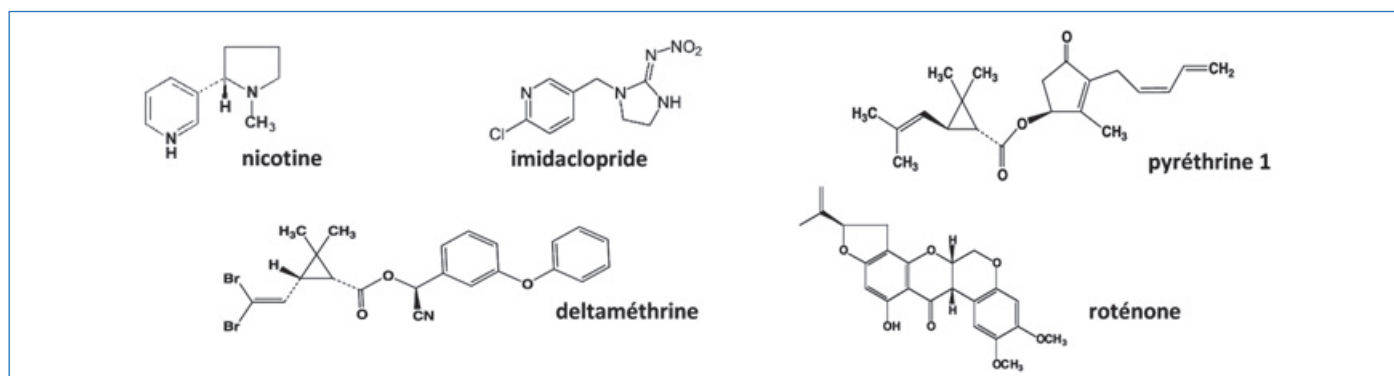


Figure 4 - Insecticides naturels et synthétiques (néonicotinoïdes, pyréthrinoïdes et roténoïdes).

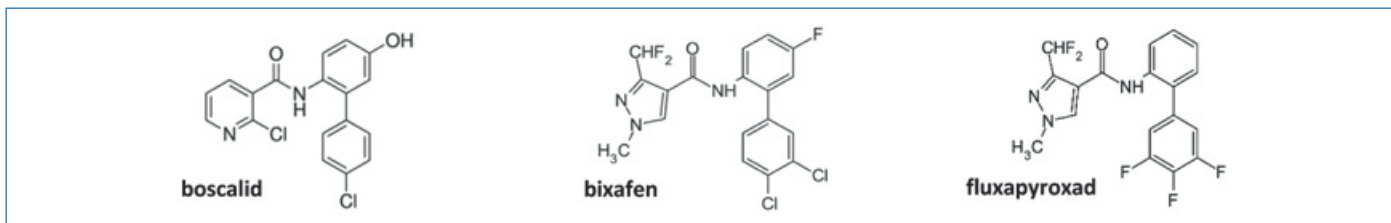


Figure 5 - Fongicides SDHI synthétiques.

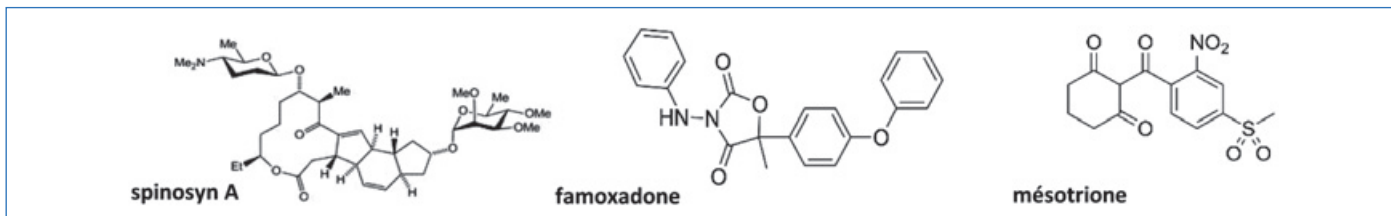


Figure 6 - Pesticides naturels ou synthétisés sur le modèle de substances naturelles.

connues pour leur toxicité sur les vers de terre, poissons, grenouilles, mais surtout sur les abeilles et les pollinisateurs, et sont un danger potentiel pour l'ensemble de la biodiversité [17-18]. Le fluxapyroxad est fortement toxique pour les invertébrés aquatiques et les petits mammifères.

De nouveaux pesticides, soit naturels comme la spinosin A, insecticide produit par la bactérie *Saccharopolyspora*, soit synthétisés sur le modèle de produits naturels comme la famoxadone, fongicide calqué sur la strobilurine du champignon *Strobilurus*, ou la mésotrione, herbicide synthétisé sur le modèle de la leptospermone, substance extraite d'une myrtacée, montrent l'intérêt permanent des substances naturelles comme sources de molécules actives ou comme modèles pour la synthèse d'analogues. Ils ouvrent de nouvelles pistes (figure 6) [19].

Ainsi, dans le domaine agricole comme dans le domaine médical, « le magasin du Bon Dieu » évoqué par le pharmacien chimiste Pierre Potier peut toujours être une source de molécules précieuses dont nous n'avons pas terminé l'inventaire. Il nous expliquait aussi que « *La chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique* » et que donc le « naturel » n'est pas différent chimiquement du « synthétique » ; l'un comme l'autre peuvent être synonymes d'innocuité ou de toxicité. Leur mode d'utilisation a vraisemblablement un impact sur les difficultés et les problèmes qu'ils posent. Dans tous les cas, la vigilance s'impose.

Cet article fait suite à l'intervention lors du colloque « *Les substances naturelles : la panacée ?* » le 27 novembre 2019 à la Maison de la Chimie (<https://actions.maisondelachimie.com/colloque/substances-naturelles>).

Note⁽¹⁾ : Avant 1828, les chimistes pensaient que la formation de molécules organiques (composés du carbone) par les êtres vivants impliquait une cause mystérieuse nommée « force vitale ». Leur origine biologique rendait impossible leur production à partir de substances inorganiques. La croyance en la distinction de nature entre les produits naturels et les produits synthétiques n'est pas une idée neuve.

[1] C. Viel, Évolution des méthodes extractives et analytiques en phytochimie, du XVI^e siècle à la seconde moitié du XIX^e, *Rev. Hist. Pharm.*, **2001**, 331, p. 287-302.

[2] B. Bodo, *La saga du cholestérol : de la substance à la structure*, *L'Act. Chim.*, **2015**, 399, p. 52-58.

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

[4] D.J. Newman, G.M. Cragg, Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019, *J. Nat. Prod.*, **2020**, 83, p. 770-803.

[5] L.A. Schmitt, Y. Liu, P.A. Murphy, J.W. Petrich, P.M. Dixon, D.F. Birt, Reduction in hypericin-induced phototoxicity by *Hypericum perforatum* extracts and pure compounds, *J. Photochem. Photobiol. B*, **2006**, 85, p. 118-30.

[6] D. Lamnaouer, B. Bodo, M.T. Martin, D. Molho, Ferulenol and ω -hydroxyferulenol, toxic coumarins from *Ferula communis* var. *genuina*, *Phytochemistry*, **1987**, 26, p. 1613-15.

[7] D.A. Jones, Why are so many food plants cyanogenic?, *Phytochemistry*, **1998**, 47, p. 155-62.

[8] R.A.J.C. Coulombe, Aflatoxins, in *Mycotoxins and Phytoalexins*, R.P. Sharma, D.K. Salunkhe (eds), CRC Press, New York, **1991**, p. 103-43.

[9] M. Shenasi, A.A.G. Candlish, K.E. Aidoo, The production of aflatoxins in fresh date fruits and under stimulated storage conditions, *J. Sci. Food Agric.*, **2002**, 82, p. 848-53.

[10] J.L. McCallum, R. Tsao, T. Zhou, Factors affecting patulin production by *Penicillium expansum*, *J. Food Protect.*, **2002**, 65, p. 1937-42.

[11] C. Poitou, Ergotisme, ergot de seigle et épidémies en Sologne au XVIII^e siècle, *Rev. Hist. Mod. Contemp.*, **1976**, 23, p. 354-68 ; J. Streith, Ergotisme, mal des ardents ou feu de Saint-Antoine du Moyen Âge aux temps modernes : le « triangle de Saint-Antoine » et le démarrage d'une importante industrie pharmaceutique au coude du Rhin, *L'Act. Chim.*, **2011**, 358, p. 40-46.

[12] B. Bodo, Microbiodiversité et substances naturelles : quand les microbes se font chimistes, in *Microbiodiversité, un nouveau regard*, L. Palka (dir.), Ed. Matériologiques, Paris, **2018**, p. 275-306.

[13] G. Charpentier, F. Louat, J.M. Bonmatin, P.A. Marchand, F. Vanier, D. Locker, M. Decoville, Lethal and sublethal effects of imidacloprid, after chronic exposure, on the insect model *Drosophila melanogaster*, *Environ. Sci. Technol.*, **2014**, 48, p. 4096-102.

[14] L. Richou-Bac, A. Venant, Une nouvelle famille d'insecticides, les pyrèthrinoides de synthèse, *Bull. Acad. Vét. France*, **1985**, 58, p. 199-212.

[15] www.societechimiquedefrance.fr/Pyrethrines.html

[16] Y. Zhang *et al.*, Involvement of Akt/mTOR in the neurotoxicity of rotenone-induced Parkinson's disease models, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2019**, 16, p. 3811-26.

[17] S. Li, X. Liu, C. Chen, F. Dong, J. Xu, Y. Zheng, Degradation of fluxapyroxad in oils and water/sediment systems under aerobic and anaerobic conditions, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **2015**, 95, p. 45-50.

[18] H. Wang *et al.*, Characterization of boscalid-induced oxidative stress and neurodevelopmental toxicity in zebrafish embryos, *Chemosphere*, **2020**, 238, 124753.

[19] C.L. Cantrell, F.E. Dayan, S.O. Duke, Natural products as sources for new pesticides, *J. Nat. Prod.*, **2012**, 75, p. 1231-42.

Bernard BODO,
Professeur émérite au Muséum national d'histoire naturelle, Paris.

*bernard.bodo@mnhn.fr

Les substances naturelles végétales et l'industrie pharmaceutique

Résumé Grâce à leur bioactivité intrinsèque et à leur grande diversité chimique, les substances naturelles végétales ont fourni l'essentiel des médicaments depuis la nuit des temps. À la fin du XX^e siècle, près de 50 % des traitements anticancéreux utilisés étaient d'origine végétale. Dans les années 1980, les progrès de l'automatisme, de la miniaturisation et de la robotisation ont conduit les sociétés pharmaceutiques à lancer des programmes de bioprospection et de criblage extensif. Cette ruée vers l'or vert s'est terminée au début des années 2000. De nouvelles approches alternatives au criblage à haut débit d'extraits végétaux sont apparues telles que le criblage virtuel, le repositionnement de molécules naturelles connues, l'approche fragments naturels, sans oublier la valorisation d'extraits standardisés et purifiés.

Mots-clés Substances naturelles, produits naturels, phytochimie, industrie pharmaceutique.

Abstract **Vegetal natural substances and the pharmaceutical industry**

Due to their intrinsic bioactivity and high chemical diversity, plant secondary metabolites have provided the majority of drugs since the dawn of time. At the end of the 20th century, almost 50% of cancer treatments used were of plant origin. In the 1980s, advances in automatism, miniaturization and robotization led pharmaceutical companies to initiate extensive bio-prospecting and screening programs. This green gold rush ended in the early 2000s. New alternative approaches to high throughput screening of extracts have emerged such as virtual screening, repositioning of known molecules from plants and the natural products fragment approach, without forgetting the valorization of standardized and purified vegetal extracts.

Keywords Natural substances, natural products, phytochemistry, pharmaceutical industry.

Les substances naturelles, produits naturels encore appelés métabolites secondaires car fruits terminaux de l'expression des gènes des végétaux, sont le résultat de millions d'années d'évolution et d'adaptation aux conditions de vie et à divers stress. Ces molécules sont donc naturellement formatées pour être bioactives, pour interagir avec le vivant, avec la plante elle-même et les autres organismes comme ses parasites, ses prédateurs, etc.

Évolution de l'utilisation des plantes en thérapeutique

L'utilisation actuelle des plantes par les hommes va du simple aliment jusqu'à la molécule de synthèse thérapeutique inspirée d'un composé naturel, en passant par des extraits médicinaux plus ou moins purifiés (figure 1, d'après [1]).

Pendant très longtemps, animaux et humains ont utilisé instinctivement les plantes pour se soigner. Ce savoir s'est transmis oralement puis, lors de l'apparition de l'écriture concomitante avec l'émergence des premières cités et la spécialisation des métiers, ces connaissances ont été consignées par écrit. Le savoir s'est ensuite affiné et a été validé par l'usage. L'isolement des premières molécules naturelles actives au début du XIX^e siècle et les travaux de François Magendie (1783-1855) et Claude Bernard (1813-1878) marquent le début de l'« evidence based medicine » avec l'approche scientifique de l'effet dose et de l'action pharmaco-clinique. Les molécules naturelles serviront ensuite de modèles aux chimistes médicinaux, qui vont les améliorer, s'en inspirer, pour préparer des principes actifs plus actifs, plus spécifiques, avec moins d'effets secondaires. Cependant, comme dans d'autres domaines de la recherche, le hasard heureux joue un rôle important à qui sait le repérer.

La part du hasard dans les découvertes

Les chemins qui mènent à la découverte de molécules candidats-médicaments ne suivent pas systématiquement l'orthodoxie des procédures de recherche [2]. La sérendipité, c'est-à-dire le rôle du hasard, est loin d'y être négligeable ; ce mot signifie le fait de réaliser une découverte, une invention de manière inattendue suite à des travaux portant sur un sujet sans rapport. Le terme a été créé par le romancier anglais Horace Walpole dans un courrier du 28 janvier 1754 à son cousin Horace Mann, diplomate en Italie. Walpole indique qu'il vient de résoudre fortuitement une énigme sur l'alliance entre deux familles en consultant un registre d'armoiries. Il s'inspire du titre d'un vieux conte oriental qu'il a lu enfant, « Voyages et aventures des trois princes de Serendip », Serendip étant le nom en vieux persan de l'île de Ceylan. Dans ce conte, par accident et sagacité, les trois princes réalisent toutes sortes de découvertes en exploitant des indices sans lien avec leur mission. Comme l'a écrit Claude Bernard : « J'ai dit, en effet, qu'il ne faut jamais rien négliger dans l'observation des faits, et je regarde comme une règle indispensable de critique expérimentale de ne jamais admettre sans preuve l'existence d'une cause d'erreur dans une expérience, et de chercher toujours à se rendre raison de toutes les circonstances anormales qu'on observe. Il n'y a rien d'accidentel, et ce qui pour nous est accident n'est qu'un fait inconnu qui peut devenir, si on l'explique, l'occasion d'une découverte plus ou moins importante » [3].

Sérendipité avec la pervenche tropicale, en trois épisodes

Dans le domaine de la phytothérapie, l'exemple de la pervenche tropicale ou pervenche de Madagascar,

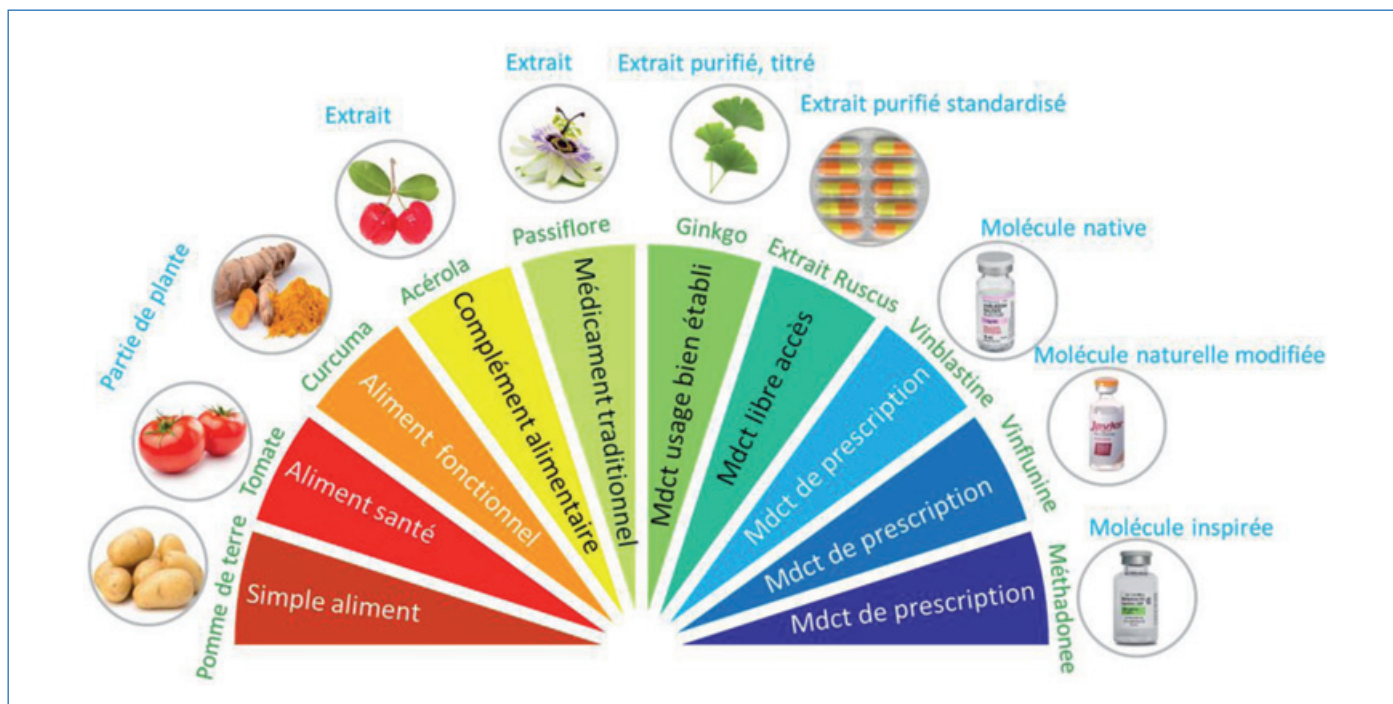


Figure 1 - Palette d'utilisation des végétaux, du simple aliment au principe actif de synthèse inspiré de la nature (d'après [1]).

Catharanthus roseus G. Don (Apocynaceae) (figure 2), illustre parfaitement le rôle de la sérendipité dans la découverte de médicaments. Cette petite plante tropicale, récoltée en 1645 par Étienne de Flacourt à Fort Dauphin (sud-est de Madagascar), est décrite dans son *Histoire de la grande île Madagascar* (1658). Dès le XVIII^e siècle, elle est disséminée dans la plupart des pays tropicaux, où ses indications en médecine traditionnelle sont innombrables : problèmes cardiaques, empoisonnements, coupe-faim, règles douloureuses, diarrhées, antidiabétique, hypotenseur, abortif, vermifuge, fébrifuge ou encore anti-inflammatoire.

En 1949, Robert Noble (1910-1990) et Charles Beer (1915-2010) étudient l'activité antidiabétique de nombreuses substances sur des rats à la Western Ontario University au Canada. À cette période, la communauté scientifique recherche activement des molécules antidiabétiques actives par voie orale afin de s'affranchir des injections d'insuline. Noble reçoit une lettre de son frère aîné Clark, médecin généraliste en Jamaïque, contenant cinq feuilles d'une plante

locale : la pervenche tropicale. L'administration par voie orale à des rats d'un extrait de feuille n'indique aucun effet antidiabétique. L'injection dans l'abdomen entraîne la mort des animaux en cinq jours suite à des abcès multiples dus à une infection généralisée par *Pseudomonas* [4]. Les extraits ayant été stérilisés, nos chercheurs pensent avoir mis la main sur un dérivé corticoïde car la cortisone produit les mêmes effets. Très rare à l'époque, cette dernière fait l'objet d'une active recherche de nouvelles sources, mais Noble et ses collègues ne trouvent aucun dérivé de cortisone. En revanche, ils constatent qu'une simple injection de pervenche induit une diminution considérable des lymphocytes, conséquence d'une action sur la moelle osseuse. Par sérendipité, Noble déduit que cette plante contient un ou plusieurs composés utilisables pour traiter les leucémies, où justement le nombre de globules blancs croît de manière totalement incontrôlée.

Afin d'identifier les produits actifs, Beer étudie l'action de fractions d'extrait brut sur la moelle osseuse où sont produits les globules blancs. Au prix d'un travail fastidieux, il repère que l'activité provient d'un mélange d'alcaloïdes indoliques. De ce mélange complexe, il parvient en 1957 à isoler 100 mg de vinblastine et décèle la présence d'un produit minoritaire également leucopéniant. En parallèle des études des Canadiens, lors d'une recherche systématique d'antitumoraux dans le laboratoire pharmaceutique Eli Lilly à Indianapolis (États-Unis), Gordon Svoboda isole la vincristine, la deuxième substance active entrevue par Beer. Pour parvenir à ce résultat, Eli Lilly a testé plus de 5 000 substances par an sur différents modèles de tumeurs animales. En 1958, lors du congrès de cancérologie à l'Académie des sciences de New York, les deux équipes découvrent mutuellement leurs travaux et décident de collaborer.

Le génie de Robert Noble et de Charles Beer est d'étudier les propriétés inattendues de la pervenche vis-à-vis des multiplications de globules blancs caractéristiques des leucémies plutôt que de s'acharner à chercher un antidiabétique. La vinblastine et la vincristine (figure 3) seront commercialisées respectivement dès 1961 et 1963 dans le traitement des



Figure 2 - La pervenche tropicale ou pervenche de Madagascar.

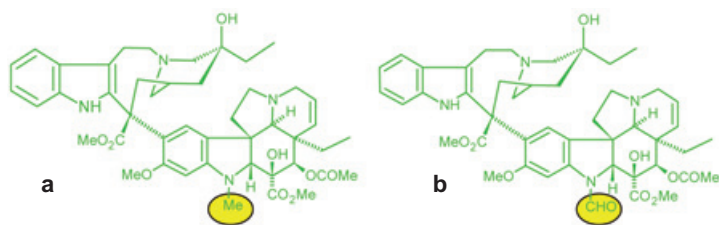


Figure 3 - Vinblastine (a) et vincristine (b) diffèrent respectivement par un groupe méthyle ou formyle.

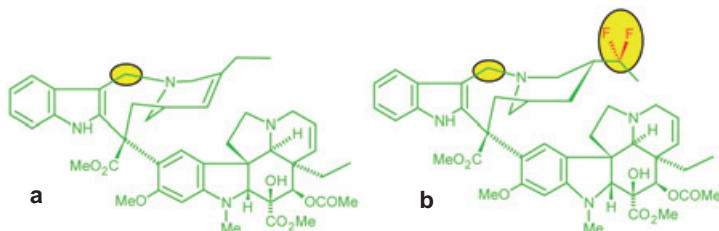


Figure 4 - Vinorelbine (a) et vinflunine (b).

leucémies. Curieusement, l'accès difficile à la littérature scientifique dans ces années pré-Internet leur a porté chance : une publication australienne dès 1928 indiquait que la pervenche tropicale ne possède aucune propriété antidiabétique. Aucun effet diabétique notable n'a d'ailleurs pu être prouvé scientifiquement à ce jour. En effet, l'usage des plantes en médecine traditionnelle ne correspond pas toujours à l'activité scientifiquement démontrée.

Le deuxième épisode concerne la production industrielle de vinblastine et de vincristine, qui pose dès le départ des problèmes d'approvisionnement, la teneur étant extrêmement faible dans le végétal. Il faut en effet plusieurs tonnes de feuilles sèches pour extraire quelques milligrammes de ces deux précieuses molécules anticancéreuses. Une compétition s'engage entre les chimistes du monde entier pour reproduire ces structures complexes. Le chimiste Pierre Potier (1936-2006) et son équipe de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) du CNRS à Gif-sur-Yvette parviennent à réaliser les délicates molécules par hémisynthèse, à partir de deux précurseurs présents en quantité relativement élevée dans la plante. De plus, au cours de ce travail de chimie, en utilisant la nouvelle réaction qu'ils viennent de mettre au point, ils repèrent grâce à son activité biologique *in vitro* sur le test « tubuline » un produit minoritaire non naturel, inattendu. Les molécules anticancéreuses de la pervenche agissent sur la tubuline, une protéine constituant du fuseau mitotique. Ce nouveau produit minoritaire présente une activité sur la tubuline, cible biologique de ces composés. La vinorelbine (figure 4a) est développée avec succès par le groupe pharmaceutique Pierre Fabre [5] et devient une spécialité majeure dans le traitement des cancers du poumon et du sein. Cette substance possède l'énorme avantage d'être beaucoup moins toxique que la vinblastine et la vincristine et d'être très active sur les cancers solides. C'est l'un des anticancéreux les plus prescrits, avec plus d'un million de patients traités depuis sa mise sur le marché en 1989. Sa forme orale, d'administration plus facile que la voie injectable, est mise sur le marché depuis 2002.

Troisième épisode, en 1988, les chercheurs des Laboratoires Pierre Fabre décident de soumettre les alcaloïdes de la pervenche à une nouvelle réaction utilisant le fluorure d'hydrogène. L'idée est osée car ces molécules sont fragiles et le milieu réactionnel, qualifié de « superacide » qu'étudie

Jean-Claude Jacquesy du CNRS à Poitiers, est extrêmement agressif. Les conditions sont des milliards de fois plus acides que les acides connus jusqu'alors. L'approche vise à modifier ces molécules sur des positions non accessibles par la chimie classique. Surprise ! Le milieu superacide ne dégrade pas tout et la fragile molécule traitée conduit à un produit nouveau, inaccessible par la chimie classique car gem-fluoré sur le CH_2 de chaîne éthyle. Ce produit se révèle original dès les premiers essais biologiques [6]. L'activité lors des essais *in vitro* est modeste mais bien supérieure *in vivo* sur les modèles tumoraux. La vinflunine est née (figure 4b). Des travaux de développement chimique innovants et des investigations cliniques permettent d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché en 2009 pour l'indication cancer de la vessie.

En définitive, dans le domaine de la recherche sur les substances naturelles, la sérendipité peut conduire à des résultats au-delà de toute attente. Selon l'expression malicieuse de Pierre Potier, la sérendipité amène parfois à « découvrir la fille du fermier dans la meule de foin alors que l'on n'y recherchait qu'une aiguille ! ». Toutefois, elle peut certainement être favorisée par une recherche disposant d'un cadre tolérant pour sortir à bon escient des sentiers battus, encourageant les esprits préparés, car comme le soulignait Louis Pasteur le 7 décembre 1854 à Douai à l'occasion de l'inauguration de la Faculté des sciences de Lille : « Dans les champs de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés » [7].

Criblage systématique au NCI

L'approche systématique qui repose sur le hasard lié aux grands nombres peut également conduire à des résultats. Créé en 1937 aux États-Unis, le National Cancer Institute (NCI) démarre en 1960 un vaste programme de criblage qui, dans la première phase, étudie plus de 35 000 extraits végétaux sur des lignées cellulaires *in vitro*. Parmi les résultats, nous pouvons citer le paclitaxel, extrait de l'écorce de l'if du Pacifique (*Taxus brevifolia* Nutt.), et la camptothécine, extraite de l'arbre du bonheur (*Camptotheca acuminata* Decne).

Les taxoïdes

Dans le cadre de ce vaste programme de criblage du NCI, des échantillons d'écorce d'if du Pacifique sont initialement collectés le 21 août 1962 par Arthur Barclay du Département américain de l'agriculture (USDA), sous contrat avec le NCI. Les extraits bruts destinés à être testés sur une lignée cellulaire tumorale sont préparés dans le Wisconsin, puis Monroe Wall et Mansukh Wani, du Research Triangle Institute de Caroline du Nord, découvrent l'activité cytotoxique significative des extraits. Wall décide en 1965 de nommer la substance active « taxol », en pensant qu'il s'agit d'un alcool. La molécule étant en faible concentration, complexe avec onze centres asymétriques, la structure chimique n'est finalement publiée qu'en 1971. Le nom du taxol est désormais paclitaxel (figure 5a).

En août 1978, Susan Horwitz, du Collège de médecine Albert Einstein de New York, étudie le mécanisme d'action du paclitaxel et découvre qu'il inhibe la division cellulaire en stabilisant fortement les microtubules, composants du fuseau mitotique.

La faible teneur dans les écorces, les difficultés de récolte, l'impossibilité d'une synthèse totale et la faible hydrosolubilité ralentissent le développement clinique. Néanmoins, le médicament s'étant révélé efficace sur le cancer de l'ovaire et les tumeurs mammaires, les chercheurs isolent de grandes

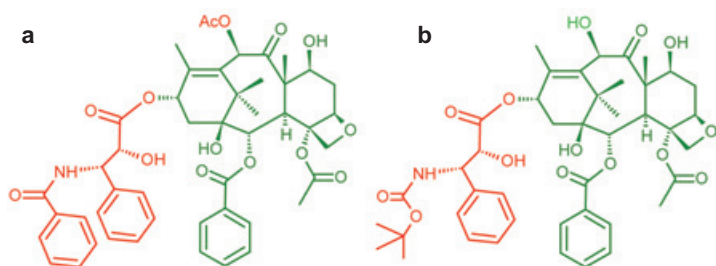


Figure 5 - Paclitaxel (a) et docétaxel (b) (10-DAB III en vert).

quantités de paclitaxel en abattant des dizaines de milliers d'ifs centenaires pour poursuivre le développement clinique. La solution au problème d'approvisionnement en paclitaxel viendra une fois de plus du groupe de Pierre Potier à l'ICSN qui, grâce au test tubuline, identifie un potentiel précurseur du paclitaxel dans les feuilles de l'if européen. Ce précurseur, la 10-desacétylbaccatine III (10-DAB III), peut par hémisynthèse conduire au précieux paclitaxel. La 10-DAB III est présente en grande quantité dans les feuilles qui sont de plus renouvelables, contrairement aux écorces qui nécessitent l'abattage de l'arbre. Elle avait échappé aux chercheurs américains car elle n'est pas cytotoxique et seulement légèrement active sur le test tubuline *in vitro*. Lors des études pour accéder par hémisynthèse au paclitaxel à partir de la 10-DAB III, le test tubuline permet d'identifier en 1985 un intermédiaire actif sur la tubuline qui sera développé par Rhône-Poulenc Rorer sous le nom de docétaxel (figure 5b). Le paclitaxel hémisynthétique est commercialisé à partir de 1995, ce qui permet de s'affranchir des écorces et de l'abattage des arbres ; le docétaxel (molécule non naturelle) est mis sur le marché en 1996 [8].

La camptothécine

Un extrait de fruits de *Camptotheca acuminata* Decne de la famille des Nyssaceae est identifié comme potentiellement anticancéreux en 1958 par Jonathan Hartwell. L'espèce est appelée arbre du bonheur en Chine 喜树 (xǐshù) car cette plante est appréciée pour ses propriétés médicinales (asthme, maux de tête...) par les minorités ethniques du sud-ouest de la Chine [9] (figure 6).



Figure 6 - Rameau de l'arbre du bonheur en fruits.

Suite à l'observation d'Hartwell, la camptothécine isolée par Wani et Wall démontre des résultats prometteurs sur des modèles animaux et des essais cliniques débutent au NCI dans les années 1970. Cependant, elle démontre une toxicité vésicale sévère et les études cliniques sont interrompues. Lorsque son activité pharmacologique très spécifique en tant

qu'inhibiteur de la topoisomérase I est découverte dans les années 1980, une série de dérivés semi-synthétiques plus hydrosolubles et moins toxiques est préparée. Deux dérivés, le topotécan et l'irinotécan, sont développés et commercialisés, notamment pour les cancers ovariens et colorectaux (figure 7).

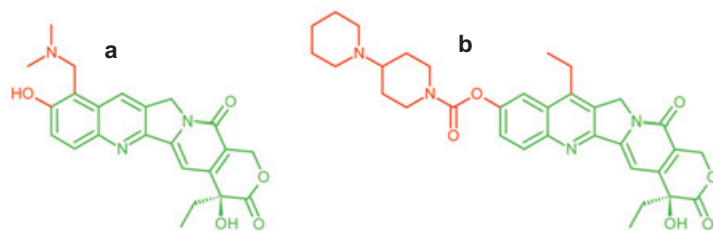


Figure 7 - Topotécan (a) et irinotécan (b), dérivés hémisynthétiques de la camptothécine (en vert).

Le criblage à haut débit : de la molécule au chevet du patient

Depuis les années 1980, grâce aux progrès de la miniaturisation, de l'automatisation et de la robotisation des essais biologiques, il est possible d'évaluer des centaines de milliers de molécules par criblage à haut débit. Le principe de ce « high throughput screening » (HTS) est de réaliser les essais biologiques dans des plaques de microtitration sur des enzymes, des récepteurs ou des canaux ioniques avec les substances à évaluer.

Contrairement à l'approche historique qui part des effets cliniques observés sur le patient et descend dans l'infiniment petit pour comprendre la justification au niveau moléculaire, l'approche criblage à haut débit recherche des effecteurs au niveau moléculaire pour ensuite remonter vers le patient. Depuis les années 2005, une nouvelle approche holistique est venue compléter les stratégies précédentes avec la médecine translationnelle [10] qui exploite les données à tous les niveaux, depuis l'échelle moléculaire jusqu'au niveau clinique au chevet du patient (figure 8).

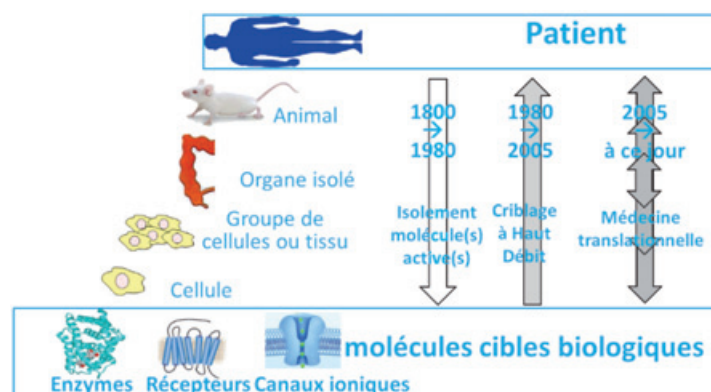


Figure 8 - Évolution des approches.

La recherche de candidats-médicaments à partir des plantes présente de nombreux avantages. Le nombre et la chimiodiversité des métabolites secondaires dans les végétaux sont considérables – plus de 200 000 structures différentes ont été décrites. Ces substances utilisées depuis des temps immémoriaux en thérapeutique ont apporté la preuve de concept [11] et démontré leur intérêt et efficacité. Les molécules naturelles sont produites avec de nombreux dérivés parents, ce qui facilite l'étude des relations structure-activité quantitatives. Ces composés sélectionnés par l'évolution sont produits par

le vivant pour être actifs sur le vivant ; ils sont donc formatés pour être bioactifs et ont ainsi un avantage sur des molécules fabriquées au hasard par des chimistes organiciens. Ils sont tridimensionnels, possèdent une proportion de carbones sp³ élevée (Fsp³ élevé) et de nombreux centres chiraux, paramètres d'importance pour les principes actifs.

Par contre, plusieurs inconvénients compliquent le travail des phytochimistes. Il est impossible d'isoler et d'évaluer chaque molécule une à une : nous devons étudier des mélanges, ce qui entraîne des interactions biologiques entre les composés et la cible pharmacologique. Les polyphénols par exemple réagissent de manière non spécifique avec les protéines, donc avec les enzymes, récepteurs et canaux ioniques. Quand un extrait ou une fraction se révèle actif, des analyses complémentaires (fractionnement bioguidé/déréplication) sont nécessaires pour identifier les molécules responsables de l'activité. De plus, la composition chimique d'individus végétaux de la même espèce peut varier en fonction de la saison, du sol et de divers paramètres, dont la présence d'autres organismes au sein du végétal comme des champignons endophytes. L'approvisionnement en végétaux n'est

pas simple. Les aspects juridiques liés aux réglementations nationales récentes d'accès aux ressources génétiques sont à prendre en compte [12] et peuvent être complexes. Ces obligations – partage des avantages en contrepartie de l'accès au matériel végétal – résultent de la Convention sur la diversité biologique (Rio de Janeiro, Brésil, juin 1992) et du Protocole de Nagoya (Nagoya, Japon, octobre 2010). L'identification univoque des collectes nécessite la présence de fleurs ou de fruits, ce qui n'est pas toujours le cas. L'expertise des botanistes identificateurs est menacée car généralement peu enseignée et peu valorisée. Les collectes et recollectes du végétal en plus grandes quantités sont souvent aléatoires et complexes, ainsi que la production des substances actives en quantités industrielles. Les substances naturelles doivent être optimisées car les plantes ne les ont pas sélectionnées pour leur capacité à apporter des solutions thérapeutiques pour les pathologies humaines. Enfin, la protection intellectuelle des produits naturels assurant un indispensable retour sur investissement de la recherche et du développement n'est pas simple. Tout cela explique le recul de cette approche au début des années 2000.

L'expérience du Groupe Pierre Fabre

Le groupe Pierre Fabre est né dans une officine pharmaceutique à Castres en 1961, où le jeune pharmacien Pierre Fabre (1926-2013) imagine et développe son premier médicament, un veinotonique extrait du petit houx *Ruscus aculeatus* L. (Asparagaceae) qui pousse dans les sous-bois de la région. Une innovation pour tous ses patients souffrant de troubles veineux. Sa commercialisation est un succès immédiat, qui perdure encore aujourd'hui et a permis à son officine de devenir un groupe de taille internationale avec plus de 11 000 collaborateurs*. À côté de la vinorelbine et de la vinflumine, parmi les grands médicaments de ce groupe, nous pouvons également citer l'extrait de drupes de *Serenoa repens* (W. Bartram) Small (Arecaceae), le palmier scie de Floride, indiqué dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Pour les Laboratoires Pierre Fabre, les végétaux sont toujours importants et représentent près de 40 % du chiffre d'affaires (secteurs médical et dermo-cosmétique).

Un grand programme de criblage d'extraits végétaux a été mené de 1998 à 2015 avec le CNRS et dans les premières années avec l'Institut de recherche pour le développement (IRD). L'objectif était d'isoler des molécules candidats-médicaments à travers des campagnes d'essais biologiques réalisées sur un très grand nombre et une très grande diversité d'extraits végétaux ; la bibliothèque de parties de plantes sèches étant la plus grande collection privée au monde avec plus de 17 000 échantillons végétaux**.

Le bilan du programme de criblage est important : environ 65 campagnes de criblage à haut débit réalisées ; plus de 2 000 molécules naturelles actives isolées et identifiées par différents moyens d'analyse structurale (spectrométrie de masse et résonance magnétique nucléaire mono et bidimensionnelle) ; plus de 100 molécules évaluées en préclinique, mais aucune étude clinique n'a été engagée (voir figure).



Les différentes étapes de l'échantillon végétal à l'identification des « hits », en passant par le criblage à haut débit (HTS).

* www.pierre-fabre.com/fr

** B. David, F. Ausseil, High throughput screening of vegetal natural substances (chap. 44), in *Handbook of Chemical and Biological Plant Analytical Methods*, K. Hostettmann (ed.), John Wiley & Sons, 2014, p. 987-1010, <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a9944>



Figure 9 - Principe de l'approche des fragments naturels.

Du « hit » au principe actif

L'approche fragments naturels

L'approche des fragments naturels (« fragment based drug discovery », FBDD) consiste à rechercher des sous-parties de ligand avec une haute affinité relative à leur petite taille pour ensuite les combiner et les faire grossir pour optimiser les interactions avec le site global de fixation. C'est une démarche originale car contrairement au criblage à haut débit qui recherche des effecteurs prêts à l'emploi avec une haute affinité, une masse moléculaire d'environ 500 Da, on recherche ici des briques (entre 150 et 250 Da : les fragments) utiles pour un bon ancrage pharmacophorique global. Pour donner une image, au lieu de chercher la clé qui correspond à la serrure que l'on veut ouvrir, on agit en combinant des sous-parties de clés (figure 9). La détection de l'interaction se fait par des méthodes biophysiques : résonance magnétique nucléaire (RMN) du récepteur protéique ou du ligand, spectrométrie de masse haute résolution, cristallographie rayons X ou résonance plasmonique de surface.

Le potentiel de croissance d'un fragment de 150 Da est considérable (figure 10). Par criblage à haut débit, le nombre de grosses molécules potentielles à préparer et évaluer pour couvrir l'espace de diversité chimique est impossible à atteindre ($> 10^{60}$ composés). De plus, les touches (« hits ») doivent être optimisées, ce qui impose une déconstruction et une reconstruction car la chimie médicinale fonctionne surtout par addition d'éléments. L'approche fragments au contraire est directe (figure 11), et a démontré son efficacité et sa rapidité. Deux molécules issues de cette stratégie sont sur le marché en oncologie : le vemurafenib (Roche) depuis 2011, développé en six ans seulement par Plexikon, et le vénétoclax (Abbvie, Genentech) depuis 2016. Plusieurs dizaines de composés sont actuellement en phase clinique.

L'approche FBDD, à partir de fragments végétaux, est particulièrement originale [13]. Cette stratégie a été développée entre 2017 et 2018 en collaboration entre l'Institut de Recherche Pierre Fabre et NovAliX (<https://novalix.com>). Les fragments naturels combinent les avantages des fragments et ceux des produits naturels : bioactivité, tridimensionnalité, possibilité de croissance, faible aromaticité, grande chimio-diversité, etc. Les résultats préliminaires utilisant des fragments naturels végétaux confirment la démarche et offrent des perspectives pour le développement de nouveaux candidats-médicaments.

D'autres approches, d'autres découvertes

Le statut « botanical drugs », c'est-à-dire des extraits végétaux avec des indications médicales majeures, laisse entrevoir la fin de la vision dominante d'un principe actif unique pour une cible pharmacologique unique. Pour la Food and Drug Administration (FDA) américaine, l'identification précise des constituants

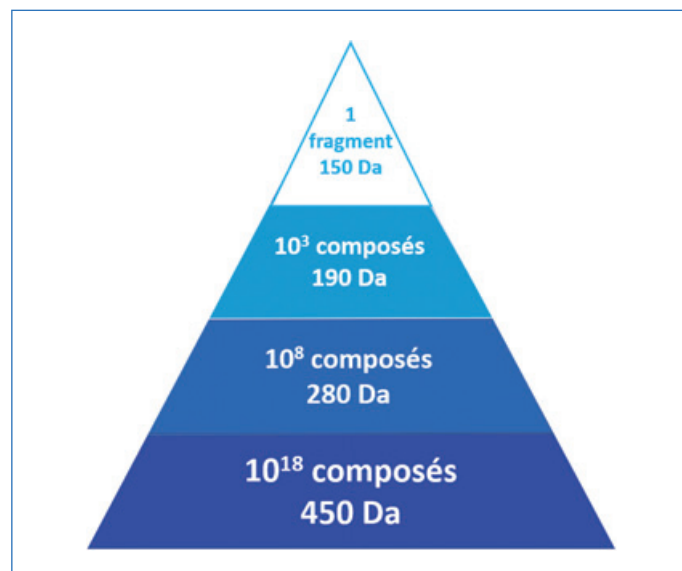


Figure 10 - Potentiel de croissance d'un fragment de 150 Da.

actifs d'un extrait végétal n'est pas une condition préalable au développement de médicaments sous ce statut. C'est le cas de l'extrait de thé vert riche en sinécatechines (des tanins), reconnu par les agences de santé pour son efficacité dans le traitement des verrues génitales. Autre exemple, le crofelemer, un extrait également riche en tanins d'un arbre sud-américain, le « sang de dragon » (*Croton lechleri* Müll. Arg.), est autorisé pour le traitement des diarrhées associées aux médicaments anti-VIH et des diarrhées des patients atteints du syndrome du côlon irritable [14].

Les molécules d'origines naturelles peuvent comme les autres principes actifs trouver d'autres indications, c'est ce que l'on appelle le repositionnement, ce qui offre de nombreuses perspectives. Les évolutions de l'ingénierie métabolique des végétaux ouvrent également des champs nouveaux en « drug discovery ». De nouvelles techniques, comme la métabolomique qui utilise des réseaux moléculaires et de grosses bases de données, permettent une meilleure et rapide connaissance des molécules naturelles présentes dans les plantes [15].

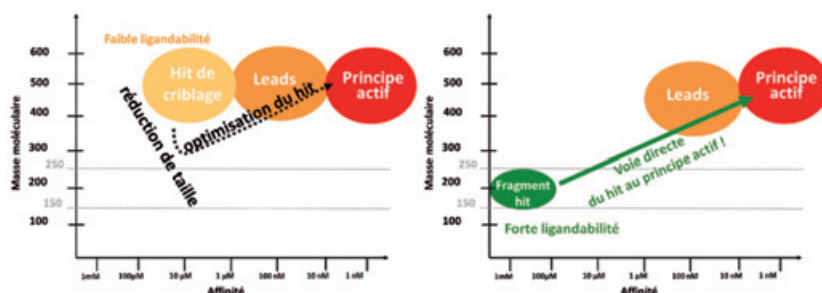


Figure 11 - Comparaison des stratégies criblage haut débit et fragments (FBDD).

Malgré les progrès technologiques récents en phytochimie, de nombreux composés d'intérêt thérapeutique ont déjà été découverts et la productivité semble se tarir. Quelques résultats apparaissent cependant de temps en temps. Par exemple, le tiglate de tigilanol, isolé récemment de *Fontainea picrosperma* C.T. White, une Euphorbiaceae australienne, est un composé prometteur dans le domaine de l'oncologie [16]. Cette molécule est issue d'une campagne de bioprospection dans les forêts tropicales pluviales du Queensland, une zone de biodiversité végétale encore relativement peu étudiée d'un point de vue phytochimique. En raison du grand nombre d'espèces endémiques présentes, un criblage systématique aurait été trop lourd. Ainsi, pour sélectionner les plantes à étudier, il a été décidé d'introduire des critères bioécologiques. *Fontainea picrosperma* est un petit arbre endémique d'une zone (environ 20 km²) des plateaux d'Atherton dans le nord du Queensland. Sa population est estimée à seulement 20 000 individus environ. L'arbre produit des fruits charnus de la taille d'un abricot contenant une seule graine protégée par une enveloppe. Pour disperser ses graines, cet arbre compte sur la collaboration d'animaux (oiseaux, mammifères, marsupiaux) qui, en échange de la dispersion des fruits, consomment la pulpe charnue, mais la graine est efficacement protégée par une double défense physique et chimique : enveloppe lignifiée et composés chimiques dissuasifs. Lorsqu'un animal consomme la pulpe, il recrache immédiatement la graine très âcre. L'espèce a été bien nommée par les botanistes car « *picrosperma* » signifie « graine âcre ». Ainsi, la plante qui a besoin des animaux pour assurer la dispersion des graines a développé une stratégie intéressante : les animaux transportent le fruit, et en contrepartie, ils peuvent en consommer la partie charnue mais doivent absolument laisser intacte la graine. La graine et ses réserves sont efficacement protégées par un poison redoutablement dissuasif : des esters de phorbol en concentration jamais rapportée dans la nature. Les esters de phorbol sont répandus dans la famille des Euphorbiaceae, mais leur concentration dépasse rarement 10 ppm. La graine de *Fontainea picrosperma* en contient jusqu'à 6 % ; le composé majoritaire d'intérêt en thérapeutique est le tiglate de tigilanol (figure 12).

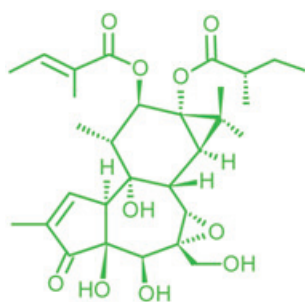


Figure 12 - Le tiglate de tigilanol.

D'un point de vue structural, ce composé est un hybride entre les tiglanes et les daphnanes. Cette molécule injectée dans la tumeur cutanée génère une inflammation qui entraîne un effet immunitaire favorable avec le recrutement de neutrophiles, de macrophages et une réduction de l'apport sanguin conduisant à l'apoptose. Les résultats des études cliniques en cours sont très prometteurs. Des observations d'écologie chimique sur le terrain peuvent donc être déterminantes en « drug discovery ».

Vers les molécules minoritaires

Les substances naturelles végétales, en dépit de plusieurs siècles d'études et de vastes programmes de recherche systématiques, présentent toujours un intérêt considérable en santé humaine. De nombreuses substances d'intérêt thérapeutique restent à découvrir dans les végétaux, mais il y a urgence car les milieux naturels régressent très rapidement. Les molécules actives abondantes dans les plantes ayant été découvertes, les chercheurs doivent se tourner désormais vers les molécules minoritaires. Gardons en tête que les molécules naturelles n'ayant pas été sélectionnées par l'évolution pour traiter des pathologies humaines, elles doivent être optimisées par chimie médicinale.

N'opposons pas naturel et chimique, la naturalité ne rime pas avec l'innocuité, les pires poisons sont dans la nature.

La valorisation de la biodiversité devrait être un outil synergique de développement durable grâce aux réglementations nationales d'accès aux ressources génétiques [12] qui assureront la sécurité juridique dont les chercheurs académiques et industriels ont besoin pour mener leurs recherches.

Cet article fait suite à l'intervention lors du colloque « Les substances naturelles : la panacée ? » le 27 novembre 2019 à la Maison de la Chimie (<https://actions.maisondelachimie.com/colloque/substances-naturelles>).

- [1] M. Heinrich *et al.*, Unblocking high-value botanical value chains: is there a role for blockchain systems?, *Front. Pharmacol.*, **2019**, *10*, 396, <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00396>
- [2] C. Bohuon, C. Monneret, *Fabuleux hasards. Histoire de la découverte de médicaments*, EDP Sciences, **2009**; C. Monneret, La sérendipité, un chemin de traverse à suivre..., *L'Act. Chim.*, **2014**, *385*, p. 7-8.
- [3] C. Bernard, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, Garnier-Flammarion, Paris, **1865** (réédition 1971).
- [4] R.L. Noble, C.T. Beer, J.H. Cutts, Role of chance observations in chemotherapy: *Vinca rosea*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1958**, *76*, p. 882-94.
- [5] P. Potier, Synthesis of the antitumor dimeric indole alkaloids from *Catharanthus species* (vinblastine group), *J. Nat. Prod.*, **1980**, *43*, p. 72-86.
- [6] J. Fahy *et al.*, Vinca alkaloids in superacidic media: a method for creating a new family of antitumor derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, p. 8576-77.
- [7] L. Pasteur Vallery-Radot, *Œuvres de Pasteur*, tome 7, Masson, Paris, **1939**.
- [8] D. Guénard, F. Guéritte, P. Potier, Produits naturels anticancéreux : la Navelbine® et le Taxotère®, *L'Act. Chim.*, **2003**, *265*, p. 89-92.
- [9] S.Y. Li, W.L. Zhang, Ethnobotany of *Camptotheca* Decaisne: new discoveries of old medicinal uses, *Pharm. Crop.*, **2014**, *5* (suppl. 2), p. 140-45.
- [10] F. Chassagne, G. Cabanac, G. Hubert, B. David, G. Marti, The landscape of natural product diversity and their pharmacological relevance from a focus on the *Dictionary of Natural Products*®, *Phytochem. Rev.*, **2019**, *18*, p. 601-22.
- [11] D.J. Newman, G.M. Cragg, Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019, *J. Nat. Prod.*, **2020**, *83*, p. 770-803.
- [12] B. David, L'Accès et le Partage des Avantages (APA) : point sur les récentes réglementations d'accès aux ressources génétiques, *La Phytothérapie Européenne*, **2019**, *112*, p. 5-12.
- [13] B. David, A. Grondin, P. Schambel, M. Vitorino, D. Zeyer, Renewed interest in natural products with a natural fragment library, a new and disruptive approach for innovative drug discovery, *Phytochem. Rev.*, **2020**, *19*, p. 1141-56.
- [14] B. David, J.-L. Wolfender, D. Diaz, The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends, *Phytochem. Rev.*, **2015**, *14*, p. 299-315.
- [15] J.-L. Wolfender, M. Litaudon, D. Touboul, E. Ferreira Queiroz, Innovative omics-based approaches for prioritisation and targeted isolation of natural products: new strategies for drug discovery, *Nat. Prod. Rep.*, **2019**, *36*, p. 855-68.
- [16] B.J. Panizza *et al.*, Phase I dose-escalation study to determine the safety, tolerability, preliminary efficacy and pharmacokinetics of an intratumoral injection of tigilanol tiglate (EBC-46), *EBioMedicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.037>

Bruno DAVID,

Ancien directeur Phytochimie et Biodiversité, Green Mission Pierre Fabre, Laboratoires Pierre Fabre, et membre de l'Académie nationale de pharmacie.

* brunoxdavid@gmail.com

Les substances naturelles : de nouvelles solutions pour la protection des végétaux en agriculture ?

Résumé Au cours de leurs histoires évolutives respectives, les plantes sont devenues des organismes vivants capables de synthétiser d'innombrables molécules qui leur ont permis de s'adapter à des environnements changeants. Ces molécules, souvent dotées de propriétés physico-chimiques remarquables, confèrent à la plante une protection complète ou partielle contre de nombreux pathogènes. L'exploration de la biodiversité chimique peut représenter une source d'inspiration pour développer de nouvelles solutions de protection des plantes en agriculture basées sur l'utilisation de substances naturelles. La compréhension des mécanismes mis en jeu et l'identification de nouvelles structures moléculaires pourraient permettre d'accélérer la transition agroécologique en Europe.

Mots-clés **Substance naturelle, métabolites secondaires, métabolites spécialisés, agroécologie.**

Abstract **Natural substances: new solutions for plant protection in agriculture?**

Over the course of their respective evolutionary histories, plants have become living organisms capable of synthesizing countless molecules that have enabled them to adapt to changing environments. These molecules, often endowed with remarkable physico-chemical properties, provide suitable protection against numerous pathogens. The exploration of chemical biodiversity can be a source of inspiration for developing new solutions for protecting plants in agronomy based on the use of natural substances. Understanding the mechanisms involved and identifying new molecular structures could accelerate the agroecological transition in agronomy.

Keywords **Natural substance, secondary metabolites, specialized metabolites, agroecology.**

Les plantes en tant qu'« usine de production » de substances naturelles actives

Les plantes se développent dans des écosystèmes très contrastés et sont connues pour être soumises à des pressions environnementales variées et fortes (d'origine biotique ou abiotique). Parmi les contraintes auxquelles elles sont confrontées, on trouve une très large gamme d'agresseurs de différents types. Ces agressions peuvent être médiées par des prédateurs qui s'alimentent de parties ou de plantes entières (mammifères, insectes), par ceux qui s'attaquent à des compartiments particuliers (comme les pucerons qui consomment la sève), ou encore ceux qui ont des actions parasitaires comme les nématodes et qui vont détourner les ressources essentielles empêchant les plantes de croître de manière optimale. À côté de ces organismes pluricellulaires, de nombreux agents pathogènes microscopiques sont à l'origine d'une pléiade de maladies : champignons, bactéries pathogènes, virus. Enfin, dans certains cas, les plantes peuvent également être les agresseurs d'autres plantes, notamment par des processus d'allélopathie⁽¹⁾ ou plus simplement en entrant en compétition pour les ressources nutritives [1].

Il faut noter que chaque plante a développé ses propres processus de défense tout au long de son histoire évolutive ; il y a donc potentiellement autant de stratégies qu'il y a de plantes. On estime actuellement à environ 350 000 le nombre d'angiospermes qui existent sur Terre avec plus de 450 familles de plantes vasculaires. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, ce chiffre n'est pas figé puisqu'il est enrichi chaque année d'environ 2 000 plantes nouvellement découvertes (State of the World's Plants, Kew Gardens). Un recensement centralisé des connaissances en termes de biodiversité a été initié suite à la convention sur la biodiversité de 2010 et a donné lieu à la création d'une base de données publique

nommée World Flora Online [2]. Les travaux réalisés dans le cadre de cette analyse extensive ont permis non seulement de lister les plantes existantes dans le monde, mais également de confirmer l'existence de vingt zones géographiques, de tailles variables, dans lesquelles la biodiversité était particulièrement élevée [3]. À noter que depuis 2010, cette biodiversité est protégée par les accords de Nagoya, ratifiés par de nombreux pays et entrés en vigueur en 2014. Ces accords visent à préserver les écosystèmes et leurs ressources génétiques, et à permettre un partage équitable des bénéfices qui en sont tirés par les industriels.

Les stratégies de défense mises en œuvre par cette très large biodiversité de plantes peuvent être divisées en deux catégories : les défenses constitutives et les défenses inducibles. Les défenses constitutives sont omniprésentes chez les plantes et assurent une protection basale. Ce sont par exemple des structures physiques comme l'écorce ou encore les épines qui peuvent dissuader les attaques par des agresseurs. Les processus de défense inducibles sont, quant à eux, initiés en réaction à un stress. Ils reposent sur la production de tout un arsenal de molécules plus ou moins complexes composé de protéines et de métabolites spécialisés encore appelés métabolites secondaires ou, plus généralement, substances naturelles. Le caractère « secondaire » parfois évoqué indique que ces molécules sont synthétisées par des voies métaboliques parallèles ou branchées sur le métabolisme primaire qui, lui, représente l'ensemble des processus de croissance et d'entretien d'un individu. L'activation en cas de stress permet à la plante de ne pas s'auto-intoxiquer (si le processus est lié à l'utilisation de molécules toxiques), ou encore de ne pas utiliser inutilement les ressources disponibles pour sa croissance. Les protéines concernées peuvent avoir des propriétés irritantes, insecticides, nématocides, antifongiques, antibactériennes, antivirales. On peut citer les chitinases, des enzymes permettant de dégrader les parois

fongiques, ou certaines protéases ou inhibiteurs de protéases interférant avec la digestion des insectes qui les ingèrent [4]. Enfin d'autres protéines, comme la ricine par exemple, sont extrêmement toxiques et peuvent provoquer la mort cellulaire [5].

En parallèle des protéines, d'autres molécules de plus faible poids moléculaire sont également produites par des plantes en réponse à des agressions par des pathogènes. Ces molécules sont généralement présentes en faible quantité chez les plantes [6]. Elles sont extrêmement variées dans le règne végétal et chaque espèce a sa propre identité phytochimique. Ces substances naturelles sont réparties en trois familles de molécules :

- les terpénoïdes, dérivant d'unités de d'isopentényl pyrophosphate (IPP) ;
- les alcaloïdes, contenant des atomes d'azote ;
- et les dérivés phénoliques, constitués d'au moins un noyau phénol.

Elles peuvent affecter un plus ou moins grand nombre de pathogènes et ont des modes d'action différents. Certaines ont des effets répulsifs, d'autres modifient les conditions d'oxydoréduction, ont des propriétés photosensibilisantes, etc. [7].

Ces molécules, parfois extrêmement complexes, sont le résultat de processus évolutifs dont les origines ne sont que rarement élucidées. Différentes stratégies d'apparition ont été décrites dans la littérature comme les processus de duplication/néo-fonctionnalisation de gènes et d'enzymes par exemple [8-9]. Ces molécules sont généralement des produits dérivés de molécules ubiquitaires simples. À ce sujet, il est à noter que des variations structurelles, même peu importantes, peuvent être à l'origine de propriétés très différentes. Cette variabilité peut partiellement expliquer la grande diversité de ces molécules. Il semble moins « coûteux » pour la plante de modifier une molécule préexistante que d'en construire de nouvelles *ex nihilo*. Il est intéressant de noter qu'au sein d'une même plante, ces molécules sont produites et stockées de manières inégales. On peut ainsi les trouver en fortes concentrations dans des organes ou des compartiments spécifiques tels que la vacuole. Cette concentration varie également au cours du temps.

L'identification de molécules nouvelles a pris un essor considérable au cours des vingt dernières années avec le développement de méthodes analytiques de plus en plus précises et permettant des analyses à haut débit de plus en plus accessibles. Ainsi dans les années 2000, 25 000 dérivés terpéniques, 12 000 alcaloïdes et 8 000 polyphénols étaient décrits dans la littérature [7]. En 2013, le nombre de molécules avait quasiment doublé [10], et à l'heure actuelle, ce sont plus de 300 000 métabolites spécialisés qui sont identifiés dans la biodiversité végétale terrestre [11].

Origine évolutive, fonctions biologiques et particularités chimiques des substances naturelles

Les substances naturelles à action chémo-allélopathique sont majoritairement retrouvées chez les organismes immobiles ou peu mobiles (végétaux, bactéries, éponges, coraux...), ce caractère immobile ayant contraint ces organismes à mettre en place des systèmes de défense chimique.

Pour ce qui concerne leur structure chimique, les substances naturelles reprennent les caractéristiques générales des substances organiques – chimie du carbone, hétérocycles



© BASF.

oxygénés ou azotés, présence fréquente de centres asymétriques, etc. Certaines molécules, notamment celles liées aux grandes voies métaboliques du monde végétal comme la synthèse de lignine, sont présentes de manière ubiquitaire dans l'ensemble des taxons de végétaux supérieurs (acides hydroxycinnamiques). D'autres se retrouvent spécifiquement dans des taxons ou espèces particulières (alcaloïdes monoterpènes indoliques des Apocynacées, furanocoumarines des Rutacées ou Apiacées [12-13]). L'origine naturelle des métabolites secondaires ne garantit en rien leur innocuité pour l'homme et l'environnement, certaines substances comme les furanocoumarines précédemment citées présentant des caractéristiques toxiques (mutagènes, génotoxiques, cancérigènes, photo-allergiques) et écotoxiques (insecticides et herbicides non sélectifs). Toutefois, étant principalement constituées de carbone, oxygène et hydrogène, ces molécules présentent souvent une biodégradabilité accélérée. Dans le cadre d'un développement en agriculture, il convient donc d'étudier sérieusement leurs activités, sélectivité, toxicité et biodégradabilité, à l'instar des autres substances devant répondre aux exigences légitimes d'une homologation et d'un encadrement des utilisations permettant une gestion du risque.

La nature, une source incomparable de substances naturelles en agriculture ?

L'agriculture moderne est étroitement liée à l'utilisation majoritaire de substances de synthèse destinées à limiter la prolifération d'espèces préjudiciables aux cultures, à savoir les adventices ou « mauvaises herbes », les insectes ravageurs et les champignons phytopathogènes. Pays ayant la plus grande surface agricole en Europe et des cultures très variées (vignes, céréales...), la France se situe au troisième rang européen des utilisateurs de pesticides en tonnage, derrière l'Espagne et l'Italie (données 2017, FAOSTAT), mais au neuvième rang en termes de consommation de pesticides par hectare. Si les substances de synthèse utilisées jusqu'à présent ont constitué un progrès considérable pour une alimentation accessible à tous et restent souvent indispensables, leur utilisation systématique a fait émerger différentes problématiques [14]. L'apparition de risques sanitaires et environnementaux concernant certaines substances a abouti au retrait d'un nombre significatif d'entre elles depuis une vingtaine d'années. Ces retraits pourraient encore s'amplifier dans le futur avec une évaluation encore plus contraignante par les agences sanitaires européennes, prenant en compte

le danger théorique et non plus le risque réel de certains pesticides. Autre problème majeur, l'usage non raisonné de certaines substances, notamment herbicides, a conduit rapidement à la sélection de résistances chez certaines adventices qui sont désormais mal contrôlées ou hors de contrôle par les herbicides chimiques, posant ainsi des problèmes de plus en plus complexes dans la gestion de certaines cultures. L'impact grandissant des résistances sur la production agricole – rendement réduit, qualité des récoltes impactée, perte de revenus de l'agriculteur... – et les impasses techniques créées par les retraits de substances dans certaines productions (légumes, arboricultures...) rendent nécessaire la recherche d'alternatives aux substances de synthèse et à leurs modes d'action.

Les herbicides

Ainsi dans le domaine des herbicides, près de 300 substances actives différentes sont homologuées et commercialisées dans le monde, avec vingt-cinq modes d'action distincts ciblant six voies biologiques essentielles chez les plantes. Le marché est principalement dominé par les inhibiteurs de la synthèse d'acides aminés (ALS et EPSPS), d'acides gras (ACCase), de pigments photosynthétiques (HPPD et phytoène désaturase), et par les analogues de l'auxine. Toutefois, il n'y a actuellement plus de nouveaux mécanismes d'action dans les programmes de recherche et la dernière grande innovation remonte à une trentaine d'années [15]. Les explications à ce tarissement sont multiples, même si la domination de la « solution glyphosate », la fin de nombreux brevets permettant la vente d'herbicides génériques et l'augmentation des coûts de mise sur le marché d'une nouvelle substance l'expliquent en grande partie. Entre temps, la forte pression de sélection exercée par l'usage intensif et répété des herbicides de synthèse sur les grandes cultures a permis la sélection d'adventices résistantes à un ou plusieurs modes d'action dans de nombreuses parcelles agricoles. Ces résistances peuvent être liées à une mutation ou une surexpression de la cible de l'herbicide, et/ou à d'autres mécanismes comme une dégradation rapide de la substance active (détoxication exacerbée) par des enzymes. Ainsi, la diversité des herbicides utilisables se réduit constamment en raison de l'émergence continue de nouveaux cas de résistance. S'ajoute à cela en France, le retrait d'un nombre significatif d'entre eux ces dernières années pour des raisons de toxicité ou d'impact environnemental (137 substances herbicides autorisées en 2002, 94 en 2019). Nous arrivons ainsi à des situations problématiques, laissant même dans certains cas les agriculteurs sans solutions. Ainsi, le contrôle uniquement chimique des graminées adventices en céréales d'hiver est désormais fortement compromis, voire impossible, dans de nombreuses parcelles en France où des résistances aux modes d'action les plus efficaces (inhibiteurs de l'ALS et de l'ACCase) sont très répandues chez des graminées extrêmement préjudiciables comme le vulpin ou les ray-grass. Sur l'île de la Réunion, où les adventices constituent le principal facteur de perte de rendement des cultures de canne à sucre, le manque de substances actives destinées à lutter contre la flore adventice inquiète les cultivateurs. À l'heure actuelle, il n'y a tout simplement plus d'herbicide disponible permettant de lutter efficacement contre les graminées adventices en post-levée après le retrait de l'asulame en 2012 (Agreste DAAF La Réunion, 2016). Et la situation pour les traitements de prélevée, primordiaux,

est également alarmante. Enfin, les règlements encadrant les produits phytosanitaires de plus en plus restrictifs en Europe et en Amérique du Nord ouvrent la voie au développement des biopesticides, dont l'origine naturelle est une voie de recherche pour réduire fortement les résidus dans les récoltes. Comme cela a été expliqué précédemment, une très grande variété de métabolites spécialisés est synthétisée par les plantes supérieures, différant selon les espèces, et participe aux mécanismes de défense des plantes contre des pathogènes, dans l'attraction des pollinisateurs, mais également dans les réponses allélopathiques. En effet, les plantes exercent entre elles une compétition et ont développé des stratégies pour conquérir leur propre espace. Elles libèrent ainsi dans l'air et le sol des composés chimiques pouvant inhiber la germination ou la croissance d'autres plantes. Ces phytotoxines naturelles représentent une source potentielle de nouveaux herbicides et certaines d'entre elles sont déjà utilisées en tant que tel avec succès. Citons par exemple l'acide pélagonique (se trouvant naturellement sous forme d'esters dans l'huile de pélagonium) [16] et la sarmentine issue du poivrier (*Piper sp.*) qui agissent en déstabilisant la cuticule des plantes, la sorgoléone issue du sorgho (*Sorghum bicolor*) qui inhibe le photosystème II [17], ou encore la leptospermine produite par les Myrtacées [18] dont un analogue, la mésotrione inhibant la HPPD, est un herbicide chimique connu sous le nom commercial de Callisto®. Il reste néanmoins un grand nombre de plantes à étudier et de perspectives de découvertes de nouvelles substances à activité herbicide avec de nouveaux modes d'action.

Plaidoyer pour une transition agroécologique basée sur la science

L'agriculture européenne va devoir relever un nouveau défi dans le cadre du « Green Deal » annoncé par la Commission européenne en juin 2020 : comment conserver une agriculture européenne forte tout en réduisant l'utilisation des intrants (pesticides, engrais, eau...) en agriculture ? Comment réaliser une transition agroécologique basée sur la science et permettant aux agriculteurs européens de résister à la mondialisation ?

Cet enjeu est complexe et dépasse largement le cadre d'une démarche environnementale classique. Il nécessite de trouver des alternatives efficaces à l'utilisation des pesticides d'origine chimique, tout en réussissant à maintenir le niveau de productivité garantissant la sécurité alimentaire. Les substances naturelles sont des molécules impliquées dans l'adaptation des plantes à leur environnement. Elles ont pour vocation initiale de protéger les plantes contre des attaques de ravageurs ou de pathogènes. Il semble très intuitif de se servir de cette panoplie de molécules dans une démarche de protection des plantes contre différents types de ravageurs.

La première solution consiste à développer de nouvelles variétés de plantes mieux adaptées à leur environnement et produisant différents types de molécules ne présentant pas de toxicité environnementale. Ce travail continu réalisé par les sélectionneurs est un travail de longue haleine, puisqu'il faut environ dix à douze ans pour qu'une nouvelle variété soit mise sur le marché. Nous soutenons dans cet article une seconde approche consistant à exploiter ce potentiel de biodiversité et à produire les molécules d'intérêt à partir des plantes ou de bioréacteurs, ou encore d'utiliser les extraits pour contrôler

les ravageurs. Des programmes de recherche développés dans ce sens sont actuellement en cours (projet HerbiScan, chaire Bio4Solutions).

Cet article fait suite à l'intervention lors du colloque « Les substances naturelles : la panacée ? » le 27 novembre 2019 à la Maison de la Chimie (<https://actions.maisondelachimie.com/colloque/substances-naturelles>).

(1) L'allélopathie est l'ensemble des interactions biochimiques réalisées par les plantes entre elles ou avec des microorganismes.

- [1] D. Walters, *Fortress Plant: How to survive when everything wants to eat you*, Oxford University Press, **2017**.
- [2] P.-A. Loizeau, P.W. Jackson, World Flora Online mid-term update, *Ann. Mo. Bot. Gard.*, **2017**, *102*, p. 341-46; <http://worldfloraonline.org>
- [3] G. Kier *et al.*, Global patterns of plant diversity and floristic knowledge, *J. Biogeogr.*, **2005**, *32*, p. 1107-16.
- [4] R. Hamid *et al.*, Chitinases: an update, *J. Pharm. Bioallied Sci.*, **2013**, *5*, p. 21-29.
- [5] M. Moshiri, F. Hamid, L. Etemad, Ricin toxicity: clinical and molecular aspects, *Rep. Biochem. Mol. Biol.*, **2016**, *4*, p. 60-65.
- [6] G. Fraenkel, The raison d'être of secondary plant substances, *Science*, **1959**, *129*, p. 1466-70.
- [7] R. Croteau, I.M. Kutchan, N.G. Lewis, Natural products (secondary metabolites), *Biochem. Mol. Biol. Plants Am. Soc. Plant Physiol.*, **2000**, *24*, p. 1250-318.
- [8] D. Ober, Seeing double: gene duplication and diversification in plant secondary metabolism, *Trends Plant Sci.*, **2005**, *10*, p. 444-49.
- [9] N. Panchy, M. Lehti-Shiu, S.-H. Shiu, Evolution of gene duplication in plants, *Plant Physiol.*, **2016**, *171*, p. 2294-316.
- [10] A. Staniek *et al.*, Natural products: modifying metabolite pathways in plants, *Biotechnol. J.*, **2013**, *8*, p. 1159-71.
- [11] J. Hubert, J.-M. Nuzillard, J.-H. Renault, Dereplication strategies in natural product research: how many tools and methodologies behind the same concept?, *Phytochem. Rev.*, **2017**, *16*, p. 55-95.
- [12] F. Bourgaud, Chemicals from plants. Perspectives on plant secondary products, N.J. Walton, D.E. Brown (eds), Imperial College Press & World Scientific, Londres, **1999**.

[13] F. Bourgaud *et al.*, Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes, *Phytochem. Rev.*, **2006**, *5*, p. 293-308.

[14] K.H. Madsen, J.C. Streibig, Benefits and risks of the use of herbicide-resistant crops, www.fao.org/3/y5031e/y5031e0i.htm

[15] H. Kraehmer, B. Laber, C. Rosinger, A. Schulz, Herbicides as weed control agents: state of the art. I. Weed control research and safer technology: the path to modern agriculture, *Plant Physiol.*, **2014**, *166*, p. 1119-31.

[16] I. Travlos *et al.*, The herbicidal potential of different pelargonoid acid products and essential oils against several important weed species, *Agronomy*, **2020**, *10*, 1687.

[17] F.E. Dayan, D.K. Owens, S.B. Watson, R.N. Asolkar, L.G. Boddy, Sarmentine, a natural herbicide from Piper species with multiple herbicide mechanisms of action, *Front. Plant Sci.*, **2015**, *6*, <https://doi.org/10.3389/fpls.2015.00222>

[18] C. Mallet *et al.*, Impact of leptosperone, a natural β -triketone herbicide, on the fungal composition and diversity of two arable soils, *Front. Microbiol.*, **2019**, *10*, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01024>

Jean-Marc PETAT*,

Directeur Agriculture durable, Communication et Affaires publiques, BASF France, Division Agro.

Marion TRIOLET,

Chargée de mission, Chaire Bio4Solutions, Vandœuvre-lès-Nancy.

Thomas REGNAULT,

Chef de projet Agroprotection, Plant Advanced Technologies.

Frédéric BOURGAUD,

Directeur Recherche et Innovation, Plant Advanced Technologies.

Alain HEHN,

Professeur à l'Université de Lorraine, Laboratoire Agronomie et Environnement (LAE, INRAE, Nancy), titulaire de la Chaire Bio4Solutions.

* jean-marc.petat@basf.com



La Stéarinerie Dubois

De la bougie aux corps gras technologiques, 200 ans d'aventure industrielle

Résumé Créé en 1820, la Stéarinerie Dubois a vécu au rythme des évolutions scientifiques et industrielles de la chimie. Initialement spécialisée dans la fabrication de l'acide stéarique et la transformation de celui-ci en bougies, l'entreprise s'est réinventée à partir de 1980 en fabricant d'esters gras de spécialités. Toujours dirigée par les descendants du fondateur, cette entreprise familiale prend résolument le tournant de la « chimie verte ».

Mots-clés Esters d'acide gras, stéarine, chimie verte, oléochimie.

Abstract **Stéarinerie Dubois: from candles to technological fats and oils, 200 years of industrial adventure**
Created in 1820, the Stéarinerie Dubois has lived to the rhythm of scientific and industrial developments in chemistry. Initially specialized in the manufacture of stearic acid and the transformation of it into candles, the company reinvented itself in 1980 as a manufacturer of specialty fatty esters. Still run by the founder's descendants, this family business is resolutely taking the "green chemistry" turn.

Keywords Fatty acids esters, stearine, green chemistry, oleochemistry.



Photo : Marc Moïtessier, DR.

entrepreneuriaux. Le secteur d'activité l'est aussi. Alors que s'amorce la révolution industrielle, on cherche les moyens de développer un éclairage efficace et bon marché. L'industrie de la bougie est en plein essor.

Au fil des années, Théodore Dubois fait des choix prometteurs et se saisit des innovations les plus marquantes du secteur. Entre 1830 et 1850, la Maison Dubois profite des inventions et innovations de Chevreul, Gay-Lussac, de Milly et Motard.

Des découvertes d'Eugène Chevreul...

C'est en effet le grand chimiste Michel-Eugène Chevreul (1786-1889) qui ouvre la voie du développement de la bougie stéarique, avec ses travaux sur les matières grasses. Dans ses *Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale*, publiées en 1823 [1], il décrit la réaction de saponification



Michel-Eugène Chevreul (1786-1889).

La Stéarinerie Dubois a fêté ses 200 ans d'existence en 2020. C'est l'occasion de se pencher sur 200 ans d'une aventure humaine et économique unique, conduite tout au long de ces années par les descendants directs du fondateur, avec ténacité, sens de l'innovation, résilience et courage. Ici pas de nostalgie, mais de l'inspiration pour construire le futur !

1820, naissance d'une entreprise

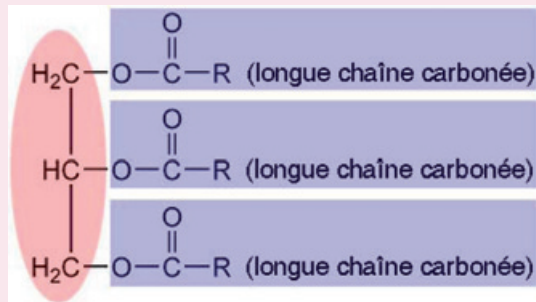
L'aventure entrepreneuriale de la Stéarinerie Dubois débute en 1820 à Paris, lorsque Théodore Dubois s'installe comme fabricant de bougies rue des Lombards, entre les Halles et le Châtelet. À l'époque, ce quartier abrite de l'artisanat et de la petite industrie. Dans ses rues encore médiévales, de nombreux ciriers fabriquent et vendent des chandelles, des cierges et des bougies, à côté des droguistes, pommadiers et autres apothicaires.

Les motivations qui ont conduit ce fils de notaire sarthois à monter à Paris pour fonder la Maison Dubois restent méconnues. Mais le moment est bien choisi. En effet, les transformations sociales et économiques qui font suite à la Révolution et à l'Empire forment un contexte favorable pour les parcours

Encadré 1

En savoir plus sur la stéarine

Les huiles et les graisses, qu'elles soient d'origine animale ou végétale, sont essentiellement composées de triglycérides.



Chimiquement parlant, un triglycéride est un triester de glycérol. Chacune des trois fonctions alcool du glycérol est estérifiée par un acide gras, c'est-à-dire par un acide constitué d'une longue chaîne carbonée. Il existe de très nombreux acides gras, avec des chaînes carbonées constituées d'un nombre plus ou moins grand de carbones et contenant plus ou moins d'insaturations. Chaque huile, chaque corps gras a une composition différente en acides gras. Ceux-ci sont présents en proportions spécifiques. Cette empreinte est comme la signature de l'huile.

Ainsi, l'huile de coco est riche en acides à 12 carbones. De son côté, l'huile de palme est riche en acide à 16 carbones (appelé aussi acide palmitique). L'acide gras à 18 carbones est particulièrement présent dans les beurres végétaux (cacao ou karité) ou la matière grasse animale (comme le suif ou le lard). C'est pourquoi on lui a donné le nom d'acide stéarique (du grec *stéar* qui signifie gras), aussi appelé communément « stéarine ». On le trouve aussi, mais en proportions moindres, dans les huiles végétales.

C'est cet acide gras qui a été isolé et identifié par Chevreul, puis utilisé pour fabriquer des bougies stéariques. Aujourd'hui, la stéarine de la Stéarinerie Dubois est exclusivement d'origine végétale (huiles de coprah, de palme ou de palmiste...).

et la composition de l'acide stéarique, appelé communément « stéarine » (voir encadré 1). Il démontre que les corps gras sont formés d'une combinaison entre le glycérol et des acides gras.

Chevreul comprend rapidement que l'acide stéarique peut être utilement exploité pour la fabrication de bougies et que cette découverte peut révolutionner toute l'industrie de l'éclairage. En 1824, il dépose un brevet d'invention avec un autre grand chimiste de l'époque, Joseph-Louis Gay-Lussac (1778-1850). Ce brevet porte sur « l'emploi dans l'éclairage des acides stéariques et margariques qu'on obtient dans la saponification des graisses, suifs, beurres et huiles ».

...à l'industrialisation permise par de Milly et Motard

Mais il reste des obstacles à lever pour l'industrialisation : il faut trouver un procédé de fabrication de l'acide stéarique économiquement viable et maîtriser la technologie des mèches, essentielles au bon fonctionnement de la bougie.

En réalisant la saponification du suif à l'aide de chaux et en purifiant l'acide stéarique par pressage, Louis Adolphe de Milly (1799-1876) et Motard mettent au point la fabrication industrielle de la stéarine. Ils utilisent aussi des mèches en coton traitées à l'acide borique. Cette innovation permet de ne plus avoir à « moucher » les bougies : plus besoin donc de

couper régulièrement la mèche en excédent pour éviter la fumée.

De Milly et Motard tentent de se réserver l'exclusivité de l'exploitation de l'invention, mais avec le succès fulgurant de la bougie stéarique, de nombreuses stéarineries voient le jour. Pour preuve, l'Exposition des produits de l'industrie française de 1839 comptait déjà neuf exposants de bougies stéariques [2-3].

La Maison Dubois, producteur de stéarine et fabricant de bougies

La Maison Dubois est une des entreprises qui vont exploiter cette innovation technologique. Théodose Dubois est donc à la fois un producteur d'acide stéarique et un fabricant de bougies. L'entreprise est distinguée lors de la grande Exposition de l'industrie française de 1844 pour sa bougie stéarique (voir encadré 2), commercialisée sous le nom de « bougie de la Ruche », et pour les perfectionnements qu'elle apporte en matière de moulage.

En 1861, le siège de l'entreprise et le magasin de vente s'installent aux 89 et 91 rue de la Verrerie à Paris. Dans le même temps, après Montrouge et Boulogne-Billancourt, l'usine

Encadré 2

La bougie stéarique racontée par... Jules Verne

Dans le roman *L'Île Mystérieuse*, paru en 1875, Jules Verne raconte comment cinq hommes survivent sur l'île où ils ont échoué, notamment grâce aux connaissances scientifiques de l'un des leurs, l'ingénieur Cyrus Smith. Le romancier y évoque le procédé de fabrication de la bougie stéarique :

« Les phoques étaient nombreux, et les chasseurs, armés de leurs épieux ferrés, en tuèrent aisément une demi-douzaine. Nab et Pencroff les dépouillèrent, et ne rapportèrent à Granite-house que leur graisse et leur peau, cette peau devant servir à la fabrication de solides chaussures.

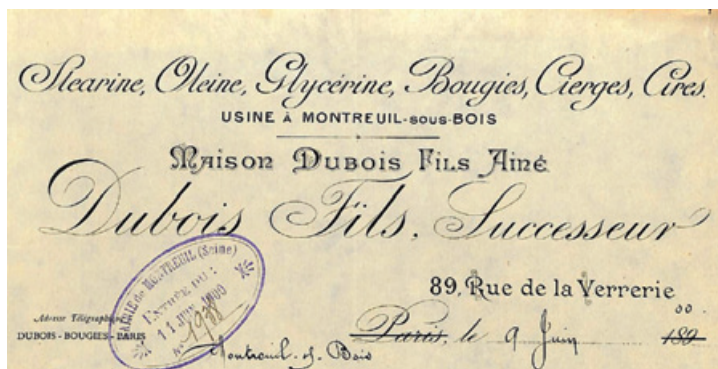
Le résultat de cette chasse fut celui-ci : environ trois cents livres de graisse qui devaient être entièrement employées à la fabrication des bougies.

L'opération fut extrêmement simple, et, si elle ne donna pas des produits absolument parfaits, du moins étaient-ils utilisables. Cyrus Smith n'aurait eu à sa disposition que de l'acide sulfurique, qu'en chauffant cet acide avec les corps gras neutres, – dans l'espèce la graisse de phoque –, il pouvait isoler la glycérine ; puis, de la combinaison nouvelle, il eût facilement séparé l'oléine, la margarine et la stéarine, en employant l'eau bouillante. Mais, afin de simplifier l'opération, il préféra saponifier la graisse au moyen de la chaux. Il obtint de la sorte un savon calcaire, facile à décomposer par l'acide sulfurique, qui précipita la chaux à l'état de sulfate et rendit libres les acides gras.

De ces trois acides, oléique, margarine et stéarique, le premier, étant liquide, fut chassé par une pression suffisante. Quant aux deux autres, ils formaient la substance même qui allait servir au moulage des bougies.

L'opération ne dura pas plus de vingt-quatre heures. Les mèches, après plusieurs essais, furent faites de fibres végétales, et, trempées dans la substance liquéfiée, elles formèrent de véritables bougies stéariques, moulées à la main, auxquelles il ne manqua que le blanchiment et le polissage. Elles n'offraient pas, sans doute, cet avantage que les mèches, imprégnées d'acide borique, ont de se vitrifier au fur et à mesure de leur combustion, et de se consumer entièrement ; mais Cyrus Smith ayant fabriqué une belle paire de mouchettes, ces bougies furent grandement appréciées pendant les veillées de Granite-house. »

Jules Verne, *L'Île Mystérieuse*, chapitre XX



Source : Archives municipales de la Ville de Montreuil, DR.



L'usine à Montreuil.

s'installe à Montreuil. Le siège et l'usine resteront à ces adresses jusqu'aux années 1960. La société porte désormais le nom de Maison Dubois père et ses fils. Fin 1864, elle dépose un brevet d'invention de quinze ans pour une machine à couler les chandelles et les bougies, preuve de la place importante qu'elle occupe parmi les stéarinières et fabricants de bougies de l'époque.

Théodose Dubois meurt en 1872. Son fils René-Alexandre Dubois, entre 1872 et 1890, puis son petit-fils René-Alphonse Dubois, à partir de 1890, dirigent successivement l'entreprise. L'année 1890 marque le début d'un nouveau développement. Des brevets sont déposés en 1891 et en 1893 et sont accompagnés par le lancement de nouveaux produits commercialisés sous plusieurs marques déposées : « Bougie Dubois », « Bougie de la Ruche », « Bougie L'Idéale »...

Après la Première Guerre mondiale, l'entreprise prépare son avenir et sa transmission

À partir de 1925, la Maison Dubois devient une société anonyme, prend le nom de Stéarinerie Dubois Fils, et se modernise : agrandissement de l'atelier de saponification, achat d'un camion de livraison qui remplace les chevaux... Mais les années précédant la crise de 1929 sont annonciatrices des difficultés à venir. La concurrence entre les stéarinières, le développement d'unités de production industrielle de

stéarine (à Gouda aux Pays-Bas, par exemple) et l'émergence de l'éclairage électrique compliquent les affaires de l'entreprise. Le secteur est durement touché : des projets de fusion entre stéarinières sont évoqués, mais sans suite, et de nombreuses stéarinières disparaissent au fil des années.

En 1927, René-Alphonse Dubois décède et ses fils Alexandre et André lui succèdent. L'entreprise continue à fonctionner pendant la Seconde Guerre mondiale, malgré les difficultés d'approvisionnement en matières premières et la mobilisation de plusieurs de ses salariés. À la fin de la guerre, les activités reprennent doucement, toujours affectées par les difficultés d'approvisionnement.

L'après-guerre et ses bouleversements

L'après-guerre est une période compliquée pour la Stéarinerie Dubois. L'économie est fragilisée, et l'entreprise est confrontée à des problèmes de fond. D'abord, l'électrification généralisée marginalise la bougie comme moyen d'éclairage. Ensuite, la guerre a accéléré la transformation de la société française et de ses pratiques religieuses, entraînant le recul des ventes de cierges. Enfin, les grandes stéarinières industrielles internationales concurrencent de plus en plus fortement les stéarinières artisanales.

Le dirigeant de l'époque, André Dubois, joue un rôle majeur dans le monde de la stéarinerie française. Entre 1940 et 1950, il est ainsi président de la Chambre syndicale nationale de l'industrie stéarique, président de la section « bougies » du Syndicat général des couleurs de bougies et ciriers de France, vice-président de la Chambre syndicale nationale des déglycérinateurs, secrétaire de la Fédération nationale de l'industrie des corps gras et administrateur de l'Institut technique d'études et de recherches des corps gras (ITERG). Pleinement conscient des enjeux du secteur, il envisage des regroupements et fusions avec d'autres stéarinières. Mais il disparaît en 1950, à 53 ans, sans avoir pu réaliser ses projets.

Face aux difficultés, pour retrouver du dynamisme, plusieurs axes stratégiques sont étudiés : diviser la société en séparant stéarinerie et fabrication des bougies, délocaliser la fabrication des bougies en province, fusionner avec d'autres entreprises, innover en créant de nouvelles lignes de produits...

En 1957, plusieurs brevets sont déposés et deux nouvelles activités sont lancées : une marque de bougies décoratives (LUMIJOIE) et des produits d'entretien (cires et cirages Apollon). Faute d'un développement suffisant, elles seront arrêtées ou rapidement revendues.

1960-1980 : grandes décisions, changement de cap et recapitalisation

En 1961, devant les difficultés grandissantes et l'échec des projets de fusion ou de partenariat avec différents fabricants de bougies, de nouvelles mesures de sauvegarde sont prises ; l'activité LUMIJOIE est ainsi cédée à un fabricant de bougies de Mortagne-au-Perche.

En 1964, la mort d'Alexandre Dubois, qui a pris la suite de son frère André, va obliger ses enfants, ses gendres et ses neveux à prendre en main le destin de l'entreprise. Il est décidé d'arrêter les travaux d'aménagement à Montreuil, de vendre les terrains et de déménager l'usine en province. On identifie et propose un site industriel (une ancienne distillerie) à vendre à Scoury, dans l'Indre ; l'entreprise s'y installe en 1965.

Mais la délocalisation n'a pas résolu à elle seule les problèmes structurels de l'entreprise. Des décisions radicales sont prises. L'entreprise stoppe la fabrication de stéarine et se recentre sur le reconditionnement de stéarine et de glycérine achetées à des fabricants industriels internationaux.

La direction de l'entreprise est alors assurée par Alain Gondrand, un des gendres d'Alexandre Dubois. Suite à son décès prématuré, son fils Henri Gondrand, alors âgé de 29 ans, prend la décision, sans y être particulièrement préparé, de relever le défi de la reprise et du redressement de l'entreprise dont il deviendra le PDG en 1982.

1980-2020, la Stéarinerie Dubois se réinvente

En mars 1981, Henri Gondrand rencontre Paul-Dietram Droste, ingénieur chimiste spécialisé dans les corps gras ; ils décident de travailler ensemble. Voyant le potentiel de développement de l'industrie cosmétique, la nouvelle équipe de direction réoriente l'activité de la Stéarinerie Dubois vers la synthèse d'esters d'acides gras destinés aux produits cosmétiques.

Forte de ses premiers succès, l'entreprise investit, se modernise, et à force de ténacité et de travail, elle gagne des marchés auprès des grands acteurs cosmétiques puis pharmaceutiques de l'époque.

Dès 1990, Henri Gondrand, qui souhaite diversifier et sécuriser l'approvisionnement des matières premières, se tourne vers l'Asie du Sud-Est où se trouvent les principaux producteurs d'acides gras végétaux. Après un voyage d'étude de plusieurs semaines, il décide d'investir en Malaisie, et monte, en partenariat avec la société Natoleo – un producteur d'acides gras végétaux – une joint-venture qui donne naissance à la société Dubois Natural Esters (DNE). Elle réalise ses premières productions en 1996.

L'usine de DNE est conçue pour fabriquer trois esters : le palmitate d'isopropyle, le myristate d'isopropyle et le triglycéride chaîne moyenne. DNE se développe et change de partenaire local ; aujourd'hui, en Malaisie, la Stéarinerie Dubois est associée à la société Wilmar.

Cet investissement visionnaire offre à l'entreprise des capacités de production et un accès stratégique aux sources d'acides gras végétaux au cœur de l'Asie du Sud-Est.

Poursuivant sa croissance, en 1998, l'entreprise rachète la société PBBC, spécialisée dans les auxiliaires de fabrication et de produits d'enrobage pour l'industrie de la confiserie. La Stéarinerie Dubois commence ainsi à développer une nouvelle activité : l'alimentaire. Elle développe aussi la fabrication d'esters de haute technologie : les sucroesters, des émulsionnants combinant sucre et acides gras. Elle est le seul

producteur européen de cette classe de molécules, avec une production débutée en 1998.

En 2009, une filiale dirigée par Hervé Gondrand, le fils d'Henri Gondrand, est créée à Shanghai pour développer les ventes en Asie.

En 2016, Hervé Gondrand rentre en France pour reprendre les rênes de l'entreprise et poursuivre l'épopée entrepreneuriale familiale.

L'aventure continue...

De nos jours, la Stéarinerie Dubois est toujours une entreprise familiale française indépendante et entend bien le rester. Elle compte 150 collaborateurs et 70 % de son chiffre d'affaires est réalisé à l'international. Elle travaille principalement pour des clients spécialisés dans la cosmétique, la santé, l'alimentaire et l'industrie en général [4].

Son ambition est d'être un des leaders mondiaux des corps gras technologiques. Pour cela, elle a fait le choix d'être producteur afin de maîtriser en toute indépendance la connaissance des produits et de leur qualité. Elle dispose de deux sites de production, en France et en Malaisie (via sa joint-venture).

L'innovation au service des applications de ses clients est un de ses axes de croissance. Elle a ainsi inauguré en 2020 à Poitiers un laboratoire d'application qui lui permet de travailler de manière collaborative avec ses clients pour apporter des solutions à leurs problèmes techniques.

L'entreprise mise aussi sur la « chimie verte », depuis le choix des matières premières jusqu'aux procédés de fabrication, et investit beaucoup dans la maîtrise de ses filières d'approvisionnement afin de s'assurer qu'elles soient responsables et durables. Par ailleurs, la chimie des esters gras est simple, douce et respectueuse de l'environnement. Elle n'utilise pas de solvant et l'unique coproduit de la réaction d'estérification est l'eau. Enfin, l'entreprise travaille sur la réduction des déchets afin de s'assurer que rien ne se perde dans les processus de fabrication.

Plus globalement, la Stéarinerie Dubois développe une démarche ambitieuse en matière de RSE qui peut se résumer en trois mots : engagement, action et évaluation. Son engagement passe par l'adhésion à des initiatives comme celle du « Global Compact » des Nations unies. Pour que sa démarche ait un maximum d'impact, elle a choisi de se concentrer sur un nombre limité d'actions à entreprendre et c'est pour cela qu'elle travaille principalement sur la maîtrise durable de ses filières d'approvisionnement issues du végétal et sur son empreinte climat. N'oublions pas aussi qu'elle a un rôle social



Le laboratoire de Poitiers.



L'usine de Scoury dans l'Indre (photo de droite : Marc Moitessier, DR).

majeur puisque son usine, installée dans l'Indre au cœur d'une région rurale, est un acteur essentiel du tissu économique local. Pour s'évaluer, elle s'appuie sur des organismes extérieurs comme Ecovadis ou le CDP (Carbone Disclosure Project).

Après 200 ans d'existence et avec un bel avenir devant elle, la Stéarinerie Dubois démontre que grâce à sa ténacité, son sens de l'innovation et sa résilience, une entreprise familiale de taille moyenne peut tenir toute sa place au sein de l'industrie chimique mondiale. On ne peut que souhaiter que ce type d'entreprise, qui fait par exemple le succès de l'industrie allemande, soit encouragé et continue à se développer en France.

L'histoire de la Stéarinerie Dubois a fait l'objet le 31 mars dernier d'une conférence organisée par KEDGE Business School, l'ACADI, la SEIN et XMP-Consult, à retrouver sur : <https://tinyurl.com/2re89xy8>

L'auteur remercie le professeur Gérard Emptoz qui a guidé le travail de recherche historique.

[1] M.E. Chevreul, *Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale*, Hachette BNF, 2020 (édition originale : 1889).

[2] G. Emptoz, *Relations entre savants et manufacturiers : le cas de la bougie stéarique en France*, *Proceedings of the XVIIIth international ICOHTEC Conference*, 1993, p. 87-93.

[3] G. Emptoz, *Des produits chimiques très recherchés : les acides gras pour la fabrication des bougies. La naissance de la lipochimie industrielle au cours du XIX^e siècle*, *Culture Technique*, 1991, 23, p. 33-45.

[4] www.stearinerie-dubois.com

Hervé PLESSIX,

Directeur général délégué de la Stéarinerie Dubois.

*h.plessix@stearinerie-dubois.fr

RETROUVEZ
la  sur  YouTube

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

▶ **Abonnez-vous !**

« Biosourcing » et catalyse organique

Deux options d'investissement synergiques à soutenir pour le développement de matériaux polymères

Résumé Si le design de nouveaux monomères et matériaux biosourcés issus d'une chimie « verte » repose clairement sur une approche synergique positionnant la catalyse organique comme enjeu spécifique, le manque d'investissement industriel, malheureusement constaté, réside sur l'idée préconçue que ces voies de synthèse sont moins efficaces et économiquement moins compétitives que celles de la pétrochimie ou de la catalyse métallique. Cet article expose les opportunités stratégiques et les avantages certains des deux piliers scientifiques que sont le développement d'outils catalytiques performants et la substitution maîtrisée de certains intrants fossiles dans les schémas de production à partir de ressources renouvelables. Trois grands axes sont présentés : la synthèse de monomères biosourcés, l'exploitation du CO₂ et l'amélioration de la production de PLA par polymérisation organocatalysée.

Mots-clés Catalyse « verte », ressources renouvelables, CO₂, polymères biosourcés.

Abstract **Biosourcing and organic catalysis: toward a possible synergy for the development of polymer materials**
If the design of new monomers and biobased materials resulting from a "green" chemistry is clearly based on a synergistic approach positioning organic catalysis as a specific issue, the lack of industrial and academic investments, unfortunately observed, lies on the preconceived idea that these pathways synthesis are less efficient and economically less competitive than those of petrochemistry and metal catalysis. This article presents the strategic opportunities and advantages of the two scientific pillars of the development of efficient catalytic tools and the controlled substitution of certain fossil inputs in production schemes from renewable resources. Three main areas, namely the synthesis of biobased monomers, the exploitation of CO₂ and the improvement of the production of PLA by "metal-free" polymerizations, are presented.

Keywords "Green" catalysis, renewable resources, CO₂, biobased polymers.

Les matériaux polymères, communément dénommés matériaux plastiques, jouent un rôle clé dans nos sociétés modernes. Ils ont révolutionné pratiquement tous les aspects de notre quotidien, allant de la conception d'articles d'emballage (sacs, bouteilles, films) à la production de matériaux à haute valeur ajoutée intervenant dans les domaines de la chimie galénique/pharmaceutique ou de la microélectronique. Légers, résistants, pouvant répondre à des attentes fonctionnelles précises – élasticité, résistance mécanique, propriétés barrières aux gaz, isolants acoustiques, conducteurs électriques, etc. –, ils ont progressivement remplacé certaines matières plus « traditionnelles » telles que le bois, le verre ou l'acier pour des applications spécifiques. La production mondiale en matériaux plastiques, qu'ils soient de commodité ou de spécialité, a ainsi doublé en moins de vingt ans, atteignant plus de 350 millions de tonnes en 2018. L'Europe, quant à elle, voit sa demande en matériaux polymères stagner depuis les dix dernières années, avec une tendance qui se maintient à près de 60 millions de tonnes par an, tous secteurs de marché confondus. Le secteur des emballages reste celui où la demande est la plus marquée, avec près de 40 % des parts de marché, suivi par les secteurs de la construction (20 %) et de l'automobile (10 %).

En 2020, la plupart des matériaux polymères présents sur le marché sont encore manufacturés, en tout ou en partie, à partir de ressources fossiles, notamment le pétrole et le gaz naturel. En ces temps de prise de conscience sociétale, combinée à des mesures législatives et des stratégies éco-commerciales, il est cependant attendu des académies et des

industries de concentrer leurs efforts sur le développement de « nouveaux » plastiques biosourcés (issus de ressources renouvelables) et de s'intéresser au devenir du matériau en fin de vie. Fortement plébiscités, les polymères ainsi préparés se doivent également d'être biodégradables afin de limiter leur impact sur les écosystèmes. Pour se faire, la Belgique soutient deux piliers de recherches universitaires potentiellement synergiques pour doper ses avancées dans le domaine des matériaux polymères, à savoir d'une part, le développement d'outils catalytiques performants, et d'autre part, la substitution maîtrisée et raisonnée de certains intrants fossiles dans les schémas de production par des ressources renouvelables (végétales ou CO₂).

Cet article expose les opportunités stratégiques et les avantages du « biosourcing » et de la catalyse organique au travers d'exemples choisis de programmes de recherche actuellement menés dans les laboratoires, notamment ceux des Universités de Mons et de Liège [1].

Produire à partir de ressources renouvelables : les opportunités du « biosourcing »

Tandis que les industriels réfléchissent à la production de matériaux polymères plus légers, multifonctionnels, permettant de réduire tant la consommation en intrants fossiles que les coûts de transport et la quantité de déchets en fin de vie, les consommateurs plébiscitent quant à eux les solutions de rupture, dites de « biosourcing ». Ce biosourcing peut se définir comme l'action d'exploiter, en tout ou partie, les

ressources renouvelables, dont les matières végétales, les déchets organiques ou certains effluents gazeux issus d'activités anthropogéniques (tels que le CO₂), comme intrants dans les schémas de production (par voie chimique, mécanique ou biologique) de nouveaux polymères désignés comme « polymères biosourcés ». Si certains de ces polymères biosourcés peuvent être biodégradables, comme le PLA (polylactide ou poly(acide lactique)), les PHA (polyhydroxyalcanoates) ou les biopolymères (natifs ou modifiés) tels que l'amidon, la cellulose, la lignine, utilisables dans la production de films ou de (bio)composites, la moitié de ces entités biosourcées ne sont pas biodégradables et offrent des « substituts conformes » (appelés « drop-in ») aux pétro-polymères de grande consommation. Parmi ces entités, citons certaines polyoléfinés (polyéthylène, PE, ou polypropylène, PP), polyamides (PA) ou polyesters (dont le poly(téréphtalate d'éthylène, PET) ou le poly(téréphtalate de triméthylène, PTT) (figure 1).

La formulation de matériaux contenant, en proportions variables, des biopolymères (issus du végétal), incluant le développement de biocomposites avec des fibres de cellulose, la production de polymères thermoplastiques à base d'amidon ou l'additivation par des biopolymères complexes tels que la lignine, reste un axe de recherche phare en Belgique [2-3]. Des développements récents ont ainsi vu le jour avec une meilleure compréhension de phénomènes d'interfaces et/ou une meilleure rationalisation des propriétés techno-fonctionnelles finales de ces matériaux [4]. Même si certains de ces matériaux composites sont en lien avec des attentes de marché souvent tendancielles, il est à souligner que le caractère novateur des développements R & D pouvant être réalisés dans ce domaine reste plutôt perçu comme marginal. Il en est de même pour la production de monomères hydrocarbonés tels que le bioéthylène (pour la production de bio-PE ou PET partiellement biosourcé) ou le bio-1,3-butadiène produits par déshydratation (avec déshydrogénation pour la production du 1,3-butadiène) des alcools aliphatiques correspondants.

Dans une suite logique, forts de leur expertise en la matière, les chercheurs universitaires et industriels se sont orientés progressivement vers des solutions de rupture, parmi lesquelles on retrouve trois grands axes thématiques : la synthèse de monomères biosourcés permettant l'obtention de nouveaux polymères partiellement ou totalement biosourcés ; l'amélioration de la production de PLA par polymérisation d'ouverture de cycle du lactide ; et la synthèse de polycarbonates par exploitation du CO₂.

Production de biopolymères

La catalyse chimique pour la production de monomères biosourcés : prémises de nouvelles recherches ou transposition de connaissances antérieures ?

L'obtention de molécules plateformes par fermentation ou voie (thermo)chimique a retenu l'attention, de même que leur conversion ultérieure par catalyse chimique (le plus souvent acide) en un portefeuille de monomères parmi lesquels on retrouve des acides dicarboxyliques, des diols, des acides/esters hydroxylés, des lactones, des éthers cycliques, des alcènes, des carbonates (cycliques ou non), et des molécules azotées telles que des diamines ou des lactames (figure 2) [5]. Dans ce panel de monomères, la synthèse de dérivés furaniques à partir de glucides est d'importance de par l'intérêt porté à la production d'acide 2,5-furandicarboxylique (FDCA) dans la production de PEF, un polyester de substitution au PET (figure 3) [6]. Le schéma de synthèse du FDCA repose sur une approche multi-étape dont l'étape limitante est la conversion, par déshydratation, de monosaccharides (hexoses) en 5-hydroxyméthylfurfural (5-HMF) (figure 3, voie A). Cette déshydratation repose sur l'utilisation de catalyseurs acides (de Brønsted ou de Lewis) homogènes ou hétérogènes (incluant des zéolithes), en milieu aqueux ou organique (solvant), à une température comprise entre 100 et 250 °C. Les rendements en 5-HMF sont améliorés dans des milieux biphasiques eau/solvant organique ou dans des mélanges à bas point de fusion tels que les liquides ioniques ou des solvants

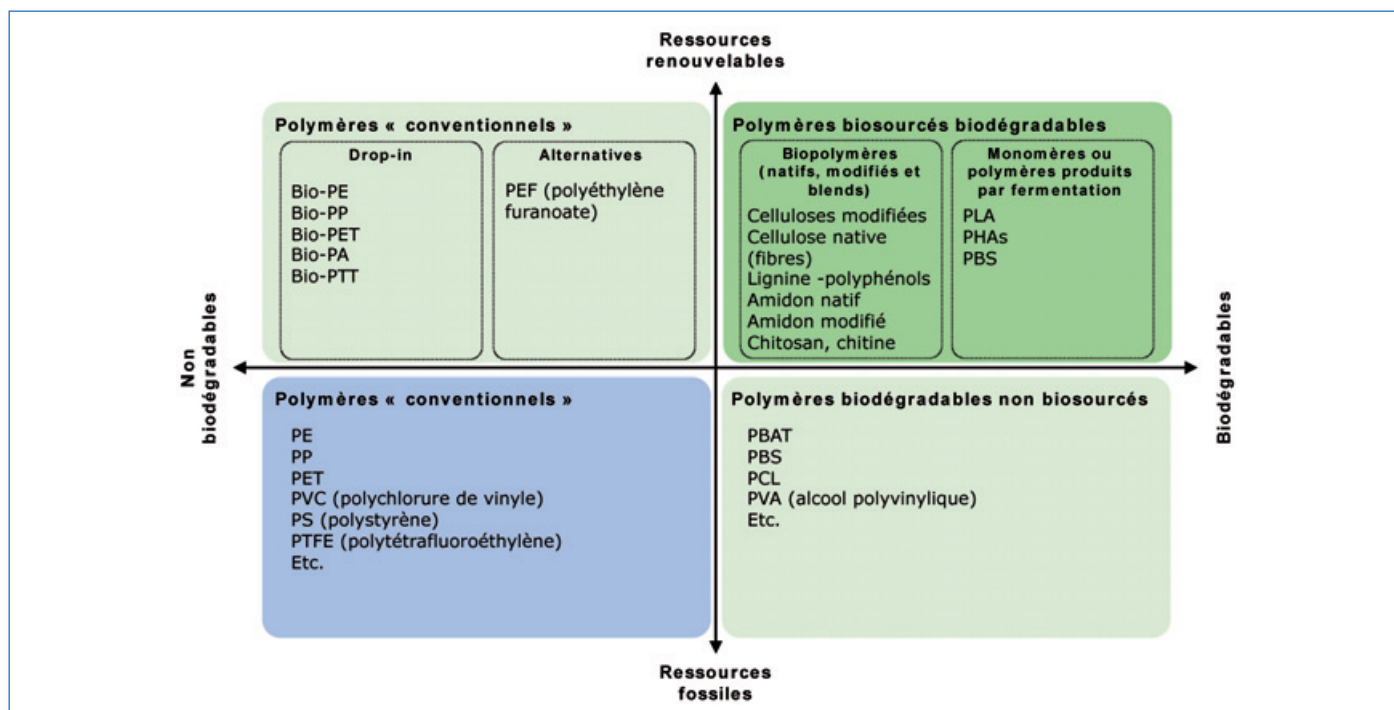


Figure 1 - Répartition des différents polymères biosourcés en fonction de leur origine (fossile ou renouvelable) et de leur fin de vie (biodégradable ou non).

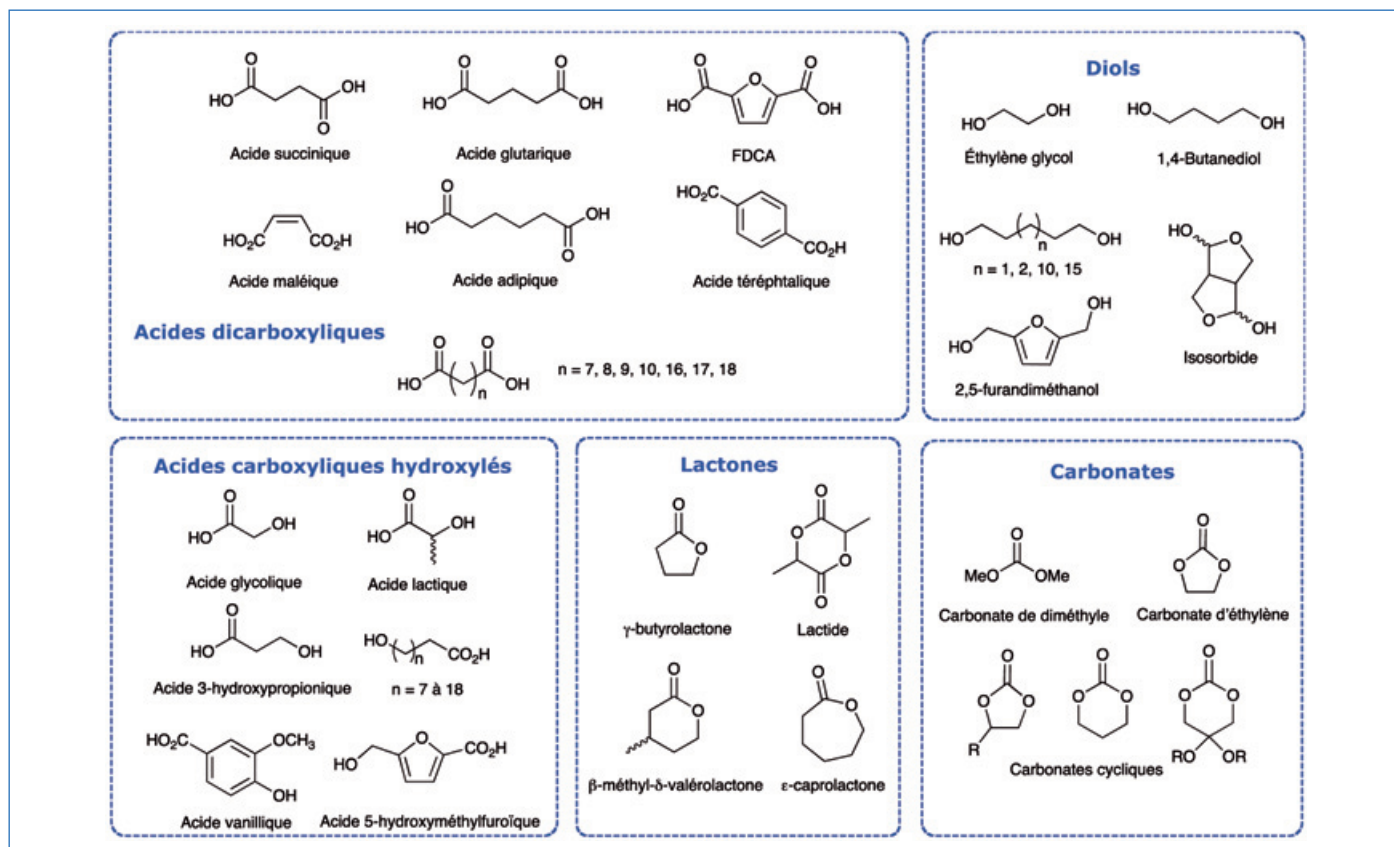


Figure 2 - Les principales catégories de monomères biosourcés avec fonctions oxygénées obtenus par catalyse chimique avec divers exemples pertinents.

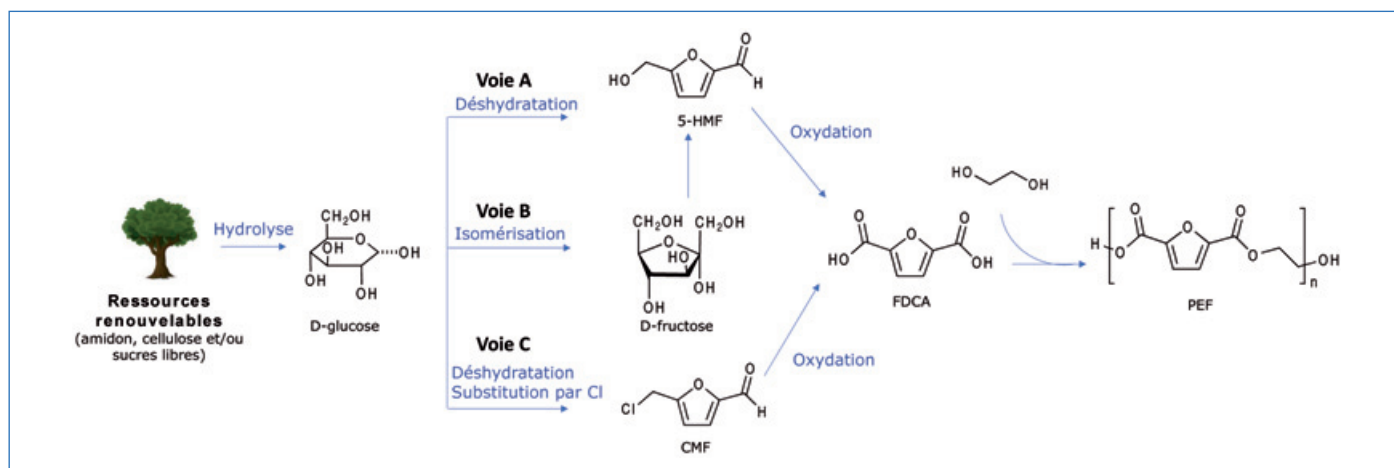


Figure 3 - Approche schématisée de la production multi-étape de PEF.

eutectiques profonds – mélanges de type chlorure de choline/ acides organiques : déshydratation rapide (< 1 h) et sélective (> 80 %) du D-fructose en 5-HMF à des températures inférieures à 60 °C [7].

Tandis que la déshydratation de cétooses en C6 comme le D-fructose est efficace en présence d'un catalyseur acide, la conversion d'un aldose comme le D-glucose (molécule emblématique de la bioéconomie) reste plus complexe et nécessite l'isomérisation préliminaire du glucose en fructose en présence d'un catalyseur spécifique (figure 3, voie B). Si CrCl_3 a démontré une efficacité relative tant pour l'isomérisation que pour la déshydratation successive, des températures supérieures à 100 °C sont généralement requises. L'acide borique s'offre comme une alternative sous 60 °C, mais les performances doivent d'être optimisées par un choix raisonné du solvant de réaction [8].

D'intenses recherches sont également menées sur la cascade de conversions à partir de matrices végétales complexes (amylacées ou principalement lignocellulosiques). Néanmoins, la viabilité économique de ces approches reste à ce jour conditionnée par des efforts de recherche, tant dans le développement du fractionnement de la biomasse que dans la sélection du meilleur système synergique « solvant-catalyseur » [9].

La transformation du 5-HMF en FDCA est quant à elle efficace avec un panel de catalyseurs existants, qu'ils soient homogènes ou hétérogènes, dans des milieux acides, basiques ou neutres en présence d'oxydants divers tels que O_2 , H_2O_2 ou $t\text{BuOOH}$ [10]. L'usage de $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ permet, à titre d'exemple, une conversion quantitative du 5-HMF en FDCA en présence d'oxygène dans des conditions relativement douces (moins de 10 min. à 70 °C) [11] en utilisant un réactif

(5-HMF) de grande pureté. Afin de pallier à cet inconvénient, la synthèse de 5-(chlorométhyl)furfural (CMF) via un procédé simple et peu coûteux impliquant des réactions simultanées de déshydratation de glucides et de substitution par un atome de chlore a été réalisée (figure 3, voie C). Le CMF est ainsi un précurseur efficace pour la production de FDCA, plus stratégique que le 5-HMF en raison de sa plus grande stabilité chimique, mais surtout de sa plus grande accessibilité à partir de glucose ou de polysaccharides.

À côté des composés furaniques, la production d'acides α -hydroxylés tels que l'acide lactique a été fortement étudiée ces dernières années. L'acide lactique (principalement le L-acide lactique) peut être obtenu à l'échelle industrielle par fermentation directe de glucides simples comme le D-glucose, mais des travaux plus récents ont souligné la conversion, par catalyse chimique, de ressources renouvelables (glycérol ou matrices lignocellulosiques/bagasse de canne à sucre), pour laquelle $Pb(NO_3)_2$ est un catalyseur permettant la production de plus de 80 % d'acide lactique (milieu aqueux à 180 °C en moins de 6 h) [5].

Outre l'acide lactique, le lactide est un intrant plus stratégique pour l'obtention de PLA. La synthèse (stéréosélective) de ce monomère cyclique repose sur la polycondensation de l'acide lactique (sous pression, à des températures de l'ordre de 160-180 °C), suivie d'une dégradation de cet oligomère ($< 5\ 000\ g\ mol^{-1}$) en présence d'un catalyseur à base d'étain ($SnOct_2$ ou octanoate d'étain) à une température proche de 200 °C (figure 4) [12]. Le lactide ainsi produit, avec un rendement de l'ordre de 70 %, est soutiré du milieu réactionnel en continu (distillation sous vide). La demande énergétique du procédé est donc élevée, de sorte que l'emploi de nouveaux catalyseurs nanocomposites (de type SnO_2-SiO_2) a conduit à un rendement en lactide de plus de 94 % (associé à une sélectivité de 100 %) à 240 °C (durée de vie du catalyseur supérieure à 2 500 h). Grâce à une conception de réacteur appropriée, une productivité en lactide de haute pureté de plus 12,5 t/h peut ainsi être obtenue [13].

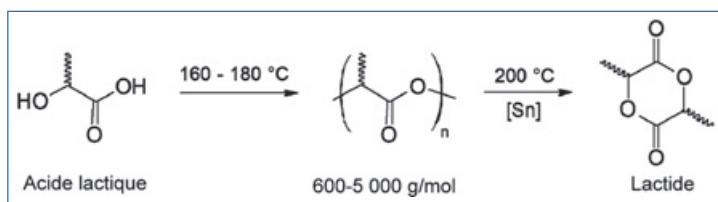


Figure 4 - Schéma simplifié de la production industrielle de lactide.

Si, théoriquement, il est aujourd'hui possible de produire n'importe quel monomère biosourcé par voie catalytique à partir de ressources renouvelables, la question qui reste en suspens est de savoir quelle voie peut être viable à une échelle industrielle et pourrait rivaliser avec des productions existantes basées sur l'usage d'intrants fossiles. Parmi les exemples industriels actuels, on peut citer la production de FDCA (Avantium), d'épichlorhydrine à partir de glycérol (Solvay) ou de diacides biosourcés à partir d'huile végétale (Arkema), mais un investissement plus général dans des technologies catalytiques chimiques permettant la production de monomères biosourcés nous paraît nécessaire pour mettre en œuvre des procédés plus efficaces.

En effet, les procédés de fermentation (à coût raisonnable), largement favorisés ces dernières années – possibilité de produire des monomères comme l'acide lactique (en une seule étape) ou des polymères biosourcés (PHA) –,

ne permettent pas d'atteindre des productivités satisfaisantes et n'offrent pas un accès à la diversité de monomères requise par le secteur chimique.

Pour ces raisons, la recherche académique s'est engagée dans ce domaine pour proposer des solutions catalytiques permettant la conversion rapide et sélective de ressources renouvelables en « building blocks » d'intérêt, avec une prise en compte de la nécessaire transposition des résultats et une mise en place de structure pilote ou de démonstration, maillon manquant dans notre paysage de recherche-développement.

Application de la catalyse organique à la préparation de polymères : avantages et enjeux

Si la production par catalyse chimique de monomères biosourcés revêt une importance capitale sur le plan industriel, la catalyse est également primordiale en synthèse des polymères. Même si la catalyse organique est depuis longtemps présente dans le domaine de la préparation des polymères via le champ d'activités de la catalyse enzymatique, un regain d'intérêt dans ce domaine s'est manifesté il y a vingt ans suite à la préparation de PLA parfaitement contrôlé et exempt de toute trace métallique pour une utilisation dans le domaine de la microélectronique [14]. À l'heure actuelle, la catalyse organique est appliquée dans des réactions de polycondensation, de polymérisation d'ouverture de cycles (POC), de polymérisation par transfert de groupe, et de polymérisation radicalaire contrôlée comme la polymérisation radicalaire par transfert d'atome [15]. Ces différentes voies de polymérisation permettent de couvrir un domaine de production large, menant ainsi à la préparation de polyesters, polycarbonates, polyéthers, de polymères acryliques et bien d'autres. Les grandes familles de polymères sont produites en présence de cinq catégories : catalyseurs nucléophiles, basiques, acides, supramoléculaires et redox (figure 5).

| Type de polymères | Catalyse | | | | |
|-------------------|-------------|---------|-------|------------------|-------|
| | Nucléophile | Basique | Acide | Supramoléculaire | Redox |
| Polyesters | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ |
| Polycarbonates | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ |
| Polyamides | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ |
| Acryliques | ✓ | ✗ | ✗ | ✗ | ✓ |
| Polyuréthanes | ✗ | ✓ | ✗ | ✓ | ✗ |
| Polyéthers | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ |
| Autres | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ |

✗ Pas de progrès significatif ✓ Potentiel valorisable ou succès limité ✓ Haut niveau d'études

Figure 5 - Potentialité d'applications de la catalyse organique à la préparation de différents types de polymères.

Comparativement à leurs homologues métalliques, les catalyseurs organiques sont, pour la plupart, moins sensibles à l'air et à l'eau, ce qui leur confère donc une stabilité accrue. Ils ont également permis la synthèse de nouvelles architectures macromoléculaires jusqu'à maintenant peu étudiées.

À titre d'exemple, citons les carbènes *N*-hétérocycliques permettant la synthèse de structures cycliques, encore considérées il y a peu comme des « curiosités de laboratoire » [16]. Cet attrait est illustré par l'exemple suivant : une structure aussi simple que la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) est un catalyseur de la POC contrôlée du lactide (LA) en présence d'un alcool exogène servant d'amorceur (figure 6).

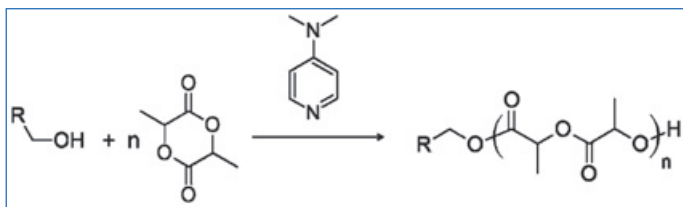


Figure 6.

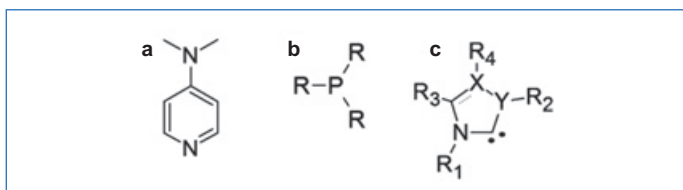


Figure 7 - Exemples de catalyseurs nucléophiles employés en POC : (a) 4-diméthylamino-pyridine; (b) structure générale de phosphines; (c) structure générale de carbènes *N*-hétérocycliques.

À la suite de ce travail, d'autres bases nucléophiles ont été étudiées, telle la famille des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) (figure 7) [17].

Employés pour la POC d'un grand nombre de monomères (incluant lactones [18], époxydes [19], carbonates [20] et siloxanes cycliques [21], certains NHC se sont révélés être extrêmement actifs dans la POC du LA, amorcée par des sources protiques [22]. Les vitesses de polymérisation induites par les NHC sont fortement dépendantes de la taille et du caractère électronique des substituants présents sur ces structures. Ainsi, en présence d'un alcool primaire, un PLA linéaire de masse molaire moyenne en nombre (M_n) égale à 23 000 g/mol peut être obtenu en quelques secondes [23]. De manière tout à fait remarquable, l'omission de l'amorceur protique permet également la POC du LA en PLA cycliques de M_n allant de 7 000 à 26 000 g/mol (figure 8) [16]. Enfin, pour certains NHC, une POC dissymétrique du LA peut être obtenue au départ d'une amine primaire à des températures de 90 °C [23]. Bien que particulièrement efficaces, ces catalyseurs, comparativement à d'autres catalyseurs organiques, souffrent d'une grande sensibilité à l'eau et à l'oxygène, menant inexorablement à des problèmes de conservation et de réactivités aléatoires. Même si un certain nombre de méthodes [24] ont été développées pour produire ces NHC *in situ* (minimisant

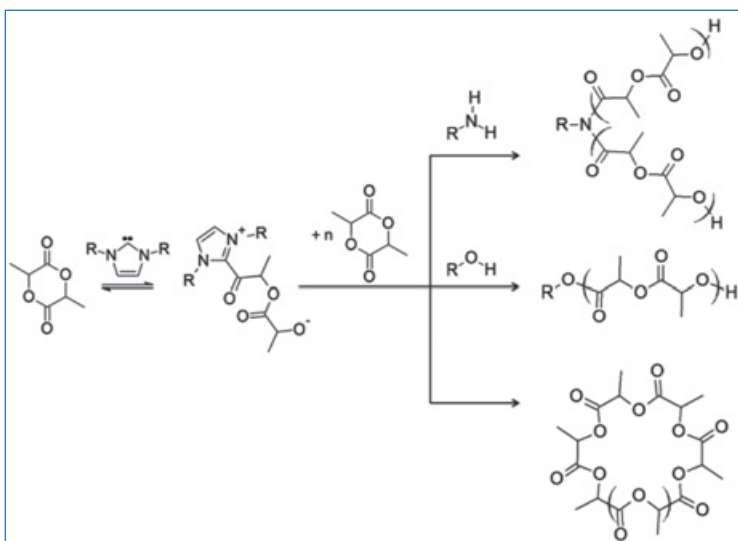


Figure 8 - Différentes architectures de PLA générées par POC du LA au départ d'un carbène *N*-hétérocyclique mis en présence ou non d'un amorceur protique.

ainsi le risque de contamination), la majorité des recherches s'est axée sur l'utilisation d'autres catalyseurs bien moins sensibles aux conditions précitées et plus à même d'être exploités industriellement.

• Vers le développement d'un nouveau concept ?

Bien qu'un certain nombre de travaux sur la catalyse supramoléculaire aient été publiés, notamment sur l'utilisation de dérivés de cyclodextrine [25], l'année 2005 a marqué le début « médiatique » d'une nouvelle tendance en POC organocatalysée.

Hedrick *et coll.* ont étudié la POC du LA avec un système monomoléculaire bifonctionnel de type thiourée/amine (TU/A), dénommé catalyseur de Takemoto (figure 9a) [26]. Cette catalyse permet une activation simultanée du monomère et de l'alcool amorceur/propagateur via la formation de ponts hydrogène avec la thiourée et l'amine tertiaire. Comme illustré par la réaction de la figure 10, cette association supramoléculaire permet d'augmenter le caractère électrophile du monomère et nucléophile de l'espèce en croissance induisant la POC du monomère LA. Comparativement à d'autres systèmes catalytiques qui, pour des conversions > 97 %, augmentent considérablement la dispersité \mathcal{D}_M des échantillons préparés, aucune réaction de transestérification n'est à déplorer par utilisation du catalyseur de Takemoto. Cet excellent contrôle s'explique par la reconnaissance spécifique de l'ester *s-cis* du monomère par la thiourée et la très faible association supramoléculaire de ce dernier avec l'ester *s-trans* de la chaîne polymère [27].

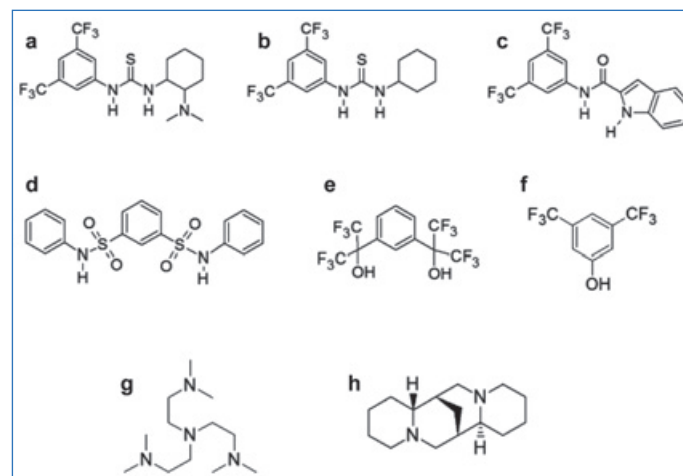


Figure 9 - Exemples de catalyseurs supramoléculaires employés en POC : (a) catalyseur de Takemoto, (b) thiourée, (c) amide, (d) sulfonamide, (e) alcool fluoré, (f) phénol, (g) tris[2-(diméthylamino)éthyl]-amine (Me₆TREN), (h) (-)-spartéine.

Si cette catalyse supramoléculaire nécessite l'activation simultanée du monomère et de l'espèce en croissance, l'utilisation d'une structure monomoléculaire bifonctionnelle n'est pas indispensable [28]. Bien que caractérisée par une cinétique de polymérisation un peu plus lente, l'association d'un catalyseur de thiourée (figure 9b) et d'un co-catalyseur aminé tel que la (-)-sparteine a été démontrée tout à fait fonctionnelle, performante et sélective.

La thiourée peut être facilement remplacée par des (sulfo)amides, phénols ou quelques alcools fluorés [28], tandis que la (-)-sparteine, sérieusement impactée par sa faible disponibilité commerciale, peut être efficacement substituée par des amines tertiaires telles que la tris[2-(diméthylamino)éthyl]amine (figure 9g) [29].

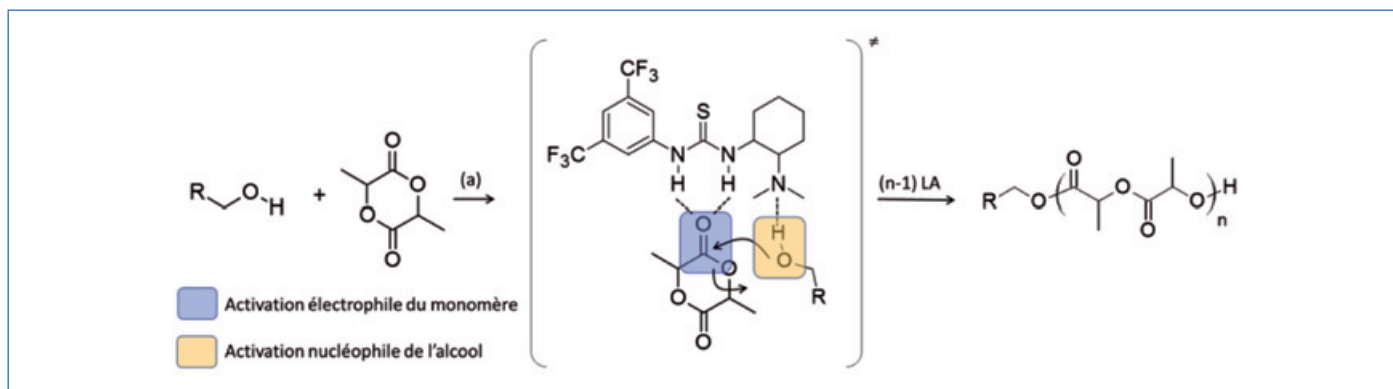


Figure 10.

De manière générale, l'ensemble de ces systèmes TU/A mono- ou bimoléculaires présentent une très grande sélectivité et ne sont que très peu concernés par la perte de contrôle des réactions de POC.

• Les super-bases

L'utilisation d'amines tertiaires plus basiques que la (-)-spartéine permet également d'induire des réactions de POC du LA sans pour autant nécessiter une quelconque activation électrophile du monomère [30].

Une des premières super-bases employée fut la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène, autrement dénommée DBU (figure 11a). Cette super-base commercialement disponible présente une activité catalytique très élevée permettant de polymériser, à température ambiante, 500 équivalents de LA au départ d'un alcool exogène en 2 h de réaction. Tout comme les NHC, la DBU induit cependant l'apparition de nombreuses réactions de transfert, particulièrement à haute température, conduisant à la dégradation du polyester produit [31].

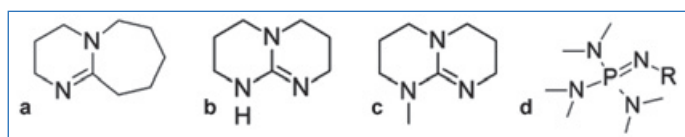


Figure 11 - Exemples de catalyseurs super-basiques employés en POC : (a) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU); (b) 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (TBD); (c) 7-méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (MTBD); (d) structure générale d'une base phosphazène.

Contrairement à la POC du LA, où la DBU peut être utilisée seule, la polymérisation d'autres lactones (comme la δ -valérolactone, VL, ou la ϵ -caprolactone, CL) ou de certains phosphoesters nécessite la participation d'un co-catalyseur [32]. Ces monomères sont également polymérisables par d'autres super-bases telles que la 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (TBD), le 7-méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène (MTBD) ou des bases phosphazènes (figure 11) [33].

En outre, dans le cadre de la POC du LA, certaines super-bases se révèlent être particulièrement actives et stéréosélectives. La réactivité exceptionnellement élevée de la TBD a notamment permis de compenser la très faible réactivité des hétérocycles de grandes tailles, comme la ω -pentadécalactone [34]. Des études théoriques démontrent que, tout comme pour le catalyseur de Takemoto, la TBD permet une double activation simultanée des monomères et des espèces actives (figure 12a). Malgré ses nombreux avantages, les caractères nucléophile et basique très élevés de la TBD conduisent également à l'apparition d'importantes réactions de transestérification,

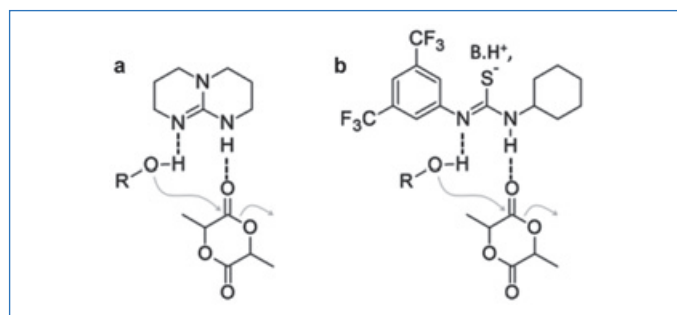


Figure 12 - Mode d'activation bifonctionnelle d'un mélange LA/ROH par utilisation de TBD (a) et de thioimidate (b).

augmentant la dispersité des échantillons à haut taux de conversion et pouvant induire l'apparition de réactions d'épimérisation (diminuant la température de fusion des PLA). Utiliser la TBD en conditions cryogéniques (-78°C) permet de considérablement limiter la cinétique et d'induire un mode de polymérisation isosélectif (la POC du *rac*-LA conduit à un mélange équimolaire de L- et de L-LA) et à la préparation de PLA semi-cristallins (figure 13).

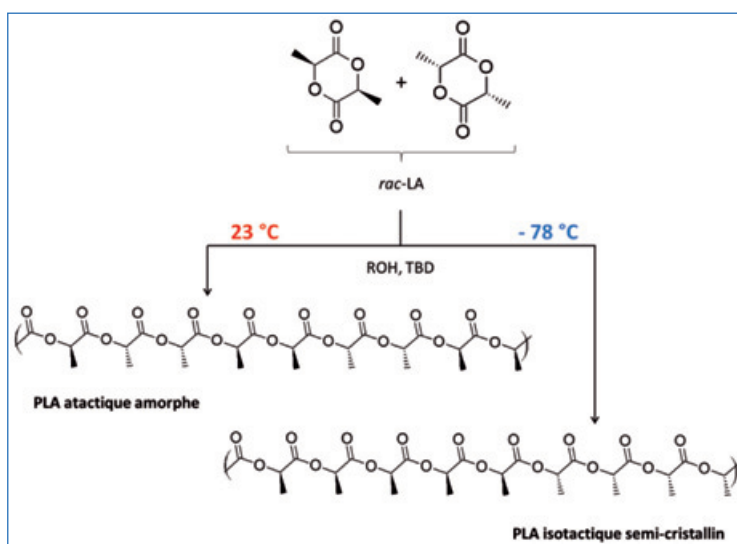


Figure 13.

Le mode d'activation bifonctionnelle de la TBD, induisant une forte promiscuité du monomère et de l'espèce en croissance, inspira la préparation et l'utilisation de thioimidate comme nouveaux catalyseurs en POC de lactones (figures 12b et 14). Les thioimidates permettent en effet de polymériser 500 équivalents de LA en seulement 50 minutes, alors que

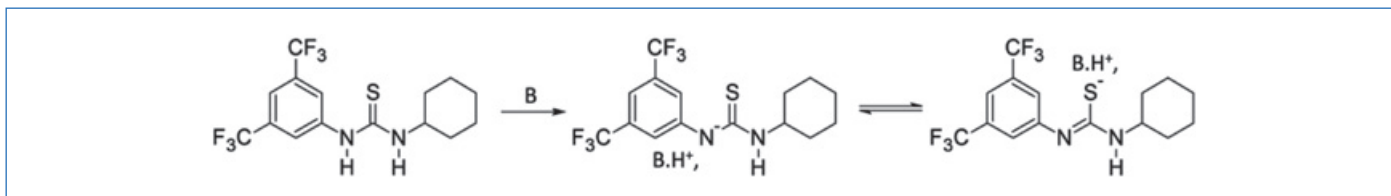


Figure 14 - Préparation de thioimidate par traitement basique de thiourée.

plusieurs centaines d'heures sont nécessaires pour réaliser cette réaction en utilisant le catalyseur de Takemoto [35].

• Et les acides dans tout ça ?

Comparativement aux catalyseurs nucléophile et basique, particulièrement actifs en POC du LA, les acides de Brønsted se révèlent être des systèmes de choix pour les monomères tels que la VL, la CL, la β -butyrolactone (BL), ainsi que certains carbonates cycliques comme le triméthylène carbonate cyclique (TMC) (figure 15). Cependant, si l'acide méthane sulfonique (MsOH) est un excellent catalyseur pour la POC de la CL amorcée par un alcool exogène dans le toluène à 30 °C ($M_n \sim 11\,000$ g/mol ; $\mathcal{D}_M < 1,15$), il n'en est rien pour les POC du LA, de la BL et du TMC. Comparativement, l'acide trifluorométhane sulfonique (TfOH) est particulièrement efficace pour les POC de la BL et du LA [36].

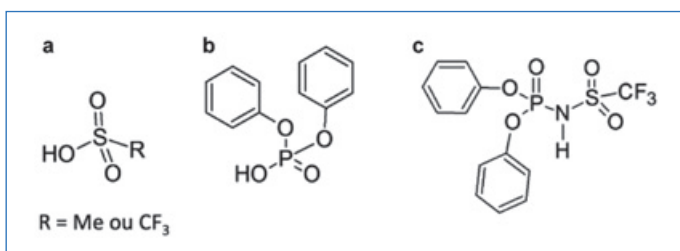


Figure 15 - Exemples de catalyseurs acides employés en POC : (a) acide méthane sulfonique, MsOH (R = Me), et acide trifluorométhane sulfonique, TfOH (R = CF₃) ; (b) diphenyl phosphate (DPP) ; (c) acide phosphoramidate (DPPTf).

Parmi les membres de la famille des acides phosphoriques, son représentant le plus simple, le diphenyl phosphate (DPP, figure 15b) est certainement l'un des plus utilisés et permet de produire, en solution, des PVL et PCL de masses molaires moyennes de l'ordre de 21 000 à 28 000 g/mol ($\mathcal{D}_M < 1,1$). La substitution du groupement hydroxyle du DPP par un atome d'azote flanqué d'un groupement triflique (figure 15c, DPPTf) permet l'obtention de PTMC de 163 000 g/mol et de dispersité très faible ($\mathcal{D}_M \sim 1,14$) [37].

• Synergie de l'association acide/base ; les sels représentent-ils l'avenir de la catalyse organique en POC (industrielle) ?

Les quelques exemples présentés ci-dessus montrent que les catalyses nucléophile/basique et acide présentent une certaine complémentarité en termes de contrôle, activité et types de monomères hétérocycliques pouvant être polymérisés. En conséquence, certains sels organiques obtenus par association équimolaire (ou non) d'un acide et d'une base organique ont également été étudiés (figure 16) et la catalyse enzymatique a certainement été à l'origine de quelques-uns des travaux présentés dans la littérature.

En 2010-2011, la polymérisation du LA fut réalisée par Peruch et Hedrick en présence des sels de DMAP et de DBU associés ou non à des acides MsOH ou TfOH [38]. Si la DMAP seule conduit à 35 % de conversion, les systèmes binaires

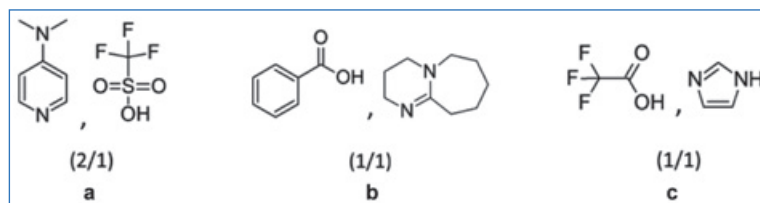


Figure 16 - Exemples de sels organiques employés en POC. Entre parenthèses sont reprises les proportions molaires en base et en acide.

DMAP/MsOH et DMAP/TfOH accroissent sensiblement l'activité (respectivement à 77 et 89 % de conversion).

Comparativement au sel de DMAP développé par Peruch, le sel de DBU et d'acide benzoïque présenté par Hedrick (figure 16b) diminue considérablement la vitesse de polymérisation du LA au départ d'un alcool exogène, mais une augmentation du contrôle de la réaction est observée.

En ce qui concerne maintenant la catalyse enzymatique, la conception d'un catalyseur mimant les systèmes enzymatiques réels est à l'heure actuelle l'une des priorités. En effet, de tels systèmes sont particulièrement actifs et induisent des contrôles exceptionnels en stéréo-, chimio-, énantio- et régio-sélectivité. Dans le cas des lipases, l'activité catalytique (de transestérification) est assurée par une triade catalytique obtenue par interactions électroniques entre des groupements imidazole, hydroxyle et acide carboxylique, issus respectivement d'une histidine, d'une sérine et d'un acide aspartique [39]. Dans le but de mimer ce système catalytique, un sel formé par mélange équimolaire d'imidazole et d'acide trifluoroacétique (1/1, figure 16c) a été préparé et utilisé avec un alcool exogène pour la polymérisation en masse du LA. Un polymère (PLA de 18 000 g/mol) a alors été obtenu à 140 °C après 4 h de réaction [40].

Exploitation écoresponsable du CO₂ pour la préparation de molécules d'intérêt et de plastiques

Parmi les gaz à effet de serre, le dioxyde de carbone (CO₂) est sans discussion possible le principal responsable du réchauffement climatique. Son manque de réactivité, nécessitant une activation spécifique, ne facilite pas son utilisation et représente un problème majeur de sa valorisation. À l'heure actuelle, la façon la plus efficace de le valoriser réside dans son utilisation en tant que co-monomère afin d'espérer l'inclure dans la préparation de plastiques écoresponsables tels que les polycarbonates ou pour préparer des synthons moléculaires d'intérêt (figure 17).

L'organocatalyse a été appliquée pour la préparation de synthons moléculaires carbonatés cycliques et des travaux récents ont permis de montrer, en 2015, que des synthons carbonatés cycliques (penta) pouvaient être obtenus dans des conditions douces (65 °C, Patm, sans solvant) et en présence d'un complexe de DBU et d'iode [41]. En outre, il a été démontré qu'à partir de bis-macromonomères carbonatés (penta) spécifiques, un procédé de polycondensation (non

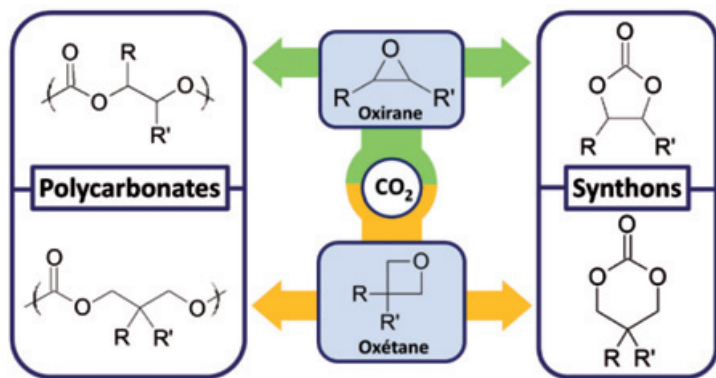


Figure 17 - Schéma général de la valorisation par catalyse organique du CO₂ sous forme de synthons moléculaires et de polycarbonates.

contrôlé) était possible en présence de bases organiques [42]. Comparativement à ces composés à cinq pièces, des monomères carbonatés à six pièces (hexa) ont été obtenus au départ de diols, de dérivés de D-mannose, thymidine, 2-déoxy-D-ribose, de dérivés glycosidiques et de CO₂ par utilisation d'une base organique de DBU.

En 2016, la première synthèse « verte » de chaînes polycarbonates a été rendue possible par copolymérisation anionique du CO₂ avec divers oxiranes, tels que les oxydes d'éthylène et de propylène [43]. Des polycarbonates (~ 43 000 g/mol) ont été préparés à partir de ces oxiranes (ou d'oxétanes) en présence d'un acide de Lewis de triéthylborane et la coactivation du CO₂ par des bases organiques issues de phosphazène. En 2017, des oligocarbonates (M_n ~ 2 000 g/mol) furent alors préparés par utilisation d'un système binaire organique composé d'iodure de tétrabutylammonium et de 1,3-bis-(2-hydroxyhexafluoroisopropyl)benzène (24 h de réaction, 130 °C, pCO₂ = 10 MPa) [44].

Sur la base de ces travaux précurseurs et du principe de synergie coopérative, d'autres systèmes catalytiques organiques ont été élaborés [45].

Les matériaux biosourcés : une recherche à soutenir et dynamiser

Dans le panel des solutions d'utilisations de ressources renouvelables (végétales, déchets organiques et dioxyde de carbone), la synthèse de nouveaux monomères et de matériaux biosourcés pourrait résulter d'une approche synergique avec un rôle bien spécifique de la catalyse organique. Si les attentes en termes de nouveaux matériaux polymères ayant un moindre impact sur l'environnement sont grandes, nos recherches ont cependant mis en évidence deux constats intrinsèquement liés.

D'une part, nos travaux montrent qu'il est possible de concevoir et de préparer de nouveaux matériaux biosourcés et que des réalisations industrielles se mettent en place, en particulier ces dernières années. Cependant, cette émergence sur le marché est lente et ces matériaux biosourcés ne représentent à ce jour que quelques pourcents du marché mondial. Il nous apparaît ainsi capital que les pouvoirs publics démontrent une volonté de légiférer utilement dans ce domaine.

D'autre part, force est de constater un manque d'investigation et de financements de la recherche fondamentale dans les domaines de la valorisation de ressources renouvelables et recyclées, en particulier en direction des nouveaux matériaux biosourcés (incluant la conception de monomères

correspondants). Nous estimons ainsi important de capitaliser les efforts de recherche sur des questions techniques d'ambition telles que l'identification des verrous scientifiques et le développement de voies de conversion plus efficaces, transposables à une échelle industrielle et compétitives par rapport aux conversions dites « pétrosourcées ».

Compte tenu des multiples enjeux sociétaux, environnementaux et économiques attendus dans le domaine de l'utilisation des ressources renouvelables – et des nouveaux matériaux biosourcés en particulier –, une volonté plus marquée des pouvoirs publics pour légiférer, dynamiser la recherche dans le domaine et favoriser les transferts d'échelle nous paraît indispensable.

La liste détaillée des références (avec leurs titres et doi) est donnée dans l'annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée à cet article.

- [1] Les aspects mécanistiques ne seront pas abordés ici. Le lecteur est invité à consulter les références mentionnées afin d'approfondir certains concepts plus « fondamentaux ».
- [2] L. Costes *et al.*, *Eur. Polym. J.*, **2016**, *84*, p. 652-67.
- [3] G. Bousfield, S. Morin, N. Jacquet, A. Richel, *C.R. Chim.*, **2018**, *21*, p. 897-906.
- [4] S. Morin, L. Bockstal, N. Jacquet, A. Richel, *J. Mater. Sci.*, **2019**, *54*, p. 13314-21.
- [5] B.M. Stadler, C. Wulf, T. Werner, S. Tin, J.G. de Vries, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 8012-67.
- [6] www.recherche.uliege.be/upload/docs/application/pdf/2020-02/lowcarbonfootprintmaterials.pdf
- [7] T. Istasse, L. Bockstal, A. Richel, *ChemPlusChem*, **2018**, *83*, p. 1135-43.
- [8] T. Istasse, A. Richel, *RSC Adv.*, **2020**, *10*, p. 23720-42.
- [9] F. Menegazzo, E. Ghedini, M. Signoretto, *Molecules*, **2018**, *23*, p. 2201-19.
- [10] A.D.K. Deshan *et al.*, *Front. Chem.*, **2020**, *8*, p. 659-82.
- [11] C. Megías-Sayago *et al.*, *Catal. Today*, **2019**, *333*, p. 169-75.
- [12] www.futero.com (consulté le 15/11/2020).
- [13] J. Park *et al.*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2018**, *57*, p. 11955-62.
- [14] F. Nederberg, E.F. Connor, M. Moller, T. Glauser, J.L. Hedrick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 2712-15.
- [15] M.D. Ryan, R.M. Pearson, G.M. Miyake, *Organocatalyzed controlled radical polymerizations*, in *Organic Catalysis for Polymerisation*, A. Dove, H. Sardon, S. Naumann (eds), The Royal Society of Chemistry, **2019**, p. 584-606.
- [16] D.A. Culkun *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 2627-30.
- [17] E.F. Connor, G.W. Nyce, M. Myers, A. Mock, J.L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 914-15 ; A.P. Dove *et al.*, *Polymer*, **2006**, *47*, p. 4018-25.
- [18] O. Coulembier, L. Mespouille, J.L. Hedrick, R.M. Waymouth, P. Dubois, *Macromolecules*, **2006**, *39*, p. 4001-08 ; G.W. Nyce *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, p. 3046-56.
- [19] J. Raynaud, W.N. Ottou, Y. Gnanou, D. Taton, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, p. 3203-05 ; J. Raynaud, C. Absalon, Y. Gnanou, D. Taton, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 3201-09.
- [20] F. Nederberg *et al.*, *Biomacromolecules*, **2007**, *8*, p. 153-60.
- [21] M. Rodriguez *et al.*, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, *692*, p. 705-08 ; B.G.G. Lohmeijer *et al.*, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, p. 4683-86.
- [22] A.P. Dove, *Metal-free catalysis in ring-opening polymerization*, in *Handbook of Ring-Opening Polymerization*, P. Dubois, O. Coulembier, J.-M. Raquez (eds), Wiley-VCH, **2009**, p. 357-78.
- [23] O. Coulembier *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 4719-21.
- [24] O. Coulembier *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 4964-68 ; G.W. Nyce, S. Csihony, R.M. Waymouth, J.L. Hedrick, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, p. 4073-79 ; M. Fevre *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, p. 6776-84.
- [25] Y. Takashima, M. Osaki, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 13588-89.
- [26] A.P. Dove, R.C. Pratt, B.G.G. Lohmeijer, R.M. Waymouth, J.L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 13798-99.
- [27] R.C. Pratt *et al.*, *Macromolecules*, **2006**, *39*, p. 7863-71.
- [28] S. Koeller *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 15088-89 ; S. Koeller *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 4196-205 ; O. Coulembier *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 5170-73 ; A. Alba *et al.*, *J. Polym. Sci., Part A : Polym. Chem.*, **2010**, *48*, p. 959-65.
- [29] D.J. Coady *et al.*, *ACS Macro Lett.*, **2012**, *1*, p. 19-22.
- [30] B.G.G. Lohmeijer *et al.*, *Macromolecules*, **2006**, *39*, p. 8574-83.
- [31] O. Coulembier *et al.*, *Polym. Degrad. Stab.*, **2011**, *96*, p. 739-44.
- [32] B. Clément, B. Grignard, L. Koole, C. Jérôme, P. Lecomte, *Macromolecules*, **2012**, *45*, p. 4476-86.
- [33] R.C. Pratt, B.G.G. Lohmeijer, D.A. Long, R.M. Waymouth, J.L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, p. 4556-57 ; L. Zhang *et al.*, *Macromolecules*, **2007**, *40*, p. 4154-58.

[34] M. Bouyahyi, M.P.F. Pepels, A. Heise, R. Duchateau, *Macromolecules*, **2012**, *45*, p. 3356-66.

[35] B. Orhan *et al.*, *ACS Macro Lett.*, **2018**, *7*, p. 1413-19; M.S. Zaky, A.-L. Wirotius, O. Coulembier, G. Guichard, D. Taton, *Chem. Commun.*, **2021**, <https://doi.org/10.1039/DOCC08022E>.

[36] D. Bourissou, B. Martin-Vaca, A. Dumitrescu, M. Graullier, F. Lacombe, *Macromolecules*, **2005**, *38*, p. 9993-98.

[37] J. Chen *et al.*, *Polymer*, **2013**, *54*, p. 4177-82.

[38] J. Kadota *et al.*, *Macromolecules*, **2010**, *43*, p. 8874-79; D.J. Coady, K. Fukushima, H.W. Horn, J.E. Rice, J.L. Hedrick, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, p. 3105-07.

[39] D.M. Blow, J.J. Birktoft, B.S. Hartley, *Nature*, **1969**, *103*, p. 337-40.

[40] O. Coulembier, T. Josse, B. Guillem, P. Gerbaux, P. Dubois, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 11695-97.

[41] O. Coulembier, S. Moins, V. Lemaure, R. Lazzaroni, P. Dubois, *J. CO₂ Util.*, **2015**, *10*, p. 7-11.

[42] S. Gennen, B. Grignard, T. Tassaing, C. Jérôme, C. Detrembleur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, p. 10394-98.

[43] D. Zhang, S.K. Boopathi, N. Hadjichristidis, Y. Gnanou, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, p. 11117-20.

[44] M. Alves *et al.*, *ChemSusChem*, **2016**, *9*, p. 1-12.

[45] J. Huang, J. De Winter, A.P. Dove, O. Coulembier, *Green Chem.*, **2019**, *21*, p. 472-77; J. Huang *et al.*, *ACS Catal.*, **2020**, *10*, p. 5399-404.

Aurore RICHEL,

Professeur à l'Université de Liège, Laboratoire de Biomasse et Technologies Vertes.

Olivier COULEMBIER,

Maître de Recherche du F.R.S.-FNRS, Université de Mons, Service des Matériaux Polymères et Composites.

Courriels : a.richel@uliege.be ; olivier.coulembier@umons.ac.be



L'Union des professeurs de physique et de chimie

Une association d'enseignants au service des enseignants

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

Publication numérique mensuelle
avec impression papier trimestrielle



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

- ◆ Pour tous : 1907 → 2015
- ◆ Pour les abonnés : 2016 → 2020



Un congrès organisé chaque année
par une académie différente



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

Espace Labo

Textes statutaires et documents
Gestion du laboratoire...

Espace Collège

Actualités
Journée collège UdPPC...

Espace Lycée

Programmes 2019-2021
Réforme baccalauréat 2021...

Documents thématiques

Autour de la classification périodique
Métrologie...

Siège social et courrier : 42 rue Saint-Jacques - 75005 PARIS
Tél. : 01 40 46 83 80 - Fax : 01 46 34 76 61 - secretariat.national@udppc.asso.fr

La Chaire de recherche municipale pour les villes durables

Un nouveau modèle exportable qui place la science au service des décideurs municipaux

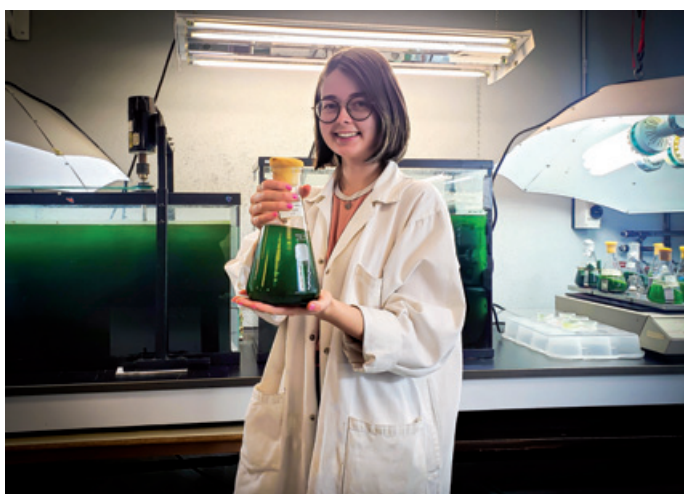
Résumé En accueillant les entreprises et les institutions de recherche sur leur territoire, les villes sont au centre d'un écosystème de recherche et d'innovation. Avec des ambitions similaires à celles des grandes villes quant à leurs projets, les villes de taille intermédiaire se heurtent à un manque de ressources humaines et financières pour tirer le maximum de profit de cet écosystème. Pour pallier ce problème, un modèle de chaire de recherche municipale est proposé. Ainsi, la ville s'approprie une équipe scientifique qui se dédie à ses enjeux. C'est dans cette perspective que l'Université du Québec à Trois-Rivières et la ville de Victoriaville (Québec, Canada) ont lancé la Chaire de recherche municipale pour les villes durables qui s'adresse notamment aux défis environnementaux et agricoles spécifiques au territoire de la ville partenaire. Plus particulièrement, cette chaire souhaite développer les concepts de fermes algales et d'insectes pour venir en renfort aux fermes traditionnelles agricoles et renforcer l'économie circulaire dans les régions. En utilisant, entre autres, la chimie durable, divers produits à haute valeur ajoutée et à usage local peuvent être obtenus.

Mots-clés Recherche municipale, villes médianes, villes durables, microalgues, ferme algale, entotechnologie, économie circulaire.

Abstract **Municipal Research Chair for sustainable cities: a new model to export which puts science in the hands of city stakeholders**

By hosting companies and research institutions on their territory, cities are at the center of a research and innovation ecosystem. With ambitions similar to those of large cities in terms of their projects, mid-sized cities face a lack of human and financial resources to make the most of this ecosystem. To rectify this problem, a model of Municipal Research Chair is proposed. In this way, the city appropriates itself a scientific team dedicated to its issues. Resulting from a collaboration between the Université du Québec at Trois-Rivières and the city of Victoriaville (Québec, Canada), a new Municipal Research Chair for Sustainable Cities has been launched to address the environmental and agricultural challenges specific to the Victoriaville area. More specifically, this Chair wishes to develop the concepts of algal and insect farms to support traditional agricultural farms and to strengthen the circular economy in the regions. By using, among other things, sustainable chemistry, various products with high added value and local use can be obtained.

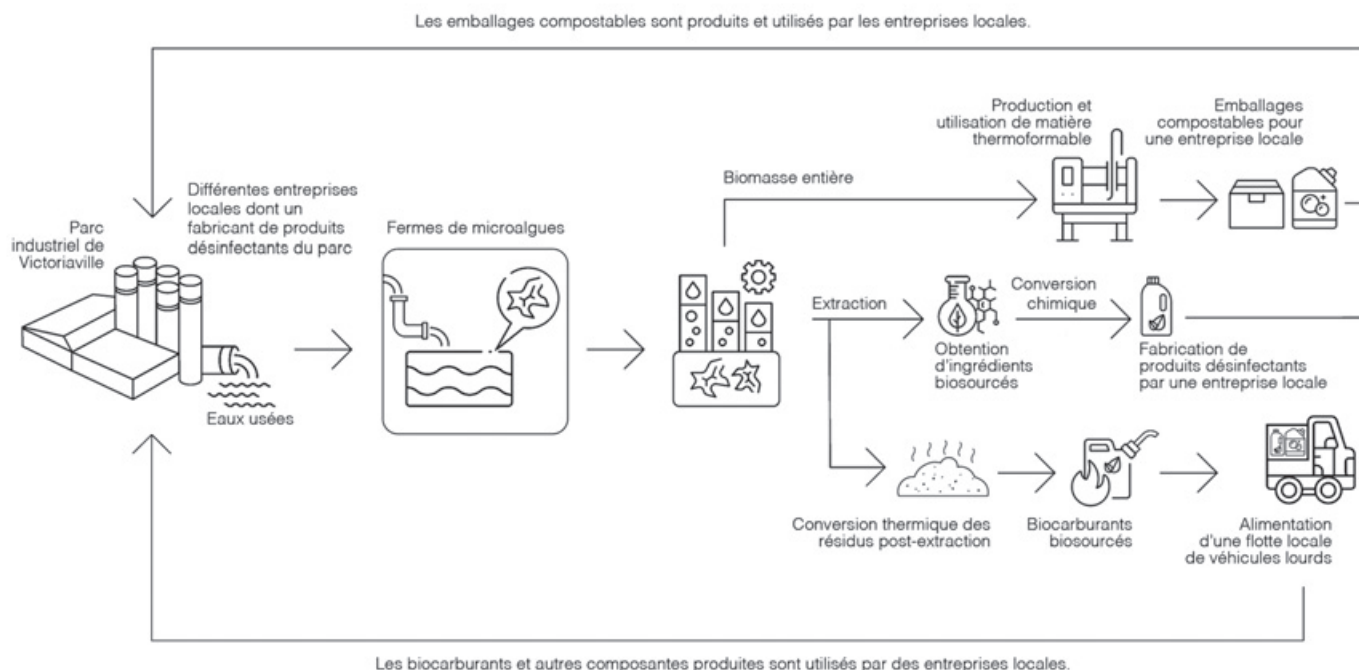
Keywords Municipal research, mid-sized cities, sustainable cities, microalgae, algal farm, entotechnology, circular economy.



Les villes sont les hôtes d'entreprises, d'incubateurs de jeunes entreprises et de startups, d'organisations socio-économiques et d'institutions d'enseignement supérieur et de recherche. Cela les place au cœur d'un écosystème d'innovation et de recherche. C'est particulièrement le cas pour les grands centres urbains, mais aussi des villes médianes, même si plusieurs n'hébergent pas d'université.

Ces villes médianes doivent doubler les efforts pour incarner pleinement leur rôle central dans cet écosystème. En fait, elles nourrissent des ambitions comparables à celles des grands centres urbains en matière de développement durable et d'innovation, mais elles possèdent moins de ressources financières et humaines pour les réaliser.

C'est dans cette perspective que Victoriaville (Québec, Canada), ville de taille intermédiaire avec environ 45 000 habitants, a mis au point un nouveau modèle de recherche en collaboration avec l'Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR) : la Chaire de recherche municipale pour les villes durables. Au Canada, des chaires de recherche en partenariat existent dans les universités et servent généralement à financer une équipe de recherche pour trouver des solutions aux problèmes d'une entreprise ou d'un pôle industriel. Cette chaire est créée dans une optique similaire, mais elle se dédie aux enjeux de la ville partenaire. La ville souhaite ainsi se rapprocher d'une équipe de chercheurs qui les accompagnera dans les sphères scientifiques et technologiques des projets qu'elle souhaite initier. Il est attendu que ce modèle soit repris par d'autres villes de petites ou moyennes tailles à l'échelle nationale et internationale. Le modèle est d'ailleurs propulsé par le réseau VERTECH CITY*.



Le projet VERTECH évalue le potentiel d'économie circulaire de la culture de microalgues en réutilisant les eaux usées du parc industriel de Victoriaville comme milieu de culture pour la production de microalgues et en transformant cette biomasse en divers produits : biocarburant, produits de nettoyage biosourcés et emballages compostables.

Le projet VERTECH

L'une des particularités de ce modèle de chaire est qu'elle oriente sa programmation en fonction de la planification stratégique de la ville. Ainsi, dans le cas de Victoriaville, la chaire se focalise sur les enjeux environnementaux et agricoles, tout en intégrant l'économie circulaire, l'écodéveloppement et l'aménagement du territoire dans son approche scientifique. Par exemple, elle préconise le développement de cultures émergentes pour renforcer l'économie circulaire de la région. L'émphase est mise sur la production de microalgues et d'insectes décomposeurs/comestibles à partir de rejets locaux. Rappelons que l'agriculture conventionnelle a d'importants défis à relever pour réussir à approvisionner le monde entier avec une population toujours grandissante, dans un contexte où les terres cultivables sont de plus en plus rares. Ces nouvelles fermes algales ou d'insectes sont des cultures émergentes qui ont le potentiel d'appuyer l'agriculture conventionnelle dans ses défis actuels et futurs. Elles produiront des biomasses de microalgues et d'insectes utiles. En fait, ces productions offrent des avantages multiples dans un contexte d'économie circulaire. En plus d'utiliser des eaux usées ou des résidus organiques comme matière première, les biomasses produites peuvent être utilisées entièrement pour l'alimentation animale, voire humaine, ou être converties en totalité ou en partie en produits chimiques, carburants, matériaux, etc. Dans le parc industriel Fidèle-Édouard de Victoriaville par exemple, les eaux usées du parc sont utilisées pour produire des microalgues et la biomasse générée est utilisée pour l'obtention de coproduits locaux, dont des produits chimiques ou des emballages pour une entreprise

du même parc industriel; il s'agit du projet intitulé « VERTECH » (voir figure) [1].

Plus spécifiquement, le projet VERTECH cultive des microalgues dans des conditions mixotrophes à dominance hétérotrophe, avec un milieu de culture composé de divers rejets du parc industriel de Victoriaville :

- les effluents concentrés en phosphate et nitrate, et les résidus d'huiles, de graisses animales et végétales d'une usine agroalimentaire ;
- les effluents riches en lactose résiduel de l'usine voisine fabriquant du lactulose à usage pharmaceutique et médical ;
- les eaux usées d'une entreprise fabriquant et distribuant des produits d'entretien et d'assainissement.

La nature des microalgues cultivées est en fait un consortium de microalgues et de bactéries majoritairement constitué de microalgues du genre *Chlorella* sp. qui sont bien adaptées aux eaux usées utilisées pour leur culture. Dans la première phase du projet, une production pilote dans un bassin ouvert et agité AlgaFuel™ avait été réalisée. La biomasse produite était récoltée par décantation avec l'ajout d'un floculant pour atteindre une siccité de 0,5 à 1 % (poids sec/poids). La biomasse décantée était ensuite déshydratée à l'aide d'une machine à papier Fourdrinier pilote, permettant d'obtenir une siccité de 15 à 20 %. Parmi les composés ciblés, il y avait des acides gras à courte chaîne C12:0 et C14:0 qui étaient extraits de la biomasse de microalgues et convertis ensuite par voie chimique en oxydes d'amines pour les formulations de produits de nettoyage industriel. Quant aux résidus post-extractions, il était prévu de les convertir en biobrut par liquéfaction hydrothermale, puis de le modifier pour en faire un carburant utilisable dans la flotte

de véhicules lourds municipaux ou d'entreprises du parc industriel.

Lorsqu'elles sont cultivées dans un environnement complexe, les microalgues vivent plusieurs stress et fabriquent des molécules d'intérêt [2]. Le projet VERTECH a également exploré le potentiel antimicrobien de ces molécules [3]. Les microalgues peuvent effectivement présenter une variété de molécules antimicrobiennes, telles que les phénols, les terpènes, l'acide acrylique et certains acides gras [4-9], qui pourraient être utilisées par la même entreprise de fabrication de produits sanitaires du projet VERTECH.

Une nouvelle voie de valorisation de la biomasse de microalgues est actuellement à l'étude dans une deuxième phase du projet : l'incorporation de la biomasse dans une pâte cellulosique utilisée pour le thermoformage. Des emballages, ou contenants, thermoformés et compostables pourraient alors remplacer les plastiques provenant de source pétrochimique et non renouvelable. L'un des objectifs de cette étude vise à préparer une pâte de fibre pour le thermoformage contenant jusqu'à 30 % de biomasse microalgale. Il s'agit du projet phare de la Chaire de recherche municipale pour les villes durables.

La Chaire de recherche municipale : un formidable outil

Pour Victoriaville, les retombées escomptées par la création de cette chaire sont nombreuses. Certes, elle contribue à l'économie circulaire sur son territoire, mais il y a plus encore. Cette chaire est née d'une étroite relation entre une équipe de recherche universitaire et les décideurs municipaux d'une ville médiane. C'est un rapprochement concret entre la science et le milieu, tel un laboratoire vivant, mais plus orienté vers l'administration municipale et les élus. Dans ce modèle de chaire, des décideurs municipaux participent à sa gouvernance. Ce rapprochement facilite le développement de partenariats et rassemble des joueurs locaux dans une chaîne de valeur et d'innovation. En bout de ligne, cela crée un environnement favorable au déploiement des résultats de la recherche dans le milieu. En impliquant l'administration municipale et les élus dans la recherche scientifique, on se connecte directement aux véritables utilisateurs des résultats, soit les citoyens, qu'ils soient employés par les entreprises utilisatrices ou non. Cette façon de faire imprègne la culture scientifique dans la communauté et démystifie la profession de chercheur. De plus, la science et la recherche soutiennent les élus municipaux et les administrateurs de la ville dans les décisions à long terme, comme les choix technologiques ou pratiques, et permettent une résilience aux événements futurs.

Ce modèle de chaire démontre clairement que la science et la recherche aident les villes dans leurs prises de décisions et leurs actions. Cela a également un impact sur la culture d'innovation dans les entreprises. Bref, la chaire permet aux citoyens, entreprises et décideurs municipaux de porter un regard juste et de proximité sur les professions scientifiques et leurs rôles au sein de la communauté. Il est souvent question de villes durables et résilientes, mais elles ne le sont réellement que lorsqu'elles sont étroitement connectées à la science. Chaque ville devrait se doter d'une équipe de R & D, voire même d'un officier scientifique. Le modèle de chaire de recherche municipale de la ville de Victoriaville et du réseau VERTECH CITY est un excellent outil pour y parvenir.

* www.vertechcity.com/fr

[1] F. Bélanger-Lépine, A. Tremblay, Y. Huot, S. Barnabé, Cultivation of an algae-bacteria consortium in wastewater from an industrial park: effect of environmental stress and nutrient deficiency on lipid production, *Bioresour. Technol.*, **2018**, 267, p. 657-65 ; F. Bélanger-Lépine et al., Cultivation of an algae-bacteria consortium in a mixture of industrial wastewater to obtain valuable products for local use, *Ind. Biotechnol.*, **2020**, 16, p. 33-42.

[2] M.G. de Morais, B. da Silva Vaz, E.G. de Morais, J.A.V. Costa, Biologically active metabolites synthesized by microalgae, *BioMed Res. Int.*, **2015**, 835761.

[3] M. Cinq-Mars, N. Bourdeau, P. Mangin, I. Desgagné-Penix, S. Barnabé, Microalgae production in industrial wastewater: novel implantation for the pulp and paper industry, Young Researchers' Challenge at Marcus Wallenberg Prize **2019**, Stockholm, Suède.

[4] H. Alwathnani, K. Perveen, Antibacterial activity and morphological changes in human pathogenic bacteria caused by *Chlorella vulgaris* extracts, *Biomed. Res.*, **2017**, 28.

[5] C. Falaise et al., Antimicrobial compounds from eukaryotic microalgae against human pathogens and diseases in aquaculture, *Marine Drugs*, **2016**, 14, 159.

[6] A. Li et al., Prescreening, identification and harvesting of microalgae with antibacterial activity, *Biologia*, **2016**, 71, p. 1111-18.

[7] H.M. Amaro, A.C. Guedes, F.X. Malcata, Antimicrobial activities of microalgae: an invited review, in *Science against microbial pathogens: Communicating current research and technological advances*, vol. 2, Formatex Microbiology book series, A. Mendez-Vilas (ed.), **2011**, p. 1272-84.

[8] W.A.E.-F. Elshouny, M.M. El-Sheekh, S.Z. Sabae, M.A. Khalil, H.M. Badr, Antimicrobial activity of *Spirulina platensis* against aquatic bacterial isolates, *J. Microbiol., Biotechnol. Food Sci.*, **2017**, 6, p. 1203-08.

[9] R. Dineshkumar et al., Cultivation and chemical composition of microalgae *Chlorella vulgaris* and its antibacterial activity against human pathogens, *Journal of Aquaculture & Marine Biology*, **2017**, 5, 00119.

Michelle BOIVIN¹, étudiante-chercheuse, Joëlle OUELLETTE^{2*}, designer, et Simon BARNABÉ¹, professeur.

¹Département de chimie, biochimie et physique, Université du Québec à Trois-Rivières, Québec, Canada.

²Agence Well, Victoriaville, Québec, Canada.

*www.agencewell.ca



Du procédé SFE au procédé SFS

L'histoire d'une évolution vers une chimie plus sûre et durable

Résumé Les recherches réalisées dans le domaine de la miniaturisation des matériaux au cours des trente dernières années ont montré qu'il était possible de produire par différents procédés des particules organiques et minérales ultrafines de taille nanométrique ou submicrométrique. Le principal défi à l'heure actuelle consiste à formuler et à synthétiser ces particules en quantités industrielles. Cet article décrit deux nouveaux procédés continus grâce auxquels ce défi majeur pourra être relevé : le procédé d'évaporation flash de spray (SFE) et le procédé de synthèse par brumisation flash de spray (SFS). Le procédé SFE a déjà donné lieu à la création de l'entreprise Spinofrin dans le domaine des médicaments à forte valeur ajoutée, mais la polyvalence des procédés SFE et SFS ouvre un champ d'applications qui s'étend bien au-delà du domaine pharmaceutique. La caractérisation des petites particules composites produites grâce à ces procédés constitue en elle-même un défi scientifique de taille. La diversité d'applications auxquelles permettent de répondre les procédés SFE et SFS et la nature unique des matériaux préparés en font des outils de rupture au service d'une chimie verte et durable.

Mots-clés **Chimie durable, procédés, SFE, SFS, submicronisation, nanocristallisation.**

Abstract **From SFE to SFS process: the story of an evolution towards a safer and more sustainable chemistry**
Research carried over the last thirty years in the field of materials miniaturization has shown the different ways for processing ultra-fine organic and inorganic particles in the submicron or nanoscale size range. Nowadays, the main challenge consists in up scaling these technologies to manufacture particles in industrial quantities. This article describes two new continuous flow processes allowing to face this major challenge: the process of spray flash evaporation (SFE) and the spray flash synthesis (SFS). The SFE process has already given birth to the Spinofrin company, operating in the field of high-added-value pharmaceutical drugs. The versatility of the SFE and SFS processes now opens the way to applications extending well beyond the pharmaceutical field. The characterization of the nanoscale composite particles produced through to these processes is by itself a major scientific challenge. The wide range of applications and the unique nature of the materials processed by SFE and SFS, make them real breakthrough technologies which open the way to a greener and more sustainable chemistry.

Keywords **Sustainable chemistry, process, SFE, SFS, submicronization, nanocrystallization.**

La chimie est d'abord un domaine fondateur et essentiel à notre vie. Comme aime souvent à le rappeler Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie, « Tout est chimie » [1]. Nous sommes chimie, et nous ne pouvons pas nous passer de la chimie. Cependant, l'industrie chimique se trouve aujourd'hui à la croisée des chemins et doit effectuer un choix qui sera déterminant pour son avenir : soit continuer à utiliser les procédés batch classiques, soit concevoir, développer et utiliser de nouveaux procédés capables de produire autant, voire plus, tout en étant plus efficaces, moins dangereux, mais aussi plus respectueux de l'environnement. Différents procédés ont ouvert la voie, à l'exemple de la chimie en micro-réacteurs [2]. Cependant, ces procédés demeurent inadaptés à la production de substances en quantités industrielles, puisque même en fonctionnant de manière continue et en parallèle, sous forme de système en batteries, ils ne peuvent atteindre la capacité de production des synthèses batch. Dans cet article, nous présentons les procédés SFE et SFS qui permettent de remédier aux inconvénients des procédés batch, tout en offrant des capacités de production déjà honorables (500 g/h à 10 kg/h), qui peuvent encore être significativement augmentées.

Le Laboratoire des Nanomatériaux pour les Systèmes Sous Sollicitations Extrêmes (NS3E) est actuellement le seul laboratoire au monde à utiliser ces procédés pour élaborer ou synthétiser des produits. De ce fait, il s'intéresse

particulièrement à la compréhension fondamentale de ces procédés, qui sera également décrite dans la suite de cet article. Ces procédés, qui ont été découverts au laboratoire NS3E, ont été brevetés à l'échelle internationale, avec le soutien puissant du CNRS, chargé de la valorisation de ces brevets. L'invention du procédé SFE a récemment conduit à la création de la société Spinofrin, spécialisée dans la submicronisation de principes actifs et de produits cosmétiques.

Historique du procédé SFE

Bon nombre d'avancées scientifiques et technologiques prennent naissance dans le domaine de la défense avant de diffuser dans le domaine civil, sous la forme d'applications très diverses. Personne n'ignore plus aujourd'hui le rôle d'Alfred Nobel, le père de la dynamite, dans la promotion des avancées scientifiques au service de l'humanité [3]. Le procédé SFE a été imaginé en 2006, au sein de la jeune Formation de Recherche en Évolution (FRE) créée entre l'Institut franco-allemand de Saint-Louis (ISL) et le CNRS, devenue depuis Unité Mixte de Recherche (UMR 3208, laboratoire NS3E). L'enjeu était alors de synthétiser des particules d'explosif ultrafines à l'échelle de quelques grammes, afin de produire des nanodiamants de très petite taille par détonation. Les techniques d'élaboration de nanoparticules, énergétiques ou non, qui existaient à cette époque étaient principalement

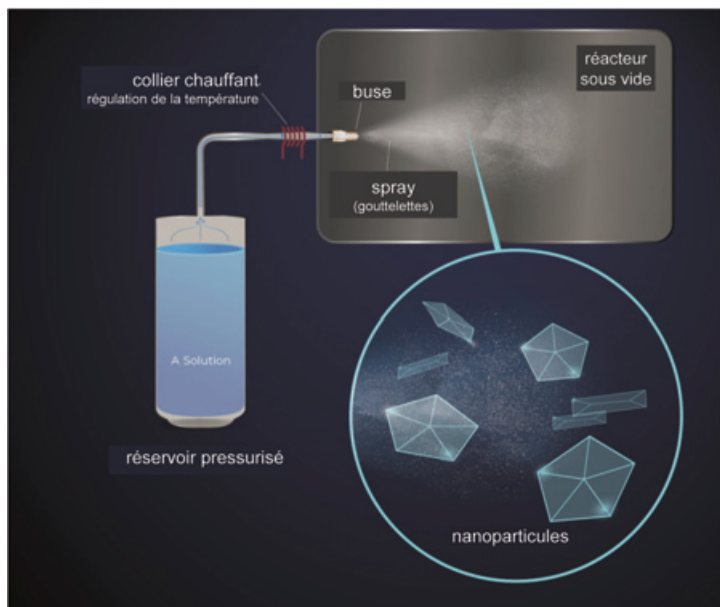


Figure 1 - Schéma de principe du procédé de brumisation flash de spray (SFE).

le procédé sol-gel [4-6], le broyage mécanique [7-11] et les techniques d'atomisation comme le séchage de spray [12-22], ou la cristallisation par l'expansion rapide de solvants super-critiques [23-30]. Ces techniques de miniaturisation de la matière, qui sont les plus représentatives, peuvent être employées pour élaborer des nanoparticules organiques. Cependant, aucune d'elles ne permettait de produire des matériaux de bonne qualité intrinsèque et en quantités suffisantes, à un coût acceptable.

Les premières recherches conduites au laboratoire ont porté sur l'étude du séchage d'aérosols produits par l'atomisation de solutions au moyen d'ultrasons [31-32]. Cette méthode s'est rapidement avérée inadaptée pour produire des particules de petites tailles, en quantités suffisantes. Pour sortir de cette impasse expérimentale, nous avons imaginé de remplacer les atomiseurs à ultrasons par des buses, et de nébuliser la solution dans une enceinte maintenue sous vide primaire, au lieu de travailler à pression atmosphérique. L'enjeu était à cette époque de provoquer une fragmentation des gouttelettes en gouttelettes de plus petite taille, afin de produire des particules plus fines.

Le procédé d'évaporation flash de spray (SFE, « spray flash evaporation ») consiste à dissoudre le composé à nanocristalliser ou à submicroniser dans un solvant à bas point d'ébullition. Cette solution est ensuite injectée sous pression (40 bar) dans une chambre d'atomisation, elle-même maintenue sous un vide primaire dynamique (5 mbar) par une pompe à vide. L'énergie emmagasinée dans la solution avant l'évaporation est convertie en chaleur latente, de manière quasiment instantanée, lorsque la pression chute. Cela provoque une évaporation extrêmement rapide, ou « évaporation flash », qui entraîne la cristallisation des composés sous forme de particules nanométriques ou submicrométriques en taille (figure 1).

Les particules produites sont ensuite récupérées dans des précipitateurs électrostatiques, des cyclones ou des filtres. Les systèmes de récupération utilisés sur les appareils de SFE de première génération étaient des précipitateurs électrostatiques ou des cyclones, mais aujourd'hui le laboratoire NS3E et la société Spinofrin utilisent des filtres dont les dimensions sont adaptées à la taille des installations de cristallisation.

Le procédé SFE fut d'abord utilisé pour nanocristalliser des particules organiques de mélanges de TNT et de RDX, servant à la synthèse des nanoparticules de diamants par détonation. Dans ce type de mélange, le TNT est la molécule surcarbonée fournissant les atomes de carbone, qui dans ces conditions extrêmes (30 GPa, 4 000 °C), cristallisent sous la forme diamant. Le procédé SFE a également permis de répondre à un autre besoin : l'élaboration de nanoparticules de RDX pur pour faire des systèmes de détonateurs moins sensibles. En effet, un explosif sous forme de particules très fines est moins sensible qu'un explosif composé de particules de plus grande taille, parce que les premières comportent moins de défauts que les secondes.

Le procédé SFE, qui a d'abord servi à nanostructurer de l'explosif, a ensuite été utilisé pour fabriquer des principes actifs d'intérêt pharmaceutique. Le cheminement suivi présente une analogie avec l'histoire de la nitroglycérine, dont les propriétés explosives et médicales (vasodilatation) ont souvent été exploitées en parallèle. Ainsi, le procédé SFE a été utilisé pour élaborer sous forme nanocristalline des explosifs comme CL-20/TNT ou CL-20/HMX* (2/1), mais aussi des principes actifs modèles de type caféine/acide oxalique (2/1) ou caféine/acide glutarique [33]. Une évolution technologique récente consistant à utiliser un chauffage par rayonnement infrarouge de la chambre d'atomisation permet aujourd'hui aussi d'envisager l'évaporation de solvants qui étaient considérés jusqu'alors comme difficilement évaporables.

Le procédé SFE, un procédé polyvalent

Le procédé SFE permet non seulement de produire en quantités compatibles avec un usage industriel des produits organiques sous forme de poudres nanométriques et submicrométriques, mais également de mélanger des matériaux ou d'associer des molécules, sous forme de différentes structures, avec un degré d'homogénéité remarquable et inégalé. Lorsque la solution de départ contient plusieurs solutés de nature chimique distincte, différents types de matériaux peuvent se former selon le type d'interactions existant entre les molécules en présence, ce qui illustre la polyvalence de ce procédé (figure 2).

Ainsi, lorsque les interactions entre deux molécules différentes sont très faibles, chacun des composés cristallise séparément pour former des particules dissociées ou des particules de type cœur-coquille, le cœur étant composé de la molécule la moins soluble dans le solvant de départ et la coquille de la molécule la plus soluble. Les mélanges

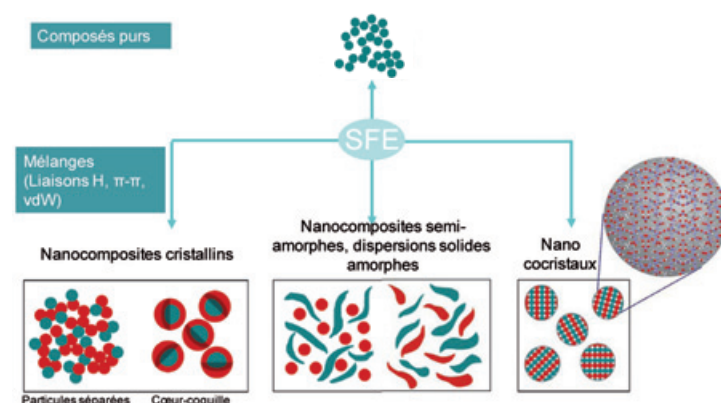


Figure 2 - Polyvalence structurale du procédé SFE.

RDX*/TNT (hexolite) produits par le procédé SFE sont composés de particules élémentaires de type cœur-coquille ; ils ont été utilisés au laboratoire pour synthétiser par détonation les nanodiamants les plus fins du monde, avec un diamètre moyen de seulement 2,4 nm [34].

Lorsque la solution de départ contient d'une part une petite molécule et d'autre part une molécule à longue chaîne comme un polymère, on obtient un matériau composite dans lequel l'espèce de faible masse moléculaire se trouve sous forme de particules cristallines ou amorphes, dispersées dans la matrice polymère amorphe. Le domaine pharmaceutique est intéressé par ces mélanges pour libérer de manière contrôlée des principes actifs dispersés dans des matrices polymères comme le polyéthylène glycol (PEG) ou la polyvinylpyrrolidone (PVP). Ce type de matrice présente également un intérêt dans le domaine de la défense, pour la fabrication de poudres propulsives. En ce qui concerne cette application, la force du procédé SFE sera de pouvoir effectuer la formulation complète d'une poudre propulsive, qui peut comprendre plus de cinq composés chimiques, en une seule étape. Les propergols fabriqués de cette manière seront structurés à l'échelle nanométrique. Ils seront donc bien plus homogènes que les matériaux de même composition chimique fabriqués par les procédés classiques de préparation des poudres propulsives. Ces procédés comportent au moins trois étapes : le mélangeage, le malaxage et le calandrage, qui précèdent l'extrusion du propergol. L'usage du procédé SFE simplifiera la préparation des propergols tout en la rendant beaucoup plus sûre, puisque leurs constituants seront mélangés sans qu'il soit nécessaire d'appliquer des contraintes mécaniques.

Lorsque la solution de départ contient deux molécules différentes capables d'interagir en formant des liaisons hydrogène, ou des empilements de type π - π dans le cas de molécules relativement planes contenant des cycles aromatiques plus ou moins chargés en électrons, ou encore des liaisons de van der Waals, il est possible d'obtenir des cocristaux de dimensions nanométriques. Des nanocristaux d'explosifs ou de principes actifs pharmaceutiques ont été préparés grâce au procédé SFE. Les poudres d'explosifs cocrystallisés par ce procédé (CL-20/HMX et CL-20/TNT) ont des propriétés différentes de celles des poudres d'explosifs parents. En ce qui concerne les principes actifs, des cocristaux de type principe actif/coformère comme les cocristaux caféine/acide glutarique, caféine/acide oxalique (2/1) ou encore resvératrol/4-aminobenzamide ont été cristallisés. D'autres cocristaux de type principe actif/principe actif peuvent aussi être obtenus, sous réserve d'avoir des interactions moléculaires favorables. Lorsque la cocrystallisation est opérée avec une seule buse, c'est-à-dire à partir d'une solution unique dans laquelle sont dissoutes, en proportion stœchiométrique, les deux molécules constituant le cocrystal, le procédé SFE permet d'atteindre un rendement de 100 % en cocrystal. Ceci signifie que le matériau produit n'est composé que de l'espèce cocrystallisée, à l'exclusion des cristaux des molécules parentes. Pour réaliser la cocrystallisation de deux molécules solubles dans des solvants de nature différente, il est possible d'utiliser deux buses de nébulisation, alimentées par deux solutions différentes et produisant des jets sécants. Des cocristaux d'explosifs ont été obtenus au laboratoire NS3E par cette méthode, mais le matériau produit contient alors toujours des cristaux des espèces parentes. Des recherches sont actuellement en cours afin d'augmenter la proportion d'espèce cocrystallisée dans le matériau.

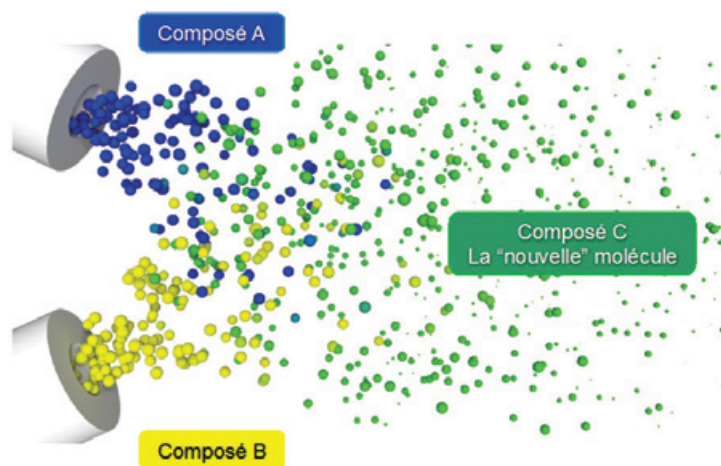


Figure 3 - Schéma de principe du procédé de synthèse par flash de spray (SFS).

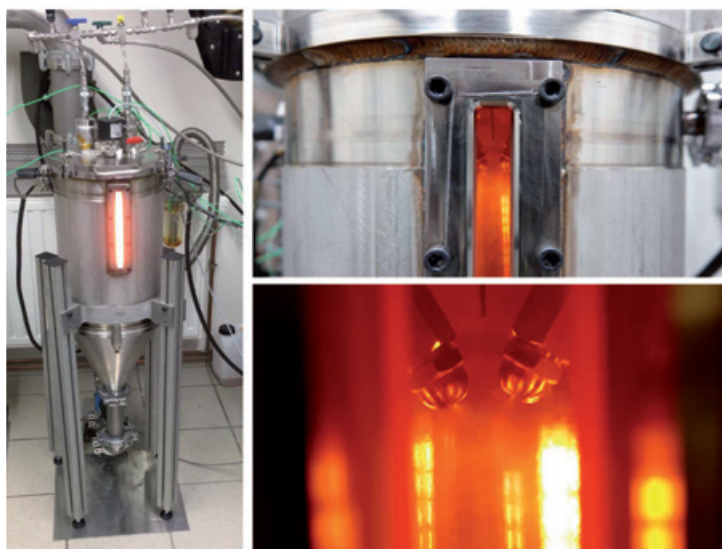


Figure 4 - Photos du réacteur SFS. Le réacteur est doté ici de deux buses de spray et d'un four intégré dans la chambre d'atomisation.

Le procédé SFS, une extension importante pour la synthèse universelle

Les recherches conduites dans le domaine de la cocrystallisation ont amené l'idée d'aller au-delà du simple procédé SFE, en développant un procédé permettant de synthétiser des matériaux sous forme submicrométrique. Le procédé de synthèse flash de spray (SFS, « spray flash synthesis ») est un procédé dans lequel une réaction chimique se produit entre les différentes molécules présentes dans les solutions nébulisées (figure 3). Ces précurseurs disparaissent au profit d'une nouvelle molécule ou d'un nouveau composé. Le procédé SFS permet ainsi la synthèse de produits sous forme de très petites particules dont les constituants sont bien plus finement mélangés que dans une synthèse classique de type batch. Il permet ainsi la synthèse de produits, dont certains sont difficiles à obtenir par les voies de synthèse classiques. La synthèse peut être effectuée en utilisant une ou plusieurs buses. Les différents aspects du procédé SFS ont été protégés par le dépôt d'un brevet [35]. Le laboratoire NS3E a déjà préparé des mélanges d'oxydes métalliques ainsi que des oxydes mixtes, comme les titanates de bismuth ou de baryum. Dans une version plus avancée, le procédé a été doté d'un dispositif de chauffage *in situ* dans la chambre d'atomisation (figure 4), qui permet d'accélérer l'évaporation du solvant pour

élaborer des particules plus fines et de calciner partiellement *in situ* les produits synthétisés. Dans une version ultérieure, un four, qui montera à des températures plus élevées, devrait permettre de réaliser *in situ* la calcination intégrale des nanoparticules dès leur formation. Cette approche permettra d'éviter les phénomènes de frittage qui sont systématiquement observés lors de la calcination d'échantillons macroscopiques des nanopoudres produites par les procédés de synthèse traditionnels.

Le procédé SFS ouvre un champ d'applications bien plus large que le procédé SFE. Alors que ce dernier s'intéresse quasi exclusivement aux molécules organiques, le SFS permet la synthèse continue de produits inorganiques, organométalliques et organiques, solides, liquides ou gazeux. Ainsi, des matériaux comme les oxydes, les céramiques, les semi-conducteurs, les pigments, les molécules organiques, les molécules de la chimie durable et environnementale, les matériaux des futures piles à combustible, peuvent être synthétisés par le procédé SFS. En d'autres termes, ce procédé est polyvalent, non seulement du point de vue des matériaux qu'il permet de synthétiser, mais aussi du point de vue des domaines d'applications auxquels il s'adresse.

SFE et SFS, des procédés éocompatibles

À l'origine, les procédés SFE et SFS ont été développés pour produire des explosifs. Dans le domaine du génie des procédés, appliqué à la fabrication de matériaux énergétiques, la sécurité est un point d'importance capitale, et toute installation est conçue de manière à faire tendre le risque vers zéro. Ainsi, ces procédés ont été conçus, dès le départ, pour protéger l'opérateur :

- Les installations permettent de travailler en milieu confiné, de la solution à l'échantillon, de manière à ce que l'opérateur ne soit jamais exposé à des aérosols toxiques.

- On travaille en continu, ce qui permet d'atteindre des niveaux de production comparables à ceux des procédés de type batch. En outre, une fois que les paramètres du procédé ont été optimisés, il est possible d'élaborer (SFE) ou de synthétiser (SFS) des composés de qualité constante de manière parfaitement reproductible.

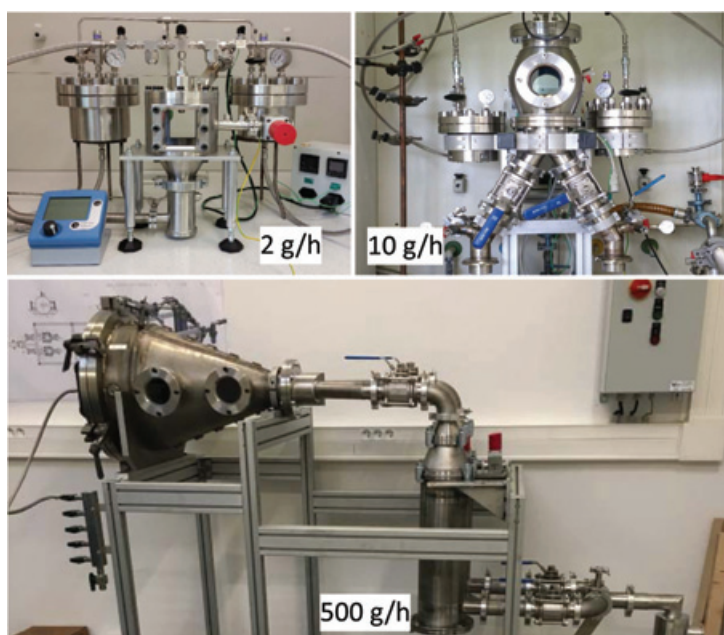


Figure 5 - Différents modèles de cristalliseurs utilisés au laboratoire NS3E.

- Enfin, le traitement à chaque instant d'une quantité de matière limitée facilite les échanges thermiques et favorise la transformation physique ou chimique rapide du matériau, tout en rendant impossible l'emballage de la réaction. La figure 5 donne les différents types de cristalliseurs conçus et utilisés. Ils se distinguent essentiellement par leur capacité d'élaboration : les plus petits réacteurs sont utilisés pour valider un essai de submicronisation d'un composé pur ou d'un nanocomposé donné, tandis que les plus grands réacteurs sont utilisés pour produire une certaine quantité de produit.

La quantité de solvant nécessaire au fonctionnement de ces procédés à une échelle industrielle est de plusieurs litres par minute, pour une production de quelques kilogrammes par heure de matière nanostructurée. Les solvants organiques utilisés sont condensés pour éviter leur rejet dans l'atmosphère. Il est même parfois possible de recycler le solvant afin de réduire encore l'impact environnemental ; dans ce cas, le procédé fonctionne en boucle, de manière totalement fermée. L'intégration d'un dispositif de chauffage par rayonnement infrarouge dans la chambre d'atomisation permet également d'utiliser l'eau comme solvant « vert » pour nanostructurer les composés qui s'y dissolvent. Des études de faisabilité ont montré que la montée de l'échelle de production des procédés SFE et SFS est parfaitement possible. En ce qui concerne le procédé SFE, ce développement est mené actuellement par la société Spinofrin.

Des techniques de caractérisation de pointe utilisées pour des procédés hors équilibre de rupture

Les procédés SFE et SFS sont par définition des procédés dynamiques et rapides. Les solutions de précurseurs étant injectées sous pression dans une chambre maintenue sous vide dynamique, les vitesses des gouttelettes d'aérosol sont relativement importantes (100-200 m/s). L'évaporation quasi instantanée du solvant induit une sursaturation de la solution et la cristallisation des particules de soluté. Pour comprendre le fonctionnement des procédés, il est indispensable de recourir à des techniques de pointe, qui soient à la fois suffisamment rapides pour observer les phénomènes et assez sensibles pour les mesurer sans les perturber. Deux approches sont menées en parallèle : la caractérisation « on-line » ou *in situ*, menée en temps réel lors du fonctionnement, et la caractérisation « off-line » ou *ex situ*, c'est-à-dire celle des produits après leur fabrication.

La caractérisation *in situ* fait appel à plusieurs techniques dont la vélocimétrie laser Doppler, la mesure des tailles des particules et l'imagerie par caméra infrarouge. L'analyse par vélocimétrie Doppler mesure à la fois la taille et la vitesse des gouttelettes, par diffusion de plusieurs faisceaux laser (figure 6).

Cette technique a permis de mesurer la vitesse et la taille des gouttes en fonction des différents solvants testés. La figure 6 donne, à titre d'exemple, la mesure des tailles des gouttes d'éthanol et de chlorure de méthylène en fonction de la température en montrant que les gouttes d'éthanol sont de taille inférieure à celles du chlorure de méthylène. La vélocimétrie laser a montré que l'augmentation de la température de la buse induit une diminution de la taille des gouttelettes et des particules formées. Des études plus approfondies sur ce sujet se poursuivent et certains résultats sont en cours de publication. L'observation en temps réel du spray par

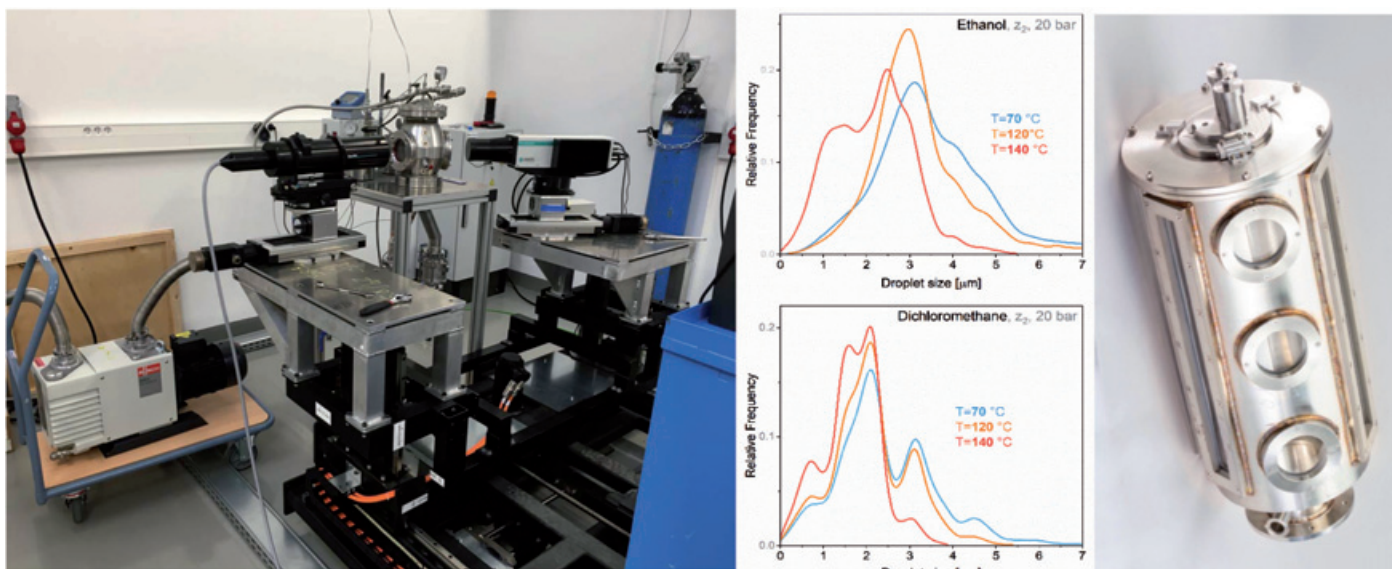


Figure 6 - Cristalliseur SFE muni de la vélocimétrie Doppler (PDDPA, « phase Doppler particle analysis ») pour l'étude du procédé d'évaporation du solvant (photo de gauche et courbes du milieu) et nouvelle chambre d'atomisation pour le couplage du PDDPA, de la caméra infrarouge et de la mesure de la taille des particules produites (photo de droite). Les courbes obtenues par PDDPA donnent la distribution des tailles des gouttes du spray à 2 cm (z_2) de la buse. La taille des gouttes diminue lorsque la température de la buse augmente et lorsque la température d'ébullition du solvant diminue. Ainsi, dans les mêmes conditions, la taille des gouttes du chlorure de méthylène est plus petite que celle de l'éthanol, ce qui induira, dans les mêmes conditions, des tailles de particules plus petites pour le premier solvant cité.

des technologies d'imagerie infrarouge permet de mesurer la température au sein de la chambre et d'en déduire la zone dans laquelle l'évaporation a lieu. D'autres techniques de métrologie on-line, comme la diffraction de rayonnement synchrotron, ont également été testées et continueront d'être employées avec des nanocristalliseurs de petite taille, facilement déplaçables sur des plateformes synchrotron.

La caractérisation off-line ou *ex situ* des échantillons nanométriques ou submicrométriques obtenus est réalisée par des techniques Raman. La technique Raman en champ lointain est utilisée sur un microscope confocal. Les deux techniques de Raman en champ proche utilisées sont la spectrométrie Raman exaltée de surface (SERS, « surface enhanced Raman spectroscopy ») et la spectrométrie Raman exaltée de surface au voisinage proche d'une pointe de microscope à force atomique (TERS, « tip enhanced Raman spectroscopy »). Ces techniques ont l'avantage de ne pas dégrader l'échantillon observé, contrairement aux techniques de microscopie électronique dans lesquelles l'échauffement produit par le faisceau électronique combiné à l'application d'un vide poussé dénature la matière nanostructurée. Les travaux ont ainsi permis d'élucider les structures des mélanges de RDX et de TNT cristallisés en même temps par SFE ainsi que la structure du mélange CL-20/HMX. L'étude des compositions RDX/TNT a montré que dans un mélange comprenant 60 % en masse de TNT et 40 % en masse de RDX, les nanoparticules obtenues sont constituées d'un cœur de RDX et d'une coquille de TNT (figure 7) [36]. Des études plus récentes ont mis en évidence l'excentration du cœur de RDX dans la particule. Cette caractéristique morphologique constitue la signature de certains phénomènes et permet de mieux comprendre le fonctionnement des procédés SFE et SFS afin d'en ajuster les paramètres. Des études menées sur les mélanges CL-20/HMX (2/1) ont permis de mettre en évidence la structure cocrystalline d'une seule nanoparticule [37].

Les métrologies *in situ* et *ex situ* permettent de comprendre les mécanismes des procédés afin de les optimiser du point de

vue de la qualité des produits et d'étendre encore davantage leur champ d'application.

Spinofrin, la création d'une entreprise pour la pharmacie et la cosmétique

Certaines molécules, telles que la nitroglycérine et la pentrite, sont utilisées comme médicaments ou comme explosifs. Il en va de même du procédé SFE qui peut être employé pour submicroniser aussi bien des explosifs intrinsèques que des principes actifs [33]. L'article publié sur ce sujet a rapidement suscité l'intérêt des sociétés pharmaceutiques, en démontrant l'utilité de ce procédé pour la nanocristallisation de composés pharmaceutiques et cosmétiques. C'est à ce moment que le laboratoire NS3E s'est tourné vers l'ensemble des dispositifs d'aide à la création d'entreprise, et c'est grâce à l'aide du CNRS qu'un projet de prématuration a été obtenu. Au cours de ce projet, nous avons été mis en contact par le CNRS avec le startup studio privé TechnoFounders, spécialisé dans la cocreation avec les inventeurs scientifiques. Il est à noter ici que l'aide apportée par TechnoFounders est d'autant plus importante qu'il est utopique de penser que les scientifiques inventeurs se transforment du jour au lendemain en chefs d'entreprise. À chacun son métier au service de l'intérêt de tous pour faire réussir de manière optimale les projets de création d'entreprise. Quelques mois après la rencontre des inventeurs avec TechnoFounders, la société Spinofrin fut créée en mars 2018, entre des actionnaires salariés du laboratoire NS3E et le startup studio TechnoFounders.

Spinofrin (voir encadré p. 42) a pour vocation de réaliser des études de faisabilité de nanocristallisation et de submicronisation de principes actifs ou de produits cosmétiques, puis d'en permettre la production. Deux des trois plus grands laboratoires pharmaceutiques français ainsi que le leader européen de la chimie fine ont déjà fait appel à ses services. Spinofrin développe également un portefeuille interne de principes actifs nanocristallisés ou submicronisés parfaitement sélectionnés du fait de leur utilité majeure pour la santé



Date de création : mars 2018

Implantation : Institut franco-allemand de Saint-Louis/Boulogne-Billancourt

Secteur d'activité : ingénierie des particules à l'échelle submicronique

Technologie : procédé SFE (breveté)

Fondateurs : Denis Spitzer, Marc Comet, Jean Urban, Fabien Schnell, Technofounders

Financement, subventions, crédits (principaux) : levées de capitaux privés, concours iLab 2018, contrat d'aide au développement Deeptech Bpifrance 2020

Produits : poudres de principes actifs submicroniques ou nanométriques

Une ambition : améliorer la performance des traitements pharmaceutiques et des produits cosmétiques

• www.spinofrin.com

humaine. À ce titre, l'entreprise développe déjà plus d'une douzaine de projets avec des fournisseurs européens reconnus de principes actifs pharmaceutiques. Le procédé SFE constitue un outil majeur pour répondre à plusieurs défis scientifiques contemporains. En premier lieu, les particules de petites tailles se dissolvent plus facilement et plus rapidement. Actuellement, près de 80 % des principes actifs anticancéreux développés ont une très faible solubilité dans le milieu physiologique. La submicronisation de ces composés grâce au procédé SFE permettra à la fois d'augmenter leur vitesse de dissolution et d'améliorer leur biodisponibilité. L'usage de particules submicrométriques permet également d'augmenter l'efficacité d'un médicament tout en diminuant sa posologie. À titre d'exemple, Spinofrin submicronise des principes actifs comme le furosémide (un diurétique) qui, une fois transformé en particules de taille moyenne d'environ 40 nm, voit sa vitesse de dissolution largement augmentée par rapport à celle du produit micrométrique de départ (*figure 8*) [38]. Le procédé SFE permet aussi de réduire la polydispersité des particules, améliorant ainsi l'efficacité du médicament et facilitant sa formulation.

Spinofrin s'est déjà lancé dans la montée en échelle de la production à hauteur de 300 à 500 grammes par heure de principe actif. La construction d'une unité de production industrielle pour encore augmenter la production d'un facteur dix est en cours. Cette nouvelle installation assurera la récupération continue de tous les solvants, certains d'entre eux pouvant même être recyclés puis réutilisés. À ce stade, le procédé SFE fonctionnera en boucle fermée, avec un impact environnemental très réduit. Les travaux qui avaient été entrepris au laboratoire NS3E sur l'optimisation des rendements de récupération ont été très largement développés par Spinofrin, avec l'objectif de récupérer 100 % des produits dans les filtres et d'éviter tout dépôt dans la chambre d'atomisation. En parallèle, la société travaille à l'automatisation du procédé,

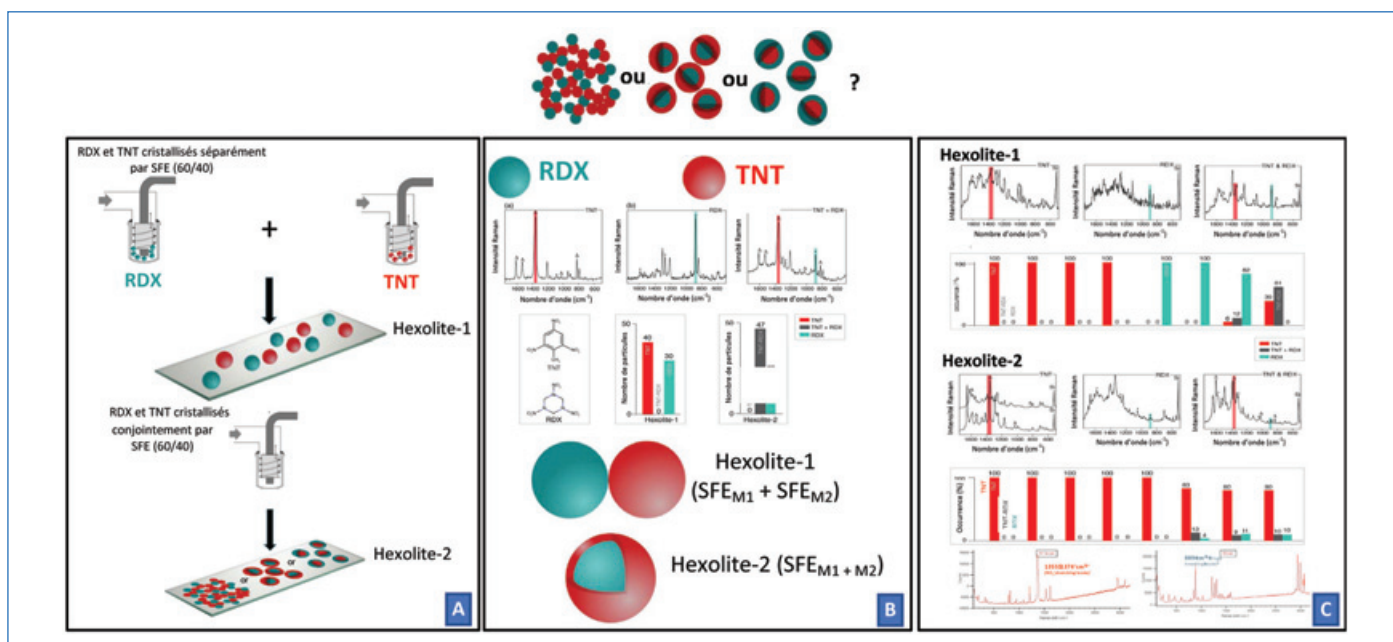


Figure 7 - Caractérisation des mélanges TNT/RDX obtenus par SFE et comparaison avec les mélanges physiques. A) Méthodes de mélanges des composés : on compare un mélange physique de nanoparticules de TNT et de RDX obtenues séparément par SFE et mélangées physiquement (Hexolite-1) à un mélange RDX/TNT pour lequel les deux produits sont cristallisés simultanément par SFE (Hexolite-2). B) Spectres Raman en champ lointain des différents mélanges – le mélange Hexolite-1 contient du TNT (bande Raman rouge spécifique du TNT) ou du RDX (bande Raman verte spécifique du RDX) mais jamais les deux en même temps ; le mélange Hexolite-2 contient du TNT et du RDX toujours simultanément. C) Spectres TERS des différents mélanges. Le TERS ne sonde que la surface des particules. Le mélange Hexolite-1 est constitué de particules pures qui sont soit des particules de TNT (bande Raman rouge), soit des particules de RDX (bande Raman verte). Pour le mélange Hexolite-2, la coquille des particules est exclusivement constituée de TNT (bande Raman en rouge) [36].

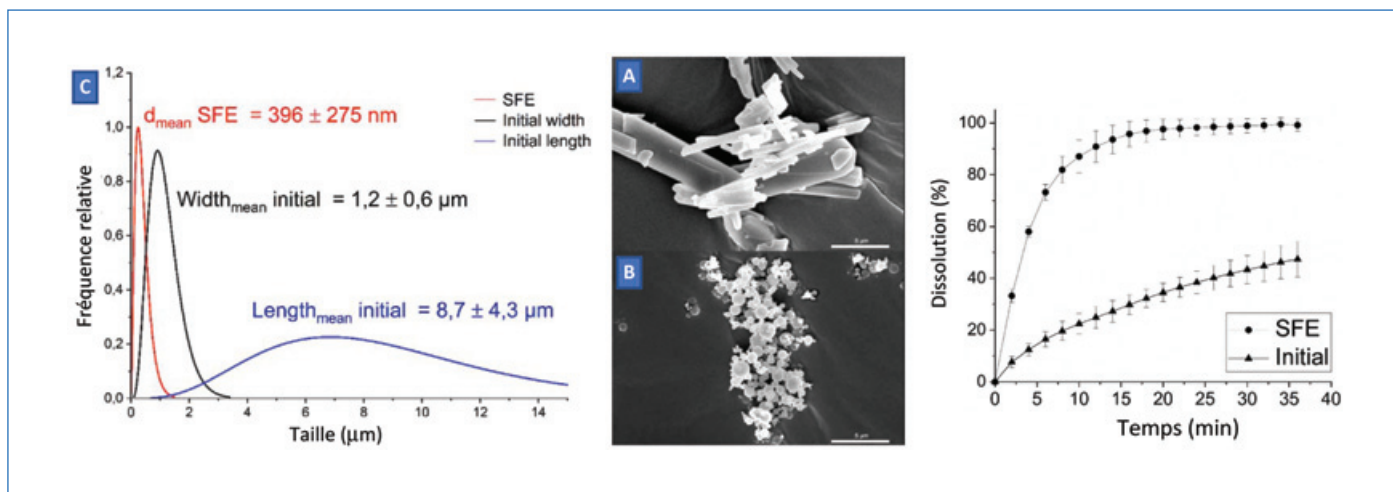


Figure 8 - Images de microscopie électronique à balayage du furosémide de départ (A) et du furosémide cristallisé par SFE (B). Distribution des tailles de particules (C) : en rouge, celles produites par SFE ; en noir et bleu, les particules de départ. À droite, profils de dissolution du furosémide de départ (triangles) et du furosémide cristallisé par SFE (points) [38].

qui constitue un aspect important de son industrialisation et qui permettra en outre d'exposer le moins possible les opérateurs de la société aux produits manufacturés.

À l'heure actuelle, Spinofrin a d'ores et déjà conclu des contrats avec les plus grandes sociétés pharmaceutiques et cosmétiques. Un enjeu important pour les différents acteurs est la diminution de la taille des particules des principes actifs. Cette diminution, permise par le procédé SFE sous la taille du micron, permet d'augmenter la vitesse de dissolution, et donc la durée d'action d'un médicament donné avant qu'il ne soit métabolisé. L'augmentation de la performance du médicament permettra également une diminution des doses prescrites au patient. Après un an et demi d'existence, Spinofrin a sécurisé, en plein premier confinement, un deuxième tour de financement de près de quatre millions d'euros pour se développer et préparer la construction de son site de production de produits pharmaceutiques aux normes « GMP pharma »**, qui verra le jour d'ici quelques mois. Spinofrin tombe à point nommé dans un contexte général de relocalisation industrielle de l'industrie des médicaments actuels et à venir.

*CL-20: 2,4,6,8,10,12-hexanitro-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane ; HMX : 1,3,5,7-tétranitro-1,3,5,7-tétrazocane ; RDX : cyclotriméthylènetrinitramine ; TNT : trinitrotoluène.

**GMP : « good manufacturing practices », bonnes pratiques de fabrication.

- [1] J.-M. Lehn, De la matière à la vie : chimie ? Chimie !, Conférence à l'Académie des sciences, **2018**.
- [2] P.L. Suryawanshi, S.P. Gumfekar, B.A. Bhanvase, S.H. Sonawane, M.S. Pimplapure, A review on microreactors: reactor fabrication, design, and cutting-edge applications, *Chem. Eng. Sci.*, **2018**, *189*, p. 431-48.
- [3] A. Nobel, Testament, Paris, 27th nov. **1895**.
- [4] A.E. Gash, R.L. Simpson, T.M. Tillotson, J.H. Satcher, L.W. Hrubesh, Making nanostructured pyrotechnics in a Baker, International conference Pyrotechnics Seminars, Grand Junction (CO, E.-U.), **2000**.
- [5] T.M. Tillotson *et al.*, Sol-gel processing of energetic materials, 5th International symposium on aerogels, Montpellier, **1997**.
- [6] T.M. Tillotson *et al.*, Nanostructured energetic materials using sol-gel methodologies, *J. Non-Cryst. Solids*, **2001**, *285*, p. 338-45.
- [7] S.R. Anderson, D.J. am Ende, J.S. Salan, P. Samules, Preparation of an energetic-energetic cocrystal using resonant acoustic mixing, *Propellants, Explos. Pyrotech.*, **2014**, *39*, p. 637-40.
- [8] A.V. Trask, Crystal engineering of organic cocrystals by the solid-state grinding approach, *Top. Curr. Chem.*, **2005**, *254*, p. 41-70.
- [9] N. Qiao *et al.*, Pharmaceutical cocrystals: an overview, *Int. J. Pharm.*, **2011**, *419*, p. 1-11.
- [10] H. Qiu, R.B. Patel, R.S. Damavarapu, V. Stepanov, Nanoscale 2CL-20.HMX high explosive cocrystal synthesized by bead milling, *CrystEngComm*, **2015**, *17*, p. 4080-83.

- [11] Y. Liu, C. An, J. Luo, J. Wang, High-density HNIW/TNT cocrystal synthesized using a green chemical method, *Acta Cryst.*, **2018**, *B74*, p. 385-93.
- [12] B. Gao *et al.*, Facile, continuous and large-scale synthesis of CL-20/HMX nano co-crystals with high-performance by ultrasonic spray-assisted electrostatic adsorption method, *J. Mater. Chem. A*, **2014**, *2*, p. 19969-74.
- [13] M. Ghosh, A.K. Sikder, S. Banerjee, M.B. Talawar, N. Sikder, Preparation of reduced sensitivity co-crystals of cyclic nitramines using spray flash evaporation, *Def. Technol.*, **2020**, *16*, p. 188-200.
- [14] W.A. Stein, Spray drying, an introduction to principles, operational practice and applications, *Chem. Ing. Tech.*, **1973**, *45*, p. 906-07.
- [15] A.E.D.M. van der Heijden *et al.*, Energetic materials: crystallization, characterization and insensitive plastic bonded explosives, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2008**, *33*, p. 25-32.
- [16] H. Qiu, V. Stepanov, A.R. Di Stasio, T. Chou, W.Y. Lee, RDX-based nanocomposite microparticles for significantly reduced shock sensitivity, *J. Hazard. Mater.*, **2011**, *185*, p. 489-93.
- [17] H. Qiu *et al.*, Single-step production and formulation of HMX nanocrystals, *Powder Technol.*, **2012**, *226*, p. 235-38.
- [18] H. Qiu, V. Stepanov, A.R. Di Stasio, A. Surapaneni, W.Y. Lee, Investigation of the crystallization of RDX during spray drying, *Powder Technol.*, **2015**, *274*, p. 333-37.
- [19] Z. Ma *et al.*, Facile, continuous and large-scale production of core-shell HMX@TATB composites with superior mechanical properties by a spray-drying process, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, p. 21042-49.
- [20] W. Ji, X. Li, J. Wang, Preparation and characterization of CL-20/EPDM by a crystal refinement and spray drying method, *Centr. Eur. J. Energetic Mater.*, **2015**, *12*, p. 831-40.
- [21] X. Shi *et al.*, Process optimization and characterization of an HMX/Viton nanocomposite, *Centr. Eur. J. Energetic Mater.*, **2015**, *12*, p. 487-95.
- [22] H. Li *et al.*, Preparation and performance of nano HMX/TNT cocrystals, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2015**, *40*, p. 652-58.
- [23] J. B. Hannay, J. Hogarth, On the solubility of solids in gases, *Proc. R. Soc. Lond.*, **1879**, *30*, p. 178-88.
- [24] D.W. Matson, J.L. Fulton, R.C. Petersen, R.D. Smith, Rapid expansion of supercritical fluid solutions: solute formation of powders, thin films, and fibers, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1987**, *26*, p. 2298-306.
- [25] D.W. Matson, R.C. Petersen, R.D. Smith, Production of powders and films by the rapid expansion of supercritical solutions, *J. Mater. Sci.*, **1987**, *22*, p. 1919-28.
- [26] U. Teipel, H. Kröber, H.H. Krause, Formation of energetic materials using supercritical fluids, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2001**, *26*, p. 168-73.
- [27] V. Stepanov, L.N. Krasnoperov, I.B. Elkina, X. Zhang, Production of nanocrystalline RDX by rapid expansion of supercritical solutions, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2005**, *30*, p. 178-83.
- [28] V. Stepanov, V. Anglade, W.A. Balas Hummers, A.V. Bezmelnitsyn, L.N. Krasnoperov, Production and sensitivity evaluation of nanocrystalline RDX-based explosive compositions, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2011**, *36*, p. 240-46.
- [29] E. Reverchon, H. Kröber, U. Teipel, Crystallization with compressed gases, in *Energetic Materials: Particle Processing and Characterization*, Wiley-VCH, **2005**, p. 159-82.
- [30] B.-M. Lee *et al.*, Preparation of submicron-sized RDX particles by rapid expansion of solution using compressed liquid dimethyl ether, *J. Supercrit. Fluid*, **2011**, *57*, p. 251-58.
- [31] D. Spitzer, C. Comet, C. Baras, V. Pichot, N. Piazzon, Energetic nano-materials: opportunities for enhanced performances, *J. Phys. Chem. Solids*, **2010**, *71*, p. 100-08.

[32] D. Spitzer, C. Baras, M.R. Schäfer, F. Cizek, B. Siegert, Continuous crystallization of submicrometer energetic compounds, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2011**, 36, p. 65-74.

[33] D. Spitzer *et al.*, Continuous engineering of nano-cocrystals for medical and energetic applications, *Sci. Rep.*, **2014**, 4, 6575.

[34] V. Pichot, B. Risse, F. Schnell, J. Mory, D. Spitzer, Understanding ultrafine nanodiamond formation using nanostructured explosives, *Sci. Rep.*, **2013**, 3, 2159.

[35] D. Spitzer, M. Comet, V. Keller, M. Klaumünzer, Synthèse hors équilibre haute et basse température par synthèse spray flash, *FR 1859736*, 22/10/2018.

[36] T. Deckert-Gaudig, V. Pichot, D. Spitzer, V. Deckert, High-resolution Raman spectroscopy for the nanostructural characterization of explosive nanodiamond precursors, *ChemPhysChem*, **2017**, 18, p. 175-78.

[37] J. Hübner, T. Deckert-Gaudig, J. Glorian, V. Deckert, D. Spitzer, Surface characterization of nanoscale co-crystals enabled through tip enhanced Raman spectroscopy, *Nanoscale*, **2020**, 12, p. 10306-19.

[38] J.-B. Coty, C. Martin, I. Telò, D. Spitzer, Use of spray flash evaporation (SFE) technology to improve dissolution of poorly soluble drugs: case study on furosemide nanocrystals, *Int. J. Pharm.*, **2020**, 589, 119827.

Denis SPITZER,

Directeur-fondateur du Laboratoire des Nanomatériaux pour les Systèmes Sous Sollicitations Extrêmes (NS3E), UMR 3208, Institut franco-allemand de Saint-Louis (ISL)/CNRS/UNISTRA, directeur général et directeur scientifique de Spinofrin. Il a reçu le Grand Prix Lazare Carnot de l'Académie des sciences en 2015.

Marc COMET,

Maitre de recherches au laboratoire NS3E, cofondateur de Spinofrin.

Yan BUSBY,

Ingénieur en métrologie appliquée au procédé SFE, Laboratoire NS3E.

* Courriels : denis.spitzer@isl.eu ; marc.comet@isl.eu ; yan.busby@isl.eu

TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS ILLUSTRÉS

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

LÉGENDE

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

Les cases sans illustration correspondent aux atomes artificiels

Número atomique: 29, 63.55

Masse molaire (g/mol):

Symbole chimique: Cu

Nom: CUIVRE

LANTHANIDES

ACTINIDES

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| La | Ce | Pr | Nd | Pm | Sm | Eu | Gd | Tb | Dy | Ho | Er | Tm | Yb | Lu |
| Ac | Th | Pa | U | Np | Pu | Am | Cm | Bk | Cf | Es | Fm | Mc | No | Lr |

Pour en savoir plus, lelementarium.fr

FRANCE CHIMIE

#GracealaChimie

#AnneedelaChimie

Société Chimique de France
Le réseau des chimistes

Bioraffinage de la lignocellulose

Le procédé LEEBIO™ par BioEB et la production d'énergies et produits verts



Date de création : septembre 2018

Siège : Auzeville-Tolosane (Haute-Garonne)

Secteurs d'activité : bioraffinerie lignocellulosique, procédés innovants, énergie verte, bioproduits

Fondateurs : Michel Delmas, Guo-Fang Delmas, Guo-Hua Delmas

Financements : privés

Produits : licences de procédé d'exploitation de la technologie LEEBIO™ et des marques déposées associées

Objectifs : développement industriel du concept NCCSU™ et du procédé LEEBIO™ par la cession de licences d'exploitation.

• www.bioeb.fr

La notion de bioraffinerie est étendue aujourd'hui aux usines susceptibles de transformer, par voies chimiques et/ou biologiques, la matière végétale en produits du quotidien et/ou en bioénergie. Les parties lignocellulosiques non alimentaires des bois, pailles de céréales, bagasses de plantes sucrières et autres cultures énergétiques sont ici les seules considérées. Les usines de pâtes à papier et la production de bioéthanol de seconde génération (2G) à partir de déchets végétaux entrent notamment dans ce cadre. Ces bioraffineries consomment peu de carbone fossile, hors production, et collectent de la matière première.

Les procédés mis en œuvre datent d'une époque où la consommation énergétique élevée n'était pas rédhibitoire. Le procédé Kraft, qui équipe aujourd'hui 95 % des usines de production de pâtes à papier chimiques, est particulièrement emblématique puisqu'il opère sans changement de principe notable depuis plus de 130 ans [1]. Ces procédés dégradent une partie importante de la biomasse considérée, en milieu acide ou basique, souvent sous pression et haute température, afin de récupérer un seul produit à haute valeur ajoutée : la

cellulose. Le reste des produits dégradés est appelé liqueurs noires, qui sont composées d'hémicelluloses et de lignine. Elles n'ont aucun marché significatif, sauf celui de produire de la chaleur par des chaudières de récupération et de permettre le recyclage indispensable des réactifs. En 2020, il faut toujours deux tonnes et demie de bois sec pour faire une tonne de pâte à papier chimique, soit une consommation énergétique considérable de l'ordre de 5 MWh/tonne de cellulose sèche [2]. Étudiées depuis plus d'un demi-siècle, les techniques « organosolv » avaient pour objectif de changer ce paradigme de dégradation de la biomasse lignocellulosique en procédant à sa déconstruction sans dégrader ses composants. L'essentiel des travaux utilisaient le méthanol et/ou l'éthanol comme solvants de déconstruction de la lignocellulose en présence de catalyseurs acides ou basiques, et à des températures comprises entre 120 et 200 °C. Les caractéristiques des lignines et des hémicelluloses extraites, à l'état dégradé, étaient trop limitées pour espérer un réel développement [3].

Michel Delmas *et coll.* ont initié l'utilisation de l'acide formique seul dans un premier temps, puis en mélange avec l'acide acétique comme solvant d'extraction sélective et sans dégradation des composants de la biomasse lignocellulosique : la cellulose, la lignine et les hémicelluloses [4-7]. Ces travaux ont permis l'extraction d'une cellulose de qualité papetière, tout en apportant une très haute valeur ajoutée à la lignine et aux sucres des hémicelluloses [4-8]. Les lignines extraites par l'acide formique sont constituées d'oligomères de masses homogènes et de structures régulières parfaitement définies [9-10] (figure 1 p. 46).

L'intérêt majeur de ces lignines est leur capacité à substituer poids à poids le phénol et ses dérivés dans les colles industrielles de types résines, novolacs, résines époxy, ou encore le polyéthylène glycol (PEG) et les polyuréthanes, mais aussi leur utilisation comme base carbonée pour la production de fibres de carbone à bas coût [11-12].

Les hémicelluloses sont un sirop sucré de type mélasse. Ce sirop possède une composition riche en xylose oligomérique (jusqu'à 70 % en monomère) dans le cas des végétaux annuels, des bois feuillus et autres éléments naturels des plantes. Les hémicelluloses extraites de bois tendres sont aussi une source naturelle et non alimentaire de mannose oligomérique (jusqu'à 15 % en monomère) ayant un fort potentiel pour les produits pharmaceutiques et dans l'alimentation humaine [13]. À l'état brut, ce sirop a un très haut pouvoir nutritionnel et tannant dans l'alimentation animale. Il est aussi une source unique pour la production de furfural et ses nombreux dérivés, mais aussi de xylitol et autres biocarburants.

De 2010 à 2014, le programme européen Biocore, coordonné par l'INRAE, a rassemblé vingt-quatre universités, centres de recherche et entreprises. Ce programme a validé le concept de séparation sélective en milieu formique/acétique, et sans

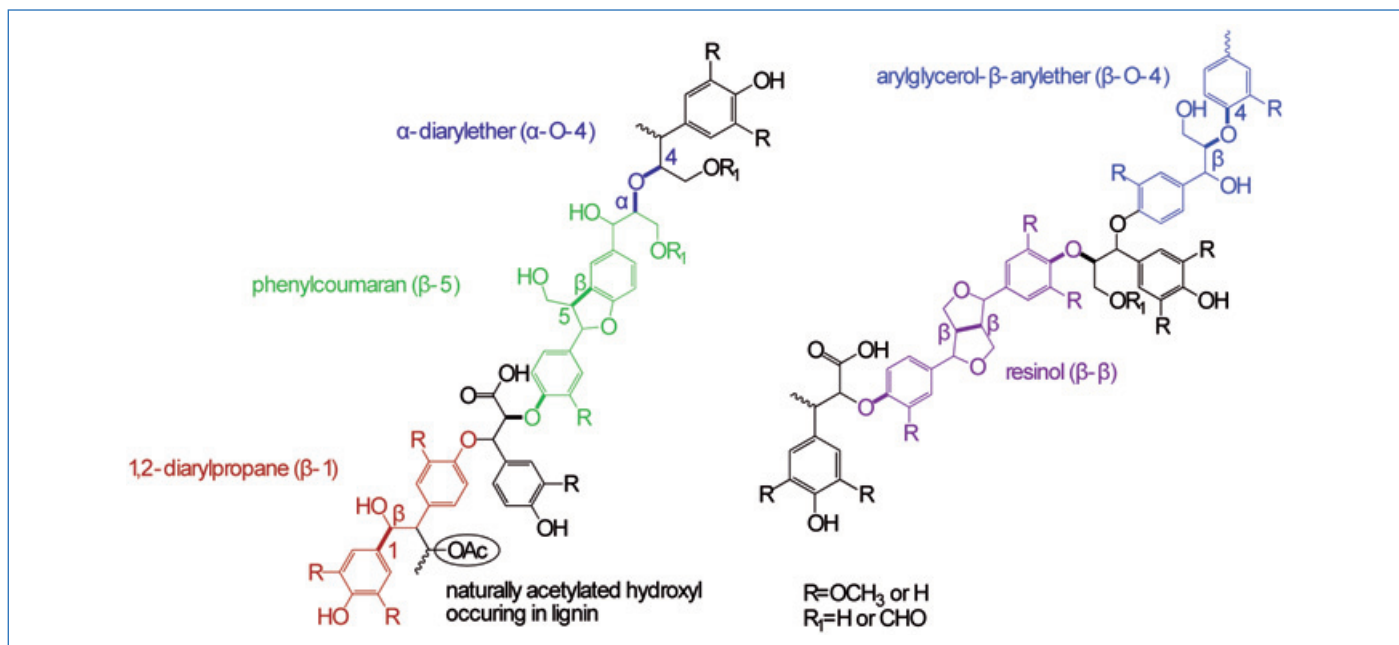


Figure 1 - Structures oligomériques des lignines extraites par l'acide formique.

dégradation des composants de la biomasse lignocellulosique, avec des applications et des marchés bien identifiés jusqu'à un niveau TRL* de 6-7.

Pour aller plus loin dans le développement industriel, il était nécessaire d'optimiser la consommation énergétique du procédé. En effet, le recyclage de l'acide acétique et de l'acide formique en mélange consommait beaucoup trop d'énergie. La société BioEB a été créée sur une nouvelle approche de la problématique « énergie » en considérant l'usage de l'acide formique seul à basse température (< 95 °C) et l'énorme potentiel énergétique innovant de la cellulose qui pourra s'exprimer à travers le concept NCCSU™.

Le concept NCCSU™

Les mondes pétroliers et charbonniers montrent leur impuissance devant l'augmentation constante dans l'atmosphère du taux de gaz carbonique (CO₂), qui est reconnu comme le responsable majeur du changement climatique mondial. Ils en ont la responsabilité et essaient actuellement de réagir. Pour cela, ils proposent le concept de capture du CO₂ dans

l'air (0,04 %) au moyen de gigantesques aspirateurs/adsorbants et sa réinjection dans le sol, sans se préoccuper de son devenir dans les couches géologiques. Pour compenser les émissions de CO₂ venant de l'extraction du pétrole, il faudra absorber environ quatre tonnes de CO₂ par tonne de pétrole extrait. La réutilisation de ce CO₂ fossile comme base carbonée industrielle est certes souvent évoquée mais elle ne résoudrait rien en terme climatique. C'est le concept du CCUS (« carbon capture use and storage ») qui nécessitera des investissements et des coûts opératoires colossaux, sans réelles perspectives économiques, où la notion coût/bénéfice mériterait quelques éclaircissements [14-15] (figure 2).

Pour faciliter la transition énergétique et la réduction du CO₂ atmosphérique, il est aisé d'opposer au CCUS les certitudes de la photosynthèse qui capture et réduit le CO₂ avec l'eau grâce au soleil et sans le moindre coût financier et énergétique. C'est ce processus qui a permis l'apparition de la biomasse végétale et animale sur Terre... En considérant qu'une partie de la biomasse végétale non alimentaire, appelée biomasse lignocellulosique (bois, pailles, herbacées, etc.), sera transformée en produits strictement identiques à ceux issus du pétrole, de l'hydrogène aux carburants de synthèse, il sera donc possible de ne plus augmenter le taux de CO₂ atmosphérique. Les ressources sont parfaitement renouvelables et largement disponibles pour laisser le charbon et le pétrole dans le sol, et donc permettre à terme un climat acceptable pour la prospérité future de l'humanité.

Le concept NCCSU™ (« natural carbon capture, storage and use ») résume cette approche et permettra d'évoluer vers une production d'énergie et de produits neutres en carbone fossile, puisque le carbone atmosphérique capté par la biomasse végétale reviendra dans l'atmosphère après son utilisation dans un cycle sans fin (figure 3).

Pour valider ce concept en réalité, la transformation rentable de la biomasse lignocellulosique en énergies et produits doit être respectueuse de ses constituants (cellulose, hémicelluloses et lignine). C'est la définition même du bioraffinage végétal : valoriser l'intégralité des composants de la biomasse lignocellulosique en les séparant, sans les dégrader, pour les

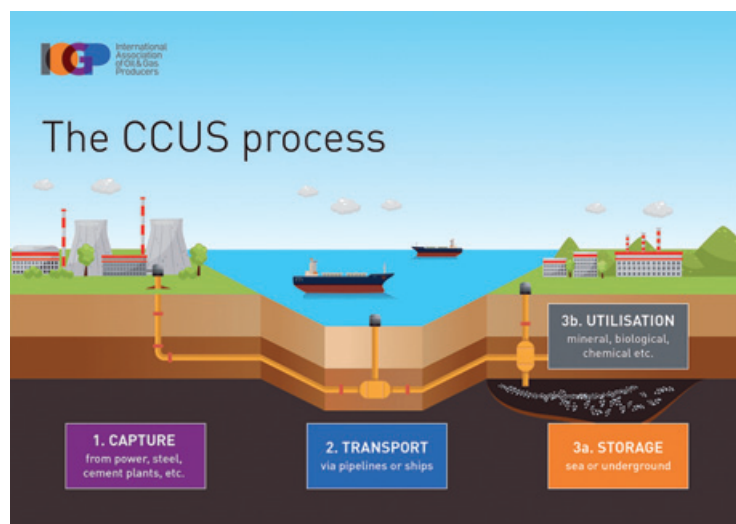


Figure 2 - Le procédé CCUS.

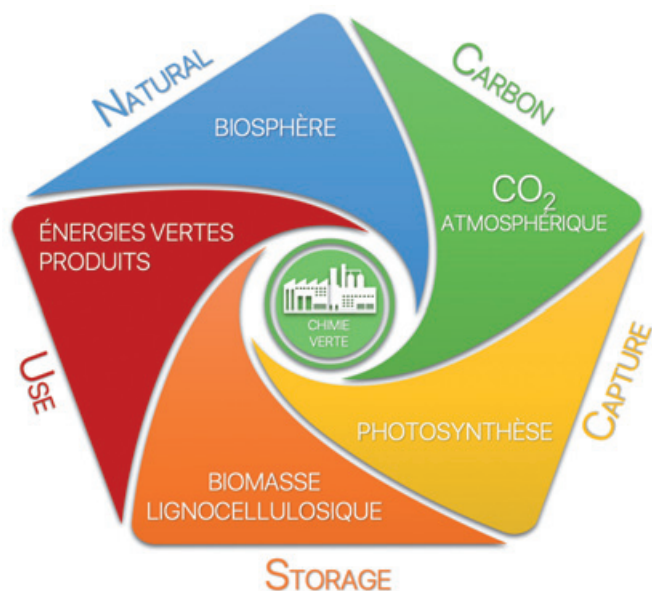


Figure 3 - Le concept NCCSU™.

valoriser en produits et énergies à haute valeur ajoutée, avec la rigueur, l'efficacité et l'intégration énergétique du raffinage pétrolier. Ce sera l'objectif du procédé de bioraffinage LEEBIO™ (« low energy extraction of biomass ») [16-20].

Le procédé LEEBIO™ par BioEB

Le procédé est présenté *figure 4* : la biomasse lignocellulosique est mise en contact avec de l'acide formique faiblement hydraté (< 15 % d'eau) à une température inférieure au point d'ébullition de l'eau (< 95 °C). Sa déstructuration en ses trois constituants (cellulose, hémicelluloses et lignine) a lieu dans des temps compris entre 2 et 3 h selon la nature de la biomasse considérée (bois, pailles, herbacées, etc.).

Dans un premier temps, la filtration du milieu réactionnel permet d'obtenir la phase solide qui est constituée de cellulose et de la silice déposée sur les fibrilles de cellulose sous la forme de nodules. Un lavage en milieu basique permet de solubiliser et de séparer la silice de la cellulose [21]. Cette dernière a toutes les qualités physico-chimiques d'une cellulose papetière commerciale et peut naturellement être une source très efficace de glucose 2G. La silice peut être récupérée par précipitation avec de l'acide formique. Elle possèdera les mêmes propriétés que ses homologues, mais avec un cycle de vie bien plus intéressant et plus écologique que celle venant de la fusion alcaline du sable (> 1 200 °C) [22].

Dans un second temps, le filtrat liquide organique, dénommé liqueur acide, est concentré afin de recycler une majeure partie de l'acide formique ayant servi à la déstructuration de la biomasse. Une liqueur visqueuse est obtenue après cette étape. En y ajoutant de l'eau, les particules hydrophobes de la lignine vont précipiter et les hémicelluloses, les ions, les tannins et les protéines seront solubilisés dans l'eau sans dégradation. Une nouvelle étape de filtration permettra de séparer la lignine qui pourra intégrer, en substitution directe, les vastes marchés des polyols hydroxylés et des fibres de carbone.

Dans un troisième temps, le filtrat contenant tous les éléments hydrosolubles de la biomasse, appelé jus d'hémicelluloses, est concentré en une mélasse (composée de 50 % d'eau) qui intégrera des marchés en forte demande pour l'alimentation animale. De plus, cette mélasse contient en grande majorité

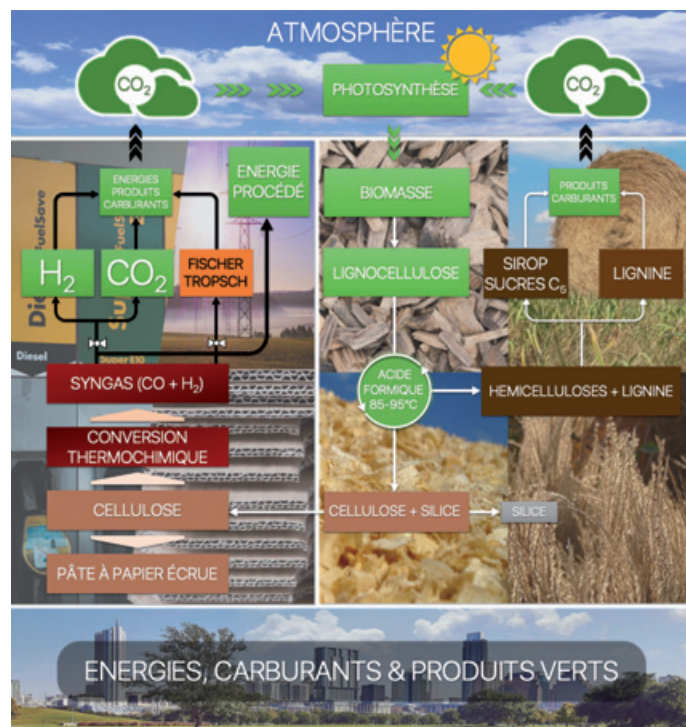


Figure 4 - Le procédé LEEBIO™.

les sucres oligomériques des hémicelluloses (type C5 pour les plantes annuelles/bois feuillus et C6 pour les bois résineux) et d'autres composants de la plante (ions, protéines, etc.), tous solubles dans l'eau.

La cellulose obtenue par le procédé LEEBIO™ a les caractéristiques d'une pâte à papier écrie et peut être blanchie sans pollution à l'eau oxygénée, contrairement aux pâtes à papiers Kraft qui sont blanchies avec du dioxyde de chlore lourdement polluant. Globalement, avec deux tonnes et demie de bois sec : le procédé Kraft produit une tonne de cellulose et utilise le reste du bois pour fournir l'énergie nécessaire à conduire la réaction à 180-200 °C et recycler les réactifs [23] ; le procédé LEEBIO™ produit : une tonne de cellulose, une demie tonne de lignine, une demie tonne de sucres C₆/C₅ et une demie tonne d'énergie renouvelable.

Jusqu'à aujourd'hui, la cellulose n'a jamais été considérée pour son potentiel énergétique à cause du coût élevé de son extraction. Le procédé LEEBIO™ change radicalement ce paradigme du fait de la valorisation élevée des sucres des hémicelluloses et de la lignine. L'innovation que nous proposons est la gazéification de la cellulose en un gaz de synthèse de haute pureté, appelé syngas cellulosique (CO + H₂), qui sera transformé en énergies et produits à hautes valeurs ajoutées. Ces travaux de gazéification sont menés en collaboration avec l'École des Mines d'Albi et avec le soutien de la Région Occitanie à travers une bourse de thèse.

Le syngas cellulosique permet de produire :

- des carburants de synthèse verts, sans soufre, pour obtenir essence, diesel et kérosène [24] ;
- des quantités significatives d'hydrogène vert et de CO₂ vert par réaction de gaz à l'eau pouvant amener le coût de production d'hydrogène à moins de 3 €/kg, en concurrence avec la production d'hydrogène gris (1,5 €/kg) issu du vapore-formage du gaz naturel d'origine fossile.

Avec le syngas cellulosique, la lignine et les hémicelluloses, la cellulose apparaît comme (*figure 5*) :

- une pâte à papier chimique de haute qualité avec un cycle de vie exceptionnel ;

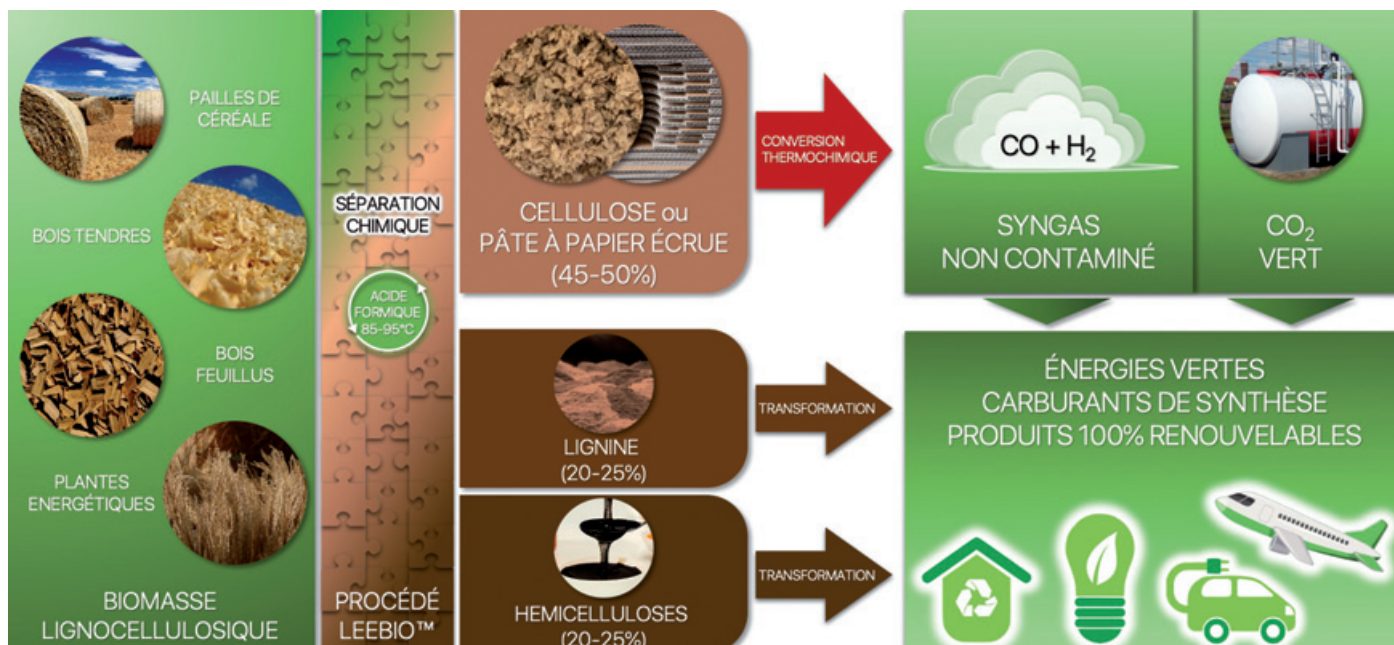


Figure 5 - La cellulose, vecteur d'énergie pour l'industrie chimique et la production d'énergies vertes.

- une base carbonée verte pour l'industrie chimique et la biologie synthétique ;
 - une source renouvelable de carburants de synthèse ou d'hydrogène vert, sans trace de carbone fossile, susceptible d'apporter une part d'énergie complémentaire indispensable aux grands programmes de production d'énergie verte en France, et plus largement à l'échelle européenne et mondiale. En France, la disponibilité annuelle de la biomasse lignocellulosique non alimentaire est estimée à une trentaine de millions de tonnes [25]. L'agriculture et la forêt, vues sous les angles écologique et économique du procédé proposé, ont la capacité d'ouvrir de nouveaux horizons en termes de création de richesse et d'emplois, sans modifier les logistiques de production et de distribution. La mise en œuvre industrielle du procédé LEEBIO™ proposé par BioEB par de grands opérateurs de l'agroindustrie, du monde forestier, de l'énergie et de l'industrie chimique est entreprise.

*TRL (« technology readiness level ») : niveau de maturité technologique.

- [1] C.F. Dahl, Process of manufacturing cellulose from wood, US Patent 296935A, **1884**.
 [2] M. Suhr *et al.*, Best available techniques (BAT) reference document for the production of pulp, paper and board, Eur. Comm., **2015**, 906.
 [3] M.N. Borand, F. Karaosmanoğlu, Effects of organosolv pretreatment conditions for lignocellulosic biomass in biorefinery applications: a review, *J. Renew. Sustain. Energy*, **2018**, *10*, 033104.
 [4] M. Delmas, www.biomass-chemistry.com
 [5] H.Q. Lam, Y. Le Bigot, M. Delmas, Formic acid pulping of rice straw, *Ind. Crops Prod.*, **2001**, *14*, p. 65-78.
 [6] H.Q. Lam, Y. Le Bigot, G. Avignon, M. Delmas, A new procedure for the destructuring of vegetable matter at atmospheric pressure by a catalyst/solvent system of formic acid/acetic acid applied to the pulping of triticale straw, *Ind. Crops Prod.*, **2001**, *14*, p. 139-44.
 [7] M. Delmas, Vegetal refining and agrichemistry, *Chem. Eng. Technol.*, **2008**, *31*, p. 792-97.
 [8] P.W. Hart, Wheat straw as an alternative pulp fiber, *Tappi Journal*, **2020**, *19*, p. 41-52.
 [9] J.H. Banoub, M. Delmas, Structural elucidation of the wheat straw lignin polymer by atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, *J. Mass Spectrom.*, **2003**, *38*, p. 900-07.
 [10] J.H. Banoub, G.H. Delmas, N. Joly, G. Mackenzie, N. Cachet, B. Benjelloun Mlayah, M. Delmas, A critique on the structural analysis of lignins and application of novel tandem mass spectrometric strategies to determine lignin sequencing, *J. Mass Spectrom.*, **2015**, *50*, p. 5-48.

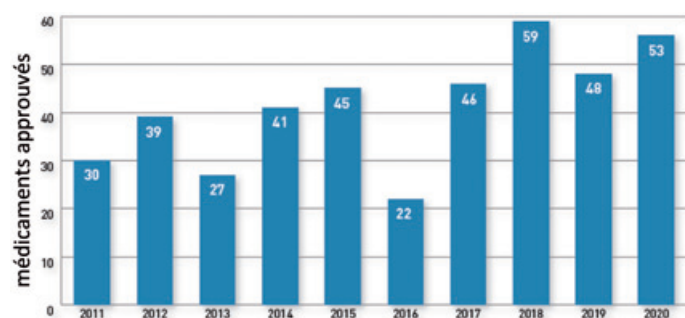
- [11] J.S. Yuan, Q. Li, A.J. Ragauskas, Lignin carbon fiber: the path for quality, *Tappi Journal*, **2017**, *16*, p. 107-08.
 [12] L.M. Steudle *et al.*, Carbon fibers prepared from melt spun peracylated softwood lignin: an integrated approach, *Macromol. Mater. Eng.*, **2017**, *302*, 1600441.
 [13] X. Hu *et al.*, D-Mannose: properties, production, and applications: an overview, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, **2016**, *15*, p. 773-85.
 [14] S. Cornot-Gandolphe, Carbon capture, storage and utilization to the rescue of coal, *IFRI*, **2019**.
 [15] C. Gollier, *Le climat après la fin du mois*, PUF, Paris, **2019**.
 [16] M. Delmas, A lignocellulosic biomass, based process for production of lignin and syngas and electricity, efficient syngas, European patent EP/18157515.5 (16/02/2018) – PCT/EP2019/053622 (14/02/2019).
 [17] M. Delmas, A method and a power plant for on demand producing electricity from a renewable lignocellulosic biomass feedstock, European patent EP/18157086.2 (16/02/2018) – PCT/EP2019/053379 (13/02/2019).
 [18] M. Delmas, A low energy production process for producing paper pulp from lignocellulosic biomass, European patent PCT/EP2018/084685 (13/12/2018).
 [19] M. Delmas, A method for producing pure and highly concentrated carbon dioxide from renewable lignocellulosic feedstock, European patent PCT/EP2019/053783 (15/02/2019).
 [20] M. Delmas, A method to convert a cellulosic fraction into Fischer-Tropsch products, using a lignocellulosic raw material based process, for the production of synthetic gas, European patent 19189168.8 (31/07/2019).
 [21] H.Q. Lam, Y. Le Bigot, G. Denis, V.H. Thao, M. Delmas, Location and composition of silicon derivatives in rice straw pulp obtained by organic acid pulping, *Appita: Technology, Innovation, Manufacturing, Environment*, **2005**, *58*, p. 214-17.
 [22] O.W. Flörke *et al.*, Silica, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley, **2008**.
 [23] A. Kumar, A.K. Singh, R. Chandra, Comparative analysis of residual organic pollutants from bleached and unbleached paper mill wastewater and their toxicity on *Phaseolus aureus* and *Tubifex tubifex*, *Urban Water J.*, **2020**, *17*, p. 860-70.
 [24] M.E. Dry, The Fischer-Tropsch process: 1950-2000, *Catal. Today*, **2002**, *71*, p. 227-41.
 [25] Agreste, *Chiffres et données statistiques agricole annuelles 2018-2019*, Vol. 2, **2020**.

Guo-Hua DELMAS, directeur scientifique, et Michel DELMAS, président de BioEB.

* contact@bioeb.fr

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

La chimie toujours omniprésente dans le nouvel arsenal thérapeutique de 2020



Source : FDA, 2021 [1].

Le nombre de nouveaux médicaments approuvés par la FDA continue à être élevé : le « Center for Drug Evaluation and Research » (CDER) en a approuvé 53 en 2020. La moyenne entre 2011 et 2020 est de 41 nouveaux médicaments par an [1].

Par ordre d'importance décroissante, on note de nouvelles thérapies contre les cancers (18, soit 34 %), en neurologie (8, soit 15 %) et enfin anti-infectieuses (6, soit 11 %).

La montée en puissance des biomolécules ne doit pas occulter le rôle que joue toujours la chimie dans le domaine de la thérapeutique. Ainsi, sur les quarante nouvelles entités moléculaires approuvées par la FDA en 2020, en dépit d'un nombre croissant d'anticorps monoclonaux seuls ou conjugués (12), la grande majorité de ces nouvelles entités restent de petites molécules de synthèse.

Ce sont en premier lieu les **neuf nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase**, enzymes impliqués dans le processus de signalisation cellulaire comme les avapritinib (Ayvakit®), le selumetinib (Koselugo®), le tucatinib (Tukysa®), le pemigatinib (Pemazyre®), le capmatinib (Tabrecta®), le selpercatinib (Retrevmo®), le ripretinib (Oinlock®), le pralsetinib (Gavreto®) et le lonafarnib (Zokinvy®).

Aux sept immuno-conjugués déjà sur le marché se sont ajoutés le sacituzumab govitecan (Trodelvy®) constitué d'un anticorps monoclonal humanisé (anti-TROP2) lié au SN38, métabolite actif de l'irinotecan pour le cancer du sein triple négatif, et le belantamab mafodotine (Blenrep®), dérivé de la monométhyl auristatine, indiqué dans le traitement de patients porteurs d'un myélome multiple en rechute.

Concernant les oligonucléotides antisens, est venu s'ajouter sur le marché le viltolarsen (Viltepso®), un oligonucléotide (21-mère) antisens de type phosphorodiamidate, destiné au traitement des patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) présentant une mutation confirmée dans l'exon 53 du gène de la dystrophine.

Parmi les autres entités chimiques nouvelles, signalons **le troisième ARN interférent**, mécanisme qui permet

d'empêcher l'ARN messager de transmettre l'ordre d'un gène défectueux, et de ce fait de produire des protéines anormales. Après le patisiran (Onpattro®) en 2018 et le givosiran (Givlaari®) en 2019, le lumasiran (Oxlumo®) est le premier médicament indiqué pour toutes les tranches d'âge dans le traitement des patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1.

Deux dérivés de produits naturels ont été approuvés en 2020 : la lurbinectidine (Zepzelca®), un alcaloïde analogue de la trabectédine qui a le statut de médicament orphelin dans le traitement de cancers ovariens résistants au platine ou récidivants, et dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules métastasé ayant progressé après une chimiothérapie comportant un sel de platine, et l'artésunate, un antipaludique d'origine hémisynthétique de la famille de l'artémisinine.

On retiendra également comme petites molécules de synthèse dans le domaine des antiviraux, le fostemsavir (Rukobia®), prodrogue du temsavir, composé antiviral qui se lie à la glycoprotéine d'enveloppe 120 (gp120) du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), et le remdesivir (Veklury®), un analogue de nucléotide de large spectre *in vitro* et *in vivo*, actif notamment sur le virus Ebola, le virus Marburg, les coronavirus MERS-CoV (MERS, « Middle East respiratory syndrome ») et SRAS-CoV (SRAS, syndrome respiratoire aigu sévère).

Parmi les petites molécules ayant un fort impact thérapeutique, le risdiplam (Evrysdi®) a la propriété de modifier l'épissage du gène SMN2, indiquée quotidiennement pour le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale proximale de type 1, maladie neurodégénérative rare, mais grave.

Quelques-uns des « blockbusters » potentiels approuvés en 2020 [2].

| Médicament | Laboratoire | Prévisions pour 2026 (milliards US\$) |
|-----------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| Teprotumumab | Horizon Therapeutics | 3,4 |
| Ozanimod | Bristol Myers Squibb | 2,5 |
| Sacituzumab govitecan | Immunogenics/ Gilead | 2,4 |
| Risdiplam | Roche | 2 |
| Rimegapant | Biohaven Pharmaceuticals | 1,6 |
| Ripretinib | Deciphera Pharmaceuticals | 1,6 |
| Lurbinectidine | Jazz Pharmaceuticals | 1,5 |
| Belantamab mafodotine | GlaxoSmithKline | 1,3 |
| Tucatinib | Seagen | 1,2 |
| Avapritinib | Blueprint Medicines | 1 |
| Tazemetostat | Epizyme | 1 |

Il complète ainsi l'arsenal thérapeutique pour cette pathologie, représenté par l'onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) qui est un traitement de première intention, au même titre que le nusinersen (Spinraza®). Un avantage réside dans sa prescription orale au lieu de voie IV ou intrathécale.

Sont qualifiés de futurs « blockbusters » les inhibiteurs de kinases déjà cités (avapritinib, tucatinib, ripretinib), le risdiplam, le lurbinectidine, ainsi que le rimegapant, un nouvel antimigraineux de la classe des inhibiteurs de peptide relié au gène calcitonine (PRGC). L'ozanimod, un nouveau médicament immunomodulateur pour le traitement de la sclérose

en plaques récurrente, compte tenu du service médical rendu (HAS), devrait également trouver sa place comme « blockbuster » en termes financiers.

En conclusion, on voit que comme en 2019, la chimie a toujours sa place dans la recherche thérapeutique avec des avancées, parfois significatives, dans différents domaines.

[1] FDA, Novel drug approvals for 2020, 2021, www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020

[2] A. Mullard, 2020 FDA drug approvals, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2021, 20, p. 85-90.

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Retraits d'AMM

Le *Bulletin* du mois de mars 2021 de l'ANSES rapporte le retrait de quatre insecticides à base de zêta-cyperméthrine, de sept fongicides à base de flutriafol, thiophanate-méthyl seul ou associé au cyproconazole, de béalaxyl associé au folpel ou au mancozèbe, et d'extrait de fenugrec, de trois herbicides à base de bromoxynil et de pendiméthaline associée au diflufénicanil et d'un adjuvant pour bouillie herbicide à base de sulfate d'ammonium. Ce sont tous des produits d'usage professionnel.

Nouvelles autorisations

Elles ne concernent aussi que des usages professionnels. Sont autorisés un insecticide, trois nouveaux fongicides et trois herbicides.

L'insecticide est à base de deltaméthrine associé au butoxyde de pipéronyle – synergisant qui retarde la dégradation de la deltaméthrine par des oxydases des microsomes – en formulation liquide pour application à ultra-bas volume (taux inférieur à 5 L/ha en grandes cultures), utilisable en grandes cultures et cultures légumières.

Les fongicides sont à base de pyraclostrobine associée au boscalide en granulés dispersables pour cultures légumières et de fluxapyroxade en concentré émulsionnable pour grandes cultures. Un produit à base de *Bacillus amyloliquefaciens* en suspension concentrée est destiné aux cultures légumières, ornementales et porte graines, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Les herbicides sont à base de 2,4-D, aminopyralide et florasulame en suspo-émulsion pour grandes cultures, de fluroxypyr-méthyl associé au métsulfuron-méthyl en suspension concentrée huileuse pour grandes cultures et cultures porte graines, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires, et à base de métsulfuron-méthyl associé au bensulfuron-méthyl en granulés dispersables pour grandes cultures.

Renouvellements et extensions d'usage

Ils concernent quatre régulateurs de croissance, cinq fongicides, trois herbicides, quatre insecticides et un produit à base d'une souche du virus de la mosaïque du pépino (poire-melon) pour le traitement de maladies à virus et mycoplasme après modification des conditions d'emploi.

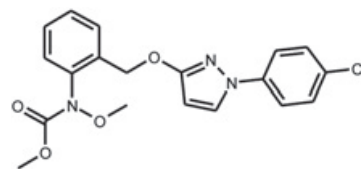
Les régulateurs de croissance sont à base d'acide gibbérelle, de daminozide, de prohexadione-calcium associé au chlorure de mépiquat et de chlorure de mépiquat associé à l'éthéphon, respectivement pour extension d'usage mineur, renouvellement décennal, modification des conditions d'emploi, et réexamen après réapprobation d'une substance active.

Les fongicides sont à base de prothioconazole associé à la fluoxastrobine (renouvellement décennal), de penthiopyrade (extension d'usage majeur) et folpel (modification des conditions d'emploi). Il faut ajouter deux produits d'origine biologique à base respectivement d'une souche de *Bacillus subtilis* (renouvellement décennal) et d'une souche de *Bacillus amyloliquefaciens* (modification des conditions d'emploi).

Les herbicides sont à base de métsulfuron-méthyl (réexamen après réapprobation), flufénacet associé au diflufénicanil (renouvellement décennal) et métamitron (extension d'usage mineur).

Les insecticides sont à base de maltodextrine (aussi acaricide) (extension d'usage mineur), de cyperméthrine (renouvellement décennal) et phosphore d'aluminium (2) pour modification des conditions d'emploi.

La **pyraclostrobine** est une molécule de la famille des méthoxycarbamates, développée et commercialisée par BASF, qui inhibe la respiration mitochondriale. Elle a une action fongicide systémique curative contre les rouilles en grandes cultures et cultures fruitières, mais induit des résistances de souches de septoriose et d'oïdium signalées dès 2012.



Structure de la pyraclostrobine. N° CAS : RN 175013-18-0 ; nom IUPAC : methyl N-[2-[1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxymethyl]phenyl]=(N-methoxy)carbamate.

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). **Claude MONNERET**, président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie, directeur de recherche émérite au CNRS, a contribué à cet article (c_monneret@orange.fr).

Le rôle de l'isomorphisme dans la conception de la loi périodique de Dmitri Mendeleïev

Résumé L'isomorphisme a joué un rôle important dans la conception du tableau périodique des éléments chimiques par Dmitri Mendeleïev. Ce dernier a clairement souligné ce rôle dans son traité *Les principes de la chimie* et plusieurs autres publications. Cet article étudie les raisons qui ont mené à l'oubli rapide de l'isomorphisme mais montre également que cet oubli dépend principalement de l'importance et de la nécessité accordées aux poids atomiques dans le tableau périodique. Le désintérêt pour la cristallographie morphologique dans les domaines physico-chimiques, pourtant typique de la seconde moitié du XIX^e siècle, n'est pas sans rapport avec le désintérêt de l'étude de l'isomorphisme.

Mots-clés Isomorphisme, poids atomiques, loi périodique des éléments, Mendeleïev, cristallographie.

Abstract **The role of isomorphism in the conception of the periodic law of Dmitry Mendeleev**
Isomorphism played an important role in the conception of the periodic table of chemical elements by Dmitri Mendeleev. He has clearly underlined this role in his treatise *The Principles of Chemistry* and several other articles. This topic deals with the reasons that led to the rapid forgetting of isomorphism, but also that this forgetting depends mainly on the importance and necessity of atomic weights in the periodic table. The disinterest in morphological crystallography in the physico-chemical fields, although typical of the second half of the 19th century, is not unrelated to the disinterest in the study of isomorphism.

Keywords Isomorphism, atomic weights, periodic law of the elements, Mendeleev, crystallography.

Dmitri Ivanovitch Mendeleïev (1834-1907) connaissait soixante-trois éléments dont il a résumé les propriétés en autant de fiches descriptives. Il regroupait ces dernières dans le but de trouver une séquence chimiquement significative. Dans un court article [1], il diffusa le résultat de ses recherches à la communauté scientifique européenne sous la forme d'un tableau en ordonnant les éléments aux propriétés chimiques similaires. L'historien des sciences Henry M. Leicester (1906-1991) a mis en évidence le rôle de l'isomorphisme dans les travaux de Mendeleïev, comme l'une des propriétés lui ayant suggéré une analogie du comportement chimique [2] : « [Mendeleev] completed his studies in 1855 with a dissertation on isomorphism [3]. The close similarity of the crystals of isomorphous compounds, and the obvious similarities of the elements which formed them, evidently stirred his investigation and remained in his mind, for he returned to this subject when he developed the periodic law. In his great textbook, *The Principles of Chemistry* [4-7], he introduces his chapter on the periodic law with a long and detailed consideration of the topic of isomorphism, and from this proceeds to the deduction of the table itself. Such approach is seldom used in modern discussion of the law. »

La non-prise en compte du rôle joué par l'isomorphisme dans la conception de la loi périodique mise en avant par Leicester en 1948 persiste encore, à l'exception de quelques rares mentions (par exemple [8]), comme en témoigne le grand nombre d'articles célébrant l'œuvre de Mendeleïev parus à l'occasion du 150^e anniversaire de sa découverte.

L'isomorphisme : découverte et premiers succès

Lorsque Mendeleïev discute de l'isomorphisme lors de sa thèse de fin d'études universitaires en 1855, l'existence de solutions cristallines solides (cristaux mixtes) venait d'être publiée par Eilhard Mitscherlich (1794-1863) [9-10]. Ce dernier avait observé qu'une morphologie identique existait entre

des cristaux précipités depuis des composés capables de co-cristalliser, d'où l'introduction du terme « isomorphisme » pour désigner la même morphologie [10, p. 351].

La représentation polyédrique des molécules (intégrantes) et des atomes (molécules simples) était un point faible du modèle que René J. Haüy (1745-1822) avait proposé pour la constitution périodique des cristaux à l'échelle submicroscopique (cf. [8]). Pour Mitscherlich, les recherches sur la co-cristallisation de composés à composition chimique similaire ont été un champ de recherche fructueux pour surmonter la représentation polyédrique des atomes et des molécules. Les résultats de ces recherches se trouvent dans les travaux susmentionnés qui, à leur tour, s'appuient sur les recherches pionnières de Nicolas Leblanc (1742-1806) [11] et François S. Beudant (1787-1850) [12-13]. Ces derniers ont, dans leurs expériences, simultanément mis en solution des sels de même formule (par exemple des sulfates de Fe, Cu, Zn) et ont obtenu des cristaux de composition mixte, qui peuvent s'expliquer à la fois comme des sels doubles ou triples mais aussi comme une co-cristallisation de deux ou trois sels. Sans privilégier l'une des deux hypothèses, Beudant [13] a utilisé le terme mélanges chimiques pour ce type de cristaux, que William H. Wollaston (1766-1828) a défini comme des solutions solides à l'échelle atomique [14].

Conformément à l'interprétation de Wollaston, Mitscherlich pensait que des solutions solides ne sont possibles que grâce à la substitution atome par atome dans la structure des composés qui co-cristallisent. Lui et son professeur Jöns J. Berzelius (1779-1848) en ont donc déduit que si deux composés isomorphes, AR et BR (par exemple FeCO₃ et MgCO₃), diffèrent dans leur composition chimique en raison de la substitution de l'atome A (Fe) par l'atome B (Mg), le rapport entre les poids atomiques de A et B peut être obtenu par l'égalité suivante :

$$= \frac{(\text{poids atomique de A})/(\text{poids atomique de B})}{= (\text{masse de A combinée avec R})/(\text{masse de B combinée avec R})}$$

Utilisant largement cette hypothèse, Berzelius publia en 1828 le premier tableau des poids atomiques [15], avec des valeurs très proches de celles actuellement acceptées. Les quelques écarts substantiels sont imputables à l'incertitude sur l'état d'oxydation des éléments des composés considérés.

Sur ce concept, Louis Pasteur (1822-1895) a eu une contribution emblématique : il a démontré que les solutions solides de tartrate étaient à 50 % des mélanges mécaniques (racèmes) de cristaux énantiomorphes, c'est-à-dire spéculaires, du même tartrate [16].

La loi périodique et la communauté scientifique

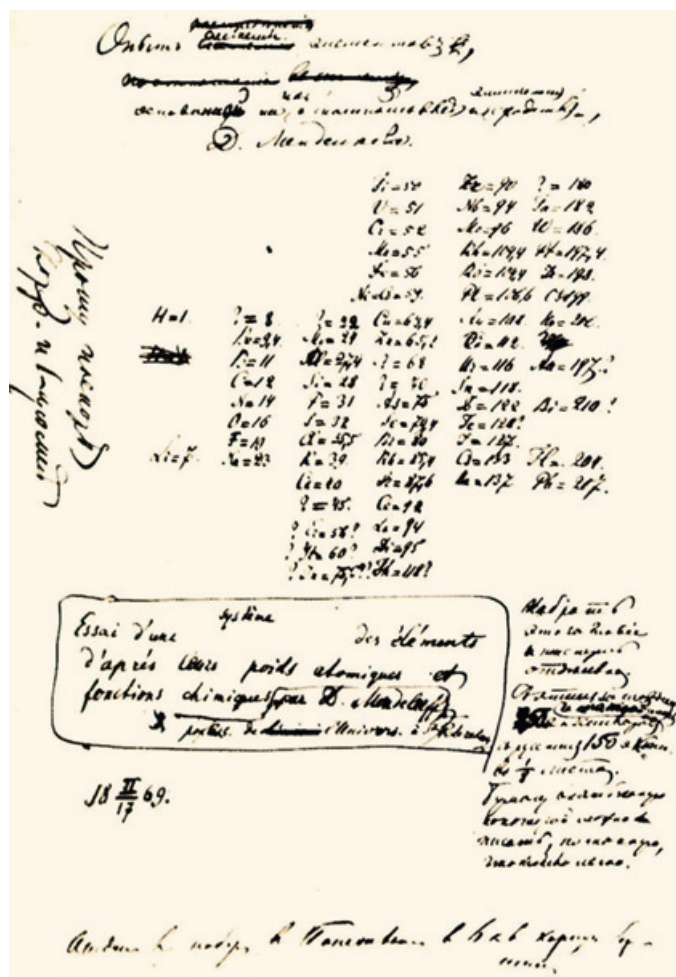
Lors de son long séjour en Europe de 1859 à 1861, Mendeleïev a eu l'occasion de rencontrer d'éminents scientifiques européens, notamment à l'Université de Heidelberg. En 1860, il a participé à la fameuse première conférence internationale des chimistes tenue à Karlsruhe, rencontrant Stanislas Cannizzaro (1826-1910), dont les propositions sur les poids atomiques eurent une grande importance pour l'élaboration de la loi périodique des éléments, comme l'a rappelé en 1888 Mendeleïev lui-même à l'occasion de la réception de la Médaille Faraday à Londres [17].

Mendeleïev profite de ses relations avec les scientifiques européens et, avant même de présenter sa découverte à la toute nouvelle Société russe de chimie, il envoie en février 1869 un court texte rédigé en français à cinquante collègues européens intitulé *Essai d'une (sic) système des éléments d'après leurs poids atomiques et fonctions chimiques* et contenant son tableau périodique avec quelques commentaires (voir figure). À ses collègues russes en revanche, il n'a envoyé que le tableau, sans commentaires, comme récemment publié par exemple dans les références [18-19]. Le 6 mars 1869, Mendeleïev présente un article substantiel de dix-huit pages sur la loi périodique des éléments à la réunion de la Société russe de chimie, lequel sera publié dans le premier numéro du magazine de la société [20].

À l'exception du brouillon reproduit ci-contre, aucune copie du court texte français n'a été retrouvée au cours de mes recherches. Ceci est à la base de deux publications en allemand : l'une contenait la traduction du texte précité [1] et l'autre ne rapportait que le tableau [21]. Dans [1], le tableau est précédé de la description succincte suivante du résultat (traduction de l'allemand) : « Si l'on organise les éléments en fonction de l'augmentation du poids atomique en rangées verticales de manière à ce que la série horizontale contienne des éléments analogues, eux-mêmes disposés en fonction de l'augmentation du poids atomique, on obtient la compilation suivante, à partir de laquelle des conclusions plus générales peuvent être tirées. »

Le tableau est suivi de huit conclusions schématiques, parmi lesquelles celles rapportées à la p. 462 de l'édition française du traité de Mendeleïev [7] : « 1° : Les éléments disposés d'après la grandeur de leur poids atomique présentent une périodicité des propriétés. 5° : La grandeur du poids atomique détermine le caractère de l'élément. 6° : Il faut attendre la découverte de plusieurs corps simples encore inconnus, ressemblant, par exemple, à Al et Si et ayant un poids atomique 65-75. 7° : La valeur du poids atomique d'un élément peut quelquefois être corrigée si l'on connaît ses analogues. Ainsi le poids atomique de Te n'est pas 128 mais il doit être compris entre 123 et 126. »

Le tableau de Mendeleïev a essuyé quelques critiques, notamment en ce qui concerne l'absence de références concernant



Ébauche en français du court texte sur la loi périodique que Mendeleïev a envoyé à cinquante collègues européens avant de présenter sa découverte à la Société russe de chimie (l'original est conservé au musée Mendeleïev à Saint-Petersbourg).

les tentatives antérieures de classification des éléments chimiques, mais a été accueilli avec enthousiasme, accentué par la découverte de nouveaux éléments chimiques tels que le gallium (1875), le scandium (1879) et le germanium (1886) dont Mendeleïev avait prévu l'existence. Le savant s'est défendu contre les critiques [22-23] dans la troisième partie d'un article rédigé en français [24, p. 538], où il réitère vigoureusement des arguments exprimés à deux autres occasions : dans son traité de chimie ([7], vol. 2, p. 463) et dans sa conférence Faraday [17]. Voici le texte tiré de [24] : « La première tentative de classification, en séries, de tous les éléments d'après la grandeur de leurs poids atomiques se rencontre chez Chancourtois (*Vis tellurique*) [22] et Newlands (*Law of the octaves*) [23]. Bien que ces savants aient établi des rapprochements entre les poids atomiques et les analogies connues jusque-là, la corrélation mutuelle et la succession des groupes qu'ils avaient créés ne pouvaient servir de base pour l'observation : leur classification avait l'apparence de quelque chose d'incomplet, de fragmentaire, et l'exposé de la question, comme cela arrive toujours dans une première tentative, manquait par trop de signification pour attirer l'attention sur le sujet. » Au terme de ces considérations, Mendeleïev déclare aussi explicitement qu'en 1869, il a construit sa loi périodique sans connaître les ouvrages des auteurs qui viennent d'être mentionnés. Hormis ces controverses, le scientifique avait dirigé des recherches sur le substrat culturel qui l'ont mené vers sa découverte. Elles n'apparaissent cependant que très tardivement dans la littérature, mise en lumière grâce à des historiens

des sciences. L'article issu de ces recherches a pourtant un rôle majeur : « *The name of Mendeleev is familiar to every chemist, and is at once associated with the periodic law, but few carry the connection any farther, or consider the factors which were responsible for the discovery of the law at this particular time and by this particular man* » [2].

Isomorphisme et loi périodique

Dans l'article de 1869 [1], alors que le tableau se fait progressivement connaître hors de Russie, rien ne fait mention du chemin suivi par Mendeleïev pour aboutir à ce résultat. Il s'en déduit seulement que l'analogie entre les éléments chimiques était une directive importante. Conscient d'avoir été hermétique, même dans son vaste article de 1869 [20], il exposera en détail son raisonnement et le cheminement qui l'ont conduit à l'établissement du tableau périodique dans un article [25] qui sera immédiatement traduit en allemand [26] puis en français [27].

Dans les faits, ce cheminement logique était déjà lisible dans son traité *The Principles of Chemistry* [4], mais celui-ci restera méconnu en dehors de la Russie jusqu'en 1891, où il sera traduit en allemand [5] et en anglais [6]. Une traduction française [7] sera finalement réalisée en 1895 et 1897, à partir de la 5^e édition russe, puis à leurs tours complétées par des notes provenant de la 7^e et 8^e édition russe [28]. En 2005, une sélection des écrits de Mendeleïev concernant la loi périodique a été publiée en anglais [29].

Dans le chapitre 15 de son traité, Mendeleïev introduit la loi périodique avec une discussion des propriétés mesurables des éléments chimiques prises en considération. L'auteur y met clairement en évidence le rôle de l'isomorphisme, propriété déjà objet de sa thèse à la fin de ses études universitaires en 1855 [3]. Mendeleïev lui-même, à travers des passages extraits du chapitre 15 (*Similitude des éléments et loi périodique*) du tome 2 de l'édition française de son traité, écrit : « *Les différents éléments peuvent, en effet, se ressembler par différents points. Ainsi Li et Ba ont plusieurs propriétés analogues à celles de Na ou de K ; sous d'autres rapports, ils se rapprochent de Mg ou de Ca. Il est donc évident que, pour trancher cette question, il faut se baser non seulement sur les propriétés qualitatives chimiques, mais aussi sur des signes quantitatifs, susceptibles d'être mesurés. Quand une propriété peut être mesurée, elle perd son caractère d'incertitude et devient un signe quantitatif. Au nombre des propriétés mesurables des éléments, ou de leurs composés correspondants, appartiennent :*

- a) *L'isomorphisme ou similitude des formes cristallines et la faculté qui en dépend de former des mélanges isomorphes.*
- b) *Le rapport des volumes des composés semblables des éléments.*
- c) *La composition de leurs combinaisons salifiables.*
- d) *Le rapport des poids atomiques des éléments.*

Dans ce chapitre, nous allons exposer rapidement ces quatre points très importants pour la classification naturelle des éléments, qui facilite l'étude de ces derniers et de leurs combinaisons et qui a déjà été et peut encore être fertile en découvertes.

Au point de vue historique, l'isomorphisme fut la première méthode importante dont la démonstration ait amené la découverte de l'analogie entre les combinaisons de deux éléments différents. [...] Les formes cristallines pouvant être mesurées avec précision, on voit que la forme extérieure, ou le rapport moléculaire qui détermine leur structure cristalline, peut servir à apprécier les forces internes agissant entre les atomes, au même titre

que la comparaison des réactions, des densités de vapeur, etc. » ([7], t. 2, p. 436-37).

Faisant suite à cet extrait, on trouve une description détaillée des caractéristiques de l'isomorphisme et l'analyse de différents exemples de substances isomorphes. Mendeleïev conclut : « *Tout ce qui précède montre que l'isomorphisme, c'est-à-dire la ressemblance des formes et la propriété de provoquer la cristallisation, peut servir de moyen pour découvrir des analogies dans la composition moléculaire* » (p. 443).

Il faut ici souligner que Mendeleïev a considéré comme preuve du comportement chimique analogue, non seulement la formation de cristaux mixtes (isomorphisme structurel), mais aussi le cas de cristaux à morphologie identique mais ne donnant pas de coprécipitation (isomorphisme morphologique). En d'autres termes, il a « inconsciemment » examiné le rôle du rayon ionique dans la formation des solutions solides, rôle qui ne sera clarifié qu'un demi-siècle plus tard [30-32], suite aux connaissances acquises grâce aux structures cristallines déterminées par diffraction des rayons X ; l'analyse des structures a permis d'établir que dans un cristal mixte, la vicariance entre les éléments chimiques exige que leurs rayons ioniques ne diffèrent pas de plus de 15-20 %.

À cet égard, Mendeleïev avait précisé, introduisant également le terme homéomorphisme, ce qui suit : « *La ressemblance des formes seule (homéomorphisme) ne suffit donc pas pour caractériser les corps isomorphes, elle doit être accompagnée de la propriété de produire des réactions semblables* » [7, t. 2, p. 438]. À la conférence Faraday [17], il cite le béryllium et l'aluminium comme exemples emblématiques d'homéomorphisme, éléments qu'il a refusé de considérer comme analogues dans leur comportement chimique, alors que l'opinion dominante à l'époque était que l'oxyde de béryllium (bromellite BeO, hexagonal) devait avoir la formule Be₂O₃ car la morphologie de ses cristaux est très similaire à celle de l'alumine Al₂O₃ (corindon, trigonal).

L'article de 1871 rapporte les mêmes arguments [25] et illustre divers exemples dans lesquels l'isomorphisme est utilisé pour positionner correctement les éléments dans le tableau périodique et corriger les valeurs de poids atomiques rapportées dans la littérature. Le raisonnement suivant sur l'uranium, pour lequel il utilise le symbole Ur, paraît éclairant, selon la traduction française de 1879 : « *Les sels d'oxydure d'urane ne sont pas isomorphes avec les sels de magnésie, comme on pourrait s'y attendre en adoptant pour l'urane le poids atomique actuellement admis, et d'après lequel Ur serait analogue au fer* » [27].

Mendeleïev a écrit à plusieurs reprises que l'isomorphisme était une propriété très importante et mesurable des éléments chimiques et que cette propriété l'avait guidé dans la formulation de la loi périodique. De ce fait, pourquoi cette source d'inspiration a-t-elle été oubliée par ceux qui ont analysé la découverte du chimiste russe ? Une réponse peut être trouvée dans le chapitre 15 de son traité de chimie : après avoir analysé les propriétés a), b), c) et d) énumérées plus haut, Mendeleïev conclut que la disposition des éléments chimiques dans l'ordre croissant de leur poids atomique conduit automatiquement à une séquence où les éléments aux propriétés analogues sont côte à côte. Cette relation met aussi en évidence une périodicité des propriétés des éléments eux-mêmes. Une deuxième réponse pourrait aussi se trouver dans les courts articles [1, 21] sur la loi périodique des éléments, diffusés par la communauté scientifique internationale, dans lesquels le

chemin et la réflexion à la base de la découverte sont totalement absents.

Dans les *Principes de chimie*, Mendeleïev conclut de la façon suivante : « Il est donc tout naturel de chercher une relation entre les propriétés analogues des éléments d'une part et leurs poids atomique d'autre part. Telle est l'idée fondamentale qui oblige à disposer tous les éléments d'après la grandeur de leur poids atomique. Cela fait, on remarque immédiatement la répétition des propriétés dans les périodes des éléments. Nous en connaissons déjà des exemples :

$Fl = 19$; $Cl = 35,5$; $Br = 80$; $I = 127$

$Na = 23$; $K = 39$; $Rb = 85$; $Cs = 133$

$Mg = 24$; $Ca = 49$; $Sr = 87$; $Ba = 137$

Les trois exemples ci-dessus permettent de saisir l'essence de la question. Les halogènes ont des poids atomiques plus petits que les métaux alcalins et ceux de ces derniers sont également inférieurs à ceux des métaux terreux. C'est pourquoi, en disposant les éléments d'après la grandeur croissante de leur poids atomique, on obtient une répétition périodique des propriétés. C'est ce qu'énonce la loi périodique : les propriétés des corps simples, comme les formes et les propriétés des combinaisons sont une fonction périodique de la grandeur du poids atomique » [7, t. 2, p. 461-62].

Une autre raison pour laquelle la contribution de l'isomorphisme à la conception de la loi périodique a largement été ignorée est sûrement liée au relâchement de la relation historique entre la cristallographie et les sciences physico-chimiques (cf. [33] et [34]). Cette fructueuse relation datant de la dernière partie du XIX^e siècle s'affaiblira à la suite de l'avancée de la chimie et de la physique vers de nouvelles directions de recherche, qui se développeront de plus en plus indépendamment de l'étude des cristaux. Cependant, la contribution de l'isomorphisme à la base de la découverte fondamentale de Mendeleïev n'a pas échappé aux historiens des sciences attentifs [2] qui ont eu la clairvoyance d'analyser ce qu'il avait écrit dans son traité [4] qui, il ne faut pas l'oublier, était en voie de publication lorsque la loi périodique a été présentée à la communauté scientifique.

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

- [1] D.I. Mendeleev, Über die Beziehungen der Eigenschaften zu den Atomgewichten des Elements, *Zeitschrift für Chemie*, **1869**, 12, p. 405-06.
- [2] H.M. Leicester, Factors which led Mendeleev to the periodic law, *Chymia*, **1948**, 1, p. 67-74.
- [3] D.I. Mendeleev, Isomorphism in relation with correlations between crystal forms and composition, *Gornii Zhurnal*, **1856**, 8, p. 229-44 (en russe).
- [4] D.I. Mendeleev, *The Principles of Chemistry*, Obshchestvennaia pol'za, St. Petersburg, **1868-1871** (en russe).
- [5] D.I. Mendeleev, *Grundlage von Chemie*, Verlag von Carl Ricker, St. Petersburg, **1891**.
- [6] D.I. Mendeleev, *The Principles of Chemistry*, Longmans Green and Co, Londres, **1891**.
- [7] D. Mendéléeff, *Principes de Chimie*, vol. 1 et 2, Tignol, Paris, **1897**.
- [8] A. Dumon, De l'étude des pierres à la radiocristallographie, *L'Act. Chim.*, **2020**, 448, p. 39-46.
- [9] E. Mitscherlich, Über die Krystallisation der Salze in denen das Metall der Basis mit zwei Proportionen Sauerstoffe Verbunden ist, *Abhandlungen der Königlichen Akademie der Wissenschaften in Berlin 1818-1819*, **1819**, p. 427-37.

- [10] E. Mitscherlich, Sur la relation qui existe entre la forme cristalline et les propriétés chimiques. II^e Mémoire sur les arsénates et les phosphates, *Annal. Chim. Phys.*, **1822**, XIX, p. 350-419.
- [11] N. Leblanc, De la cristallotechnie, ou essai sur les phénomènes de la cristallisation, *Journal de physique, de chimie, d'histoire naturelle et des arts*, **1802**, 55, p. 300-13.
- [12] F.S. Beudant, Recherches tendantes (sic) à déterminer l'importance relative des formes cristallines et de la composition chimique dans la détermination des minérales, *Annales des mines*, **1817**, 2, p. 1-32.
- [13] F.S. Beudant, Recherches sur les causes qui déterminent les variations des formes cristallines d'une même substance minérale, *Annales des Mines*, **1818**, 3, p. 239-74 et 289-344.
- [14] W.H. Wollaston, Observations sur le Mémoire de M. Beudant relatif à la détermination des espèces minérales, *Annal. Chim. Phys.*, **1817**, 7, p. 393-404.
- [15] J. Berzelius, Tables des poids atomistiques des corps simples et des leurs oxides, d'après les analyses les plus exactes et les plus récentes, *Annal. Chim. Phys.*, **1828**, 38, p. 426-32.
- [16] L. Pasteur, Sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarisation rotatoire, *Annal. Chim. Phys.*, **1848**, XXIV, p. 442-59.
- [17] D.I. Mendeleev, The periodic law of the chemical elements, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1889**, 55, p. 634-56.
- [18] D. Pushcharovsky, Dmitri I. Mendeleev and his time, *Substantia*, **2019**, 3, p. 119-29, <https://riviste.fupress.net/index.php/subs/article/view/173/84>
- [19] D. Fauque, 1869 : Dmitri Mendeleïev publie la « loi périodique des éléments chimiques », *L'Act. Chim.*, **2019**, 436, p. 9-11, www.lactualitechimique.org/1869-Dmitri-Mendeleiev-publie-la-loi-periodique-des-elements-chimiques
- [20] D.I. Mendeleev, The correlation between properties and atomic weights of the elements, *Journal of the Russian Chemical Society*, **1869**, 1, p. 60-77 (en russe).
- [21] D.I. Mendeleev, Versuch eines Systems der Elemente nach ihren Atomgewichten und chemischen Funktionen, *Journal für praktische Chemie*, **1869**, 106, p. 251.
- [22] A.E. Béguyer de Chancourtois, Mémoire sur un classement naturel des corps simples ou radicaux appelé vis tellurique, *C.R. hebd. séances Acad. Sci.*, **1862**, 54, p. 757-61.
- [23] J.A.R. Newlands, On the law of octaves, *Chemical News*, **1865**, 12 (Aug. 18), p. 83.
- [24] D.I. Mendeleev, Comment j'ai trouvé le système périodique des éléments, *Revue générale de chimie pure et appliquée*, **1899-1901**, vol. 1, p. 211-14 et 510-12 ; vol. 4, p. 533-46.
- [25] D.I. Mendeleev, Natural system of the elements and its application to prediction of properties of yet undiscovered elements, *Journal of the Russian Chemical Society*, **1871**, 3, p. 25-56 (en russe).
- [26] D.I. Mendeleev, Die periodische Gesetzmäßigkeit der chemischen Elemente, *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **1872**, Supplementband 8, p. 133-229.
- [27] D.I. Mendeleev, La loi périodique des éléments chimiques, *Le Moniteur scientifique*, **1879**, XXI, p. 691-737.
- [28] F. Khantine-Langlois, *Dimitri Mendeleev et la classification périodique*, **2018**, <https://bibulyon.hypotheses.org/8482>
- [29] B.J. Jensen, *Mendeleev on the Periodic Law. Selected Writings, 1869-1905*, Dover Publications, Mineola (NY), **2005**.
- [30] F. Zambonini, The isomorphism of albite and anorthite, *American Mineralogist*, **1923**, 8, p. 81-85.
- [31] V.M. Goldschmidt, Geochemische Verteilungsgesetze der Elemente. VII. Die Gesetze der Kristallochemie, *Det Kongelige Norske Videnskabers Selskab Skrifter*, **1926**, 2, p. 1-117.
- [32] V.M. Goldschmidt, Geochemische Verteilungsgesetze der Elemente. VIII. Untersuchungen über Bau und Eigenschaften von Krystallen, *Det Kongelige Norske Videnskabers Selskab Skrifter*, **1926**, 8, p. 1-156.
- [33] G. Ferraris, Early contributions of crystallography to the atomic theory of matter, *Substantia*, **2019**, 3, p. 111-18, <https://riviste.fupress.net/index.php/subs/article/view/81>
- [34] S.H. Mausekopf, Crystals and compounds - Molecular structure and composition in nineteenth-century French science, *The American Philosophical Society*, **1976**, 66, p. 1-82.

Giovanni FERRARIS,

Professeur émérite, membre de Accademia Nazionale dei Lincei, Rome (Italie), Dipartimento di Scienze della Terra, Università degli Studi di Torino (Turin, Italie).

* giovanni.ferraris@unito.it

Les talents 2021 du CNRS

Chaque année, le CNRS récompense celles et ceux qui ont le plus contribué à son rayonnement et à l'avancée de la recherche.

Voici les talents de chimie distingués en 2021 :

Médaille d'argent

La Médaille d'argent distingue un chercheur pour l'originalité, la qualité et l'importance de ses travaux, reconnus sur le plan national et international.

• Rodolphe Clérac



Directeur de recherche au Centre de Recherche Paul Pascal (UMR 5031, Université de Bordeaux - CNRS, Pessac), Rodolphe Clérac est un spécialiste internationalement reconnu dans le domaine du magnétisme moléculaire

qui développe des recherches pionnières, à fort impact, à l'interface de la chimie et de la physique. Ses domaines d'expertise couvrent l'élaboration, l'étude et l'optimisation de nouveaux matériaux magnétiques, photoactifs et conducteurs, notamment les aimants moléculaires, les molécules magnétiques bi-ou tristables (systèmes à transfert d'électron ou à conversion de spin), les hybrides magnétiques (gels et cristaux liquides magnétiques) et leurs applications (capteurs, microcapteurs électromécaniques...).

Parmi ses réalisations notables figure l'une des premières publications sur les aimants à chaîne magnétique en 2002, pour laquelle il a inventé le terme « chaîne-aimant », ouvrant ainsi un nouveau champ de recherche dans le domaine du magnétisme moléculaire. En 2020, il publie dans la revue *Science* une nouvelle approche de synthèse permettant d'obtenir les premiers aimants moléculaires fonctionnant jusqu'à 242°C et possédant une grande coercivité à température ambiante. Cette stratégie de synthèse offre aujourd'hui de larges perspectives pour la préparation d'une

nouvelle génération d'aimants légers à haute température. Co-auteur de plus de 500 articles (certains dans des journaux à très fort impact), sa notoriété dans le domaine du magnétisme moléculaire lui a valu de nombreuses invitations dans des congrès internationaux ainsi qu'au sein de plusieurs universités étrangères. Il participe également très activement à l'évaluation de la recherche en tant qu'expert pour de nombreuses agences de recherche à l'international (ERC, NSF, JSPS...) comme sur le plan national (ANR). Ses travaux ont été récompensés par plusieurs prix et distinctions tout au long de sa carrière : prix Jeune chercheur 2009 de la division Chimie physique et membre distingué Junior de la Société Chimique de France (2014), membre de l'Académie européenne des sciences (2019) et membre de l'Academia Europaea (2020).

Médaille de bronze

La Médaille de bronze récompense le premier travail d'un chercheur ou enseignant-chercheur prometteur dans son domaine.



• Wadih Ghattas

Recruté en 2016 comme chargé de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (UMR 8182), Wadih Ghattas travaille à la conception, la préparation, la caractérisation et l'étude de l'activité catalytique de la première métalloenzyme artificielle construite dans des cellules humaines vivantes. Dans le domaine de recherche sur les métalloenzymes artificielles, des protéines sont détournées de leur fonction primaire pour en faire des catalyseurs de réaction abiologiques. Ce concept avec la dimension supplémentaire d'aller vers l'« in vivo » est nouveau dans le domaine de la chimie bioinorganique et très peu de laboratoires dans le monde s'y aventurent. Wadih Ghattas s'attache plus particulièrement à des Diels-aldérases artificielles et développe en parallèle des projets en théranostique via la préparation de nouveaux conjugués entre

Clément Sanchez, Médaille Blaise Pascal en chimie



© P. Imbert/Collège de France.

Professeur émérite du Collège de France, chaire Chimie des matériaux hybrides (2011-2020), Clément Sanchez vient de recevoir la Médaille Blaise Pascal de l'Académie européenne des sciences (EURASC) en chimie. Créée en 2003, cette distinction a pour but de récompenser une contribution personnelle exceptionnelle à la science et à la technologie et la promotion de l'excellence dans la recherche et formation.

Professeur à l'Institut d'Études Avancées de l'Université de Strasbourg (USIAS), actuellement titulaire de la Chaire de chimie de la matière ultradivisée, Clément Sanchez a été directeur (1999-2013) du Laboratoire de chimie de la matière condensée de Paris (LCMCP, Sorbonne Université, CNRS, Collège de France).

Spécialisé dans le domaine de la nanochimie des gels poreux et non poreux nanostructurés à base d'oxydes de métaux de transition et des matériaux hybrides organiques et inorganiques poreux et non poreux sous forme de monolithes, microsphères et films, il a créé une nouvelle école de pensée en chimie des matériaux et ouvert un nouveau champ disciplinaire ayant un impact à la fois fondamental et technologique. Il a été le premier à développer des matériaux hybrides inorganiques-organiques fonctionnels, synthétisés par la « chimie douce » associée à des méthodes de traitement écologique. Il a mis en œuvre un grand nombre de ses concepts fondamentaux dans des technologies associées aux matériaux hybrides, appliquées à l'adsorption, la catalyse, la protection, le recyclage des déchets et l'optique...

Il a reçu plusieurs prix nationaux et internationaux et est membre de plusieurs Académies des sciences.

• www.college-de-france.fr/site/clement-sanchez/index.htm

ligands de récepteurs membranaires et unité catalytique, afin d'activer des sondes d'imagerie ou encore induire la formation d'un principe actif à partir d'une prodrogue.

Ses travaux ont fait l'objet de deux articles dans le *Journal du CNRS* et 27 articles ont déjà été publiés dans d'excellents journaux (*JACS*, *Angew. Chem.*, *ACS Omega*, *ChemBioChem*...). Partenaire de plusieurs projets ANR et LabEx CHARMMMAT, il a développé un réseau solide de collaborations et est en émergence au niveau international, ses projets innovants étant particulièrement prometteurs.



• Céline Merlet

Chargée de recherche depuis 2017 au CIRIMAT (UMR 5085, CNRS, Université Toulouse III-Paul Sabatier, INP Toulouse), Céline Merlet poursuit une activité de simulation moléculaire et de modélisation mésoscopique pour prédire les propriétés des matériaux utilisés pour le stockage et la conversion d'énergie par voie électrochimique.

La caractéristique et l'originalité de ses travaux sont de pousser les méthodes de modélisation atomistique, initialement développées pour l'échelle microscopique, pour pouvoir investir l'échelle mésoscopique, cette échelle de dimension étant déterminante pour la compréhension des phénomènes qui sont à l'œuvre au sein des matériaux pour le stockage électrochimique de l'énergie. Elle aborde aussi bien des études structurales que des études dynamiques pour analyser l'interface électrode/électrolyte et le transport des ions au sein des matériaux d'électrodes. Elle a développé ainsi un modèle gros grains pour prédire précisément les spectres RMN d'ions diffusant au sein d'électrodes en carbone nanoporeux utilisés dans les supercondensateurs. Ses approches méthodologiques originales ayant une portée transférable à d'autres systèmes, elle s'est aussi intéressée aux propriétés de matériaux pour les batteries, comme LiMnO_2 . Ses simulations prennent appui sur des études de DFT statiques et/ou de dynamique moléculaire classique et font le lien avec les échelles expérimentales grâce aux modèles mésoscopiques, confirmant ainsi une véritable stratégie multi-échelle. Ses travaux ont été menés en partie grâce à l'obtention d'une bourse ERC Starting Grant (SuPERPORES).

Céline Merlet est par ailleurs très investie dans la communauté des chimistes, en particulier au sein de la Société Chimique de France (subdivision Modélisation et simulation). Ses travaux sont déjà reconnus aux niveaux national et international comme l'attestent sa production scientifique (2 300 citations), les invitations à des congrès internationaux ou ses distinctions (prix Louis Armand de l'Académie des sciences en 2018, PRACE Ada Lovelace Award en 2021).



• Damien Montarnal

Damien Montarnal a été recruté en 2015 au CNRS en tant que chargé de recherche au Laboratoire de Chimie, Catalyse, Polymères et Procédés (C2P2, Lyon). En collaboration avec de brillants chimistes, il combine ses expériences

aux interfaces entre ingénierie macromoléculaire, science des matériaux et matière molle pour renforcer l'expertise de son unité dans le domaine des matériaux polymères fonctionnels. Dans la lignée de ses travaux de thèse sur les « vitrimères » effectués à l'ESPCI sous la direction de François Tournilhac

et Ludwik Leibler, il s'intéresse à la conception et à la caractérisation de polymères réticulés dynamiquement en tant qu'alternatives recyclables ou reprocessables aux polymères thermodurs conventionnels.

Ses thématiques de recherche concernent par exemple l'étude de nouvelles réactions réversibles et leur insertion dans diverses architectures polymères, la mise au point de méthodes de synthèse en milieu dispersé (latex) permettant d'obtenir des particules de vitrimères, ou le développement de méthodes d'analyse rhéologiques permettant de comparer le comportement thermomécanique de différentes classes de réseaux polymères dynamiques dits « dissociatifs » ou « associatifs ».

Récemment, il s'intéresse également à la synthèse de matériaux macro- et mésoporeux aux propriétés originales, tels que des aérogels à base de polyoléfines avec d'excellentes recouvrances à la compression grâce à la combinaison d'une forte cristallinité et d'une réticulation chimique, ou des matrices époxy poreuses contenant des radicaux stables, avec des applications prometteuses pour la démocratisation de la technique de polarisation nucléaire dynamique par dissolution.

Son début de carrière, soutenu par plusieurs financements institutionnels (porteur d'une ANR JCJC, participant à une ANR PRC et à un projet collaboratif européen H2020-MS-CITN sur les vitrimères – tous deux portés par son collègue lyonnais E. Drockenmuller), est marqué par une activité scientifique d'une grande originalité et a notamment été récompensé par une nomination parmi les « Pioneering Investigators 2019 » par le journal *Polymer Chemistry* (RSC).



• Noémie Perret

Le domaine d'expertise de Noémie Perret, chercheuse à IRCELYON (UMR 5256, équipe « Chimie durable: du fondamental à l'application »), est large et couvre aussi bien les catalyseurs à base de nitrures et

carbures – alternative prometteuse aux catalyseurs à base de métaux nobles souvent utilisés pour la conversion de molécules biosourcées en phase aqueuse – que les catalyseurs bimétalliques à base de métaux nobles ou non.

Elle apporte une contribution notable et originale au développement de catalyseurs pour la conversion de molécules biosourcées. Elle a développé à l'IRCELYON une expertise acquise à l'étranger sur les catalyseurs à base de nitrures et carbures, avec le développement de catalyseurs actifs et stables pour la conversion de l'acide succinique en acide butyrique, et de catalyseurs pour l'hydrogénation du CO_2 . On notera ses travaux sur l'oxydation sélective du glucose (brevet avec Rhodia), ou la déshydrogénation d'alcool sans accepteur, une réaction extrêmement intéressante du point de vue de la chimie verte. Les alcools (dérivés de la biomasse) sont transformés en produits carbonylés – des produits chimiques à haute valeur ajoutée – avec de l'hydrogène comme seul sous-produit de la réaction.

Noémie Perret jouit d'ores et déjà d'une bonne reconnaissance nationale et internationale (40 publications, travaux d'expertise de projets ANR, coordinatrice d'un ANR JCJC, projet Cellule Energie du CNRS). Elle est également très investie dans des tâches de vulgarisation et d'intérêt général (présidente du Bureau régional SCF Rhône-Alpes depuis 2020, membre du Bureau Jeunes de 2017 à 2019).



• Adrien Quintard

Recruté au CNRS en 2014, Adrien Quintard travaille à l'Institut des Sciences moléculaires de Marseille (UMR 7313) sur des développements méthodologiques en synthèse, avec une thématique de recherche centrée sur la

catalyse, et notamment sur la multicatalyse énantiosélective basée sur l'association synergique de l'organocatalyse et de la catalyse organométallique.

Dans ce contexte, il a par exemple mis au point une séquence originale imbriquant une réaction de transfert d'hydrogène catalysée par un complexe de fer avec une étape énantiosélective d'aminocatalyse. Cette approche permet de fonctionnaliser directement des alcools allyliques en alcools aliphatiques énantioenrichis en évitant les étapes séquentielles classiques d'oxydation et de réduction. Une autre stratégie multicatalytique développée permet de combiner halogénéation organocatalysée d'aldéhydes et aldolisation catalysée par un complexe de cuivre. Cette transformation a permis d'accéder en peu d'étapes à toute une gamme de polyols complexes, proches de molécules naturelles bioactives possédant jusqu'à cinq centres stéréogènes contrôlés.

Les développements en catalyse et en multicatalyse lui ont ainsi permis d'accéder plus rapidement à des fragments de produits naturels, mais aussi à de nouvelles structures complexes incorporant notamment des atomes de fluor à des positions stratégiques. L'accès rapide à ces nouvelles structures aux propriétés améliorées a récemment ouvert de larges perspectives, notamment au domaine de la chimie supramoléculaire ou des matériaux auto-assemblés.

Adrien Quintard est un chercheur très dynamique qui a obtenu plusieurs financements – ANR PDOC (2013-2016), ANR JCJC (2019-2023), bourses Ulysse France Irlande (2018), AMIDEX (2018-2021). Ses travaux sont déjà reconnus aux niveaux national et international – 45 articles (*Angew. Chem., Chem. Sci., ACS Cat., Chem. Commun., Org. Lett., Chem. Eur. J.*...), un chapitre d'ouvrage, deux brevets, plusieurs invitations à des congrès internationaux – et lui ont valu des distinctions : prix Émergence de la Société Chimique de France (division Chimie organique) en 2017, Thieme Chemistry Journal Award en 2018.



• Élodie Salager

Élodie Salager a rejoint en 2013 le CEMHTI à Orléans (équipe « Matériaux et résonance ») en tant que chargée de recherche, où elle travaille en particulier sur la thématique des matériaux pour l'énergie, développée dans

le cadre du réseau RS2E où elle très impliquée. Ses projets s'inscrivent dans le domaine de la spectroscopie RMN du solide, et plus particulièrement ces dernières années des solides paramagnétiques et conducteurs.

Les spectres larges dus aux électrons non appariés, dans les conducteurs ou apportés par des métaux de transition, rendent particulièrement difficile l'observation RMN des composants essentiels au fonctionnement d'un dispositif de stockage électrochimique de l'énergie (une batterie par ex.). Élodie Salager a développé une approche originale de la RMN *in situ* et *operando* pour la caractérisation de batteries et de supercondensateurs. Avec le « design » ingénieux d'une cellule adaptée à la combinaison de l'imagerie et de la spectroscopie (IRM/RMN) et l'observation à relativement bas champ magnétique (200 MHz), elle relève le défi d'observer

simultanément les matériaux des deux électrodes pendant la charge et la décharge de la batterie. Couplées à des résultats *ex situ* par RMN des composants de la batterie en rotation MAS dans le champ magnétique, ces observations permettent de mieux comprendre les limitations cinétiques des batteries en fonctionnement.

Ses travaux ont déjà donné lieu à 35 publications (1980 citations) dans des journaux à fort impact (*JACS, Nature Comm., Chem. Mater., Angew. Chem.*...) – elle est membre du Bureau du GERM (Groupement d'études de résonance magnétique), éditeur associé du journal *Mag. Res. in Chemistry* – et elle a présenté des communications dans des conférences et workshops internationaux.

Recherche et développement

Recycler des mousses en fin d'usage avec une approche « Chem-Biotech » : une avancée pour l'environnement

Comment transformer la mousse d'un vieux matelas en une nouvelle paire de chaussures de sport ? En recyclant la matière plastique ! Mais ce n'est pas simple ! Le polyuréthane, composant principal des matelas, des mousses, des isolants... est difficile à recycler. Résistantes et souvent de très faible densité, les particules de polyuréthane se dispersent facilement dans la nature et peuvent se retrouver dans les microplastiques des océans. Enfin, la synthèse actuelle du polyuréthane nécessite l'usage de composés très toxiques, des isocyanates.

En mettant le polyuréthane arrivé en fin de vie en contact avec des enzymes, l'équipe BioTeam dirigée par Luc Avérous au sein de l'Institut de chimie et procédés pour l'énergie, l'environnement et la santé (ICPEES, unité CNRS-Université de Strasbourg) a mis au point un nouveau procédé alliant biotechnologie et chimie [1]. Ce procédé de dégradation enzymatique contrôlée permet d'obtenir des « briques » réutilisables pour produire ainsi une seconde génération de polyuréthane pour fabriquer de nouveaux objets, et ceci sans utiliser des isocyanates toxiques ; un procédé circulaire et durable « Chem-Biotech ».

• Source : CNRS/Université de Strasbourg, 08/04/2021.

[1] A. Magnin, L. Entzmann, A. Bazin, E. Pollet, L. Avérous, Green recycling process for polyurethane foams by a Chem-Biotech approach, *ChemSusChem*, 2021, <https://doi.org/10.1002/cssc.202100243>

« Ma thèse en 180 secondes » est de retour



Organisé depuis 2014 par la Conférence des présidents d'université (CPU) et le CNRS, le concours de médiation scientifique « Ma thèse en 180 secondes » revient en 2021 dans toute la France, avec toujours

ce même défi pour les doctorant-es : expliquer leur sujet de recherche en français à l'attention du grand public, de la façon la plus simple possible, en seulement trois minutes chrono.

À l'issue des finales régionales et de la demi-finale, 16 lauréat-es participeront en distanciel à la finale nationale le 10 juin prochain*. Le-la gagnant-e représentera la France lors de la finale internationale prévue le 30 septembre, où s'affronteront les finalistes de 27 pays du monde entier.

* À suivre en direct sur YouTube et Facebook.

• <https://mt180.fr>



Industrial green chemistry

S. Kaliaguine, J.-L. Dubois (eds)

297 p., 90,40 €

De Gruyter, 2020

Les auteurs ont souhaité illustrer ici les nouvelles tendances de la recherche en chimie pour envisager sérieusement la nécessaire évolution de l'industrie chimique vers une chimie encore plus durable. Les stratégies proposent non seulement l'utilisation de matières premières renouvelables en lieu et place de ressources fossiles, mais également une analyse complète des nouveaux procédés et produits incluant l'impact sur les lieux de production, le transport, le stockage, les conséquences environnementales (GES et autres), ainsi que certains aspects stratégiques (produits sensibles)... Bref, il s'agit dans chaque cas considéré de prendre ou non une décision de production à partir d'une analyse de cycle de vie complète et de considérations socioéconomiques non moins argumentées, et ceci mérite d'être souligné.

Pour autant, il ne faut pas en conclure qu'une production de matières premières renouvelables plus importante, à partir d'une agriculture encore plus intensive, est nécessaire ! On en voit les conséquences aujourd'hui plus qu'hier et n'oublions pas que dans le domaine agroalimentaire comme dans d'autres, il y a des productions inutiles ou jetées avant utilisation (20 % dans certains secteurs) !

Parmi les domaines abordés, il y a évidemment celui des polymères et de leurs précurseurs, dont *L'Actualité Chimique* présente les travaux depuis de nombreuses années, avec notamment la parution récente d'un numéro spécial* à l'occasion des cinquante ans du Groupe français d'études et d'applications des polymères (GFP). C'est un domaine particulièrement important puisque la production mondiale annuelle est

proche de 400 millions de tonnes, 80 % étant des polymères dits standards (PE, PP, PVC, PUR et PET), avec les conséquences que l'on connaît.

Est-il possible de les substituer par des biopolymères ? Les analyses technico-économiques réalisées pour ces grandes familles de polymères ne sont pas à ce jour en faveur du biosourcé ! Actuellement en effet, la production de biopolymères est inférieure à 5 % et concerne plutôt des marchés ciblés, comme mentionné dans les travaux présentés dans cette édition. On observe bien une croissance de ces polymères biosourcés, mais elle est pour le moment peu différente de la croissance globale. Il en est différemment de la synthèse d'intermédiaires de la chimie (molécules plateformes) à partir de ressources renouvelables disponibles en grandes quantités (composés lignocellulosiques) et sans compétition avec le secteur alimentaire.

Cependant pour ces synthèses, des étapes clés (verrous scientifiques et techniques) comme l'hydrogénation sélective, l'activation de CO₂... sont déterminantes et des travaux récents de catalyse transposés à l'échelle industrielle illustrent parfaitement les sujets. Ils montrent d'ailleurs qu'une importante recherche amont est nécessaire pour la levée des verrous dans le domaine de l'activation et de la production de biomolécules (polyamides, polycarbonates, squalane, fluides hydrauliques...).

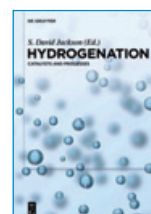
Une dernière partie sur la pyrolyse d'une certaine biomasse disponible, voire à terme de matières recyclées, met en évidence l'intérêt de ce procédé non pour la production d'énergie (comme prévu initialement), mais pour l'obtention sélective de molécules plateformes ou de produits finis.

En conclusion, cet ouvrage, recommandé à tous les chimistes et au-delà, montre sans ambiguïté qu'il est possible de développer des voies chimiques alternatives pour l'obtention industrielle de produits durables ou non biosourcés, en associant les aspects scientifiques et techniques de nouveaux procédés aux enjeux stratégiques, économiques et environnementaux.

Cependant, comme François Jérôme l'indique dans sa préface, cet objectif sera d'autant plus rapidement atteint et généralisé si « *Public authorities must realize that societal challenges are more important than the short-term financial challenges faced by businesses. The current model of our economy based on rapid profitability is unfortunately not well adapted for these advances since long-term investments will be needed to move chemistry from fossil to renewable feedstocks.* »

Joël Barrault

*456-458-459, nov.-déc.-janv. 2020-2021.



Hydrogenation

Catalysts and processes

S.D. Jackson (ed.)

194 p., 92,95 €

De Gruyter, 2018

Ce livre est une excellente introduction à la catalyse hétérogène d'hydrogénation. Les différents chapitres, qui couvrent les principales réactions d'hydrogénation utilisées dans l'industrie, ont été rédigés par des auteurs tant du domaine académique que de l'industrie, ayant une grande expérience de la mise en œuvre de ce type de catalyse.

Après un premier chapitre introduisant les grands principes des catalyseurs d'hydrogénation, les métaux utilisés, le rôle des promoteurs et l'importance de la sélection du support approprié, le lecteur est naturellement amené vers les catalyseurs de Raney®. L'auteur, qui travaille chez Grace, la société qui commercialise ces catalyseurs sous ce qui est maintenant devenu un nom de marque, nous rappelle qu'ils sont ailleurs disponibles sous d'autres termes (comme « Sponge » ou « Skeletal », expressions utilisées par Johnson Matthey et BASF pour leurs catalyseurs, par exemple). La genèse et la synthèse de ces catalyseurs versatiles sont rapportées par l'auteur qui a en sa

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

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



N° 1032 (mars 2021)

- Nom et formule chimique, par S. Canac.
- À propos de moles et de « quantité de matière », par J.-M. Laffaille.
- Vous pouvez le dire en français..., par C. Andrieux.
- Aromaticité, RMN et cyclotriphosphazènes (première partie), par V. Benazeraf-Vicente et A. Fruchier.

N° 1033 (avril 2021)

- Les différents types de magnétisme, par J. Piard et E. Deleporte.
- Nouveau programme de terminale : évaluation numérique des incertitudes de mesures (partie 1 : concepts et méthodes), par D. Boilley et Y. Lallouet.
- Aromaticité, RMN et cyclotriphosphazènes (partie 2), par V. Benazeraf-Vicente et A. Fruchier.
- Détermination du nombre d'électrons échangés au sein d'un couple oxydant-réducteur par combinaison de méthodes *électroanalytiques*, par G. Longatte et L. Guerret.
- « Mesurer en physique-chimie ». La relation de conjugaison et la régression linéaire (partie 2 : alternative), par J. Browaeys, T. Beau et Groupe IREM.

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

possession les cahiers de laboratoire de Murray Raney. Les catalyseurs de Raney sont le plus souvent connus et utilisés sous la forme de suspensions en réacteurs agités, mais ils existent aussi sous une forme qui permet leur utilisation en lit fixe. Les exemples d'utilisation illustrés dans le chapitre concernent quelques grandes synthèses : sorbitol produit par hydrogénation de glucose, hexaméthylène diamine produit par hydrogénation de l'adiponitrile (dinitrile), toluène diamine produit par hydrogénation de dinitrotoluène, 1,4-butanediol produit par hydrogénation de butynediol ou du 4-hydroxybutanal... Ils couvrent ainsi les principaux types de réactions dans lesquels ce catalyseur est utilisé. Le reste du chapitre est consacré à la préparation des catalyseurs, ainsi qu'aux variantes qui peuvent exister avec d'autres métaux comme le cobalt ou le cuivre.

L'hydrogénation des aromatiques, alkylbenzènes, dérivés du phénol ou de l'aniline, mais aussi des polyaromatiques, est traitée dans un chapitre dédié. C'est un sujet qui reste d'actualité, non seulement pour les réactions de conversion de dérivés de biomasse tels que les dérivés de lignine, les méthoxyphénols ou cardanols par exemple, mais aussi pour les technologies de stockage sous forme liquide de l'hydrogène, comme par exemple avec l'hydrogénation/déshydrogénation du couple toluène/méthylcyclohexane.

L'hydrogénation des nitriles en amines, abordée dans un cinquième chapitre, est utilisée aussi bien sur des substrats monofonctionnels que sur des dinitriles. Les inconvénients et contraintes propres à la synthèse de ces monomères sont ainsi bien décrits (par exemple

la désactivation des catalyseurs). J'ai particulièrement apprécié la figure 5.3 qui illustre la cinétique de conversion de l'adiponitrile en nitrile-amine (aminocapronitrile), puis en hexaméthylène diamine, avec les différents ratios de constantes de vitesse qui illustreraient parfaitement un cours ou un exercice sur la cinétique de réactions consécutives. Le mécanisme d'hydrogénation des nitriles est très bien expliqué, et on peut en comprendre les contraintes posées dans les procédés industriels, et les solutions, quand on veut maximiser la formation d'amines primaires.

Les deux derniers chapitres portent sur des catalyses de produits majeurs : la synthèse de Fischer-Tropsch et la production d'ammoniac. Ce sont deux sujets qu'il convient de revisiter dans le contexte actuel de développement durable et d'économie circulaire. La gazéification de biomasse ou de déchets plastiques peut devenir une source importante de gaz de synthèse. Ce dernier est utilisé dans le procédé Fischer-Tropsch, mais les catalyseurs actuels sont mis en œuvre dans des unités de très grosses capacités, qui ne sont pas en ligne avec la disponibilité de ces ressources plus durables. La synthèse de l'ammoniac est le procédé qui, à lui seul, est le plus consommateur d'énergie et le plus émissif en CO_2^* . Le développement durable passera par des procédés moins émissifs, dont de petites unités délocalisées de production d'ammoniac, avec des catalyseurs plus performants mais aussi plus tolérants aux fluctuations de conditions de fonctionnement propres aux énergies renouvelables, dont certains sont décrits dans l'ouvrage.

En conclusion, je recommande cet ouvrage en introduction à l'hydrogénation catalytique, et pour les enseignants qui y trouveront de très bons exemples de procédés industriels et de mécanismes réactionnels.

Jean-Luc Dubois

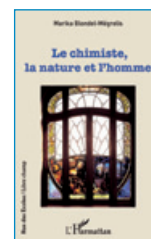
*Voir les figures 2 et 3 dans « Technology roadmap. Energy and GHG reductions in the chemical industry via catalytic processes », 2013, https://dechema.de/dechema_media/Downloads/Positionspapier/IndustrialCatalysis/Chemical_Roadmap_2013_Final_WEB.pdf

À signaler



Chimie verte et industries agroalimentaires Vers une bioéconomie durable

S. Baumberger (coord.)
560 p., 125 €
Lavoisier, 2020



Le chimiste, la nature et l'homme

M. Blondel-Mégrelis
242 p., 24,50 €
L'Harmattan, 2021



Mechanochemistry A practical introduction from soft to hard materials

E. Colacino, G. Ennas, I. Halasz, A. Porcheddu, A. Scano (eds)
120 p., 86,95 €
De Gruyter, 2021

En direct du Bureau

Un nouveau prix pour les divisions

En concertation avec les divisions, le Bureau et le Conseil d'administration ont décidé la création d'un nouveau prix scientifique d'un montant de 600 euros, qui sera attribué annuellement à chacune des neuf divisions (thématiques et transverses). Ce « Prix Division SCF », pourra être alloué tout ou partie à la lauréate ou au lauréat, ou consacré à l'organisation de la remise du prix lui-même.

Des liens resserrés avec la FGL

La SCF et la Fédération Gay-Lussac – qui regroupe vingt écoles de chimie et de génie chimique – ont décidé de resserrer leurs liens. Cela devrait se traduire en particulier par des échanges et la mise en place d'actions communes entre les Bureaux des élèves des grandes écoles et les Bureaux des Jeunes chimistes des sections régionales. Une participation accrue de la SCF aux colloques de la Fédération, ainsi que des élèves des écoles aux congrès régionaux et nationaux de la SCF est également prévue. Parmi les autres actions, des informations de la Fédération seront relayées sur le site de la SCF.

Ces actions accompagnent la nouvelle politique d'adhésion mise en place depuis janvier 2021, qui ouvre la possibilité aux élèves des grandes écoles, comme à tout lycéen ou étudiant jusqu'à bac + 5 inclus, d'adhérer gratuitement à la SCF en bénéficiant d'un abonnement électronique à *L'Actualité Chimique*.

Prix des divisions 2021

Appel à candidatures

Chimie de coordination

La campagne de candidatures aux **prix Jeune chercheur** (moins de 40 ans au 1^{er} janvier 2021) et **Chercheur confirmé** est ouverte. Les lauréat-es, membres de la DCC au moment de l'examen des dossiers, présenteront une conférence invitée dans le cadre des prochaines Journées de la division.

Date limite d'envoi des candidatures : 31 mai 2021 (midi).

• www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/lettreappel_prix_dcc2021.pdf

Chimie du solide

Le **prix « Chercheur »** sera attribué à un-e chercheur-se appelé-e à jouer un rôle majeur dans la communauté, pour un travail original et de très haute qualité dans le domaine de la chimie du solide. Le Bureau de la DCS encourage les candidatures de jeunes (maîtres de conférences, chargés de recherche). Le-la lauréat-e devra être membre de la SCF au moment de sa nomination et avoir soutenu sa thèse depuis moins de quinze ans (délai étendu de six mois par maternité). Le dossier devra être présenté par un chercheur senior (les candidatures individuelles ne seront pas considérées).

Report du congrès SCF 2021 en 2023

L'évolution actuelle de l'épidémie ne montrant pas de perspectives d'amélioration rapide, et les conditions sanitaires prévisibles fin juin ne permettant pas d'accueillir toute la communauté des chimistes français à la Cité des congrès de Nantes dans des conditions acceptables et un environnement serein, le Comité d'organisation du congrès, en concertation avec le Bureau national de la SCF, a pris la décision de reporter la manifestation du **26 au 28 juin 2023**. Le week-end « grand public » associé à cet événement est reporté au 24-25 juin 2023. Cependant, le Réseau des Jeunes chimistes de la SCF (RJ-SCF) et les différentes divisions de la SCF envisagent d'organiser des événements scientifiques en 2021, la plupart sous forme de webinaires, afin d'offrir aux étudiant-es, doctorant-es et jeunes chercheur-ses des opportunités de présenter leurs résultats de recherche. Le site web de SCF 2021 reste pour l'instant ouvert et reliaera les informations liées à ces différents événements. Par ailleurs, le concours « Yes, We CHEM » est maintenu (voir encadré).

Le comité d'organisation de SCF 2021

• <http://scf2021.fr>

Concours « Yes, We CHEM »

Organisé par la SCF et son Réseau des Jeunes chimistes (RJ-SCF) à l'occasion de SCF 2021, le concours « Yes, We CHEM » s'adresse aux lycéens et étudiants jusqu'à bac + 5, membres de la SCF*, poursuivant un cursus en relation avec la chimie ou le thème du concours. Les étudiants peuvent participer seul ou en équipe (cinq personnes max.). Il consiste à présenter une réalisation expérimentale ou un concept innovant utilisant la chimie.

L'édition 2021 est centrée sur « **Chimie et Lumière** », un thème essentiel à la vie que l'on retrouve dans des domaines aussi variés que les écrans, la santé, les matériaux, l'agriculture...

Des prix seront décernés dans quatre catégories : Réalisation innovante ; Concept innovant ; Prix spécial coup de cœur du public ; Prix coup de cœur du jury.

Envoi des candidatures avant le 1^{er} juin.

• Pour en savoir plus :

http://scf2021.fr/wp-content/uploads/Reglement_SCF_Chimie_Lumie%CC%80re_V5-1.pdf

*L'adhésion à la SCF, incluant l'abonnement électronique à *L'Actualité Chimique*, est gratuite jusqu'à bac + 5.

Le **prix de thèse** (1 000 €) sera décerné à un-e jeune docteur-e ayant soutenu sa thèse entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2020. Au-delà du nombre de publications dans des journaux scientifiques de qualité, l'objectif est de récompenser un-e chercheur-se ayant fait preuve d'initiatives et de maturité et dont la qualité des travaux a fait progresser le savoir dans un domaine de la chimie des solides relevant de la section 15 du CNRS et de la section 33 du CNU. Le-la lauréat-e devra être membre de la SCF au moment de sa nomination. Le dossier sera présenté par son directeur, co-directeur ou co-encadrant de thèse (les candidatures individuelles ne seront pas considérées).

Date limite d'envoi des candidatures : 28 mai 2021.

• Contact : stephane.jobic@cnrs-imm.fr

Les « Jeudis du GECat »

Le Groupe d'étude en catalyse (GECat) de la division Catalyse met en place tous les premiers jeudis de chaque mois des conférences vidéo, les « Jeudis du GECat ». Cette initiative vise à entretenir et renforcer les liens de la communauté et à proposer une animation scientifique par et pour les acteurs de la catalyse en France. Sous la forme de webconférences régulières, courtes et gratuites, ces après-midis seront l'occasion d'échanger sur des séminaires thématiques qui mettront en avant, comme le veut la tradition du GECat, les étudiants en thèse et les jeunes chercheurs.

• <http://gecat-2020.crihan.fr/les-jeudis-du-gecat>

Interdivision Énergie

Prix de thèse Chimie & Énergie

L'interdivision remettra deux prix destinés à récompenser une thèse en lien avec la chimie et l'énergie : le **prix de thèse Recherche** et le **prix de thèse Innovation** (500 € chacun). Conditions d'éligibilité : avoir soutenu la thèse durant l'année civile 2020 et être membre de la SCF.

Le dossier de candidature devra comprendre un CV (2 p. max.), une lettre du directeur de thèse, le rapport de soutenance de thèse, un résumé des principaux résultats expliquant l'apport de la thèse à la thématique énergie (4 p. max.), une liste des publications (articles, affiches, conférences, brevets). L'ensemble sera réuni en un seul document au format pdf et adressé à Ally Aukauloo* **avant le 20 septembre 2021**.

Les prix seront décernés le 16 novembre lors d'une cérémonie (en visioconférence ou en présentiel à Strasbourg). Les lauréats s'engagent à se rendre disponibles ce jour et à soumettre un article à *L'Actualité Chimique*.

*ally.aukauloo@universite-paris-saclay.fr

Subdivision Chimie sous rayonnement et radiochimie

Prix de thèse Marie Curie-Skłodowska

Ce nouveau prix récompense un travail de thèse dans les domaines de la chimie sous rayonnement et/ou de la radiochimie effectué dans une université française. Il est attribué en partenariat avec l'Association Curie Joliot-Curie (ACJC) pour lier le travail de thèse du lauréat au travail précurseur de Marie Curie, et ainsi apporter un prestige

particulier à cette reconnaissance. Le candidat (membre de la SCF) devra avoir soutenu sa thèse entre juin 2020 et mai 2021. Envoyer par courriel au président de la subdivision* : rapports de thèse et de la soutenance, CV, résumé de la thèse (demi-page) et liens DOI des articles publiés dans le cadre de la thèse. **Date limite d'envoi des candidatures : 30 juin 2021.**

*gerard.baldacchino@cea.fr

Manifestations

2-3 juin 2021

JPFSA

4^e Journées pratiques francophones de sciences analytiques

Marrakech (Maroc)

Ces Journées sont organisées par des chercheurs de l'Université Hassan II de Casablanca avec la participation de plusieurs associations, laboratoires publics et privés, universités, établissements du ministère... Les thèmes abordés à travers des tables rondes, des conférences plénières, des communications orales et par affiches, concernent les aspects tant fondamentaux qu'appliqués des diverses techniques d'analyses chimiques, pharmaceutiques, agroalimentaires, environnementales et biologiques.

À signaler au programme, la conférence plénière inaugurale de Nicole Jaffrezic-Renault (Université Claude Bernard, Institut des sciences analytiques, Lyon), présidente de la subdivision Chimie analytique : « Nouvelles avancées dans le domaine des sciences analytiques ».

• www.jpfsa.com

24 juin 2021

Journée SCF d'avenir

Online

Les sections régionales Occitanie-Méditerranée et Occitanie-Pyrénées organisent une demi-journée virtuelle (14h-17h30), gratuite et ouverte à tous, pour permettre aux postdoctorants, chercheurs et enseignants chercheurs récemment installés dans la région de présenter leurs travaux afin de faciliter leur intégration dans la communauté des chimistes d'Occitanie et stimuler de nouvelles collaborations.

Soumission des résumés de communication avant le 1^{er} juin 2021.

• bureau-languedoc-roussillon@societechimiquedefrance.fr



Nouveau témoignage de chimistes

Chimie, vignes et cognac au Château de Beaulon

Christian Thomas, bouilleur de cru au Château de Beaulon à Saint-Dizant-du-Gua (Charente-Maritime), produit du cognac et du pineau. Il nous explique comment la chimie est présente et importante dans chaque étape de la production : distillation, analyse des propriétés sensorielles, influence du bois des barriques, notamment sur les composés phénoliques (avec les travaux de l'Institut des Sciences de la Vigne et du Vin, ISVV).

• <https://youtu.be/SdTLWiVHqYc>

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

Des cages et des pinces moléculaires électroactives

La stratégie d'auto-assemblage de molécules assisté par des métaux s'est imposée au cours des dernières décennies comme un outil précieux de la chimie supramoléculaire [1]. Cette méthodologie de synthèse offre l'accès à des édifices supramoléculaires pouvant combiner grandes tailles et haut degré de complexité structurale [2], caractéristiques difficiles à atteindre par les méthodes traditionnelles de la chimie covalente. Basée sur l'association raisonnée d'un complexe métallique et d'un ligand organique complémentaire, elle permet d'obtenir des architectures extrêmement variées, comme par exemple des hélicates, des grilles, des molécules entrelacées, ou encore, sujet de cet article, des structures discrètes comme des polygones (macrocycles) ou des polyèdres (cages) moléculaires [2]. Dans ce dernier cas, la diversité structurale des édifices engendrés permet d'envisager des applications extrêmement variées, comme le transport et la libération contrôlée de principes actifs, la capture d'agents chimiques (dangereux/polluants/toxiques) ou la catalyse dans des espaces confinés [3].

À cet égard, la conception de récepteurs moléculaires disposant d'une cavité capable d'accueillir aussi sélectivement que possible des entités invitées, mais aussi d'en moduler l'intensité de la complexation jusqu'à obtenir leur relargage, fait l'objet de nombreuses études récentes [4]. Ce contrôle réversible de la capture puis de l'expulsion de l'invité peut être atteint à l'aide d'un stimulus (physico)-chimique. Des résultats remarquables ont été récemment décrits avec des cages de coordination sensibles à la lumière, au pH ou à l'ajout d'un substrat. Toutefois, très peu d'exemples utilisent un stimulus redox, et de plus, ceux-ci s'appuient sur une modulation conduite sur l'invité lui-même plutôt que sur la cavité de la molécule hôte. C'est dans ce cadre que l'équipe S₂OMaF du laboratoire MOLTECH-Anjou s'intéresse depuis plusieurs années à la conception de récepteurs riches en électrons, facilement et réversiblement oxydables, basés sur des motifs organo-soufrés dérivés du système bien connu tétrathiafulvalène (TTF, *figure 1*) [5]. De tels systèmes présentent un fort intérêt car ils permettent de favoriser l'encapsulation d'espèces antagonistes redox, déficientes en électrons, et de générer une cavité chargée positivement par oxydation du milieu, charge susceptible de modifier l'affinité hôte-invité. Enfin, un paramètre essentiel concerne la réversibilité de ces processus, qui peut en principe être satisfaite par une simple réduction du milieu.

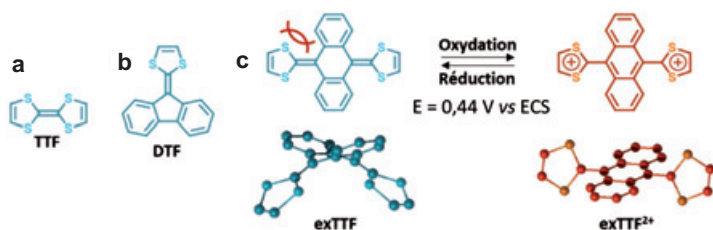


Figure 1 - a) Motif TTF; b-c) motifs DTF et exTTF utilisés dans ce programme de recherche et c) modification conformationnelle observée lors des processus d'oxydation et de réduction à deux électrons du dérivé exTTF (ECS : électrode au calomel saturée).

Des cages riches en électrons...

...pour la complexation d'invités chargés

Le dérivé spatialement étendu exTTF (*figure 1c*), apparenté au TTF, est un composé fascinant qui se distingue de ce dernier par une combinaison unique de propriétés électronique et géométrique [6].

Alors que exTTF se présente à l'état neutre sous une conformation singulière contrainte « en forme de papillon » due à la proximité spatiale des hétérocycles 1,3-dithiole et du motif anthracényle, son oxydation s'accompagne d'une transformation conformationnelle remarquable, conduisant à une espèce dicationique (exTTF²⁺) stériquement relaxée, totalement aromatique. En outre, cette transformation est réversible par réduction (*figure 1c*). Ces propriétés originales ont été exploitées avec la préparation d'une cage supramoléculaire cationique, Cage⁸⁺ (*figure 2a*), obtenue en une seule étape par auto-assemblage spontané dans un solvant organique, l'acétonitrile, entre deux unités exTTF modifiées (bleu) et quatre complexes de palladium de géométrie plan-carré (rouge). La courbure intrinsèque des deux ligands génère une cavité capable d'encapsuler des espèces anioniques telles que B₁₂F₁₂²⁻, sélectionné pour sa bonne complémentarité électronique et géométrique (*figure 2a*). De façon remarquable, cette cage est désassemblée par oxydation (électro)chimique, suite notamment au changement conformationnel évoqué ci-dessus et à la labilité de la liaison de coordination. Ce processus de désassemblage peut également être mené sur le complexe hôte-invité et conduit de fait dans ce cas à la libération des invités (*figure 2b*). Enfin, ce processus s'avère réversible puisque la cage se reforme après réduction chimique, constituant ainsi une première preuve de concept d'une libération contrôlée et réversible d'un invité utilisant un stimulus redox à partir d'une cage auto-assemblée [7].

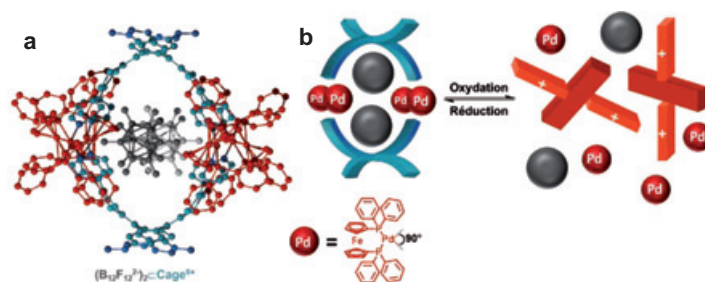


Figure 2 - a) Structure cristalline du complexe hôte-invité (anion)₂C-Cage⁸⁺ (anion : B₁₂F₁₂²⁻); b) représentation schématique de l'expulsion des anions par désassemblage de la Cage⁸⁺.

...pour la complexation d'invités neutres

Un défi important réside dans l'extension de cette approche à des invités neutres. L'affinité hôte-invité est alors intrinsèquement plus faible, notamment en raison de la présence de contre-anions compétitifs qui obstruent la cavité lorsque la cage de coordination est polycationique, ce qui est très généralement le cas, comme pour Cage⁸⁺. Sur cette base et afin de complexer plus efficacement les invités neutres, la synthèse de récepteurs neutres apparaît une approche prometteuse. Un analogue neutre (Cage) de la cage chargée (Cage⁸⁺) a été synthétisé par auto-assemblage spontané en solution (solvant : acétone) entre le même précurseur exTTF et un complexe de platine sélectionné à cet effet (*figure 3*) [8]. Comme attendu, cette cage neutre démontre systématiquement une meilleure affinité pour les invités neutres de types polyaromatiques, comme par exemple le coronène (*figure 3a*). Un aspect crucial concerne le comportement de cette cage lors de son oxydation. À la différence de la cage chargée (Cage⁸⁺), l'oxydation de la cage neutre (Cage) n'entraîne pas son désassemblage. Cette robustesse s'explique par l'énergie plus élevée des liaisons de coordination mises en jeu entre le ligand et le métal dans le cas du platine (Cage)

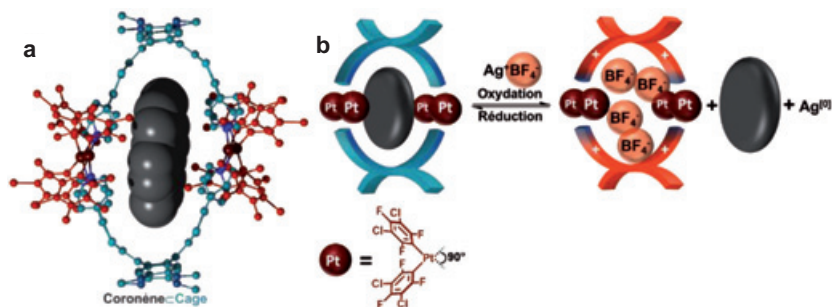


Figure 3 - a) Structure cristalline du complexe hôte-invité Coronène=Cage; b) représentation schématique de l'expulsion réversible du coronène selon un processus d'échange d'invités.

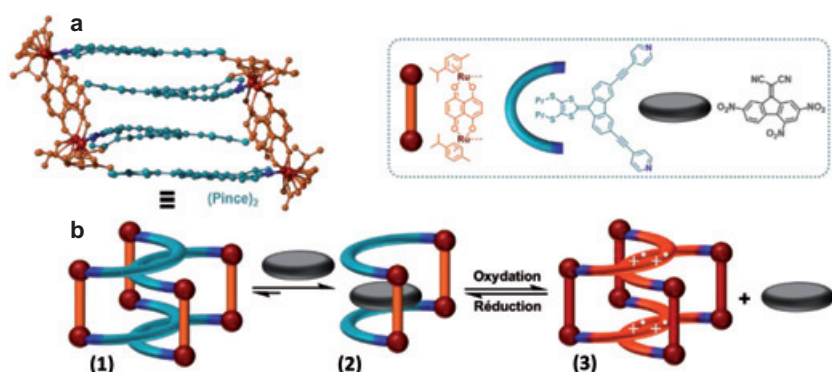


Figure 4 - a) Structure cristalline de deux pinces moléculaires interpénétrées (Pince)₂; b) représentation schématique de l'expulsion réversible du DCTNF par la pince selon un processus de dimérisation.

par rapport au palladium (Cage⁸⁺). Il est donc ici possible de contrôler l'état de charge de la cavité tout en maintenant son intégrité. En conséquence, alors qu'une molécule de coronène est fortement complexée lorsque la cavité est neutre, l'oxydation de ses parois à l'état tétracationique (oxydant: Ag⁺BF₄⁻) s'accompagne de la migration de contre-anions (BF₄⁻) vers la cavité, déplaçant alors le coronène vers la solution selon un processus original d'échange d'invités (figure 3b). Ce récepteur, plus robuste que son homologue palladium chargé (Cage⁸⁺), a ainsi permis pour la première fois de contrôler la libération réversible d'un invité neutre par voie redox, sans désassemblage de la cage [9].

Une pince moléculaire qui se dimérise

La grande souplesse synthétique offerte par la méthodologie d'auto-assemblage dirigé par les métaux permet d'accéder à un vaste éventail de structures en sélectionnant judicieusement les briques élémentaires de départ. En complément des cages, les pinces moléculaires constituent une famille alternative en vue de la

complexation contrôlée d'un substrat. Ces composés sont généralement formés de deux branches qui se font face et qui génèrent un espace propice à l'inclusion de molécules. Suivant des principes analogues aux cages décrites ci-dessus, une pince moléculaire (Pince) riche en électrons, construite sur la base du motif DTF et capable de répondre à un stimulus redox a été synthétisée (figure 4). La conjonction de facteurs géométriques et électroniques spécifiques fait que cette pince existe spontanément à l'état neutre sous forme d'un dimère interpénétré (Pince)₂ (figure 4a). L'ajout d'une molécule plane appauvrie en électrons conduit à la dissociation du dimère (figure 4b (1)) et à la formation d'un complexe hôte-invité (2). L'oxydation de ce dernier génère des parois chargées, propices à la reformation d'un dimère (3). Ce processus de dimérisation entraîne donc l'expulsion de l'invité selon un mécanisme original, piloté par voie redox. Le phénomène s'avère en outre réversible, puisque la réduction de l'espèce interpénétrée ainsi formée (3) restaure le complexe hôte-invité initial (2) [10].

Le caractère éminemment polyvalent de la stratégie d'auto-assemblage dirigé par des métaux a permis la construction d'une série de structures hôtes comportant des cavités stimulables, riches en électrons [11]. Une caractéristique clé de ces récepteurs repose sur la possibilité de moduler réversiblement l'état de charge de leur cavité complexante par l'application d'un potentiel électrique ou l'ajout d'un oxydant chimique. La preuve de concept relative à la libération réversible et sur demande d'un invité, par un stimulus redox, a ainsi été démontrée selon trois processus distincts : désassemblage de la structure hôte, échange d'invités au sein de la cavité, et auto-dimérisation d'une pince moléculaire. Ces résultats de recherche fondamentale ouvrent des perspectives originales pour des applications aussi diverses que la vectorisation, la dépollution ou encore la catalyse en milieu confiné [3].

- [1] C. Bucher, J.-P. Dutasta, *Techniques de l'Ingénieur*, **2018**, NM220 V1, 1 et NM221 V1, 1.
- [2] T.R. Cook, P.J. Stang, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, p. 7001-45.
- [3] M.D. Ward, P.R. Raithby, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, p. 1619-36.
- [4] T.Y. Kim *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, p. 14878-90.
- [5] V. Croué, S. Goeb, M. Sallé, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, p. 7275-89.
- [6] F.G. Brunetti *et al.*, *J. Mater. Chem.*, **2012**, 22, p. 4188-205.
- [7] V. Croué *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, p. 1746-50; S. Bivaud *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, p. 10018-21.
- [8] G. Szalóki *et al.*, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, p. 10012-15.
- [9] G. Szalóki *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, p. 16272-76.
- [10] S. Krykun *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, p. 716-20.
- [11] S. Goeb, M. Sallé, *Acc. Chem. Res.*, **2021**, 54, p. 1043-55.

Cette fiche a été réalisée par **Sébastien GOEB**, chargé de recherche au CNRS (sebastien.goeb@univ-angers.fr), et **Marc SALLÉ**, professeur à l'Université d'Angers, Laboratoire MOLTECH-Anjou (groupe S₂OMaF).
Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.

Abonnez-vous pour un an (numéros spéciaux inclus)

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

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

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

Complétez votre collection

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

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

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

Dernières parutions :

- Radiochimie et chimie sous rayonnement (mars-avril 2021) : 32 €
- Le jubilé du Groupe Français d'Études & d'Applications des Polymères (nov.-déc.-janv. 2020-2021) : 32 €
- Pigments et colorants (oct.-nov. 2019) : 32 €
- La montée en puissance de la RPE (sept. 2019) : 20 €
- Les applications actuelles de la calorimétrie (juin 2019) : 20 €
- Quelles réponses aux menaces chimiques, biologiques et radiobiologiques ? (mai 2019) : 20 €
- Les startups de la chimie (mars-avril 2019) : 32 €
- La chimie supramoléculaire (juin-juil.-août 2018) : 32 €
- Chimie et développement durable (mars-avril 2018) : 32 €
- Polymères de demain, boosters d'innovations (oct.-nov. 2017) : 32 €
- Chimie et miniaturisation (mai-juin 2017) : 32 €
- La sonochimie, ou comment les ultrasons font vibrer la chimie ! (sept. 2016) : 20 €
- Chimie et transition énergétique (juin-juil.-août 2016) : 32 €
- L'électrochimie au cœur des sciences (oct.-nov. 2015) : 32 €
- La chimie fête la lumière (juin-juil. 2015) : 32 €
- Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI^e siècle (fév.-mars 2015) : 32 €
- La chimie et la ville de demain. Colloque Recherche de la Fédération Gay-Lussac (nov. 2014) : 24 €
- 2014, Année internationale de la cristallographie (juil.-août-sept.-oct. 2014) : 32 €



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

Dernières parutions :

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



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

Bon de commande

Nom Prénom

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

Code postal Ville Pays

Tél Courriel

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

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

Mode de règlement

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

L'Actualité Chimique

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

abonnement@lactualitechimique.org - www.lactualitechimique.org

Étonnante chimie

80 chercheuses et chercheurs racontent l'inattendu



Parution : 22 avril 2021

328 pages / 22 €

Saviez-vous que la chimie peut faire du CO₂ une ressource renouvelable ?
Ou encore qu'elle répare le corps humain grâce à l'impression 3D ?
Voilà deux histoires parmi la cinquantaine que le livre *Étonnante chimie* vous raconte.

Découvrez le teaser et le premier épisode d'une série vidéo
Étonnante chimie sur la chaîne YouTube du CNRS



CNRS EDITIONS

www.cnrseditions.fr