

l'actualité chimique

Mensuel - Mars 2005 - N° 284

La chimie célèbre
l'Année mondiale de la physique



Les patchs nicotine Une thèse... et après ?

Numéro dédié à Hubert Curien



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Édité par la Société Française de Chimie

RÉDACTION

Rédacteur en chef : Yann-Antoine Gauduel

Rédactrice en chef adjointe :

Séverine Bléneau-Serdel

Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal

Webmestre : Évelyne Girard

Comité des rubriques :

Recherche et développement : Yann-A. Gauduel, Industrie : Gilbert Schorsch, Enseignement et formation : Michel Boyer, TP : Nicolas Cheymol, Comment ça marche ? : Véronique Nardello-Rataj, Histoire de la chimie : Marika Blondel-Mégrelis, Informations générales : Séverine Bléneau-Serdel, Manifestations : Roselyne Messal, Livres et médias : Yves Dubosc, Activités de la SFC : Roselyne Messal

Comité scientifique et de lecture : P. Arpino, A. Audibert-Hayet, B. Badet, X. Bataille, H. Belhadj-Tahar, M. Blanchard-Desce, E. Bordes-Richard, D. Bouveresse, J. Buendia, J.-C. Daniel, R.-E. Eastes, E. Florentin, J.-P. Foulon, J. Fournier, J.-F. Lambert, A. Marquet, A. Ouali, P. Pichat, A. Picot, M. Poite, P. Rigny, F. Secherresse, E. Soulié, H. This, M. Verdaguer, P. Vermeulin, C. Viel, D. Vivien

Journaliste scientifique : Laure Joumel

Journaliste scientifique en formation : Émérence Marcoux

Partenariat : Fondation Internationale de la Maison de la Chimie, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm)

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

ÉDITION

Société Française de Chimie

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 61

Courriel : ac@sfc.fr - <http://www.sfc.fr>

Directeur de la publication : Armand Lattes,

président de la Société Française de Chimie

Imprimerie : SPEI, BP 26, 54425 Pulnoy

Maquette articles : e-Press, Casablanca Technopark, Route de Nouaceur, Casablanca (Maroc)

Maquette hors articles : Mag Design - <http://magdesign.info> ISSN 0151 9093

PUBLICITÉ

EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges

Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort

Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00

edition@edif.fr

www.edif.fr

Index des annonceurs : p. 1

© SFC 2005 - Tous droits réservés

Dépôt légal : mars 2005

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 un but d'exemple et d'illustration.

TARIFS 2005 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Particuliers : France 90 € - Étranger 95 €

Institutions : France 190 € - Étranger 200 €

Lycées : France 110 € - Étranger 130 €

Membres de la SFC :

abonnement inclus dans la cotisation

Abonnement : SFC, Nadine Colliot

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61

adhesion@sfc.fr

Prix de vente au numéro : 18 € (port inclus)

Éditorial

2

Homme de science, homme de conviction, par **Y.-A. Gauduel**

2

A propos de

3

Chemistry, A European Journal fête ses 10 ans.

Interview de Jean-Marie Lehn, par **S. Bléneau-Serdel**

3

Entretien avec Neville Compton, éditeur de *Chemistry, A European Journal*, par **G. Karger**

4

A propos des Prix Descartes, par **G. Schorsch**

6

Année mondiale de la physique

9

Pilotage de la diffusion effective des molécules : une étape vers

le contrôle du mouvement moléculaire orienté, par **D. Alcor, J.-F. Allemand,**

I. Aujard, T. Barilero, J.-B. Baudin, C. Benbrahim, D. Bensimon,

A. Bourdoncle, S. Charier, E. Cogné-Laage, V. Croquette,

A. Estevez-Torres, N. Gagey, L. Jullien, A. Lemarchand, H. Lemarchand,

A. Meglio, P. Neveu et O. Ruel

9

Du « gap de Haldane » aux aimants moléculaires, par **V. Gadet, L.-P. Regnault,**

J.-P. Renard et M. Verdaguer

16

Comment ça marche ?

25

Les dispositifs transdermiques dans l'arsenal thérapeutique : patches

nicotine et sevrage tabagique, par **M. Sournac et H. Belhadj-Tahar**

25

Industrie

33

Témoignages

« Un peu de laboratoire et beaucoup de relationnel ! », par **E. Marcoux**

33

Enseignement et formation

35

Harmonisation européenne des études supérieures en chimie :

la réforme LMD, par **G. Chambaud**

35

Une thèse... et après ?, par **N. Leray**

39

Histoire de la chimie

42

Journée Victor Grignard et le Traité de Chimie organique

Le témoignage d'un des auteurs du *Traité* : Paul Séguin, par **O. Lafont**

42

Les pharmaciens auteurs du *Traité*, par **P. Jaussaud**

44

En direct de l'UIC

53

Livres et médias

54

Manifestations

58

Échanges entre jeunes chimistes. SAJEC 2004 : Dijon,

18-20 octobre 2004, par **L. Joumel**

58

Calendrier

62

Activités de la SFC

63

Hommage

64

Jean Kossanyi (1932-2004)

64

Index des annonceurs

Cognis	p. 57	ILMAC	p. 34
EDIF	p. 43	SFC Eurochem Nancy 2005	IV ^e de couv.
Formula IV	p. 61	UdPPC	II ^e de couv.
Glindemann	p. 24		

Couverture : Photo prise sous microscope d'un patch de Nicorette®.

©Michael W. Davidson at Florida State University.

(www.micro.magnet.fsu.edu/pharmaceuticals/pages/nicotine.html)



Yann-Antoine Gauduel
Rédacteur en chef

Homme de science, homme de conviction

De très nombreux lycéens particulièrement attentifs, voire totalement captivés par les explications de scientifiques bons communicateurs, telle est l'une des images fortes qui se dégagent de la séance publique de l'Académie des sciences qui s'est tenue à Lyon. Cette fin janvier réunissait des circonstances exceptionnelles pour célébrer un événement exceptionnel : le lancement national de l'Année mondiale de la physique. En présence du parrain français, le grand navigateur Yves Parlier, l'Hôtel de Ville du XVII^e, restauré sous le Second Empire, affichait « salons combles ». Élus, scientifiques, enseignants, élèves, grand public, tous étaient de la fête.

En rédigeant cet éditorial, je voudrais vous révéler une deuxième image, plus personnelle, toute aussi forte mais, depuis quelques jours, empreinte de tristesse. Une rapide discussion avec Hubert Curien, juste avant l'ouverture de la séance publique de l'Académie des sciences par le Président Édouard Brézin, a été l'occasion d'apprécier l'extrême courtoisie d'un homme toujours à l'écoute de ses concitoyens. Oui, cette image lyonnaise me restera gravée à jamais, son sens juste de l'analyse et sa grande humanité manqueront à tous ceux qui ont eu la grande chance de l'approcher et de le côtoyer. Éminent spécialiste de minéralogie et de cristallographie, ses travaux sur une nouvelle forme cristalline du gallium sont mondialement reconnus. Des nombreuses responsabilités qu'il a assumées dans l'administration de la recherche française, du CNRS au CNES en passant par la DGRST, jusqu'à ses engagements au niveau ministériel, Hubert Curien encourageait avant tout

les découvreurs d'idées. Pour beaucoup d'entre nous, il restera un Européen convaincu, ayant largement œuvré pour le programme Euréka, le rayonnement du CERN, le développement de l'Agence Spatiale Européenne dont le lanceur Ariane 5 ECA en est le dernier fleuron.

L'un de ses derniers messages à l'adresse des chimistes et physiciens, je vous le livre avec émotion : « 29/01/2005. *Merci pour l'envoi du dernier numéro de L'Actualité Chimique qui accompagne brillamment l'ouverture de l'Année Mondiale de la Physique. H.C.* » Le message de celui qui fut également Président de l'Académie des sciences en 2001 et 2002 doit être reçu comme un encouragement à poursuivre nos efforts pour une meilleure communication entre les différents champs scientifiques et le grand public. Même si la tâche est difficile, nous nous devons d'œuvrer inlassablement !

En découvrant le numéro de mars, il aurait probablement apprécié que le Département de chimie et le Laboratoire de physique statistique de l'ENS, école dont il était issu, aient coopéré avec le Laboratoire de physique théorique des liquides de l'Université Pierre et Marie Curie, université dont il était professeur émérite, pour communiquer sur le mouvement moléculaire orienté. Par sa grande expertise des milieux cristallins, Hubert Curien aurait sans doute été intéressé de lire l'une des grandes aventures du magnétisme moléculaire.

L'Actualité Chimique s'associe à la peine de ses proches. En hommage à ce grand serviteur de la recherche et de l'Europe, faisant l'unanimité autour de lui, nous lui dédions ce numéro.



Hubert Curien,
lors du lancement de l'Année
mondiale de la physique à Lyon
le 26 janvier 2005
(Photo : L. Joumel)

Chemistry, A European Journal fête ses 10 ans

Interview de Jean-Marie Lehn

Séverine Bléneau-Serdel

Le 15 avril prochain, le 10^e anniversaire de *Chemistry, A European Journal* sera célébré à l'Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires de Strasbourg (ISIS)⁽¹⁾.

L'idée de ce journal est née d'une discussion lors du « Symposium on applied organometallic chemistry » à Munich en novembre 1993 entre le Prix Nobel de chimie Jean-Marie Lehn, le docteur Peter Göltz, éditeur de la revue *Angewandte Chemie* chez VCH, et le professeur Heinrich Nöth, alors président de la Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh).

La première publication verra le jour en avril 1995, reliée à *Angewandte Chemie*, et en 1997, le journal deviendra indépendant. Il est la propriété commune de 14 sociétés chimiques européennes (allemande, autrichienne, belges (2), espagnole, française, grecque, hongroise, italienne, néerlandaise, polonaise, portugaise, suédoise et tchèque) et est édité par Wiley-VCH. Cette « naissance » sera le point de départ pour les autres publications européennes de chimie : *EurJIC*, *EurJOC*, *ChemBioChem*, *ChemPhysChem* et *Analytical et Bioanalytical Chemistry*.

En moins de 10 ans, *Chemistry, A European Journal*, a atteint son objectif : devenir un journal de référence, aussi bien en Europe qu'au niveau international. Pour preuve, les manuscrits soumis pour publication arrivent du monde entier et le facteur d'impact actuel est de 4,353.

Nous remercions Jean-Marie Lehn d'avoir bien voulu répondre à quelques questions au sujet de la naissance et du développement de ce premier journal européen de chimie.

(1) <http://10th-anniversary.chemeurj.org>

Pour un historique détaillé et une étude sur les dix années de publication, voir l'éditorial de Neville Compton : *The Chemistry Chronicles*, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, p. 4.

Séverine Bléneau-Serdel :

Comment est née l'idée d'un journal européen ? Existait-il quelque chose avant ?

Jean-Marie Lehn :

Pour moi, l'idée d'un journal de qualité européen, à l'image de la construction européenne, est très ancienne et l'on avait déjà essayé de la mettre en pratique durant les années 70 et 80. Avec Lionel Salem en mai 1970, nous avons organisé une réunion pour en discuter au Congrès de stéréochimie du Bürgenstock. Ce premier projet n'a pas abouti.

Au début des années 80, sous l'impulsion de Lionel Salem et Jean Cantacuzène (alors directeur du Département de chimie du CNRS), le CNRS lance le *Nouveau Journal de Chimie* [rebaptisé depuis *New Journal of Chemistry*]. Ils m'avaient demandé de faire partie du comité de rédaction, aux côtés de Kagan, Kahn, Nguyen... J'ai accepté à

condition que l'engagement soit pris d'en faire un journal européen. Cette revue a été accueillie de façon très positive par différents collègues consultés. A l'occasion de son 5^e anniversaire en 1981, dans la lettre signée par les membres du comité de rédaction, il était écrit : « *Il semble que le moment est venu d'en faire un journal européen* ». Mais ce n'était pas encore le bon !

Enfin en 1993, nous trois [avec Heinrich Nöth et Peter Göltz], nous nous sommes dit que nous pourrions le tenter ! *Angewandte Chemie* en serait l'élément moteur.

Le fait que cette revue était liée à une seule société chimique européenne, la GDCh, risquait cependant de poser problème.

SBS : Pourquoi avoir associé les premières éditions à *Angewandte Chemie* ? Comment cela a-t-il pu se réaliser ensuite ?

JML : *Angewandte Chemie* a servi de locomotive pour lancer le projet. Nous avons pensé que le fait d'associer *Chemistry* initialement à une seule société, un pays [l'Allemagne], serait compensé par l'efficacité du système, car l'association avec *Angewandte* garantissait une large diffusion et une visibilité rapide.

Très rapidement, Peter Göltz et le directeur général de la GDCh, Heindirk tom Dieck, ont fait un « tour de table » pour impliquer les autres sociétés savantes. De mon côté, c'était la condition : ce journal devait être européen.

SBS : Comment voyez-vous son évolution future, sachant qu'à sa naissance, c'était justement un journal « européen » ?

JML : *Chemistry* reste un journal européen et c'est très bien comme ça. Pour l'anecdote, au départ les responsables allemands voulaient mettre dans les recommandations aux auteurs « *the manuscripts must be in English* », et j'ai suggéré de le remplacer par « *should be in English* ». C'est un détail car les articles sont publiés en anglais bien sûr, mais ça souligne l'esprit. D'autre part, j'ai obtenu que les auteurs aient la possibilité de publier un résumé dans leur langue quelle qu'elle soit. Le premier à être publié ainsi l'a été en hébreu. Et d'autres ont suivi : en russe, grec, suédois, chinois, japonais, coréen, thaï... même en basque ou en



breton en 2004 ! Cela donne un certain cachet, et les auteurs français le suivent assez bien. Cette caractéristique n'est pas négligeable car elle reflète bien l'esprit du journal : européen dans l'âme, mais ouvert à tous.

SBS : Actuellement, plus d'un tiers des publications viennent d'Asie. Que peut-on en penser ?

Au niveau de la chimie, cette installation est comparable à celle de l'euro !

JML : Le Japon était déjà très présent, et la Chine l'est de plus en plus. On assiste à une montée en puissance des pays asiatiques. L'impact important des publications est un véhicule pour ces pays qui vont certainement équilibrer leurs potentiels par rapports aux acteurs comme les États-Unis. Cela va logiquement continuer et la fraction de publications de qualité va augmenter.

SBS : A côté du bilan scientifique très positif, quelle a été pour vous la satisfaction de voir ce projet se réaliser et grandir ?

JML : En tant qu'Européen convaincu, je suis extrêmement content que ce projet ait pu se réaliser et ait servi de tremplin

pour le lancement des autres revues européennes de chimie. Au niveau de la chimie, cette installation est comparable à celle de l'euro ! C'est fantastique que les journaux nationaux qui avaient publié leurs illustres ancêtres chimistes, comme le *Bulletin de la Société Chimique de France*, se soient montrés disposés à s'unifier. J'ose espérer que la visibilité et l'impact des excellentes recherches effectuées en chimie en Europe en ont été renforcés.

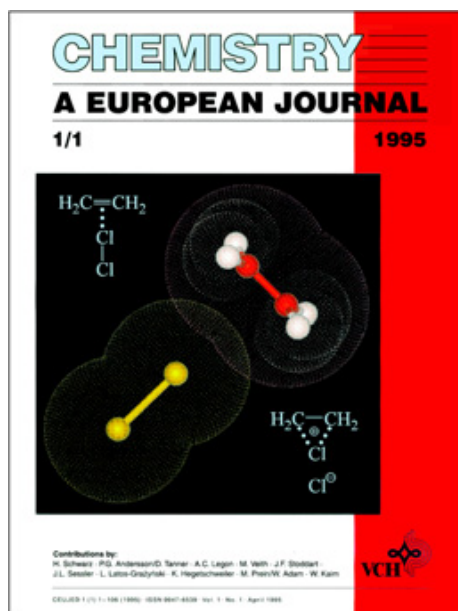
Pour conclure, j'aimerais souligner le rôle crucial de Peter Göltz dans cette aventure. Je lui tire mon chapeau car sans lui, cela n'aurait pas été possible.

12 février 2005



Séverine Bléneau-Serdel est rédactrice en chef adjointe de *L'Actualité Chimique*.*

* 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.
Tél. : 01 40 46 71 64. Fax : 01 40 46 71 61.
Courriel : sbleneau@sfc.fr



Entretien avec Neville Compton, éditeur de *Chemistry, A European Journal*

Gerhard Karger

Dans son dernier numéro, le magazine de la Société des Chimistes Allemands (GDCh) *Nachrichten aus der Chemie* a publié une interview du Dr Neville Compton, éditeur de *Chemistry, A European Journal*, à l'occasion du 10^e anniversaire [1]. Nous en rapportons ici de larges extraits.

[1] *Nachrichten aus der Chemie*, 2005, 53, p. 136.

Gerhard Karger:

Dr. Compton, Chemistry began its 10th anniversary year with a « tome-like » first January issue containing 428 pages. That was not always the case.

Neville Compton:

No, *Chemistry* originally appeared monthly, bound in a piggy-back fashion in *Angewandte Chemie*. The journal became independent in 1997, and *Chemistry* increased the frequency to 24 issues a year in 2000. In 2004, we published over 6 550 pages, ten times more than in 1995.

GK: *Chemistry – A success story? Let us return to the beginning. Back in 1995 what attracted the community to the journal?*

NC: Well, the most exciting was that the new journal, *Chemistry*, was based in Europe. It immediately found strong support because many of the authors had a close affiliation with this part of the world and because many European chemical societies were directly involved from the start.

GK: *What was special?*

NC: *Chemistry* was the first European journal for full papers from all disciplines of chemistry, which attained truly international acceptance. The full paper format offered, in contrast to that for a short communication, the room for detailed discussion of the results. In direct competition with the *Journal of the American Chemical Society (JACS)*, we were thus able to fill a gap in the market.

GK: *Which was also present in the USA?*

NC: Yes, from the outset we have published papers from the USA. In the meantime, we receive more and more papers from overseas, and the share from Asia is continuing to grow disproportionately.

GK: *Do you have the feeling that the growth of Chemistry has had an adverse effect on other journals?*

NC: There is generally more being published. The pressure on professors to publish their results has increased significantly, in particular to justify and secure research funding. In addition, as mentioned earlier, there has been a large increase in submissions from lands such as China. At *Chemistry*, like at other journals, we are, of course, trying to attract the best papers, the « crème de la crème ».

GK: *How can you attract authors today?*

NC: By offering the best service. We are currently working on cutting our publication times. At present, the average time is about five months, but when it has needed to go faster because of competition, we have published articles within four weeks. Here, our editorial system manuscriptXpress has contributed considerably to make the process simpler, faster, and more efficient. We have now also increased the number of personnel to deal with the flood of manuscripts. All contributions are available online after the author corrections have been included. This date is thus considered as the publication date, since the scientific content is then no longer changed.

[...]

GK: *Another attractive feature for them is a high impact factor. Where does that of Chemistry stand in comparison to those of the competitors?*

NC: The impact factor of our main competitor, *JACS*, is higher than ours, but we are working on it.

GK: *In numerical terms?*

NC: *JACS* is currently 6.516, we have an impact factor of 4.353, and a further competitor, the *New Journal of Chemistry*, is 2.272.

GK: *How high is the current rejection rate?*

NC: Around 50%.

GK: *Does the rejection rate differ for different fields of chemistry or for different countries? Are there any notable differences for China?*

NC: The distribution of manuscripts in terms of quality is approximately the same for all areas of research. In geographical terms, there are differences: for example, many Chinese authors initially tested the water. They experimented to see which papers would be accepted by the different journals. Initially, a large number of papers were submitted without realizing the level of quality required for publication in *Chemistry*. This clearly led to higher rejection rates. This situation has, however, improved notably, as the authors have learned from their experiences. The quality of papers from China has improved considerably over the last two years, also in terms of the formal requirements, and the latter has made it easier for referees.

[...]

GK: *Let us go back to the founding of Chemistry and to the role played by the chemical societies. In the meantime there are 14 European societies who own the journal. What role do the « owners » play?*

NC: Firstly, they support the chemical research in their own countries. They encourage their best chemists to publish in *Chemistry*. Luis Oro, the President of the Spanish Chemical Society and member of the Owners' Society, has been particularly active and successful in this respect. They also promote *Chemistry* in their national journals – as *Nachrichten* readers well know.

GK: *How are the societies financially involved?*

NC: At the beginning the various societies invested capital and bought shares in the journal. A certain number of shares were put aside for potential future partners. Today the societies receive royalties based on their share. In the course of time the societies have grouped together and formed the Editorial Union of Chemical Societies (EUCheMoc). The owners do not say: This year you can only publish so many pages. Nevertheless, in terms of the final pricing of the journal, the owners' input tips the scales. The editorial office, of course, reports on how the journal is growing and what is planned for the future at the yearly Owners' Meeting. This is important because it could be, for example, that it is necessary to publish, and thereby finance, 500 extra pages.

GK: *Let us take a step into the future, to the vision of a unified Europe, which scientifically has an important voice.*

NC: Naturally, in line with the expansion of the European Union there are options to expand the « *Chemistry Community* ». The architects of the journal, Jean-Marie Lehn, Peter Göllitz from *Angewandte Chemie*, the then GDCh President Heinrich Nöth, and the then GDCh Managing Director, Heindirk tom Dieck, fortunately had the foresight 10 years ago to make the necessary provisions to enable other societies to join the partnership. [...]



Neville Compton (à droite) répondant aux questions de Gerhard Karger (photo : Guggolz).

A propos des Prix Descartes

Gilbert Schorsch

La cérémonie 2004

Après les salons de l'Académie des Lincei de Rome en 2003 [1], c'est la Galerie Rodolphe II du château de Prague qui a accueilli, les 1^{er} et 2 décembre 2004, la désormais traditionnelle remise des Prix Descartes, ces « Prix Nobel de la technologie européenne », comme les appelait Philippe Busquin, leur père fondateur.

Avec l'élargissement de l'Union européenne aux pays de l'Europe de l'Est en mai 2004, et la nomination récente du slovène Janez Potočnik à la succession de Philippe Busquin, le choix de Prague s'imposait aussi par sa marque dans l'histoire de l'Europe et par sa longue tradition scientifique. La présence et les discours de Václav Klaus, Président de la République Tchèque, et de Janez Potočnik, nouveau Commissaire à la recherche de la Commission européenne, donnaient à la cérémonie un caractère émouvant. Au nom de tous les entrants dans l'Union, ils exprimaient à la fois leur fierté de faire partie du « club », leurs espoirs et leurs attentes, sans taire toutefois leur inquiétude...

Mais la manifestation de Prague marquait aussi le 5^e anniversaire des Prix Descartes. Le récapitulatif des prix attribués depuis 2000⁽¹⁾ permet d'en établir un premier bilan [2].

Le bilan des « nocés de bois »

Rappelons brièvement que les Prix Descartes accompagnent l'Agenda de Lisbonne, destiné à dynamiser et rendre plus visible la collaboration entre les équipes de recherche en Europe. Il s'agit d'y mettre la R & D au service des besoins des citoyens et de la compétitivité de l'économie, c'est-à-dire de réussir le mariage entre les connaissances scientifiques et leurs applications. C'est l'occasion de tenter un premier bilan de ces « nocés de bois », de ces cinq premières années de mariage.

De la recherche fondamentale à la recherche appliquée

A ceux qui reprochent parfois à la Commission européenne de favoriser la recherche appliquée, les choix du Grand Jury apportent un démenti formel. A ce jour, les prix attribués couvrent tout l'éventail, des sciences fondamentales – *chimie, physique et biologie* – à leurs applications dans le domaine médical et dans l'électronique (*tableau I*).

Les besoins des citoyens en matière de santé, de sécurité et d'environnement sont bien pris en compte. A titre anecdotique, parmi les projets finalistes en 2003 figurait l'étude de la formation des tsunamis...

Les thèmes : la médecine, la chimie... et Philips à l'honneur

Sur les onze prix attribués à ce jour, **un tiers environ** vont à des travaux de **recherche fondamentale**, mais dont les retombées pratiques sont bien identifiées :

- en **astrophysique**, la formation des nuages interstellaires

fait appel à la chimie et aux mécanismes réactionnels aux très basses températures ;

- en **astronomie**, l'étude de l'oscillation de l'axe de la Terre – *perturbée d'ailleurs par le dernier tremblement dans l'Océan Indien* – permet un positionnement et un guidage plus précis dans l'aérospatiale et l'aéronautique ;

- en **biologie moléculaire**, l'étude entre autres des mécanismes de différenciation de l'ADN entre le noyau et les mitochondries conduit à une meilleure compréhension du vieillissement cellulaire ;

- le projet de **photonique quantique** vise la sécurité du transfert de données par téléportage ou cryographie.

L'étude de pathologies majeures (cancer de la peau, sclérose multiple...), celle **de gènes** (le mécanisme de réparation du gène XPD et les effets d'un gène défectueux) **et la recherche de nouveaux médicaments** (HIV...) **concernent un 2^e tiers des projets.**

Le dernier tiers concerne directement la chimie. Deux projets visent la chimie plutôt fondamentale – *la chimie des très basses températures dans les nuages interstellaires déjà signalée, et l'étude de la synthèse de catalyseurs asymétriques*. Deux projets concernent le développement de polymères nouveaux – *utilisables dans les transistors et les diodes électroluminescentes*. Si l'on ajoute la biochimie nécessaire pour les projets du domaine médical, **la chimie est très présente dans le palmarès.**

L'engagement fort de Philips dans ces deux derniers projets d'application est intéressant à signaler. Il confirme, une nouvelle fois, le rôle majeur de la chimie dans le développement des innovations, et du partenariat avec les industries en aval comme facteur de croissance incontournable pour l'industrie chimique [3].

La réussite de la Grande-Bretagne et de l'Europe du Nord

L'analyse des équipes participantes aux projets couronnés apporte quelques informations complémentaires. 65 équipes ont contribué aux onze prix décernés, soit une collaboration de six équipes en moyenne par projet.

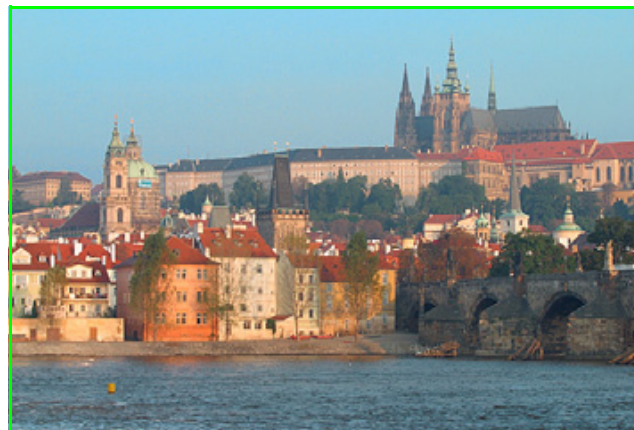


Figure 1 - Le château de Prague a accueilli la remise des prix 2004.

Tableau I - Bilan chronologique des cinq ans de Prix Descartes⁽¹⁾.

Année (nombre de projets récompensés)	Projet primé	Coordinateur	Autres laboratoires participants
2000 (3)	Chemistry close to absolute zero The XPD gene: 1 gene, 2 functions, 3 diseases Plastic transistors operating at 50 kHz for low and high volume electronic activities	Pr Ian Smith, School of chemistry, University of Birmingham (UK) Pr Alan Lehmann, Sussex University, Brighton (UK) Dr Dago de Leeuw, Philips Research Laboratories (NL)	Universités de Rennes, Bordeaux et Observatoire de Meudon Universités de Göttingen et de Chemnitz (D) Université de Peruge (I) London University (UK) Erasmus University, Rotterdam (NL) CNR Pavie (I) CNRS Strasbourg Endhoven University of Technology (NL) Université d'Ulm (D) Université de Cambridge (UK) Riso National Laboratory (DK)
2001 (2)	The development of novel drugs against HIV Development of new asymmetric catalysts for chemical manufacturing	Pr Jan Balzarani, Institut Rega de recherche médicale de Louvain (B) Pr Michael North, King's College, Londres (UK)	Instituto de Quimica Medica, Madrid (ES) Académie des sciences de la République Tchèque (CZ) Institut Karolinska, Stockholm (S) University of Wales, Cardiff (UK) Université de Rome (I) Université Paris-Sud (Pr Henri Kagan) Université de Rostock (D) Oxford University (UK) Institut Nesnayanov (Russie)
2002 (2)	Auto-reactivity in multiple sclerosis: structural, functional and pathological studies Solving the γ -ray burst riddle: the universe's biggest explosions	Pr Lars Frugger, Oxford University (UK) Pr Dr Edward Van den Heuvel, Center for Astrophysics, University of Amsterdam (NL)	John Radcliffe Hospital (UK) Université de Dundee (UK) Université de Lund (S) Onze équipes participantes : I (4), NL (3), D(1), DK (1), ES (1), UK (1)
2003 (2)	Polymer light-emitting diodes for displays Nutation: Non rigid Earth nutation model	Pr Richard Friend, Cambridge University (UK) Pr Veronique Dehant, Observatoire Royal de Belgique (B)	Philips Electronics (NL) Materia Nova (B) Covion Organic Semi-conductors (D) Cambridge Display Technology (UK) Université de Linköping (S) Treize équipes participantes : D (3), ES (3), F (3), Autriche (1), CZ (1), Pologne (1), Russie (1)
2004 (2)	Mitochondrial biogenesis, ageing and disease Long distance photonic quantum communication	Pr Howard Trevor Jacobs, University of Tampere (Finlande) Pr Anders Karlsson, Royal Institute of Technology, Stockholm (S)	Institut Karolinska, Stockholm (S) Medical Research Council (UK) Istituto Nazionale Neurologico (I) Inserm, Hôpital Necker, Paris Ludwig-Maximilian Universität, Munich (D) Université de Vienne (Autriche) Oxford University (UK) Université de Bristol (UK) Université de Genève (Suisse) Thalès (F)

Ce sont les chercheurs de **Grande-Bretagne** qui sont les plus actifs et les plus efficaces **comme coordinateurs de cinq projets primés sur onze, soit presque la moitié des projets**. Ils sont suivis par ceux de la **Hollande** et de la **Belgique** avec deux projets chacune, et enfin ceux de l'Europe du Nord avec un projet chacune pour la **Suède** et la **Finlande**.

Les mauvaises langues – *les jaloux probablement* – laissent entendre que le manque de soutiens gouvernementaux en Grande-Bretagne oblige les laboratoires anglais à chercher leurs subsides à Bruxelles ! Les laboratoires d'origine des coordinateurs (Oxford, Cambridge, King's College...), autorisent à attribuer la réussite de la Grande-Bretagne à leur

compétence scientifique et à leur connaissance des arcanes bruxelloises.

Avec l'Allemagne, la France est la grande absente de la liste des gagnants. Sans être très visible, **la présence française reste néanmoins honnête**. L'année 2004 aura certainement été la meilleure pour les laboratoires nationaux. Des trois laboratoires français présents parmi les finalistes de cette année, deux ont été primés : ceux du **Dr Thierry Debuissou** et du **Pr Berger chez Thalès**, comme partenaire industriel pour le cryocryptage, et celui du **Dr Pierre Rustin de l'Inserm, à l'hôpital Necker**, pour sa contribution en biochimie au projet sur la différenciation de l'ADN.



Figure 2 - De gauche à droite : Helena Illnerová, présidente de l'Académie des sciences tchèque, Janez Potočnik, commissaire européen à la recherche, et Václav Klaus, président de la République Tchèque, lors de la cérémonie de remise des prix 2004.

Mariage réussi ?

Mais en dépit des satisfactions officielles, il faut s'interroger sans complaisance. Les prix décernés depuis cinq ans illustrent-ils bien le mariage souhaité entre sciences et applications des sciences ?

Il est vrai que ce prix n'a pas la prétention de couronner les équipes de recherche les plus compétentes, ni de mettre en lumière les thématiques ou les technologies les plus prometteuses. L'exercice est trop compliqué. Mais à l'avenir, il faudra mieux suivre, au fil des ans, et mieux montrer les retombées pratiques des projets primés antérieurement, pour bien asseoir la crédibilité des initiatives de la Commission.

Certes, la présence de Philips dans deux des onze projets montre que la Commission reconnaît des équipes travaillant sur des projets industriels fédérateurs. Mais l'exemple reste trop limité. Il a le mérite d'indiquer la direction à prendre résolument.

Bien sûr, les projets dans les sciences de la vie démontrent que la Commission se préoccupe bien des problèmes de santé des populations de l'Union européenne. Mais la plupart des recherches restent trop fondamentales pour pouvoir communiquer sur leurs retombées réelles. Peut-être est-ce trop tôt et trop difficile ?

La Commission a bien attribué ses premiers Prix de la communication scientifique [4]. Est-ce véritablement la bonne solution ?

Deux suggestions en guise de conclusion

Une plus grande ouverture des candidatures au prix ?

En principe, et si j'ai bien compris, tous les projets de R & D en Europe sont recevables pour concourir – 28 *dossiers seulement ont été soumis en 2004* – [5]. L'expérience des cinq dernières années montre que la plupart des projets déposés, et donc primés, sont des projets financés directement par la Commission, en totalité ou partiellement. En d'autres termes, la Commission organise sa propre distribution des prix qui porte sur moins de 5 % des recherches globales en Europe. Est-ce représentatif des réussites européennes ? Si elle veut donc promouvoir réellement la compétitivité, la Commission devrait ouvrir davantage les dépôts de candidatures et afficher plus clairement cette



Figure 3 - Les deux lauréats 2004 : Howard Trevor Jacobs (à gauche) et Anders Karlsson.

ouverture. Pour qu'il y ait compétitivité, il faut qu'il y ait réelle compétition.

Une meilleure représentativité des projets retenus ?

L'examen des cinq ans de pratique des Prix Descartes donne aussi l'impression que la Commission n'est pas encore allée au bout de l'objectif affiché : « Faire de l'Europe l'économie la plus compétitive dans le monde » en mariant connaissances scientifiques et environnement socio-économique. En affichant sur les plaquettes distribuées à Prague « Celebrating 5 years of **collaborative transnational research** » et « **Excellence in scientific research** », n'oublie-t-elle pas un peu trop l'objectif de devoir développer les recherches en aval ? Ne faudrait-il pas, pour assurer une meilleure visibilité des projets sélectionnés, réserver une place un peu plus importante aux représentants du monde socio-économique lors de la sélection de ces projets ? J'ai conscience qu'une telle suggestion risque d'être controversée. Mais, avec la mise en place du futur Conseil scientifique européen chargé spécifiquement des problèmes de la recherche fondamentale, elle se justifie. A chacun son rôle.

Bonne chance aux Prix Descartes en attendant les « noces d'étain » dans cinq ans. D'ici là, le discours de la méthode sur les Prix Descartes sera au point.

Note et références

- (1) Liste détaillée sur : <http://www.cordis.lu/science-society/cartes/home.html>
- [1] Schorsch G., Rome : pleins feux sur la recherche européenne, *L'Act. Chim.*, **2004**, 272, p. 13.
- [2] The EU Descartes Prize: Celebrating 5 years of collaborative transnational research, Media Factsheet, november **2004**.
- [3] Schorsch G., De « la chimie en Europe » à « la chimie pour l'Europe », *L'Act. Chim.*, **2004**, 283, p. 38.
- [4] Descartes Communication Prize: « Excellence in science communication », Luxembourg: Office for Official Communications of the European Commission, **2004**.
- [5] Descartes Research Prize: « Excellence in scientific research », Luxembourg: Office for Official publications of the European Communities, **2004**.



Gilbert Schorsch

est chargé de la rubrique « Industrie » et ancien rédacteur en chef de *L'Actualité Chimique**. Il est vice-président de la Fondation industrielle de l'Association franco-suédoise pour la Recherche.

* 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.
Courriel : cgschorsch@aol.com

Pilotage de la diffusion effective des molécules

Une étape vers le contrôle du mouvement moléculaire orienté

Damien Alcor, Jean-François Allemand, Isabelle Aujard, Thomas Barilero, Jean-Bernard Baudin, Chouaha Benbrahim, David Bensimon, Anne Bourdoncle, Sandrine Charier, Emmanuelle Cogné-Laage, Vincent Croquette, André Estevez-Torres, Nathalie Gagey, Ludovic Jullien, Annie Lemarchand, Hervé Lemarchand, Adrien Meglio, Pierre Neveu et Odile Ruel

Résumé « Contrôler » le mouvement désordonné des molécules n'appartient pas aux songes. Les êtres vivants en apportent une évidente démonstration : au sein du mélange réactif qu'est le cytoplasme cellulaire, des molécules exécutent un ballet orienté. L'étonnement du chimiste ne devrait pas surgir de l'existence du mouvement, mais de son orientation et de sa sélectivité. Il y a ici matière à analyser et à comprendre ce qui est manifeste. Nous cherchons ainsi à reproduire certaines caractéristiques fondamentales des moteurs moléculaires biologiques à l'aide de « cargos moléculaires » plus simples ; cet objectif est difficile. Nous avons donc choisi d'exercer tout d'abord un contrôle analogue du mouvement moléculaire dans un cadre moins contraignant, celui de la diffusion : l'orientation du mouvement est perdue, la sélectivité est en revanche conservée. Nous avons récemment démontré qu'il est possible de « pêcher » n'importe quelle molécule réactive dans un mélange lorsque celui-ci est soumis à l'action d'un champ approprié, spatialement uniforme et périodique dans le temps. Il suffit pour cela de synchroniser les durées de vie des états en interconversion et la période du champ. Dans ces conditions, la diffusion apparente des réactifs est en effet exacerbée et il devient possible de réaliser sélectivement leur extraction.

Mots-clés **Complexité, mouvement moléculaire orienté, chromatographie haute performance sous contrôle cinétique, dispersion.**

Abstract **Tuning the effective molecular diffusion: a step toward control over oriented molecular motion** « Control » over disordered molecular motion is not a dream as clearly evidenced by living beings. In the reactive mixture of cell cytoplasm, molecules perform an oriented ballet. Astonishment of the chemist should not here originate only from the motion, but much more from its orientation as well as from its selectivity. Much has to be analyzed and a lot has to be imagined to account for this observation. We attempt to reproduce a few basic features of biological motors in simpler « molecular cargos ». This goal is difficult. We first chose to exert an analogous control over molecular motion in a less compelling situation, that of diffusion: the orientation of motion is lost, in contrast selectivity is maintained. We recently demonstrated that it is possible to « fish » any reactant in a mixture submitted to the action of an appropriate uniform and time-periodic field when its period is matched to the lifetimes of the interconverting states of the desired reactant. Under such conditions, the effective diffusion of the latter can be considerably increased and it becomes possible to selectively perform its extraction.

Keywords **Complexity, oriented molecular motion, high performance chromatography under kinetic control, dispersion.**

Depuis 200 ans, la chimie a été efficace. L'accumulation de données expérimentales et l'existence d'outils théoriques rendent aujourd'hui possibles la synthèse et la prévision des propriétés physico-chimiques de molécules et d'assemblages supramoléculaires, même compliqués : à l'échelle de l'atome et de la molécule, les relations structure/propriétés semblent bien établies. Beaucoup d'aspects du monde vivant sont devenus ainsi intelligibles au chimiste. Les voies métaboliques principales de la biologie sont connues [1] ; elles impliquent des molécules dont la structure

et la réactivité se conforment aux règles canoniques de la chimie [2]. Les structures de nombreuses macromolécules et assemblages supramoléculaires biologiques (acides nucléiques, protéines, bicouches lipidiques...) ont été résolues et certaines propriétés fonctionnelles de ces objets sont comprises, au moins qualitativement (catalyse, transfert d'énergie au cours de la photosynthèse...) [3].

Dans ce contexte, le chimiste peut désormais avoir pour objectif des « propriétés » plutôt que des (supra)molécules spécifiques : la cible n'est plus une structure, mais un

comportement. Plusieurs fonctions des systèmes biologiques ont ainsi été reproduites par les « chimistes supramoléculaires » [4]. Certaines fonctions essentielles des êtres vivants résistent cependant à leur art et à leur entendement : les transductions d'énergie libre (énergie chimique en travail mécanique par exemple) [5], l'émergence de phénomènes tels que l'autocatalyse, la catalyse croisée, l'autoreproduction, la compétition, la synergie...

Plus que de notre incapacité à synthétiser des molécules aussi grosses et « compliquées » que des catalyseurs enzymatiques ou des acides nucléiques, les limites de notre compréhension pourraient résulter d'une lecture trop « locale » des phénomènes du monde vivant. Il ne s'agirait pas alors d'examiner séparément les structures des biomolécules ou les réactions du métabolisme, mais de les considérer de façon globale à l'échelle du système dans son ensemble. Il resterait alors à établir un lien entre les structures/métabolismes/fonctions élémentaires des constituants de la matière vivante et les fonctions résultant de leur intégration, souvent qualifiés de « complexes » [6] : un nouveau type de relation structure/propriétés de la matière est peut-être à construire à un niveau de description plus vaste que celui de l'atome et de la molécule (figure 1).

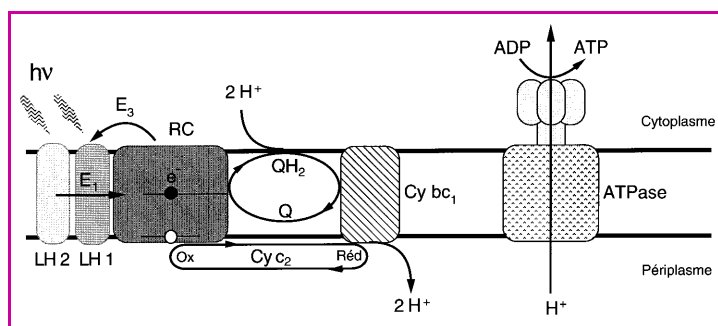


Figure 1 - Schéma de l'appareil photosynthétique de la bactérie pourpre.

Cette usine chimique nanométrique incorporée dans la paroi membranaire bactérienne réalise la conversion d'énergie libre initialement contenue dans des photons solaires ($h\nu$) en énergie chimique (synthèse de l'ATP à partir d'ADP). Cette conversion implique plusieurs milliers de molécules. Les antennes LH1 et LH2 collectent les photons, jouant le rôle de source primaire d'énergie, et assurent leur transfert vers le centre réactionnel (RC). C'est à son niveau qu'intervient une séparation de charge menant au transport de protons au travers de la membrane grâce à la médiation de catalyseurs d'oxydoréduction : quinones (Q) et cytochromes (Cy). L'orientation de l'appareil photosynthétique est fixe vis-à-vis du compartiment interne bactérien de sorte que l'illumination détermine un flux orienté de protons de l'intérieur vers l'extérieur de la bactérie. Il se crée ainsi une situation de hors-équilibre : la concentration de proton du milieu interne devient inférieure à celle du milieu externe. Au cours de l'évolution, des systèmes moléculaires ont réussi à utiliser ce gradient transmembranaire de protons, agissant comme une source secondaire d'énergie libre, pour réaliser des opérations de synthèse chimique. L'ATP synthase (ATPase) incorporée dans la paroi bactérienne catalyse ainsi la relaxation du gradient de protons et la couple à la synthèse d'ATP à partir d'ADP. Cette opération de catalyse s'accompagne d'un mouvement de rotation moléculaire (voir figure 2). Au bilan, l'illumination maintient l'avancement de la réaction $\text{ADP} + \text{P}_i = \text{ATP}$ à une valeur stationnaire différente de sa valeur d'équilibre (P_i désigne une source de phosphore inorganique). La situation stationnaire de hors-équilibre ainsi créée se révèle cruciale en biologie. Considérée en soi, elle est complexe : le chimiste ignore *a priori* quelle approche mettre en œuvre pour maintenir une réaction quelconque dans un état stationnaire de hors-équilibre. La nature fournit une solution dont l'intelligibilité nécessite la prise en compte simultanée de la structure individuelle des composants élémentaires, de leur assemblage supramoléculaire, des propriétés thermodynamiques et cinétiques de l'ensemble, et des contraintes extérieures (pH, concentration en réactifs...).

Dans ce dernier contexte, notre consortium de chimistes et de physiciens s'intéresse à la conception, à la synthèse et à l'étude de systèmes modèles artificiels reproduisant certaines des fonctions mal comprises rencontrées en biologie. Il s'agit d'évaluer jusqu'à quel point les structures biologiques ainsi que les réactions dans lesquelles elles sont engagées constituent des unités chimiques minimales

destinées à remplir les fonctions pour lesquelles elles semblent avoir été sélectionnées au cours de l'évolution (notion de contingence). Au-delà, nous estimons que ce cadre synthétique nouveau ouvre d'inédites et fécondes perspectives dans différents domaines de la chimie.

Un cadre théorique pour la complexité chimique : l'assemblage de modules chimiques sous contraintes physiques

Plusieurs modèles mathématiques rendant compte de comportements complexes ont été proposés au cours des années 1970 [7-8]. Leurs propriétés dynamiques permettent de faire émerger bistabilité, oscillations, chaos... effectivement observés en biologie. Malheureusement, ces modèles macroscopiques ne correspondent à aucune loi cinétique chimique simple couramment observée en chimie ; la réaction de Belousov-Zhabotinsky demeure une singularité. Nous ne disposons en fait aujourd'hui d'aucune clé permettant de définir les structures microscopiques (types de molécules ou de réactions chimiques) qui pourraient donner lieu à de tels comportements dynamiques. Ceci est tout particulièrement frustrant en chimie organique sur laquelle repose la formation des métabolites biologiques.

Nous abordons l'ingénierie moléculaire de comportements complexes selon une approche inverse. Au lieu de rechercher des systèmes dont les propriétés dynamiques obéiraient aux modèles précédents, nous étudions des classes de structures et de réactions chimiques « classiques » faisant apparaître des comportements « complexes » après une réduction mécanistique [9] du système dynamique complet qui implique des valeurs particulières des constantes cinétiques sous contraintes externes (contact avec des réservoirs de matière ou des potentiels d'interaction par exemple). Dans notre approche, la complexité macroscopique se résout aux échelles inférieures de description.

Pour attaquer ce problème, nous effectuons l'hypothèse que les règles ayant gouverné l'évolution moléculaire sont essentiellement identiques à celles impliquées dans le « bricolage évolutif de la biologie » [10] ; en particulier, nous considérons que les fonctions complexes de la chimie résultent de l'assemblage heureux de modules élémentaires constitués de structures moléculaires et/ou de réactions chimiques [11-14]. Deux conclusions majeures émergent de nos analyses théoriques : i) un petit nombre de processus microscopiques spécifiques est souvent suffisant pour reproduire des phénomènes complexes à l'échelle macroscopique ; ii) la maîtrise de la cinétique chimique joue un rôle essentiel dans l'ingénierie de phénomènes complexes. Les valeurs des constantes cinétiques de réaction doivent le plus souvent se situer dans des domaines étroits.

L'exemple du mouvement moléculaire orienté

Convertir de l'énergie chimique en travail constitue l'un des buts majeurs de la chimie. Les batteries, les cellules électrolytiques... sont des objets familiers couramment utilisés pour réaliser cette fonction. En revanche, les conversions directes d'énergie chimique en travail mécanique sont rares en chimie. Le mouvement moléculaire orienté est cependant couramment observé chez de nombreux organismes vivants.

L'ATP synthase impliquée dans la conversion d'un gradient de proton transmembranaire en synthèse d'ATP

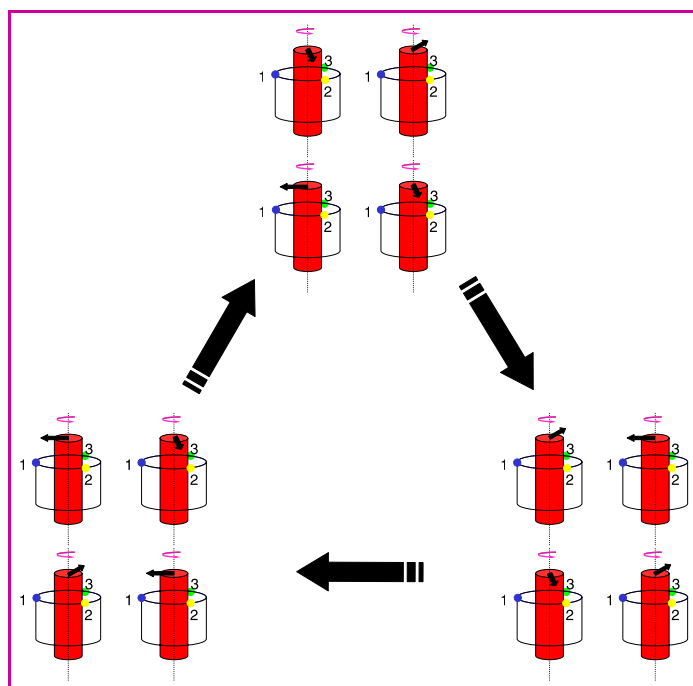


Figure 2 - Illustration du contrôle du mouvement orienté à l'échelle de la molécule individuelle.

On utilise ici l'exemple de l'ATPase (voir figure 1). Dans cette structure protéique incorporée en milieu membranaire, un rotor (unité F_1 représentée en rouge) est animé d'un mouvement de rotation au sein d'un stator (F_0 symbolisée par un cylindre incolore). Trois conformations de l'ATPase sont privilégiées ; elles sont repérées grâce à la position relative de la flèche portée par le rotor avec les positions 1, 2 et 3 du stator. Toutes les ATPases bactériennes (quatre sur la figure) décrivent en régime stationnaire les trois états privilégiés dans la direction unique : $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 1$: le mouvement est orienté à l'échelle individuelle.

fournit un bel exemple de mouvement moléculaire orienté [15]. Dans ce système biologique, la rotation d'une unité protéique mobile, le rotor F_1 -ATPase, s'effectue à l'état permanent dans une bague protéique fixe, le stator F_0 -ATPase, par pas de 120° dans une direction unique (figure 2).

La nature ne contrôle pas ici la composition d'un mélange constitué d'un ensemble de molécules comme on peut classiquement l'effectuer en chimie au cours d'une transformation cyclique (figure 3) [16], mais elle contrôle de façon spectaculaire le mouvement moléculaire à l'échelle individuelle.

Les mécanismes responsables de l'orientation du mouvement individuel des molécules biologiques demeurent largement inconnus. Plusieurs approches théoriques ont été explorées. L'un des mécanismes proposés les plus satisfaisants est une généralisation du « cliquet thermique » (« thermal ratchet ») de R. Feynman [17]. Il rend vraisemblablement compte du comportement de systèmes naturels tels que l'ARN polymérase/ADN. Dans ce modèle (« moteur moléculaire brownien »), le mouvement moléculaire orienté résulte de l'assemblage de trois modules chimiques : deux éléments structuraux (deux molécules ou bien deux parties d'une même molécule) – le *cargo* et le *rail* – et une réaction chimique. Le cargo constitue l'élément mobile et le rail l'élément qui interdit son échappement par l'existence d'une interaction attractive (analogue à une locomotive qui reste dans ses rails sous l'action de la pesanteur). La réaction chimique, hors-équilibre, provoque l'interconversion du *cargo moléculaire* entre deux états interagissant différemment avec le potentiel localement asymétrique créé par le rail. Dans des circonstances favorables, les étapes de diffusion

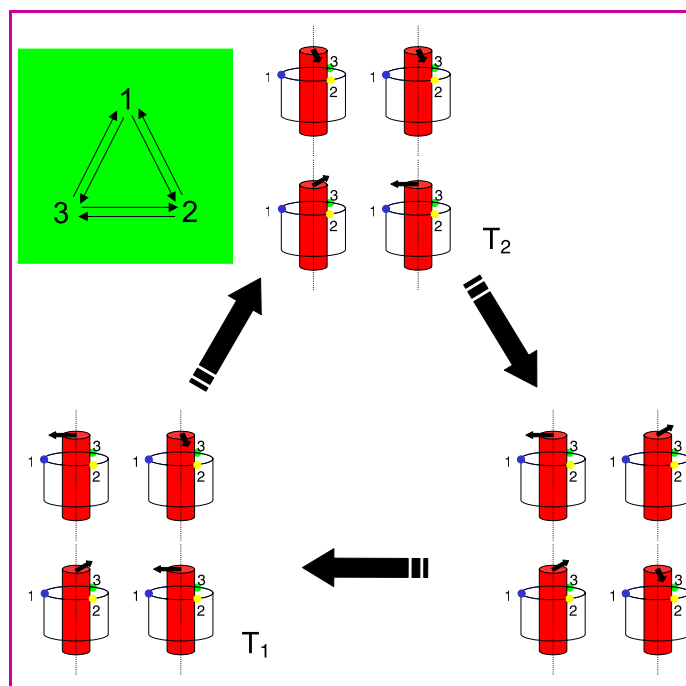


Figure 3 - La transformation cyclique d'un ensemble de molécules n'implique pas le contrôle du mouvement orienté à l'échelle de la molécule individuelle.

On s'intéresse à un système constitué de quatre molécules identiques. Chacune s'échange entre trois formes : 1, 2 et 3 (par exemple trois conformères ; on symbolise ces molécules comme sur la figure 2 afin de faciliter la comparaison : la flèche est dirigée vers 1, 2 ou 3 afin de préciser la forme dans laquelle se trouve la molécule considérée). On impose au système une transformation cyclique, par exemple de la température : $T_1 \rightarrow T_2 \rightarrow T_3 \rightarrow T_1$ avec $T_3 > T_2 > T_1$ (on suppose que l'équilibre est atteint avant toute nouvelle modification de la température). A une température donnée, par exemple T_1 , la composition d'équilibre du système dépend des valeurs des constantes d'équilibre associées aux réactions d'interconversion représentées dans l'encadré vert. Le dessin du système à T_1 doit ici être interprété statistiquement : en moyenne, le système contient deux molécules dans l'état 1, une dans l'état 2 et une dans l'état 3. A l'échelle de chaque molécule du système, cela signifie que la probabilité d'être dans l'état 1 vaut $\frac{1}{2}$, dans l'état 2, $\frac{1}{4}$ et dans l'état 3, $\frac{1}{4}$. Au cours du cycle thermodynamique, la dépendance des trois constantes d'équilibre avec la température détermine l'évolution de la composition. Dans l'exemple choisi, l'espèce majoritairement présente décrit le cycle $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 1$ dans une direction unique. A l'échelle de la molécule individuelle, ce cycle contraint l'évolution de la loi de probabilité d'occupation des trois formes 1, 2 et 3. En revanche, l'orientation du cycle thermodynamique à l'échelle du système n'implique nullement que chaque molécule décrit les trois formes considérées dans la direction unique : $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 1$; un nombre gigantesque de trajectoires individuelles sont par exemple compatibles avec le passage de l'état du système de la température T_1 à la température T_2 . Le contrôle de la direction du mouvement individuel de la figure 2 implique nécessairement des aspects cinétiques seuls à même de contrôler les mécanismes d'interconversion (voir figure 4).

et migration résultantes déterminent l'orientation du mouvement du cargo (figure 4).

Le modèle du moteur moléculaire brownien a déjà été évalué expérimentalement. Dans les études correspondantes, l'échange entre les états libre et lié résulte, non pas de la réalisation d'une réaction chimique, mais de l'application d'un champ externe périodique [18-20]. Nous avons évalué le modèle du moteur moléculaire brownien dans un contexte expérimental plus proche de celui des systèmes biologiques, par exemple celui qui relie l'hydrolyse de l'ATP au mouvement [11]. En effet, dans ce cas, l'échange entre l'état libre et l'état lié du cargo moléculaire résulte bien d'une réaction chimique hors-équilibre. Du point de vue de l'ingénierie, nous concluons qu'il est difficile de mettre en œuvre cette stratégie par une conception raisonnée si le cargo moléculaire doit se déplacer dans le champ nanoscopique créé par un rail moléculaire, comme dans les systèmes naturels. Il est en effet difficile d'évaluer *a priori* tous les potentiels

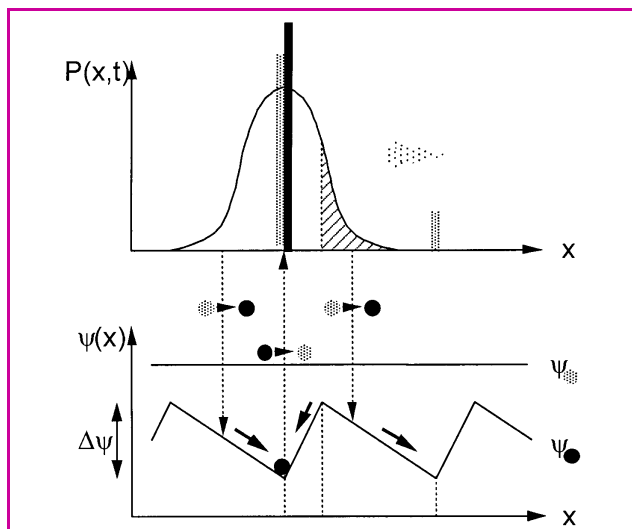


Figure 4 - Une réaction chimique « pilote », hors-équilibre (équivalent à la réaction $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$ dans le cas du système ARN polymérase/ADN), contrôle l'échange d'un *cargo moléculaire* (l'ARN polymérase dans l'exemple considéré) qui présente deux états distincts interagissant différemment avec un potentiel périodique et localement asymétrique, ψ , créé par un rail (ADN dans le système ARN polymérase/ADN, ou par un réseau de micro-électrodes comme ce que nous envisageons de réaliser).

Le *cargo moléculaire*, initialement dans l'état lié qui « voit » le potentiel périodique (disque noir localisé en un point donné ; la fonction de probabilité de présence correspondante est une fonction de Dirac) passe à l'état libre qui « voit » le potentiel plat (disques gris), du fait d'une réaction chimique (fixation d'un résidu phosphate sur la surface du cargo résultant de l'hydrolyse de l'ATP par exemple) ; il commence alors à diffuser (la fonction de probabilité devient plus large). Si la durée de vie de l'état libre est suffisamment grande, le *cargo moléculaire* peut franchir la barrière de potentiel. De retour à l'état lié (par perte du résidu phosphate par hydrolyse par exemple), le *cargo moléculaire* « ressent » à nouveau l'action du champ (on obtient finalement un profil de concentration bi-modal après un cycle). L'asymétrie du profil de potentiel est à l'origine du mouvement orienté (ici vers la droite pour un état lié positivement chargé). L'optimisation de la durée de vie moyenne des deux états du *cargo moléculaire* s'exprime par des relations de résonance impliquant la cinétique chimique, la diffusion et les caractéristiques du champ. Seules les molécules satisfaisant à ces relations de résonance se mettent en mouvement orienté ; la création du mouvement est un phénomène sélectif.

d'interactions moléculaires nécessaires. Il s'agit par ailleurs d'éviter que le cargo ne quitte son rail et de maintenir le système hors-équilibre afin d'obtenir un mouvement orienté en régime stationnaire. L'intégration de l'ensemble de ces contraintes nous amène actuellement à privilégier l'évaluation du cadre théorique du moteur moléculaire brownien au travers de la mise en mouvement de molécules réactives dans un champ microscopique obtenu à l'aide d'un réseau de micro-électrodes. Du point de vue de la contingence biologique, le mouvement moléculaire orienté est un phénomène extraordinaire si l'on considère attentivement les contraintes impliquées dans son émergence.

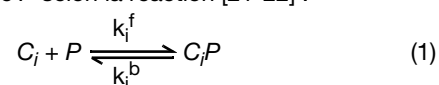
Séparation sous contrôle de la diffusion en champ alternatif

Afin d'observer l'un des comportements complexes que nous avons prédits [11-14], il est possible de concevoir un système qui obéit au mécanisme recherché, de mesurer les constantes cinétiques des réactions chimiques dont il est l'objet, puis d'amener les valeurs de ces constantes cinétiques dans la gamme désirée en modifiant la structure des constituants. Malheureusement, une telle démarche est

difficile à mettre en œuvre en pratique. Il faudrait par exemple contrôler les valeurs de plus de dix constantes cinétiques pour observer certains phénomènes dont nous avons prédit l'existence dans la catalyse bi-site hors-équilibre [12-13].

Nous nous sommes donc engagés dans une démarche d'ingénierie inverse : nous développons des protocoles de chromatographie permettant d'extraire d'un mélange des espèces chimiques réagissant avec un mécanisme et des constantes cinétiques prédéfinis. Nous avons développé pour cela un cadre théorique voisin de celui qui est mis en œuvre dans l'ingénierie d'un moteur moléculaire brownien. La chromatographie exploite en effet mise en mouvement et sélectivité, deux caractéristiques du modèle exposé au paragraphe précédent. En raison de l'analogie des modèles théoriques, la validation expérimentale du protocole de chromatographie présenté ci-dessous peut être en fait considérée comme une première étape de l'obtention du mouvement moléculaire orienté. Néanmoins, nous nous appuyons ici sur une propriété de la diffusion des espèces en l'absence de déplacement moyen. La sélectivité de la méthode de séparation repose sur un phénomène de résonance stochastique considérée dans sa définition la plus générale : la variation non monotone d'une grandeur en fonction de paramètres associés à un processus aléatoire. Nous allons montrer ici que le coefficient de diffusion apparent des constituants d'un mélange passe par un maximum en fonction des constantes cinétiques des réactions chimiques dont les constituants sont les objets.

Nous avons choisi de « pêcher » tout d'abord le mécanisme le plus simple de la chimie en cherchant à extraire d'un mélange de molécules réactives C_i celle(s) qui réagirai(en)t avec des constantes cinétiques particulières vis-à-vis d'une cible P selon la réaction [21-22] :



Dans le système expérimental étudié, il s'est agi d'extraire sous contrôle cinétique d'un mélange de constituants similaires, un colorant C_i donnant un complexe d'inclusion C_iP avec une molécule creuse P : l' α -cyclodextrine (figure 5).

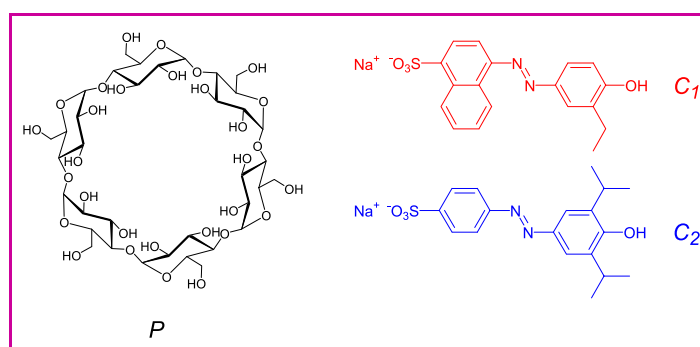


Figure 5 - Système expérimental utilisé au cours de cette étude.

P est l' α -cyclodextrine et C_1 et C_2 sont deux colorants diazoïques similaires portant deux charges négatives à $\text{pH} = 12$ et pouvant donner un complexe d'inclusion avec l' α -cyclodextrine.

Dans une chromatographie d'affinité « classique » mettant en œuvre la réaction (1), la distance parcourue par une molécule de constituant C_i dépend du temps passé en moyenne dans les états en interconversion : C_i et C_iP . La vitesse moyenne $\langle v_i \rangle$ de la population des molécules C_i est ainsi gouvernée par la constante de l'équilibre d'association

$K_i = k_i^f/k_i^b$ où les constantes cinétiques k_i^f et k_i^b sont respectivement associées aux réactions directe et inverse de (1) : les espèces présentant le moins d'affinité pour le support chromatographique sont les premières éluées.

Afin de réaliser l'extraction d'un constituant prédéfini par son mécanisme et sa cinétique au sein d'un mélange, nous avons imaginé un nouveau protocole reposant sur les cinétiques d'association et de dissociation, décrites par k_i^f et k_i^b . Pour mettre en valeur les propriétés cinétiques du système tout en induisant un déplacement moléculaire, nous appliquons un champ uniforme périodique de valeur moyenne nulle dont la période est accordée à la dynamique de la réaction (1). Ce peut être un champ électrique si, comme dans l'exemple représenté à la figure 5, l'un au moins des états C_i et C_iP est sensible à ce type de champ. Dans de telles conditions, les constituants C_i ne se déplacent pas en moyenne, mais ils présentent un comportement analogue à une diffusion [21]. Le coefficient de diffusion effectif correspondant, $D_{\text{eff},i}$, est la somme de deux contributions : $D_{\text{diff},i}$ qui caractérise le couplage stationnaire entre la diffusion et la réaction (1), et $D_{\text{disp},i}$ qui résulte de la modulation du champ.

Le terme associé à la diffusion $D_{\text{diff},i} = p_{C_i}D_{C_i} + p_{C_iP}D_{C_iP}$ correspond à la moyenne pondérée des coefficients de diffusion de C_i et de C_iP , D_{C_i} et D_{C_iP} . Les coefficients de pondération $p_{C_i} = 1/(K_i[P] + 1)$ et $p_{C_iP} = K_i[P]/(K_i[P] + 1)$ désignent respectivement les proportions relatives stationnaires de C_i et C_iP qui ne dépendent que de la constante thermodynamique K_i et de la concentration $[P]$. Pour des valeurs suffisamment grandes du champ, la contribution de $D_{\text{diff},i}$ à $D_{\text{eff},i}$ est négligeable.

Le terme dispersif $D_{\text{disp},i}$ résulte du couplage entre la réaction (1) et le champ modulé lorsque les mobilités de C_i et de C_iP sont différentes. C'est le cas considéré à la figure 5 : avec une charge identique mais des formes et dimensions distinctes, les colorants C_i et leurs complexes C_iP possèdent des mobilités électrophorétiques différentes, μ_{C_i} et μ_{C_iP} . Pour un champ périodique sinusoïdal d'amplitude a et de pulsation ω , $D_{\text{disp},i}$ s'écrit :

$$D_{\text{disp},i} = \frac{[a(\mu_{C_i} - \mu_{C_iP})]^2 k_i^f k_i^b}{2(k_i^f + k_i^b)} \times \frac{1}{[(k_i^f + k_i^b)^2 + \omega^2]} \quad (2)$$

avec $\kappa_i^f = k_i^f[P]$. Le premier facteur de l'expression (2) existe déjà lors du couplage de la réaction (1) avec un champ constant. Il manifeste à l'échelle macroscopique le caractère aléatoire de la réaction (1) : au cours de la migration dans le support chromatographique, les trajectoires individuelles des molécules d'un type donné C_i/C_iP ne sont pas identiques ; on observe une dispersion de la population autour de la position moyenne $\langle x_i \rangle$. La vitesse de dispersion envisagée comme une fonction des constantes cinétiques est maximisée quand $\kappa_i^f = k_i^b$, et maximale pour les réactions associées aux plus petites constantes cinétiques de réaction. Ce résultat découle de la loi des grands nombres : le comportement de l'ensemble converge vers le comportement moyen lorsque la fréquence d'échange augmente selon la réaction (1). Le second facteur de l'expression (2) est une fonction de coupure qui s'annule lorsque la réaction devient suffisamment lente par rapport au temps d'inversion du champ électrique. Il traduit que, pour que la dispersion se manifeste, la réaction (1) doit se produire alors que les profils de concentration de C_i et de C_iP ne sont pas superposés : le temps de relaxation de la réaction (1), $\tau_{\text{rxn},i} = 1/(k_i^f + k_i^b)$, évaluant la durée caractéristique du retour du système vers l'équilibre chimique [23], doit donc être plus petit qu'une

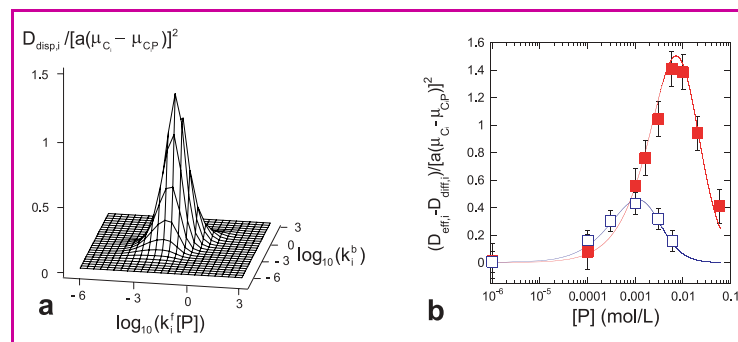


Figure 6 - Contribution dispersive normalisée au coefficient de diffusion effectif d'une espèce C_i soumise à la réaction (1) en présence d'un champ électrique périodique crêteau.

a : Variation théorique avec $\kappa_i^f = k_i^f[P]$ et κ_i^b (période du champ $T = 90$ s) ;
b : Variation expérimentale avec $[P]$ (carrés bleus pleins : C_1 , 298 K ; carrés vides rouges : C_2 , 283 K) ; la figure présente aussi les ajustements obtenus à partir de l'expression théorique. Solvant : tampon acide acétique, acide borique, acide phosphorique $0,15 \text{ mol.L}^{-1}$, pH = 12.

semi-période du champ $T = 2\pi/\omega$. Pour un champ périodique sinusoïdal, il s'agit d'une fonction lorentzienne classique. Du fait de sa variation quadratique avec a , $D_{\text{disp},i}$ excède $D_{\text{diff},i}$ pour des valeurs suffisamment grandes de a . Dans un tel régime, la dispersion se manifeste comme une diffusion forcée. Comme le montre la figure 6a, $D_{\text{disp},i}$ est une fonction symétrique de κ_i^f et de κ_i^b à période T fixée qui présente un maximum unique de coordonnées :

$$\kappa_i^f = \kappa_i^b = \mathcal{N}T \quad (3)$$

où $\mathcal{N}$ est un facteur numérique qui dépend de la nature de l'excitation périodique (sinusoïdale : $\mathcal{N} = \pi$; crêteau : $\mathcal{N} \approx 3,212$).

Pour valider le comportement théorique prédit sur la figure 6a, nous avons mesuré le coefficient de diffusion effectif de C_1 et de C_2 pour différentes concentrations de P afin d'altérer la valeur de $\kappa_i^f = k_i^f[P]$; en fait, κ_i^b est fixé pour un colorant donné et l'analyse de $D_{\text{disp},i}(\kappa_i^f, \kappa_i^b)$ se réduit ici à l'étude de $D_{\text{disp},i}([P])$. Les valeurs de κ_i^b de la littérature [24-25] ont été utilisées pour déterminer la période du champ électrique périodique crêteau ($a \approx 3000 \text{ V.m}^{-1}$). Pour l'intégralité des expériences impliquant un colorant donné, elle a été fixée à la valeur spécifique $T = 3,212/\kappa_i^b$ de l'équation (3) (90 s pour C_1 à 298 K et 31 s pour C_2 à 283 K). Afin de démontrer le caractère de type diffusion du mouvement et de mesurer $D_{\text{eff},i}$, nous avons effectué une analyse de Fourier des profils de concentration des colorants à partir d'une marche initiale et à différents instants. Ces profils ont été observés à l'aide d'une caméra dans une cellule électrophorétique transparente et thermostatée contenant un gel d'agarose à 1 % afin d'éviter les phénomènes d'électro-osmose. La figure 6b montre les contributions dispersives normalisées aux coefficients de diffusion effectifs $(D_{\text{eff},i} - D_{\text{diff},i})/[a(\mu_{C_i} - \mu_{C_iP})]^2$ en fonction de $[P]$. Les ajustements par la loi théorique en utilisant les constantes cinétiques κ_i^f et κ_i^b comme seuls paramètres ajustables sont satisfaisants pour les deux colorants et fournissent des valeurs proches de celles de la littérature aux mêmes températures dans des conditions de pH similaires. En particulier, la position du maximum du coefficient de dispersion $D_{\text{disp},i}([P])$ obéit raisonnablement à la condition de résonance (3). On observe sur la figure 6b $[P]_1^{\text{Ddisp,max}} = 7,5 \text{ mM}$ et $[P]_2^{\text{Ddisp,max}} = 1,1 \text{ mM}$; $1/K_1 = 5,8 \text{ mM}$ et $1/K_2 = 1,0 \text{ mM}$ étaient respectivement attendus à partir des données de la littérature.

Ces résultats constituent la première observation en chimie du phénomène de dispersion en champ oscillant. Plus significativement, ils démontrent en validant notre cadre théorique qu'il est possible d'augmenter considérablement le coefficient de diffusion effectif de n'importe quel réactif bien au-delà de sa valeur intrinsèque $D_{\text{diff},i}$ en accordant la fréquence du champ d'excitation dans un régime de « résonance ».

Les équations (2) et (3) sont importantes afin de réaliser l'adressage et la séparation physique d'un constituant donné C_i^R dans un mélange sur des critères cinétiques. Tout d'abord, $D_{\text{disp},i}$ dépend explicitement des constantes cinétiques k_i^f et k_i^b , et non pas seulement de K_i . De plus, $D_{\text{eff},i}^R$ peut toujours être rendu le plus grand parmi les $D_{\text{eff},i}$ si C_i^R est « résonnant », c'est-à-dire si la concentration en P et la période du champ sont choisis de sorte que les constantes cinétiques associées à C_i^R obéissent aux conditions de résonance données dans l'équation (3). Un protocole de séparation peut dès lors être facilement conçu (figure 7) :

- i) déposer le mélange $\{C_i\}$ en un point du milieu contenant P à la concentration $[P]_i^R = 1/K_i^R = k_i^b/k_i^f$
- ii) appliquer un champ périodique uniforme avec $1/T_i^R = k_i^b/k_i^f$ et $\mathcal{N}$ tels que $D_{\text{eff},i}^R \approx D_{\text{disp},i}^R$
- iii) et collecter l'espèce C_i^R ciblée dans les extrémités du profil de concentration.

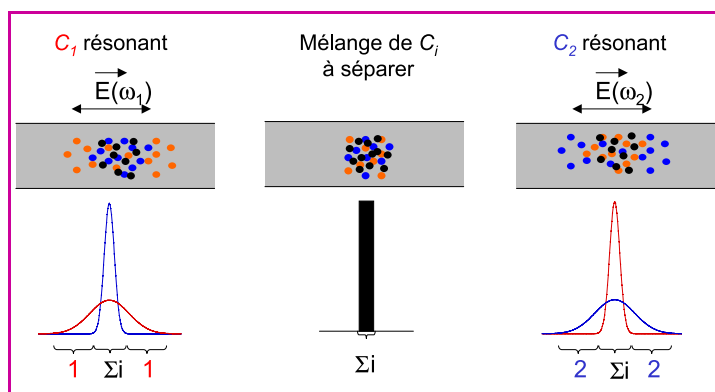


Figure 7 - Principe de la séparation sous contrôle de la diffusion en champ alternatif.

Le mélange $\{C_i\}$ est déposé en un point du milieu contenant P . Pour extraire sélectivement un constituant particulier C_i^R , il suffit de fixer la concentration en P à la valeur $[P]_i^R = 1/K_i^R = k_i^b/k_i^f$, et d'appliquer un champ périodique uniforme suffisamment intense de période $\mathcal{N}/k_i^b$. Il ne reste plus alors qu'à collecter l'espèce C_i^R ciblée dans les extrémités du profil de concentration. Il est ainsi possible d'extraire à volonté tout aussi bien C_1 que C_2 dans cette position privilégiée en choisissant des concentration en P et fréquence du champ appropriées.

Nous avons réalisé une série d'expériences à l'aide du système présenté à la figure 4 dans le but d'évaluer ce protocole. Nous avons pu ainsi montrer que l'on peut extraire C_1 ou C_2 à volonté à partir d'un mélange équimolaire de C_1 et de C_2 .

Ce nouveau protocole de séparation sous contrôle de la diffusion en champ alternatif présente plusieurs caractéristiques attractives :

- Il devrait être très sélectif. Dans notre approche, une molécule réactive est décrite par la donnée des réactions dont elle est l'objet (le mécanisme), ainsi que des constantes cinétiques des réactions mises en jeu. Séparer sous contrôle cinétique grâce à l'emploi d'une fréquence particulière revient ici à sélectionner les réactifs dont le mécanisme se réduit à l'échelle de temps considéré au schéma retenu (une seule réaction dans cet article ; noter que le mécanisme peut

impliquer plusieurs étapes élémentaires comme dans le système expérimental étudié) pour des valeurs particulières des constantes cinétiques. Il s'agit donc d'une « pêche au mécanisme » qui, bien entendu, se traduit *in fine* par celle d'un réactif. Dans le cas étudié, de nombreux C_i ne réagiront pas avec P ; pour ceux là, $D_{\text{eff},i} \approx D_{\text{Ci}} \ll D_{\text{eff},i}^R$. Pour les réactifs potentiels de P restants, la figure 6a montre qu'une différence des constantes de vitesse k_i^f et k_i^b d'un ordre de grandeur diminue $D_{\text{disp},i}$ d'un facteur supérieur à 3,5. D'une manière générale, il faut souligner ici que les constantes cinétiques diffèrent plus que les constantes thermodynamiques correspondantes au sein d'un mélange. Par exemple, les colorants C_1 et C_2 présentent une affinité similaire pour l' α -cyclodextrine : $K_1/K_2 = 0,34$ à 283 K. En revanche, $k_1^f/k_2^f = 0,021$ et $k_1^b/k_2^b = 0,063$ à la même température. Un protocole chromatographique fondé sur les différences de constantes cinétiques de réaction améliore ainsi la sélectivité de la séparation par rapport à celle obtenue par une approche traditionnelle basée sur les différences des constantes d'équilibre. Par exemple, la séparation de constituants présentant une même constante thermodynamique d'association, mais des constantes cinétiques distinctes devient possible.

- Ce protocole devrait faciliter la récupération du constituant désiré C_i^R qui, indépendamment de la valeur de K_i^R , se retrouve systématiquement situé dans la position la plus favorable au sein du profil d'« élution » : la première (ici les extrémités d'un profil gaussien, voir figure 7).

- Il ne demande qu'une faible quantité de support chromatographique du fait de l'absence de déplacement moyen du mélange au cours de la séparation. Cette caractéristique pourrait être particulièrement attractive lorsque P est une biomolécule disponible en faible quantité.

- Enfin, une séparation rapide peut être réalisée. Sa durée minimale est de l'ordre du temps de relaxation de la réaction (1) qui constitue la durée minimale de toute séparation reposant sur sa mise en œuvre. En particulier, cette durée demeure toujours inférieure au temps d'accès au régime thermodynamique lors de séparations à partir de mélanges inconnus. Ce protocole devrait ainsi pouvoir être utilisé pour détecter d'éventuelles mutations dans des acides nucléiques à l'aide de courtes séquences d'oligonucléotides sondes en quelques secondes au lieu des heures requises avec les approches actuellement disponibles. Nous travaillons actuellement dans cette direction en collaboration avec Charlie Gosse (CNRS UPR 20 Laboratoire de photonique et de nanostructures), Laurent Lacroix et Jean-Louis Mergny (Laboratoire de biophysique, Muséum national d'Histoire naturelle USM 0503, CNRS UMR 8646, Inserm UR 565).

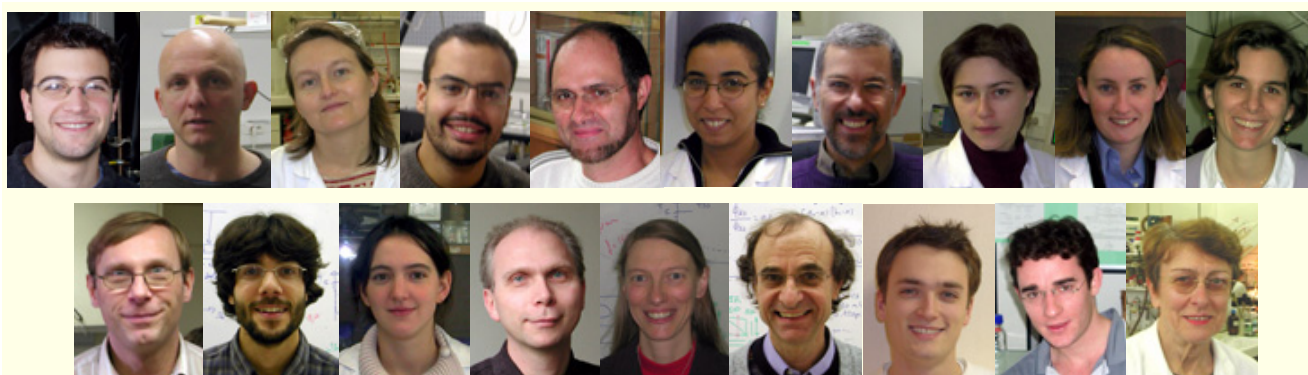
Conclusion

Les résultats obtenus au cours de ce travail dépassent l'ambition du projet initial. Afin de reproduire certains comportements complexes de la biologie tels que le mouvement moléculaire orienté, il s'est avéré nécessaire de mettre en place un outil de séparation conçu pour extraire des réactifs impliqués dans un mécanisme faisant intervenir des constantes cinétiques données. Nous avons ainsi proposé un protocole de chromatographie inédit et performant. Indépendamment de l'intérêt qu'elle présente pour réaliser des séparations, la validation expérimentale de ce protocole nous rend confiants quant à l'observation future des comportements que nous avons prédits ; le cadre théorique

utilisé tout au long de ce travail est en effet le même, qu'il s'agisse de complexité chimique, de mouvement orienté, ou encore de séparation sous contrôle de la diffusion en champ alternatif. Il nous reste désormais à améliorer notre protocole de séparation afin de parvenir à extraire avec une meilleure efficacité des réactifs soumis à des mécanismes plus élaborés qu'une simple réaction chimique. Les travaux en cours promettent d'autres fructueuses « parties de pêche ».

Références

- [1] Pour une entrée bibliographique récente sur une vision globale du métabolisme, voir par exemple : Arita M., The metabolic world of Escherichia Coli is not small, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, p. 1543.
- [2] Metzler D.E., Metzler C.M., Sauke D.J., *Biochemistry: The Chemical Reactions of Living Cells 1 & 2*, 2nd ed., Harcourt/Academic Press, San Diego, **2002**.
- [3] Nelson D.L., Cox M.M., *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3rd ed., Worth Publishers, New York, **2000**.
- [4] Lehn J.-M., *La Chimie Supramoléculaire, Concepts et Perspectives*, De Boeck Université, Bruxelles, **1997**.
- [5] Hill T.L., *Free Energy Transduction in Biology: The Steady-State Kinetic and Thermodynamic Formalism*, Academic Press, New York, **1977**.
- [6] Whitesides G.M., Ismagilov R.F., Complexity in chemistry, *Science*, **1999**, *284*, p. 89.
- [7] Nicolis G., Prigogine I., *Self-Organization in Nonequilibrium Systems*, Wiley, New York, **1977**.
- [8] Eigen M., Schuster P., *The Hypercycle, A Principle of Natural Self-organization*, Springer-Verlag, Berlin, **1979**.
- [9] Cette réduction mécanistique repose par exemple sur l'utilisation de l'approximation des états stationnaires (on peut réduire aussi en supposant qu'une étape atteigne un état d'équilibre avant les autres). Voir par exemple : Vidal C., Lemarchand H., *La réaction créatrice*, Hermann, Paris, **1988**.
- [10] Jacob F., *Le jeu des possibles*, Fayard, Paris, **1981**.
- [11] Jullien L., Lemarchand A., Evaluation of the separation efficiency of some processes based on interaction of reactive species with a static, periodic asymmetric potential, *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, p. 4415.
- [12] Jullien L., Lemarchand A., Charier S., Ruel O., Baudin J.-B., Two-site molecules as a road for engineering complexity in chemical systems, *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, p. 9905.
- [13] Lemarchand A., Jullien L., Tuning a reaction using two-site catalysis and far-from-equilibrium conditions, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2004**, *6*, p. 398.
- [14] Lemarchand A., Jullien L., Competition and symbiosis in a chemical world, *J. Phys. Chem. B*, **2004**, *108*, p. 11782.
- [15] Yasuda R., Noji H., Kinosita K., Yoshida M., F1-ATP-ase is a highly efficient molecular motor that rotates with discrete 120° steps, *Cell*, **1998**, *93*, p. 1117.
- [16] Pour un exemple de conclusion contestable sur la base du travail publié, voir par exemple : Koumura N., Geertsema E.M., Meetsma A., Feringa B.L., Light-driven molecular motor: Unidirectional rotation controlled by a single stereogenic center, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 12005.
- [17] Jülicher F., Ajdari A., Prost J., Modeling molecular motors, *Rev. Mod. Phys.*, **1997**, *69*, p. 1269.
- [18] Rousselet J., Salomé L., Ajdari A., Prost J., Directional motion of Brownian particles induced by a periodic asymmetric potential, *Nature*, **1994**, *370*, p. 446.
- [19] Faucheux L.P., Libchaber A., Selection of Brownian particles, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1995**, *91*, p. 3163.
- [20] Bader J.S., Hammond R.W., Henck S.A., Deem M.W., McDermott G.A., Bustillo J.M., Simpson J.W., Mulhern G.T., Rothberg J.M., DNA transport by a microengineered Brownian ratchet device, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, p. 13165.
- [21] Jullien L., Lemarchand A., Lemarchand H., Diffusion of reactive species tuned by modulated external fields: Application to high performance chromatography, *J. Chem. Phys.*, **2000**, *112*, p. 8293.
- [22] Alcor D., Croquette V., Jullien L., Lemarchand A., Molecular sorting by stochastic resonance, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, p. 8276.
- [23] Eigen M., de Mayer L., *Relaxation Methods in Techniques of Organic Chemistry*, vol. VIII, Part II, S.L. Friess, E.S. Lewis, A. Weissberger (volume editors), 2nd ed., Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York, **1963**, p. 895-1054.
- [24] Cramer F., Saenger W., Spatz H.-C., Inclusion compounds: 19. Formation of inclusion compounds of α -cyclodextrin in aqueous solutions. Thermodynamics and kinetics, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, p. 1.
- [25] Yoshida N., Seiyama A., Fujimoto M., Dynamic aspects in host-guest interactions. Mechanism for molecular recognition by α -cyclodextrin of alkyl-substituted hydroxyphenylazo derivatives of sulfanilic acid, *J. Phys. Chem.*, **1990**, *94*, p. 4246.



De gauche à droite et de haut en bas : D. Alcor, J.-F. Allemand, I. Aujard, T. Barilero, J.-B. Baudin, C. Benbrahim, D. Bensimon, A. Bourdoncle, S. Charier, E. Cogné-Laage, V. Croquette, A. Estevez-Torres, N. Gagey, L. Jullien, A. Lemarchand, H. Lemarchand, A. Meglio, P. Neveu et O. Ruel.

Damien Alcor¹ et **Anne Bourdoncle**¹ sont post-doctorants, **Isabelle Aujard**² est ingénieure de recherches, **Thomas Barilero**¹, **Sandrine Charier**², **André Estevez Torres**¹ et **Nathalie Gagey**² sont doctorants, **Jean-Bernard Baudin**² est sous-directeur du Département de chimie, **Chouaha Benbrahim**² est technicienne de recherches, **Emmanuelle Cogné-Laage**¹ est professeur de classes préparatoires, **Ludovic Jullien**³ (auteur correspondant) est professeur à l'Université Paris VI, **Adrien Meglio**¹ est étudiant de master et **Odile Ruel**² est ingénieure de recherches au Département de chimie de l'École normale supérieure*.

Jean-François Allemand est maître de conférences ENS, **David Bensimon** et **Vincent Croquette** sont directeurs de recherches CNRS et **Pierre Neveu** est doctorant au Laboratoire de physique statistique de l'École normale supérieure**.

Annie Lemarchand est chargée de recherches CNRS et **Hervé Lemarchand** est professeur au Laboratoire de physique théorique des liquides de l'Université Pierre et Marie Curie***.

* Département de chimie, CNRS UMR 8640, École normale supérieure, 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05. Fax : 01 44 32 33 25.

¹ Tél. : 01 44 32 24 06.

Courriels : Damien.Alcor@cancer.org.uk, Anne.Bourdoncle@ens.fr, Thomas.Barilero@ens.fr, Andre.Estevez.Torres@ens.fr, emmanuelle.laage@ac-amiens.fr, Adrien.Meglio@ens.fr

² Tél. : 01 44 32 34 05.

Courriels : Isabelle.Aujard@ens.fr, Sandrine.Charier@ens.fr, Nathalie.Gagey@ens.fr, Jean-Bernard.Baudin@ens.fr, Chouaha.Benbrahim@ens.fr, Odile.Ruel@ens.fr

³ Tél. : 01 44 32 33 33.

Courriel : Ludovic.Jullien@ens.fr

** Laboratoire de physique statistique, CNRS UMR 8550, École normale supérieure, 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05.

Tél. : 01 44 32 34 92. Fax : 01 44 32 34 33.

Courriels : Jean-Francois.Allemand@ens.fr, David.Bensimon@ens.fr, Vincent.Croquette@ens.fr, Pierre.Neveu@ens.fr

*** Laboratoire de physique théorique des liquides, Université Pierre et Marie Curie, CNRS UMR 7600, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05.

Tél. : 01 44 27 72 92. Fax : 01 44 27 72 87.

Courriels : anle@lptl.jussieu.fr, hele@lptl.jussieu.fr



Du « gap de Haldane » aux aimants moléculaires

Véronique Gadet, Louis-Pierre Regnault, Jean-Pierre Renard et Michel Verdaguer

Résumé Pour comprendre les propriétés du solide magnétique à trois dimensions (3D), le monde à une dimension (1D) peut sembler une étape possible. Modèles, hamiltoniens et résultats expérimentaux se sont multipliés avec succès sur les systèmes 1D depuis les années 1930, lorsqu'au début des années 80 apparaissent deux faits nouveaux : (i) une conjecture théorique prévoit – *d'abord dans l'incompréhension générale* – que les chaînes antiferromagnétiques de spins entiers doivent avoir des propriétés thermodynamiques très différentes des chaînes de spins demi-entiers. Questions : pourquoi ces propriétés n'ont-elles jamais été observées ? Peut-on les observer ? Dans quels systèmes ? ; (ii) l'obtention par les chimistes, de chaînes ordonnées uniformes de spins alternés 1/2 et 5/2, premiers systèmes ferrimagnétiques 1D pour lesquels n'existent ni modèles, ni hamiltoniens. Questions : peut-on décrire théoriquement ces systèmes ferrimagnétiques 1D ? Comment ? S'agit-il d'une étape vers des aimants moléculaires ? Les réponses impliquent une étroite coopération entre physiciens et chimistes, théoriciens et expérimentateurs, la maîtrise de concepts et de langages communs, des allers-retours nombreux entre modèles et expériences. L'article décrit la rencontre de physiciens et de chimistes autour de ces problèmes, leurs déboires et leurs succès et quelques (heureuses) conséquences...

Mots-clés **Magnétisme moléculaire, systèmes unidimensionnels, antiferromagnétisme, gap de Haldane, ferromagnétisme, ferrimagnétisme, bleus de Prusse magnétiques.**

Abstract **From Haldane's gap to molecular magnets**
To understand the properties of the three-dimensional (3D) magnetic solid, the one-dimensional (1D) world can be considered as a possible step. Models, hamiltonians, experimental results on 1D systems successfully accumulated since the 30's, when at the beginning of the 80's appeared two new events: (i) a theoretical conjecture predicts – *first in a general lack of understanding* – that antiferromagnetic chains of integer spins should have thermodynamical properties very different from half-integer spin chains. Questions: why these properties were never observed before? Is it possible to observe them? In which systems?; (ii) the synthesis by chemists of ordered chains, with regularly alternating spins 1/2 and 5/2, the first ferrimagnetic 1D systems for which there were no models neither hamiltonians. Questions: is it possible to describe theoretically these systems? How? Is that a step towards molecular magnets? The answers depend on a close cooperation between physicists and chemists, theoreticians and experimentalists, the mastering of common concepts and languages, numerous there and backs between models and experiments. The article describes the meeting of physicists and chemists around these problems, their disappointments and successes and some (happy) consequences...

Keywords **Molecular magnetism, one-dimensional systems, antiferromagnetism, Haldane's gap, ferromagnetism, ferrimagnetism, magnetic Prussian blues.**

Le monde du magnétisme unidimensionnel au tournant des années 80

Le magnétisme est un sujet interdisciplinaire d'une grande importance par ses applications : enregistrement magnétique, aimants et mémoires entre autres. C'est aussi un domaine de la science où le couplage entre théorie et expérience s'est révélé très riche grâce au développement de modèles relativement simples et proches de la réalité. Il existe une longue et belle tradition en France dans ce domaine (Pierre Curie, Paul Langevin, Louis Néel pour ne citer que quelques noms). En synthèse, les systèmes magnétiques unidimensionnels (1D), communément appelés chaînes de spins (*figure 1*), sont un intermédiaire naturel

entre l'entité dinucléaire formée de deux ions magnétiques couplés et le système tridimensionnel (3D) où les liaisons s'étendent dans toutes les directions de l'espace. On ne doit pas en espérer *a priori* de retombées spectaculaires en matière d'applications, même si récemment, l'apparition de chaînes à relaxation lente de l'aimantation ait pu faire naître des espoirs pour un stockage de l'information dans des bâtonnets magnétiques de taille moléculaire, avec une grande densité de stockage. On peut déplorer cette absence d'applications, mais cela ne saurait faire oublier la beauté formelle et l'importance conceptuelle de ces objets magnétiques. Les systèmes 1D présentent un intérêt particulier car leurs propriétés sont très différentes de celles rencontrées aux dimensions plus élevées : $D = 2$ et 3 .

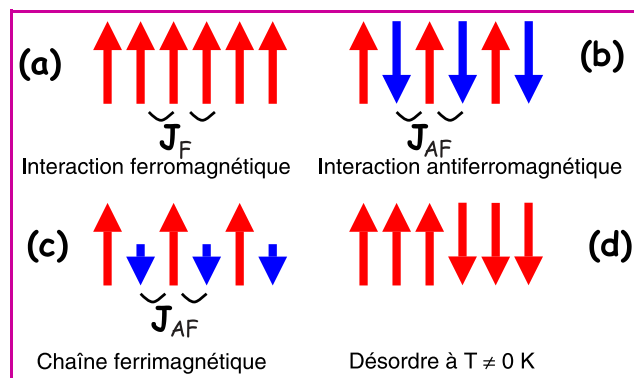


Figure 1 - Structure schématique de spin de chaînes magnétiques.

Un spin est schématisé par une flèche. a) Une interaction ferromagnétique ($J_F > 0$) aligne les spins de manière parallèle ; b et c) Une interaction antiferromagnétique ($J_{AF} < 0$) aligne les spins de manière antiparallèle : b) avec des spins identiques, le spin résultant est nul (chaîne AF), c) avec des spins alternés de grandeurs différentes, le spin résultant est non nul (chaîne ferrimagnétique) ; d) A une température $T \neq 0$ K, il n'existe pas d'ordre à longue distance en dimension $D = 1$ (voir texte).

Certains modèles ont de plus l'avantage d'être exactement solubles à $D = 1$. S'ils ne le sont pas, l'obtention de solutions approchées par les techniques de calcul courantes en physique statistique, telles que les développements en série à haute température ou les méthodes numériques, est bien plus aisée à $D = 1$ qu'à $D = 2$ ou 3 . Le modèle d'Ising dans lequel les spins n'ont qu'une composante corrélée suivant un seul axe z a ainsi été résolu à une dimension dès 1925. Dans les composés magnétiques réels, les interactions entre spins sont largement isotropes et en général bien décrites par l'hamiltonien de Heisenberg-Dirac : $H = -J \sum_i \mathbf{S}_i \cdot \mathbf{S}_{i+1}$ dans le cas simple d'une chaîne uniforme

avec interactions entre premiers voisins, J étant la constante de couplage entre deux spins voisins ; $J > 0$ correspond au ferromagnétisme (spins parallèles) et $J < 0$ à l'antiferromagnétisme (spins antiparallèles) (figure 1). La diagonalisation de H dans le cas antiferromagnétique (AF) est un problème difficile. En effet, la chaîne de spins AF est le siège de grandes fluctuations quantiques. L'existence de ces fluctuations est une caractéristique générale de l'antiferromagnétisme car, contrairement au ferromagnétisme, l'arrangement antiparallèle des spins ne permet pas de regrouper ces derniers en blocs de spin de plus en plus grand dont le caractère quantique disparaît. Plus rigoureusement, l'état dit « de Néel » dans lequel S_z prend alternativement les valeurs S et $-S$ n'est pas un état propre de l'hamiltonien. A $D = 3$, l'état fondamental d'un antiferromagnétique s'écarte peu de l'état de Néel ; la déviation de point zéro est petite, $(S - \langle S_z \rangle)/S \ll 1$, et donc les fluctuations quantiques sont faibles, ce qui n'est pas du tout le cas à $D = 1$.

Une autre caractéristique remarquable des chaînes est l'absence d'ordre magnétique à $T \neq 0$ K, contrairement aux systèmes 3D qui présentent une transition vers une phase ordonnée ferromagnétique (F) à la température de Curie T_C ou AF à la température de Néel T_N .

Avant 1970, les propriétés thermodynamiques statiques des chaînes AF, comme la susceptibilité magnétique, avaient été calculées de manière exacte ou approchée, principalement pour les valeurs du spin $S = 1/2$ et $S = \infty$ [1], ainsi que le spectre de leurs états excités [2]. Ce spectre forme un continuum s'étendant depuis l'état fondamental

sans gap d'énergie. La similarité de comportement entre la chaîne de spins classiques ($S \rightarrow \infty$) et de spins $1/2$ laissait alors supposer qu'il en était de même pour toute valeur du spin.

A partir de 1960, des expériences furent menées activement sur des composés magnétiques quasi-1D où les ions magnétiques sont couplés fortement suivant un axe et faiblement perpendiculairement à cet axe [1-2]. L'archétype de la chaîne AF est alors $(\text{CH}_3)_4\text{NMnCl}_3$, en abrégé TMMC, dans lequel les ions Mn(II) de spin $5/2$ sont couplés par une interaction intra chaîne 10^4 fois plus forte que l'interaction inter chaînes. La faiblesse de cette dernière fait que l'ordre magnétique tridimensionnel s'établit à très basse température, $T_N = 0,84$ K, ce qui ouvre une large fenêtre de températures où le comportement est purement 1D. Des sels d'ions Cu(II) formant des chaînes AF de spin $1/2$ sont aussi étudiés, ainsi que des composés de Ni(II) tels que CsNiF_3 proches de la chaîne ferromagnétique de spin 1 . Les expériences confortent les théories existantes [1-2].

En 1982, le physicien théoricien F.D.M. Haldane énonce une conjecture déroutante [3] : un « gap » doit s'ouvrir au bas de la bande d'énergie entre l'état fondamental singulet et le continuum d'états excités dans les chaînes AF de spin entier, au contraire de celles de spin demi-entier qui sont sans « gap ». Cet effet quantique nouveau allant à l'encontre des idées communément admises suscite d'abord de vives polémiques et est à l'origine d'un regain d'intérêt pour le magnétisme unidimensionnel. C'est la mise en évidence expérimentale du gap sur un composé de Ni(II) synthétisé par les chimistes de coordination qui démontre la validité de la conjecture de Haldane [4-5]. A peu près à la même époque, la synthèse de chaînes dites bimétalliques qui alternent de manière régulière deux ions magnétiques différents est effectuée [6]. C'est une première étape vers l'aimant moléculaire, mais aussi la création d'une nouvelle chaîne, la chaîne ferrimagnétique (figure 1c) dont la physique reste alors à explorer. Gap de Haldane et chaînes bimétalliques sont à l'origine d'un renouveau du magnétisme unidimensionnel, largement initié par une collaboration étroite et fructueuse entre chimistes et physiciens. Nous en présentons quelques aspects marquants dans cet article.

Objets nouveaux pour conjecture nouvelle : l'étrange histoire du gap de Haldane

Quand Haldane énonça sa conjecture, les spécialistes du magnétisme unidimensionnel refusèrent d'y croire et la prestigieuse revue américaine *Physical Review Letters* n'accepta pas de la publier. Il est vrai que le comportement de la chaîne AF de spins $1/2$ très similaire à celui de la chaîne de spins classiques ($S \rightarrow \infty$) ne plaiderait pas en faveur d'effets quantiques extravagants. Or, Haldane conjecture une situation radicalement différente pour $S = 1$ (plus généralement pour S entier) et pour $S = 1/2$: l'état fondamental serait un singulet correspondant à un niveau d'énergie fondamental non dégénéré et le premier état excité, un état triplet séparé du fondamental par une bande d'énergie interdite Δ , i.e. le gap. Ceci a une conséquence immédiate dramatique : lorsque la température est abaissée en dessous de Δ/k_B , où k_B est la constante de Boltzmann, les niveaux excités se dépeuplent et seul le niveau fondamental singulet, donc non magnétique, est occupé. En bref, le magnétisme disparaît quand $T \rightarrow 0$, ce qui peut se constater

aisément par une mesure de la susceptibilité magnétique, cette dernière devant tendre vers 0 avec T pour toute orientation du champ magnétique de mesure. On verra plus loin que le fait qu'un effet aussi spectaculaire n'ait pas déjà été mis en évidence lors d'expériences n'invalidait pas la conjecture.

Des simulations numériques sur des anneaux finis de N spins 1, N allant jusqu'à 10, apportent en fait la première indication de la validité de la conjecture de Haldane dès 1983 [7]. Ce travail de pionnier de Rémi Jullien et de ses collaborateurs donne une première estimation du gap, $\Delta \approx |J|/4$, et met en évidence sa relative robustesse à l'anisotropie magnétique D de l'ion nickel (II). Celle-ci lève la dégénérescence du premier niveau excité (état triplet), une anisotropie uniaxiale le séparant en deux niveaux et une anisotropie orthorhombique en trois niveaux. L'évolution du niveau excité de plus basse énergie en présence d'anisotropie uniaxiale DS_{iz}^2 est montrée en fonction de $D/|J|$ dans la figure 2. On constate que le gap subsiste en présence d'une anisotropie modérée.

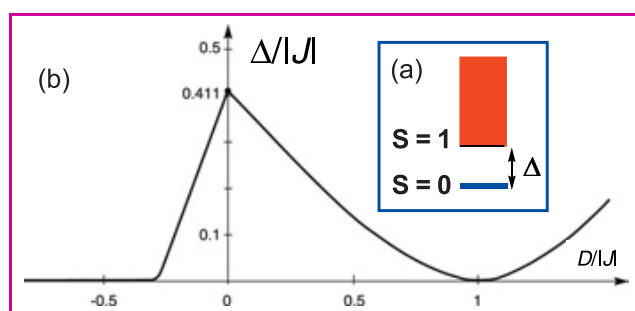


Figure 2 - Le « gap » de Haldane.

a) Représentation simple de la bande interdite Δ entre l'état fondamental singulet $S = 0$ (en bleu) et le niveau excité triplet de plus basse énergie ($S = 1$), surmonté du continuum des niveaux d'énergie (en rouge); b) Variation de $\Delta/|J|$ en fonction de $D/|J|$, en présence d'anisotropie locale uniaxiale DS_{iz}^2 .

Ce travail remarquable ne met pas fin à la polémique, émaillée par une série de commentaires et de réponses aux commentaires. En effet, les simulations numériques effectuées alors sur des anneaux de N spins 1/2 par J.C. Bonner convergeaient très lentement et nécessitaient donc des valeurs élevées de N . Heureusement, il n'en est pas de même pour les spins 1 car le gap limite à quelques spins la longueur de corrélation, distance sur laquelle l'ordre AF s'étend. Dès que N est supérieur à cette limite, on obtient une bonne approximation de la chaîne infinie. Ce n'est évidemment pas le cas des chaînes de spin 1/2 dont la longueur de corrélation diverge quand $T \rightarrow 0$ K. Les résultats de Jullien ont été confirmés et précisés ultérieurement par des simulations numériques plus poussées donnant la valeur définitive du gap, $\Delta = 0,41 |J|$.

Mais l'existence du gap de Haldane a été finalement démontrée de manière irréfutable par les expériences menées en 1987 dans le composé $\text{Ni}(\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2)_2\text{NO}_2\text{ClO}_4$, abrégé en anglais par NENP (nickel(II) 1,2-ethanediamine μ -nitrito perchlorate), réalisation quasi parfaite de la chaîne AF de spin 1, maintenant considéré comme l'archétype du système à « gap » de Haldane [4-5a] (figure 3).

Pourquoi ce long délai entre la prévision théorique et sa vérification ? Jusque-là, les chaînes de Ni(II) de spin 1 étudiées par les physiciens étaient principalement ferromagnétiques comme CsNiF_3 et les rares exemples antiferromagnétiques tels que CsNiCl_3 avaient des interactions inter chaînes

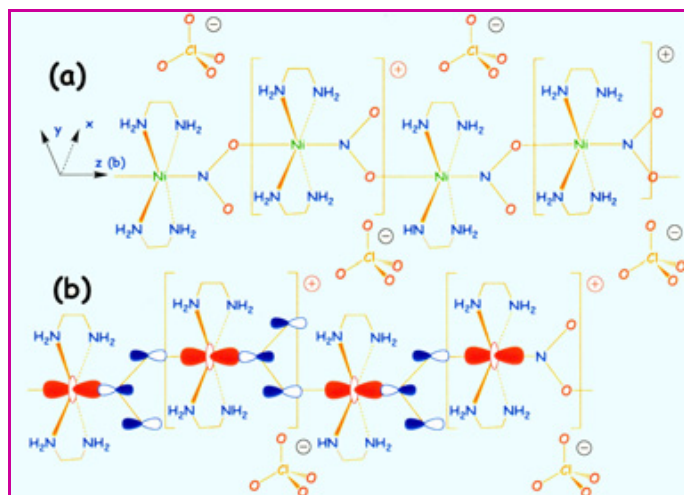


Figure 3 - a) Structure schématique du NENP, le premier composé à gap de Haldane; b) Interaction orbitale dans la chaîne. Le couplage antiferromagnétique entre ions nickel (II) est assuré par le recouvrement entre orbitales d_{z^2} à travers l'ion nitrite [8].

suffisamment fortes pour induire une transition AF avant que le gap ne se manifeste. Le NENP avait été synthétisé et étudié dans le groupe d'Olivier Kahn en 1982 et les mesures de susceptibilité montraient une décroissance prononcée à basse température, caractéristique d'un gap qui avait été attribuée à tort à l'anisotropie locale D [8]. C'est le dialogue entre deux des présents auteurs, un physicien du magnétisme (J.-P. Renard) et un chimiste familier du NENP (M. Verdaguer) qui permet d'identifier ce dernier comme chaîne de Haldane quasi idéale : quelles sont les conditions que doit remplir un système à gap de Haldane ? Comment un chimiste peut-il y répondre ? Quelles en seront les manifestations ?

Un système de Haldane doit satisfaire aux conditions suivantes :

- i) spins entiers, i.e. $S = 1, 2, 3, \dots$; en fait $S = 1$ car le gap est une fonction rapidement décroissante de S : $\Delta \sim 2|J|S \exp(-\pi S)$;
- ii) couplage AF entre spins, i.e. $J < 0$;
- iii) chaînes uniformes, i.e. $J_{i,i+1} \equiv J_{i+1,i+2}$ quel que soit i ;
- iv) faible couplage entre chaînes $|J_{\text{inter}}/J_{\text{intra}}| < 10^{-2}$;
- v) anisotropie locale modérée, i.e. $|D/J| < 1$.

Synthèse raisonnée de « chaînes de Haldane »

Pour observer les propriétés physiques attendues, il faut trouver un (ou plusieurs) composé(s) chimique(s) répondant à ce cahier des charges. Chaque condition ci-dessus – que le chimiste doit « traduire » – impose des contraintes au système. Dans l'ordre :

- i) Le spin 1 ? Ce peut être celui d'un ion paramagnétique d'un élément de transition de la première période (Ti^{2+} , V^{3+} , Cr^{4+} , Ni^{2+} ou Cu^{3+}). L'ion Ni^{2+} est celui dont les composés sont les plus stables et dont la chimie est la plus simple. Il est peu sensible à l'oxydation ou à la réduction dans les conditions ambiantes. Une configuration octaédrique régulière lui assure un spin 1 (avec deux électrons dans les orbitales e_g) ;
- ii) Le couplage antiferromagnétique, $J < 0$? Il nécessite l'utilisation d'un ou plusieurs ligands pontants entre les ions métalliques, permettant un recouvrement fort entre les

orbitales qui portent les électrons célibataires (ou « orbitales magnétiques »), ce qui est le plus souvent observé entre ions paramagnétiques pontés ;

- iii) Chaînes uniformes ? Le ligand pontant et la géométrie du pont doivent être choisis pour obtenir un couplage parfaitement uniforme le long de la chaîne : même ligand, même géométrie (halogénures, azoture, nitrite...) ;

- iv) Faible couplage entre chaînes ? L'obtention d'un « bon » caractère unidimensionnel nécessite l'éloignement des chaînes dans la phase solide, qui peut être assuré par des contre ions de grande taille, ce qui implique que la chaîne soit chargée ;

- v) Anisotropie locale modérée ? L'ion Ni^{2+} doit être entouré de six atomes identiques (ou « quasi identiques ») à des distances égales afin de minimiser la valeur de l'anisotropie locale (D) qui peut être importante dans les composés du nickel (II).

On comprend qu'il ait été difficile dans ces conditions d'observer expérimentalement les manifestations du gap avant la formulation de la conjecture... Ces conditions sont réunies dans le NENP (figure 3a). Le nickel (II) est dans un environnement octaédrique. Les six voisins sont quatre atomes d'azote de deux molécules d'éthanediamine, formant un plan carré et deux atomes d'oxygène, de part et d'autre du plan carré, appartenant aux ponts nitrite. Le ligand pontant nitrite assure une constante de couplage uniforme le long de la chaîne. Ce choix de ligands permet d'obtenir une chaîne chargée positivement : l'unité de répétition $[\text{Ni}(\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2)_2\text{NO}_2]^+$ est cationique. Cela permet l'introduction des contre ions souhaités. Leur choix se fait de manière raisonnée : l'isolement maximal des chaînes les unes par rapport aux autres pousserait *a priori* à choisir des ions les plus volumineux possibles. L'expérience montre que des contre ions trop volumineux conduisent à « couper la chaîne » et mènent à un complexe binucléaire. Seuls des anions de taille moyenne (ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^- , I_3^-) permettent d'obtenir des chaînes relativement bien isolées.

NENP est l'archétype des chaînes de Haldane. Il est ensuite possible de varier la structure pour varier les paramètres physiques, J et D . Le remplacement de l'éthanediamine par la 1,3-propanediamine conduit à $\text{Ni}(\text{C}_3\text{H}_{10}\text{N}_2)_2\text{NO}_2\text{ClO}_4$, dit NINO pour rappeler ses origines barcelonaises. Le remplacement du pont nitrite par un azoture N_3 et l'éthanediamine par la propanediamine conduit à $\text{Ni}(\text{C}_3\text{H}_{10}\text{N}_2)_2\text{N}_3\text{ClO}_4$, dit NINAZ (J plus fort, D différent). L'utilisation de trois ligands nitrite autour du nickel conduit à une unité de répétition anionique $[\text{Ni}(\text{NO}_2)_3]^-$ et à l'utilisation d'un contre ion tétraméthylammonium $[\text{N}(\text{CH}_3)_4]^+$ et conduit à $[\text{Ni}(\text{NO}_2)_3][\text{N}(\text{CH}_3)_4]^+$, ou TMNIN (J plus faible) [TMNIN = tétraméthylammonium tris- μ -nitrito nickelate(II)]. De très nombreuses autres chaînes ont suivi, en Espagne, au Japon... Même si NENP et TMNIN préexistaient à la conjecture, cette démarche raisonnée a fortement inspiré les chimistes travaillant dans ce domaine.

L'observation expérimentale du gap

Les propriétés thermodynamiques particulières des systèmes de Haldane aux basses températures sont une conséquence du gap. Lorsque T diminue, la susceptibilité magnétique $\chi(T)$ d'une chaîne AF sans gap passe d'abord par un maximum et puis décroît faiblement jusqu'à T_N , température de mise en ordre AF 3D sous l'effet des interactions inter chaînes. En dessous de T_N , la susceptibilité parallèle à la direction d'aimantation $\chi_{//} \rightarrow 0$ avec T , alors

que $\chi_{\perp}$ reste finie à $T = 0$. Dans le système de Haldane, $\chi \rightarrow 0$ avec T dans toutes les orientations, traduisant la disparition du magnétisme, les interactions inter chaînes devenant alors inefficaces pour établir un ordre 3D. Ceci est illustré dans le cas du NENP. On remarque que la susceptibilité dépend un peu de l'orientation du champ de mesure ; ceci est dû à l'anisotropie locale D . L'excellent accord entre expérience et théorie constaté sur la figure 4 est obtenu avec les paramètres d'échange $J/k_B = -44 \text{ K}$ et d'anisotropie $D/k_B = 9 \text{ K}$.

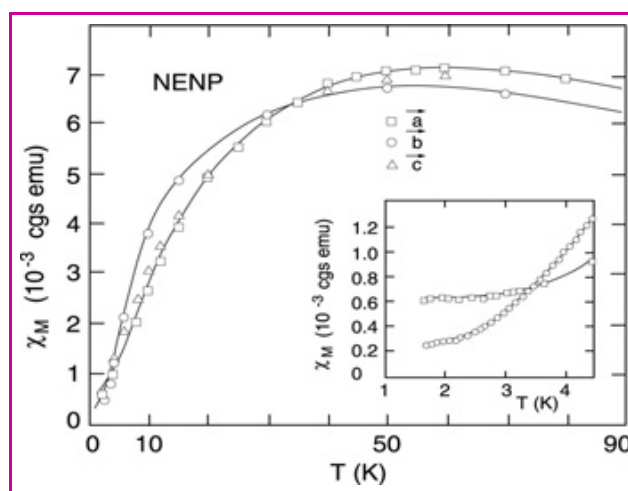


Figure 4 - Susceptibilité magnétique d'une chaîne AF de spin 1 pour deux orientations du champ magnétique appliqué, parallèle et perpendiculaire à l'axe d'anisotropie locale D . Comparaison entre les données expérimentales de NENP et les prévisions théoriques (courbes en trait plein) [5].

Le magnétisme disparu à basse température peut être restauré par l'application d'un champ magnétique H suffisamment intense. En l'absence d'anisotropie, ce dernier a pour effet de séparer l'état triplet excité en trois composantes d'énergies Δ et $\Delta \pm g\mu_B H$ où g est le facteur de Landé (effet Zeeman). A la valeur critique $H_{C1} = \Delta/g\mu_B$, le premier niveau excité croise le niveau fondamental, le gap est fermé et l'aimantation se met à croître. Elle croît jusqu'à un deuxième champ critique $H_{C2} = 4|J|/g\mu_B$ produisant l'alignement total des spins, i.e. la saturation de l'aimantation. Ce comportement spécifique d'un système à gap est illustré sur la figure 5 par la courbe d'aimantation $M(H)$ de $(\text{CH}_3)_4\text{NNi}(\text{NO}_2)_3$ (TMNIN) [9].

Par rapport à la mise en évidence indirecte du gap sur les propriétés statiques, la diffusion inélastique de neutrons a l'avantage d'en fournir une mesure directe. La diffusion des neutrons est en effet un outil particulièrement bien adapté à l'étude du magnétisme, aptitude résultant essentiellement du fait que le neutron, particule sans charge et porteuse d'un spin 1/2, peut être considéré comme un aimant microscopique qui interagit fortement avec les moments magnétiques associés aux électrons non appariés du système sondé. Pour le NENP, l'idée à la base des expériences était de mettre en évidence l'existence de la bande d'énergie interdite (le « gap » d'énergie) dans le spectre des excitations magnétiques et de caractériser la nature des états excités, en particulier de vérifier que le gap de Haldane était bien associé à un état excité triplet de spin $S = 1$.

Les mesures de diffusion inélastique des neutrons ont été réalisées en première mondiale en 1985, avec le

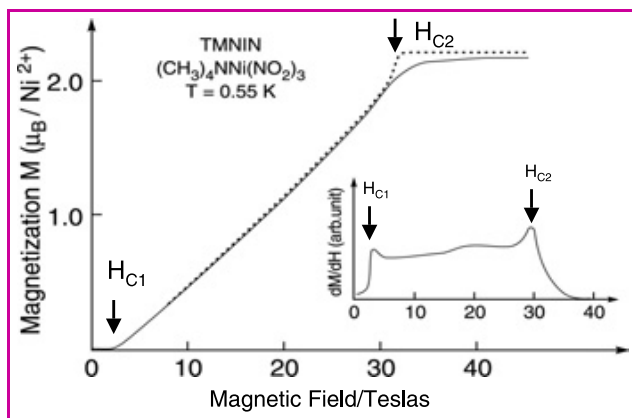


Figure 5 - Aimantation $M(H)$ de TMNIN en fonction du champ magnétique à 0,55 K.

La courbe en pointillés est la courbe théorique calculée pour $J/k_B = -12$ K et $g = 2,25$. La dérivée dM/dH montrée en encart présente deux pics pour les champs critiques H_{C1} et H_{C2} où l'aimantation varie brusquement et correspondant respectivement à la réapparition et à la saturation de l'aimantation [9].

spectromètre « trois axes » DN1 alors installé sur l'un des canaux du réacteur Siloé au CEA-Grenoble [4]. Des mesures complémentaires plus précises ont ensuite été effectuées sur les installations du réacteur à haut flux de l'Institut Laue-Langevin entre 1986 et 1991, mesures qui ont porté en particulier sur la caractérisation détaillée de l'évolution de la dynamique de spin du système soumis à un champ magnétique. Les résultats obtenus ont confirmé sans ambiguïté l'existence d'un état fondamental non magnétique (absence de fluctuations magnétiques de basses énergies) et l'existence de trois gaps, associés à la levée de la dégénérescence de l'état triplet excité sous l'effet de différents termes d'anisotropie locale, relativement forts dans le NENP. La figure 6 montre la courbe « historique » de dispersion des excitations magnétiques dans le NENP et l'existence des trois gaps dont la valeur moyenne, $\approx 1,5$ meV $\approx 0,4|J|$, correspond avec précision à la prédiction théorique. De façon surprenante, cette première mise en évidence incontestable de la conjecture d'Haldane, fruit d'une collaboration

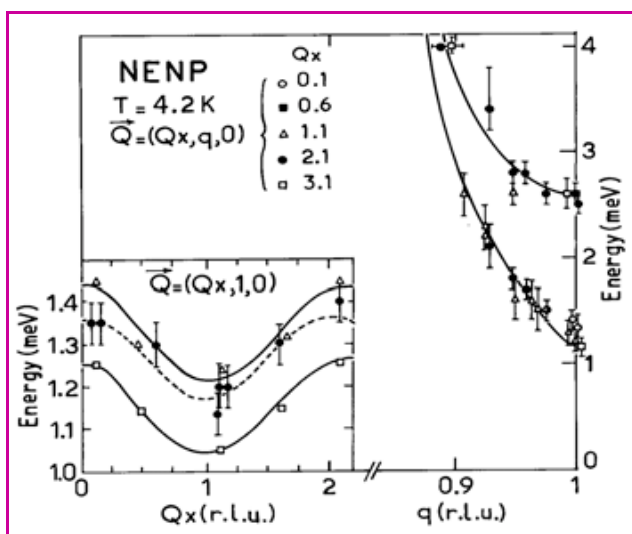


Figure 6 - Excitations magnétiques dans le NENP : dispersion intra chaîne (q) et dispersion inter chaîne (Q_x) montrant l'existence du gap, modulé par l'anisotropie (voir le texte).

exemplaire entre chimistes et physiciens, eut quelques difficultés à être publiée comme en témoigne le terme « presumption » substitué à « evidence » dans le titre de la publication [4] à la demande d'un rapporteur.

Nouveaux hamiltoniens pour des objets inédits : de la chaîne ferrimagnétique à l'aimant

La situation est inversée dans un autre domaine du monde unidimensionnel, les chaînes ferrimagnétiques. Ici, c'est la chimie qui précède la physique et qui lui pose des problèmes non encore résolus. En 1981, paraît dans le *Journal of American Chemical Society* un article annonçant, structures cristallographiques à l'appui, une nouvelle classe de composés de coordination, les chaînes bimétalliques ordonnées [6] : des ions métalliques Cu(II) et Mn(II), reliés par des ponts dithiooxalate (en abrégé dto) forment des chaînes régulières $-(\text{dto-Mn-dto-Cu})_n$ (le cuivre peut aussi être remplacé par du palladium ou du platine). La formule des chaînes est $[\text{CuMn}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{dto})_{2.5}(\text{H}_2\text{O})]_n$, en abrégé CuMndto (figure 7b). C'est un tour de force synthétique que d'ordonner régulièrement des ions différents dans une chaîne car il faut surmonter les obstacles cinétiques (les liaisons métal ligand se font et se défont...) et entropiques (éviter le désordre...). L'astuce d'Alain Gleizes, du laboratoire de chimie de coordination de Toulouse, a été d'avoir recours à un précurseur moléculaire, un élément préfabriqué en quelque sorte, $[\text{M}^{\text{II}}(\text{dto})_2]^{2-}$, et de l'utiliser comme pont entre deux ions manganèse (II) pour obtenir la chaîne neutre $[\text{CuMndto}]_n^0$. On transforme ainsi un complexe en ligand. L'utilisation du ligand pontant dissymétrique dto dans la brique $[\text{M}^{\text{II}}(\text{dto})_2]^{2-}$ avec quatre atomes de soufre autour du cuivre, laisse disponibles quatre atomes d'oxygène pour se lier au manganèse et permet de faire alterner de façon parfaitement régulière cuivre et manganèse (figure 7). D'un point de vue magnétique, le pont dithiooxalate laisse prévoir une interaction antiferromagnétique entre spins du cuivre et du manganèse, plus proches voisins, et donc une alternance régulière de spins des ions Mn(II) ($S = 5/2$, « up ») et des ions Cu(II) ($S = 1/2$, « down »). Il s'ensuit donc un spin résultant non nul pour une paire ($S_{\text{paire}} = 5/2 - 1/2$) et pour la chaîne de N paires, $S_{\text{chaîne}} = N(5/2 - 1/2)$ (figure 8). C'est du ferrimagnétisme moléculaire, en reprenant le mot de Louis Néel, défini à propos des perovskites.

Ces chaînes sont une étape importante vers la réalisation du rêve du groupe d'Olivier Kahn à Orsay de bâtir un aimant

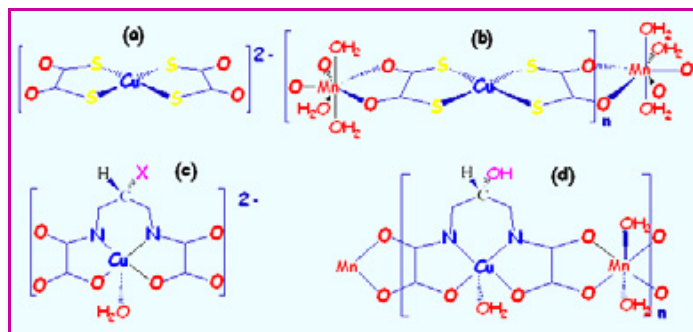


Figure 7 - Structure schématique des précurseurs moléculaires $[\text{Cu}(\text{dto})_2]^{2-}$ (a) et $[\text{Cu}(\text{pbaX})]^{2-}$ (c) et d'un fragment des chaînes bimétalliques ordonnées CuMndto (b) et (CuMnpba-OH) (d).

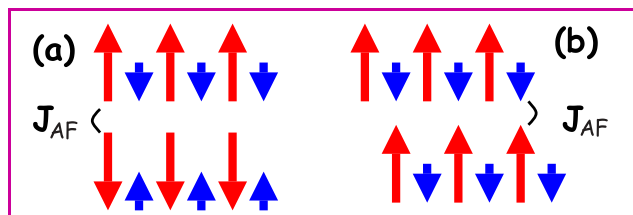


Figure 8 - Structure schématique de spin pour une interaction anti-ferromagnétique inter chaîne : a) état fondamental diamagnétique ; b) plan ferrimagnétique.

à partir de molécules. Un couplage ferromagnétique peut être obtenu dans un complexe binucléaire Cu-VO [10a], grâce à l'orthogonalité entre orbitales magnétiques. Il est plus délicat de généraliser cette situation d'orthogonalité à l'ensemble d'une chaîne. Une interaction antiferromagnétique entre deux ions voisins est beaucoup plus facile à réaliser. Quand les deux ions ont des spins différents, le spin global est non nul.

Mais quel doit être le magnétisme de la chaîne ? La théorie n'en a pas été faite. Le produit CuMndto est fragile, il se déshydrate facilement, les premières études magnétiques ne sont pas fiables. Chimistes et physiciens s'affairent donc, les uns pour produire des échantillons meilleurs ou différents, les autres pour interpréter les résultats et proposer de nouveaux hamiltoniens. Les premiers travaux dans les groupes de O. Kahn et M. Drillon sont des calculs numériques portant, comme dans le cas des chaînes de nickel, sur des anneaux de spins (ici, alternés 1/2 et 1, puis 1/2 et 5/2) [5b, 11]. Les calculs sont rapidement limités par la taille des anneaux et Joseph Seiden, l'un des théoriciens impliqués dans les discussions, propose une solution élégante et exacte [12]. La chaîne isotrope de spins quantiques $\mathbf{s}$ et de spins classiques $\mathbf{S}$ alternés suivant la séquence $\mathbf{S}_i, \mathbf{s}_i, \mathbf{S}_{i+1}, \mathbf{s}_{i+1}, \dots$, où les spins premiers voisins sont couplés par échange J , est décrite par l'hamiltonien $H = \sum_i H_i$, avec,

en présence d'un champ magnétique $\mathbf{B}$ appliqué suivant l'axe z :

$$H_i = -J(\mathbf{S}_i + \mathbf{S}_{i+1}) \cdot \mathbf{s}_i - g\mu_B B[(S_{zi} + S_{zi+1})/2 + s_{zi}]$$

s_z ne peut prendre que les deux valeurs 1/2 et -1/2, tandis que le spin classique est un vecteur de longueur S pouvant prendre toutes les orientations dans l'espace. Pour $B = 0$, J. Seiden calcule analytiquement en toute rigueur la fonction de partition $Z = \text{Tr} \exp[-H/k_B T]$ en sommant sur les degrés de liberté quantiques et en intégrant sur toutes les orientations des spins classiques. Il en déduit l'énergie libre, les corrélations de paires de spins et donne une expression de la susceptibilité magnétique en champ nul. Le calcul, qui ne tient pas compte de l'anisotropie magnétique et du caractère quantique de S , s'applique bien aux chaînes bimétalliques de Cu(II) ($s = 1/2$) et Mn(II), car ces deux ions sont faiblement anisotropes et le grand spin $S = 5/2$ de Mn(II) est quasi-classique [5b]. Ce modèle et les calculs numériques montrent que la caractéristique du magnétisme des systèmes ferrimagnétiques 1D est l'existence d'un minimum dans la courbe de variation thermique du produit $\chi_M T$ (susceptibilité magnétique molaire) (figure 9). Ils permettent d'évaluer la constante de couplage J entre cuivre et manganèse ($J \approx -60$ K) à partir de l'expérience [11-12]. De nombreux autres chaînes et modèles ont suivi [5b].

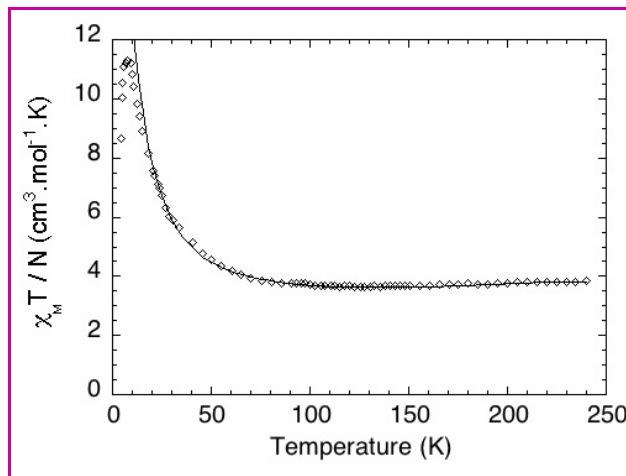


Figure 9 - Variation thermique du produit $\chi_M T$ de la chaîne CuMndto (χ_M , susceptibilité magnétique) : $\diamond$ résultats expérimentaux [11] ; ligne continue, modèle de Seiden [12].

Malheureusement, ces succès synthétiques et théoriques dans l'unidimensionnel, bel exemple d'une collaboration fructueuse entre physiciens et chimistes, théoriciens et expérimentateurs, se heurtent à un problème difficile : les chaînes ne sont jamais parfaitement isolées dans le solide. A basse température, lorsque la longueur de corrélation des spins grandit dans la chaîne, une très faible interaction antiferromagnétique entre les chaînes suffit à entraîner un couplage des chaînes et un état fondamental diamagnétique du système ($S_{\text{total}} = 0$) (figure 8a). C'est le cas de la chaîne CuMndto (ce qui a retardé l'élucidation de son magnétisme...) et de la chaîne Mn(II)(H₂O)₂[Cu(II)(pba)(H₂O)]₂·2 H₂O (CuMnpba), (pba = 1,3-propylene-bis-oxamate) synthétisée suivant les mêmes principes (figure 7b et d).

Les lecteurs de *L'Actualité Chimique* savent déjà comment Olivier Kahn a résolu ce problème de manière élégante [10, 13]. Puisque couplage antiferromagnétique inter chaîne il y a, il convient de faire en sorte qu'il s'exerce entre plus proches voisins de deux chaînes différentes ayant des spins différents [Cu(II) et Mn(II)] et non entre spins identiques [deux Mn(II) ou deux Cu(II)]. Il « suffit » de décaler les chaînes (figure 8b) ! Cette idée simple de modification de la structure de spin trouve son prolongement chimique dans la modification du réseau de liaisons hydrogène entre les chaînes, grâce à une variation subtile de la brique moléculaire, en ajoutant un groupe « OH » sur le ligand pba [10a]. On obtient alors des plans ferrimagnétiques. Le premier aimant bimétallique ferrimagnétique est ainsi né [13]. Ce faisant, le chimiste est passé de l'ingénierie moléculaire (briques et chaînes ordonnées) à l'ingénierie de cristal (organisation des chaînes en plans).

Il ne subsiste plus, apparemment, qu'un problème : la température de transition vers l'état magnétique ordonné à longue distance, $T_{\text{Curie}} = 4,6$ K, est bien trop faible pour des applications ! Elle reflète bien sûr la faiblesse des interactions entre chaînes et entre plans ferrimagnétiques, difficile à augmenter. Mais surtout, la stratégie unidimensionnelle utilisée néglige deux éléments importants :

- a) il n'existe pas d'ordre à longue distance dans un composé unidimensionnel à une température différente de 0 K ! ;
- b) pour obtenir un aimant, il faut un ordre tridimensionnel.

Le premier élément est en quelque sorte un pied de nez du monde unidimensionnel à ceux qui croient y voir un

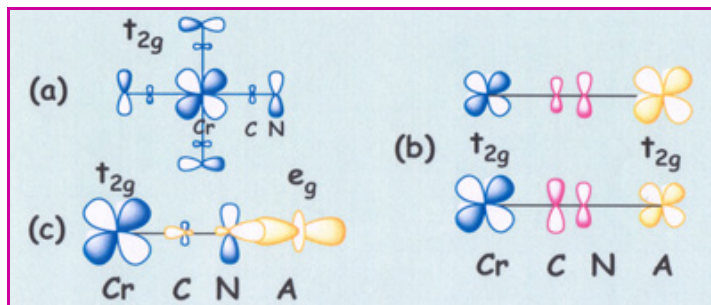


Figure 10 - Interaction d'échange dans les analogues magnétiques de bleu de Prusse.

a) Orbite magnétique de symétrie t_{2g} dans le complexe $[\text{Cr}(\text{CN})_6]^{3-}$; b) Orbitales moléculaires obtenues par recouvrement des orbitales magnétiques t_{2g} des ions $\text{Cr}(\text{III})$ (à gauche) et $\text{A}(\text{II})$ (à droite), à l'origine de l'antiferromagnétisme; c) Orthogonalité des orbitales t_{2g} de l'ion $\text{Cr}(\text{III})$ et e_g de l'ion $\text{A}(\text{II})$, à l'origine du ferromagnétisme.

raccourci vers la compréhension du monde 3D : le monde 1D a ses propres lois, spécifiques ! L'absence d'ordre se comprend aisément grâce à un argument thermodynamique du physicien Lev Landau. On sait que ce qui détermine l'état fondamental d'un système est la variation d'enthalpie libre $\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$. Le système évolue de manière à ce que $\Delta G < 0$. Dans une chaîne ordonnée, ferromagnétique par exemple (figure 1a), l'évolution que constitue le renversement d'une moitié de la chaîne coûte l'énergie J correspondant à la constante de couplage (figure 1d). Le terme enthalpique $\Delta H = J$ ($J > 0$) est donc défavorable à cette évolution. Par contre, le renversement peut se produire en N endroits de la chaîne. Comme l'entropie est $\Delta S = k_B \cdot \ln N$ (k_B , constante de Boltzmann), il existe une température T en dessous de laquelle le terme entropique $-T \cdot \Delta S = -k_B T \cdot \ln N$, négatif, devient supérieur en valeur absolue au terme enthalpique J , puisque N peut tendre vers l'infini. L'état désordonné de la figure 1d devient l'état fondamental. Par contre, si $T = 0$ K, le terme entropique est strictement nul, le terme enthalpique l'emporte. L'ordre règne (figure 1a). Il n'existe d'ordre magnétique à longue distance à $T \neq 0$ K, quelle que soit l'anisotropie, que dans le monde à trois dimensions [14].

Cette idée simple n'a cheminé que lentement chez les chimistes moléculaires, très préoccupés par les chaînes [15]. Ici encore, ce sont des discussions entre les auteurs de cet article que sont nées à la fin des années 80, les idées de construction directe de réseaux tridimensionnels à l'aide de précurseurs moléculaires capables de créer des interactions fortes dans les trois directions de l'espace [15, 5c]. Parmi les « briques » possibles, le complexe hexacyanochromate $[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}$ possède quelques avantages. C'est une brique moléculaire très stable et inerte. Sa géométrie est parfaitement octaédrique. Il comporte trois électrons (d^3) dans des orbitales de symétrie t_{2g} , délocalisées dans les trois directions de l'espace (figure 10a). Il a un spin total $3/2$, spin maximal pour un complexe $[\text{B}(\text{CN})_6]$. C'est une base de Lewis qui réagit facilement avec des acides de Lewis paramagnétiques de type A^{2+} ($\text{A} = \text{V}, \text{Cr}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}$). Les systèmes obtenus, analogues du fameux bleu de Prusse, dont on a fêté le tricentenaire de la découverte en 2004, ont une structure cubique à faces centrées, pouvant présenter des stœchiométries différentes. La figure 11 représente un dérivé $\text{A}_1[\text{Cr}(\text{CN})_6]_1$ où A et Cr possèdent chacun un nombre Z de plus proches voisins magnétiques, $Z = 6$. Dans le solide, les enchaînements Cr-CN-A sont pratiquement linéaires et l'on peut donc contrôler de manière relativement facile le recouvrement (figure 10b) et l'orthogonalité des orbitales

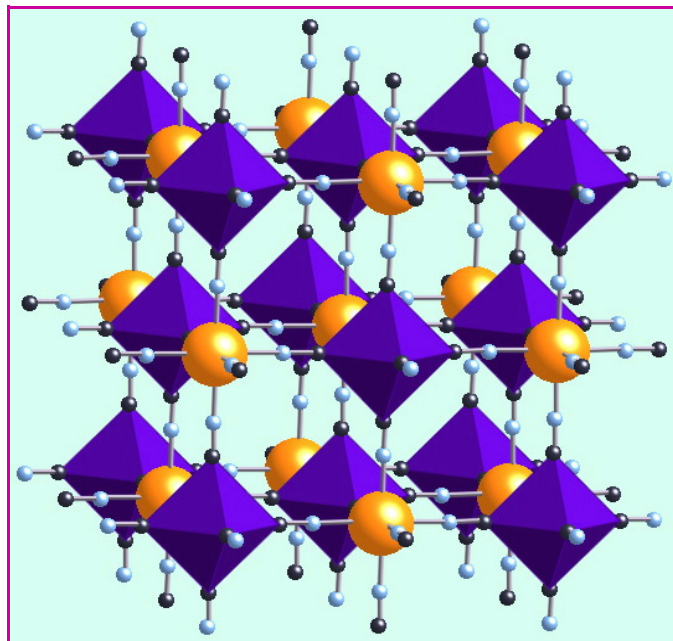


Figure 11 - Structure cubique à faces centrées d'un analogue du bleu de Prusse $\text{A}_1[\text{B}(\text{CN})_6]_1$: B au centre des octaèdres bleus, entouré d'ions cyanure (carbone, sphères noires et azote, sphères bleu clair); A, sphères jaunes.

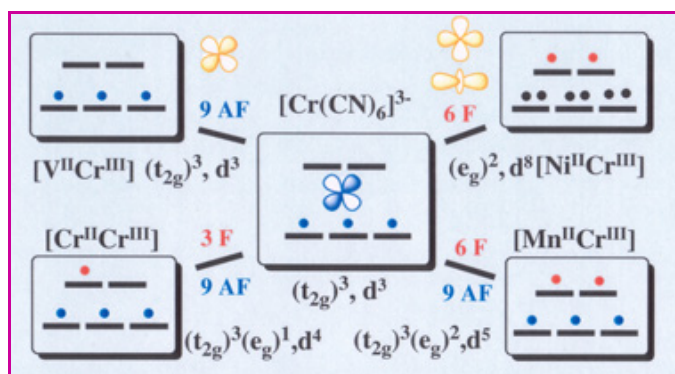


Figure 12 - Optimisation des interactions ferro- et antiferromagnétiques pour quelques paires Cr-A d'analogues magnétiques du bleu de Prusse.

magnétiques t_{2g} et e_g (figure 10c). Si l'on retient, avec le modèle de champ moléculaire de Néel, que toutes choses égales par ailleurs, la température de Curie $T_C \propto Z |J|$, il « suffit » de trouver la valeur maximale de J en jouant sur la structure électronique des ions A pour obtenir une température de Curie élevée. Les interactions d'échange magnétiques entre $[\text{Cr}(\text{CN})_6]^{3-}$ et quelques ions A^{2+} sont illustrées dans la figure 12. Chaque paire d'électrons (un électron sur le chrome, l'autre sur A) contribue à l'interaction d'échange (orthogonalité = interaction ferromagnétique J_F ; recouvrement = interaction antiferromagnétique J_{AF}). La somme des contributions conduit à $J = \sum_{\text{paires}} (J_F + J_{AF})$. Pour les ions $\text{Ni}(\text{II})$, les orbitales magnétiques sont deux orbitales e_g , qui sont toutes deux orthogonales aux orbitales t_{2g} . Toutes les interactions entre les électrons du nickel (II) et du chrome (III) sont donc ferromagnétiques. L'expérience le confirme dans le composé $\text{CsNi}[\text{Cr}(\text{CN})_6]$, présentant un ordre ferromagnétique en dessous de $T_C = 90$ K [16]. Les ions $\text{Mn}(\text{II})$, d^5 , possèdent des électrons célibataires à la fois dans des orbitales

t_{2g} et e_g . Il y a donc coexistence d'interactions ferromagnétiques F ($t_{2g} - e_g$) et d'interactions antiferromagnétiques AF ($t_{2g} - t_{2g}$), la constante de couplage J est la somme des deux contributions. L'expérience et le calcul montrent que dans ce cas, l'interaction est antiferromagnétique. Le composé $\text{CsMn}^{\text{II}}[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$, obtenu par D. Babel, présente un ordre ferrimagnétique en dessous de $T_C = 90 \text{ K}$ [5c]. Si l'on souhaite obtenir des températures plus élevées, il suffit d'augmenter la valeur absolue de la constante de couplage antiferromagnétique J , en diminuant les contributions ferromagnétiques, et le nombre d'électrons e_g , ce qui est fait avec le chrome (II), d^4 , ($T_C = 240 \text{ K}$ pour $\text{Cr}^{\text{II}}_3[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{CN})_6]_2 \cdot 15 \text{ H}_2\text{O}$), et mieux encore avec le vanadium (II), d^3 , où il n'existe plus que des interactions antiferromagnétiques ($T_C = 315 \text{ K}$ pour $\text{V}^{\text{II}}_3[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{CN})_6]_2 \cdot 15 \text{ H}_2\text{O}$) (figure 12). La température ambiante est atteinte [17]. Avec le composé $\text{KV}^{\text{II}}_1[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{CN})_6]_1$ synthétisé par Greg Girolami [5c], en jouant sur la stoechiométrie, on atteint $T_C = 376 \text{ K}$, au-dessus de la température d'ébullition de l'eau.

Conclusion

Dans son fameux papier de 1983, Haldane a été le premier à démontrer comment les fluctuations quantiques d'un système quasiment isotrope pouvaient, suivant la valeur du spin, donner naissance ou pas à une excitation magnétique cohérente et « massive ». Le composé de coordination NENP a été la première chaîne antiferromagnétique de spin 1 sur lequel le gap d'Haldane a pu être mis en évidence quantitativement. Il a ouvert le domaine des systèmes quantiques « à gap ». A la suite de ces travaux, beaucoup d'autres systèmes à gap de spin ont été synthétisés et étudiés à la fois théoriquement et expérimentalement. Ainsi, la chaîne de Heisenberg de spin 1/2 avec interactions antiferromagnétiques entre spins premiers et deuxièmes voisins (chaîne dite « J_1 - J_2 ») offre un cas de dimérisation spontanée lorsque $J_2/J_1 > 0,25$, avec ouverture d'un gap dû au renforcement des fluctuations quantiques par la frustration.

Le cas le plus intéressant est probablement celui de l'échelle de spin antiferromagnétique isotrope à n montants. Pour ce système, l'état fondamental et le spectre des excitations magnétiques dépendent de la parité de n . Pour n impair, le comportement est celui de la chaîne de Heisenberg de spin 1/2, alors que pour n pair le comportement est celui de la chaîne d'Haldane, avec un gap $\sim 2|J|S \exp(-n)$.

L'intérêt pour ces systèmes s'est considérablement renforcé après la prédiction théorique suivant laquelle l'injection de porteurs de charge dans une échelle de spin 1/2 à deux montants pourrait donner naissance à un mécanisme d'appariement mettant en jeu les corrélations magnétiques, peut-être similaire à celui mis en jeu dans les supraconducteurs à haute température critique [18]. De fait, une supraconductivité avec $T_{\text{critique}} \approx 10 \text{ K}$ a été trouvée sous une pression de 30 kbar dans le système à échelle de spin $\text{Sr}_{0,4}\text{Ca}_{13,6}\text{Cu}_{24}\text{O}_{41}$.

D'un autre côté, après la première chaîne ferrimagnétique CuMndto de Gleizes, le système $\text{CuMn}(\text{pbaOH})$ de Kahn et l'analogue VCr du bleu de Prusse de Ferlay ont été les premiers systèmes moléculaires bimétalliques conçus de manière rationnelle à s'ordonner magnétiquement, l'un à basse température, l'autre à la température ambiante. Ces avancées en matière d'aimants moléculaires ont connu des développements récents dans deux directions : celle des aimants multifonctionnels et celles des molécules aimants ou chaînes aimants. Dans le premier cas, il s'agit d'exploiter

la flexibilité de la chimie moléculaire pour condenser dans un même matériau plusieurs fonctions ; ainsi, un aimant pourrait-il voir augmenter son aimantation sous irradiation, ou pourra-t-on photo-induire une transition diamagnétique-ferrimagnétique : c'est le photomagnétisme. Tel autre aimant sera conçu pour être optiquement actif (aimant chiral), faisant naître des propriétés magnéto-optiques nouvelles grâce à l'interaction de l'activité optique et de l'aimantation.

Dans le cas des « molécules aimants » ou « chaînes aimants », les systèmes moléculaires (molécules ou chaînes) sont conçus pour présenter une grande barrière d'anisotropie uniaxiale magnétique (fort spin S , forte levée de dégénérescence en champ nul D) entre une orientation des moments magnétiques « up » et « down ». Lorsque l'on refroidit le système sous champ magnétique, les moments magnétiques des molécules restent alignés en l'absence de champ, sans interaction entre les molécules. On peut observer l'effet tunnel quantique magnétique macroscopique dans ces systèmes [13b, 19]. Le phénomène de relaxation lente de l'aimantation peut être envisagé pour stocker de l'information magnétique au niveau moléculaire, l'effet tunnel pour le calcul quantique.

Les travaux relatés ici vont des systèmes à gap de Haldane, à état singulet fondamental, aux aimants à précurseurs moléculaires, à état fondamental ordonné à longue distance, en passant par les chaînes ferrimagnétiques. Ils participent du mouvement plus général qui conduit de la molécule au matériau à propriété prévisible, autant que faire se peut de manière rationnelle. Notre contribution n'aurait pas été telle sans un aller-retour constant et confiant entre chimie et physique, théorie et expérience, apprentissage et élaboration de concepts et de langage communs, ni sans les relations amicales qui se sont progressivement tissées entre les protagonistes [20].

Avant de conclure, nous souhaitons souligner l'apport de nombreux collaborateurs dont les noms figurent en références. Nous leur sommes particulièrement redevables et reconnaissants. Parmi eux, nous voudrions saluer les précurseurs qu'ont été Joseph Seiden, Jean Rossat-Mignod et Olivier Kahn, trop tôt décédés. Nous leur dédions ces souvenirs scientifiques, qui auraient été moins lumineux sans leur talent.

Références

- [1] De Jongh L.J., Miedema A.R., Experiments on simple magnetic model systems, *Adv. Phys.*, **1974**, 23, p. 1.
- [2] Steiner M., Villain J., Windsor C.G., Theoretical and experimental studies on one-dimensional magnetic systems, *Adv. Phys.*, **1976**, 25, p. 87.
- [3] Haldane F.D.M., Continuum dynamics of the 1-D Heisenberg antiferromagnet: Identification with the $O(3)$ nonlinear sigma model, *Phys. Lett. A*, **1983**, 93, p. 464.
- [4] Renard J.-P., Verdaguer M., Regnault L.-P., Erkelens W.A.C., Rossat-Mignod J., Stirling W.G., Presumption for a quantum energy gap in the quasi one-dimensional $S=1$ Heisenberg antiferromagnet $\text{Ni}(\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2)_2\text{NO}_2(\text{ClO}_4)$, *Europhys. Letters*, **1987**, 3, p. 945.
- [5] *Magnetoscience: molecules to materials*, J.S. Miller, M. Drillon (eds), Wiley-VCH, Weinheim : a) Renard J.-P., Regnault L.-P., Verdaguer M., Haldane quantum spin chains, **2001**, 1, p. 49 ; b) Georges R., Borras-Almenar J.J., Coronado E., Curély J., Drillon M., One-dimensional magnetism: An overview of the models, **2001**, 1, p. 1 ; c) Verdaguer M., Girolami G., Magnetic Prussian Blues, **2004**, V, p. 283.
- [6] Gleizes A., Verdaguer M., Ordered magnetic bimetallic chains: a novel class of one-dimensional compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, p. 7373.
- [7] a) Botet R., Jullien R., Kolb M., Finite-size-scaling study of the spin-1 Heisenberg-Ising chain with uniaxial anisotropy, *Phys. Rev. B*, **1983**, 28, p. 3914 ; b) Botet R., Jullien R., Ground-state properties of a spin-1 antiferromagnetic chain, *Phys. Rev. B*, **1983**, 27, p. 613.
- [8] Meyer A., Gleizes A., Girerd J.-J., Verdaguer M., Kahn O., Crystal structures, magnetic properties, and orbital interaction in catena- μ -nitrito

- (1,2-diaminoethane) nickel(II) perchlorate and triiodide, *Inorg. Chem.*, **1982**, 21, p. 1729.
- [9] Takeuchi T., Hori H., Yosida T., Yamagishi A., Katsumata K., Renard J.-P., Gadet V., Verdaguer M., Date M., Magnetization process of Haldane materials TMNIN and NINAZ, *J. Phys. Soc. Japan*, **1992**, 61, p. 3262.
- [10] Un hommage à Olivier Kahn, *L'Act. Chim.*, juin **2001** : a) Verdaguer M., Magnétisme moléculaire, p. 9 ; b) Gatteschi D., Des aimants moléculaires aux molécules magnétiques, p. 21.
- [11] Verdaguer M., Gleizes A., Renard J.-P., Seiden J., Susceptibility and magnetization of $\text{CuMn}(\text{S}_2\text{C}_2\text{O}_2)_2 \cdot 7.5 \text{H}_2\text{O}$: first experimental and theoretical characterization of a quasi-one dimensional ferrimagnetic chain, *Phys. Rev. B*, **1984**, 29, p. 5144.
- [12] Seiden J., Propriétés statiques d'une chaîne isotrope alternée de spins quantiques 1/2 et de spins classiques, *J. Physique Lettres*, **1983**, 44, p. L947.
- [13] Pei Y., Verdaguer M., Kahn O., Sletten J., Renard J.-P., Ferromagnetic transition in a bimetallic molecular system, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, p. 7428.
- [14] Renard J.-P., Magnetic phase transitions in low-dimensional systems, *Organic and Inorganic Low-Dimensional Crystalline Materials*, NATO ASI Series B, P. Delhaes, M. Drillon (eds), Kluwer, Dordrecht, **1987**, 168, p. 125.
- [15] Gadet V., Bujoli-Dœuff M., Force L., Verdaguer M., El Malkhi K., Deroy A., Besse J.-P., Chappert C., Veillet P., Renard J.-P., Beauvillain P., Towards high T_C ferro- and ferri-magnetic bi- and tri-dimensional materials from molecular precursors, *Magnetic Molecular Materials*, NATO ASI Series E, D. Gatteschi, O. Kahn, J.S. Miller, F. Palacio (eds), Kluwer, Dordrecht, **1991**, 198, p. 281.
- [16] Gadet V., Mallah T., Castro I., Verdaguer M., Veillet P., High T_C Molecular-based ferromagnets: $\text{CsNiCr}(\text{CN})_6$ a ferromagnetic system with $T_C = 90\text{K}$, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, p. 9213.
- [17] Ferlay S., Mallah T., Ouahès R., Veillet P., Verdaguer M., A room-temperature organometallic magnet based on Prussian Blue, *Nature*, **1995**, 378 (6558), p. 701.
- [18] Dagotto E., Riera J., Scalapino D., Superconductivity in ladders and coupled planes, *Phys. Rev. B*, **1992**, 45, p. 5744.
- [19] Gatteschi D., Sessoli R., Quantum tunneling of magnetization and related phenomena in molecular materials, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, p. 268.
- [20] Ce mouvement de rapprochement entre physiciens et chimistes en magnétisme moléculaire se poursuit au niveau européen avec le réseau d'excellence « Magmanet » (coordinateur : Dante Gatteschi, Florence). L'un des objectifs est la construction d'un espace européen de recherche dans ce domaine. Un autre objectif non négligeable est l'information de l'opinion publique sur les recherches menées à la frontière de la connaissance. Nous souhaitons que notre article, dans le cadre de l'initiative bienvenue de la célébration de l'Année mondiale de la physique par *L'Actualité Chimique*, puisse être considéré comme une contribution à cet effort de diffusion vers un public averti.



De gauche à droite : V. Gadet, M. Verdaguer, J.-P. Renard et L.-P. Regnault.

Jean-Pierre Renard²

est directeur de recherche émérite du CNRS à l'Institut d'Électronique Fondamentale, de l'Université Paris-Sud. Il y a créé et dirigé l'équipe Magnétisme et microstructures et a reçu la Médaille d'argent du CNRS pour ses travaux sur le magnétisme en 1990.

Michel Verdaguer (auteur correspondant)³

est professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie. Pour ses travaux en magnétisme moléculaire, il a reçu les prix Paul Pascal de l'Académie des sciences en 1997 et Pierre Süe de la SFC en 2003.

¹ Courriel : regnault@ill.fr

² Courriel : jean-pierre.renard@ief.u-psud.fr

³ Laboratoire de chimie inorganique et matériaux moléculaires, Unité associée au CNRS 7071, Case 42, Bât. F74, Université Pierre et Marie Curie, 4 place Jussieu, 75252, Paris Cedex 05.
Tél. : 01 44 27 30 59. Fax : 01 44 27 38 41.
Courriel : miv@ccr.jussieu.fr
<http://www.ccr.jussieu.fr/cim2/activites/m3/m3.html>

Véronique Gadet

est professeur de chimie en classe préparatoire PC au Lycée Chaptal à Paris. Elle a effectué une thèse sur « les matériaux magnétiques moléculaires : du gap de Haldane à l'aimant » à l'Université Pierre et Marie Curie.

Louis-Pierre Regnault¹

est directeur de recherche au Centre d'Études Nucléaires et à l'Institut Laue-Langevin (ILL) de Grenoble. Il dirige le laboratoire de diffusion neutronique au CEA-Grenoble depuis 1995 et est responsable de la ligne CRG IN22 à l'ILL.

La verrerie hermétiquement étanche sans graisse et ultra propre Bagues d'étanchéité PTFE Glindemann®



Informations techniques : www.glindemann.net, Echantillons libres : dglinde@aol.com.

Une alternative économique et étonnamment efficace aux manchons et bouchons en PTFE pour joints coniques en verre. Les fuites sont extraordinairement faibles : Taux de fuite d'air $< 10^{-8} \dots 10^{-6}$ mBar * Litre / sec. Taux de fuite de solvant $< 0.1 \dots 0.03$ mg/jour. Température $-200 \dots +300$ °C. Utiles pour le stockage hermétique de produits chimiques et d'échantillons dans des pots en verre ou bien des appareils. S'adaptent aux pinces en plastique pour joints. La verrerie chimique pharmaceutique et organo-métallique et l'échantillonnage de chimie environnementale sont quelques-unes des nombreuses applications.



50 bagues en PTFE sur un tube pour un joint de 29 mm.
L'anneau ne se déforme pas et est réutilisable.
Prix : environ 25 Euros par paquet de 50 bagues PTFE.

Distributeurs et numéros
de catalogue : (Aldrich, Carl Roth
(Roth-Sochiel), Fisher Scientific,
Quadrolab (Sodipro), VWR)
www.glindemann.net
GLINDEMANN cherche
un distributeur français en France.



Les dispositifs transdermiques dans l'arsenal thérapeutique

Patchs nicotine et sevrage tabagique

Michel Sournac et Hafid Belhadj-Tahar

Résumé

Les patchs sont des dispositifs transdermiques (ou systèmes de délivrance à travers la peau) qui permettent d'administrer localement un certain nombre de principes actifs tout en évitant les inconvénients liés à l'administration par voie orale de ces médicaments. En effet, la voie cutanée évite le tractus digestif et le premier passage hépatique observés lors de l'absorption digestive : elle réduit ainsi au maximum les effets secondaires (irritation digestive par exemple), la métabolisation hépatique (effet de premier passage) et la dégradation intestinale des médicaments en cause. Aujourd'hui, un nombre significatif de patchs sont disponibles pour différents traitements (fentanyl pour la douleur, trinitrine pour l'angine de poitrine...). Dans la plupart des cas, ces dispositifs transdermiques sont de type matriciel ; ils se distinguent par leur finesse, leur souplesse et donc leur élégance par rapport aux patchs réservoirs. Dans cet article, nous décrivons comment cette formulation fonctionne et pourquoi une telle voie d'administration est intéressante mais ne concerne actuellement que quelques molécules seulement. Comme exemple, nous fournissons des détails sur les patchs nicotine. En conclusion, nous indiquerons les axes de recherche et de développement des générations futures de systèmes de délivrance transdermique.

Mots-clés

Patch, dispositifs transdermiques, adhésifs, nicotine.

Abstract

Transdermal delivery system in the therapeutic arsenal: nicotine patches used in smoking weaning

Transdermal patch is a drug delivery system that has been used for many years to overcome some of the drawbacks related to the oral administration of drugs; they can minimize side effects and reduce first-pass metabolism, a rapid degradation route of drugs after oral absorption. Today a significant number of patches are available for various treatments (fentanyl for pain, trinitrine for angina pectoris...). In most cases, patches are designed through a matrix type which is more elegant, more flexible and thinner, compared to the reservoir patches. In this article, we describe how this formulation works, and why such route of administration could be used for selected drugs only. As an example, we provide further details on the nicotine patches. Finally, directions for the development of transdermal delivery systems are thought to show the ability of these new technologies to deliver drugs in the future.

Keywords

Patch, transdermal delivery systems, adhesives, nicotine.

Les dispositifs transdermiques – plus simplement appelés patchs – sont une forme galénique permettant d'administrer localement ou de manière systémique, un certain nombre de principes actifs dont les propriétés physico-chimiques sont plus particulièrement favorables à une administration par la voie transcutanée.

Cet article fait le point sur la conception, le mode de fonctionnement et l'emploi des dispositifs transdermiques dans leurs applications médicales ou cosmétiques. De même, nous présentons un panorama de ces patchs en distinguant leurs principales différences.

Une attention toute particulière a été accordée aux patchs à base de nicotine qui sont aujourd'hui promus au titre de méthode efficace de sevrage tabagique. Ceci s'inscrit dans le cadre de la lutte contre le tabac qui est responsable de 60 000 décès par an en France. Il faut aussi signaler les méfaits du tabagisme passif contribuant à la pollution domestique « indoor » et dont les enfants en bas âge sont les premières victimes. Nous pouvons citer à titre d'exemple : infections respiratoires (70 %), otites récidivantes (> 50 % si

les deux parents fument), crises asthmatiques, retard de croissance *in utero*, mort subite chez le nourrisson (risque doublé).

Présentée sous la forme de cahier des charges, cette description permet de comprendre le rôle joué par les principaux éléments constitutifs d'un patch dans ses capacités de distribution locale en fonction des molécules, mais également de proposer une tentative de prospective d'évolution de ces formes galéniques « pas tout à fait comme les autres ».

Historique

Les patchs sont apparus pour la première fois en France dans les années 90. Ils permettaient l'administration contrôlée par voie transcutanée de scopolamine (Scopoderm TTS®), de trinitrine (Nitriderm TTS®) et d'estradiol (Estraderm TTS®) pour les traitements respectifs préventifs des symptômes dus au mal des transports, de la crise d'angor (ou crise cardiaque liée à l'effondrement de la vascularisation

du muscle cardiaque lors de l'effort) et des carences œstrogéniques liées à la ménopause. Dans chacun de ces cas, il s'agissait de patchs réservoirs dont la partie centrale contenait un gel hydroalcoolique renfermant le principe actif. Ils avaient été conçus par la société Alza, pionnière dans le développement de formes pharmaceutiques sophistiquées regroupées sous le terme générique de « drug delivery systems ».

Quelques années après, les premiers patchs nicotine ont fait une apparition marquée par une plus grande diversité des technologies mises en œuvre. Sous forme réservoir (Tabazur®, Nicoderm®) ou matricielle (Nicopatch®), plusieurs produits ont ainsi été proposés pour le sevrage tabagique. A l'image de la technologie Nicopatch®, et de manière progressive, plusieurs autres formes matricielles, le plus souvent de taille réduite, plus esthétiques et aussi efficaces, ont été développées grâce à l'emploi de polymères auto-adhésifs. Ainsi stabilisé, le « marché du patch » reste aujourd'hui essentiellement tourné vers l'administration d'hormones, de nicotine et de trinitrine.

Pour être complet, il est nécessaire de citer l'existence d'une forme patch réservoir contre la douleur à base de fentanyl (Durogésic®), d'un pansement adhésif cutané contenant un mélange de deux anesthésiques (Emla Patch®) et d'une compresse imprégnée de diclofénac épolamine (Flector Tissugel®).

Ce dernier cas nous rapproche de toutes les autres formes de patch développées dans le domaine cosmétique ; en effet, il s'agit le plus souvent de formes hydrogels prêts à l'emploi ou secs car nécessitant alors une hydratation préalable de la peau avant d'être appliqués. De nombreuses indications sont revendiquées : le traitement des imperfections cutanées, l'effacement des rides, l'amélioration des troubles

de la circulation veineuse. Ils contiennent alors des principes actifs antibactériens, antiseptiques, hydratants, raffermissants. Il est difficile de dénombrer les présentations différentes proposées dans ce marché de la beauté ; leur essor ne semble pas s'essouffler. Plus récemment et dans le domaine médical, la commercialisation d'un patch contraceptif hebdomadaire (Evra®) est probablement le signe d'un nouvel intérêt vis-à-vis de l'emploi de cette forme galénique.

A titre d'exemple, le *tableau I* représente les patchs à la nicotine disponibles en France.

Tableau I - Liste de patchs nicotine (avec AMM : autorisation de mise sur le marché) répertoriés en France.

Nom du produit	Laboratoire	Doses délivrées	Indication clinique
Nicopatch® Nicorette® Nicotinell® Niquitin® Niquitin Clear®	Pierre Fabre Santé Pharmacia Novartis GSK GSK	5 à 21 mg par intervalle de 16 ou 24 heures, selon les produits	Sevrage tabagique

Molécules candidates à l'administration transdermique

Il ressort de l'historique précédent qu'un faible nombre de molécules (environ une douzaine) a pu jusqu'à présent bénéficier de développements de type patch. En fait, les avantages de cette forme galénique ne peuvent pas profiter à toutes les molécules actives, dans la mesure où ces dernières doivent franchir « naturellement » la barrière cutanée, ce qui limite considérablement le nombre de bons candidats. Les caractéristiques du candidat idéal sont généralement reconnues à l'aide des critères physico-chimiques ou pharmacocinétiques suivants :

- masse molaire inférieure à 400 Daltons,
- point de fusion inférieur à 100 °C,
- degré de liposolubilité modérée : coefficient de partage octanol/eau (P) compris entre 10 et 10 000 (soit $1 < \log(P) < 4$),
- polarité moyenne,
- pKa proche du pH cutané (pH ≈ 6) afin de favoriser le passage du principe actif sous forme non ionisée,
- faible biodisponibilité orale et/ou demi-vie d'élimination courte (< 10 h),
- premier passage hépatique important (rétention par le foie d'une proportion de la dose administrée par voie orale),
- tolérance cutanée démontrée,
- dose journalière cible inférieure à 10 mg et/ou activité associée à de faibles concentrations plasmatiques (< 25 ng/mL),
- administration répétée.

Pour illustrer ce cahier des charges, les caractéristiques physico-chimiques et cinétiques des principales molécules administrées sous forme de patch sont rappelées dans les *tableaux II et III*.

On peut également constater que certaines de ces molécules ont été présentées sous forme de patch après avoir été préalablement développées par des approches plus classiques (voie orale le plus souvent). La forme patch est ainsi considérée comme une possibilité de prolonger la durée de vie d'une molécule (« life cycle management »), et n'a pas été, jusqu'à présent, associée au développement d'une nouvelle entité chimique. La seule tentative connue à ce jour concerne le développement de la rotigotine, molécule « spécifiquement » conçue pour être développée sous forme

Glossaire

Biodisponibilité : proportion de la dose totale administrée du médicament qui passe dans l'organisme. Elle dépend des voies d'administration et est optimale pour la voie intraveineuse (100 %). Dans le cas de la prise orale, la molécule subit une hydrolyse *in situ* dans le tractus digestif (sous l'action du pH, des enzymes et des bactéries) et par effet du premier passage hépatique.

Compliance : respect scrupuleux de la posologie du traitement prescrit.

Degré de liposolubilité : caractéristique exprimée par le rapport (coefficient) de partage d'une molécule entre la phase organique (octanol) et la phase aqueuse (après agitation du mélange). Coefficient de partage (P) = [molécule x]_{octanol}/[molécule x]_{eau}.

Dose filée : ancien terme médical désignant un type de posologie (dose et nombre de prises) ; dose administrée de façon fractionnée (faible) et itérative (répétée) conduisant à une concentration quasiment stable dans le temps se situant dans la « fenêtre thérapeutique ». Cette fenêtre est comprise entre les seuils de concentrations toxiques et infra thérapeutiques qui peuvent être observés respectivement lors du pic plasmatique et de prises trop espacées.

Premier passage hépatique : toute molécule absorbée par voie intestinale doit obligatoirement passer par le filtre hépatique qui est le siège principal de l'inactivation des xénobiotiques (molécules étrangères à l'organisme).

Stratum corneum : couche cornée externe formée de cellules épidermiques mortes anucléées (sans noyaux), qui assure la protection mécanique, chimique, thermique et photonique (principalement rayonnement UV).

Traitement topique : traitement cutané local (ex : gel, crème ou pommade).

Tableau II - Propriétés physico-chimiques des principales molécules administrées sous forme de patch.

	Masse moléculaire	pKa	Point de fusion (°C)	log(P) octanol/eau	Solubilité eau (mg/mL) 30 °C
Clonidine	230	8,2	140	0,83	30
Estradiol	272	-	176	2,49	0,003
Fentanyl base	337	8,4	83	2,93	0,2
Levonorgestrel	312	-	205	-	-
Nicotine	162	6,2-11	76-78	1,17	100
Nitroglycérine	227	-	13,5	2,05	1,3
Oxybutinine	358	-	130	5,2	-
Piroxicam	331	6,3	200	-	0,03
Scopolamine base	303	7,8	59	1,24	75
Testostérone	288	-	153	3,31	0,01

une auto-administration encadrée par les conseils du pharmacien d'officine. Dans les prochains mois, il sera particulièrement intéressant d'analyser comment une nouvelle forme de contraception par patch va prendre sa place sur un marché exclusivement composé de formes orales. Enfin, en ce qui concerne les produits cosmétiques, cette forme patch contribue probablement à la consolidation de certaines gammes de soins, en offrant une alternative supplémentaire, voire un confort d'utilisation différent.

Dans tous les cas, les inconvénients des patchs peuvent être associés à d'éventuels cas d'irritation cutanée liés à la présence de principes actifs ou excipients, comme les promoteurs d'absorption (l'éthanol en particulier). Des allergies à certains constituants des adhésifs sont plus rarement rencontrées. Afin de réduire l'occurrence de ces effets, il est recommandé d'appliquer le patch sur une peau propre et saine, puis d'alterner le site d'application au cours du traitement suivi. Enfin, selon la nature de la peau et les conditions extérieures d'environnement (chaleur), des décollements peuvent se produire ; s'ils sont peu fréquents, il suffit d'appliquer un nouveau patch, mais en cas de survenue plus fréquente, le recours à une forme topique de substitution sera nécessaire.

Tableau III - Paramètres cinétiques des principales molécules administrées sous forme de patch.

	Biodisponibilité voie orale (%)	Demi-vie (heure)	Concentration efficace (ng/mL)	Flux <i>in vivo</i> du patch (µg/cm ² /24 h)
Clonidine	95	6-20	0,2-2	28
Estradiol	-	0,05	0,04-0,06	2,4 à 4,8
Fentanyl base	32	3-12	1	60
Levonorgestrel	-	24-55	-	1
Nicotine	30	2	10-30	720 à 3 100
Nitroglycérine	< 1	0,04	1,2-11	480 à 1 000
Oxybutinine	-	13	-	-
Piroxicam	-	50	-	64
Scopolamine base	27	3	0,04	70
Testostérone	< 1	-	3	100 à 400

de patch dans l'indication de traitement des effets de la maladie de Parkinson. Les résultats d'un essai clinique effectué sur 177 patients semblent très prometteurs avec 48 % de bons répondeurs.

Applications : avantages et inconvénients

En assimilant le patch à une technique d'administration médicamenteuse, il est évident que son principal avantage est de permettre une délivrance régulière et prolongée de principes actifs, à doses filées généralement faibles de quelques µg par heure. Cette administration se déroule généralement sur des périodes comprises entre 1 et 7 jours, intervalle pendant lequel les effets secondaires liés soit à un passage hépatique, soit à des variations brutales de concentration plasmatique, sont évités ou réduits. Ainsi, la voie transcutanée est particulièrement appréciée pour son confort et sa facilité d'administration chez des patients atteints de maladies chroniques et invalidantes (telles que l'insuffisance coronarienne ou la maladie de Parkinson) qui nécessitent un traitement de fond contraignant. Cette combinaison d'avantages conduit le plus souvent à améliorer de manière significative la « compliance » du malade au traitement, mais permet également en cas d'effets secondaires imprévus, d'interrompre rapidement le traitement ; il suffit alors de décoller le patch. Cette « compliance » accrue est probablement l'une des raisons du succès du traitement du sevrage tabagique à l'aide du patch qui, dans cette indication, se prête facilement à

Fonctionnement

Selon la définition de la pharmacopée, les dispositifs transdermiques sont « des articles médicamenteux destinés à être appliqués sur un site déterminé de la peau, qui servent de support ou de véhicule à une ou plusieurs substances actives, destinées à exercer une action générale après libération et passage à travers la barrière cutanée ». Ainsi, l'absorption transcutanée d'une substance appliquée sur la peau correspond le plus souvent à son transport depuis la surface cutanée jusqu'aux capillaires sanguins qui permettront une diffusion systémique (figure A de l'encadré 1). Ce transport équivaut à un mécanisme de diffusion passive décrit par la loi de Fick, dont les caractéristiques sont rappelées dans l'encadré 1.

Un temps de latence est généralement observé avant de pouvoir mettre en évidence l'apparition du principe actif dans la circulation sanguine. Il correspond au délai nécessaire à son passage à travers l'épiderme et le derme. Passé ce temps de latence, la quantité ayant diffusé atteint de manière exponentielle un état d'équilibre constant jusqu'à l'enlèvement du patch. La concentration du principe actif dans le patch et la surface du dispositif sont les deux principaux leviers de formulation qui permettent d'envisager une augmentation du flux. Dans la mesure où, pour des raisons évidentes de confort, la surface maximale d'un patch est proche de 50 ou 60 cm², sa teneur en principe actif reste donc le paramètre clé à optimiser au cours des études de formulation. Quand la solubilité à saturation du principe actif dans le véhicule choisi n'est pas suffisante pour maintenir

Encadré 1

Fonctionnement du patch

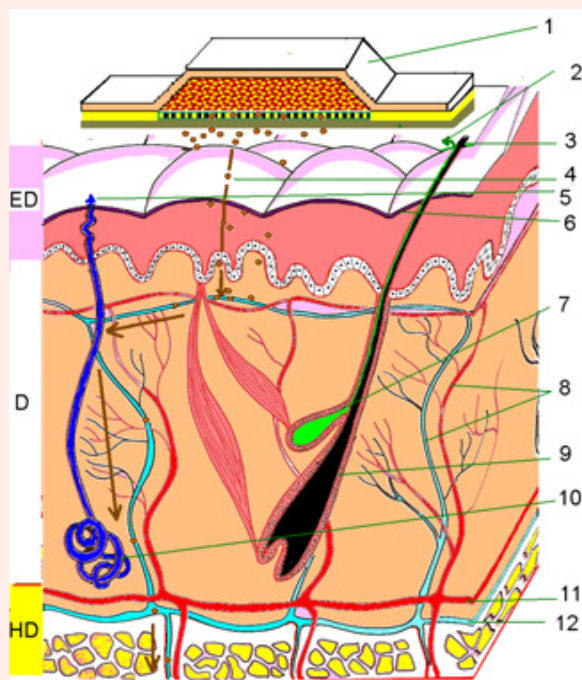


Figure A - Diffusion transcutanée de la nicotine à partir du patch.

ED : épiderme ; D : derme ; HD : hypoderme.

1 : patch nicotine ; 2 : sébum ; 3 : poil ; 4 : nicotine ; 5 : sueur ; 6 : stratum corneum ; 7 : glande sébacée ; 8 : capillaires sanguins ; 9 : follicule pileux ; 10 : glande sudoripare ; 11 : artère ; 12 : veine.

La nicotine contenue dans le patch diffuse passivement à travers les différentes couches cutanées jusqu'aux parois des capillaires sanguins. Il s'établira ainsi un flux nicotinique de transfert allant du patch jusqu'au compartiment vasculaire via le tissu cutané. Le flux sanguin transportera la nicotine jusqu'au compartiment cible qui est représenté principalement par le cerveau.

Cette diffusion passive obéit à la loi de Fick :

$$J = \frac{K_m \times D_m}{E} \times S \times \Delta C$$

avec J : flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$), ΔC : différence de concentration de part et d'autre de la membrane, K_m : coefficient de partage stratum corneum (couche cornée externe)/véhicule, D_m : coefficient de diffusion (cm^2/s), S : surface d'application (cm^2) et E : épaisseur de la couche cornée (μm).

Notons que l'adhérence du patch au stratum corneum est un facteur essentiel pour assurer le bon fonctionnement du dispositif transcutané. Cette adhésion peut être rendue difficile en raison du sébum (film gras sécrété par les glandes sébacées), de la sueur, ainsi que de la présence de poils.

un gradient de concentration pendant la période d'application, il peut alors être nécessaire de s'orienter vers la formulation d'une suspension ou d'une formulation dite « supersaturée ». On notera ici que la proportionnalité entre flux et surface d'application, caractéristique propre aux formes transdermiques, explique la possibilité d'adapter la posologie et de choisir la dose à administrer, en faisant varier le paramètre surface S.

Ces phénomènes sont valables quel que soit le type de patch mis en œuvre, réservoir ou matriciel. Dans le premier cas, il s'agit généralement de gels hydroalcooliques séparés

de l'épiderme par une membrane poreuse faisant office d'élément régulateur de la diffusion de l'actif. Dans le second cas, le principe actif est directement incorporé dans une matrice auto-adhésive, ce qui permet un meilleur contact entre patch et peau ; l'épaisseur de la couche adhésive et le type de polymère employé permettant alors de contrôler la cinétique de diffusion de l'actif. A titre d'exemple, la figure 1 présente une comparaison de trois patches de trinitrine délivrant la même quantité journalière de principe actif (10 mg/24 h). La réduction de la taille et la transparence du patch sont les principaux paramètres visibles sur lesquels des améliorations sensibles ont été apportées ; ils témoignent de l'évolution des techniques de formulation dans ce domaine.



		Surface totale du patch (cm^2)	Surface active (cm^2)
a	Nitro-Dur™ 1 ^{ère} génération	64	20
b	Nitro-Dur™ 2 ^e génération (Diafusor™)	20	20
c	Discotrine™	13	13,3

Figure 1 - La réduction de la taille des patches.

Anatomie d'un patch

On distingue grossièrement deux familles de patches (de type réservoir ou de type matriciel) et de manière précise quatre sous-catégories, schématisées dans la figure 2. En règle générale, les patches matriciels sont fins, souples et leur surface de contact à la peau est équivalente à la surface active (❶). Dans certains cas, une couronne adhésive périphérique permet de renforcer l'adhésion du dispositif (❷). Dans le cas de patches réservoirs, l'épaisseur est généralement plus importante car il s'agit de poches contenant un gel hydroalcoolique (❸). Dans certains cas, le réservoir est dit solide (❹) et le patch demeure épais et peu souple.

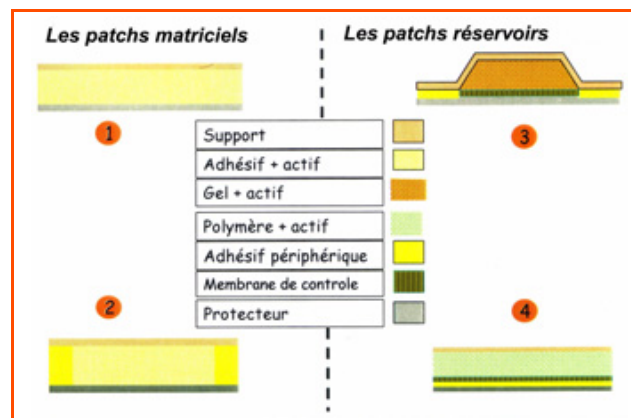


Figure 2 - Schémas anatomiques de patches.

Tableau IV - Cahier des charges des différents composants du patch.

	Patch matriciel « drug in adhesive »	Patch réservoir « drug in an hydroalcoholic gel »
Adhésif	- qualité pharmaceutique - compatibilité adhésif et autres composants - propriétés auto-adhésives - concentration à saturation du principe actif dans le polymère adhésif	- qualité pharmaceutique - adhésif périphérique - pas de mélange adhésif et principe actif
Exemples	Les adhésifs les plus souvent mis en œuvre sont de type acrylique : copolymères de divers monomères (butylacrylate – butyméthacrylate – vinylacétate – 2-éthylhexylacrylate...). Ils se présentent sous forme de solutions organiques ou de suspensions aqueuses. Parfois, il s'agit de copolymères éthylène-vinylacétate (EVA) ou de polyisobutylène (PIB).	
Promoteur d'absorption	- qualité pharmaceutique et statut « GRAS » (« generally recognized as safe ») - maîtrise des quantités résiduelles après séchage de l'enduction	- qualité pharmaceutique et statut « GRAS » (« generally recognized as safe ») - pas de séchage - forte proportion d'éthanol
Exemples	La présence de promoteurs d'absorption dans des patchs de type réservoir est indissociable de la conception de ce type de patchs utilisant les propriétés de promoteur d'absorption de l'éthanol. Les esters d'acides gras et les dérivés du propylène glycol, et plus spécifiquement les esters de sorbitan, le propylène glycol monolaurate et l'acide oléique, ont démontré leurs capacités à favoriser le passage cutané de certains actifs, sur la base de leurs propriétés hydratantes et/ou émollientes.	
Solvants de fabrication	- confèrent au mélange les propriétés idéales pour permettre une enduction - peuvent être aussi co-solvants du polymère adhésif - favorisent l'activité thermodynamique	- rôle moins important dans le cas d'un patch réservoir
Exemples	Selon le type d'adhésif acrylique employé, ces solvants sont plus ou moins polaires et seront évacués par séchage au cours de la fabrication. Il peut s'agir d'eau, d'acétate d'éthyle, de propylène glycol.	
Films	- recherche d'un compromis entre occlusivité et confort - compatibilité films et excipients - qualités esthétiques - propriétés mécaniques du protecteur	- recherche d'un compromis entre occlusivité et confort - compatibilité films et solvants type éthanol - membrane de contrôle de la libération
Exemples	Le compromis confort/occlusivité du support (« backing ») est obtenu par le choix de films simples de type polyester (PET), polyéthylène (Pebd) ou de films multicouches de type EVA. Les films protecteurs (« release liner »), qui sont décollés du patch avant la pose de ce dernier, sont le plus souvent de type PET siliconé.	

Le développement d'une forme patch est avant tout lié à une bonne connaissance des fonctionnalités de chacun de ses composants. Le *tableau IV* présente le cahier des charges techniques de chaque composant constitutif d'un patch matriciel ou réservoir, en distinguant l'adhésif, le promoteur d'absorption, les solvants de fabrication et les films.

Forme pharmaceutique à part entière, le développement d'un patch à visée médicale obéit aux mêmes contraintes réglementaires que les autres formes pharmaceutiques. Cependant, on comprendra que ce développement sera différencié en fonction des objectifs poursuivis : l'administration systémique d'une hormone ou locale d'un anti-inflammatoire conduira à des variations dans la nature des études qui seront mises en place. Les points communs du développement peuvent être résumés comme suit :

- Évaluation de la capacité intrinsèque du principe actif à franchir la peau (modèles théoriques – études *in vitro*) (voir le chapitre « Molécules candidates à l'administration transdermique ») ;
- Études de préformulation et choix entre les options réservoir et matriciel (*tableau IV*) ;
- Études de perméation *in vitro* à partir de prototypes (réalisées sur des modèles de peau) ;
- Études de pré-stabilités et procédé de fabrication ;
- Études précliniques de tolérance cutanée (irritation et sensibilisation) ;
- Choix de la formulation pivot ;

- Études cliniques de phase I/II pour valider la taille du patch et confirmer la possibilité de délivrer une dose thérapeutique ;
- Études cliniques de phase II/III pour confirmer l'efficacité et la tolérance du patch.

Les contrôles d'adhésivité

Parmi les contrôles réalisés au cours de ces études, une attention particulière sera portée sur l'adhésivité du patch ; ce dernier est en effet principalement constitué par un polymère dont les propriétés adhésives (adhésion instantanée-cohésion-pelage) doivent non seulement être peu modifiées par les autres excipients constitutifs du patch, mais aussi être capables de se maintenir aux mêmes niveaux pendant deux à trois ans, durée de péremption usuelle pour ce type de forme pharmaceutique.

En règle générale, ces tests d'adhésion sont conduits *in vitro* selon des référentiels qui permettent de conclure à leur évolution en fonction de certaines contraintes (temps, environnement). Réalisés après avoir collé les patchs sur des surfaces standard verre ou acier inox, ils ne peuvent refléter correctement le niveau d'adhésion qui sera rencontré *in vivo*. Il peut être intéressant dans certains cas de mesurer la force de décollement d'un patch à l'échéance de sa durée d'application chez un sujet. Cette information est accessible grâce au développement d'équipements spécifiques tels que l'appareil de pelage représenté à la *figure 3*. Il s'agit d'un

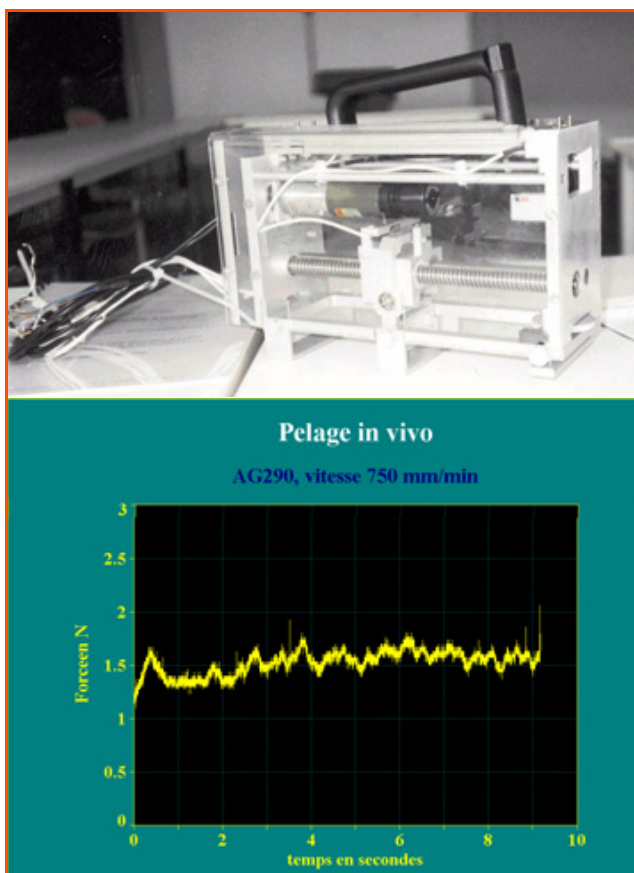


Figure 3 - Le « peel patch tester » et un exemple de courbe de pelage.

dynamomètre portable (brevet Pierre Fabre n° FR 9900281) capable d'enregistrer un signal de force au cours de la dépose du patch et dont l'interprétation sous forme d'énergie (N/cm) permet de renseigner de manière plus rigoureuse le niveau d'adhésion du patch.

Les patchs nicotine

Dans le cas particulier de la nicotine dont les caractéristiques physico-chimiques sont idéales vis-à-vis de la perméation cutanée, les patchs sont de type réservoir mais reprennent toutes les caractéristiques (finesse, taille, souplesse) des patchs matriciels. Ceci explique pourquoi il n'est pas recommandé, sauf cas exceptionnel, de les couper ; cette manipulation conduisant au risque de modification de la cinétique de libération de la nicotine. Ceci étant dit, le *tableau V* reprend les principales caractéristiques des différents patchs à base de nicotine disponibles en France. Leur point commun est d'être « device dépendant », c'est-à-dire de pouvoir maîtriser la cinétique de libération intrinsèque de nicotine dans le patch, de manière à éviter tout accident de type « cinétique flash » dont on connaît les risques. Ce résultat a été obtenu, dans chaque cas, en employant une large palette de matériaux et en différenciant les procédés de fabrication.

Après administration unique d'un patch, le taux plasmatique de nicotine est caractérisé par un pic entre 4 et 9 heures, suivi d'une diminution progressive. La concentration maximale est plus faible que celle obtenue après la prise d'une cigarette, et l'effet conjoint d'une lente libération de nicotine à partir du patch et d'un effet de stockage dans le derme explique le devenir de ces taux au cours d'une administration répétée du patch. Ce profil est présenté dans la *figure 4* en comparaison avec ceux obtenus après prise de gomme ou de spray. Le patch est la seule forme galénique qui permet de contrôler de manière « filée » la quantité de nicotine présente dans le sang. De ce fait, elle est plus particulièrement adaptée au traitement de fond du sevrage tabagique, en complément de formes à libération rapide, destinées elles à se substituer momentanément à « l'envie d'une cigarette » (*encadré 2*). Enfin, administré pendant 24 heures, le patch permet de réduire l'envie de la première cigarette du matin et accroît ainsi les chances de succès du sevrage.

Aujourd'hui, les patchs constituent la forme galénique de référence pour le sevrage tabagique. Plusieurs études ont

Tableau V - Descriptif des patchs nicotine disponibles en France.

	Nicopatch®	Niquitin®	Nicorette®
Surface (cm ²)	10-20-30	7-15-22	10-20-30
Dosage (mg)	7-14-21	7-14-21	5-10-15
% délivré	39	27	60
Quantité de nicotine par patch (mg)	17,5-35-52,5	36-78-114	8,3-16,6-24,9
Quantité de nicotine par cm ² (mg)	1,75	5,18	0,83
Biodisponibilité (% absorbé/quantité libérée)	98	68	95
Application/j	24 h	24 h	16 h
Contrôle de la libération	polymère	membrane	adhésif
Enveloppe externe	film polyester	polyéthylène/aluminium/téréphtalate de polyéthylène	film polyester
Couche matrice ou réservoir/couche adhésive	copolymères méthacryliques et acryliques – esters acide caprique/caprylique	polyisobutylène	polyisobutylène/polybutène
Feuille de protection détachable	polyester aluminé siliconé	polyester siliconé	polyester siliconé
Laboratoire	Pierre Fabre Santé	GSK	Pharmacia

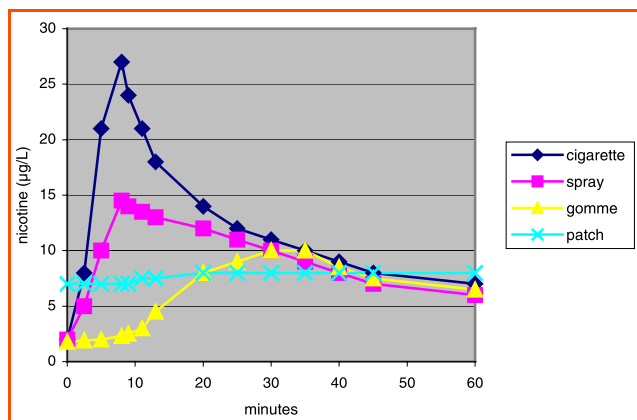


Figure 4 - Comparatif des taux plasmatiques de nicotine obtenus après administration de différentes formes.

démonstré qu'il s'agit d'une méthode :

- efficace : l'usage des patchs multiplie par 2 à 3 le taux de réussite (*Lancet*, 1994, 343, p. 139) ;
- recommandée : 140 000 prescriptions de médecins tabacologues (conférence de consensus 1998) ;
- suivie : 75 % de part de marché (GERS CM 05/02) avec peu de réactions locales (1 à 7 % des patients).

Conclusion et perspectives

Les contraintes spécifiques qui viennent d'être exposées à propos du développement des dispositifs transdermiques expliquent la faible part relative occupée par ces formes pharmaceutiques (marché de l'ordre de 4 milliards de dollars, soit environ 10 % du marché mondial des formes pharmaceutiques « drug delivery »). Historiquement, les patchs ont d'abord concerné les molécules les plus aptes à franchir la peau de par leurs propriétés physico-chimiques. Dès lors, il devint plus difficile de maintenir ce marché avec un niveau de croissance équivalent. Des signes évidents de reprise sont visibles (commercialisation d'un patch contraceptif) et devraient être confirmés par le proche aboutissement de nouveaux patchs à base de méthylphénidate (traitement des troubles de l'attention chez l'enfant), de sélégiline (traitement antidépresseur) et d'oxybutinine (traitement des troubles de l'incontinence urinaire).

D'autres voies de développement sont étroitement liées aux progrès réalisés dans le domaine des adhésifs. La société Noven a récemment développé un patch estradiol de très petite taille (Vivelle.dot®), grâce à la mise au point d'une matrice adhésive innovante associant des polymères acryliques et des silicones. De son côté, la société 3M propose une large gamme de compositions adhésives (concept Latitude™) destinées à trouver le meilleur

Encadré 2

La neurochimie de la dépendance à la nicotine et son traitement substitutif

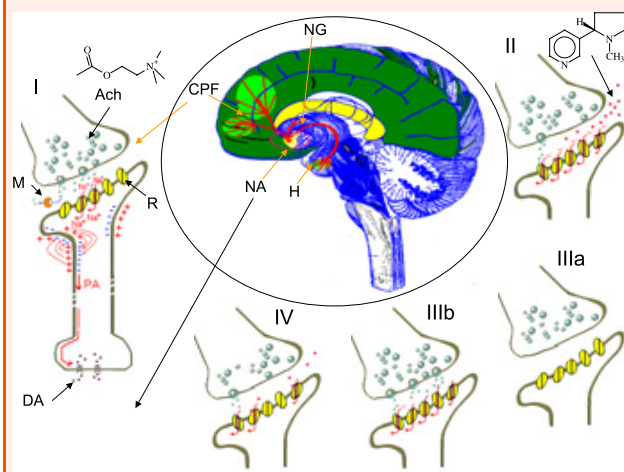


Figure B.

I - État physiologique

- A l'échelle anatomique :

Le noyau accumbens, siège du plaisir et « de la récompense », se trouve au carrefour neurologique du système d'apprentissage. Il implique des projections neuronales venues de différents centres du cerveau : hippocampe (H : la mémoire), cortex préfrontal (CPF : la motricité) et noyaux gris centraux (NG : le contrôle de mouvements). Toutes ces informations sont codées par des neurotransmetteurs chimiques, à savoir l'acétylcholine (Ach) qui active des neurones « dopaminergiques » (ND) du noyau accumbens (NA). Lors de leur stimulation, les ND libèrent à leur tour la dopamine (DA) qui contrôle le plaisir.

- A l'échelle moléculaire :

La stimulation des neurones situés en amont du noyau accumbens provoque la libération de l'acétylcholine (Ach) dans la synapse (jonction interneuronale). L'acétylcholine, tout en se fixant sur un récepteur spécifique (R), induit le changement de sa configuration

moléculaire et provoque l'ouverture d'un canal ionique sodique transmembranaire.

L'entrée du sodium vers le milieu intracellulaire (qui est chargé négativement) a pour conséquence de perturber la différence de potentiel transmembranaire et de générer une dépolarisation (déséquilibre des charges). La valeur de cette dépolarisation est proportionnelle au nombre de canaux ouverts et donc à la quantité de l'acétylcholine déversée au niveau de la synapse. Si cette dépolarisation atteint un seuil critique, un potentiel d'action (PA) est alors propagé le long de tout le neurone pour atteindre la terminaison localisée dans le noyau accumbens (NA). A ce niveau, la membrane devient perméable à la dopamine (DA) qui sera ainsi libérée, d'où la sensation de plaisir.

II - État de dépendance

La nicotine (N) vient exciter massivement les récepteurs de l'acétylcholine (Ach), situés au niveau des neurones dopaminergiques (ND). Cette stimulation va libérer la dopamine (DA) et procurer chez le fumeur un plaisir intense, un apaisement et l'envie de recommencer (dépendance psychique). L'acétylcholine (Ach) subit rapidement une hydrolyse enzymatique *in situ* (dans la synapse) par l'acétylcholinestérase (M), alors que le catabolisme de la nicotine exogène est essentiellement hépatique (d'où sa demi-vie de deux heures).

III - État d'abstinence

a- Après une période d'abstinence, l'organisme élimine la nicotine. Les neurones dopaminergiques ne sont plus sollicités, l'état de manque et de déplaisir s'installe (sevrage). Cette dépendance physique se traduit par un comportement cognitif et émotionnel inadéquat chez les personnes dépendantes.

b- Le système en amont « s'emballe » donnant l'excitation motrice, la nervosité et l'anxiété du syndrome de sevrage.

IV - Intérêt du traitement substitutif

Ce traitement permet de maintenir une concentration basale minimale évitant le syndrome de sevrage qui est observé dans les premiers jours du sevrage tabagique.

compromis entre principe actif et adhésif et renforcer ainsi les chances de succès du formulateur. Ces derniers peuvent également mettre en œuvre de nouveaux promoteurs d'absorption tels que ceux proposés par les sociétés Acrux (gamme Across™), Nexmed (NexAct™) ou Bentley (CPE™), pour ne citer que les principales. Préférentiellement utilisés dans des formes topiques type gels ou sprays, ces composés sont de mieux en mieux connus sur le plan de leur tolérance cutanée.

Ainsi, ce double contexte d'émergence de patchs dans de nouveaux domaines thérapeutiques à fort potentiel et de progrès de formulation à proprement parler, laisse entrevoir une progression régulière de cette forme pharmaceutique.

Dans le cas particulier des patchs nicotine, les axes de développement concernent la possibilité d'administrer de plus fortes quantités de nicotine adaptées au traitement des « gros fumeurs », ainsi que la recherche de principes actifs à associer à la nicotine afin de renforcer l'efficacité du patch. Enfin, il n'est pas exclu d'envisager une évolution du design de ces patchs, avec des couleurs ou des formes capables de consolider l'identité de ces produits dans le but de valoriser l'attitude du patient désireux de suivre un tel traitement.

En dehors de ce contexte court ou moyen terme, les autres signes visibles du développement de nouvelles formes de patch concernent toutes les technologies qui visent à améliorer la diffusion transmembranaire par l'iontophorèse, l'électroporation, la sonophorèse ou des microaiguilles. Ces patchs seront destinés à administrer à travers la peau des macromolécules, protéines ou peptides dont la biodisponibilité par voie orale est négligeable. Dans ce contexte, un nombre limité de centres d'expertise se consacrent d'ores et déjà à ces sujets (dans le cadre de programmes de recherche à plus long terme).

Enfin, le développement soutenu de nouveaux principes actifs à visée cosmétique pourrait également profiter d'une forme galénique attractive complémentaire des gammes existantes.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Bernard Frances du Centre de Recherche sur la Cognition Animale et professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse.

Pour en savoir plus

- Asmussen B., *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **1991**, 13 (5), p. 343.
- Bach M., Lippold C., *Europ. Journ. Pharmaceutics & Biopharmaceutics*, **1998**, 46, p. 1.
- Brown L., Langer R., *Ann. Rev. Med.*, **1988**, 39, p. 221.
- Cantor A.S., Wirtanen D.J., *Pharmaceutical Technology*, **2002**, 26, p. 28.
- Chien Y.W., *STP Pharma Sciences*, **1991**, 1 (1), p. 5.
- Dimas D.A., Paraskevas P.D., Rekkas D.M., Choulis N.H., *Pharm. Sci. Tech.*, **2000**, 1 (2), article 16.
- Gore A.V., Chien Y.W., *Clinics in Dermatology*, **1998**, 16, p. 599.
- Guy R.H., *Pharmaceutical Research*, **1996**, 13 (12), p. 1765.
- Hadgraft J., *Int. Jour. Pharmaceutics*, **1999**, 184, p. 1.
- Jemain A., *L'Usine Nouvelle*, **1998**, 2629, p. 58.
- Kalia Y.N., Merino V., Guy R., *Dermatologic Therapy*, April **1998**, 16 (2), p. 289.
- Laugel C., Marty J.P., *Reprod. Hum. et Hormones*, **1999**, XII (4), p. 1.
- Lewis D., Paulo M., Faustino E., Farinha A., *Int. J. Pharmaceutics*, **1997**, 148, p. 177.
- Machu J., *Le Pharmacien de France*, **2000**, 2, p. 38.
- Pierard G.E., Van Cromphaut I., *Rev. Med. Liège*, **1997**, 52 (9), p. 585.
- Prausnitz M.R., Mitragotri S., Langer R., *Nature Reviews Drug Discovery*, 3 (2), **2004**, p. 115.
- Ranade V., *J. Clin. Pharmacol.*, **1991**, 31, p. 401.
- Segot-Chicq S., Rieg-Falson F., *STP Pharma*, **1987**, 3 (4), p. 319.
- Venkatraman S., Gale R., *Biomaterials*, **1998**, 19, p. 1119.
- www.santé.gouv.fr/html/pointsur/tabac/rapport.pdf
- Watts R., 8th Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, **2004**, Rome (Italie), Transdermal Rotigotine Patch Effective and Safe in Early Idiopathic Parkinson's Disease (www.pslgroup.com/dg/2446f6.htm).



M. Sournac

Michel Sournac

est responsable Formulation dispositifs transdermiques à l'Institut de Recherche Pierre Fabre*.



H. Belhadj-Tahar

Hafid Belhadj-Tahar

est docteur en médecine et en chimie et directeur médical et scientifique du Groupe Santé Recherche**.

* Institut de Recherche Pierre Fabre, Centre de Développement de Labège, 31319 Labège Cedex.

Courriel : michel.sournac@pierre-fabre.com

** Groupe Santé Recherche, 35 rue Bernard de Ventadour, 31300 Toulouse.
Courriel : belhadj.h@oreka.com

Comment ça marche ?

La rubrique de L'Actualité Chimique

qui répondra à vos questions sur la chimie du quotidien



Elle est présentée sur le site www.sfc.fr,
rubrique L'Actualité Chimique.

Exemples de sujets traités :

Les lessives en poudre :
un siècle d'innovations pour éliminer les taches
(mars 2003)

Les airbags puisent leur énergie
des boosters d'Ariane (juin-juillet 2003)

Les verres ophtalmiques :
de la protection à la correction (octobre 2004)



« Un peu de laboratoire et beaucoup de relationnel ! »

Émérence Marcoux

Nathalie Pons Y Moll exerce chez Christian Dior en R & D, dans la branche Parfums et Cosmétiques. Gestion du temps, des produits et des personnes, la jeune ingénieure doctorante doit être omniprésente. Elle soulève un pan du rideau et nous montre l'envers de cette industrie du luxe.



Nathalie Pons Y Moll.

Émérence Marcoux :

Quel poste occupez-vous actuellement ?

Nathalie Pons Y Moll :

Je suis coordinatrice dossiers techniques matières premières chez LVMH (*encadré 1*). Mon travail consiste à homologuer ces matières premières.

EM : Pouvez-vous nous décrire votre métier en quelques mots ?

NPYM : D'un côté, il y a une partie documentation. Je regroupe les données sur les matières premières concernées et je les fournis aux experts en toxicologie, en réglementation et en cosmétique qui statuent. D'autre part, le rapport humain a un grand rôle. Je passe énormément de temps au téléphone et en réunions. Le contact avec les fournisseurs est constant, tant pour régler des problèmes de qualité – j'y suis confrontée tous les jours – que pour me renseigner sur les possibles changements de matières premières. Certains viennent aussi présenter de nouveaux produits afin de recevoir la norme LVMH. Dans ce cas, j'étudie les propositions afin de déterminer lesquels pourraient entrer dans le portefeuille de la société. Enfin, j'encadre deux personnes au sein de mon équipe et ponctuellement, des stagiaires. Mon métier, c'est finalement très peu de laboratoire et beaucoup de coordination et de relationnel !

EM : Selon vous, quels atouts, quelles qualités vous ont permis d'obtenir cet emploi ?

NPYM : Pour ce poste, on doit pouvoir suivre différents dossiers et dialoguer avec divers interlocuteurs, le tout en même temps. Vous vous doutez donc que la qualité primordiale, c'est un sens aigu de l'organisation ! Je l'ai acquise durant ma thèse en catalyse. Pour mon sujet, j'ai dû mettre en place, organiser et planifier de nombreuses et longues expériences, en plus de la gestion des commandes de produits. Par ailleurs, j'ai souvent eu à cette période l'occasion d'expliquer mon sujet à des non-spécialistes. Cette aptitude à discuter avec n'importe quels interlocuteurs, chimistes ou fournis-

Encadré 1

La branche Parfums et Cosmétiques de LVMH

Cette branche regroupe les parfums Christian Dior, Guerlain, les parfums Givenchy, Kenzo parfums, Laflachère, Benefit cosmetics, Fresh, Acqua Di Parma, make Up For Ever et Perfumes Loewe. Les parfums représentent 59 % des chiffres de ventes de la filière. Le groupe LVMH, créé en 1987, gagne 12 milliards d'euros de chiffre d'affaires par an.

seurs, mes connaissances variées en chimie et mon sens du relationnel ont joué en ma faveur.

Une qualité primordiale : un sens aigu de l'organisation

EM : Vous nous parlez de votre thèse. Justement, quelles études avez-vous suivies ?

NPYM : Après un DEUG SCM (sciences de la matière) à l'Université de Paris-Sud à Orsay, je suis entrée à Chimie Paris (ENSCP) en 1995. Parallèlement à ma troisième année d'école, j'ai fait un DEA de chimie inorganique entre Paris-Sud et Paris 6. Ma thèse a débuté en 1999, dans le même laboratoire que mon stage de DEA, c'est-à-dire celui de chimie inorganique de l'Université Paris-Sud. Cependant, l'aspect technique découvert à l'ENSCP m'a séduit et j'ai souhaité travailler dans l'industrie. Je ne me suis donc pas dirigée vers la recherche publique et j'ai finalement trouvé mon premier emploi au bout de 8 mois, en mars 2003.

EM : Avez-vous bénéficié d'aide pour trouver du travail ?

NPYM : C'est mon réseau qui m'a permis de trouver du travail, mais l'Association Bernard Gregory (ABG) a joué un rôle. Elle m'a permis de corriger mon CV, de le mettre en ligne sur son site, de participer aux Doctoriales® (*encadré 2*) et de rédiger le dernier chapitre de ma thèse. Celui-ci ne comporte qu'une petite partie scientifique et est surtout axé sur le bilan des compétences non scientifiques acquises durant cette période. Y sont développés par exemple la conduite du projet, l'encadrement, les financements, les connaissances informatiques et linguistiques ou les publications. Cela m'a permis de mettre en valeur mes compétences, un vrai plus dans la recherche d'emploi.

Encadré 2

Les Doctoriales®

Mises en place par l'Association Bernard Gregory, elles durent une semaine et s'adressent aux doctorants quelles que soient leurs aspirations futures.

Elles leur permettent de mettre au point un projet professionnel, de découvrir le monde de l'entreprise en se basant sur le travail en équipe et des visites d'entreprises.

EM : Où vous voyez-vous dans dix ans ?

NPYM : Je préférerais me diriger vers le management plutôt que vers les métiers techniques. La gestion de projet et la dimension plus humaine m'attirent. Mon seul inconvénient : je ne viens pas des cosmétiques. La situation a nécessité un investissement accru de ma part, mais en travaillant avec ces produits au quotidien, on apprend vite.

EM : Quel conseil donneriez-vous à ceux qui souhaiteraient exercer ce métier ?

NPYM : Je ne pense pas qu'il soit nécessaire d'avoir une thèse, bien que cela m'ait beaucoup aidé dans l'organisation et la planification du travail ou dans la recherche d'informations. Selon moi, ce métier est accessible avec l'expérience. Vu l'exigence en toxicologie au niveau européen, ce type de poste doit exister partout. Mais le marché ne doit pas être très large.



Émérance Marcoux

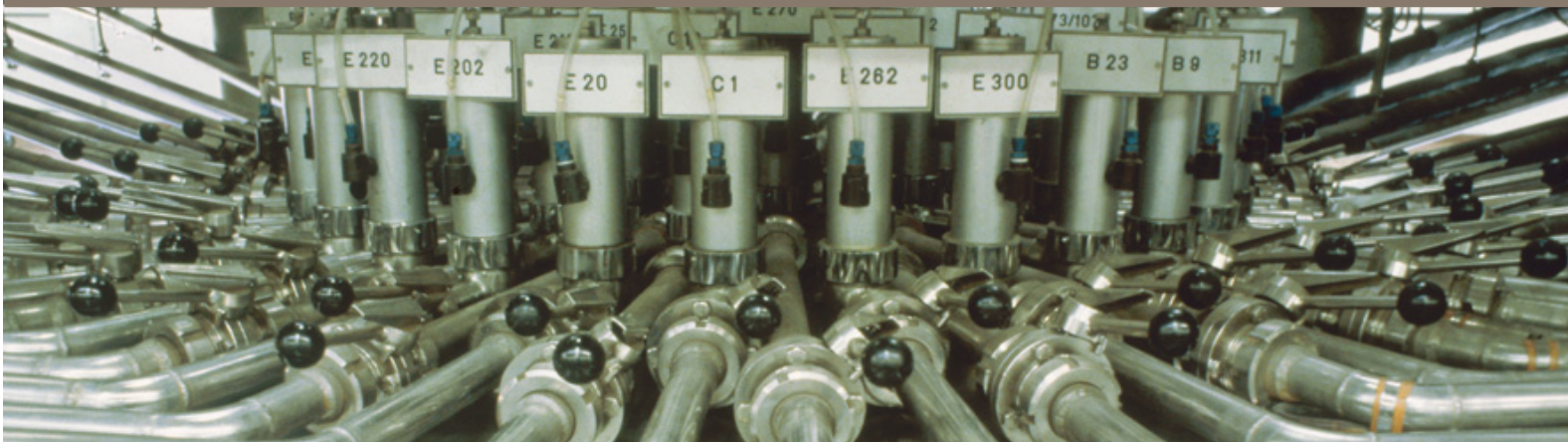
est journaliste scientifique en formation à *L'Actualité Chimique**.

* 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Tél. : 01 40 46 71 64. Fax : 01 40 46 71 61.
Courriel : marcoux@sfc.fr

Salon industriel de la recherche et du développement, de la technique environnementale et de la technique des procédés dans la pharmacie, la chimie et la biotechnologie

ILMAC

24 – 27 mai 2005 | Foire de Bâle



Un salon. Pour toutes les thématiques. Pour toutes les industries.

Vous trouverez des informations sur ce salon ainsi que sur le programme annexe sous www.ilmac.ch.

mch
messe schweiz

Harmonisation européenne des études supérieures en chimie

La réforme LMD

Gilberte Chambaud

Résumé	La mise en place d'un système unique de formation supérieure au niveau européen implique un effort d'harmonisation dont les chimistes ont pris conscience dès le démarrage du Processus de Bologne. Ils y œuvrent activement. Ce texte présente les caractéristiques principales des trois cycles d'études (L, M et D) qui s'élaborent progressivement par des échanges entre les acteurs des divers pays européens.
Mots-clés	Système LMD, harmonisation européenne.
Abstract	Harmonisation in the European higher education area The elaboration of a common system of education in the European higher education area implies a process of harmonisation. The European community of chemists has been aware of it since the very beginning and acts for it. Discussions between delegates of the European countries lead to the elaboration of the main features of the three cycles of studies, presented here.
Keywords	Bologna Process, European harmonisation.

La réforme du système de formation issue de la déclaration de Bologne en 1999 vise à la création, à l'échéance de 2010, d'un espace européen ouvert d'enseignement supérieur connecté à l'espace européen de la recherche. Pour stimuler et coordonner la mise en place de cet espace dans les systèmes universitaires nationaux, deux instruments ont vu le jour : d'une part les rencontres biennales des ministres européens de l'enseignement supérieur, la dernière ayant eu lieu à Berlin en septembre 2003 et la prochaine étant programmée à Bergen (Norvège) en mai 2005 ; d'autre part, la série des séminaires de Bologne organisés par le Groupe de suivi du Processus de Bologne (« *Bologna Follow-up Group* »)⁽¹⁾. Ces séminaires réunissent des représentants des sociétés savantes européennes et des responsables des études d'établissements d'enseignement supérieur. La Société Française de Chimie, avec les sociétés consœurs européennes, contribue à ces réflexions et aux travaux d'harmonisation ; cet article s'en fait l'écho auprès de la communauté des chimistes français.

Le passage au système LMD

La France a enclenché le Processus de Bologne de façon très dynamique dès 2002 avec les textes officiels relatifs à la mise en place des licences et masters. L'implantation des nouvelles structures de formation, démarrée dès la rentrée 2003 dans quelques universités du sud de la France, s'est fortement étendue à la rentrée 2004 et va se terminer à la rentrée 2005. Cette première phase correspond à une offre

de plus de 300 masters spécialisés en chimie dont la liste est accessible sur le site web de la SFC⁽²⁾. Il est donc temps de se soucier de ce qui se passe dans les autres pays européens pour établir un premier bilan comparatif et, éventuellement, un réajustement.

Jusqu'en 2004, les séminaires de Bologne s'étaient intéressés aux problèmes généraux liés à la mise en place d'un nouveau système de formation supérieure s'appuyant sur le principe de « qualifications comparables et compatibles » dans toute l'Europe. Les caractéristiques de ces nouvelles formations sont décrites en termes de charge de travail, de niveau, de connaissances acquises, de compétences et de profil. De tels descripteurs, qui ne peuvent évidemment pas

L'étudiant sera amené à jouer un rôle beaucoup plus dynamique dans sa formation.
[...] Les programmes devraient être davantage axés sur les demandes professionnelles.

être dissociés des contenus des enseignements, devraient faciliter, d'une part, la transition entre la formation et le travail et, d'autre part, la mobilité entre les pays. La conclusion essentielle de ces séminaires généraux était la nécessité de modifier la philosophie des enseignements en les orientant davantage vers l'étudiant qui sera amené à jouer un rôle beaucoup plus dynamique dans sa formation que dans le passé. Ils ont montré aussi que les programmes d'études devaient être davantage axés sur les demandes professionnelles exprimées par la société et par l'industrie plutôt qu'uniquement sur l'excellence de la culture scientifique, ceci étant incontestablement lié au fait que l'université a maintenant vocation à offrir une formation à une part de la population beaucoup plus large qu'auparavant.

Les trois concepts de base du Processus de Bologne sont d'abord un système en trois cycles d'études, dénommé



LMD en France, pour licence (appelée « Bachelor » dans de nombreux pays européens), master et doctorat, puis l'acquisition et l'accumulation de crédits avec le « *European Credit Transfer System* » (ECTS), et enfin, la délivrance d'un supplément au diplôme, explicitant de façon détaillée le contenu personnalisé de la formation de chaque étudiant.

Les crédits ECTS, éléments clefs du Processus, ont été conçus comme un système transférable et cumulable qui devrait être très prochainement généralisé à tout l'espace européen. Il faut donc veiller à la mise en place correcte des ECTS, notamment en ce qui concerne la charge de travail de l'étudiant. La conférence qui s'est tenue à Zürich en novembre 2002 en a décrit les principales caractéristiques ; elles seront bientôt disponibles dans toutes les langues européennes.

Le premier séminaire thématique du Processus de Bologne s'est tenu à Dresde (Allemagne) les 14 et 15 juin 2004 ; il est important de noter qu'il concernait les **études de chimie** dans l'espace d'enseignement supérieur européen (« chemistry studies in the European higher education area »). Parce que les industries chimiques, pharmaceutiques et biotechnologiques jouent un rôle vital dans l'économie européenne (l'industrie chimique européenne représente à elle seule 25 000 entreprises et emploie environ trois millions de personnes), il est de la plus haute importance que la formation supérieure en chimie préserve un niveau très élevé. A ce stade, on peut s'étonner de voir diminuer la part de la chimie dans les enseignements pré-universitaires alors que l'importance de la chimie dans l'industrie reste très grande. Le séminaire de Dresde a été supporté par le Ministère fédéral allemand de l'Éducation et de la Recherche (BMBF), par l'Université de Dresde, la société chimique allemande (GDCh), la Fédération des sociétés chimiques européennes (FECS) et par le réseau thématique européen de chimie (« *European Chemistry Thematic Network* », ECTN), ainsi que par le Fachinformation-zentrum (FIZ) de chimie de Berlin. Il a réuni environ 200 participants de 25 pays, dont la plupart étaient des enseignants engagés dans le Processus de Bologne. Les discussions ont porté sur les données générales des ECTS (la modularisation, la charge de travail de l'étudiant et le supplément au diplôme), sur l'« EuroBachelor en chimie » tel qu'il a été formulé par l'ECTN, sur la transition entre la licence et le master, sur les perspectives d'emploi après un diplôme de licence ou de master en chimie, ainsi que sur la poursuite en doctorat, et enfin, sur une initiative allemande de « e-learning » en chimie avec la mise en place des « e-ChemTests », et de façon générale, sur le rôle que seront amenés à jouer les supports multimédias dans la formation.

Les trois cycles d'études

Dès son démarrage, la réforme du LMD a mis en avant les spécificités des trois cycles de formation. Concernant le niveau licence, il est maintenant couramment admis que l'enseignement doit y présenter un caractère large et général. Au niveau du master, l'offre de formation des établissements doit être personnalisée selon les compétences de ses laboratoires de recherche. Enfin, il est apparu à la dernière réunion interministérielle de Berlin en 2003 qu'il fallait aussi se préoccuper de l'harmonisation des formations du troisième cycle. Ce qui suit relève les caractéristiques des trois cycles qui sont à considérer dans le cadre d'une harmonisation.

Premier cycle d'études

Le contenu des programmes d'une licence à dominante chimie doit fournir une base large contenant le cœur classique de la chimie (chimie organique, inorganique et chimie physique) en y rajoutant la chimie analytique et la biochimie, qui sont devenues des matières très importantes pour un chimiste. Les programmes doivent également inclure les connaissances de base en mathématique et physique, et laisser une part notable aux modules semi-optionnels permettant les ouvertures vers d'autres disciplines. Afin de garantir la transparence et la compatibilité des formations avec celles des autres pays européens, ces programmes doivent satisfaire au mieux les critères définis par l'ECTN pour la licence de chimie et validés par le meeting général de la FECS de Barcelone en octobre 2003. En 2003, la division Enseignement-Formation de la SFC a élaboré un programme de chimie pour le niveau licence en accord avec celui proposé par l'ECTN (accessible sur le site web de la SFC⁽²⁾). Selon les concepts affichés du Processus de Bologne, la description des unités d'enseignement doit faire apparaître leurs objectifs en termes de connaissances et de compétence visées. Comme il existe une certaine harmonisation du contenu des cours de licence, il pourrait être utile d'avoir des exemples de ce type de description directement accessibles via Internet, c'est ce à quoi s'emploie l'ECTN. De plus, il est vivement conseillé aux établissements de questionner les étudiants sur leur perception et leur jugement des enseignements et sur la façon dont ils se sentent préparés aux examens. Des exemples de questionnaires pourraient être rassemblés par l'ECTN et mis à la disposition des institutions. Si leurs formations de premier cycle satisfont les critères généraux définis au niveau européen, les établissements d'enseignement supérieur pourront demander un label européen auprès de l'ECTN (*'EuroBachelor en chimie'*). Ce label, qui n'est pas reconnu officiellement à ce jour, donnera néanmoins des garanties d'harmonisation.

La formation doit accroître l'adaptation des étudiants au monde du travail en jouant non seulement sur les connaissances, mais aussi sur le développement des qualités intellectuelles et des compétences qu'ils acquièrent durant leurs études, sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours au niveau licence à des modules dits « professionnels » et enseignés par des non-chimistes. Si l'harmonisation du contenu des connaissances est essentielle, la facilité des étudiants à entrer dans la vie professionnelle résultera aussi de la qualité et de la transparence de leur formation. Les standards de l'EuroBachelor en chimie et l'information contenue dans le supplément au diplôme devraient servir aux entreprises et aux institutions d'enseignement supérieur à tester la qualité des demandants.

Dans les pays européens, il existe des différences substantielles entre les formations de premier cycle aux niveaux des durées, des contenus et des objectifs. De façon générale, il est fortement recommandé que le cursus contienne un stage en fin de licence (nommé « thèse de licence » dans plusieurs pays européens), ou des travaux sous forme de projet, gratifiés par au moins 15 crédits ECTS. Dans certains cas, un stage « pratique » réalisé dans une entreprise partenaire peut constituer l'élément terminal des études de licence dans des institutions d'enseignement supérieur. Un tel stage, dont la durée doit être d'au moins six mois, peut faciliter l'accès immédiat des étudiants à l'emploi. Il s'agit dans ce cas d'un type de licence qui s'apparente à la licence professionnelle mise en place en France depuis

plusieurs années. A ce stade, la France se distingue des autres pays européens car on ne trouve pas de tels stages dans les licences générales. Par contre, on continue de trouver des stages en première année de master. Il s'agit là d'un point qu'il faudra certainement reconsidérer dans le futur.

Les outils multimédias se développent dans de nombreux pays européens et un effort doit certainement être fait pour recenser les travaux effectués dans ce sens. Parmi ces outils, les tests assistés par ordinateur deviennent des aides précieuses, non seulement pour vérifier le niveau de préparation et de connaissances des étudiants en cours de formation, mais également pour évaluer les connaissances de façon générale. Le « E-ChemTest » développé par le réseau européen ECTN sera bientôt disponible dans un format multilingue. Ceux qui le voudront pourront participer à son développement.

Enfin, la structure et le déroulement des programmes d'études de premier cycle ne doivent pas empêcher la mobilité.



Second cycle d'études

Il est couramment admis qu'un second cycle demande un total d'environ cinq années. Toutefois, la durée exacte peut dépendre des objectifs à atteindre par la formation. La référence européenne pour les programmes de master doit être de 120 crédits ECTS consécutifs à une licence générale au cours de laquelle l'étudiant aura acquis 180 crédits. Quand la structure d'études est 4 + 1 au lieu de 3 + 2, l'admission directe à la seconde année du master implique que l'étudiant ait accompli auparavant des études d'un niveau supérieur à celui de la troisième année de la licence, ou qu'il ait une expérience industrielle longue (plusieurs années) validée par un jury du master.

Une caractéristique importante du système LMD est la grande diversité permise au niveau des études de second cycle. Les masters sont un lieu d'expérimentation et de flexibilité. On peut imaginer des cours pour les étudiants sortant directement d'un premier cycle, mais aussi des cours pour des étudiants « mûrs » ayant déjà plusieurs années d'expérience professionnelle. Des cours peuvent être orientés vers les formations professionnelles et d'autres peuvent renforcer les capacités à la recherche. Diverses combinaisons interdisciplinaires peuvent être envisagées. Il n'est pas possible de définir pour les masters des cadres et

des contenus aussi précis que pour le niveau licence à cause de leur degré de spécialisation. Néanmoins, les programmes européens tels que *Erasmus Mundus* devraient jouer un rôle moteur pour la définition d'une qualification européenne dans les domaines de spécialité.

Il faut aussi tenir compte du fait que plusieurs pays européens ont des systèmes de formation parallèles, ceux des universités traditionnelles et ceux d'institutions de type « polytechnique » (« Fachhochschule » ou écoles d'ingénieurs françaises). A la fin des premiers cycles, il devrait être possible de choisir l'une ou l'autre voie, ce qui n'est pas le cas en France car nos formations d'ingénieurs sont conçues sur une séquence 2 + 3. Une réflexion sur ce point sera sans doute nécessaire pour une meilleure lisibilité européenne de l'ensemble de ces systèmes de formation, sans nuire aux systèmes qui ont fait preuve de leur efficacité.

Le travail de recherche correspondant aux stages de master (nommés thèses de master dans plusieurs pays européens) doit être organisé sur une période bien définie pour ne pas nuire à la mobilité de l'étudiant car, au niveau de ce stage, les institutions auront dans le futur à être compétitives au niveau national et international afin d'attirer les meilleurs étudiants. Elles devront donc élaborer des programmes reflétant effectivement leurs domaines de compétence et garantissant un haut niveau dans ce domaine. Ces stages de master doivent rapporter au moins 30 ECTS.

Les critères d'accès aux programmes de second cycle doivent être flexibles et construits avec attention pour les rendre attractifs ; ils doivent permettre non seulement un accès national mais également international. Le droit d'accès prévu par la Convention de reconnaissance de Lisbonne doit être respecté sans imposer de quota mais en définissant des pré-requis. Il faut en effet pouvoir traiter des étudiants d'origines diverses, en particulier des étudiants étrangers n'ayant pas suivi un système de licence. De plus, le séminaire de Dresde suggère qu'en vertu des recommandations de la conférence des masters d'Helsinki, certains étudiants en ayant les capacités puissent être récompensés dans le cadre du Processus de Bologne en ayant la possibilité d'accéder à un cursus accéléré.

Le supplément au diplôme, indispensable pour traduire l'originalité du parcours de formation suivi, doit permettre de traiter des situations particulières (réorientations, étudiants non européens, étudiants excellents).

Troisième cycle d'études

Le troisième cycle correspond à la formation par la recherche. Au niveau européen, la recherche tend à se constituer comme un tout sous l'impulsion des divers programmes de réseaux de recherche. Il existe pourtant une très grande diversité dans l'acquisition d'un doctorat en Europe. Après les importants travaux de mise en place des deux premiers cycles de formation, il est donc apparu nécessaire d'harmoniser aussi le troisième cycle d'études en y incluant trois parties : une partie recherche, un programme structuré de cours et une partie d'enseignement. La partie recherche, qui reste la partie la plus importante, ne serait pas gratifiée par des crédits ECTS. La partie relative aux cours, qui devrait se généraliser dans les études doctorales européennes, serait gratifiée par des crédits sans nécessité d'attribuer des mentions (on peut envisager entre 20 et 60 crédits pour toute la durée de la thèse). Enfin, un élément important du programme de doctorat devrait être

l'enseignement (sous forme d'assistantat ou de monitorat comme cela existe en France). Les établissements devront fournir l'information, dans un format qui reste à définir, sur l'ensemble des cours et des travaux d'enseignement effectués durant la préparation du doctorat qui devrait normalement durer de 3 à 4 années.

Pour concrétiser l'ouverture européenne, il est conseillé aux institutions de faire intervenir des examinateurs extérieurs lors des soutenances de thèse qui doivent être publiques, sauf contre-indication forte. De plus, il semble être généralement admis au niveau européen qu'il n'y ait aucun avantage à délivrer des mentions de doctorat.

Pour accroître le pouvoir d'attraction des institutions d'enseignement supérieur, il leur est recommandé de développer des structures d'écoles doctorales au niveau local, ou même régional, pour accroître leur visibilité et leur potentiel de recherche. Il faut noter sur ce point l'avance du système français qui dispose de telles structures depuis une dizaine d'années. Les structures nationales de réseaux de recherche devraient être élargies au niveau international, et les doctorants devraient passer une partie de leur temps de recherche dans d'autres institutions, de préférence dans un autre pays.

Conclusions générales

Dans l'application du Processus de Bologne, la France dispose de deux atouts importants : le premier est qu'elle est déjà beaucoup plus avancée que de nombreux pays européens puisqu'elle a mis en place, de façon généralisée, des formations aux niveaux licence et master en substitution des diverses formations universitaires antérieures ; son deuxième atout est son système déjà organisé d'écoles doctorales. Elle s'écarte par contre actuellement des standards européens par l'absence quasi générale de stage en licence et par le manque de couplage entre la chimie et la biologie au niveau des deux premiers cycles, alors que ce

couplage est généralement fort dans les autres pays européens.

En termes d'harmonisation globale, la prochaine conférence interministérielle de Bergen devra traiter les points suivants :

- la nécessité d'harmoniser les périodes d'enseignement dans l'espace européen d'enseignement supérieur, considérant que la situation actuelle rend extrêmement difficile la mobilité alors que la mise en place des crédits se généralise en Europe,
- l'introduction d'un système de notation paneuropéen qui va être indispensable avec la mise en place de diplômes conjoints comme ceux des programmes *Erasmus Mundus*,
- une concertation pour le développement du « e-learning »,
- et la sensibilisation de toutes les disciplines au besoin d'harmonisation des programmes.

Notes

L'ensemble des données et réflexions présentées ici est accessible sur le site web de la SFC dans les divers documents et rapports produits par l'ECTN.

(1) http://europa.eu.int/comm/education/policies/educ/bologna/bologna_en.html

(2) <http://www.sfc.fr>, rubrique Éducation-Enseignement.



Gilberte Chambaud

est professeur de chimie à l'Université de Marne-la-Vallée* et membre du Bureau de la division Enseignement-Formation de la SFC.

* Laboratoire de chimie théorique, Université de Marne-la-Vallée, Bâtiment Lavoisier, cité Descartes, Champs-sur-Marne, 77454 Marne-la-Vallée Cedex 2.
Tél. : 01 60 95 73 03. Fax : 01 60 95 73 20.
Courriel : chambaud@univ-mlv.fr

Les 1^{er}, 2 et 3 juin 2005 auront lieu à Autrans - Vercors, les 11^e Journées Multimédia et Informatique dans l'Enseignement de la Chimie (MIEC) 21^e Journées de l'Innovation et de la Recherche pour l'Enseignement de la Chimie (JIREC)

Ces Journées sont l'occasion d'une mise en commun des expériences professionnelles et des réalisations ou des difficultés pédagogiques rencontrées au niveau du secondaire et du supérieur. Elles bénéficient de l'énergie développée par les enseignants qui ont entrepris progressivement des réformes afin de moderniser les programmes à travers une approche de la chimie qui consiste à appréhender cette discipline par l'observation de la réalité expérimentale. Dans cette optique, les MIEC-JIREC-2005 auront pour fil conducteur « **La mesure en chimie** », sans exclure tout autre sujet relatif à l'enseignement de la chimie. La mesure est le premier acte de toute analyse physico-chimique, et elle se retrouve ainsi au cœur de grands enjeux de société, que ce soit dans le domaine de l'environnement, de la qualité et la sécurité alimentaire, du dopage, du devenir des matériaux mis au contact du public, ou de la tracabilité des organismes génétiquement modifiés... La mesure est une des connaissances scientifiques essentielle et elle a pris une place importante dès l'enseignement secondaire avec un positionnement dans les programmes de lycée depuis la réforme de 2001.

A l'échelle européenne, les universités sont actuellement très impliquées dans une refonte des formations à travers la mise en place du système LMD. Les Journées seront ainsi l'occasion de rassembler des formateurs en chimie, des représentants du Ministère et des industriels pour débattre de l'adéquation entre les formations et les métiers du secteur de la chimie.

Les Journées permettent aussi de conforter les innovations, les expériences et les pratiques, d'enrichir la réflexion sur ce qu'apporte l'informatique à l'enseignement de la chimie et enfin d'informer sur les développements les plus récents de ce domaine en évolution rapide (Université en ligne <http://www.uel-pcsm.education.fr>, environnements numériques de travail, plates-formes pédagogiques...).

<http://miec-jirec-2005.univ-lyon1.fr>

Une thèse... et après ?

Nicole Leray

L'insertion professionnelle des docteurs est, de l'avis de tous, un processus lent qui passe souvent par une phase plus ou moins longue d'emplois temporaires (post-doctorat, poste d'attaché temporaire d'enseignement et de recherche – Ater – à l'université, contrat à durée déterminée en entreprise). En ce sens, l'insertion des docteurs se présente différemment de celle de leurs camarades qui quittent les universités et les grandes écoles après avoir obtenu un diplôme de niveau bac + 5.

Le devenir des docteurs fait l'objet d'enquêtes menées à différentes périodes après la soutenance de la thèse. Leurs résultats montrent toutefois des différences importantes, qui tiennent notamment à la définition de la population interrogée et au traitement des informations. Par ailleurs, ces enquêtes ne révèlent que peu d'informations sur les parcours et les activités des docteurs qui ont trouvé un emploi dans les entreprises.

Parmi les enquêtes les plus sérieuses, celles du Centre d'études et de recherches sur les qualifications (Céreq) concernent les docteurs de toutes disciplines, trois ans après la thèse. Elles distinguent six parcours types d'insertion professionnelle des jeunes docteurs :

- Accès direct et durable à l'enseignement supérieur et la recherche publique (32 %),
- Accès différé à l'enseignement supérieur et la recherche publique (8 %),
- Accès à un emploi de R & D en entreprise (17 %),
- Accès direct à un emploi de cadre en entreprise (hors R & D) (18 %),
- Accès différé à un emploi de cadre en entreprise (hors R & D) (5 %),

Autres situations (demandeurs d'emploi, activités « déclassées » : ne valorisant pas la formation par la recherche...) (20 %).

Il est clair qu'au bout de trois ans les situations ne sont pas définitives : de nombreux docteurs sont encore en séjour

post-doctoral ou en CDD, et ceux qui ont obtenu un emploi dit « stable » n'en évoluent pas moins au sein de l'entreprise, quand ils ne changent pas d'employeur. On peut cependant admettre que l'essentiel du parcours de l'insertion professionnelle est accompli.

Nous reprenons ici les cinq premiers types de parcours en les illustrant avec des exemples tirés des interviews réalisées par l'Association Bernard Gregory et publiées dans son ancien journal *Formation par la Recherche* entre 1995 et 2003⁽¹⁾. Du fait des évolutions de carrière au sein de la même entreprise ou en dehors de celle-ci, il va sans dire que la situation professionnelle des « témoins » cités a pu évoluer depuis la publication de leurs interviews.

Les métiers de la recherche et de l'enseignement supérieur : des situations bien connues et a priori fort recherchées

Si l'on en croit les parcours types décrits par le Céreq, 40 % des jeunes docteurs occupent un emploi dans la recherche publique ou l'enseignement supérieur trois ans après avoir soutenu leur thèse. La plupart y sont insérés durablement, mais on trouve aussi des situations encore temporaires de post-doctorat ou d'Ater. Quelques recrutements comme ingénieur de recherche sont également compris dans ce chiffre.

Quoi qu'il en soit, ce pourcentage traduit bien la forte motivation qu'entretiennent les jeunes docteurs pour ces métiers, qu'ils exercent d'ailleurs partiellement à travers leur thèse ou des stages post-doctoraux, au contact quotidien d'enseignants et de chercheurs. Ils ont tendance à idéaliser la profession et à en limiter les obligations aux seules tâches d'enseignement et de recherche. En revanche, la recherche de financements, la négociation de contrats et toutes les tâches administratives liées au métier de chercheur et d'enseignant-chercheur restent assez largement méconnues des jeunes docteurs.

Un premier poste en R & D en entreprise : grand groupe ou PME ?

Trois ans après la thèse, 17 % des docteurs occupent un emploi dans la R & D et 23 % exercent diverses fonctions de cadre dans les entreprises. Au terme de plusieurs années de thèse, le jeune docteur s'imagine difficilement faire autre chose que de la recherche. Plusieurs exemples de jeunes docteurs ayant intégré directement une entreprise viennent illustrer ce choix. Peter U., recruté directement après sa thèse comme ingénieur de recherche par Trailgaz, a progressé dans cette PMI sans y abandonner la recherche. Docteur en sciences des matériaux, Pascal V. a trouvé quant à lui dans un premier temps un poste dans une société de service qui lui confie diverses missions de R & D pour le compte de l'industrie automobile. Pour Yannick R.,



Relire, corriger, améliorer les CV des jeunes diplômés : l'un des moyens utilisés pour les aider à s'insérer dans la vie professionnelle.

également docteur en sciences des matériaux, « *Il était hors de question de commencer par autre chose que la recherche [...] : j'ai choisi l'industrie pour son dynamisme et sa diversité, j'ai choisi l'Air Liquide pour le dynamisme, l'audace, la rigueur et la vocation internationale...* ». Cependant, un CDD ou une expérience post-doctorale sont souvent nécessaires avant d'intégrer un emploi plus pérenne dans la R & D. Par exemple, Jacques V. a fait successivement deux CDD de 5 et 6 mois avant d'être embauché chez Sanofi. Et François B. a fait deux ans de post-doc avant de trouver un emploi dans une PME : « *Ce fut une période extrêmement riche [...] mais s'il se prolonge plus de deux ans, le post-doc peut devenir un handicap.* »

Quelles évolutions en entreprise ?

Seule une faible partie des docteurs embauchés comme « ingénieurs de recherche » (c'est-à-dire chercheurs en langage industriel) dans les grands groupes pourront y poursuivre une carrière d'expert technique. Selon Jacques V. : « *Une entreprise n'embauche pas un jeune docteur pour qu'il fasse de la recherche toute sa vie mais investit pour l'avenir en espérant que la nouvelle recrue fera preuve d'ouverture et de polyvalence pour évoluer vers d'autres fonctions – production, commerce ou direction. Cette évolution peut souvent se doubler du départ vers une autre entreprise. Souvent, le jeune cadre se trouve devant un choix : soit être mobile, soit accepter d'évoluer en même temps que le poste.* »

La production

Au départ, Jacques V. est embauché chez Sanofi comme ingénieur car l'entreprise « *a besoin d'un expert qui jouisse d'une certaine crédibilité scientifique* ». Mais une fois les procédés industrialisables développés, « *ma fonction a glissé ; j'ai débuté dans un poste associant production et développement et aujourd'hui, je gère un atelier. Mon travail est de garantir la production des produits biologiques et leur qualité.* »

Pour sa part, Frédéric G. entre dès la fin de sa thèse dans une PMI, ATEA, comme ingénieur de recherche. Un mois plus tard, on lui propose la responsabilité de l'industrialisation d'une méthode de traitement. « *Ma fonction va évoluer en même temps que le projet : d'ingénieur développement, je deviens chef de projet technique pendant la période d'industrialisation, puis chef de produit pendant la phase de commercialisation.* »

Après sept années d'expérience et de nombreuses missions en R & D dans une filiale d'Altran, Pascal V. rentre au Centre Technique de l'Industrie Horlogère et devient directeur technique adjoint.

Le marketing

La nécessité pour les entreprises d'avoir des personnes techniquement compétentes pour assurer les contacts avec la clientèle amène de nombreux grands groupes à faire évoluer des cadres industriels, souvent docteurs, vers les professions liées au marketing et à la commercialisation : chef des ventes, directeur des ventes, responsable du service après-vente, responsable clients, technico-commercial...

Après trois ans comme chef de service R & D à Air Liquide America Corporation, Yannick R. estime qu'il est prêt à « *quitter le relatif confort de la recherche pour tenter*

sa chance dans le domaine commercial » ; il devient « responsable clients ». Quel intérêt peut avoir le doctorat à un tel poste ? « *Il est indispensable de savoir écouter et comprendre nos clients, explique-t-il, de connaître leurs métiers et leurs marchés. Le vendeur d'autrefois a laissé la place à un responsable clients qui agit en partenaire et conseiller.* »

Fabrice S., responsable international ventes et marketing chez Braun Medical, confirme ce point de vue : « *Les interlocuteurs du service ventes et marketing sont des ingénieurs R & D [...]. On se comprend facilement car on parle un langage commun.* »

La direction

Embauché comme ingénieur projet dans une PME à l'issue de sa thèse, Emmanuel C. gère aujourd'hui l'administration de l'entreprise et la commercialisation des produits qu'elle fabrique. Pour lui, il s'agit d'« *un nouveau métier appris sur le tas* ». Il n'en apprécie pas moins ses nouvelles responsabilités et son nouveau contexte de travail : « *Quand on travaille dans le privé, l'ego est à mettre en veilleuse au profit du travail d'équipe [...]. Mon avenir dépend du travail de toute une équipe où chacun contribue au développement de la société.* »

Au service de la recherche sans en faire

En dehors de la recherche elle-même, il existe de nombreux métiers pour lesquels les acquis de la thèse et les compétences multiples développées lors de sa préparation sont extrêmement précieux. Une thèse, c'est par exemple « *monter une grosse manip, collaborer avec des laboratoires extérieurs, travailler avec des ingénieurs et techniciens, rédiger des articles. [...] Ma thèse a été menée comme un projet, [...] en respectant les délais* », explique Sylvain F., docteur en optique et consultant dans une société de conseil informatique. Les doctorants n'en ont pas forcément conscience, mais lorsqu'ils développent ces qualités à travers leur thèse, ils se préparent du même coup au métier de consultant !

Docteur en chimie organique, Laurent L. travaille pour un bureau d'études spécialisé dans le domaine de l'ingénierie de l'environnement au sein duquel, outre les questions scientifiques et techniques, il doit aussi gérer les questions administratives et financières. Ce sont sa formation et sa culture scientifique qui lui ont permis de trouver un emploi dans ce bureau d'études pluridisciplinaire où ses responsabilités dépassent largement le champ de ses compétences initiales : « *J'ai découvert le domaine de l'environnement que je ne connaissais pas.* »

Qui dit recherche dit aussi brevets pour les inventeurs et investissements pour les entreprises. François J. est examinateur à l'Office européen des brevets à La Haye (Pays-Bas). Pour lui, pas de doute : c'est un métier où « *il faut sans cesse remettre son savoir en question* » et pour lequel « *la formation par la recherche est la meilleure école* ». Timothée M., lui, travaille dans une banque d'affaires où il traite les investissements des PME. Plus précisément, il assure la sélection et le montage financier et juridique des projets dans le domaine des biotechnologies. C'est tout un entraînement : d'abord se concentrer sur l'aspect scientifique, puis passer à une vision du marché correspondant... Cela ne peut évidemment pas se faire sans pratiquer une veille active, quitte à se remettre en question.

Enfin, les voies menant du doctorat à l'entreprise étant décidément très diverses, citons le cas de Nadine M. qui, après un doctorat européen en chimie physique, a tout bonnement créé puis dirigé un incubateur d'entreprises innovantes. Une première expérience qu'elle a ensuite mise à profit pour prendre la direction du service de valorisation de la recherche d'une grande université française.

Même en s'éloignant de la recherche, les opportunités restent nombreuses pour les docteurs

Le recrutement

Docteur en économie, Gilles P. est responsable du développement de nouveaux produits à l'Apec⁽²⁾. « C'est typiquement le type d'emploi que peut occuper un docteur [...], affirme-t-il : une partie d'analyse liée aux études et une autre liée aux capacités d'innovation et de gestion des projets ». De même, un cabinet de conseil en recrutement a confié à Marie-Jo V., docteur en génétique, le soin de développer et d'animer un pôle spécialisé dans le secteur des biotechnologies ; après tout, c'est bien le domaine où son expertise scientifique et sa culture en biotechnologies lui permettent d'avoir une vision très transversale des besoins des entreprises.

L'assurance

« Pour les tempêtes, les séismes et les inondations, il faut travailler en collaboration avec des équipes d'instituts spécialisés et il faut les comprendre ». Grâce à sa formation doctorale, Suzanne V., a « la culture scientifique de base nécessaire » et est capable, en lisant leurs publications, d'« arriver à un niveau de connaissance qui permette de travailler avec ces instituts en vue d'appliquer leurs recherches aux divers métiers de l'assurance et de la réassurance. »

Le journalisme et la communication

Le parcours de Sylvie S., docteur en génie thermique, montre une évolution progressive vers ces domaines. Après sa thèse, elle collabore à une exposition de la Cité des Sciences. Elle postule ensuite à l'Association Nationale Sciences Techniques Jeunesse (ANSTJ) où elle devient coordinatrice scientifique, puis directrice adjointe. Enfin, elle rejoint le Palais de la Découverte comme chargée de mission

pour mettre en place des débats publics sur des questions d'actualité, les « Cafés de la Rotonde ». Par comparaison, le parcours de Séverine B. est beaucoup plus direct : après un doctorat de spectroscopie, elle devient rédactrice en chef adjointe de *L'Actualité Chimique*, qui recherche alors « un docteur pour pouvoir « dialoguer » avec les auteurs et évaluer si les articles sont accessibles à l'ensemble du lectorat. »

Mais qu'ont-ils donc tous en commun ?

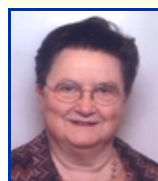
La formation par la recherche, bien sûr. Les quelques exemples et témoignages rassemblés ici montrent bien toute l'étendue et la diversité des carrières qui peuvent s'ouvrir aux jeunes docteurs, grâce à l'expérience unique et très riche que constitue la préparation d'une thèse. A condition toutefois de savoir ouvrir les yeux, comme le dit à sa manière Yannick R. : « Certains docteurs deviendront des experts techniques de l'entreprise, mais ceux-là ne représentent qu'une fraction. Les autres ont un rôle à jouer. Quelles que soient leurs fonctions, ils apportent à l'entreprise la rigueur, la persévérance, les qualités d'analyse et de synthèse qui caractérisent la formation par la recherche. La thèse est un atout majeur pour un premier poste en R & D, mais c'est la personnalité qui fait la différence. La passion pour la recherche ne doit pas être une entrave à une évolution ultérieure. »

Remerciement

Cet article est paru en septembre 2004 dans le numéro 57 de la revue trimestrielle d'Ecrin, *Recherche, Technologie & Société*. Nous remercions l'association de nous avoir autorisé à le reprendre dans nos colonnes.

<http://www.ecrin.asso.fr>

- (1) Tous ces articles sont disponibles intégralement dans les archives du journal *Formation par la Recherche* sur le site de l'Association Bernard Gregory : <http://www.jeunesdocteurs.com/fplr>
(2) Association pour l'emploi des cadres (www.apec.fr).



Nicole Leray

est bénévole, responsable de l'emploi à la Société Française de Chimie et chargée de mission à l'information et la communication pour l'Association Bernard Gregory*.

* Tél. : 01 42 74 27 87.

Courriel : nicole.leray@abg.asso.fr

<http://www.abg.asso.fr>

Allocations thèses de doctorat de l'Andra Appel à candidatures 2005

En association avec son Conseil Scientifique, l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (Andra) propose des recrutements pour la préparation de thèses de doctorat. L'allocation sera accordée pour trois ans à compter du 1^{er} octobre 2005.

Les principales thématiques scientifiques intéressant l'Andra sont : Couplages et interactions, Changements d'échelles, Interfaces, Expérimentations en laboratoire souterrain. Les domaines scientifiques concernés sont les sciences de la terre, la chimie des éléments, les sciences des matériaux, les sciences de l'environnement (biosphère) et la modélisation numérique.

Clôture au 15 avril 2005.

• Pour obtenir un dossier de candidature ou une information, s'adresser à :
Andra, Direction Scientifique - Bureau des thèses, Martine Klajman, Parc de la Croix Blanche, 1/7 rue Jean Monnet, 92298 Châtenay-Malabry Cedex.
Tél. : 01 46 11 84 80. Fax : 01 46 11 84 10.
Courriel : Martine.Klajman@andra.fr
www.andra.fr

Le témoignage d'un des auteurs du *Traité* : Paul Seguin

Olivier Lafont



Les deux articles qui suivent clôturent la série publiée suite à la journée de conférences du club Histoire de la chimie de la SFC qui s'est tenue à Lyon le 19 juin 2003, consacrée à Victor Grignard et le *Traité de Chimie organique* (voir *L'Act. Chim.*, **2004**, 275, p. 35).

Résumé

Paul Seguin a rédigé les chapitres concernant les aldéhydes alicycliques et les aldéhydes aromatiques. Les auteurs des sections portant sur les aldéhydes dans le tome VII appartenaient à deux groupes. Paul Cordier, Jean Albert Gautier et Maurice-Marie Janot étaient à l'époque professeurs d'Université, alors que Paul Seguin et Pierre Piganiol étaient des élèves de Georges Dupont. Paul Seguin précise qu'aucune concertation n'eut lieu entre les auteurs et qu'aucune indication ne leur avait été fournie.

Mots-clés

Victor Grignard, *Traité de Chimie organique*, aldéhydes, Paul Seguin.

Abstract

The testimony of one of the authors of Victor Grignard's Treatise: Paul Seguin

Paul Seguin redacted the chapters devoted to alicyclic aldehydes and aromatic aldehydes. The authors of aldehyde sections in tome VII belonged to two groups. Paul Cordier, Jean Albert Gautier and Maurice-Marie Janot were at the time University professors. Paul Seguin and Pierre Piganiol were students of Georges Dupont. Paul Seguin mentions that no dialogue took place between authors of the two groups, and that no instruction at all had been given to the authors.

Keywords

Victor Grignard's Treatise, aldehydes, Paul Seguin.

Dès l'annonce de l'organisation d'une journée consacrée à Victor Grignard et au *Traité de Chimie organique*, l'intérêt qu'il y aurait eu à disposer du témoignage de certains collaborateurs de ce *Traité* est apparu. Rares sont toutefois les auteurs qui sont encore actuellement de ce monde. Or, l'un d'entre eux, Paul Seguin qui a participé à la rédaction du tome VII, se trouve être le père du professeur Élisabeth Seguin, qui enseigne à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen. Paul Seguin a donc pu être contacté par le truchement de sa fille. Malheureusement, son état de santé ne lui a pas permis de se déplacer à Lyon. Il a toutefois accepté de rédiger un document portant sur les conditions de sa collaboration au *Traité*.

Témoignage de Paul Seguin

Né le 23 août 1914 à Huê (Annam), ancien élève de l'École Normale Supérieure (Promotion 1933), auteur des chapitres « Aldéhydes alicycliques et aldéhydes aromatiques » (p. 311-507) du tome VII intitulé « Fonctions carbonylées ».

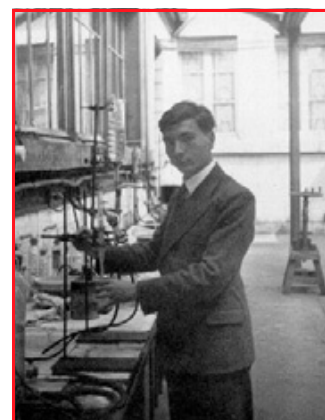
« La rédaction d'un certain nombre de chapitres de l'ouvrage avait été confiée à différents chercheurs travaillant au Laboratoire de chimie de l'École Normale Supérieure (ENS) par le professeur Georges Dupont, alors directeur de ce laboratoire et qui avait à l'époque la responsabilité scientifique de la rédaction du *Traité*.

C'est ainsi que m'a été confiée en 1941 la rédaction des chapitres « Aldéhydes alicycliques et aldéhydes aromatiques ». La répartition de la rédaction des différents chapitres a été faite par le Georges Dupont sans concertation

entre les différents auteurs et sans « vue d'ensemble » du contenu scientifique de l'ouvrage, ce qui explique l'existence d'un certain nombre de lacunes. En particulier, il n'a été organisé aucune réunion entre les différents rédacteurs des chapitres consacrés aux aldéhydes et il n'a jamais été transmis de plan pouvant être utilisé comme modèle pour la rédaction.

Les recherches bibliographiques qui ont servi de base à la rédaction de l'article ont été effectuées essentiellement en utilisant les revues et ouvrages se trouvant à la disposition des chercheurs à la bibliothèque du Laboratoire de chimie de l'ENS. Les recherches bibliographiques, l'analyse des articles et la rédaction du chapitre ont duré environ deux ans. Les différents auteurs ont reçu, après parution, outre un très grand nombre de tirés à part de leur article, un exemplaire du précis.

Collaborateurs du traité travaillant à l'époque au Laboratoire de chimie de l'ENS : R. Dulou (chef de travaux au Laboratoire), A. Guillemonat (agrégé préparateur), P. Heitzmann (chercheur), R. Lombard (chercheur), C. Paquot (préparateur), P. Piganiol (chercheur), C. Prévost (professeur, directeur de recherches), G. Vavon (professeur directeur de recherches).



Paul Seguin dans le Laboratoire de chimie de l'ENS.

La rédaction du chapitre sur les aldéhydes

Ce bref témoignage fait apparaître pour le moins un certain défaut d'organisation et de concertation dans la rédaction de l'ouvrage. Il n'est pas dépourvu d'intérêt de chercher à comprendre les raisons de cet état de fait.

Si l'on examine l'annonce du *Traité*, parue dans le précis de 1937, pour la partie du tome VII consacrée aux aldéhydes, seuls trois auteurs sont annoncés : M.M. Cordier, Gautier et Janot. Il s'agit de trois universitaires pharmaciens. Paul Cordier, professeur à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, assura par la suite la présidence de la Société de Chimie Thérapeutique. Jean Albert Gautier, professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, fut membre de l'Académie nationale de médecine et président de l'Académie nationale de pharmacie, il fut également le premier président de la Société de Chimie Thérapeutique. Quant à Maurice-Marie Janot, professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, il fonda l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette et fut membre de l'Académie des sciences.

Il convient de signaler la disparition du nom de Darzens, pourtant pressenti à l'origine par Grignard.

Si l'on étudie le tome VII tel qu'il fut publié, on voit apparaître de nouveaux auteurs : Pierre Piganiol et Paul Seguin, ainsi que Roger Dolique, de la Faculté de Pharmacie de Montpellier (*tableau I*). Il apparaît donc que deux générations de chimistes ont participé à la rédaction de la partie du traité consacrée aux aldéhydes : des universitaires nés avec le siècle, qui avaient été désignés dès 1937, puis de jeunes élèves de Georges Dupont, Pierre Piganiol et Paul Seguin, qui s'étaient vu confier, dans l'urgence, des volets du *Traité* qui avaient été oubliés lors de la première répartition.

Tableau I.

Tome VII	
Aldéhydes, cétones, énols, polycétones, aldéhydes cétoniques	
Aldéhydes	
<i>Généralités</i> , Paul Cordier	p. 1-179
<i>Aldéhydes aliphatiques</i> , J.A. Gautier, P. Piganiol	p. 181-309
<i>Méthanal</i> , Jean Albert Gautier	p. 181-224
<i>Éthanal</i> , Pierre Piganiol	p. 225-287
<i>Propanal et autres</i> , Jean Albert Gautier	p. 289-309
<i>Aldéhydes alicycliques</i> , Paul Seguin	p. 311-331
<i>Aldéhydes aromatiques</i> , Paul Seguin	p. 322-507
<i>Aldéhydes insaturés</i> , Maurice-Marie Janot, Roger Dolique	p. 509-669

Le cas de Roger Dolique est vraiment particulier, puisqu'il n'appartenait à aucun des deux groupes et enseignait la chimie minérale.

Georges Dupont dont le sens de l'organisation n'était pas, au dire même de ses élèves, la qualité principale, avait donc confié à ses collaborateurs les plus proches, en qui il avait confiance et sur lesquels il pouvait plus facilement exercer des pressions, la tâche de combler certaines lacunes du projet initial, sans toutefois mettre les deux groupes d'auteurs en relation, ce qui n'était assurément pas un gage d'homogénéité.



Olivier Lafont

est professeur de chimie organique et d'histoire des sciences à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de l'Université de Rouen*. Il est membre du conseil du club d'Histoire de la chimie de la SFC, président de la Société d'histoire de la pharmacie, membre de l'Académie nationale de pharmacie et vice-président de l'Académie internationale d'histoire de la Pharmacie.

* Faculté de Médecine et de Pharmacie de l'Université de Rouen, 22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen Cedex 1.
Tél. : 02 35 14 86 51. Fax : 02 35 14 84 00.
Courriel : Olivier.Lafont@univ-rouen.fr

Depuis 1988



Les Editions D'Ile de France

Expérience, la différence

PUBLICATION
RÉGIE PUBLICITAIRE
EDITION
FINANCEMENT

Régisseur exclusif
de la Revue l'ACTUALITÉ CHIMIQUE

Notre société est spécialisée dans l'édition d'annuaires et de revues professionnelles pour sociétés savantes, associations d'anciens élèves d'écoles d'ingénieurs, fédérations professionnelles,...

Notre présence depuis plus de 17 ans dans un secteur d'activités en mutation permanente, la transparence de nos résultats régulièrement positifs depuis la création de notre société, la fidélité de nos partenaires éditoriaux sont autant de preuves du professionnalisme de notre équipe et constituent de fait notre meilleure « carte de visite ».

Notre atout majeur, et c'est aussi notre spécialité, est de vous garantir la gratuité de vos ouvrages papiers en contrepartie de l'exclusivité de la régie publicitaire entièrement assurée par notre service commercial.

www.edif.fr

Editions D'Ile de France
102, avenue Georges Clémenceau • 94700 Maisons-Alfort
Tél. : 33 1 43 53 64 00 • Fax : 33 1 43 53 48 00
e-mail : edition@edif.fr

Les pharmaciens auteurs du *Traité*

Philippe Jaussaud

- Résumé** Parmi les 132 auteurs du *Traité de Chimie organique* de Grignard, on compte 19 pharmaciens. A cette époque, ils travaillaient dans des établissements académiques français : Collège de France, Muséum national d'Histoire naturelle, Institut Pasteur de Paris, et plusieurs universités (principalement la Faculté de Pharmacie de Paris). Certains d'entre eux étaient professeurs de chimie organique, d'autres de chimie thérapeutique, analytique, de pharmacie (pharmacie galénique), de pharmacologie ou de toxicologie. Les chapitres du *Traité* rédigés par des pharmaciens évoquent des sujets variés, tels que la stéréoisométrie, les antioxydants, les aldéhydes, les polyols, les aminoalcools, les composés hétérocycliques, les hétérosides ou les stérols. La large collaboration des pharmaciens au *Traité* est logique, compte tenu de l'importance accordée traditionnellement à la chimie organique dans les enseignements ou recherches pharmaceutiques.
- Mots-clés** Grignard, pharmaciens, *Traité*, chimie organique.
- Abstract** **The pharmacist authors of the Grignard's *Treatise***
Among the 132 authors of the great Grignard's *Treatise of Organic Chemistry*, 19 pharmacists have been recorded. At that time they worked in French academic establishments: Collège de France, Muséum national d'Histoire naturelle, Institut Pasteur de Paris, and several universities (mainly the Paris College of Pharmacy). Some of them were professors of organic chemistry, whereas others were involved in medicinal chemistry, analytical chemistry, galenical pharmacy, pharmacology or toxicology. The chapters of Grignard's *Treatise* which were written by the pharmacists are related to varied subjects, like stereoisomery, antioxidants, aldehydes, polyols, aminoalcools, heterocyclic compounds, heterosides or sterols. According to the great importance which is traditionally devolved to organic chemistry in pharmaceutical teaching and research, the large collaboration of pharmacists appears to be logical.
- Keywords** Grignard, pharmacists, *Treatise*, organic chemistry.

Parmi les 132 auteurs ayant collaboré au *Traité de Chimie organique* de Victor Grignard, nous avons pu recenser (sans prétendre à l'exhaustivité) 19 pharmaciens (*tableau I*) qui appartenaient tous à des établissements d'enseignement ou de recherche. Leur nombre non négligeable, correspondant à une proportion de rédacteurs d'environ 14 %, ne doit pas nous étonner. En effet, la chimie organique constitua dès le XIX^e siècle l'un des piliers principaux de l'enseignement et de l'art pharmaceutiques. Rappelons à ce propos qu'en France, la première chaire magistrale de chimie organique fut créée le 2 décembre 1859 à l'École de Pharmacie de Paris [1]. Son premier titulaire, Marcelin Berthelot, s'y distingua brillamment.

Nous analyserons dans cet article l'apport des pharmaciens au *Traité*, en essayant de dégager la relation entre les chapitres rédigés (*tableau II*) et les travaux scientifiques des auteurs. Ceux-ci appartenaient tous à des établissements d'enseignement et de recherche : Collège de France, Muséum national d'Histoire naturelle, Institut Pasteur de Paris ou universités (*tableau II*). Compte tenu du grand nombre de pharmaciens concernés, nous ne fournirons ici que de très brefs renseignements biographiques, renvoyant le lecteur désireux d'informations complémentaires à la bibliographie.

Les pharmaciens du Collège de France

Au Collège de France, les cinq premiers professeurs titulaires de la chaire de Chimie organique furent des pharmaciens : il s'agissait de Marcelin Berthelot, Émile Jungfleisch, Charles Moureu, Marcel Delépine et Charles

Dufraisse. Jules Pelouze et Jérôme Balard ayant auparavant occupé la chaire de Chimie minérale, on voit que la pharmacie participa de manière considérable au développement des sciences chimiques dans l'établissement [2].

Marcel Delépine [4-5]

Deux savants dotés de caractères très différents [3], Marcel Delépine et Charles Dufraisse, collaborèrent au *Traité* de Grignard. Le premier, qui fut un atomiste convaincu à l'inverse de son maître Berthelot, avait quitté en 1930 sa chaire de Minéralogie et hydrologie de la Faculté de Pharmacie de Paris pour professer au Collège de France. Il travaillait donc dans ce dernier établissement lorsqu'il apporta sa contribution au *Traité* sous la forme du chapitre intitulé *Isométrie optique*. Continuateur de l'œuvre d'Alfred Werner, Delépine avait eu l'occasion d'étudier le problème de la séparation des inverses optiques lors de ses investigations sur la stéréochimie des complexes métalliques [4]. Ces recherches lui permirent d'élaborer dès 1921 le concept de « racémique actif » [8] : « *Delépine arriva à concevoir, à la suite de considérations d'une grande finesse, procédant d'une étude de la syncristallisation,*



Marcel Delépine (1871-1965).

Tableau I - Les pharmaciens collaborateurs du *Traité* de Grignard.

Nom	Fonction
Bougault Joseph (1870-1955)	Professeur de pharmacie galénique, puis de chimie analytique (Faculté de Pharmacie, Paris)
Cattelain Eugène (1887-1955)	Assistant de chimie analytique, puis de chimie biologique (Faculté de Pharmacie, Paris)
Cordier Paul (1900-1988)	Professeur de pharmacie chimique (Faculté de Pharmacie, Strasbourg)
Delaby Raymond (1891-1958)	Professeur de chimie analytique, puis de pharmacie chimique (Faculté de Pharmacie, Paris)
Delépine Marcel (1871-1965)	Professeur de minéralogie et hydrologie (Faculté de Pharmacie, Paris), puis de chimie organique (Collège de France)
Dolique Roger (1900-1994)	Professeur de chimie minérale (Faculté de Pharmacie, Montpellier)
Dufraisse Charles (1885-1969)	Professeur de chimie organique (Collège de France)
Fourneau Ernest (1872-1949)	Chef du service de chimie thérapeutique (Institut Pasteur, Paris)
Gautier Jean Albert (1903-1987)	Professeur de chimie analytique, puis de chimie organique (Faculté de Pharmacie, Paris)
Hérissey Henri (1873-1959)	Professeur de chimie biologique (Faculté de Pharmacie, Paris)
Janot Maurice-Marie (1903-1978)	Professeur de pharmacie galénique (Faculté de Pharmacie, Paris)
Javillier Maurice (1875-1955)	Professeur de chimie agricole et biologique (Conservatoire National des Arts et Métiers) et de chimie biologique (Faculté des Sciences, Paris)
Kersaint (alias Kravtsoff) Georges (1900-1971)	Sous-directeur de laboratoire en chimie organique (Muséum national d'Histoire naturelle)
Lespagnol Albert (1901-1980)	Professeur de chimie organique et pharmaceutique (Faculté de Médecine et Pharmacie, Lille)
Paul Raymond (1907-1997)	Professeur de chimie organique (Faculté des Sciences, Angers)
Rabaté Jacques (1907-1941)	Sous-directeur de laboratoire en physique végétale, puis en chimie organique, puis en physiologie générale (Muséum national d'Histoire naturelle)
Sommelet Marcel (1877-1952)	Professeur d'hydrologie et hygiène, puis de chimie organique (Faculté de Pharmacie, Paris)
Tiffeneau Marc (1873-1945)	Professeur de chimie pour le P.C.N. (certificat de sciences physiques, chimiques et naturelles) (Faculté des Sciences de Paris), puis professeur de pharmacologie (Faculté de Médecine, Paris)
Truhaut René (1909-1994)	Professeur de toxicologie (Faculté de Pharmacie, Paris)

l'existence de racémiques doués d'une certaine activité optique » [4]. Par ailleurs, le pharmacien prononça le 22 décembre 1924, à l'occasion du 50^e anniversaire de la découverte du carbone asymétrique, une magistrale conférence retraçant les travaux de Jacobus Van't Hoff et Achille Le Bel. Il ne faut donc pas s'étonner de voir Delépine revenir longuement sur ce dernier sujet dans l'introduction historique de son chapitre, ni de lire plus loin la description des propriétés des « racémiques actifs ». Enfin, nous noterons que Dufraisse qualifia de « *monument de la théorie* » le texte rédigé par son confrère [5].

Charles Dufraisse [6-7]

A la différence de Delépine, Charles Dufraisse effectua la totalité de sa carrière au Collège de France. Pour le *Traité*, il rédigea la *Stéréochimie des corps éthyléniques* et la *Catalyse d'autoxydation : antioxygènes et prooxygènes*. Ces deux

chapitres reflètent deux axes majeurs de son œuvre. En effet, le pharmacien consacra une partie importante de ses recherches à l'isomérisation éthylénique, sujet de sa thèse de doctorat ès sciences. Il décrivit « *de nombreux couples de stéréo-isomères dans la série de la benzylidène-acétophénone, porteurs d'halogènes ou de restes alcoylés sur la double liaison. Son habileté dans les manipulations l'a même conduit à mettre au point une technique d'isolement d'isomères liquides à température ordinaire* » [7], permettant d'obtenir des produits jusque-là inconnus. Par ailleurs, dès 1917, l'étude de la stabilisation de l'acroléine sous l'effet de l'hydroquinone amena Dufraisse à découvrir, avec son maître Charles Moureu, les antioxygènes. Plusieurs centaines de composés minéraux ou organiques furent ensuite appliqués à la catalyse, ou à la protection de diverses substances : caoutchouc, colorants, carburants, corps gras, molécules d'intérêt biologique. La plupart des antioxydants ainsi découverts se trouvent mentionnés dans *Catalyse*

Tableau II - Chapitres du *Traité de Grignard* rédigés par des pharmaciens.

Les noms cités dans le texte apparaissent en caractères gras.

Tome	Chapitre	Pharmacien
I (1935)	Isomérisie optique	Delépine (p. 843-1008)
	Stéréochimie des corps éthyléniques	Dufraisse (p. 1009-1071)
II, fascicule II (1936)	Catalyse d'autoxydation : antioxygènes et prooxygènes	Dufraisse (p. 1147-1196)
VI (1940)	Glycols	Tiffeneau (p. 1-380)
	Triols et dérivés	Delaby (p. 381-545)
VII (1950)	Aldéhydes - Généralités	Cordier (p. 1-179)
	Aldéhydes aliphatiques	Gautier (p. 181-224 et 289-309)
	Aldéhydes non saturés	Dolique et Janot (p. 509-669)
VIII, fascicule I (1938)	Cétènes	Sommelet et Marszak (p. 47-93)
	Aldéhydes-alcools et cétones-alcools	Dolique (p. 93-223)
	Généralités sur les hétérosides	Rabaté et Hérissé (p. 547-616)
XII (1941)	Amino-alcools	Fourneau (p. 393-635)
XVI (1949)	Stérols et acides biliaires	Javillier (p. 841-985)
XVII, fascicule I (1949)	Cycles complexes homogènes comportant deux noyaux aromatiques et produits d'hydrogénation. Groupe du naphthalène. Naphthalène et dérivés	Bougault et Cattelain (p. 1-189)
	Cycles complexes homogènes comportant plus de deux noyaux aromatiques et produits d'hydrogénation. Groupe de l'antracène	Cattelain (p. 987-1133)
XVII, fascicule II (1949)	Amino- et amino-hydroxy-anthraquinones	Cattelain (p. 1219-1239)
	Groupes du phénanthrène et du rétène	Truhaut et Godfrin (p. 1333-1506)
	Groupes du pyrène, du chrysène et du picène	Truhaut et Godfrin (p. 1507-1536)
XVIII (1945)	Hétérocycles pentatomiques avec un atome d'oxygène (composés furanniques mono- et polycycliques)	Dolique (p. 49-315)
	Hétérocycles hexatomiques avec un atome d'oxygène. Noyau pyrannique. Généralités. Dérivés aliphatiques et aryliques des pyrannes	Paul (p. 317-439)
XX (1953)	Groupe de l'imidazole (β -pyrazole, glyoxaline)	Lespagnol (p. 849-956)
XXI (1953)	Hétérocycles hexatomiques avec deux atomes d'azote ou diazines (suite). Noyau de la paradiazine ou pyrazine	Paul (p. 1-307)
XXIII (1954)	Table générale des matières (tomes I à XXIII)	Kersaint (p. 1-360)

d'autoxydation : antioxygènes et prooxygènes. Au sein de ce chapitre, le lecteur peut prendre connaissance de la théorie de Moureu et Dufraisse sur l'action antioxygène : « *la seule qui rende compte avec simplicité, comme sans lacune, de l'ensemble imposant des faits connus* ». Le tandem de pharmaciens fit également « *l'observation fondamentale et très nouvelle que les traces de peroxydes exercent une action catalytique sur l'autoxydation, effet dénommé « prooxygène » par les deux auteurs* » [7]. D'où la présence d'une définition des prooxygènes dans le texte de Dufraisse. Remarquons enfin que la synthèse du rubrène par Moureu, Dufraisse et Paul Marshall Dean, puis l'établissement sur cet hydrocarbure d'une « *union labile de l'oxygène au carbone* », se trouvent mentionnés en bonne place dans le chapitre *Groupe du naphthalène et du rubrène* du *Traité*.

Les pharmaciens du Muséum

En France, les premiers cours de chimie officiels, publics et gratuits, furent dispensés dès 1648 (contre la volonté expresse de la Sorbonne) au Jardin royal des plantes médicinales. Cet enseignement bénéficia de la participation de nombreux apothicaires [9]. Après que le Jardin du Roi fut devenu en 1793 le Muséum national d'Histoire naturelle, la tradition pharmaceutique se perpétua dans les chaires de chimie (Chimie générale, Arts chimiques, Chimie appliquée

aux corps organiques, Chimie appliquée aux corps organiques) ou de Physique végétale de l'établissement [9-10]. Des savants reconnus, comme Nicolas Vauquelin, Antoine-Louis Brongniart, André Laugier, Marc Bridel, Richard Fosse, Charles Mentzer ou Pierre Donzelot s'y illustrèrent. Nous ne sommes donc pas surpris de trouver deux chercheurs du Muséum, Jacques Rabaté et Georges Kersaint, parmi les pharmaciens collaborateurs du *Traité* de Grignard.

Jacques Rabaté

Co-rédacteur, avec Henri Hérissé, du chapitre *Généralités sur les hétérosides*, Jacques Rabaté eut une carrière difficile au Muséum : sous-directeur délégué de la chaire de Physique végétale de Bridel en 1928, il occupa l'année suivante un poste d'assistant, avant d'être nommé sous-directeur titulaire en 1931. Ayant remplacé un temps son patron (décédé en 1931) à la tête de son laboratoire, il fut transféré lors de la suppression de ce dernier, en 1934, dans la chaire de Chimie appliquée aux corps organiques, puis se trouva finalement détaché en 1936 au sein de la chaire de Physiologie générale du Muséum. Rabaté combattit avec des unités ambulancières durant la Seconde Guerre mondiale et mourut accidentellement en Syrie le 2 juillet 1941 [9-10].

Si l'on considère ses travaux scientifiques, le pharmacien se rattache (avec son patron Bridel et son confrère Hérissé)

à l'école phytobiochimique d'Émile Bourquelot, qui se rendit fameuse par ses travaux sur les glucides végétaux et leurs enzymes. Rabaté eut l'occasion d'étudier les hétérosides de plusieurs plantes : il découvrit dans *Gaultheria procumbens* le gaulthérioside, dont il réalisa la synthèse biochimique, et identifia le picéoside (isolé du pin par le pharmacien Charles Tanret) dans l'*Amelanchier vulgaris*, ainsi que dans divers saules. De plus, le phytochimiste s'intéressa à certains flavonosides, comme le rutoside [9]. La contribution de Rabaté au chapitre traitant des hétérosides dans le *Traité* nous apparaît donc comme tout à fait logique : il faut y voir le travail d'un spécialiste reconnu de la question.

Dans l'historique du chapitre *Généralités sur les hétérosides*, Rabaté et Hérissé rappellent les travaux du pharmacien français Joseph Leroux et du chimiste italien Raffaële Piria sur la salicine, les synthèses enzymatiques d'hétérosides d'alcools pratiquées par « *Bourquelot et ses collaborateurs, Hérissé et Bridel* », ainsi que les investigations d'Arthur Stoll sur les hétérosides de la scille et des digitales. Les études du dernier chimiste cité concernant la séparation ou l'hydrolyse des digitaliques (de *Digitalis purpurea* et *Digitalis lanata*) se trouvent mentionnées dans le texte. A la fin du chapitre, les auteurs expriment leur désir de se limiter aux aspects chimiques de leur sujet : « *Ce n'est pas le lieu de relater ou de discuter les travaux effectués sur la physiologie des hétérosides : cette étude est du domaine de la biologie* ». Rabaté et Hérissé soulignent malgré tout l'importance des hétérosides (cardiotoniques, purgatifs) en pharmacie et en thérapeutique, avant d'ouvrir d'intéressantes perspectives de recherche : « *Il n'est pas douteux que nombre de végétaux sont susceptibles d'exercer sur l'organisme animal des actions physiologiques variées parce qu'ils contiennent des hétérosides inconnus ou insuffisamment déterminés.* »

Georges Kersaint

Pharmacien et ingénieur chimiste, Georges Kersaint (alias Kravtsoff) fut nommé sous-directeur de la chaire de Chimie appliquée aux corps organiques du Muséum en 1954. Il soutint une thèse de doctorat ès lettres en 1962, puis devint cinq ans plus tard maître de conférences sous-directeur honoraire.

Œuvrant dans les domaines de l'électrochimie et de la nomenclature chimique, Kersaint publia des articles sur l'électrolyse des sels organiques de cuivre, ainsi qu'un *Essai de nomenclature des composés hétéroacycliques et hétérocycliques* (1939). Il étudia par ailleurs l'histoire des chimistes du Muséum : Vauquelin, Frémy et surtout Fourcroy. C'est à ce dernier que Kersaint consacra sa thèse de doctorat, une biographie faisant encore autorité aujourd'hui [10].

On lui doit les 360 pages de la *Table générale des matières* du *Traité*. Cet index très précis constitue un instrument d'exploration indispensable au lecteur : il lui permet de se repérer dans les 25 000 pages des 23 tomes et d'y trouver rapidement les renseignements désirés. Tous les composés cités dans le *Traité* sont classés par ordre alphabétique. En face du nom de chaque produit (conforme à la nomenclature triviale ou systématique), se trouvent mentionnés les numéros des tomes et des pages où celui-ci apparaît, qu'il s'agisse de sa structure, de sa préparation, de ses propriétés physico-chimiques ou de ses utilisations. Le rôle très particulier dévolu à Kersaint dans l'élaboration de l'ouvrage de Grignard résulte probablement de l'intérêt du pharmacien pour la nomenclature, joint à ses fonctions de

rédacteur en chef du *Bulletin de la Société Chimique de France*.

Notons enfin que l'influence du Muséum sur le *Traité* dépassa le cadre des hétérosides pour s'étendre aux *Oses* et *holosides*. Ce chapitre, précédant les *Généralités sur les hétérosides*, fut entièrement l'œuvre de deux chimistes de l'établissement : Victor Hasenfratz et Marcel Frèrejacque.



Le pharmacien de l'Institut Pasteur

Un seul pharmacien pastorien collabora au *Traité* : Ernest Fourneau, dont une biographie a été récemment publiée dans les pages de cette revue [11].

Ernest Fourneau

Ce savant dirigea de 1911 à 1946 le Service de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris où virent le jour, grâce à une étroite collaboration avec la Société Rhône Poulenc, de très nombreux médicaments : anti-infectieux, antiparasitaires, modificateurs du système nerveux, antihistaminiques [11-13]. De tous ces agents thérapeutiques, les plus connus du grand public sont les sulfamides, découverts en 1935 par les collaborateurs de Fourneau, Jacques et Thérèse Trefouël, Daniel Bovet et Frederico Nitti [12]. Le pharmacien bénéficia à ses débuts des conseils d'éminents pastoriens, comme Alphonse Laveran ou Constantin Levaditi, dont l'aide était précieuse pour tester des médicaments [13]. Dans son service, Fourneau constitua une impressionnante chimiothèque, réunissant plusieurs milliers de produits [12]. Ajoutons que son disciple Bovet devait recevoir en 1957 le prix Nobel de médecine pour ses travaux de chimie thérapeutique.

Fourneau rédigea le chapitre *Amino-alcools* du *Traité*. Une telle contribution s'imposait, le pharmacien étant depuis le début du XX^e siècle un spécialiste des substances concernées ou de leurs dérivés (notamment leurs esters). A ce propos, nous citerons la lupinine, les éphédrines, les acides aminoalcools et surtout un célèbre anesthésique local : l'amylène (Stovaine®). Cette dernière fut synthétisée en 1904 par Fourneau, via une chlorhydrine d'alcool tertiaire obtenue selon la méthode de Marc Tiffeneau, laquelle consistait à faire agir un organomagnésien sur la monochloracétone [11-12, 14] (figure 1). Notre pharmacien voulut ensuite préparer industriellement l'amylène : « *La fabrication fut donc montée à l'usine avec le concours d'un excellent chimiste, Charpentier, et la préparation du magnésien entreprise un jour sur une échelle formidable à partir de 24 kilos de magnésium, malgré les réticences de Grignard ; celui-ci, consulté en la circonstance, avait*

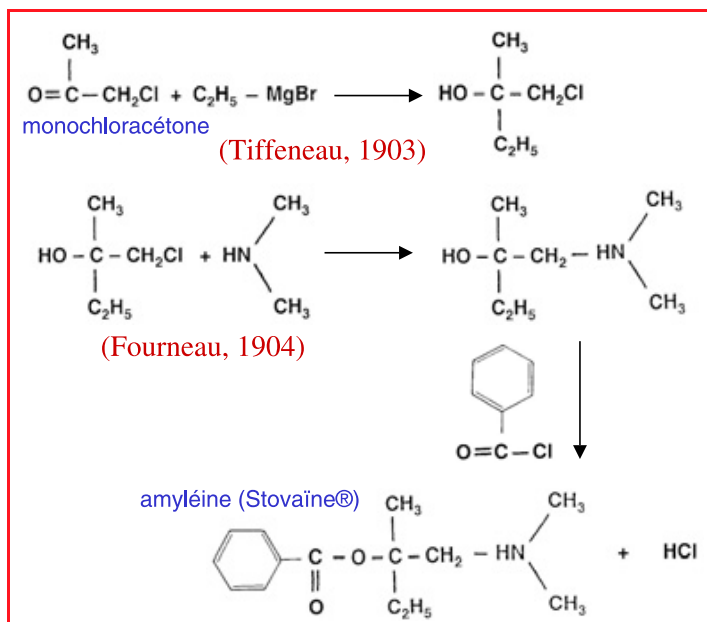


Figure 1 - Synthèse de l'amylène.

déconseillé l'opération en raison de ce que l'appareil métallique ne permettrait pas de voir ce qui se passerait. Grignard avait raison. Cette première préparation industrielle d'un magnésien en grand causa une explosion formidable qui faillit terminer la carrière de l'inventeur ; heureusement, son collaborateur et lui-même se tirèrent indemnes de l'accident » [13].

Avant de collaborer au *Traité*, Fourneau avait publié plusieurs articles de synthèse sur les aminoalcools. Il y donnait un historique de la question, avant de fournir « une vue d'ensemble de ses recherches avec une description abondante de divers amino-alcools, de leurs esters benzoïques et des sels de ces esters, de leurs dérivés avec d'autres acides que l'acide benzoïque, de leurs amides ou enfin de leurs uréthanes (sur la fonction alcool) » [13]. Au début de son chapitre du *Traité*, Fourneau rappelle l'histoire des aminoalcools : nous apprenons ainsi que le premier composé connu de la série, la choline, fut isolé de la bile de porc par Adolph Strecker en 1849. Fourneau situe ensuite (*État naturel et usages*) l'intérêt du sujet abordé dans les domaines de la biologie, de la pharmacie ou de l'industrie. Dans la partie monographique figurent en bonne place la choline, l'éphédrine, les pseudoéphédrines et l'adrénaline. La publication s'achève sur une analyse des propriétés « physiologiques » (en réalité pharmacodynamiques) des aminoalcools : sont ainsi envisagés les anesthésiques locaux (dont la Stovaine®), puis les médicaments du système organo-végétatif (sympathomimétiques, parasympathomimétiques, sympatholytiques, atropiniques). Les « alcaloïdes naturels contenant les fonctions aminées et alcooliques : quinine, yohimbine, corynanthine, pilocarpine, lupinine, etc. » sont simplement cités.

Les pharmaciens de l'Université

Les pharmaciens universitaires collaborateurs du *Traité* de Grignard sont issus de facultés françaises de pharmacie, des sciences ou de médecine. On constate que la majorité d'entre eux (57 %) travaillaient à la Faculté de pharmacie de Paris, dans les chaires de Chimie organique, de Chimie analytique, de Pharmacie chimique, de Chimie biologique ou

de Pharmacie galénique. Chacun des autres établissements impliqués (Facultés des sciences ou de médecine de Paris, Universités de Lille, d'Angers ou de Strasbourg) est représenté par un seul rédacteur (*tableau I*).

Paul Cordier [15]

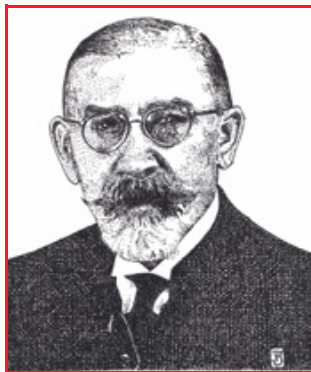
Ce pharmacien explora la chimie des acides organiques complexes et de leurs dérivés. Il s'intéressa en particulier aux acides α -cétoniques, comme l'acide phénylpyruvique, dont il réalisa la condensation avec différents composés (cyanure de benzyle, cétones ou aldéhydes). Pour le *Traité*, Cordier se vit confier la rédaction du chapitre *Aldéhydes. Généralités*. Il possédait des connaissances pratiques sur la question, acquises au cours de la préparation de sa thèse de doctorat ès sciences (1926-1931) dans le laboratoire de Joseph Bougault : afin d'obtenir des diacides éthyléniques du groupe succinique, il avait condensé divers aldéhydes avec des esters succiniques (selon les réactions de Claisen et de Stobbe) [16]. Cordier synthétisa ensuite l'amide phényl- α -oxycrotonique à partir de l'aldéhyde cinnamique (1939), puis condensa l'ester éthylique de l'acide paranitrophénylpyruvique avec des aldéhydes aromatiques (1949). Dans l'historique introduisant sa contribution au *Traité*, il rappelle les travaux de trois grands pharmaciens : « L'aldéhyde ordinaire, l'aldéhyde acétique, prototype des aldéhydes, a été entrevu d'abord par Scheele en 1774 [...]. Plusieurs essences oxygénées furent également rattachées à cette fonction : telles sont l'essence de cannelle contenant de l'aldéhyde cinnamique (Cahours et Gerhardt). »

Raymond Delaby [17-19]

Raymond Delaby consacra l'essentiel de ses travaux à la chimie organique pure ou à la chimie thérapeutique [17-19]. Sa thèse de doctorat ès sciences, inspirée par son maître Delépine et soutenue en 1923, trouva sa source dans la grande réactivité de l'acroléine. « D'une part, sous l'influence des organo-magnésiens, l'acroléine le conduisit à des alcools allyliques substitués [...]. D'autre part, ces mêmes alcools traités par le brome étaient convertis en dibromhydrines de glycérols substitués » [19], dont l'hydrolyse produisait des α -alcoylglycérols. Ceux-ci, soumis à la réaction de Skraup, permirent à Delaby d'obtenir de nouvelles quinoléines substituées en 1930. De tels travaux attirèrent l'attention de la communauté des chimistes sur le pharmacien « et lui valurent d'être sollicité pour écrire l'article Triols et dérivés dans le traité de chimie organique de Grignard » [17]. Par la suite, en 1946, Delaby devait mettre au point un dosage périodimétrique des alcoylglycérols substitués [19]. Il cite son nom et celui de son confrère Raymond Paul dans l'introduction historique de son chapitre pour le *Traité*. Si le lecteur parcourt le reste du texte de Delaby, il y trouve notamment une vaste monographie de 36 pages sur le glycérol, ainsi que l'étude des éthers, esters ou acétals de triols.

Henri Hérissé [20]

Élève de Bourquelot dont il fut l'assistant, Henri Hérissé consacra la quasi-totalité de son œuvre scientifique aux glucides végétaux et à leurs osidases. Il réalisa de très nombreux travaux sur les hétérosides, isolant à l'état pur des composés nouveaux : hétérosides cyanogénétiques (comme le prulaurasoside du laurier-cerise ou l'amygdonitrile glucoside), hétérosides noircissants (comme l'aucuboside ou l'aspéruloside).



Marcel Sommelet (1877-1952).

Par ailleurs, la découverte de la réversibilité de l'action des osidases par Bourquelot et Bridel conduisit Hérissé à effectuer la synthèse biochimique de divers glucosides, tels des β D galactosides d'alcools [20]. Conséquence logique de tous ces brillants travaux, « *La compétence qui lui était universellement reconnue dans le domaine des hétérosides valut à Hérissé d'être chargé, en collaboration avec Jacques Rabaté, de la rédaction du chapitre sur ce sujet* (Généralités sur les hétérosides) dans le *Traité de Chimie Organique de V. Grignard* » [20]. Nous ne reviendrons pas sur le texte concerné, déjà analysé plus haut. Nous nous bornerons à signaler que les deux pharmaciens auteurs des *Généralités sur les hétérosides*, membres de la même école scientifique (celle de Bourquelot) s'estimaient, comme le précisent Paul Fleury et Jean Émile Courtois : « *C'est à Rabaté que revient sans conteste le mérite de la découverte de l'action transférante des hydrolases. Hérissé, qui avait une profonde estime pour la brillante personnalité de Rabaté, l'admettait sans discussion* » [20].

Maurice-Marie Janot [21-23]

Admis dès 1924 dans le laboratoire de chimie organique d'Auguste Béhal, Maurice-Marie Janot y travailla avec Delaby, qui exerçait alors les fonctions d'assistant, et se spécialisa rapidement dans le domaine de la chimie des substances naturelles d'origine végétale : sclaréol, ascaridol, corynanthéine, catabuol, santoline, cantharidine, gommes, hétérosides divers. Co-auteur en 1947 de la troisième édition du *Traité de pharmacie chimique* de Paul Lebeau, Janot rédigea avec Roger Dolique le chapitre *Aldéhydes non saturés* du *Traité* de Grignard. Le choix de ce dernier thème peut s'expliquer de la manière suivante : au contact de Delaby, Janot avait eu l'occasion de se familiariser avec les aldéhydes éthyléniques, collaborant en 1925 à la synthèse de la cyclohexylglycérine à partir de l'acroléine. On retrouve, en 1934, les noms des deux pharmaciens sur une publication qui décrit une méthode de caractérisation des doubles liaisons par le trichlorure d'antimoine : une coloration spécifique aux aldéhydes insaturés y est évoquée. Ultérieurement, Janot devait se distinguer dans la chimie structurale des alcaloïdes, prendre la co-direction de l'Institut de chimie des substances naturelles (ICSN) du CNRS en 1955 et publier avec Lebeau la dernière édition du *Traité de pharmacie chimique* en 1955-1956 [21-23].

Raymond Paul [24]

Parallèlement à ses fonctions universitaires, Raymond Paul assumait celles de conseiller scientifique (1942), puis de directeur scientifique (1943-1972) et enfin d'administrateur de la Société Rhône-Poulenc. Il noua une fructueuse collaboration avec l'équipe du laboratoire de chimie thérapeutique de Fourneau, dont naquirent des médicaments « *que tout le monde connaît, car ils ont servi à soigner et guérir des foules immenses dans le monde entier* » [24]. Par ailleurs, Paul conduisit des recherches personnelles originales dans son

laboratoire de la Faculté des sciences d'Angers. Sa retraite ne marqua pas la fin de ses activités puisqu'il continua à faire bénéficier de ses compétences le ministère de la Santé et présida, de 1974 à 1977, la Pharmacopée européenne [24].

Paul « *peut être considéré comme le fondateur, en France, de la chimie des hétérocycles oxygénés* » [24], lesquels résultent de la cyclisation de diols. Le processus inverse fut également exploré par le pharmacien : l'ouverture d'hétérocycles naturels pent- ou hexatomiques (comme le furfural) lui fournit des produits susceptibles d'être cyclisés avec un atome d'azote, donnant accès aux pyrrolidines et pipéridines [24-25]. Les compétences de Paul dans le domaine de la chimie hétérocyclique expliquent sa double contribution au *Traité* de Grignard : *Hétérocycles hexatomiques avec deux atomes d'azote ou diazines. Noyau de la paradiazine ou pyrazine et Hétérocycles hexatomiques avec un atome d'oxygène. Noyau pyranique*. Dans le premier de ces deux chapitres, Paul consacre une monographie à la pipérazine. Il y signale l'importance pharmaceutique du composé dont il mentionne les propriétés antigoutteuses et antiarthritiques. Cependant, Paul n'évoque pas l'action anthelminthique de la pipérazine, découverte peu après la Seconde Guerre mondiale. Aurait-il pu en avoir connaissance lors de la rédaction de sa monographie, publiée en 1953 ? Peu de temps après, le *Traité de pharmacie chimique* (1955-1956) de Lebeau et Janot évoquait les effets ascaricides des sels de pipérazine.

Au début de l'historique de son second chapitre, Paul rappelle les travaux de trois pharmaciens célèbres : « *L'acide méconique semble avoir été le premier terme connu de la série pyranique : entrevu par Séguin dès 1804, il fut isolé en 1805 par Sertürner. Robiquet en fit alors une étude très complète et décrivit, notamment, sa transformation en acides coménique et pyrocoménique* ». Dans l'étude chimique proprement dite, les hétérosides cardiotoniques sont mentionnés en raison du motif pyronique présent dans la structure de leur génine (aglycone) : « *Nous devons encore signaler parmi les produits naturels renfermant le noyau de la pyrone-2, le Scillarène A, glucoside extrait des bulbes de Scilla maritima, et les Bufotoxines, principes actifs des venins de crapauds* ». Paul renvoie alors le lecteur au chapitre *Principes naturels dérivés des stérols* du *Traité* : « *Tous ces composés, qui possèdent une remarquable action cardiotonique, ont été étudiés t. XVI en même temps que les stérols* ».

Marcel Sommelet [1, 26]

Marcel Sommelet fut le quatrième professeur titulaire de la chaire de Chimie organique de la Faculté de pharmacie de Paris. Élève de Béhal, il consacra l'ensemble de ses travaux de recherche à la synthèse organique. Sommelet utilisait pour cela une méthode « *toute en élégance* » [1] : « *Dédaigneux des appareillages compliqués et de l'intervention des agents physiques puissants, il travaillait seul dans le silence, distillant à température modérée dans de minuscules colonnes de Crismer des fractions de molécules-grammes, et séparant ainsi les isomères les plus voisins avec le rendement théorique* » [26]. « *On eut dit que, comme certains virtuoses de l'art, il cherchait la difficulté pour elle-même* ». A l'inverse d'une tendance aujourd'hui très vivace dans le monde de la recherche, le pharmacien n'était pas un partisan de la publication à outrance : il rédigea seulement une quarantaine d'articles originaux. « *Du point de vue quantitatif, l'ensemble paraît mince ; car répugnant à la publication,*

Sommelet, après avoir fait pour ainsi dire le tour d'une réaction, n'en décrivait que l'aspect le plus significatif. En revanche, l'œuvre est de qualité et marquée d'une profonde originalité » [1].

En 1914, Sommelet soutint une thèse d'agrégation de pharmacie consacrée aux cétènes, avant de prononcer sur le sujet une conférence dans le laboratoire d'Albin Haller en 1922. On comprend donc pourquoi le pharmacien co-rédigea (avec Marszak) le chapitre Cétènes du *Traité* de Grignard. De plus, Sommelet connaissait bien les composés carbonylés, s'étant attaché dès 1904 à la synthèse d'aldéhydes de structures diverses. Dans sa monographie sont étudiés les cétènes et leurs dérivés (cétènes disubstitués ou oxygénés, thiocétènes), tandis que la bibliographie terminale cite son mémoire d'agrégation. Sommelet devait consacrer ses derniers travaux à des molécules polyfonctionnelles, comme les acides cétoniques ou les polycétones [26].

Marc Tiffeneau [14, 27-28]

Pharmacien, médecin et chimiste, Marc Tiffeneau s'illustra autant en chimie organique qu'en pharmacodynamie. Son application de la méthode de Grignard à la chloracétone (figure 1) rendit possible la préparation de l'amyléine par Fourneau [14]. D'abord amis, les deux hommes devinrent ensuite beaux-frères. Tiffeneau, qui fut « un maître des mécanismes réactionnels pré-électroniques » [27], consacra la majeure partie de son œuvre chimique aux transpositions moléculaires. Dans ce cadre, il travailla beaucoup sur les glycols, des composés susceptibles de subir diverses migrations radicalaires : transpositions pinacolique, semi-pinacolique, benzoïnique ou semi-benzoïnique [14, 27]. Tiffeneau se trouva donc logiquement chargé de la rédaction du chapitre *Glycols* du *Traité* de Grignard. « Dans ce travail qui paraît en 1940, il discute en détail le mécanisme de la transposition pinacolique » [27]. Tiffeneau y envisage tous les types de glycols : aliphatiques, cyclaniques et aromatiques. Une étude des halohydrines de glycols, puis des époxydes, auxquels le pharmacien avait eu également l'occasion de s'intéresser [14], achève le chapitre.

René Truhaut [29-30]

René Truhaut consacra ses travaux scientifiques à la cancérologie et à la toxicologie. Au cours des années 1930, il étudia la nocivité des hydrocarbures aromatiques polycycliques extraits des goudrons de houille qui sont de puissants agents cancérogènes. Truhaut publia en 1934, avec son maître Charles Sannier, une mise au point sur le sujet, « complétée en 1947 avec sa thèse de Doctorat en pharmacie, importante contribution à l'étude des facteurs chimiques de cancérisation et au problème des substances cancérogènes endogènes » [30]. Dans ce travail, édité sous forme d'ouvrage en 1947, le pharmacien exposait notamment des résultats expérimentaux obtenus avec le 3-4-benzopyrène. Il n'est donc pas surprenant que Truhaut ait rédigé pour le *Traité* de Grignard, avec André Godfrin, les chapitres *Groupe du phénanthrène et du rétène* et *Groupe du pyrène, du chrysène et du picène*.

En introduction à leur premier chapitre, les auteurs indiquent l'intérêt biologique du noyau phénanthrène, dont ils mentionnent la présence dans les structures de nombreux composés : alcaloïdes du groupe de la morphine, stérols, acides biliaires, hormones stéroïdiques sexuelles ou cortico-

surrénales, vitamines du groupe D, hydrocarbures cancérogènes (« benzopyrène 3-4, isolé du goudron de houille ; méthylcholanthrène préparé par synthèse à partir des acides biliaires, etc. »), « hétérosides cardiotoniques des digitales, des Strophanthus, de la Scille, etc. », « poisons des venins de crapauds agissant également sur le cœur et dont le type est la bufotoxine », génines des saponosides et acides résiniques. Truhaut et Godfrin indiquent, dans la partie « propriétés physiologiques », que « la structure phénanthrénique d'un certain nombre de substances physiologiquement actives (alcaloïdes du groupe de la morphine, hormones sexuelles...) rendait intéressante l'étude pharmacodynamique du phénanthrène et de ses dérivés ». Mais, un tel « exposé sortirait du cadre de cet ouvrage ». Truhaut et Godfrin citent pourtant les propriétés analgésiques, estrogéniques, émétiques ou dépressives du système nerveux central de divers composés (notamment de molécules préparées par Fourneau).

Le second chapitre, dévolu au pyrène, au chrysène et au picène, apporte des données toxicologiques intéressantes. Si les produits concernés « ne sont pas cancérogènes [...] un certain nombre de substances se rattachant à ces hydrocarbures jouissent par contre de propriétés cancérogènes. Le Lecteur, qui s'intéresse à cette question, pourra se reporter à l'ouvrage de l'un d'entre nous sur les facteurs chimiques de cancérisation ». Truhaut cite alors sa thèse de doctorat en pharmacie.

Pour tous les pharmaciens que nous venons d'évoquer, un lien plus ou moins étroit existe entre l'œuvre scientifique d'une part, et le chapitre rédigé dans le cadre du *Traité* de Grignard d'autre part. Il nous reste à envisager les collaborateurs illustrant le cas inverse. La distinction de ce second groupe de pharmaciens résulte de l'analyse des travaux qu'ils effectuèrent durant la période de temps précédant leur contribution au *Traité*.

Joseph Bougault [31]

Travaillant dans les domaines de la chimie organique, analytique et végétale, ce pharmacien collabora au chapitre *Cycles complexes homogènes comportant deux noyaux aromatiques et produits d'hydrogénation. Groupe du naphthalène. Naphtalène et dérivés*. Mais ce thème n'apparaît pas dans la liste des publications du pharmacien ; Bougault étudia particulièrement l'action de l'iode sur divers composés organiques, les acides alcools éthyléniques, ainsi que les acides α -cétoniques. En consultant l'historique de la partie rédigée pour le *Traité*, le lecteur apprend que la première synthèse du naphthalène fut réalisée en 1867 par le pharmacien Berthelot. Il trouve ensuite une étude approfondie du naphthalène, des naphthols et de leurs dérivés.

Eugène Cattelain [32]

Outre ses fonctions universitaires, Eugène Cattelain exerça celle d'inspecteur divisionnaire des Établissements classés du département de la Seine. Il réalisa de nombreux travaux de chimie organique, pharmaceutique ou analytique et s'intéressa à l'histoire naturelle, ainsi qu'à l'histoire de la chimie et de la pharmacie [46]. Avec son maître Bougault, Cattelain co-rédigea le chapitre consacré au naphthalène et à ses dérivés. Il se chargea seul des deux chapitres intitulés *Cycles complexes homogènes comportant plus de deux noyaux aromatiques et produits d'hydrogénation. Groupe de l'anthracène et Amino- et amino-hydroxy-anthraquinones*.

Là encore, nous n'avons pu établir aucune relation avec les sujets abordés par le pharmacien dans ses publications : Cattelain, qui collabora aux études de Bougault sur les acides cétoniques, étudia la transformation de l'acide phénylisocrotonique en acide benzoylacrylique, synthétisa de nouveaux anhydrides mixtes de ce dernier et s'intéressa à divers composés hétérocycliques azotés (triazines, hydantoïnes, bleu de méthylène) [31-32].

Roger Dolique

Minéraliste réputé, Roger Dolique ne pratiqua la chimie organique pure qu'au début de sa carrière. Sa thèse de doctorat ès sciences, soutenue en 1931 à Paris, portait « Sur les relations entre l'absorption UV et la structure de quelques dérivés acétiques et maloniques ». On relève par ailleurs, entre 1930 et 1936, des travaux concernant la préparation de divers alcools, les iodobismuthates de certaines molécules hétérocycliques azotées utilisées en thérapeutique, la dissolution du phénol ou le dédoublement catalytique de l'acide formique. De telles études ne prédisposaient pas le pharmacien à rédiger, seul ou en collaboration, trois chapitres pour le *Traité : Aldéhydes-alcools et cétones-alcools, Hétérocycles pentatomiques avec un atome d'oxygène (composés furanniques mono- et polycycliques), et Aldéhydes non saturés*. Par la suite, Dolique publia en 1952 un *Précis de chimie minérale pharmaceutique*, fort apprécié.

Jean Albert Gautier [33-34]

Jean Albert Gautier fut le sixième et dernier professeur titulaire de la chaire de Chimie organique à la Faculté de Pharmacie de Paris. De 1930 à 1950, cet élève de Sommelet consacra ses travaux à la chimie analytique (caractérisation des sels d'étain, du β -naphtol ou de la cocaïne, par exemple) et à la chimie organique des dérivés de la pyridine (α -pyridones à fonctions alcooliques, composés nicotiniques). Ces directions de recherche ne se trouvent pas en relation avec le thème confié à Gautier pour le *Traité : Aldéhydes aliphatiques*. Le pharmacien rédigea la plus grande partie du chapitre, se chargeant personnellement des monographies relatives au méthanal, ainsi qu'à l'aldéhyde propionique et ses dérivés. Les pages concernant l'éthanal et ses dérivés sont dues à la plume de Pierre Piganiol. Par la suite, Gautier devait synthétiser de nombreuses molécules organiques plurifonctionnelles, dont certaines douées d'activités thérapeutiques. Le pharmacien développa également diverses méthodes analytiques exploitées dans les monographies des pharmacopées, comme la protométrie en milieu non aqueux [33-34].

Maurice Javillier [51-54]

Ce biochimiste s'intéressa principalement aux oligoéléments, à la vitamine A et au phosphore. Aucun lien, donc, avec le chapitre *Stérols et acides biliaires* qu'il rédigea pour le *Traité*. Le pharmacien fut certainement pressenti en raison de ses compétences de pédagogue et d'expert dans le domaine de la chimie biologique. Son texte mentionne les propriétés antirachitiques des vitamines du groupe D, que l'on peut isoler de l'huile de foie de morue ou préparer par irradiation de certains stérols. De plus, Javillier étudie (comme Truhaut) les propriétés du chrysène et du picène, car ces hydrocarbures sont issus de la dégradation des stérols

ou des acides biliaires. Le pharmacien s'intéresse enfin au méthylcholanthrène, dont il mentionne les propriétés cancérigènes avant de décrire l'obtention du produit à partir de l'acide désoxycholique.

Albert Lespagnol [37-38]

C'est sous la direction de Michel Polonovski qu'Albert Lespagnol réalisa ses premiers travaux scientifiques, consacrés aux glucides du lait de femme (tel l'allolactose). Le jeune pharmacien s'orienta ensuite vers la chimie organique et la pharmacie chimique, abordant des sujets très divers : préparations de xanthones, de S-éthylamines substituées, de benzoxazolones, d'estrogènes artificiels, de camphorylsulfamides, d'antituberculeux ou d'analgésiques, essais de débromuration, études des isomères de la phényltyramine, de diaryléthanolamines ou de dérivés de l'acide salicylique, dosage de la quinine, indice d'iode de dérivés cinnamiques, etc. Durant cette période, Lespagnol publia deux éditions de son premier ouvrage de chimie thérapeutique : *Pharmacie chimique avec les préparations industrielles des médicaments* (1936 et 1947). Il participa également à la rédaction du *Traité de Chimie organique biologique. Introduction chimique à l'étude de la biologie générale* (1941) de son maître Polonovski.

De telles investigations apparaissent sans lien avec le chapitre intitulé *Groupe de l'imidazole* (β -pyrazole, glyoxaline), qu'écrivit Lespagnol pour le *Traité* de Grignard. Peut-être le pharmacien fut-il choisi à cause de sa triple compétence de biochimiste, d'organicien et de pharmacochimiste. Divers composés d'intérêt biologique ou thérapeutique possèdent en effet un noyau imidazole dans leur structure : histamine, histidine, carnosine, hydantoïnes, créatinine, allantoiné, biotine (ou vitamine H), ergothionéine, benzimidazoles. Dans son chapitre, Lespagnol consacre une monographie à chacune de ces molécules. Il souligne l'importance physiologique, pathologique et pharmacologique de l'histamine, et mentionne deux fois l'isolement de l'ergothionéine à partir de l'ergot de seigle par le pharmacien Tanret. Quant aux dérivés du benzimidazole, Lespagnol cite le rôle thérapeutique potentiel de tels composés isostères de naphtylamines ou de purines. Ce sujet devait beaucoup évoluer dans les années 1960, avec l'apparition d'une impressionnante série de médicaments anthelminthiques, très largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire. Enfin, Lespagnol note l'abandon en thérapeutique de la phényl éthyl hydantoïne (Nirvanol®), mal tolérée.

Par la suite, le pharmacien devint l'un des maîtres français de la pharmacie chimique ; dans cette discipline, ses articles de synthèse sur les relations structure-activité et ses ouvrages didactiques, *Chimie des médicaments* (1974) et *Précis de pharmacie chimique usuelle* (1977), firent longtemps autorité [37-38].

La pharmacie dans le *Traité*

Après avoir passé en revue tant de pharmaciens, il nous paraît légitime, en guise de conclusion, d'évoquer la place occupée par les sciences pharmaceutiques dans le *Traité*.

La chimie thérapeutique (étude des médicaments de synthèse), la pharmacognosie (étude des médicaments naturels) et la pharmacodynamie (étude des effets médicamenteux) apparaissent selon deux modalités. D'abord, au hasard de certains chapitres généraux ou dédiés à une série

chimique particulière. Par exemple, le lecteur désireux de se renseigner sur les alcaloïdes trouvera des données sur leur fluorescence (et celle de la caféine) dans les *Spectres de fluorescence*, ainsi que la structure des dérivés isoquinoléiques et tropaniques dans les *Systèmes condensés dérivés de la pyridine*. A ce propos, nous avons signalé l'évocation de certains alcaloïdes aminoalcools ou phénanthréniques par Fourneau ou Truhaut. Le mercurochrome apparaît dans l'*Industrie des matières colorantes*, où ses propriétés biologiques sont brièvement mentionnées. On trouve la préparation et les propriétés physico-chimiques du bleu de méthylène au sein du chapitre *Hétérocycles à deux hétéroatomes (azote et soufre)*.

Selon le même mode dispersif de présentation, l'histoire chimique des produits d'usage thérapeutique accompagne le lecteur tout au long du *Traité*. Nous avons eu l'occasion d'en relever de multiples exemples au cours de notre étude. Ajoutons-y le cas du chloroforme et des alcaloïdes, rapportés dans la partie *Établissement des formules*. Ce chapitre fleuve (430 pages !), dû à la plume de René Locquin, cite les travaux de très nombreux pharmaciens : Balard, Berthelot, Cahours, Derosne, Gerhardt, Pelouze, Robiquet, Runge, Séguin, Sertürner, Sérullas, Soubeiran, Scheele, Vauquelin, etc. Par ailleurs, l'histoire de la chimie des purines (caféine, théophylline, théobromine) est relatée en détail avec les *Cycles pyrimidiques condensés* dans le dernier tome du *Traité*. Les noms des pharmaciens Runge, Robiquet, Pelletier et Caventou y figurent en bonne place.

Un second type de présentation des composés intéressants en pharmacie consiste à leur réserver une partie de chapitre bien identifiée, voire un chapitre complet. Ainsi, nous avons noté que Fourneau consacrait la fin de son étude aux effets pharmacologiques des dérivés d'aminoalcools. La préparation des pénicillines est traitée avec les *Industries de fermentation*, et dans leur chapitre *Chimiothérapie*, les époux Trefouël dressent un tableau général des médicaments trypanocides ou antibactériens de synthèse : organoarséniés, matières colorantes (notamment le bleu de méthylène), diamidines, sulfamides, sulfones, etc. Les purines sont étudiées de manière très complète dans le chapitre *Cycles pyrimidiques condensés*. Quant aux digitaliques, s'ils apparaissent assez épisodiquement avec les hétérosides, le phénanthrène et les dérivés pyraniques, ils bénéficient (comme les hormones stéroïdiques) d'un espace réservé au sein des *Principes naturels dérivés des stérols*.

On observe donc, en parcourant le monumental *Traité* de Victor Grignard, l'existence de deux courants osmotiques complémentaires et de sens inverses : l'un circulant de la pharmacie (via les pharmaciens rédacteurs) vers la chimie organique, l'autre naissant de cette dernière discipline pour aller irriguer (via les molécules médicamenteuses) les sciences pharmaceutiques.

Remerciements

Je désire remercier, pour leur amicale aide bibliographique, le professeur Colette Charlot, conservatrice du Musée de la Faculté de Pharmacie de Montpellier, Louis Jung, professeur de chimie thérapeutique à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg et Olivier Lafont, professeur de chimie organique à la Faculté de Pharmacie de Rouen. Mes remerciements vont aussi à Amandine Pegaz, infographiste au pôle Aventi de l'École nationale vétérinaire de Lyon, pour sa précieuse aide iconographique.

Références

- [1] Gautier J.A., Cent ans de chimie organique à la Faculté de Pharmacie de Paris, *Ann. Pharm. Fr.*, **1960**, 18, p. 746.
- [2] Jaussaud P., Les pharmaciens au Collège de France, *Actual. Pharm.*, **1997**, 358, p. 69 et 359, p. 75.
- [3] Jacques J., *Un chimiste au passé simple*, Odile Jacob, Paris, **2000**.
- [4] Chrétien A., Marcel Delépine (1871-1965), *Rev. Chim. Min.*, **1966**, 3, p. 187.
- [5] Dufraisse C., Notice nécrologique sur Marcel Delépine, membre de la Section de Chimie, *C. R. Acad. Sci.*, **1965**, 261, p. 4931.
- [6] Chaudron G., Notice nécrologique sur Charles Dufraisse, Membre de la Section de Chimie, *C. R. Acad. Sci.*, **1969**, 269, p. 77.
- [7] Rigaudy J., Charles Dufraisse. Membre de l'Institut, Président d'honneur de la Société Chimique de France (1885-1969), *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 4, p. 1141.
- [8] Delépine M., Sur les racémiques actifs, *C. R. Acad. Sci.*, **1921**, 172, p. 1049.
- [9] Jaussaud P., *Pharmaciens au Muséum. De la chimie à l'histoire naturelle*. Archives, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris, **1997**.
- [10] Plouvier V., Historique des chaires de Chimie, de Physique végétale et de Physiologie végétale du Muséum d'Histoire Naturelle, *Bull. Mus. Natl. Hist. Nat., Miscellanea*, **1981**, 3, p. 93.
- [11] Viel C., Ernest Fourneau (1872-1949), créateur de la chimie thérapeutique en France, *L'Act. Chim.*, **2000**, 6, p. 43.
- [12] Bovet D., *Une chimie qui guérit*, Payot, Paris, **1988**.
- [13] Delépine M., Notice sur la vie et les travaux d'Ernest Fourneau (1872-1949), *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1950**, 17, p. 953.
- [14] Fourneau E., Marc Tiffeneau (1873-1946), *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1948**, 15, p. 905.
- [15] Lemoine J., Allocution d'ouverture des XXV^e Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, *Actual. Chim. Ther.*, **1990**, 17, p. 1.
- [16] Cordier P., *Titres et fonctions*, Faculté de Pharmacie de Strasbourg, Strasbourg, **1968**.
- [17] Cérémonie à la mémoire du professeur Raymond Delaby. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Paris-Luxembourg. 2 juin 1971, *Prod. Probl. Pharm.*, **1971**, 26, p. 569.
- [18] Champetier G., Notice sur la vie de Raymond Delaby (1891-1958), *Bull. Soc. Chim. Fr.*, numéro spécial de novembre **1961**, p. 2041.
- [19] Gautier J.A., Notice sur l'activité scientifique de Raymond Delaby, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, numéro spécial de novembre **1961**, p. 2047.
- [20] Fleury P., Courtois J., Henri Hérissay (1873-1959), *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **1959**, 41, p. 933.
- [21] Horeau A., Notice nécrologique sur Maurice-Marie Janot, *C. R. Acad. Sci.*, **1979**, 288, p. 174.
- [22] Le Hir A., Maurice-Marie Janot (1903-1978), *Ann. Pharm. Fr.*, **1980**, 38, p. 203.
- [23] Valette G., Éloge de Maurice-Marie Janot (1903-1978), *Bull. Acad. Natl. Méd.*, **1979**, 163, p. 649.
- [24] Julia M., Raymond Paul (1907-1997), *L'Act. Chim.*, **1997**, 12, p. 32.
- [25] Paul R., Le furfural et ses produits d'hydrogénation sources de matières premières pour la synthèse organique, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1947**, p. 158.
- [26] Gautier J.A., Le Professeur Marcel Sommelet (1877-1952), *Ann. Pharm. Fr.*, **1953**, 11, p. 473.
- [27] Bram G., Un maître des mécanismes réactionnels pré-électroniques, Marc Tiffeneau (1873-1945), *C. R. Acad. Sci., Série II b*, **1996**, 322, p. 581.
- [28] Delépine M., Notice nécrologique sur M. Marc Tiffeneau (1873-1945), *Bull. Acad. Natl. Méd.*, **1945**, 129, p. 407.
- [29] *Hommage au Professeur René Truhaut. Jubilé scientifique du Professeur René Truhaut*, Imprimerie Tardy Quercy, Cahors, **1985**, p. V.
- [30] Moreau R., Éloge de René Truhaut, *Bull. Acad. Acad. Nat. Méd.*, **1995**, 179, p. 967.
- [31] Cordier P., Le Professeur Joseph Bougault (1870-1955), *Ann. Pharm. Fr.*, **1956**, 14, p. 133.
- [32] Weitz R., Eugène-Albert Cattelain (1887-1955), *Ann. Pharm. Fr.*, **1955**, 13, p. 17.
- [33] Courtois J.-E., Éloge de Jean Albert Gautier (1903-1987), *Bull. Acad. Natl. Méd.*, **1988**, 172, p. 757.
- [34] Pellerin F., Jean Albert Gautier, *Ann. Pharm. Fr.*, **1989**, 47, p. 1.
- [35] Delaby R., Maurice Javillier (5 février 1875-15 juin 1955), *Bull. Acad. Natl. Méd.*, **1955**, 139, p. 477.
- [36] Lemoigne M., Notice nécrologique sur Maurice Javillier (1875-1955), Membre de la Section d'Économie rurale, *C. R. Acad. Sci.*, **1955**, 240, p. 2461.
- [37] Bar D., Hommage au Professeur Albert Lespagnol, *Actual. Chim. Ther.*, **1982**, 9, p. 11.
- [38] Gautier J.A., Éloge d'Albert Lespagnol, *Bull. Acad. Natl. Méd.*, **1981**, 165, p. 1027.



Philippe Jaussaud

est chercheur en histoire des sciences au sein de l'EA 1658 LIRDHIST (Université Claude Bernard Lyon 1) et professeur de pharmacie et toxicologie à l'École nationale vétérinaire de Lyon*.

* École nationale vétérinaire de Lyon, 1 avenue Bourgelat, BP 83, 69280 Marcy l'Étoile.
Tél. : 04 78 87 26 30. Fax : 04 78 87 80 12.
Courriel : p.jaussaud@vet-lyon.fr

Campagne de valorisation des métiers de l'industrie



« C'est moi qui l'ai fait, je fabrique des bonbons » (www.industrie-jeunes.fr).

Démarrée fin octobre 2004, cette campagne, parrainée par le Ministère de l'Industrie et le Groupement des Fédérations Industrielles (GFI) et à laquelle l'UIC s'implique financièrement, s'appuie sur trois actions médias principales :

- Une série de 20 spots télévisés « c'est moi qui l'ai fait », diffusés 70 fois sur M6 à des heures de « prime time ». Le spot « polyamide » où intervient Jérôme, 28 ans, ingénieur de production à Serquigny, a la côte auprès des jeunes.
- Un site web www.industrie-jeunes.fr et son jeu interactif « mon aventure commence ». Le site est très fréquenté (1 730 visiteurs uniques/jour - 60 470 pages vues/jour) grâce aux bandeaux publicitaires implantés sur d'autres sites Internet, dont celui de la home page de la Star Academy (<http://staracademy.tf1.fr/>) qui n'a pas été le moins productif.
- Des participations à des salons des métiers, forums d'étudiants... Le « Village de la Chimie » qui s'est tenu les 4 et 5 février derniers en Ile-de-France a présenté l'opération par des totems, kakemonos et une borne Internet permettant de jouer au jeu interactif. D'autres initiatives en Alsace, Aquitaine et Rhône-Alpes nous ont été rapportées.

Enfin, des tracts sont distribués lors des présentations « chimie » dans les lycées et collèges.

Le moment est venu pour les entreprises d'amplifier la campagne. L'agence « Parties Prenantes »*, coordinatrice de l'opération, propose des bandeaux publicitaires sur les intranets groupe, des trames d'articles à publier dans le journal interne, le support de relations presse en Normandie et des actions de sensibilisation des écoles.

Outre ces dispositifs, il est demandé aux entreprises deux actions :

- Doter les lauréats du jeu « mon aventure commence » (fin du jeu : mi-avril) de lots publicitaires (téléphone portable, lecteurs MP3, sacs à dos, tee-shirts ou autres) ;
- Organiser des visites de sites chimiques pour des classes de collège et lycée en mai-juin, avec si possible rencontres de jeunes collaborateurs (1/2 journée ou journée à mixer éventuellement avec d'autres sites industriels).

* Tél. : 01 41 34 00 64.

Ouverture du marché de quotas de CO₂

Au premier janvier de l'année 2005, a officiellement été ouvert l'échange de quotas de CO₂ entre les 12 000 installations des 25 États membres de l'Union européenne éligibles à ce marché.

L'ouverture de ce marché, même si celui-ci reste dans l'immédiat virtuel pour des raisons développées ci-après, est un événement marquant à plusieurs titres et peut être revendiqué comme un succès par la Commission de l'Union européenne qui a réussi à l'imposer en dépit de nombreux obstacles, et dans un délai extrêmement court, compte tenu des difficultés de toute nature à franchir.

Il s'agit d'abord d'une étape importante dans la mise en place d'un programme de lutte contre le changement climatique. La Commission donne cette réalisation en exemple au reste du monde et il semble que la Norvège s'apprête à rejoindre le marché d'échanges de l'UE par le biais d'un mécanisme bilatéral.

Il s'agit ensuite d'une innovation majeure avec l'introduction à l'échelle européenne d'un nouveau mode de régulation des émissions dans l'environnement par échange de crédits d'émissions. Cette possibilité, d'abord développée pour plusieurs polluants atmosphériques aux États-Unis puis pour le CO₂ en Grande-Bretagne depuis 2002, est maintenant reprise par certains États membres pour d'autres émissions. Un marché d'échanges d'émissions de NOx doit démarrer dès cette année aux Pays-Bas et la Grande-Bretagne pourrait suivre. La France a annoncé la réalisation d'une étude en 2005 sur la mise en œuvre de plusieurs instru-

ments économiques, dont les échanges de quotas pour la réduction de NOx.

Si l'Union européenne est allée vite, et peut-être trop vite sur certains points, toutes les modalités pratiques ne sont pas réglées et l'échange réel ne pourra véritablement commencer que dans quelques mois. Par ailleurs, la Commission doit émettre, dès 2006, un rapport sur le fonctionnement de la directive et sur les amendements à y apporter pour 2008. Le débat sur ces évolutions va s'amorcer dans les prochains mois.

Enfin, si la directive ne contient pas de date de fin d'application, sa raison d'être, le protocole de Kyoto, ne comporte pas d'objectif de limitations d'émissions au-delà de 2012. La réunion des États, parties au protocole de décembre 2004 à Buenos Aires (COP 10), a donné le coup d'envoi des discussions sur l'après 2012 qui conditionnera le niveau d'exigences du programme contre le changement climatique et donc l'évolution de la directive.

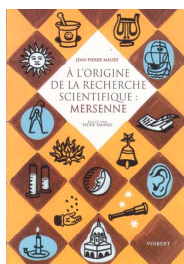
L'après Kyoto

L'Union européenne s'est posée en leader des initiatives contre le changement climatique. Elle a pris l'initiative, dès la réunion COP 10 de Buenos Aires, de proposer des discussions sur « l'après Kyoto », c'est-à-dire sur des objectifs après 2012. Elle a retenu à long terme, un objectif de limitation de l'élévation de la température mondiale moyenne de 2 °C. Pour atteindre ce résultat, des chiffres de réduction d'émissions sévères, exprimés en dizaines de % du niveau de 1990, circulent pour les années 2020-2050.

Tous les États, et en particulier les États-Unis, les pays producteurs de pétrole et certains pays à économie émergente, tout en reconnaissant la nécessité d'agir contre le changement climatique, ne sont pas prêts à emprunter cette voie. Un accord entre grands blocs économiques doit être trouvé en temps voulu. Les spécialistes s'accordent à dire que pour le fonctionnement du protocole de Kyoto, cet accord est nécessaire d'ici à 2008.

En effet, une démarche isolée de l'Union européenne conduisant à des restrictions unilatérales sévères d'émissions de gaz à effet de serre n'aurait comme effet que de délocaliser les productions industrielles sans réduire les émissions mondiales.

Livres



A l'origine de la recherche scientifique : Mersenne

J.-P. Maury (S. Taussig, ed)

311 p., 33 €

Vuibert, 2003

Ce récit met en scène un très grand nombre d'acteurs de la science du XVII^e siècle. Ils ont en commun d'avoir tenu une place dans les 17 volumes de correspondance de Marin Mersenne (Oisé, 3 sept. 1588-Paris, 1^{er} sept. 1648). Ce livre, qui n'est pas une biographie, est divisé en quatre parties. Dans la première, on entre en relation avec Mersenne, religieux du couvent des Minimes de la Place Royale à Paris, à travers trois de ses amis : Gassendi, Peiresc et Descartes. La seconde partie tourne autour de l'affaire Galilée (1634). La troisième s'ancre sur l'année 1647 avec Pascal et la perception du vide. L'éditrice a enrichi le récit de 240 notes et d'une quatrième partie faite de tableaux chronologiques, de notices biographiques, de la bibliographie des œuvres de Mersenne et d'une postface, véritable clé pour saisir les objectifs de l'auteur et l'unité de son personnage.

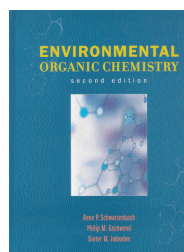
Mersenne n'a laissé ni appareil qui porte son nom, ni expérience fameuse. Il a néanmoins un sujet d'étude personnel avec l'acoustique et la musique. Il met en relation ses correspondants, savants, collectionneurs, imprimeurs, bibliothécaires, informe les uns des activités des autres, formule des questions, alimente et réveille les débats, et fonde autour de sa cellule l'*Academia parisiensis* où se réunissent dans une œuvre collective les plus grands physiciens et que prolongera en 1666 l'Académie officielle de Colbert. Sans avoir été un grand voyageur, Mersenne nous fait rencontrer les savants de province et ceux de toute l'Europe. Religieux fidèle à l'orthodoxie de son Église, il entretient le dialogue avec des réformés, soutient les thèses anti-aristotéliennes, et fait passer l'observation et l'expérience avant la spéculation

théorique et théologique. Peu soucieux de pouvoir, ce modeste réussit à sauver sa liberté de pensée et sert la science et les savants ; il contribue sans doute aussi, nous dit l'éditrice, à tirer l'Église vers la modernité.

Les chimistes rencontreront au passage Jean Rey et Jean Brun, précurseurs de Lavoisier, et Van Helmont, inventeur des gaz, meilleur expérimentateur que théoricien. Les évolutions de la chimie au XVII^e siècle ne sont cependant pas l'objet de ce livre.

En conclusion, cet ouvrage, foisonnant, rend compte d'une époque de transition entre le Moyen-Age et les Lumières, où s'invente la communication scientifique. Les outils qui accompagnent le texte facilitent l'accès du lecteur à une histoire qui n'est pas familière à la majorité des chimistes.

Josette Fournier



Environmental organic chemistry (2nd ed.)

R.P. Schwarzenbach, P.M. Gschwend et D.M. Imboden

1 313 p., 87,50 £

Wiley-Interscience, 2003

Cet ouvrage imposant constitue, tant par sa taille que par la variété et l'ampleur de son sujet, une véritable bible pour toute étude des grands cycles biogéochimiques des composés organiques polluant l'environnement. Il s'agit de la 2^e édition d'un livre, rédigé par les mêmes auteurs, qui avait connu un vif succès il y a une dizaine d'années. Bien que parfois malaisé à manipuler en raison de son grand volume, il fournit les principes scientifiques de base nécessaires à l'exploitation des données expérimentales de chimie environnementale et présente aussi de nombreux exemples concrets d'applications aux systèmes environnementaux.

Ce livre, rédigé dans un esprit pluridisciplinaire, devrait susciter une large audience, aussi bien chez les étudiants de 2^e et 3^e cycles des universités et les élèves ingénieurs que chez les enseignants et chercheurs intéressés par les sciences environnementales « dures ». En fait, tout public ayant une solide for-

mation scientifique et préoccupé par les thèmes environnementaux devrait tirer profit de sa lecture. La plupart des chapitres comprennent des sections pour débutants et d'autres pour chercheurs confirmés dans le domaine, ce qui en facilitera la compréhension. De plus, et il s'agit d'une nouveauté par rapport à la 1^{ère} édition, les auteurs ont présenté dans le corps de l'ouvrage et à la fin des chapitres, de nombreux problèmes et exercices qui devraient aider considérablement aussi bien les étudiants que les enseignants sur le plan pédagogique.

Du point de vue scientifique, le principal intérêt du livre est d'étudier un large éventail de polluants organiques persistants (POP), ces molécules complexes qui s'accumulent dans les organismes humains, les animaux et l'environnement. Ces toxines peuvent être des produits industriels, des détergents, des additifs, des composés à usage thérapeutique (hormones, médicaments humains et vétérinaires), des hydrocarbures, des polychlorobiphényles ou encore des pesticides. Les auteurs répertorient l'ensemble des processus chimiques, photochimiques, biologiques et physiques qui agissent sur les POP et qui déterminent leur devenir afin d'apporter les éléments nécessaires à la modélisation de leurs cycles de vie dans les différentes parties de l'environnement.

L'ouvrage est découpé en cinq grandes parties comprenant 25 chapitres au total. Après la 1^{ère} partie introductive, les parties II et III fournissent aux lecteurs un état de l'art sur les cycles biogéochimiques des molécules organiques, leur partage entre les phases gazeuse, liquide et solide et les processus de transformation dans l'environnement. Ensuite, la partie IV décrit les divers modèles mathématiques, plus ou moins sophistiqués, qui pourraient permettre d'évaluer le devenir et le comportement des composés organiques dans l'environnement. Enfin, la partie V est consacrée à des modèles simples qui illustrent les processus physico-chimiques de famille de polluants dans des écosystèmes sélectionnés (lacs, rivières, nappes phréatiques...).

Ce livre s'avère donc comme une remarquable synthèse et un état des connaissances bien actualisé dans le domaine de l'étude expérimentale et de la modélisation des cycles biogéochimiques des molécules organiques, source de pollution de l'environnement. Toutes les recherches et travaux présentés sont d'ailleurs appuyés et renforcés par un grand nombre de solides références bibliographiques

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



La rédaction de *L'Actualité Chimique* a sélectionné pour vous quelques articles.

N° 871 (février 2005)

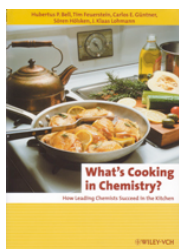
- Guerre et terrorisme chimique, par A. Lattes, A. Lavrentiev, V. Krutikov et B. Hamada.
- Le moteur Stirling sauteur, par G. Charles, J.-L. Thébault et C. De Izarra.
- Étude cinétique de la dismutation de l'eau oxygénée par suivi de la pression totale, par H. Soyer, J. Jézéquel et E. Florentin.
- Dosage des ions phosphate d'un engrais, par F. Miomandre.
- Connaissance et classification des dangers intrinsèques présentés par les produits chimiques, par C. Petitfaux.
- Les gants contre les risques chimiques, par A. Mathis.
- Les états généraux de la chimie, par A. Gilles.
- Chimie et société : quel dialogue ?, par M. Gouédard et M. Schwob.

• Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur <http://www.udppc.asso.fr/>

(plus d'un millier), d'exemples et d'illustrations qui constituent une précieuse « base de données » pour tout enseignement, étude ou projet en chimie organique environnementale.

Nous le recommandons donc à tous les enseignants et chercheurs souhaitant s'enrichir sur le plan pluridisciplinaire afin d'aborder, avec une vision critique, réaliste et innovante, les sciences de l'environnement.

**Jean-Jacques Aaron
et Sandrine Irace-Guigand**



What's cooking in chemistry?

H.P. Bell, T. Feuerstein, C.E. Güntner, S. Hölsken, J.K. Lohmann

229 p., 29,90 €
Wiley VCH, 2003

« *Les calembours sont la fièvre de l'esprit qui vole* », disait Victor Hugo. Si la sentence sent son rabat-joie, elle s'applique parfaitement à ce livre. Le titre et le sous-titre, « *How leading chemists succeed in the kitchen* » promettent des considérations passionnantes sur la chimie culinaire, mais on ne découvre que des considérations sommaires sur le travail de chimie de quelques-uns des grands noms actuels de la chimie, assorties de recettes de cuisine minables. Pourquoi, alors, évoquer ce livre dans *L'Actualité Chimique* ? Parce qu'il est d'utilité publique d'éviter à nos collègues les plus intéressés par la chimie des aliments et du goût de chercher dans ce livre ce qu'ils ne trouveront pas. Commençons par les faits, en ouvrant le livre, par exemple, à la page 147, où s'affichent une photographie de

Kyriacos C. Nicolaou, ainsi qu'une biographie de ce grand spécialiste de la synthèse organique. En une page, nous apprenons qu'il est né le 5 juillet 1946 à Chypre, où il a grandi jusqu'à l'âge de 18 ans, qu'il est alors parti en Angleterre ; nous suivons son parcours universitaire au travers d'une énumération d'universités et de mentors, nous apprenons le nombre de ses publications et de ses étudiants, de ses brevets, et nous bénéficions de la liste de ses prix et honneurs. C'est sec, sans charme et sans intérêt.

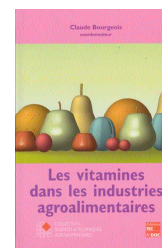
Tournons la page pour arriver au « Scientific sketch » : en une page, à nouveau, nous apprenons ce que nous savions déjà, à savoir que K. Nicolaou fait des synthèses difficiles, le texte nous donne une liste de quelques publications, présente (en une formule) une ou deux réactions. Là encore, le livre contribue peu à notre édification chimique ou culinaire.

Et nous voici arrivés à une recette... de « fish and chips » ! Incroyable mais vrai : il nous est expliqué que l'on doit couper le poisson, le faire mariner dans le jus de citron, le mettre dans une pâte faite de farine et d' H_2O (quel humour désopilant !), frire jusqu'à coloration (« approx. 10 minutes »), faire des frites et servir avec du vin blanc. Je sais que K. Nicolaou est un grand chimiste, mais il ne nous aidera pas ainsi à gagner des étoiles au *Guide Michelin* ! Et ce n'est pas lui qui est en cause : R. Breslow nous donne une recette de ragoût de veau avec des saucisses, Leo Paquette nous donne une recette de lasagnes, etc.

On disait de Richard Feynman qu'il devait son intelligence à son père qui lui avait appris à ne jamais s'arrêter aux choses elles-mêmes, mais à chercher derrière, à voir plus loin que le bout de son nez, à comprendre au lieu de décrire. J'ai cru comprendre que cette idée s'appliquait en chimie, cette science superbe : ne nous efforçons-nous pas de montrer aux étudiants qu'elle n'est pas une collection de molécules-

papillon, mais une exploration du monde moléculaire, une recherche des mécanismes, des voies de synthèse, fondée sur une compréhension des phénomènes ? Ce livre est un danger public, puisqu'il est l'exemple du contraire : on est aussi bête après qu'avant, et l'on n'a même pas le plaisir du calembour qui, s'il n'élève pas l'esprit, fait un peu rire !

Hervé This



Les vitamines dans les industries agroalimentaires

C. Bourgeois (coord.)

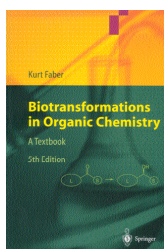
708 p., 155 €
Tec & Doc, coll. Sciences et Techniques Agroalimentaires, 2003

Cet ouvrage collectif propose une revue exhaustive et actualisée de tous les aspects du domaine des vitamines. Quarante-trois experts, réputés pour leur activité et expérience dans le domaine y ont participé. Le document est organisé en trois parties : la première traite des aspects généraux des vitamines, tels que structure chimique, propriétés physico-chimiques, origines naturelle et industrielle, méthodes d'analyse les plus courantes. La deuxième partie s'intéresse à leurs aspects nutritionnels : dans une première sous-partie sont décrits les rôles physiologiques, les apports nutritionnels conseillés, les relations entre apport nutritionnel et santé sous l'angle clinique et épidémiologique, ainsi que l'intérêt et la réglementation associés à la supplémentation vitaminique des aliments et la stabilité de ces vitamines. Dans une 2^e sous-partie, les filières les plus fréquemment concernées par un enrichissement

en vitamines sont présentées. Sont détaillés à ce niveau les aspects réglementaires, technologiques et analytiques. La troisième partie fait le point sur l'importance des vitamines en alimentation animale : aspects nutritionnels, technologies de fabrication des aliments et des compléments vitaminés et impact sur la stabilité. Ensuite sont détaillés les rôles nutritionnels et fonctionnels des vitamines dans quelques filières animales essentielles.

Cet ouvrage très complet constitue une source d'informations extrêmement utile pour toute personne concernée par les vitamines dans le domaine de la recherche, de l'industrie ou de l'alimentation et de la santé.

Inès Birlouez-Aragon



Biotransformation in organic chemistry

K. Faber

454 p., 34,95 €

Springer, 2004

Parmi les différents procédés de préparation de composés organiques énantiomériquement purs, la biocatalyse est toujours aujourd'hui un domaine en développement. Les propriétés intrinsèques des enzymes (larges spectres d'activités et sélectivités élevées) sont également recherchées dans la mise en œuvre de procédés propres ou nécessitant des conditions douces de réaction.

Cet ouvrage (5^e édition d'un livre initialement paru en 1992) est écrit comme une démarche incitative à l'utilisation des biocatalyseurs, les enzymes en particulier, par le chimiste organicien qui méconnaît encore souvent la grande diversité des réactions qu'ils peuvent catalyser. L'auteur cherche à présenter la biocatalyse comme un outil méthodologique complémentaire aux méthodes sur lesquelles le chimiste organicien moderne peut aujourd'hui compter.

Le premier chapitre présente les principaux avantages et inconvénients que l'on reconnaît généralement à ces catalyseurs biologiques et compare

succinctement les enzymes isolées et les cellules entières. Il décrit ensuite ce qui fait la spécificité de la réaction enzymatique et son efficacité : les interactions enzyme-substrat à la base du modèle de « l'ajustement induit » ou de la règle de « l'attachement trois points » et la stabilisation de l'état de transition de la réaction catalysée. Il décrit enfin les règles de nomenclature et de classification des enzymes selon l'Union internationale de biochimie.

Le second chapitre est de loin le plus riche et traite des applications biocatalytiques selon le type de réaction catalysée : hydrolyse, réduction, oxydation, formation de liaison carbone-carbone, addition-élimination, transfert de glycosyle, halogénéation et déshalogénéation. Selon une démarche très pédagogique, l'auteur débute généralement chaque partie par une description des aspects mécanistiques et cinétiques de la réaction catalysée. L'aptitude discriminatoire des hydrolases pour les énantiomères ou encore pour les composés méso est largement traitée, conduisant à de nombreux exemples de dédoublement cinétique, de désymétrisation et de procédés énantioconvergentes rapportés dans la littérature. La typosélectivité ainsi que la sélectivité des enzymes pour une famille de molécules-substrats est généralement à la base de l'organisation des différents paragraphes de chaque partie relative à un type de réaction donné (hydrolyse d'esters, d'amides, de nitriles... oxygénation d'alcanes, de composés aromatiques, d'alcènes...).

Le troisième chapitre traite de l'ingénierie des enzymes dans le but de minimiser leurs faiblesses, d'améliorer l'efficacité des procédés de biotransformation ou encore d'élargir le spectre des applications biocatalytiques : résistance au pH et à la température, sélectivité vis-à-vis des substrats et solubilisation des réactifs. L'auteur décrit essentiellement le cas de l'utilisation des enzymes en milieu organique ou biphasique qu'il illustre notamment de nombreux exemples de synthèses d'esters, d'amides et de peptides mettant en jeu des hydrolases.

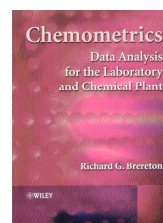
Il fait également référence brièvement aux méthodes, aujourd'hui classiques, d'immobilisation et de modification chimique des enzymes. Ce troisième chapitre se termine par la description, au travers de quelques exemples, de catalyseurs biologiques plus récents, à savoir les anticorps catalytiques. Il est à noter cependant que les techniques

plus modernes de modification des enzymes nécessitant les outils de la biologie moléculaire tels que la mutagenèse dirigée n'y sont pas présentées car elles dépassent le cadre de cet ouvrage.

Enfin, les dernières pages du livre sont consacrées tout d'abord à un état des lieux des domaines de recherche et d'expertise couverts par la biocatalyse, puis par un ensemble très utile de données telles que les consignes simples de sécurité et de précautions relatives à la manipulation des enzymes, les abréviations usuelles les plus courantes des enzymes et coenzymes, ou encore la liste des principaux fournisseurs d'enzymes.

En conclusion, ce livre est un ouvrage de référence à la fois pour les laboratoires de synthèse déjà initiés à la biocatalyse (il rapporte plus de 2 000 références), mais aussi comme outil de formation initiale pour les enseignants et les étudiants.

Caroline Nugier-Chauvin



Chemometrics - Data analysis for the laboratory and chemical plant

R.G. Brereton

489 p., 60 €

John Wiley & Sons, 2003

Cet ouvrage a pour objectif de s'adresser à tous ceux qui utilisent (ou veulent utiliser) la chimiométrie dans les domaines de la chimie, du génie chimique et dans les disciplines connexes, sans pour autant se référer à des notions mathématiques trop complexes.

Après une introduction agrémentée de nombreuses références bibliographiques, l'ouvrage se compose de cinq parties. La première traite des principes de base des plans d'expériences (incluant les variables de procédé et de mélange) et leur exploitation, et de l'optimisation par le simplexe. Les concepts développés y sont illustrés par des problèmes d'applications.

Le chapitre suivant, dédié au traitement du signal, aborde les transformations et les filtrages des données, préliminaires à leur utilisation.

Dans le chapitre consacré aux techniques courantes dites de reconnaissance de formes, l'auteur accède aux notions de réduction de données, basées sur l'analyse en composantes principales, pour illustrer les proximités entre individus et les corrélations des variables. Il présente ensuite la classification appliquée à la discrimination de données.

L'étalonnage en vue d'une quantification est examiné au chapitre suivant, à la fois dans le cas de la régression simple et multivariée (sur données réduites aux composantes, *via* la PCR ou la PLS) ; l'adéquation du modèle est observée au moyen de la validation croisée et des données tests.

Le dernier chapitre s'attache à l'utilisation de données évolutives et à leur examen (prétraitement par correction, transformation à l'aide des techniques déjà évoquées dans les chapitres précédents), ainsi qu'à la résolution de compositions de mélanges nécessitant des méthodes d'analyse factorielle plus avancées. Six exemples de problèmes clôturent le chapitre 6 qui comporte 69 pages.

Chaque chapitre est complété par de nombreux exemples de problèmes.

Enfin, on trouve en annexe des notions de base concernant les vecteurs et les matrices, un algorithme succinct des

méthodes NIPALS, PLS1 et PLS2, ainsi que les concepts des statistiques usuelles indispensables. L'auteur montre comment un tableur tel qu'Excel peut utilement être employé à travers ses fonctions mathématiques et statistiques ou ses macros de base (utilitaire d'analyse), ou écrites en VBA par l'utilisateur, pour résoudre les problèmes de calcul numérique de traitement de données. Un logiciel en VBA, mis gracieusement à disposition du lecteur sur le site web de l'éditeur, permet *via* Excel d'effectuer les opérations de calcul dans le cas de l'ACP, de la PCR et du PLS. Une introduction simple au logiciel MATLAB conduit progressivement aux mêmes opérations de calcul numérique de base et aux représentations graphiques.

Par l'ensemble des techniques chimiométriques de traitement de données analysées dans son ouvrage, l'auteur explique utilement et simplement aux expérimentateurs des méthodes de plus en plus souvent implémentées dans les logiciels spécialisés actuels. Cela peut permettre un auto-apprentissage de ces techniques pour qui veut découvrir les potentialités de la chimiométrie.

Pierre Lanteri

A signaler

• Guide de la chimie 2005

1 175 p., 151 €
Chimedit, 2004

Ce guide rassemble les formules chimiques et les dénominations, les propriétés physico-chimiques essentielles, des données de sécurité et les utilisations, ainsi que les fabricants et les fournisseurs de plusieurs milliers de produits chimiques classés par ordre alphabétique de leur nom chimique. Il comprend aussi des répertoires : coordonnées des organisations professionnelles et des organismes de formation de la chimie, fabricants de classes de produits, d'équipements, de fournitures diverses, adresses de laboratoires, de fabricants et de fournisseurs en France, en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en Grande-Bretagne, en Italie et en Suisse, répertoire alphabétique des produits et des équipements, index des numéros CAS. Des tables permettant un accès par synonyme, type d'équipement ou de matériel et numéro CAS permettent un accès diversifié.

Cet ouvrage est un outil de référence très utile dans le domaine de la chimie et de ses applications.





oléochimie



carechimie



nutrition/health



process/chemicals



functional products

Cognis regroupe 5 activités

Tous les sites de Cognis sont soumis aux mêmes exigences très strictes en terme de qualité, environnement, santé, social et sécurité. Nous apportons la même attention à tous : collaborateurs, clients, toutes personnes directement concernées par nos activités.

Bien être, développement durable, respect de la nature sont nos valeurs

En 2000, Cognis devient la première entreprise de chimie à recevoir deux certifications mondiales, ISO 14001 et ISO 9001 pour ses cycles de gestion qualité et environnement

Nos priorités sont l'éthique et l'environnement.



Cognis France : 185, Avenue de Fontainebleau 77986 SAINT-FARGEAU-PTHERRY

Tél. : +33 1 60 65 21 00 - Fax : +33 1 60 65 21 01

Échanges entre jeunes chimistes

SAJEC 2004 : Dijon, 18-20 octobre 2004

La 5^e édition du Symposium Sigma-Aldrich jeunes chimistes (SAJEC), organisée par les clubs des jeunes de Lyon et de Dijon à l'initiative de la division Chimie organique de la SFC et de la société Sigma-Aldrich, s'est déroulée à Dijon en octobre dernier. Cent vingt jeunes ont répondu présents à ce congrès dont l'attrait est la rencontre, l'échange et la communication entre jeunes chimistes organiciens.

Soirée « La chimie et l'art »

Le colloque a débuté en fin de journée par une table ronde « La chimie et l'art » : les SAJEC servent aussi à s'ouvrir à d'autres chimies. En effet, « *cette chimie n'est pas vraiment perçue comme une science sérieuse, mais plutôt comme une science sociale !* » a déploré Sigrid Mirabaud, doctorante en première année de thèse au C2RMF (Centre de recherche et de restauration des musées de France, Paris), d'autant plus contente de pouvoir présenter ses travaux sur les produits laitiers archéologiques. Elle identifie, par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse, les résidus organiques retrouvés dans les céramiques archéologiques. Ces résidus sont visibles (encroûtement carbonisé) ou non car absorbés par les parois poreuses des céramiques. Les résultats permettent de remonter à l'utilisation du vase ou récipient en question et ainsi, les habitudes alimentaires et le mode de vie de l'époque concernée se révèlent.

Puis, le professeur Catherine Vieillescazes (Université d'Avignon) a expliqué, à travers différents exemples, comment la chimie analytique est devenue un véritable outil archéologique. Pour l'étude des vernis sur des icônes post-byzantines, on a recouru à la spectroscopie et à la chromatographie. De même, la caractérisation de substances résineuses en Égypte ancienne fait appel à la chimie analytique. Afin de trancher lorsque les archéologues hésitent entre deux interprétations sur un échantillon quelconque, la découverte de la véritable formulation du produit peut les aiguiller vers un sens ou un autre.

Enfin, Witold Nowik (laboratoire Recherche des monuments historiques, Champs-sur-Marne) a analysé les colorants des objets du patrimoine culturel. Pour mémoire, un colorant est une matière organique ayant le pouvoir de colorer les phases solides et liquides ; c'est un produit soluble, sans réaction dans les solvants ou dans les milieux organiques et/ou aqueux. Dans certaines circonstances, le colorant peut jouer le rôle de pigment. Avec pour exemple l'étude de broderies ethnographiques (figure 1), Witold Nowik a expliqué

comment la chimie analytique peut être un outil de datation. Des archéologues lui ont présenté une broderie dont ils ne connaissaient pas exactement l'époque d'origine. Par identification des colorants utilisés pour les fils de broderie (le brun : bois de campêche + bois rouge soluble + fustet + gaude...), les scientifiques ont pu estimer que cette œuvre avait été réalisée après 1740. Dans l'assemblée, les thésards ont avoué avoir été intrigués par cette facette de la chimie qu'ils ne connaissaient pas.

Durant les deux jours suivants, se sont succédées dix conférences plénières, présentées par des professeurs enthousiastes, et seize communications orales qui se sont révélées être un bon défi pour les thésards qui les présentaient ; les interventions étant rythmées par des séances « affiches » où les échanges de « bons tuyaux » ont progressé de façon exponentielle.

Un peu de sérieux : les conférences plénières

Le lendemain, Olivier Lavastre (UMR 6509, Université de Rennes 1-CNRS et coordinateur scientifique du CITRennes de l'Institut de Chimie de Rennes) a débuté sur la chimie en parallèle qu'il a étudiée aux États-Unis dans le cadre d'une mise à disposition CNRS. La chimie en parallèle consiste à préparer et évaluer simultanément un grand nombre d'échantillons disposés individuellement dans des micro-réacteurs (ex : plaque 96 puits). Il a expliqué que 80 % de la chimie en parallèle dans l'industrie concerne la formulation (source : IUPAC Macro 2004). Cette chimie est une méthode, donc s'applique à beaucoup de domaines. Il a relaté la recherche de nouveaux catalyseurs pour le couplage carbone-carbone par une approche en parallèle : méthode simple, rapide et peu coûteuse. Il a souligné que cette chimie ne se résume pas à l'utilisation de gros robots très onéreux : « *Il existe des systèmes de synthèse en parallèle semi-automatisés ou de purification. 70 % de l'activité de notre laboratoire dans ce domaine se fait en synthèse manuelle sur plaque de 96 puits grâce à des pipettes multicanaux, soit à faible coût.* »

Il faut noter qu'Olivier Lavastre organise un congrès international à Rennes du 5 au 9 septembre 2005 sur les atouts de la chimie pour la mise au point de procédés respectueux de l'environnement, l'élaboration de matériaux plastiques sur mesure et pour la santé, avec une action particulière en direction des jeunes. Un tarif préférentiel leur sera accordé pour leur permettre de participer à un congrès international et d'accéder gratuitement à une vitrine technologique avec 1 000 m² de présentation de TP générant une interface jeunes/PME-PMI.

Puis, le professeur Louis Fensterbank (université Paris 6) a exposé les nouvelles réactivités radicalaires et organométalliques qui peuvent donner un accès rapide, efficace et sélectif à des structures polycycliques variées. Avec son équipe, ils ont mis au point une synthèse « one-pot » de squelette de triquinanes linéaires à partir de précurseurs acycliques qui repose sur un enchaînement de dix étapes radicalaires.

En deuxième partie de journée, le docteur Luca Gentilucci (Université de Bologne, Italie) a présenté son travail sur la synthèse de peptides biologiquement actifs, et plus particulièrement la synthèse de fragment du squelette



Figure 1 - Broderie appartenant aux collections du Musée national des arts et traditions populaires (Paris). ©MNATP.

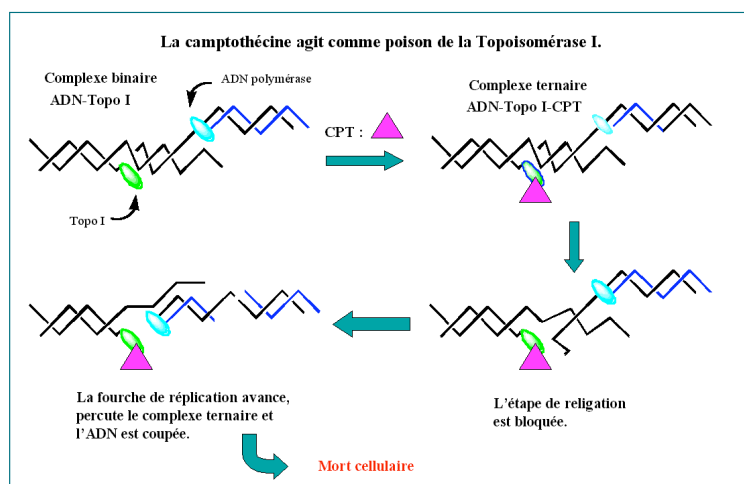


Figure 2 - Mécanisme d'action de la camptothécine (CPT).

« lysobactin », un depsipeptide (substance anticancéreuse obtenue à partir de micro-organismes) antibiotique. C'est ensuite au tour du docteur Alice Kanazawa (Université de Grenoble) de prendre la parole. Elle s'intéresse à la synthèse totale de la camptothécine. Cette molécule est la principale représentante d'une famille de produits naturels caractérisés par la structure 11 *H*-indolizino[1,2-*b*]quinolin-9-one. Isolée en 1966 par Wall et ses collaborateurs, la camptothécine se révèle être antitumorale, antileucémique, antivirale et antiparasite. En 1985, l'équipe du professeur L.-F. Liu découvre que la cible de cet alcaloïde est l'ADN topoisomérase 1, enzyme essentielle pour la réplication et la transcription de l'ADN (figure 2). Alice Kanazawa a su décrire aux jeunes chimistes le « parcours du chercheur », en ne cachant pas les hésitations, les échecs et les remises en questions perpétuelles qui rythment ses travaux.

La troisième et dernière journée du colloque a commencé par l'intervention d'Andrea Basso (Université de Gênes, Italie) qui a énoncé les réactions multicomposés en synthèse organique. Elle a précisé que ces réactions dites MCRs sont des découvertes récentes, bien que les réactions antérieures de Ugi et Passerini soient largement utilisées. Basées sur l'isocyanide, ces réactions sont des outils très pratiques pour préparer des molécules. Andrea Basso a expliqué l'exploitation de la réaction de Passerini dans la préparation d'inhibiteurs de protéase via la stratégie PADAM (« Passerini reaction - Amine Deprotection - Acyl Migration ») utilisant l' α -amino-aldéhyde.

Puis Valérie Thiéry (Université de La Rochelle) a dévoilé des méthodologies de synthèse sous champ micro-ondes. « Les micro-ondes présentent une longueur d'onde de 1 à 10^3 m, soit une fréquence de $3 \cdot 10^2$ à environ $3 \cdot 10^4$ MHz, et c'est l'interaction onde-matière qui entraîne un dégagement de chaleur au cœur de la masse placée sous micro-ondes » a-t-elle rappelé (figure 3). L'irradiation des milieux réactionnels par les micro-ondes est une technique de plus en plus répandue en synthèse organique. Des réactions très diverses à haute température, en milieu sec ou non, peuvent être synthétisées de façon performante grâce aux nouveaux fours type mono-mode avec contrôle précis de la température. Lors de son exposé, elle a détaillé quelques applications concrètes comme les synthèses multistades d'inoloquinazolines, de thiazolocarbazole... Dans son laboratoire, la problématique principale est le cancer. Équipé des fours Discover™ CEM, S 402^R Prolabo, Emrys optimizer personal Chemistry, le laboratoire a développé un savoir-faire dans la mise en œuvre de nouvelles méthodologies de synthèses assistées par micro-ondes lors de la préparation

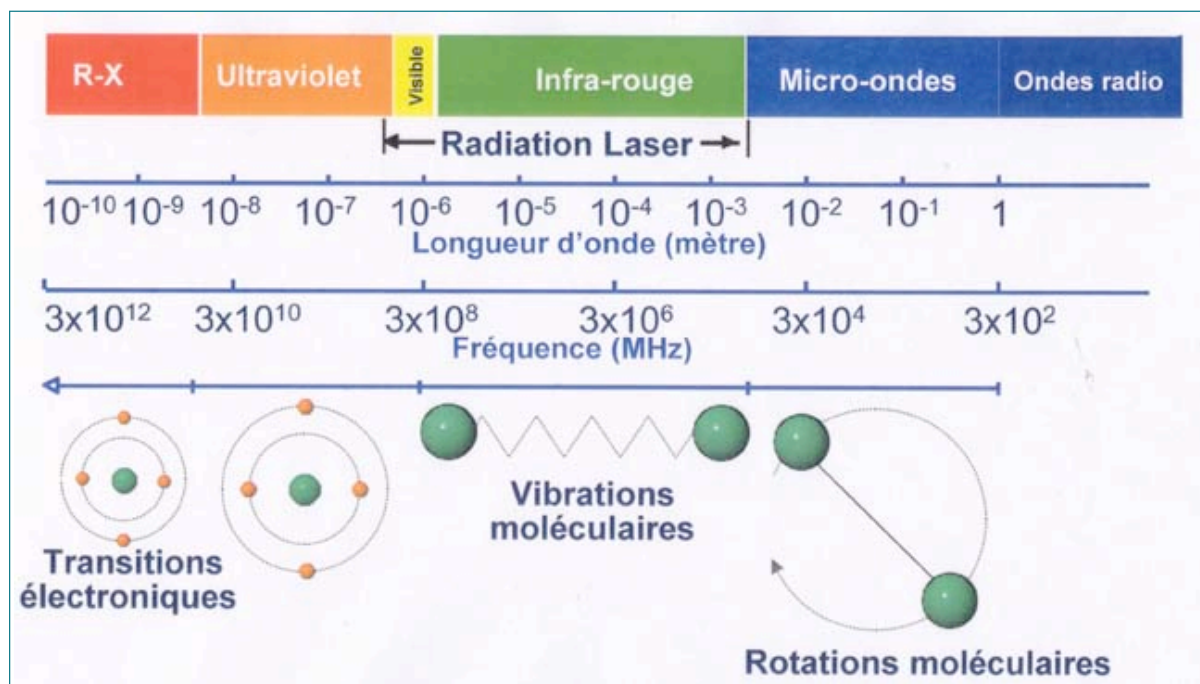


Figure 3 - Spectre électromagnétique (Neas E.D. Collins M.J., Introduction to Microwave Sample Preparation : Theory and Practice, H.M. Kingston, L.B. Jassie (eds), 1988, American Chemical Society, p. 8).

La parole aux thésards

Passer à l'oral, ce n'est jamais évident ; 16 jeunes se sont essayés à cet art, voici quelques réactions à chaud :

- Julien Picard, 3^e année de thèse (laboratoire Synthèse organique sélective et chimie organométallique, Université de Cergy-Pontoise) : « Scientifiquement, c'est formateur de participer aux SAJEC. C'est ma première communication orale, c'est impressionnant, mais je pense que l'exercice est plus facile devant un public de jeunes thésards que lors de gros congrès avec plus de professeurs. Par ailleurs, il est important de montrer qu'on participe à la vie de la communauté chimique. J'ai beaucoup apprécié l'intervention de jeunes professeurs, accessibles et sympathiques, c'est là aussi l'intérêt de ces SAJEC. Et surtout, j'ai présenté mes recherches. Mon labo a mis au point une réaction d'alcylation. Je la valorise en l'appliquant à une autre méthode : avec l'utilisation d'indium, peu cher, dans des conditions douces. »
- Frédéric Buron, 2^e année de thèse (IRCOF, LCOFH, Université de Rouen) : « Je viens présenter mes travaux pour la première fois à l'oral ! Je le rajouterai sur mon CV. Le but de ma thèse est de synthétiser deux alcaloïdes en utilisant la voie de métallation et de couplage. On sait qu'elles ont un caractère anticancéreux, on cherche à le confirmer et à pousser les tests. »
- Ferreira Fernando, 3^e année de thèse (Laboratoire de chimie organique biomoléculaire de synthèse, CNRS, Université de Montpellier 2) : « Plusieurs personnes que je connais étaient déjà allées aux SAJEC et m'ont dit que c'était « cool ». J'ai pu présenter mes travaux : la synthèse de pro-oligonucléotides en utilisant des protections silées. Il s'agit d'améliorer la pénétration des oligonucléotides (petits morceaux d'ADN) dans la cellule. En effet,

pour qu'une molécule puisse pénétrer dans la cellule, elle doit être lipophile, or les oligonucléotides sont chargés de particules négatives. On les utilise dans un but thérapeutique pour les maladies virales ou les cancers. »

Ton avis sur ces SAJEC :

- Marjolaine Doux (figure 5) (laboratoire Hétéroéléments et coordination, Polytechnique, Palaiseau) : « Je suis venue aux SAJEC car je pense qu'il est important de partager ses expériences de doctorant. C'est plus facile de se poser des questions entre nous. De plus, il est très intéressant de s'ouvrir culturellement à d'autres chimies. »
- Inès Nouira, 2^e année de thèse (INSA, Rouen) : « Les SAJEC, c'est une expérience à vivre, en plus c'est ma première affiche ! L'ambiance entre jeunes venus de divers endroits est vraiment sympa. »

C'est quoi ton poster ? (figure 6)

Parmi les 63 affiches exposées, il y a celle de Delphine Halie, 2^e année de thèse à l'université Paris 5 : « Je suis là pour présenter mon poster. En discutant de ses travaux avec d'autres thésards, on peut rebondir sur différentes idées, c'est toujours intéressant. Mon but est de faire des mimes des tripeptides (arginine, guanine et acide aspartique). Je réalise des analogues par synthèse asymétrique, puis je teste leur affinité avec les intégrines $\alpha_v\beta_3$. C'est le phénomène d'angiogenèse : mécanisme de formation de nouveaux vaisseaux. Les tumeurs forment des vaisseaux autour d'elles, si l'on arrive à bloquer ce mécanisme, cela finira par asphyxier la tumeur, donc la tuer. »

Le stand CV

Corinne Peyron (Université de Nice-Sophia Antipolis) prend conseil auprès de Marie-Claude Vitorge (SFC) pour son CV : « Je pense que son expérience peut me guider, sachant qu'un CV est lu en 30 secondes, il faut le soigner, c'est très important. »

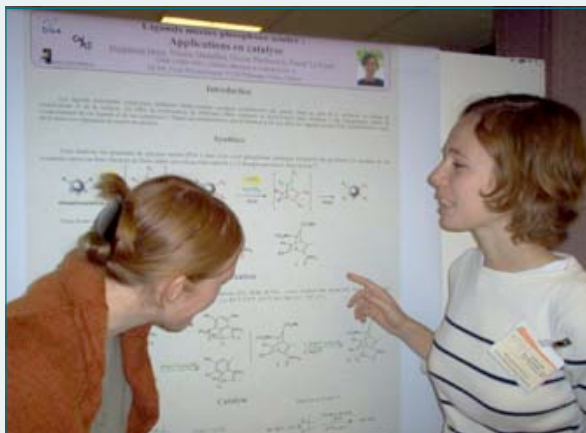


Figure 5 - Marjolaine Doux explique son poster à Muriel Fabre (photo : L. Joumel).

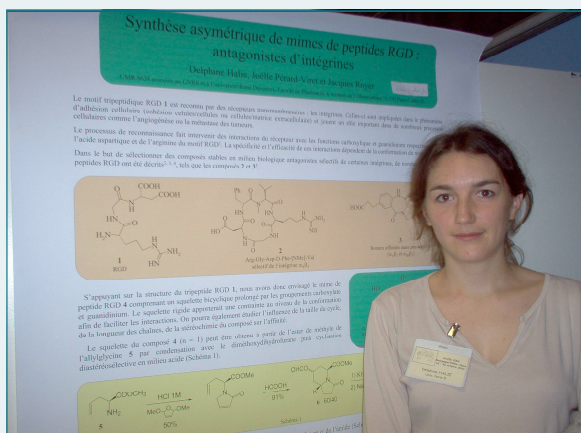


Figure 6 - Delphine Halie présentant son poster (photo : L. Joumel).

d'hétérocycles poly-azotée et soufrée à visée thérapeutique, dans le but d'augmenter le potentiel antitumoral des composés.

Pour clôturer ce congrès, Philippe Leriche (Université d'Angers) a présenté l'électronique organique. En effet, depuis plusieurs années, les semi-conducteurs organiques dérivés de polymères et d'oligomères conjugués ont donné naissance à l'électronique organique. Après quelques précisions sur le développement des cellules photovoltaïques (figure 4) et sur les diodes électroluminescentes, dispositifs transformant de l'énergie électrique en énergie lumineuse, Philippe Leriche a dévoilé un domaine qui va probablement révolutionner la micro-électronique : étiquettes intelligentes destinées à remplacer les codes barres, cartes à puces, papier intelligent, écrans de visualisation flexibles...

Les lauréats de ces journées

Les sections régionales de la SFC Bourgogne Franche-Comté et Rhône-Alpes ont offert respectivement deux prix de 150 euros pour la meilleure conférence orale et la meilleure affiche. Cette année, ils ont été remis par Sylvain Jugé, président de la section Bourgogne, à Leila Boubekeur (École polytechnique) pour son exposé « Synthèse d'immunophosphoranes par bromation sélective de la dppm » et à Aline Gegout (Université de Strasbourg) pour son affiche « Fonctionnalisation du C60 par des antennes collectrices de lumière ».

Laure Joumel

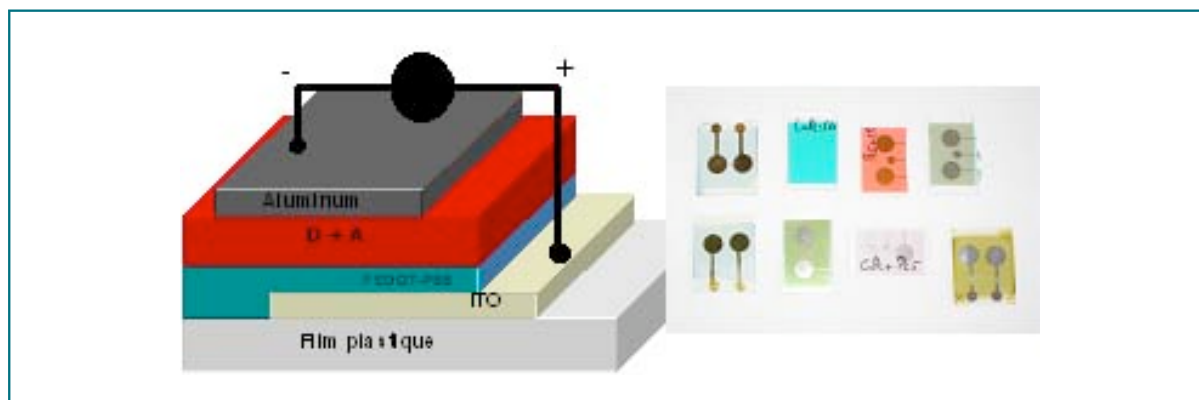


Figure 4 - Schéma d'une cellule photovoltaïque.

Formula IV: Frontiers in Formulation Science

4 - 7 July 2005 Kings College London, UK

www.rsc.org/FormulationIV

Themes

- Nanomaterials
- Performance Enhancement
- Processing
- Product Stability & Degradation
- Fast Formulation Screening
- Product Architecture
- Packaging and Devices
- Powders
- Bio-products
- Investigational Tools

Speakers

John Texter, *Eastern Michigan University*
 Eric Dickinson, *University of Leeds*
 Jerome Bibette, *ESPCI*
 Jean-Claude Charpentier, *Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique de Lyon*
 David Onora, *College de France*
 Xavier Gonzalez, *Kao Corporation*
 Steve Fletcher, *Insight Forensics Partnership*

Arturo Lopez-Quintela, *University of Santiago*
 Lionel Choplin, *ENSC-INRA*
 Olivier Roux, *Rhône-Poulenc Scientific et Technologique France*
 Simon Briggs, *University of Leeds*
 Tullio Amint, *University of Geneva*
 Jeremy Plummer, *Product & Image Security Foundation*
 Matt Lynch, *Procter & Gamble*

Call for Posters

The deadline for receipt of poster abstracts is 6 May 2005. Abstracts should be sent as a word attachment to conferences@rsc.org with Formula IV: Poster as the subject header.

Registration

Registration is now open via the conference web site at WWW.rsc.org/FormulationIV. The early bird registration deadline is 20 April 2005, and the application deadline is 27 May 2005.

Further Information

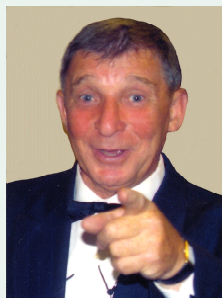
Full details regarding registration and accommodation can be found on the meeting web site: www.rsc.org/FormulationIV or contact

RSC Conferences
 Thomas Graham House, Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0WF
 tel: +44 (0)1223 432254 fax: +44 (0)1223 432623 email: conferences@rsc.org

Register & Order by 17.007600

advancing the chemical sciences

Jean Kossanyi (1932-2004)



Notre collègue et ami, Jean Kossanyi, nous a quittés le 23 décembre 2004 à l'âge de 72 ans, après avoir lutté avec courage contre la maladie pendant ces deux dernières années. Cette nouvelle a attristé la communauté des chimistes et plus particulièrement celle des photochimistes pour laquelle Jean a œuvré avec enthousiasme pendant longtemps. Lorsqu'on demande à ses plus anciens amis de parler de lui, tous se

remémorent son charisme et ses innombrables qualités dont le bon sens, le dévouement, la gentillesse, l'efficacité, ainsi qu'un sens de l'humour particulièrement aiguisé. Comme l'a écrit Zbigniew Grabowski, membre de l'Académie des sciences de Pologne : « *Jean était le spiritus movens des conférences et assemblées scientifiques auxquelles il participait.* »

Ces qualités et son excellent niveau scientifique lui ont valu d'être élu par ses pairs dès 1974 comme l'un de leurs représentants à la section 9 du Comité national du CNRS pour deux mandats successifs jusqu'en 1982. En 1979, Raymond Maurel, alors directeur du Département de chimie du CNRS, lui a demandé de prendre la direction du Laboratoire de photochimie solaire nouvellement créé sur le campus de Thiais. En alternance avec son collègue et ami, Francis Garnier, il a dirigé à nouveau ce laboratoire devenu Laboratoire des matériaux moléculaires de 1992 à 1995, tout en exerçant les fonctions de président du Centre du CNRS de Thiais de 1992 à 1993. En 1992, Jean est devenu président du Groupe Français de Photochimie (GFP), rattaché à la Société Française de Chimie et à l'Association Européenne de Photochimie (EPA). Il a été secrétaire de l'EPA de 1973 à 1977, puis éditeur de l'*EPA Newsletter* depuis 1999. Il est reconnu internationalement par ses pairs qui lui ont rendu hommage pour ses 70 ans en lui dédiant un numéro spécial du journal *Phototochemical & Photobiological Sciences* (vol. 2, n° 3, 2003). Pendant ces années où il a exercé des fonctions clé, il a sans aucun doute œuvré pour le rayonnement de la photochimie française à l'étranger. Ainsi, son dernier souci, avant de partir, a été de trouver des collègues français pour le remplacer dans les comités internationaux des deux principaux congrès de photochimie, l'International conference on photochemistry (ICP) et l'IUPAC symposium on photochemistry, et pour prolonger son œuvre en tant qu'éditeur du journal *EPA Newsletter* et éditeur associé avec Frank Wilkinson du journal *Phototochemical & Photobiological Sciences*.

Lors de la dernière assemblée du GFP en novembre 2004 à l'ENS de Cachan, nous avons pris des photos de l'auditoire que nous avons envoyées à Jean. Il avait été ravi de constater le nombre de participants et étonné de voir beaucoup d'étudiants et de jeunes chercheurs qui lui étaient inconnus. « *Jean, lui avons-nous dit, c'est la relève, ce sont tes enfants et les nôtres, et nous te succédons en nous efforçant d'agrandir la famille et de promouvoir la photochimie dans toute sa pluri-disciplinarité.* »

Nous voudrions rappeler brièvement le parcours de Jean Kossanyi, qui a démarré sa carrière en 1957 et qui a continué ses activités jusqu'au bout comme en témoignent ses derniers articles parus en 2004. De racines hongroises, mais parisien depuis toujours, il a fait toutes ses études à l'Université de Paris où il a acquis son diplôme de doctorat d'État en 1964. Sa carrière s'est déroulée au CNRS, qu'il a rejoint très tôt comme stagiaire en 1957, jusqu'en 2002 où il termine en tant que directeur de recherche 1^{ère} classe émérite. Elle a été interrompue à plusieurs reprises par un service militaire armé (1959-1962), puis par deux séjours post-doctoraux aux États-Unis, à l'Université de Stanford (1964-1965) où il s'est initié à la spectrométrie de masse avec Carl Djerassi, et à Caltech en 1969 où il a travaillé avec Georges Hammond en photochimie. C'est au cours de ce dernier séjour que s'est opéré un tournant dans sa carrière : chimiste organicien de formation, il devient photochimiste organicien en s'intéressant aux synthèses photo-initiées de composés naturels tels que les phéromones ou les hormones juvéniles. Cette dichotomie lui a permis de s'investir à la fois dans l'enseignement de la chimie organique à l'École nationale supérieure des industries agricoles et alimentaires de Massy (1968-1978) et à l'Université de Rouen (1970-1972), et dans celui de la photochimie à Paris au DEA de chimie organique (1971-1983), au DEA de cinétique chimique appliquée (1984-1993) et à l'Université de São-Paulo au Brésil (1984-1990). A partir des années 70, il se tourne vers l'étude des mécanismes et de la dynamique des réactions photochimiques et s'intéresse aux réactions de transfert de charge et d'énergie dans de nombreux systèmes, dont les composés carbonylés et les photochromes. Parmi ses nombreuses compétences, on peut également noter les domaines de photosensibilisation des semi-conducteurs par des métaux de transition et de photo- et électroluminescence des terres rares insérées dans les semi-conducteurs. Dans ses dernières années, son intérêt s'est porté sur la luminescence duale des naphthalimides et leurs propriétés sous haute pression, ou encore sur des dérivés de naphthalimide présentant une activité anticancéreuse et des propriétés antivirales de l'immunodéficience humaine VIH-1. Il était membre du Conseil d'administration de l'Institut Arthur Vernes - centre médical parisien - depuis 1989.

Co-organisateur de la première école d'été de l'EPA à Reims avec Jean-Pierre Pete en 1974, il a par la suite organisé plusieurs congrès internationaux, dont le 6^e IUPAC symposium on photochemistry à Aix-en-Provence en 1976, la 6^e International conference on photochemical conversion and storage of solar energy à Paris en 1986 sous la présidence de Jean-Marie Lehn, et la 15^e International conference on photochemistry à Paris en 1991. Il a également été responsable de nombreux projets de collaboration internationale comme INTAS et BALATON. Sa collaboration avec le Brésil lui a valu de devenir membre de l'Académie des sciences brésilienne en 2000.

Nous avons prévu de rendre hommage à Jean au printemps prochain en espérant qu'il serait encore là pour nous accompagner. Cet hommage, la communauté des photochimistes ne manquera pas de le lui rendre aux prochaines Journées du Groupe Français de Photochimie qui se tiendront à l'Université de Rennes les 18 et 19 mai 2005. Frank Wilkinson, son ami et collègue de longue date, y donnera la conférence d'ouverture.

Thu-Hoa Tran-Thi, présidente, et **Edmond Amouyal**, vice-président du Groupe Français de Photochimie

18-19 mai 2005

Journées de printemps du Groupe Français de Photochimie

Rennes (Campus de Beaulieu, Institut de Chimie)

Journées dédiées à la mémoire de Jean Kossanyi ; conférence d'ouverture donnée par Franck Wilkinson.

• Contact : mireille.blanchard-desce@univ-rennes1.fr