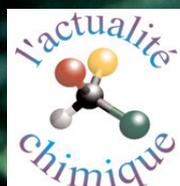


l'actualité chimique

Mensuel - Mai 2006 - N° 297

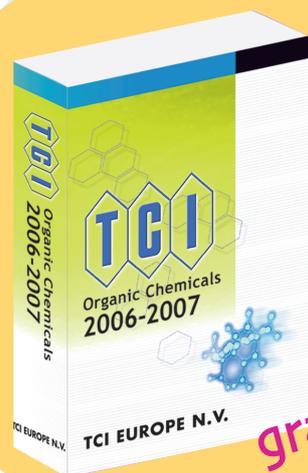
**Chikungunya... et les pesticides ?
Aperçu sur l'industrie pharmaceutique
Image de la chimie et enseignement**

Hommage à Pierre Potier



Pour tous nos clients en Europe!

**Nous livrons tous nos
produits directement de
LA BELGIQUE.**



gratuit

TCI Catalogue 2006 - 2007 en Euros

- ✓ 18 000 produits chimiques organiques
- ✓ 1 000 nouveaux produits
- ✓ encore plus de propriétés physiques
- ✓ encore plus de structures chimiques

.... et **DES PRIX PLUS BAS**
pour beaucoup d'articles!

***Demandez aujourd'hui
votre exemplaire!***

Visitez-nous !

Achema 2006 : E8
15-19 mai 2006, Frankfurt am Main
ChemSpec 2006 : D22
14 - 15 juin 2006, Genève



TCI EUROPE N.V.

00 800 46 73 86 67 • +32 (0)3 735 07 00
Fax +32 (0)3 735 07 01
sales@tcieurope.be • www.tcieurope.be

<Head Office>

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
(formerly Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.)
www.tokyokasei.co.jp

RÉDACTION

Rédacteur en chef : Paul Rigny
Rédactrice en chef adjointe :
 Séverine Bléneau-Serdel
Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal
Webmestre : Jérémie Meyer de Ville
<http://www.etage-13.com>

Comité des rubriques :

Recherche et développement : Paul Rigny, Industrie : Gilbert Schorsch, Enseignement et formation : Michel Boyer, TP : Nicolas Cheymol, Histoire de la chimie : Marika Blondel-Mégrelis, Comment ça marche ? : Véronique Nardello-Rataj, En bref : Séverine Bléneau-Serdel, Actualités de la SFC et Agenda : Roselyne Messal, Livres et médias : Yves Dubosc

Comité scientifique et de lecture :

P. Arpino, A. Audibert-Hayet, 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, H. Méjean, N. Moreau, A. Ouali, P. Pichat, A. Picot, M. Poite, B. Sillion, E. Soulié, H. This, M. Verdagner, P. Vermeulin, C. Viel, D. Vivien

Journaliste scientifique :

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

L'Actualité Chimique bénéficie du soutien du Ministère de la Culture et de la Communication (Délégation générale à la langue française et aux langues de France)

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 : redaction@lactualitechimique.org
<http://www.lactualitechimique.org>

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://www.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, <http://www.edif.fr>
 Index des annonceurs : p. 33

© SFC 2006 - Tous droits réservés
 Dépôt légal : mai 2006

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 2006 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Particuliers : France 95 € - Étranger 100 €

Institutions : France 195 € - Étranger 205 €

Lycées : France 110 € - Étranger 130 €

Membres de la SFC (hors membres associés) :

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 : 20 € (port inclus)

Éditorial	2
Bonjour, amis chimistes !, par Paul Rigny	2
Hommage	4
Pierre Potier est parti visiter le « magasin du Bon Dieu »	4
A propos de	9
Chikungunya, point sur la démostication, par E. Marcoux 1 st European Chemistry Congress: where science stands, par G. Karger, J.-M. Lehn et P. Kündig	9 12
Recherche et développement	15
Peigner de l'ADN pour étudier les interactions polysaccharide-protéine, par R. Daniel, B. Tissot, C. Place et Z. Gueroui	15
Dossier	21
Journées Bretagne-Pays de Loire 2005 Compte rendu des Journées scientifiques de la section régionale Bretagne-Pays de Loire, Batz-sur-Mer, 23-25 mai 2005, par S. Collet, E. Le Grogneq, M. Pipelier, D. Deniaud, E. Renault et M. Pearson La section Bretagne-Pays de Loire donne la parole aux jeunes, par L. Joumel	21 21
Conceptions d'architectures moléculaires pour le transfert d'électron et d'énergie photo-induits, par F. Chaignon, E. Blart, M. Borgström, L. Hammarström et F. Odobel	23
Synthèse de nouveaux lipides monocationiques. Application en transfert de gènes, par E. Picquet, P. Delépine, M. Mével et T. Montier	27
Les complexes à ligands à phosphine pontante : un mode de coordination très rare, par C. Lescop	30
Industrie	34
Industrie pharmaceutique : le compromis taille/efficacité, par E. Marcoux	34
Enseignement et formation	38
La chimie : du solfège à la mélomanie. L'influence de l'enseignement de la chimie sur son image publique, par R.-E. Eastes	38
Les travaux pratiques Détermination de l'enthalpie standard de formation de l'ion tétrahydroxoaluminate (III) par calorimétrie adiabatique, par A. Chagnes et D. Lemordant	44
Histoire de la chimie	49
La cohésion de la matière : une approche historique, par A. Dumon et A. Cokelez	49
En bref	57
Livres et médias	60
Agenda	63
Actualités de la SFC	64



Couverture :

Pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*.

Cette plante horticole est à la base de la Navelbine®, anticancéreux synthétisé par Pierre Potier et son équipe en 1978.

©CNRS Photothèque/ALLORGE, Lucile.

L'attomole à votre portée avec la justesse de masse de la FTMS, la fiabilité Agilent

Présentation du nouveau CPL/SM Q-TOF Agilent 6510

 Agilent Technologies **6510**
Q-TOF LC/MS

All the Performance. All the Time.



CPL/SM Q-TOF Agilent 6510

www.agilent.com/chem/QTOFE5

Demandez à voir le premier CPL/SM Q-TOF qui allie les performances analytiques les plus élevées à la légendaire fiabilité Agilent. Avec une augmentation de sensibilité d'un facteur 10 par rapport aux autres systèmes Q-TOF, une masse exacte à 1 à 2 ppm près en routine, une dynamique inégalée, et les vitesses d'acquisition asservies aux données les plus rapides, le Q-TOF 6510 transforme rapidement les interrogations sur les échantillons complexes biologiques ou non en certitudes. Couplez-le au nouveau CPL Agilent série 1200 et vous obtenez une solution CPL/SM intégrée et facile à mettre en œuvre dont les performances sont à la hauteur des défis posés par les analyses les plus difficiles – analyse après analyse, jour après jour, année après année.



Agilent Technologies



Bonjour, amis chimistes !

Bernard Sillion vous l'indiquait dans son éditorial du numéro de mars-avril : je prends sa succession comme rédacteur en chef de *L'Actualité Chimique*. Je le fais avec grand plaisir, compte tenu du rôle que l'AC joue dans notre communauté, portant le message de son dynamisme et de la qualité de ses activités scientifiques. Le niveau de notre revue n'a cessé de croître au cours des précédentes années, et j'en rends hommage à la compétence de mes prédécesseurs, qui ont su accompagner ou même anticiper les demandes de nos lecteurs. La presse est en évolution permanente, l'AC n'y échappe pas et doit constamment relever de nouveaux défis : dernier exemple, le récent lancement de sa version électronique, qui permet l'accès aux articles de la revue en pdf (et leur achat), une demande de plus en plus explicite de nos lecteurs.

L'Actualité Chimique est un lien entre les membres d'une communauté qui évolue et s'élargit, suivant en cela l'évolution des sciences chimiques et des sociétés savantes qui la représentent. La création de la Fédération Française des Chimistes (FFC), décidée entre la Société Française de Chimie, la Société de Chimie Industrielle et le Groupe Français de Génie des Procédés, officiellement le 19 mars 2005, aura à terme des conséquences importantes pour la revue. Pour jouer son rôle sur cette communauté plus large, et œuvrer pour que les domaines de la chimie se connaissent le mieux possible les uns les autres, elle verra évoluer la sélection des articles qu'elle publiera.

Le renforcement de la communauté des chimistes, dont témoignent les évolutions des sociétés savantes, était un objectif fort de la

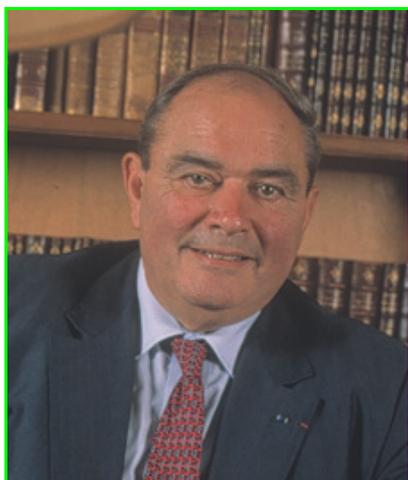
politique de notre collègue Pierre Potier, disparu le 3 février 2006. A l'articulation des milieux scientifiques, industriels et politiques, il mesurait l'importance d'une défense de la chimie et considérait les sociétés savantes comme de vrais vecteurs pour concrétiser son action bienveillante. Pierre Potier continuera longtemps à influencer les évolutions de la chimie française. Ce numéro présente plusieurs hommages qui lui sont rendus par des collègues ou amis et les prochains continueront à se faire l'écho de l'émotion de la communauté et à mieux faire connaître les différentes facettes de cette personnalité exceptionnelle.

Pour clore cet éditorial, je voudrais affirmer l'écoute de la communauté chimiste comme la règle d'or de la Rédaction de *L'Actualité Chimique*. Écoute, d'abord par l'intermédiaire du Comité de rédaction de la revue, afin d'optimiser l'intérêt des rubriques éditoriales pour un lectorat en évolution ; écoute des acteurs du milieu, auteurs potentiels dont nous serons heureux de considérer les propositions. Après « écoute », il convient bien sûr de parler « sélection » : l'intérêt de *L'Actualité Chimique* est de respecter sa ligne éditoriale de façon cohérente et sans concession à la qualité scientifique ; là aussi, le rôle du Comité de rédaction de la revue doit jouer à plein.

Avec votre aide à tous, grâce aussi à la qualité et au dévouement de l'équipe éditoriale, je suis convaincu que nous pouvons rester très ambitieux pour *L'Actualité Chimique* et lui faire jouer un rôle clef dans l'animation de la communauté. C'est un objectif auquel je suis heureux de consacrer mes efforts.

Paul Rigny
Rédacteur en chef

Pierre Potier est parti visiter le « magasin du Bon Dieu »*



©CNRS Photothèque/MÉDARD Laurence.

Pierre Potier nous a quittés le 3 février dernier, à l'âge de 71 ans. Une figure scientifique et humaine extraordinaire disparaît. La communauté scientifique a souhaité lui rendre hommage dans nos colonnes.

Nous publions ci-dessous quelques-uns des hommages officiels et/ou personnels qui nous sont parvenus. Ils témoignent notamment de son implication dans de nombreux projets, de son influence sur notre communauté, de son apport pour la science et de son talent de communicateur.

La revue s'honore qu'il ait toujours accepté de lui faire partager ses recherches et points de vue. Encore en milieu d'année dernière, il s'était prêté avec enthousiasme au jeu de l'interview face à notre jeune journaliste, à propos de ses recherches sur le diabète. Le texte a été publié en novembre⁽¹⁾. Il a aussi été le premier à s'engager il y a deux ans et à signer un partenariat avec *L'Actualité Chimique* au nom de la Maison de la Chimie.

* Pierre Potier employait souvent cette allocution et avait publié un ouvrage avec François Chast en 2001 aux éditions J.-C. Lattès : *Le magasin du Bon Dieu : les extraordinaires richesses médicales des plantes et des animaux*.

(1) Marcoux E., Diabète : le rôle du méthylglyoxal mis à jour. Rencontre avec Pierre Potier, *L'Act. Chim.*, 2006, 290-291, p. 10. Téléchargeable sur http://www.lactualitechimique.org/larevue_article.php?cle=1372

Pierre Potier, disparition d'un grand scientifique

Pierre Potier vient de nous quitter. Toute la communauté scientifique perd l'un de ses plus talentueux chercheurs. Directeur de recherche au CNRS, il était membre de l'Institut de France (Académie des sciences), de l'Académie des technologies, de l'Académie nationale de pharmacie et de l'Académie nationale de chirurgie dentaire.

Médaille d'or du CNRS en 1998 et lauréat de nombreux prix, en France et à l'étranger, il est membre de cinq académies étrangères, membre de conseils scientifiques et de conseils d'administration d'œuvres charitables.

Né le 22 août 1934 à Bois-Colombes, Pierre Potier est pharmacien (Paris, 1957) et docteur ès sciences physiques (Paris, 1960). Très tôt intéressé par l'isolement et l'analyse structurale de produits naturels, il est attiré également par la biosynthèse de ces produits.

C'est ainsi que, dès 1965, il invente une modification de la réaction dite de Polonovski (qui consiste à remplacer l'anhydride acétique de cette réaction par de l'anhydride trifluoroacétique). Les conséquences de cette modification sont très importantes et permettent la synthèse biomimétique de nombreux produits naturels.

Pierre Potier et ses collaborateurs décident, en 1968, de se lancer dans la découverte de nouvelles substances pouvant être utilisées dans le traitement des maladies tumorales. Pour cela, ils mettent au point un test biologique simple permettant de sélectionner des produits pouvant devenir de nouveaux médicaments antitumoraux : le test dit à la tubuline. C'est ainsi que fut découverte, à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS à Gif-sur-Yvette (ICSN), la Navelbine® qui fut développée avec succès par les Laboratoires Pierre Fabre pour le traitement des cancers bronchiques et des cancers du sein métastatiques.

De même, l'équipe de Pierre Potier imagina des procédés permettant la préparation, en quantités illimitées, du Taxol® découvert aux États-Unis et extrait des écorces

de troncs d'ifs des Montagnes Rocheuses. La découverte par les chercheurs de Gif d'un précurseur du taxol dans les feuilles de l'if de nos contrées permet d'éviter l'abattage massif des arbres américains. De plus, au cours de la synthèse du taxol, ils obtinrent un composé réagissant positivement au test à la tubuline. Deux fois plus actif que le taxol, il fut nommé Taxotère® et a été développé par les Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer, devenus Aventis.

Navelbine® et Taxotère® sont deux médicaments anticancéreux français distribués dans le monde entier qui contribuent à sauver des milliers de vie chaque année. Ce sont les fleurons du portefeuille de brevets du CNRS.

Les travaux de Pierre Potier se situent, principalement, à l'interface chimie/biologie. Il est l'un des plus beaux exemples de chercheurs dont les découvertes essentielles sont obtenues grâce aux synergies entre les équipes de chimie et des sciences de la vie. Les succès mondiaux des deux médicaments antitumoraux développés par deux laboratoires pharmaceutiques français illustrent par ailleurs la réussite d'un partenariat exemplaire entre la recherche et l'industrie.

Pierre Potier est l'auteur ou le co-auteur de plus de 400 publications, de plusieurs dizaines de brevets.

Il a été Directeur général de la Recherche et de la Technologie au Ministère chargé de la Recherche, de 1994 à 1996.

Pierre Potier était Officier de la Légion d'Honneur et Commandeur dans l'Ordre National du Mérite.

Malgré ces honneurs et ces succès, Pierre Potier demeurait un chercheur infatigable et généreux, généreux dans tous les sens du terme. Il utilisait son succès pour le mettre au service de sa discipline, la chimie, mais surtout il engageait toutes ses recherches avec l'idée force de soigner les maux du monde. C'est ainsi qu'il était, à nouveau, avec son équipe, sur le point de mettre sur le marché un nouveau traitement chimique révolutionnaire, cette fois contre le diabète. Nous perdons un grand Homme.

Le CNRS

Pierre Potier, le pharmacologue

Il y a eu dans l'histoire quelques pharmacologues exceptionnellement doués à qui l'on doit de nombreux médicaments, de Pelletier et Caventou au XVIII^e siècle à Paul Erlich à la fin du XIX^e ou Paul Jansen au XX^e. Indiscutablement Pierre Potier est de ceux-là et sa contribution aux traitements du cancer est d'un niveau exceptionnel.

Pour atteindre une telle réussite, il faut à la fois de grands dons et une motivation intense entraînant une concentration intellectuelle prolongée. Les biographes d'Isaac Newton racontent que pendant la période de trois ans qui a précédé la découverte de la gravitation universelle, il était hagard, oubliant de manger, habité par une idée fixe si constante qu'il semblait sorti du monde. A un niveau moindre, on trouve avant toutes les grandes découvertes, cette même hantise. A tous les moments de la journée, le chercheur tourne sans cesse, du réveil au coucher, toutes les données du problème. Pasteur disait que le génie est une longue patience ; on pourrait ajouter que cette patience est obsessionnelle.

Chez Pierre Potier, c'est un événement tragique, la mort de sa femme Marie-France à 33 ans par un cancer du sein, qui l'a bouleversé. Il veut lutter contre le cancer, la tragédie familiale a engendré un désir de vaincre qui ne le laisse plus en repos. Il met d'abord au point, et c'est là peut-être le secret de ses succès, un test de screening rapide et simple, la polymérisation-dépolymérisation de la tubuline. Ce test mis au point par Daniel Guénard a pour origine une discussion entre Pierre Potier et un biochimiste de Gif, spécialiste de la tubuline et désireux de se procurer de la vinblastine pour étudier les phénomènes de polymérisation et de dépolymérisation. L'équipe de Pierre Potier s'engage alors dans une hémisynthèse de la velbine (VLB) à partir des deux moitiés de la molécule dimère extraites de la même plante, le *Catharanthus* de Madagascar. Une réaction originale a été mise au point pour coupler les deux monomères naturels, conduisant à un dérivé proche de la VLB. Cette molécule a ensuite été modifiée grâce à une étape supplémentaire pour donner la Navelbine®.

Cela se passait dans les années 70, époque à laquelle une équipe canadienne travaillait sur le même sujet en collaboration avec E. Lilly. Mis au courant par Pierre Potier, le chercheur canadien l'a copié et a pris des brevets. S'en est suivi une longue bataille juridique que Pierre Potier a gagnée. C'est finalement Pierre Fabre qui s'est engagé pour ce produit actif sur les épithéliomas alors que la vincristine et la vinblastine agissaient sur les lymphomes.



Commercialisée en 1980, la Navelbine® fut un immense succès. Elle est aujourd'hui dans le domaine public et a un successeur en phase III chez Pierre Fabre, la vinflunine, dérivé fluoré préparé en une étape à partir de la Navelbine®.

Des laboratoires américains découvrent à cette même période le Taxol®, produit extrait de l'écorce de l'if, dont l'efficacité est remarquable sur de nombreux cancers. Mais sa production est difficile. Comme on le disait ironiquement à l'époque, il faut abattre un petit bois pour traiter un malade.

Pierre Potier sait que c'est dans la feuille que se synthétisent les produits qui se trouvent dans l'écorce. On abat une allée d'ifs à Gif-sur-Yvette ; cela lui donne l'occasion d'étudier simultanément l'écorce et les aiguilles. En 1985, il découvre ainsi le Taxotère® dont l'efficacité est plus grande que celle du Taxol® comme le prédisait le

test à la tubuline. Ce produit va profondément améliorer le pronostic et donc le pronostic de nombreux cancers.

Pierre Potier n'était pas seulement un homme de laboratoire, il s'intéressait aux applications des produits qu'il découvrait et aux résultats sur les malades. Les chimiothérapeutes de Villejuif se rappellent les longs séjours qu'il faisait dans les salles de malades, écoutant leurs réactions, bavardant avec eux. Il analysait avec les médecins les résultats ;

son visage s'épanouissait avec un large sourire quand ceux-ci étaient favorables. Et ce succès renforçait encore sa volonté d'innover et de progresser.

Pierre Potier était profondément bon et la recherche pharmacologique était pour lui un moyen d'améliorer le sort des malades. Avant sa fin si brutale, il consacrait ses efforts au diabète. Diabétique lui-même, il tentait grâce à une étude des mécanismes physiopathologiques du diabète, notamment sur le rôle du méthylglyoxal, de trouver de nouveaux moyens de lutter contre cette maladie dont il connaissait les dangers.

Les travaux exceptionnels de Pierre Potier avaient été reconnus internationalement. Ce grand pharmacien avait reçu la prestigieuse Médaille d'or du CNRS et avait été élu membre de l'Académie des sciences. Il alliait une autorité souriante à une immense culture scientifique. Son culte de la science et de la rationalité s'associait chez lui à un sens aigu des relations humaines et à une grande générosité.

Maurice Tubiana* et Claude Bohuon**

*Directeur honoraire de l'Institut Gustave Roussy, président honoraire de l'Académie de médecine et membre de l'Académie des sciences.

**Professeur, ancien chef du département de biologie de l'Institut Gustave Roussy, président honoraire de l'Académie de pharmacie.



Pierre Potier travaillant à son bureau de la Maison de la Chimie, juillet 2005.
©Fondation de la Maison de la Chimie.

Pierre Potier et la Maison de la Chimie

Pierre Potier est entré au Conseil d'administration de la Fondation en juin 1992, il en est devenu vice-président en 1993 et a été élu président pour succéder à Georges Roques en décembre 1994. En annonçant sa candidature, Pierre Potier s'était fixé quatre axes principaux pour l'exercice de son mandat : poursuivre l'œuvre de rassemblement des chimistes au sein de leur maison, développer les relations avec l'industrie et favoriser une plus grande synergie entre recherche académique et milieu industriel, travailler à faire mieux reconnaître le rôle de la Maison de la Chimie par tous les chimistes, et consolider les assises financières de la Fondation par le développement de son activité comme centre de congrès.

Par cette « déclaration d'investiture », il reprenait les missions confiées à la Fondation par ses « pères fondateurs » : être au service de la communauté des chimistes en liaison avec la communauté internationale. Les lignes suivantes montrent brièvement comment ce programme a été mis en œuvre au cours des dix années pendant lesquelles Pierre Potier aura présidé à la vie de cette Maison.

Le maître du quadrige

Le quadrige, c'est le nom donné au comité de direction de la Fondation, comité qui regroupe autour du président le secrétaire, le trésorier et le directeur de la Maison de la Chimie. Il se réunit environ toutes les six semaines et traite de toutes les questions relatives à la marche de la Maison, qu'il s'agisse de ses activités propres de société savante ou de son activité commerciale.

Pierre Potier a toujours manifesté une attention particulière à ces réunions qu'il savait animer avec sa façon habituelle. Dans une ambiance amicale et studieuse, les décisions étaient prises en pleine concertation. Souvent, la réunion se prolongeait au-delà de l'ordre du jour, le chercheur reprenant

le dessus et parlant alors de ses recherches en cours ou dissertant sur la politique de recherche de notre pays, un domaine qu'il connaissait bien par son passage au Ministère de la Recherche comme directeur général de la recherche et de la technologie. Chacun quittait la réunion, parfois tardivement, avec le sentiment d'avoir dû interrompre un échange bien intéressant.

Un centre de congrès en pleine expansion

Le président a surpris toute son équipe lorsque, en 1996, devant procéder au remplacement du directeur de la Maison de la Chimie qui faisait valoir ses droits à la retraite, il a retenu entre plusieurs candidatures, celle de Michel Bœuf qui avait travaillé pendant plusieurs années au Club Méditerranée, en particulier en charge du développement des activités du club en Grande-Bretagne. Ce choix s'est révélé rapidement très pertinent comme en témoigne la croissance exceptionnelle de l'activité commerciale de la Maison au cours de ces dix dernières années, ce qui s'est traduit par un doublement du chiffre d'affaires sur cette période, et ceci dans un environnement économique incertain.

Après les travaux de mise en conformité menés les années précédentes, ce développement a permis d'engager un programme ambitieux de modernisation des équipements et des locaux pour que la Maison de la Chimie devienne toujours plus accueillante et adaptée aux demandes des utilisateurs de ses locaux.

Les colloques scientifiques « Chimie et ... »

Initiés en 1992 par un colloque « Chimie et Espace », ces conférences ont pour objectif de mettre en avant le rôle central de la chimie dans de nombreux domaines technologiques qui constituent notre environnement familial et de permettre la rencontre et les échanges entre scientifiques, chercheurs universitaires et industriels travaillant dans ces domaines.

Dès son arrivée à la présidence, Pierre Potier a souhaité développer cette activité. De nombreux sujets ont été abordés avec des thèmes aussi variés que la mémoire, la chimie des surfaces, l'adhésion, la beauté, la nutrition, le vieillissement sous tous ses aspects, les propulsions, l'art, etc. A partir de 2004, d'autres manifestations scientifiques se sont temporairement substituées à la série « Chimie et ... », mais celle-ci n'en est pas pour autant abandonnée compte tenu de l'intérêt qu'elle avait rencontré et qui se traduisait à chaque colloque par une assistance de 300 à 500 personnes.

Construire la communauté des chimistes

Telle était bien l'une des ambitions principales de Pierre Potier en prenant les rênes de la Fondation. Quelques premières réalisations auront marqué son action dans ce sens.

En 2000, et en continuité avec l'Année internationale de la chimie, il a apporté le soutien de la Fondation à la création de la commission « Chimie et Société ». Celle-ci regroupe

des représentants de toutes les forces vives de la chimie de notre pays et s'est investie dans le domaine de la médiation vers le grand public et vers les milieux scolaires. Par les groupes qui se sont formés dans une dizaine de grandes régions de France, elle participe à l'animation de rencontres, d'expositions, de mini-colloques sur la chimie et ses applications, en vue de mieux faire reconnaître la place de cette discipline dans notre société sans pour autant en masquer les limites, voire les problèmes qu'elle peut poser par l'usage qui en est fait.

En 2003, le président Potier lançait la Conférence Pasteur qui, pour la première fois, rassemblait les principales sociétés savantes de la chimie ou de disciplines voisines (Société Française de Chimie, Société de Chimie Industrielle, Société Française de Génie des Procédés, Société Française de Métallurgie et des Matériaux, Fondation de la Maison de la Chimie), la Fédération Gay-Lussac, la section de chimie de l'Académie des sciences, l'Académie des technologies et le département des Sciences chimiques du CNRS. Ce regroupement, au caractère volontairement informel dans un premier temps, marquait la volonté des participants de développer ensemble une vision stratégique commune du développement de la chimie et de ses applications, en particulier face aux attaques permanentes dont elles font l'objet, mais aussi pour mettre la chimie au service de la société et l'aider à relever les grands défis auxquels elle se trouve confrontée.

Dans le sillage de ce regroupement se créait quelques mois plus tard la Fédération Française des Chimistes, regroupant la SFC, la SCI et la SFGP, ces trois associations souhaitant mettre en place des plans d'action concrets en application des orientations définies par la Conférence Pasteur. Il reste encore beaucoup à faire dans ce domaine, mais l'impulsion était donnée et Pierre Potier aura joué un rôle essentiel pour lancer cette dynamique.

La grande fête de 2004

Profondément attaché à notre Maison et à son rôle au sein de la communauté des chimistes, tant au niveau national qu'international, Pierre Potier ne pouvait laisser passer l'occasion du 70^e anniversaire de la Maison de la Chimie en 2004 sans marquer l'événement par une célébration solennelle. Colloque scientifique, remise du Grand Prix 2004 de la Fondation, concert en l'église Sainte-Clotilde avec la participation de chimistes musiciens, ont réuni rue Saint-Dominique plus de 500 personnes dont plusieurs prix Nobel et de nombreuses personnalités françaises et étrangères. Un petit livret retraçant l'histoire de la Maison de la Chimie a été édité à cette occasion.

Pierre Potier avait encore de nombreux projets pour la Maison de la Chimie quand il nous a brusquement quittés le 3 février 2006. Il laisse un grand vide parmi nous comme dans toute la communauté scientifique nationale et internationale. Il laisse aussi un héritage fantastique qu'il nous appartient à tous de faire fructifier dans l'avenir.

Jacques Hui*

*Secrétaire Général de la Fondation de la Maison de la Chimie.

Spain remembers an admired friend

I first met Pierre Potier at the Spanish French Symposium on Natural Products organised by the late Prof. Antonio González at the University of La Laguna (Canary Islands) in

September 1972. I remember that his personality as well as his scientific acumen had a tremendous impact on the Spanish scientific community. His peculiar figure and his constant smile endeared him to us. His lecture on the biosynthesis of indole alkaloids was given in excellent Spanish, which he called « fragnol » in his kind and humorous way.

In many other occasions, he came to Spain to delight us with interesting, high level lectures on his outstanding achievements in the field of natural products that he approached in a very innovative and interdisciplinary way. His work through the years led him to many important discoveries such as the drugs Navelbine® and Taxotere®, which have brought many benefits to mankind. When he was invited to speak at Spanish conferences, he always graciously accepted and his presence significantly advanced the French-Spanish collaboration.

I remember once at the end of 1974 when he was invited to give a lecture at the University of Bilbao in the Basque Country, it was raining cats and dogs. After dinner at home, I drove him to his hotel. On the road it was dark, raining and you could hardly see beyond the windshield. At that point, we crossed through a bridge under pass and suddenly the car got stuck in the huge water pool beneath the bridge. Pierre pulled up immediately the trousers to the knee level, got out like an arrow and started pushing the car until he got out of the pool while we all were laughing uproariously. The way he brought the car out of the pool exemplified the way he tackled scientific research: energetic, decisive, efficient and generous. Consequently, he became very beloved and admired by the Spanish scientific community, which feels in the depth of our hearts, the untimely loss of a most brilliant scientist and an excellent human being.

Because of that, on behalf of the Spanish scientific community, I would like to convey to the family of Pierre Potier, to the CNRS, La Maison de la Chimie and the French scientific community, especially his former students and collaborators, our most sincere and deepest condolences.

Luis Castedo*

*President of the Organic Division of the Spanish Royal Society of Chemistry.

Sa famille nous a transmis la fable de La Fontaine qu'il aimait tant. Un message et un appel qui peut s'adresser à chacun d'entre nous.

Le laboureur et ses enfants Jean de La Fontaine

Travaillez, prenez de la peine :
C'est le fonds qui manque le moins.
Un riche laboureur, sentant sa mort prochaine,
Fit venir ses enfants, leur parla sans témoins.
« Gardez-vous, leur dit-il, de vendre l'héritage
Que nous ont laissé nos parents.
Un trésor est caché dedans.
Je ne sais pas l'endroit ; mais un peu de courage
Vous le fera trouver, vous en viendrez à bout.
Remuez votre champ dès qu'on aura fait l'oût.
Creusez, fouillez, bêchez ; ne laissez nulle place
Où la main ne passe et repasse. »
Le père mort, les fils vous retournent le champ
Deçà, delà, partout ; si bien qu'au bout de l'an
Il en rapporta davantage.
D'argent, point de caché. Mais le père fut sage
De leur montrer avant sa mort
Que le travail est un trésor.

Pierre Potier, le directeur-chercheur de l'ICSN

Il est toujours vivant

Je laisse la solennité des hommages à d'autres, qui ont fait ou feront mieux que moi. Mais, reprenant la dédicace que me fit Pierre Potier lors de la parution de son livre *Le Magasin du Bon Dieu* « en souvenir des années passées ensemble à explorer ce beau magasin », je me contenterai d'égrener quelques souvenirs de ces « explorations ».

Ce fut d'abord les alcaloïdes de la Lunaire : après quelques hésitations, il fut décidé que mon sujet de thèse serait l'étude structurale, la biogenèse et la synthèse des alcaloïdes de la Monnaie du Pape, le tome 2 de la thèse de Pierre Potier !

Un souvenir fort de cette période, la démonstration expérimentale par Pierre Potier de la fusion alcaline de la lunarine : Pierre Potier en blouse à la pailasse était assez rare pour que tous les voisins du couloir aient eu un besoin impérieux de nous rendre visite ! La réussite de l'expérience s'enregistra bientôt à l'odeur...

Autre anecdote de cette période lors d'une transformation de la même lunarine : à la fin de la manipulation, je laissai un message : « *manip réussie, une seule tache en CCM* »... Le lendemain, je trouvais la réponse : « *C'est bien, mais c'est comme les trains, une tache peut en cacher une autre!* » Il fallait rester raisonnablement optimiste !

Grâce à Pierre Potier, je fus sans doute l'un des rares étudiants de l'ICSN à faire mon stage post-doctoral avant d'avoir terminé ma thèse et avant même d'en avoir manifesté l'idée : je reçus un jour l'autorisation officielle du CNRS de partir pour un an à Cambridge, sans avoir personnellement formulé la demande. « *Vous allez chez A.R. Battersby pour vous familiariser avec les techniques des études de biogenèse, c'est un spécialiste* », me répondit-il quand je manifestais mon étonnement.

Après ma thèse et les finitions, Pierre Potier m'offrit une première association qui ne me plaisait guère : il n'insista pas. La deuxième proposition visait à créer l'équipe Ahond-Poupat, c'était en 1973.

La phytochimie nous occupa plusieurs années : exotisme des plantes et de certaines molécules, diversité des nombreux étudiants qui nous accompagnèrent ; ils font encore partie du « réseau gifoïse » : rares sont ceux qui, informés récemment de la disparition de Pierre Potier, n'ont pas manifesté leur tristesse et leur attachement.

Puis vint le temps de la chimie marine. Pierre Potier avait la manière pour vous convaincre de faire ce qu'*a priori* vous n'aviez pas l'idée ou, pire, l'envie d'entreprendre. Ainsi, il ne supportait pas l'idée que l'ICSN se tienne à l'écart de cette source de produits naturels que pouvait être la mer : Alain Ahond et moi furent des volontaires désignés d'office, devenus consentants et même intéressés après quelques négociations. Peu après commença la longue et passionnante histoire de la girolline : Pierre Potier crut, et nous aussi, que ce produit serait le 3^e antitumoral de l'ICSN (4^e si l'on compte le Celiptium). Il ne le fut pas mais, tout récemment encore, il disait « *qu'il y avait sûrement quelque chose à faire avec cette molécule* », qui sait ?

Par son intuition (son flair ?), son imagination, sa ténacité, sa force de persuasion, parfois sa mauvaise foi (!) mais son

honnêteté quand vous résistiez à ses arguments et qu'il finissait par reconnaître que vous aviez raison, je pense que Pierre Potier tenait surtout à ce que l'ICSN soit « présent sur tous les fronts des substances naturelles » : il nous soutint lors de l'organisation du V^e Symposium international de chimie des substances naturelles marines (1985) et suscita le projet européen sur l'if, dont il voulut, à travers lui et les équipes impliquées, que l'ICSN fut le coordinateur (1995).

D'autres collègues parleraient des Symposia de l'ICSN, des congrès franco-japonais, franco-américains, franco-chinois qu'il a initiés. On dirait maintenant que Pierre Potier voulait que l'ICSN ait une grande « lisibilité internationale » : il savait convaincre, à tous les niveaux, celles et ceux qui pouvaient apporter leur contribution.

Christiane Poupat*

* Directrice de recherche CNRS à l'ICSN.

Pierre Potier l'inspirateur

Je viens d'apprendre avec une immense tristesse le décès de Pierre Potier en lisant les colonnes de *L'Actualité Chimique*. Il y a quinze jours, je recevais ses vœux pour la bonne année. Mais que s'est-il passé ? Je suis atterré par sa disparition, nous venons de perdre un scientifique d'une classe hors du commun, un homme si cultivé, un provocateur avec toutes les raisons de l'être, un modèle et une source d'inspiration pour les plus jeunes qu'il savait si bien encourager... Je voudrais aussi faire part de mes condoléances les plus attristées à sa famille, mais aussi leur dire que je continuerai aussi assidûment que mes humbles compétences me le permettront d'essayer de suivre son exemple.

Chaque projet que j'initie est toujours marqué par cette ambition de faire aussi bien que Mr Potier... Il m'a souvent donné l'influx, comme à d'autres j'en suis sûr, de ne pas lâcher prise, d'être persévérant et, lors d'un échange à l'occasion d'une de ses dernières visites à Bordeaux, de me réveiller le matin avec deux objectifs en tête : publier avec rigueur et convaincre l'industrie de valoriser les résultats de mon équipe de recherche. « *Ne peux-tu pas trouver une solution pour les parquets qui craquent, c'est gênant, tu sais!* » J'en ris encore ! « *Et ces polyphénols sur lesquels tu travailles, ne sont-ils pas valables pour induire l'apoptose ou autre dans les cellules tumorales?* » Nous avons depuis déposé un brevet sur le sujet avec l'un de nos partenaires industriels ! D'ailleurs, c'est en fait l'une de mes anciennes étudiantes, marquée par mes allusions fréquentes au travail de Mr Potier lors de nos réunions hebdomadaires, qui m'a transféré ce soir l'annonce publiée par *L'Actualité Chimique*.

C'est avec fierté que j'avais épinglé dans mon bureau cette photo qu'il m'avait transmise et qui le montre avec le Président Chirac lors de la cérémonie au cours de laquelle il avait reçu l'insigne d'Officier de la Légion d'Honneur... Le « papé » nous a quittés !

Toute mon équipe portera le deuil de sa disparition, mais nous nous acharnerons à trouver l'énergie nécessaire pour perpétuer sa philosophie scientifique et humaine.

Stéphane Quideau*

*Professeur à l'Université de Bordeaux, membre de l'Institut Universitaire de France, chef de groupe à l'Institut Européen de Chimie et Biologie.

Chikungunya, point sur la démoustication

Émérence Marcoux

Face à l'épidémie de chikungunya⁽¹⁾ à la Réunion, la lutte antivectorielle, ou lutte contre les moustiques porteurs de virus, s'installe au cœur du débat et suscite des inquiétudes. Point sur la démoustication.

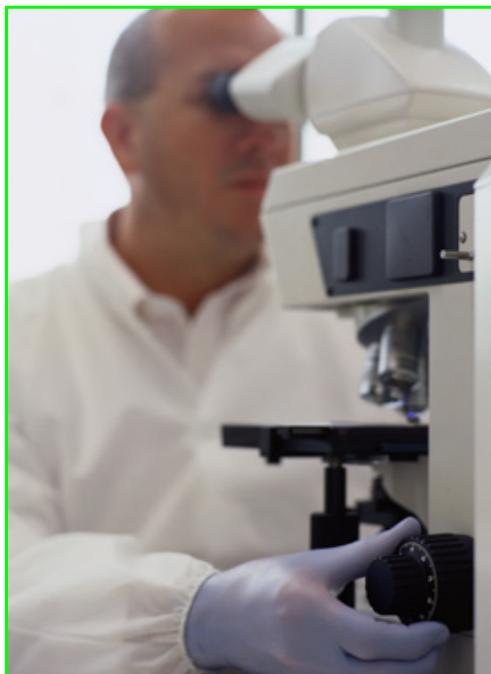
236 000 malades et 181 morts au 2 avril 2006, d'après l'Institut National de Veille Sanitaire. Le chikungunya a mis sur le flanc l'île de la Réunion, alors même que les premiers diagnostics datent de février 2005. On trouve notamment à l'origine de cette crise, une mise en place tardive de la démoustication due au manque de moyens mis à la disposition de la lutte antivectorielle. Aujourd'hui, les insecticides chimiques demeurent nécessaires dans certains cas, malgré les dangers pour l'écosystème.

La démoustication débute dans l'île de la Réunion dix mois après la déclaration de la maladie (avril 2005) d'après un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sanitaires⁽²⁾ et quatre mois après une recrudescence de cas identifiés d'incidence hebdomadaire supérieure à deux cents cas. Parmi les raisons de ce retard à l'allumage, le manque de moyens. Le paludisme est déclaré éradiqué de l'île de la Réunion après traitement au DDT suivi du téméphos en 1979 par l'OMS, et des services de lutte visant à éviter la réintroduction de la malaria sont alors mis en place. Cependant, depuis 1997, l'absence de situation préoccupante au plan épidémique entraîne une diminution régulière des effectifs consacrés à la lutte antivectorielle. Le nombre d'agents en service dans la démoustication passe ainsi de 170 à 40 fin 2004⁽²⁾, alors même qu'en novembre 1997 le rapport d'études du service en charge de la démoustication à la Réunion estime que « *le peu de moyens humains empêche de remplir de façon satisfaisante les charges de travail, et met en péril la stratégie de lutte antipaludique.* » Par la suite, plusieurs alertes sont émises depuis le Préfet, la présidente du Conseil général et le bilan d'interventions après l'épidémie de dengue⁽³⁾ en 2004. Rien n'y fait. Seule cette dernière épidémie révèle les lacunes et permet le recrutement début 2005 d'un entomologiste. Les premiers cas de « CHIK » apparaissent pendant cette période de rodage des outils et des opérations de surveillance, mais il est déjà trop tard pour juguler la propagation de la maladie.

Pendant ce temps, en Métropole, on avance d'autres raisons. Le Premier ministre Dominique de Villepin explique au quotidien *Libération* le 27 février dernier l'absence de mesures avant janvier 2006 par l'impossibilité à prévoir pareil drame. « *Neuf malades sur dix l'ont été depuis le mois de janvier, cela met fin à toutes les polémiques possibles (sur la vitesse de réaction du gouvernement). Personne n'a prévu l'explosion de cette épidémie, personne ne pouvait la prévoir.* » Sorti de cette déclaration officielle, le Ministère de la Santé n'a pas souhaité nous en dire plus sur le sujet.

Les insecticides en question

La lutte antivectorielle mise en place, deux écoles s'affrontent. Une partie de la population s'inquiète de son efficacité et de son impact sur l'environnement, tandis que certains s'interrogent sur un recours radical au DDT. Ce dernier, utilisé dans l'île lors de la lutte contre le paludisme, est abandonné en 1975 au profit du téméphos (voir encadré). Lors de la Conférence de Rio en 1992, le DDT fait parti des seize polluants organiques persistants. Ils sont tous formellement interdits, sauf ce dernier en cas de demande des pays pour lutter contre les insectes vecteurs de maladies⁽²⁾. Pour Laurent Lagadic, directeur de recherche à l'INRA à la tête de l'équipe Écotoxicologie et Qualité des Milieux aquatiques à Rennes, la question de son utilisation ne se pose pas. « *La toxicité chronique pour l'Homme du DDT, insecticide organochloré, est avérée depuis longtemps et ne peut être remise en cause. Il s'agit d'un insecticide chimique peu sélectif et présentant un risque élevé d'impact sur la*



D'après le professeur Antoine Flahault, chargé par le Premier ministre Dominique de Villepin de coordonner la recherche sur le virus du chikungunya, il ne devrait pas y avoir de vaccin avant 2011. D'ici là, la démoustication et l'utilisation de répulsifs prévalent.

Les différents produits utilisés dans la lutte antivectorielle

Bti (Vectobac®) : le *bacillus thuringiensis israelensis* ou *Bti* produit une protéine cristallisée se transformant en molécules toxiques dans le milieu digestif des insectes visés. Une fois ingéré, le cristal d'endotoxine est solubilisé et endommage les cellules épithéliales de l'intestin. L'insecte cesse de se nourrir et meurt de faim*. Cette protéine est inoffensive pour les humains et les animaux. Ses cristaux se dégradent en quelques jours sous l'effet des rayons solaires et des micro-organismes.

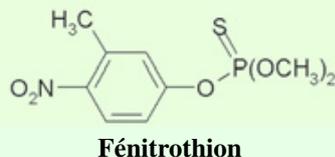
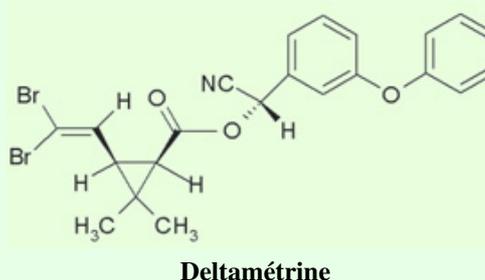
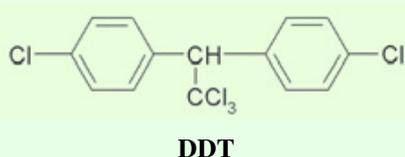
DDT : ce poison nerveux a été utilisé comme un vecteur de contrôle de la malaria dans de nombreux pays. Il affecte l'équilibre du sodium dans les membranes nerveuses.

Deltaméthrine (K-othrine®, Butox®) : il appartient à la famille des pyréthroïdes et se caractérise par son large spectre d'activité sur les insectes nuisibles. Comme tous les pyréthroïdes, il bloque le fonctionnement des canaux sodium et donc la transmission des influx nerveux*.

Fénitrothion (Paluthion®, Fénitrothion 550® ou Métathion®) : il s'agit d'un thiophosphate diméthylnitrophénol. Dans les traitements adulticides, on retrouve cet autre organophosphoré. Il est appliqué en pulvérisation spatiale par les services de la DRASS et se révèle plus rémanent que les pyréthroïdes, comme le deltaméthrine. Tout comme le téméphos, il inhibe la cholinestérase*.

Téméphos (commercialisé sous le nom de Abate 500® ou Biothion®) : ce thiodiphénol thiophosphaté est un larvicide de la famille des organophosphorés pour la lutte contre les *Aedes* vecteurs de dengue dans le monde et dans les départements du Territoire d'Outre-Mer. Il appartient aux substances actives biocides couvertes par la directive 98/8 relative à la mise sur le marché des produits biocides. C'est un inhibiteur de la cholinestérase*.

* *The Pesticide Manual*, C. Tomlin (ed), 13th edition, BCPC, Alton UK, 2003.



faune non cible. Par ailleurs, sa durée de vie dans l'environnement peut atteindre plusieurs années, contre quelques semaines pour les organophosphorés, voire moins pour les pyréthroïdes. Entre les différentes familles d'insecticides chimiques utilisables pour la démoustication, on doit donc préférer « le moins pire », et choisir automatiquement les organophosphorés et les pyréthroïdes. »

Ces insecticides, justement, regroupent le **téméphos**, larvicide⁽⁴⁾ chimique de la famille des organophosphorés, le *bacillus thuringiensis israelensis* ou **Bti**, larvicide biologique, le **fénitrothion**, adulticide⁽⁵⁾ chimique de la famille des organophosphorés, et la **deltaméthrine**, adulticide chimique appartenant à la famille des pyréthroïdes (voir encadré). Certains mouvements s'inquiètent de leurs utilisations. L'Initiative Citoyenne d'Intérêt Public www.chikungunya.net, fondée par Jean-Hugues Mausole, en fait partie, avec une demande de cessation immédiate de l'utilisation du fénitrothion et son remplacement par des produits biologiques. Parallèlement, les résultats préliminaires de l'étude CEREPHY dirigée par Isabelle Baldi de l'Université Bordeaux 2, annoncent que le risque d'être atteint d'une tumeur cérébrale serait plus que doublé chez les personnes les plus exposées aux pesticides. Ces informations, récemment rendues publiques par l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), sont issues d'une étude ayant porté sur environ 660 personnes. Elles restent à confirmer par des enquêtes sur un plus large panel, mais donnent déjà une idée

de l'action éventuellement nocive de certains insecticides. L'Inspection Générale des Affaires Sanitaires (IGAS) rappelle, quant à elle, que concernant le téméphos, « *aucun industriel n'ayant déposé un dossier en vue de l'inscription à la liste des substances actives biocides autorisées au niveau communautaire, il devra théoriquement être retiré du marché au 1^{er} septembre 2006* ». On peut donc comprendre les inquiétudes de certains.

Cependant le problème n'est pas si simple. Laurent Lagadic nous l'explique : « *Pour le fénitrothion utilisé en tant qu'adulticide, je ne connais pas l'existence d'alternative biologique, mais il en existe peut-être. Par contre, dans le cas des larvicides, appliqués dans l'eau, le Bti peut se substituer au téméphos dans certains cas, car ces deux produits ne possèdent pas les mêmes conditions d'efficacité. Ainsi, la solution biologique sera peu efficace s'il y a beaucoup de végétation dans les milieux aquatiques, car pour être active, la toxine du Bti doit être ingérée rapidement par les larves de moustiques présentes dans l'eau. Les différences de hauteur d'eau peuvent aussi jouer sur l'efficacité du Bti. En ce qui concerne ses propriétés environnementales, il se dégrade très rapidement, alors que le téméphos est un peu plus persistant. Quoi qu'il en soit, ces deux produits ne s'accumulent pas dans la chaîne alimentaire. Dans un milieu moins adapté à l'utilisation de l'insecticide biologique, on pourra utiliser la solution chimique car elle se désactive moins vite. En attendant, dans tous les cas où le Bti est utilisable, on doit le choisir.* »

La Réunion prise entre deux feux

Alors finalement, quelle solution pour l'île de la Réunion ? Prise entre des impacts écologiques indésirables et une pandémie à juguler, elle doit encore faire face à d'autres risques. En effet, le rapport de l'IGAS signale un cas de transmission autochtone du paludisme en août 2005. Le rapport recommande aux services de la Direction Régionale et des Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS), mobilisés sur le chikungunya au détriment de la malaria, de maintenir le front de surveillance et la lutte contre le paludisme et les arboviroses. Il souligne aussi l'importance d'une évaluation urgente de la sensibilité des populations d'*Aedes albopictus* vis-à-vis du téméphos et du fénitrothion. En effet, si ces deux insecticides, comme les organophosphorés en général, ont fait l'objet d'une riche littérature scientifique depuis une dizaine d'années, leur utilisation dépend des conditions locales de l'étude : elles ne sont donc pas transposables directement au cas de la Réunion. D'après Laurent Lagadic : « *On ne peut pas, à l'heure actuelle, faire de constats sur l'impact environnemental de l'utilisation de ces insecticides à la Réunion. Il a été confirmé que les produits utilisés n'étaient pas retrouvés dans l'eau. En ce qui concerne les impacts sur la faune, des études ont été mises en place par la Direction Régionale de l'Environnement (DIREN). Par la suite, il faudra envisager un programme de suivi à plus long terme pour parvenir à des procédures de démoustication respectueuses de l'environnement.* »

Notes

- (1) Le chikungunya est une maladie infectieuse tropicale transmise par des moustiques du genre *Aedes*. Le nom, d'origine bantoue, signifie maladie de l'homme courbé. Elle provoque de très fortes douleurs articulaires associées à une raideur, ce qui donne aux patients infectés une attitude courbée très caractéristique.
- (2) Duhamel G., Gombert D., Paupy C., Quatresous I, *Mission d'appui à la lutte contre l'épidémie de chikungunya à la Réunion*, Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sanitaires (IGAS), janvier 2006.
- (3) La fièvre de dengue, anciennement appelée grippe tropicale ou petit palu, est une infection virale, endémique dans les pays tropicaux. Elle est

généralement bénigne, sauf sous sa forme hémorragique, redoutable et létale, et se rapproche de par ses symptômes d'un syndrome grippal sévère et brutal. Elle se transmet à l'Homme en particulier par la femelle de la famille des *Aedes aegypti*.

- (4) Substance tuant les larves.
- (5) Substance tuant les insectes adultes.

Commentaires

Lorsque j'ai demandé à Émérance Marcoux de faire une enquête pour *L'Actualité Chimique* sur le développement du chikungunya, il me semblait que l'arsenal des produits antimoustiques était bien pourvu. N'avait-on pas éliminé la malaria de nombreux pays, en particulier à La Réunion, grâce au DDT ?

Certes, la puissance des méthodes de la chimie analytique et les études épidémiologiques ont alerté l'opinion sur l'accumulation des pesticides, en particulier du DDT, dans les tissus, et par suite sur le risque que cela faisait courir pour l'environnement et la santé. Cela est bien. Mais le moustique est un vecteur de maladies mortelles et en ce qui concerne ses effets, il ne s'agit pas d'un risque mais d'une certitude.

Lorsque les premiers cas de maladie ont été détectés, fallait-il attendre dix mois au lieu d'employer rapidement le produit le plus efficace pour éliminer le vecteur ? Et d'une manière générale, a-t-on le droit de laisser se développer des insectes porteurs de maladies mortelles dans des zones habitées ? Le souci de l'environnement est très respectable, mais la vie humaine l'est encore plus. Dans cette affaire, il semble que le principe de précaution ait déjà tué 181 personnes.

Bernard Sillion, vice-président de la SFC
Paris, 31 mars 2006



Émérance Marcoux

est journaliste scientifique 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

Choisissez le laboratoire



IANESCO CHIMIE
LABORATOIRES - ECONOMIQUES - ENVIRONNEMENT

Les secteurs

Eaux, effluents
Sols, boues, déchets
Matériaux et emballages

Pour vos contrôles réglementaires



Laboratoire indépendant accrédité COFRAC
programmes 79, 100-1,100-2,100-3,134 et 156.
Agréé Ministère de la Santé et de l'Environnement
(1, 2, 3, 4, 5 et 12)

2500 m² de nouveaux locaux depuis janvier 2006.
Membre de l'U.I.C.

Avec sa filiale 

Rejets atmosphériques
Ambiances de travail

Technologies de pointe
(ICP-GC/MS-HPLC/MS/MS)

IANESCO CHIMIE
6 rue Carol Heitz - Biopole
BP 90974 - 86038 Poitiers Cedex
Tél. 05 49 44 76 14 - Fax. 05 49 44 76 22

www.ianesco.fr
infos@ianesco.fr

ETUDES - PRELEVEMENTS - ANALYSES - ESSAIS

1st European Chemistry Congress: where science stands

Gerhard Karger

Jean-Marie Lehn et Peter Kündig, président et vice-président du Comité scientifique du 1^{er} Congrès européen de chimie (ECC1*) ont confié à Gerhard Karger de la revue *Nachrichten aus der Chemie* leurs espoirs et leurs ambitions. Le symposium de Budapest devrait être l'évènement incontournable de la communauté chimique européenne, avec un rayonnement attendu auprès des chimistes du monde entier. Cet interview, paru dans *Nachrichten aus der Chemie* de février 2006 (n° 54, p. 121), est reproduit ci-après avec son aimable autorisation.

NCh: *What makes the first European Chemistry Congress in Budapest so special compared to a traditional scientific conference, for example an annual meeting of one of the larger chemical societies?*

Jean-Marie Lehn: It's simply the fact that it is the first European one. We are in Europe, we are Europeans. I am a supranationalist, so for me it is important to translate this view into a large European meeting where everybody can meet, where the chemical societies are present and hopefully as many as possible contribute. It puts Europe as an entity on the map, in a way much like the American Chemical Society does for its region.

Peter Kündig: Yes, that's correct. It is a showcase of chemistry in Europe, a congress that defines where the frontiers are and where science is going. And it is the first time that we bring the whole chemistry community in Europe together to meet and exchange ideas.

Truly international

Fifty chemical societies are contributing. Are there so many countries in Europe?

PK: No. There are the chemical societies from 37 countries – and some have more than one. In addition there are also non-profit professional organisations that are now members of the European Association for Chemical and Molecular Sciences, the EuCheMS**. All together the fifty member societies include 150.000 scientists.

So the conference aims primarily at the European audience or do you try to attract participants from all over the world?

JML: Science has nothing to do with Europe or France or Germany or the USA or Japan. Of course we are open to everybody but it is organised by Europe, by the EuCheMS. As it stands for *Chemistry – A European Journal*: "European in spirit and international in appeal".

PK: Given the location and the organizers, the large majority of the participants will be from Europe. You will find however that about 20% of the speakers are from overseas, from Asia and North America, notably – the program will be attractive to scientists worldwide.



A showcase full of ideas

When I looked at the scientific program, I noticed that a lot of the topics are multidisciplinary and transcategorial. What were the objectives in setting up a scientific program like this?

JML: On the one hand, everybody realizes that natural science needs chemistry, which still has to develop

its core business. On the other hand, new chemistry emerges especially at the interfaces, in collaboration with physics and biology. Such interface work becomes more and more important. So the program reflects these developments.

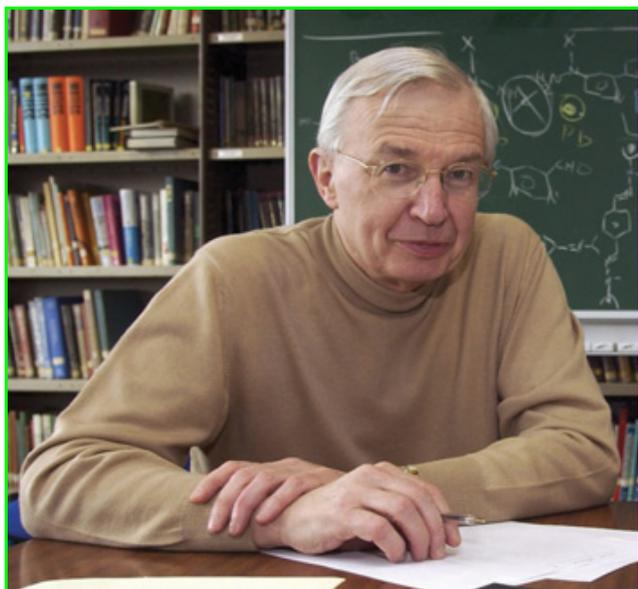
PK: Yes, frontier-science is often interdisciplinary and the program reflects this. Topics chosen were those that are very promising right now, where new knowledge is generated fast. The symposia span a very large body of chemistry and scientists will be attracted to several different symposia that fall within their areas of interest.

JML: A meeting does not impose trends on the scientific community. It is the scientists at work that show the trends. Of course a symposium should also show directions, make clear that we as chemists have to look at the developments of our own field, of our own science into other areas, which we can benefit from.

Europe is still one of the world leaders in chemicals production. How does your program address scientists working in industry? Are there special topics for industrial chemists? Or will they find interesting topics in any event?

PK: There are a number of topics with strong involvement from industry. These are the symposia with strong components of applied science, of course, such as "Chemistry, Food and Health", "Green & Sustainable Chemistry & Processes", and "Novel Multifunctional Ligands in Coordination Chemistry". There is also "New Frontiers in Medicinal Chemistry", where all lecturers come from industry with a host of exciting topics.

The majority of the speakers at the congress are from academia, that's true, but that is often also where first new discoveries are made and where scientists are eager to talk about them and discuss. Hot results in industry labs are often kept under wraps for some time.



Jean-Marie Lehn.

We are confident that the congress finds much resonance from scientists in industry.

The conveners of the 17 symposia have done an outstanding job in putting together a first-class program. It was a pleasure to help initiate it and then to coordinate the symposia.

JML: And furthermore as you pointed out Europe is still a major centre for the production of chemicals, in fact the only company which has the courage to call itself chemical company is in Europe. At some stage we talked about trying to get chemical engineering into the program.

PK: At this first congress we cannot cover all areas in chemistry and neither do we claim this.

Any other restrictions?

PK: Conference overlap is a problem. It is impossible to avoid that. Electrochemists have their congress in the same week in Edinburgh. This is an important area that we had to drop and that hopefully can be included at a future congress. There, an enlargement of the science base can be planned in.

JML: You can't make it too big because otherwise you would have to deal with 50.000 people coming around. And you will find no city which will house them except maybe an equivalent of Las Vegas.

So the congress will be a showcase for certain areas of chemistry.

JML: It has to be a showcase but it also has to be productive in terms of giving you ideas to the people who attend. The congress should provide a real chance for communication, interaction, starting new things. We want people to arrive and to leave with new ideas and projects.

Will there be enough time to make friends and enough networking opportunities as well? The scientific program seems to be really packed, full of sessions and lectures.

PK: The program is quite dense and that is unavoidable. Nevertheless, much care has gone into arranging the symposia to fit together harmoniously. Thus, someone

involved in material research may find the symposia "Frontiers in Supramolecular Chemistry", "Materials & Nanomaterials for Devices", and "Polymer Architecture-From Structure to Functional Control" of interest and he/she will find them arranged in the program with minimal overlap. There will then also be enough time to discuss with colleagues. Likewise, an organic chemist may start on Monday/Tuesday with the session on Catalysis, or with the lectures in Medicinal Chemistry and on Wednesday go to the lectures in Green Chemistry or participate in the Organic Synthesis symposium. These are just a couple of examples and the process can be carried out for the multitude of areas that together make up the field of chemistry and molecular science. In between, this also leaves time to listen to the Nobel laureates and discuss with other participants. The poster sessions are a great opportunity to do just this. The fact that the congress is held at a single site also greatly favours interaction.

JML: And people will see each other at coffee breaks and in the evenings. This is the way it works.

PK: In addition to the lectures we do have extensive poster sessions in all areas, we have social events, we have mixing places, we have discussion groups and satellite events that go beyond the symposia that we were in charge of coordinating.

No system of quotas in science

What about young chemists travelling to Budapest? Who will provide grants?

PK: Several chemical societies are willing to financially support younger colleagues, for instance the GDCh with grants from the Karl-Ziegler Foundation. The response of course has to come from the member societies, because up to now EuCheMS does not have its own budget.

JML: That is something important for the future. We have to find ways of establishing a continuous support...

PK: ... and to make sure, as it is done for this 1st congress, that young scientists benefit from low participation fees and that accommodation also is affordable. With housing costs of 22 Euro including breakfast and many low-cost airlines flying to Budapest, the total budget does not need to be very high.

That brings me back to another question. If I look at the distribution of the members of the scientific committee it seems to be less equilibrated in terms of the EU enlargement and countries of the former Eastern block.

PK: Correct. It reflects probably where frontier-science is located today. This is bound to change in the years to come.

But with Budapest as venue, the colleagues from the former Eastern block should have the chance to present their work.

JML: Sure. We have tried to take that into account. There are quite a few opportunities to present papers and posters. It's up to every colleague to find a way to present his or her work. That the congress will be held in Budapest can be explained simply by the fact that there were people willing to organise it, which was crucial. And it was a way to recognise that we are now one Europe, together with the countries of the former Eastern bloc. And moreover, there is a lot of remarkable science going on in these countries.

There are very good universities, very good laboratories and a very good education. Frankly, I think that the people we get as postdocs from there are extremely well trained. There is



Ernst Peter Kündig.

still strong classical training which means much more better chemists on the bench than those who prefer to speak about mechanisms (*laughs*).

PK: Of course we were aware that we have to have a balance with respect to topics, geography, gender, age, industry, academia, etc. The symposia chairs did their best but the foremost criterion was quality and the other considerations, while important, come second. One cannot just play on numbers. You cannot have a system of quotas in science. The program that we have now is excellent in terms of science but only fair to good on the other criteria. There is room for improvement in future meetings. Of course, the selection of oral communications will also change the picture.

Another step forward

Harry Kroto said that the congress was long overdue. Do you agree to that? Is the Europe of chemistry marching

forward with the congress? Will there be follow up meetings?

JML: First of all, the European chemical societies have already gone a long way by getting some of their primary journals together. I was quite amazed that the societies accepted to renounce to journals which had a long tradition for building up a new system. I would put it in parallel with the Germans letting the Mark go, the French the Franc, the Italians the Lira and so on.

PK: Yes, it is very impressive. All these undertakings have to overcome entropy – and a chemist knows that this is not easy. So the first EuCheMS congress is intended to become another milestone in the creation of a more coherent chemical community in Europe. This is also a necessity because we need to have a united voice in Brussels. Otherwise chemistry will simply be bypassed.

Since you asked the question: yes, we will have a second EuCheMS congress. This is actually already in the planning stage and it will be held in Torino in September 2008 but for now, we have to focus on the 2006 event and make it a success.

So let's keep our fingers crossed.

JML: All of us very much hope that the 1st European Chemistry Congress will be the first in a long series, that it will provide ground for all chemists in Europe but also for those coming from all over the world. I am sure that there will be more and more coming from other places, other continents. Maybe we should also do one more thing. There is one continent which is forgotten. It is Africa. We should also think about bringing in African chemists. This is of course more difficult than in the case of the countries of the former Eastern bloc. But I think African chemists would be very important. Not to overlook this big continent any longer, simply because there are some places in Africa where good chemistry is going on and we have to help African chemists to develop.

This is probably another story.

JML: Indeed. But if one talks about equal opportunities, one should keep in mind that there is this continent which is not so privileged as ours.

*www.euchems-budapest2006.hu

**www.eu.chems.org

*L'Actualité Chimique vous invite
à visiter son site web*

Retrouvez la revue dès maintenant
sur <http://www.lactualitechimique.org>

Découvrez les sciences chimiques à l'interface des sciences de la vie et de la physique.

Consultez les brèves et archives en ligne.

Peigner de l'ADN pour étudier les interactions polysaccharide-protéine

Régis Daniel, Bérangère Tissot, Christophe Place et Zoher Gueroui

Résumé

De nouvelles méthodologies d'observation et de manipulation de molécules uniques sont apparues ces dernières années, principalement appliquées jusqu'à présent aux protéines et aux acides nucléiques et à la compréhension de leurs interactions. Ces méthodes ouvrent également de nouvelles perspectives pour l'étude des polysaccharides et de leurs propriétés d'interaction. Les techniques de peignage moléculaire de l'ADN, qui permettent d'aligner et d'observer des molécules individuelles d'ADN fluorescent, ont été utilisées pour caractériser la liaison de la protéine C1q à l'ADN. C1q est une protéine du système du complément dont la liaison à certaines molécules, immunes ou non immunes comme l'ADN, déclenche l'activation de ce système de défense immunitaire innée. C1q est également la protéine cible de l'activité anticomplémentaire du fucoïdane, un polysaccharide sulfaté extrait principalement d'algues brunes. Ce polysaccharide est capable de bloquer très efficacement certaines cascades biologiques de mammifères comme celles de la coagulation et du système du complément, ce qui peut être exploité dans la perspective d'applications thérapeutiques. La visualisation de l'interaction protéine/ADN et des expériences de compétition avec le polysaccharide ont permis de mieux comprendre l'interaction du polysaccharide avec C1q, et ainsi de progresser dans la connaissance du mécanisme anticomplémentaire du fucoïdane.

Mots-clés

Système du complément, peignage moléculaire, molécule unique, polysaccharide, ADN, microscopie de fluorescence.

Abstract

Studying carbohydrate-protein interaction using DNA combing

During the past few years, new methodologies to observe and manipulate single molecule have emerged. The first experiments mainly dealt with the manipulation of nucleic acids and proteins and the delineation of their interactions. However, the idea of single molecule handling has spread over the glycan-related field of interest. Indeed circumventing the complexity to study mixtures of isomeric polysaccharides by precisely looking at a single polysaccharide chain was considered as a potent breakthrough in the structural characterization of those molecules and of their interactions. The possibility to comb single strands of fluorescent DNA, i.e. to stretch them on a surface, and to observe fluorescent proteins interacting with them has been used to understand how the complement system C1q protein interacts with DNA. In physiological conditions, this C1q-DNA interaction triggers the complement classical pathway. Besides, C1q also interacts with fucoidan, a sulphated polysaccharide extracted from brown seaweeds. This interaction results in the inhibition of C1q functionality. The observation of C1q-DNA interaction in combination with competition assays with fucoidan allowed to delineate the mechanisms by which fucoidan exerts its anti-complementary activity.

Keywords

Complement system, molecular combing, single molecule, polysaccharide, DNA, fluorescence microscopy.

Les glucides – oligosaccharides des glycoprotéines, glycosaminoglycanes de la matrice extracellulaire, polysaccharides extraits de sources animales et végétales – sont maintenant reconnus pour leurs activités biologiques dépassant la simple fonction de molécules structurales ou de réserve. Les glycoconjugués sont ainsi parties prenantes de nombreux processus biologiques – communication, différenciation et développement cellulaire, infection bactérienne et virale, cancérogenèse – impliquant des phénomènes de reconnaissance moléculaire entre un glucide et une protéine cible ou un récepteur. Une meilleure connaissance des complexes glucide/protéine est nécessaire pour comprendre les règles gouvernant cette reconnaissance et les mécanismes d'assemblage de ces complexes non covalents.

De nouvelles méthodologies d'observation et de manipulation de molécules uniques sont apparues ces dernières années, développées par des équipes à l'interface de la physique et de la biologie. Appliquées essentiellement aux

protéines et aux acides nucléiques et à la compréhension de leurs interactions, ces méthodes ouvrent également de nouvelles possibilités pour l'étude des polysaccharides, de leurs organisations supramoléculaires et de leurs propriétés d'interaction [1]. Parmi ces méthodes, citons l'utilisation de pinces optiques ou magnétiques, de microaiguilles ou de pointes de microscope à force atomique pour micromanipuler des macromolécules greffées sur des billes micrométriques et des surfaces [2]. Ces molécules sont ensuite observées par microscopie optique ou de fluorescence ou par microscopie à force atomique (AFM). Ces observations sont basées sur la visualisation d'objet micrométrique (par exemple des billes de polystyrène) ou de fluorophores nanométriques (nanocristaux semi-conducteurs, fluorophores organiques) couplés de façon covalente aux biomacromolécules [3]. Ces méthodes permettent d'extraire un comportement individuel d'une population de macromolécules en interaction. Ainsi le comportement d'une

macromolécule, plutôt que défini statistiquement, est défini comme une probabilité de comportement. Nous avons exploité l'une de ces méthodes consistant en un peignage moléculaire de brins individuels d'ADN sur une surface pour sonder les propriétés d'interaction d'un polysaccharide bioactif, le fucoidane, avec la protéine C1q du système du complément (voir encadré).

Le système du complément

Le complément est une cascade biologique comprenant plus d'une trentaine de protéines solubles et membranaires assurant notre défense immunitaire innée. Cette immunité dite naturelle est déclenchée de façon immédiate et locale lors d'agression microbienne, en présence d'allergène, lors de traumatismes tissulaires causés par des agents chimiques ou physiques, et de processus auto-immunitaires. Le système du complément permet ainsi l'élimination des complexes antigène/anticorps, la neutralisation des virus et la destruction des microorganismes. Il intervient aussi dans la réaction inflammatoire et la régulation de la réponse immunitaire.

Ce système peut être activé selon trois voies qui conduisent à la liaison covalente de protéines du complément à la surface microbienne : la voie alternative est déclenchée directement par des composants des surfaces bactériennes, la voie des lectines est activée par la liaison de la protéine MBP aux protéoglycannes des enveloppes des bactéries qui contiennent du mannose, et la voie classique est déclenchée par la reconnaissance par la protéine C1q d'anticorps liés à des antigènes de surface microbienne. Ces voies aboutissent à la formation du complexe d'attaque membranaire qui est un pore perçant la membrane et conduisant à la lyse cellulaire.

Ce système doit être régulé efficacement car il est très performant et donc potentiellement dangereux. Un dysfonctionnement de la régulation du complément entraîne des situations pathologiques (lupus, glomérulonéphrite).

Nous décrivons dans un premier temps le peignage moléculaire de l'ADN et l'observation des molécules individuelles ainsi immobilisées. Étudiant le mécanisme d'inhibition du système du complément par le polysaccharide sulfaté fucoidane et l'interaction du fucoidane avec la protéine C1q de ce système biologique, nous avons montré que la protéine C1 est aussi capable d'interagir et de se lier à l'ADN. Puis nous décrivons comment nous avons exploité cette propriété de liaison de C1q à l'ADN pour immobiliser la protéine le long des brins d'acide nucléique alignés – peignés – individuellement sur une surface. Enfin, nous exposerons comment la visualisation de l'interaction protéine/ADN permet alors de rendre compte, par des méthodes de compétition avec le fucoidane, de l'interaction du polysaccharide et de C1q.

Observation de molécules uniques d'ADN peigné

Une molécule d'ADN double brin de plusieurs milliers de paires de bases adoptent une conformation de pelote fluctuante en solution (la longueur de persistance, que l'on peut voir en première approximation comme un segment rigide de la molécule, est de l'ordre de 50 nm (150 bp)). Une telle pelote, marquée par des intercalants fluorescents, apparaît comme un amas lumineux en observation par microscopie de fluorescence (figure 1). Il est alors impossible de distinguer la position d'une protéine le long de cet ADN. Cette observation est toutefois possible sur une molécule d'ADN étiré. Différentes méthodes d'étirement de l'ADN ont été décrites, basées sur la micromanipulation *via* des pinces

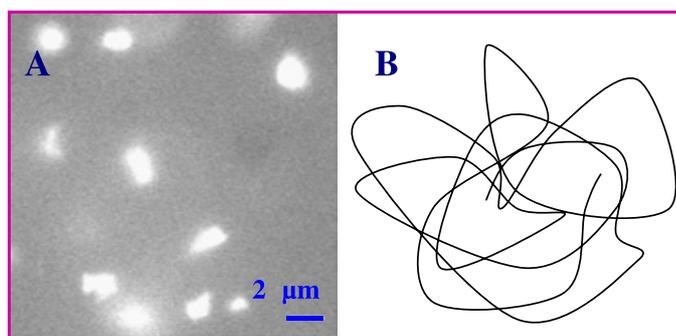


Figure 1 - ADN en solution.

A : image par microscopie de fluorescence de pelotes d'ADN du bactériophage T2 marquées par l'intercalant fluorescent YOYO-1 ($\lambda_{ex}/\lambda_{em} = 491/509$ nm) en diffusion libre en solution aqueuse (microscope inversé Leica DMIRBE, lampe au mercure 100 W, objectif X63 à immersion, cube de filtre Leica I3, longPass 515 nm, caméra Hamamatsu C4880, temps d'acquisition 250 ms). La structure interne de l'ADN fluctuant en solution (B) ne peut être résolue spatialement par microscopie optique.

mécaniques, optiques ou magnétiques [2], sur l'élongation dans un fluide en circulation [4] ou par effet diélectrique [5], ou sur le peignage moléculaire [6]. Le peignage moléculaire de l'ADN est une technique attrayante car elle permet l'observation directe et simultanée d'un grand nombre de molécules d'ADN étiré et aligné. L'ADN peigné sur des surfaces solides est alors un substrat idéal car l'ADN est aligné le long de la surface, ce qui permet d'envisager d'observer une seule molécule d'enzyme sur un « rail » d'ADN sans être gêné par les fluctuations browniennes. Le système permet alors l'observation en parallèle d'un grand nombre d'objets individualisés (de l'ordre de 10^2 dans le champ d'observation du microscope) en vue d'établir un comportement statistique des molécules étudiées.

Le principe du peignage moléculaire de l'ADN est le suivant : un brin d'ADN est fixé par l'une de ses extrémités en solution sur une surface hydrophobe dans des conditions définies de pH (typiquement pH 5,5 pour des surfaces de verres traités par des trichlorosilanes aliphatiques). Puis la surface de verre est retirée de la solution de sorte qu'au passage du ménisque air-eau, le brin d'ADN se trouve étiré le long de la surface. L'origine de la force exercée durant le peignage n'est pas de nature hydrodynamique, mais résulte des forces capillaires dues à la tension de surface de l'eau. Nous avons pu montrer qu'en diminuant la tension de surface (par addition de l'alcool aliphatique 1-dodécanol), la force exercée est moins importante et permet un peignage sans sur-extension de l'ADN [7]. L'ADN peigné présente le long de sa structure des points d'ancrage avec la surface qui le stabilisent et permettent sa réhydratation pour étudier son interaction avec des protéines en solution (figure 2).

Depuis sa découverte, le peignage moléculaire de l'ADN a été appliqué avec succès pour l'identification de régions d'ADN génomique spécifique par une stratégie d'hybridation *in situ* de sonde fluorescente (FISH), pour la cartographie physique du génome ou pour la localisation des origines de réplifications chez les organismes eucaryotes [8]. Nous avons montré également que le fonctionnement d'une enzyme peut être observé sur de l'ADN peigné dans certaines conditions de peignage [7] (contrôle du sur-étirement et du nombre de points de fixation à la surface). Nous avons ainsi observé, par microscopie de fluorescence, l'activité de transcription de l'ARN polymérase du phage T7 sur de l'ADN fixé linéairement par peignage moléculaire le long d'une surface.

Les pelotes d'ARN produites (marquage de l'ARN en cours de synthèse par incorporation de nucléotides fluorescents) sont alors clairement identifiables le long de l'ADN étiré (figure 3).

Interaction entre C1q et les molécules uniques d'ADN peigné

Les propriétés de liaisons de C1q à l'ADN permettent d'envisager de visualiser directement le complexe

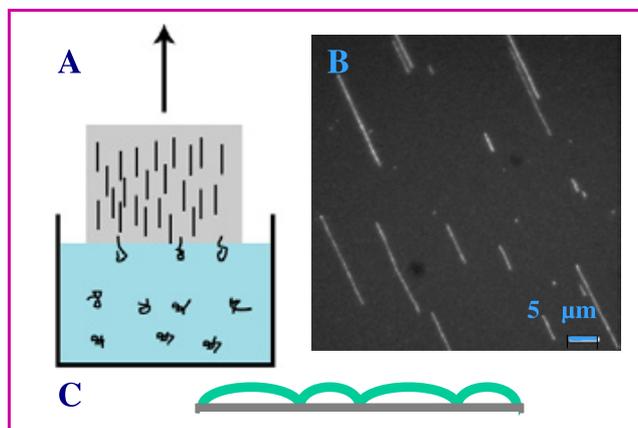


Figure 2 - Peignage moléculaire de l'ADN sur une lamelle de verre traitée par dépôt de PMMA (polyméthylmétacrylate).

A : l'ADN fixé par une extrémité en solution est ensuite aligné le long de la surface au passage du ménisque air-eau ; B : image en microscopie de fluorescence des ADN du phage λ (49 000 bps) peignés. L'ADN est rendu fluorescent par intercalation des fluorophores YOYO-1 (objectif X100 à immersion, temps d'acquisition 500 ms) ; C : l'ADN n'est pas en contact de la surface sur toute sa longueur mais forme des arches entre des points d'ancrage.

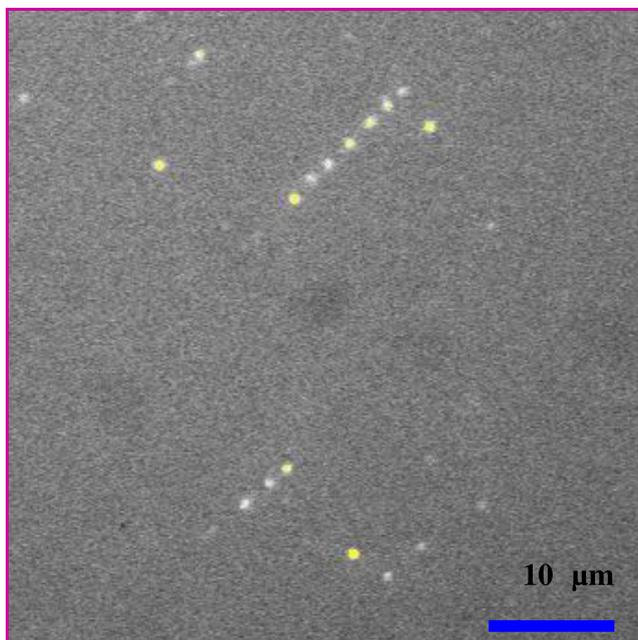


Figure 3 - Transcription par l'ARN polymérase du bactériophage T7 le long d'ADN peigné.

Les points lumineux alignés le long des brins d'ADN sont les pelotes d'ARN marquées par des nucléotides fluorescents (chromatide Alexa fluor 488 -5-UTP $\lambda_{ex}/\lambda_{em}$ = 496/517 nm (Molecular Probes)). Les observations sont réalisées par microscopie de fluorescence (objectif X100, temps d'acquisition 500 ms).

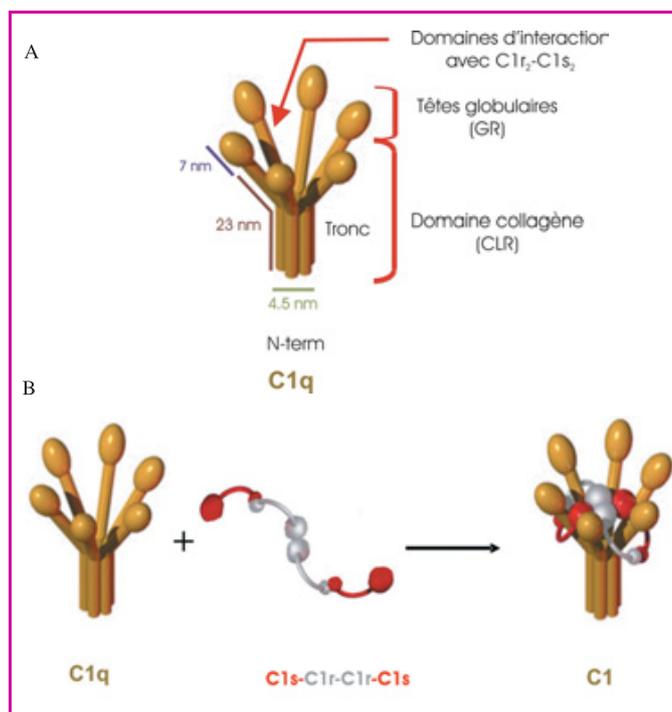


Figure 4 - A : représentation schématique de C1q avec ses différents domaines ; B : représentation de l'association de C1q avec le tétramère protéolytique composé des protéases C1r et C1s.

nucléoprotéique formé. La protéine C1q est un complexe multimérique de masse élevée (460 000 g/mol) constitué de six sous unités hétérotrimères (A, B et C), soit au total 18 chaînes polypeptidiques (6A, 6B et 6C) organisées en une structure singulière valant à C1q d'être décrit comme un bouquet de six tulipes (figure 4). La « tige » du bouquet résultant de l'association étroite au niveau N-terminal des hétérotrimères organisés en triple hélice, puis les six « branches » correspondant aux six sous unités désassociées, définissent un domaine de type collagène (« collagenlike region », CLR). Dans le prolongement de ce domaine, les six sous unités adoptent au niveau C-terminal une structure globulaire formant les six fleurs du bouquet et constituant le domaine globulaire (« globular region », GR) [9].

C1q a été couplé de manière covalente à des microbilles fluorescentes (Alexa 488) afin d'être visualisé par microscopie de fluorescence [10]. L'encombrement approximatif de C1q est estimé à 35 nm et le diamètre des billes est d'environ 27 nm, ce qui n'autorise la fixation que d'un nombre limité de molécules de C1q par bille. Des brins d'ADN T4 (160 000 paires de bases), également rendus fluorescents par un intercalant, sont peignés sur des lamelles de verre recouvertes de polyméthylmétacrylate (PMMA). Les alignements fluorescents observés sur la surface correspondent à des brins de longueur équivalente à celle de molécules d'ADN T4 étirées (figure 5A). Si préalablement à son peignage l'ADN est incubé avec C1q marqué (C1q*), les alignements de brins d'ADN apparaissent alors tous décorés de billes fluorescentes, réparties plus ou moins régulièrement sur toute la longueur de la chaîne d'ADN (figure 5B). Cette colocalisation n'a pas lieu si le peignage de l'ADN se fait en présence de billes qui ne sont pas couplées à C1q. L'alignement des billes le long des brins d'ADN est donc dû à C1q, démontrant l'existence d'interactions et de la liaison de C1q à l'ADN.

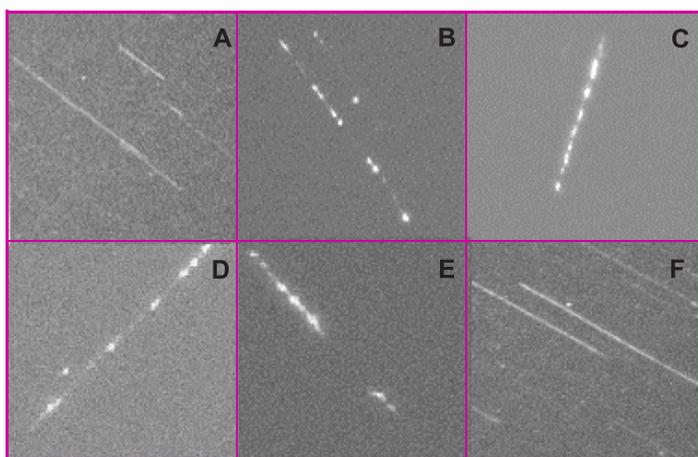


Figure 5 - Peignage moléculaire de l'ADN T4 sur sur une lamelle de verre traitée par dépôt de PMMA (polymeéthylmétacrylate) après incubation avec les protéines du système du complément et le fucoïdane.

A : brins individuels d'ADN T4 fluorescent (160 kpb) ; B-D : peignage de l'ADN après incubation avec les protéines fluorescentes (« yellow green-conjugated beads » $\lambda_{ex}/\lambda_{em} = 505/515$ nm (molecular probes)) respectivement C1q, le domaine CLR et C1 ; E : peignage de l'ADN après incubation avec C1q et la protéase fluorescente C1r ; F : peignage de l'ADN après incubation avec C1q et le fucoïdane (objectif X100, temps d'acquisition 1 s).

Les deux domaines GR et CLR de C1q peuvent être séparés et obtenus isolément par digestion enzymatique de C1q par la pepsine et par la collagénase, pour obtenir respectivement les CLR et les GR. Les têtes globulaires sont obtenues individuellement, alors que les CLR gardent leur organisation structurale avec les six triples hélices associées. L'expérimentation avec chacun de ces domaines isolés a été utile afin d'identifier la région de C1q impliquée dans la liaison à l'ADN. Des expériences de compétition entre C1q* et chacun de ces domaines ont montré qu'une faible quantité de CLR suffit à empêcher la liaison de C1q* à l'ADN, alors que le même résultat n'est obtenu que pour un large excès de GR. D'autre part, le domaine CLR marqué par les billes fluorescentes (CLR*) a été ajouté à une solution d'ADN T4 fluorescent, avant dépôt et peignage sur une surface de PMMA. L'analyse des images montre une co-localisation des billes porteuses des CLR et des brins

fluorescents d'ADN, comme observé pour C1q (figure 5C). Le domaine CLR isolé est donc capable de se lier à l'ADN, ce qui indique que C1q peut se lier à l'ADN par ce domaine collagène.

Le complexe C1 comprend outre C1q une sous-unité enzymatique assurant son activité protéolytique et constituée d'un tétramère de deux protéases à sérine C1r et C1s. Ce tétramère C1r2-C1s2 s'insère entre les bras du domaine collagène (figure 4). Le peignage de l'ADN préalablement incubé avec C1 couplé aux billes fluorescentes conduit à l'alignement de C1 le long des brins d'ADN (figure 5D). La présence du tétramère au niveau du domaine CLR n'interfère donc pas avec la liaison de l'ADN par ce même domaine.

Interaction entre le fucoïdane et C1q en présence d'ADN peigné

Le fucoïdane est un polysaccharide d'origine marine, principalement extrait d'algues brunes, et constitué d'unités L-fucose liées par des liaisons $\alpha(1\rightarrow3)$ et/ou $\alpha(1\rightarrow4)$ selon l'algue d'origine (fucale, laminariale). Le fucoïdane est en outre sulfaté avec une répartition des groupements sulfate dépendant également de l'algue. Nous étudions un fucoïdane extrait de l'algue brune *Ascophyllum nodosum* très commune sur la côte atlantique ; sa structure présente des liaisons alternées $\alpha(1\rightarrow3)/\alpha(1\rightarrow4)$ et des groupements sulfate majoritairement en position 2 (figure 6) [11]. Ce polysaccharide est capable de bloquer certaines cascades biologiques de mammifères comme celles de la coagulation [12] et du système du complément [13], ce qui suscite de nombreuses études en vue d'applications thérapeutiques. Cette action biologique du polysaccharide résulte de sa capacité à interagir avec des cibles protéiques. Le système du complément est un élément de notre système immunitaire dont il assure la composante innée (voir encadré p. 16). Il constitue d'une part un système de défense précoce au cours de la réaction immunitaire en produisant des facteurs intervenant dans la mort cellulaire, et d'autre part une composante importante de la réaction inflammatoire, notamment par la formation d'anaphylatoxines. Son dérèglement ou sa sur-activation sont à l'origine de pathologies auto-immunes et neurodégénératives, ainsi que de situations de chocs anaphylactiques et de rejet de greffes. Nous avons montré qu'en bloquant cette activation, le fucoïdane possède une action

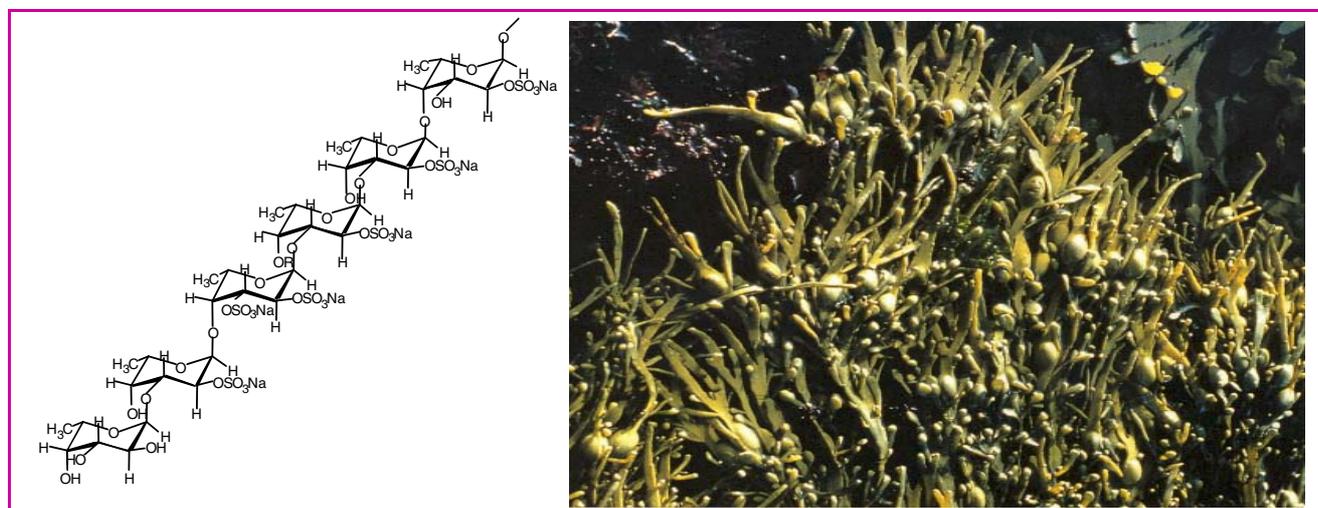


Figure 6 - Structure du fucoïdane extrait de l'algue brune *Ascophyllum nodosum* (photo).

anti-complémentaire forte. Cette activité inhibitrice du fucoidane s'exerce sur les deux voies d'activation classique et alterne du complément. Nous avons identifié certaines des protéines de ces voies comme étant des cibles du fucoidane [14], notamment la protéine C1q qui est une sous-unité du complexe C1 et est impliquée dans l'activation de la voie classique [15]. Cette activation résulte de la reconnaissance par C1q de complexes immuns antigène/anticorps au niveau de la région Fc de l'anticorps. C1q est capable de se lier non seulement aux anticorps (IgG, IgM), mais aussi à des composés non immuns, comme l'ADN, la protéine C réactive, l'amyloïde P sérique, la β -amyloïde agrégée et la décorine, provoquant selon le ligand l'activation ou l'inhibition du complément. Ainsi, l'ADN active la voie classique du complément bien que moins efficacement que les IgG.

Lorsque le fucoidane est mis en présence de C1q couplé aux billes fluorescentes et d'ADN T4, plus aucune molécule de C1q n'apparaît alignée et liée à l'ADN peigné (figure 5F). Il apparaît donc que le fucoidane empêche la liaison entre l'ADN et C1q, vraisemblablement en interagissant avec la protéine. De plus, la compétition entre le fucoidane et l'ADN pour la liaison de C1q suggère que l'interaction établie par le polysaccharide se situe comme pour l'ADN au niveau du domaine collagène de C1q. Cette hypothèse se trouve vérifiée par des expériences de compétition avec le domaine CLR* isolé, montrant que la liaison de ce domaine à l'ADN est totalement bloquée par le fucoidane. En revanche, l'effet du polysaccharide sur la liaison de C1 est moins marqué puisque quelques molécules de ce complexe sont observées le long des brins d'ADN peignés malgré la présence du fucoidane. Ce moindre effet est à relier à la présence du tétramère inséré entre les bras du domaine collagène et qui pourrait interférer dans l'interaction de C1 avec le fucoidane. Ces données conduisent à penser que le polysaccharide interagit avec C1 au niveau du site de liaison du tétramère catalytique. Le fort pouvoir inhibiteur du fucoidane vis-à-vis de l'activité hémolytique de C1q est en accord avec cette hypothèse. Afin de visualiser et confirmer cet effet, la protéase C1r a été couplée aux billes fluorescentes (C1r*) et ajoutée au complexe C1q/ADN formé au préalable. La liaison de C1q à l'ADN n'empêche pas l'incorporation de C1r*, ce qui se traduit par un alignement de spots fluorescents le long des brins d'ADN peigné (figure 5E). En revanche, lorsque C1r est ajouté en présence de fucoidane, aucune incorporation de C1r à C1q n'est observée.

L'ensemble de ces résultats montre que les deux polyanions ADN et fucoidane interagissent avec le même domaine protéique de C1q mais en des sites distincts, et conduisent à des effets opposés, d'activation pour l'un, d'inhibition pour l'autre. La propriété d'interaction du fucoidane avec le domaine collagène doit empêcher l'incorporation du tétramère catalytique à C1q et donc la formation du complexe C1 fonctionnel, ce qui expliquerait le pouvoir anticomplémentaire du fucoidane.

Ces expériences de visualisation de molécules uniques permettent de mettre en évidence de manière univoque la formation de complexe, et dans cet exemple de progresser dans la connaissance des propriétés d'interaction d'un polysaccharide sulfaté. Notre prochaine étape est l'observation du polysaccharide lui-même à l'échelle de la molécule unique, éventuellement aligné comme l'ADN sur une surface. Cette approche expérimentale vient compléter le dispositif nécessairement pluridisciplinaire de caractérisation des complexes glucide/protéine.

Références

- [1] Brant D.A., Novel approaches to the analysis of polysaccharide structures, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1999**, *9*, p. 556.
- [2] a) Essevaz-Roulet B., Bockelmann U., Heslot F., Mechanical separation of the complementary strands of DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, *94*, p. 11935; b) Houchmandzadeh B., Marko J.F., Chatenay D., Libchaber A., Elasticity and structure of eukaryote chromosomes studied by micromanipulation and micropipette aspiration, *J. Cell Biol.*, **1997**, *139*, p. 1; c) Block S., Goldstein S.B., Schnapp B.J., Bead movement by single kinesin molecules studied with optical tweezers, *Nature*, **1990**, *348*, p. 348; d) Harada Y., Funatsu T., Murakami K., Nonoyama Y., Ishihama A., Yanagida T., Single-molecule imaging of RNA polymerase-DNA interactions in real time, *Bioophys. J.*, **1999**, *76*, p. 709; e) Strick T.R., Allemand J.-F., Bensimon D., Croquette V., Behavior of supercoiled DNA, *Bioophys. J.*, **1998**, *74*, p. 2016.
- [3] a) Weiss S., Fluorescent spectroscopy of single biomolecules, *Science*, **1999**, *283*, p. 1676; b) Mehta A.D., Rief M., Spudich J.A., Smith D.A., Simmons R.M., Single molecule biomechanics with optical methods, *Science*, **1999**, *283*, p. 1689; c) Sako Y., Yanagida T., Single-molecule visualization in cell biology, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2003**, *Suppl:SS1*, p. 5.
- [4] a) Ladoux B., Quivy J.P., Doyle P., du Roure O., Almouzni G., Viovy J.L., Fast kinetics of chromatin assembly revealed by single-molecule videomicroscopy and scanning force microscopy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, *97*, p. 14251; b) Davenport R.J., Wuite G.J.L., Landick R., Bustamante C., Single-molecule study of transcriptional pausing and arrest by E. Coli RNA polymerase, *Science*, **2000**, *287*, p. 2497.
- [5] Oana H., Ueda M., Washizu M., Visualization of a specific sequence on a single large DNA molecule using fluorescence microscopy based on a new DNA-stretching method, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1999**, *265*, p. 140.
- [6] a) Bensimon A., Simon A., Chiffaudel A., Croquette V., Heslot F., Bensimon D., Alignment and sensitive detection of DNA by a moving interface, *Science*, **1994**, *265*, p. 2096; b) Bensimon D., Simon A.J., Croquette V., Bensimon A., Stretching DNA with a receding meniscus: experiments and models, *Phys. Rev. Lett.*, **1995**, *74*, p. 4754.
- [7] Gueroui Z., Place C., Freyssingas E., Berge B., Observation by fluorescent microscopy of transcription on single combed DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, p. 6005.
- [8] a) Michalet X., Ekong R., Fougereuse F., Rousseaux S., Schurra C., Hornigold N., van Slegtenhorst M., Wolfe J., Povey S., Beckmann J.S., Bensimon A., Dynamic molecular combing: stretching the whole human genome for high-resolution studies, *Science*, **1997**, *277*, p. 1518; b) Herrick J., Michalet X., Conti C., Schurra C., Bensimon A., Quantifying single gene copy number by measuring fluorescent probe lengths on combed genomic DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, *97*, p. 222; c) Meng X., Benson K., Chada K., Huff E.J., Schwartz D.C., Optical mapping of lambda bacteriophage clones using restriction endonucleases, *Nat. Genet.*, **1995**, *9*, p. 432; d) Yokot H., Johnson F., Lu H., Robinson R.M., Belu A.M., Garrison M.D., Ratner B.D., Trask B.J., Miller D.L., A new method for straightening DNA molecules for optical restriction mapping, *Nucleic Acids Res.*, **1997**, *25*, p. 1064; e) Herrick J., Bensimon A., Single molecule analysis of DNA replication, *Biochimie*, **1999**, *81*, p. 859; f) Herrick J., Stanislawski P., Hyrien O., Bensimon A., Replication fork density increases during DNA synthesis in *X. laevis* egg extracts, *J. Mol. Biol.*, **2000**, *300*, p. 1133; g) Pasero P., Bensimon A., Schwob E., Single-molecule analysis reveals clustering and epigenetic regulation of replication origins at the yeast rDNA locus, *Genes Dev.*, **2002**, *16*, p. 2479.
- [9] Gaboriaud C., Juanhuix J., Guez A., Lacroix M., Darnault C., Pignol D., Verger Fontecilla-Camps J.C., Arlaud G.J., The crystal structure of the globular head of complement protein C1q provides a basis for its versatile recognition properties, *J. Biol. Chem.*, **2003**, *278*, p. 46974.
- [10] Tissot B., Daniel R., Place C., Interaction of the C1 complex of Complement with sulfated polysaccharide and DNA probed by single molecule fluorescence microscopy, *Eur. J. Biochem.*, **2003**, *270*, p. 4714.
- [11] a) Daniel R., Berteau O., Jozefonvicz J., Goasdoué N., Degradation of algal (*Ascophyllum nodosum*) fucoidan by an enzymatic activity contained in digestive glands of the marine mollusc *Pecten Maximus*, *Carbohydr. Res.*, **1999**, *322*, p. 291; b) Chevolut L., Mulloy B., Ratiskol J., Foucault A., Collic-Jouault S., A disaccharide repeat unit is the major structure in fucoidans from two species of brown algae, *Carbohydr. Res.*, **2001**, *330*, p. 529.
- [12] Varenne A., Gareil P., Collic-Jouault S., Daniel R., Capillary electrophoresis determination of the binding affinity of bioactive sulfated polysaccharides to proteins: study of the binding properties of fucoidan to antithrombin, *Anal. Biochem.*, **2003**, *315*, p. 152.
- [13] Tissot B., Daniel R., Biological properties of sulfated fucans: the potent inhibiting activity of algal fucoidan against the human Complement system, *Glycobiology*, **2003**, *13*, p. 29.
- [14] Tissot B., Montdargent B., Chevolut L., Varenne A., Descroix S., Gareil P., Daniel R., Interaction of fucoidan with the complement proteins of the classical pathway, *Biochem. Biophys. Acta*, **2003**, *1651*, p. 5.
- [15] Tissot B., Gonnet F., Iborra A., Berthou C., Thielens N., Arlaud G.J., Daniel R., Mass spectrometry analysis of the oligomeric C1q protein reveals the B chain as the target of trypsin cleavage and interaction with fucoidan, *Biochemistry*, **2005**, *44*, p. 2602.

Régis Daniel

est chargé de recherche au CNRS, au Laboratoire Analyse et environnement d'Évry¹.

Bérangère Tissot

est post-doctorante à l'Imperial College².

Christophe Place

est chargé de recherche au CNRS, à l'École Normale Supérieure de Lyon³.

Zoher Gueroui

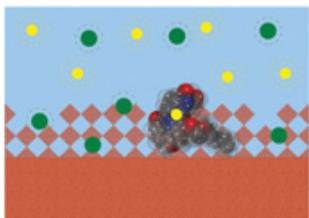
est chargé de recherche au CNRS dans le Groupe Matière condensée et matériaux à l'Université de Rennes 1⁴.

- ¹ Laboratoire Analyse et environnement, UMR 8587 CNRS-CEA-Université d'Évry Val d'Essonne, Boulevard François Mitterrand, 91025 Évry Cedex.
Tél. : 01 69 47 76 41. Fax : 01 69 47 76 55.
Courriel : regis.daniel@chimie.univ-evry.fr
- ² Imperial College, Dept of Biological Sciences – Biochemistry Building, South Kensington Campus, Londres, SW7 2AZ (Grande-Bretagne).
Tél. : 0207 594 5210. Fax : 0207 225 0458.
Courriel : b.tissot@imperial.ac.uk
- ³ Laboratoire Joliot-Curie, Département de physique, UMR 5672 CNRS, École Normale Supérieure de Lyon, 46 allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07.
Tél. : 04 72 72 88 78. Fax : 04 72 72 80 80.
Courriel : christophe.place@ens-lyon.fr
- ⁴ Groupe Matière condensée et matériaux, UMR 6626 CNRS, Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu-CS 74205, 35042 Rennes Cedex.
Courriel : Zoher.gueroui@univ-rennes1.fr



CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Institut de Chimie Séparative de Marcoule



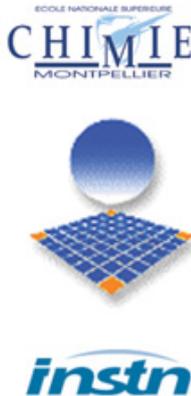
Modélisation d'un tensioactif adsorbé sur une interface chargée (S. Prévost)

8 postes de chercheurs (débutants ou confirmés) de haut niveau sont à pourvoir.

Le CEA, le CNRS, l'Université de Montpellier II et l'École de Chimie de Montpellier ont décidé la création de l'Institut de Chimie Séparative de Marcoule (ICSM). Son objectif est notamment de conduire des recherches fondamentales en support à la conception des systèmes nucléaires du futur. Les recherches menées concerneront aussi l'ensemble des nouvelles technologies pour l'énergie ainsi que les technologies pour l'information et la santé. L'effectif visé de l'ICSM est de l'ordre de 80 à 100 chercheurs à l'horizon 2009. Les thématiques de recherche couvrent plusieurs champs de la chimie, qui vont de la chimie physique statistique des solutions ioniques à la chimie moderne des nanomatériaux hybrides. Elles sont orientées selon 3 axes :

- la combinaison des aspects nanostructuraux et thermodynamiques dans la chimie physique des fluides complexes utilisés pour l'extraction,
- la caractérisation et la modélisation, à l'échelle de la chimie nanométrique supramoléculaire, de l'interface solide-liquide ou liquide-liquide lorsqu'une réaction chimique se produit,
- la chimie « moderne » de l'état solide des nanomatériaux à structure hiérarchique.





La définition des postes est accessible sur le site : icsm.cea.fr

Les candidatures (CV détaillé comprenant la liste de publications, une lettre de motivation et un projet de recherche en deux pages maximum) seront reçues jusqu'au 21 juin 2006 à : icsm@cea.fr

Interviews les 6 et 7 juillet 2006.

Journées Bretagne-Pays de Loire 2005

La section régionale Bretagne-Pays de la Loire de la Société Française de Chimie a organisé trois jours de conférences scientifiques en mai 2005 à Batz-sur-Mer. Nous présentons dans ce dossier les travaux de jeunes chercheurs qui y ont été primés.

Compte rendu des Journées scientifiques de la section régionale Bretagne-Pays de Loire, Batz-sur-Mer, 23-25 mai 2005

Sylvain Collet, Erwan Le Grogneq, Muriel Pipelier, David Deniaud, Éric Renault et Morwenna Pearson

Ces journées scientifiques, organisées en 2005 par les chimistes nantais, se sont déroulées à Batz-sur-Mer (Loire Atlantique), aux portes des marais salants. Un accueil ensoleillé conjugué à un cadre exceptionnel ont permis de débiter ces journées dans une ambiance détendue et chaleureuse.

À l'aube d'une profonde réforme de la recherche française, l'un des premiers objectifs de cette réunion était de montrer le dynamisme et le savoir-faire des deux régions réunies. C'est donc avec un esprit de rassemblement que ces journées ont été organisées ; les thèmes abordés allant de la chimie inorganique à la chimie organique, en passant par la chimie analytique, l'électrochimie... Un second objectif, tout aussi important, était de donner l'opportunité à de jeunes doctorants de présenter, parfois pour la première fois, les résultats de leur recherche, mais aussi de leur permettre de découvrir certains domaines de la chimie dont ils ne soupçonnaient pas l'existence ou qu'ils méconnaissaient.

Les présentations scientifiques ont été de trois types : six conférences plénières, 25 communications orales et 64 communications par affiche. Les conférenciers invités étaient Christian Amatore (ENS, Paris), Christian Serre (Institut Lavoisier, Versailles), Philippe Compain (ICOA, Orléans), Didier Bourissou (Laboratoire d'hétérochimie fondamentale et appliquée, Toulouse), Gilles Ohanessian (Laboratoire des mécanismes réactionnels, École polytechnique, Palaiseau) et Ivan Huc (Institut Européen de Chimie et Biologie, Bordeaux). Ces six conférences choisies dans des domaines très variés de la chimie ont su capter l'attention de tout l'auditoire et ont été présentées avec une grande pédagogie. Cette multidisciplinarité a également été respectée lors des communications orales. Parfois accompagnés d'un léger stress, les divers orateurs ont su se mettre à la portée de l'assistance pour présenter leurs résultats. Les communications par affiche réparties en deux sessions semi-nocturnes ont remporté un vif succès.

Des prix de 100 € ont été attribués aux trois meilleures communications orales ainsi qu'aux deux meilleurs posters par un jury composé des six conférenciers et des membres du Bureau régional de la SFC. Les prix pour les meilleures affiches ont été décernés à Céline Réthoré (CIMMA, Angers) pour « Conducteurs moléculaires chiraux à base de tétrathiafulvalène-oxazolines », et à Aurélien Dif (Laboratoire SESO, Rennes) pour « Nanocristaux fluorescents et fonctionnalisés comme sondes et vecteurs de membranes lipidiques et biologiques ». Les prix des meilleures communications orales ont été décernés à Frédérique Chaignon (LSO, Nantes) pour « Conception d'architectures moléculaires visant à mimer la photosynthèse », à Erwan Picquet (Laboratoire de chimie, électrochimie moléculaire et chimie analytique, Brest) pour « Nouveaux lipides cationiques insaturés et/ou pH sensibles ; synthèse et application à la thérapie génique », ainsi qu'à Christophe Lescop (Organométalliques et catalyse, Rennes) pour « Nouveaux complexes à ligands à phosphine pontante ; précurseurs originaux pour la construction d'édifices supramoléculaires ». Les travaux concernant ces trois derniers prix sont présentés dans les pages suivantes.

Ces journées scientifiques, qui ont réuni pas moins de 135 chimistes, ont remporté un vif succès grâce à une organisation sans faille. Les membres du Bureau de la SFC régionale ainsi que toutes les personnes ayant aidé à l'organisation sont vivement remerciés et remercient à leur tour les participants.

Sylvain Collet est président, **Erwan Le Grogneq** et **Muriel Pipelier**, secrétaires, **David Deniaud** et **Éric Renault**, trésoriers, et **Morwenna Pearson**, présidente du club des jeunes, de la section régionale Bretagne-Pays de Loire de la SFC.

La section Bretagne-Pays de Loire donne la parole aux jeunes

Laure Joumel

Au cours de ces trois journées, se sont succédées des conférences plénières exposant différentes facettes de la chimie, de « l'analyse physico-chimique sur cellules vivantes isolées » présentée par Christian Amatore à « l'assemblage

d'hélices biomimétiques » expliqué par Ivan Huc. Ces conférences étaient entrecoupées de nombreuses communications orales, tenues par les jeunes. Malgré une piscine très tentante sous l'éblouissant soleil de Batz-sur-Mer, les

130 participants ont assisté avec assiduité aux exposés et 63 d'entre eux ont présenté un poster et animé les deux soirées qui leurs étaient consacrées.

Les soirées posters

Occasion pour tous les thésards de discuter de leurs travaux, d'échanger des idées, de croiser leurs expériences, ces soirées sont aussi le moment où conférenciers et jeunes peuvent facilement se rencontrer. Les thésards font connaissance, tout simplement, et partagent leurs différents parcours. Certains viennent des quatre coins du monde.

Comme pour Thomas Cottineau, en 1^{ère} année de thèse à l'Université de Nantes, qui discute avec Guy Ouvrard (Institut des Matériaux Jean Rouxel, Nantes) de son poster sur les nouveaux gels de titane pour la conversion de l'énergie solaire (figure 1). Il est assez timide car il s'agit de son premier poster. Passionné, il explique : « *cette étude est suivie depuis quelque temps au labo ; moi, j'essaie d'optimiser ces gels, surtout un qui pourrait être utilisé dans des cellules photovoltaïques, mais je suis confronté à un problème de rendement trop faible.* »

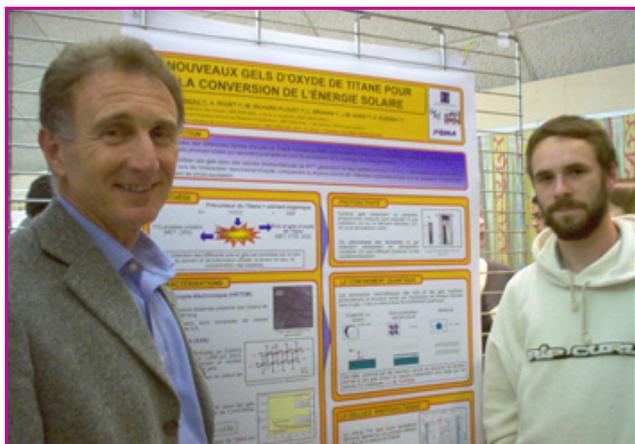


Figure 1 - Thomas Cottineau, en 1^{ère} année de thèse à l'Université de Nantes, défend son sujet face à Guy Ouvrard (Institut des Matériaux Jean Rouxel, Université de Nantes). ©Laure Joumel.

En face, deux roumaines très enthousiastes : Mihaela Moraru, étudiante à l'Université polytechnique de Bucarest, et Iulia Ionita, en 2^e année à l'Université Dunarea de Jos à Galati, présentent leurs travaux réalisés à l'Université de Nantes sur les biocapteurs et la fermentation vinicole. « *Nous sommes très heureuses d'être ici et souhaitons rencontrer d'autres jeunes.* »

Fabrice Dénès, maître de conférences à l'Université de Nantes, expose lui aussi son poster, en anglais, sur ses expériences effectuées à Berne. Il présente une méthodologie pour former une liaison C-C dans le cas d'intermédiaires radicalaires. « *Dans ce type de chimie radicalaire, l'un des objectifs est d'éviter l'utilisation des dérivés de l'étain. Je tente de les remplacer par du thiophénol.* ». Il avoue : « *L'intérêt de ce genre de manifestation est d'avoir un aperçu des thématiques en vogue et de se situer par rapport à ce que les autres font.* »

Le parcours de Jennifer Shaw (figure 2) éveille l'intérêt : cette américaine préfère venir finir ses études de chimie en France plutôt qu'aux États-Unis et souhaite s'installer en Bretagne. Étudiante en 2^e année de thèse à Rennes, elle

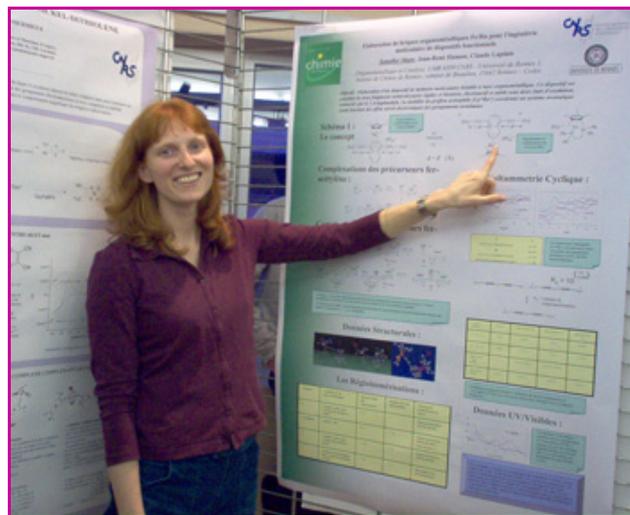


Figure 2 - L'Américaine Jennifer Shaw a choisi d'étudier la chimie à l'Université de Rennes. ©Laure Joumel.

explique son poster sur l'élaboration d'un dispositif de mémoire informatique moléculaire bistable à base organo-métallique.

Remise des prix

Les cinq lauréats ont gagné un chèque cadeau de 100 euros pour l'achat de livres de chimie. Les trois meilleurs communicants ont gagné, en plus, l'opportunité d'écrire un article dans *L'Actualité Chimique* sur le sujet de leur exposé présenté pendant ces journées.

Céline Réthoré (Université d'Angers) a été récompensée pour son poster « Conducteurs moléculaires chiraux à base de tétrathiafulvalène-oxazolines », ainsi qu'Aurélien Dif (Université de Rennes), pour son poster « Nanocristaux fluorescents fonctionnalisés comme sondes et vecteurs de membranes lipidiques et biologiques ». Frédérique Chaignon (Université de Nantes) a été primée pour son exposé dynamique et clair : « Conception d'architectures moléculaires visant à mimer la photosynthèse » (voir p. 23). Christophe Lescop (Université de Rennes 1) a également remporté un prix pour sa communication orale intitulée « Nouveaux complexes à ligands à phosphine pontante : précurseurs originaux pour la construction d'édifices supramoléculaires » (voir p. 30). Erwan Picquet (Université de Brest) a été, lui aussi, félicité pour sa prestation orale bien rythmée et attractive : « Nouveaux lipides cationiques insaturés et/ou pH sensibles ; synthèse et application à la thérapie génique » (voir p. 27).

Le Comité d'organisation a chaleureusement remercié tous les participants pour leurs prestations et les ont invités à revenir aux prochaines Journées de la section qui se dérouleront à l'aube de l'été 2007.



Laure Joumel
est journaliste scientifique.

Courriel : joumel@lactualitechimique.org

Conceptions d'architectures moléculaires pour le transfert d'électron et d'énergie photo-induits

Frédérique Chaignon, Errol Blart, Magnus Borgström, Leif Hammarström et Fabrice Odobel

Résumé	Nos recherches dans le domaine de la conception d'architectures moléculaires pour le transfert d'électron et d'énergie photo-induits, en vue de la photosynthèse artificielle, portent sur l'utilisation de connecteurs conjugués pour réaliser ces processus sur de longues distances. Cet article décrit la préparation et la caractérisation photophysique de dyades composées d'un complexe de ruthénium comme centre donneur photo-excité, d'un fullerène ou d'un naphthalène bisimide comme centre accepteur et d'une unité oligo(phénylène-éthynylène) comme connecteur. Ces systèmes sont effectivement le siège de transferts d'énergie et d'électron très rapides depuis l'état excité du complexe de ruthénium vers l'accepteur.
Mots-clés	Complexe de ruthénium, fullerène ou naphthalène bisimide, transfert d'énergie, transfert d'électron, couplage électronique.
Abstract	Design of molecular architectures to mimic photosynthesis Our researches on photo-induced energy or electron transfer for artificial photosynthesis relies on the utilization of conjugated spacers to perform these two processes over long distance. This article describes the synthesis and the characterization of dyads composed of a trisbipyridine ruthenium complex as sensitizer, a fullerene or a naphthalene bisimide as acceptor and a oligo(phenylene-ethynylene) as spacer. These systems exhibit electron or energy transfer from the excited state of the ruthenium complex to the acceptor.
Keywords	Ruthenium complex, fullerene or naphthalene bisimide, energy transfer, electron transfer, electronic coupling.

La consommation et les besoins énergétiques de l'humanité sont en constante augmentation. Les ressources énergétiques utilisées actuellement font essentiellement appel aux combustibles fossiles et sont par conséquent épuisables et surtout polluantes (effet de serre lié à l'augmentation de la concentration en gaz carbonique). Le développement des énergies renouvelables apparaît donc vital dans l'optique d'un développement durable de nos sociétés de plus en plus consommatrices d'énergie. L'énergie solaire représente la plus grande source primaire d'énergie renouvelable disponible. En effet, la lumière solaire devrait, en principe, pouvoir couvrir nos besoins en énergie, mais en raison de son caractère fluctuant, il serait intéressant de pouvoir la convertir en énergie chimique pour la stocker. La nature a mis au point un processus extrêmement efficace pour réaliser cette transformation : la photosynthèse. Les réactions photochimiques clés intervenant dans ce processus sont le transfert d'électron et le transfert d'énergie photo-induits.

Les systèmes biologiques et plus particulièrement l'appareil photosynthétique peuvent constituer une source d'inspiration pour la conception de systèmes biomimétiques permettant d'utiliser ou de collecter cette énergie solaire. Les publications de la structure cristallographique de l'appareil photosynthétique en 1985 [1], puis plus récemment, celle de l'antenne collectrice d'énergie [2], ont suscité un engouement de la part des scientifiques. Dans ce domaine, le rôle du chimiste concerne le développement de systèmes moléculaires dont les propriétés permettraient de reproduire une ou plusieurs des fonctions du processus de la photosynthèse. Les recherches décrites ci-après s'inscrivent dans ce cadre.

Objectifs

Au cours des deux dernières décennies, d'élégantes architectures moléculaires ont été synthétisées et ont permis d'atteindre des états à charges séparées de durées de vie importantes ($\tau > 300$ ms) avec des rendements quantiques significatifs [3-6]. Ces architectures sont généralement composées de nombreux éléments photo- et électro-actifs reliés entre eux par un connecteur. Dans de tels assemblages

moléculaires, les cinétiques de séparation et de recombinaison de charges doivent être optimisées pour aboutir à un état à charges séparées sur une longue distance et donc de durée de vie élevée (figure 1).

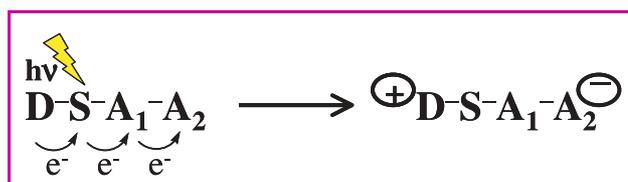


Figure 1 - Illustration schématique d'un système pour le transfert d'électron à l'aide d'un sensibilisateur (S), d'un donneur d'électron (D) et de deux accepteurs d'électrons (A₁ et A₂).

Dans ces édifices, le connecteur ne possède souvent qu'un rôle géométrique, c'est-à-dire qu'il sert uniquement à disposer les unités actives dans une géométrie bien contrôlée. Les théories du transfert d'électron ou d'énergie confirment effectivement que ces processus peuvent intervenir sur de longues distances si les niveaux électroniques du connecteur sont adaptés à ceux du donneur et de l'accepteur [5]. De manière surprenante, l'utilisation de connecteurs conjugués pour promouvoir les séparations de charges a rarement été mise à contribution dans la conception de dispositifs photochimiques en vue de la photosynthèse. Nous nous intéressons depuis quelques années à la construction de systèmes photochimiques où le connecteur aurait un rôle à la fois géométrique et fonctionnel, c'est-à-dire qu'il participerait au processus de transfert d'électron par un mécanisme de superéchange ou un mécanisme séquentiel (appelé « hopping » en anglais) [7-9] (figure 2).

Par convention, dans cet article, un état électroniquement excité est indiqué par un astérisque. Dans le mécanisme de superéchange, l'électron ou l'énergie est transféré en une seule étape du sensibilisateur photo-excité (S*) vers l'accepteur (A) ; le connecteur (C) a pour rôle de favoriser la communication électronique entre ces deux éléments. A aucun moment, l'état excité, l'état réduit ou l'état oxydé de l'espaceur ne sont peuplés au cours du mécanisme de superéchange. Dans le

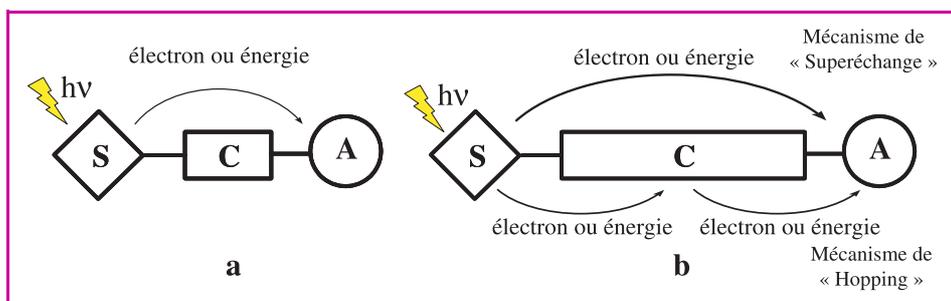


Figure 2 - a) système où S et A sont électroniquement isolés par le connecteur (rôle géométrique uniquement) ; b) système où S et A sont électroniquement couplés par le connecteur (rôle fonctionnel et géométrique).

S : sensibilisateur, C : connecteur, A : accepteur d'électron ou d'énergie.

mécanisme séquentiel ou par saut, le degré d'oxydation du connecteur change lors du transfert d'électron car ce dernier reçoit temporairement l'électron ou la lacune électronique échangé entre S^* et A. Lors du transfert d'énergie par « hopping », le connecteur est un accepteur d'énergie intermédiaire entre S^* et A (figure 2).

Par le choix des propriétés électroniques (position des orbitales frontières haute occupée et basse vacante) du connecteur, il serait donc possible d'envisager efficacement une séparation de charges ou un transfert d'énergie sur une longue distance entre S^* et A. De ce fait, l'éloignement spatial des charges photogénérées pourrait s'envisager avec un nombre restreint d'éléments, d'où une simplification de la synthèse. Dans la majorité des travaux concernant le transfert d'électron, la préparation de systèmes moléculaires nécessite souvent un travail de synthèse très fastidieux en raison du nombre important d'éléments dont ils sont constitués. Ici, l'utilisation d'un connecteur conjugué devrait permettre de préparer des systèmes potentiellement plus simples (triades par exemple) dans lesquels la formation de l'état à charges séparées pourrait atteindre une durée de vie significative.

Choix des molécules et mise en œuvre des synthèses

Architectures moléculaires pour le transfert d'électron ou d'énergie photo-induit sur une longue distance

La structure représentée figure 3 illustre schématiquement la composition des molécules envisagées pour le transfert d'électron ou d'énergie photo-induit. Elle comporte un sensibilisateur (S), un connecteur (C) et un motif accepteur d'électron ou d'énergie (A). Le sensibilisateur absorbe la lumière et passe à l'état excité avant de se désactiver par un transfert d'électron ou d'énergie vers l'accepteur (A). Il y a alors création d'un nouvel état appelé état à charges séparées (S^+-C-A^-) dans le cas d'un transfert d'électron, ou de l'état excité de l'accepteur ($S-C-A^*$) dans le cas du transfert d'énergie.

L'espaceur oligo(phénylène-éthynylène) présente des propriétés tout à fait adaptées pour jouer pleinement le rôle de connecteur car c'est une molécule linéaire rigide (qui évite le repliement de la molécule sur elle-même), photostable et conjuguée [14]. Il devrait donc pouvoir assurer la communication électronique entre le sensibilisateur et l'accepteur. Pour prévenir les problèmes d'insolubilité, des chaînes dodécyles ont été introduites sur les noyaux phényles.

Le complexe de ruthénium trisbipyridine, qui est un composé extrêmement étudié dans le cadre de la photochimie supramoléculaire [5], a été choisi ici car ses propriétés physico-chimiques sont en adéquation avec l'objectif visé. Ce sensibilisateur est photochimiquement très stable, il possède une bande d'absorption dans le visible intense et la durée de vie de son état excité est conséquente (~ 800 ns à température ambiante dans CH_3CN). En outre, son fort potentiel oxydant ($E(Ru^{III}/Ru^{II}) \sim 1,25$ V vs SCE) permettra par la suite d'utiliser l'équivalent oxydant produit pour éventuellement réaliser des réactions d'oxydoréduction annexes.

Deux unités différentes ont été testées comme accepteur : le fullerène et le naphthalène bisimide. Les variations structurales étudiées dans les dyades comprenant le fullerène comme accepteur se situent au niveau de la longueur de l'espaceur, tandis que pour les dyades

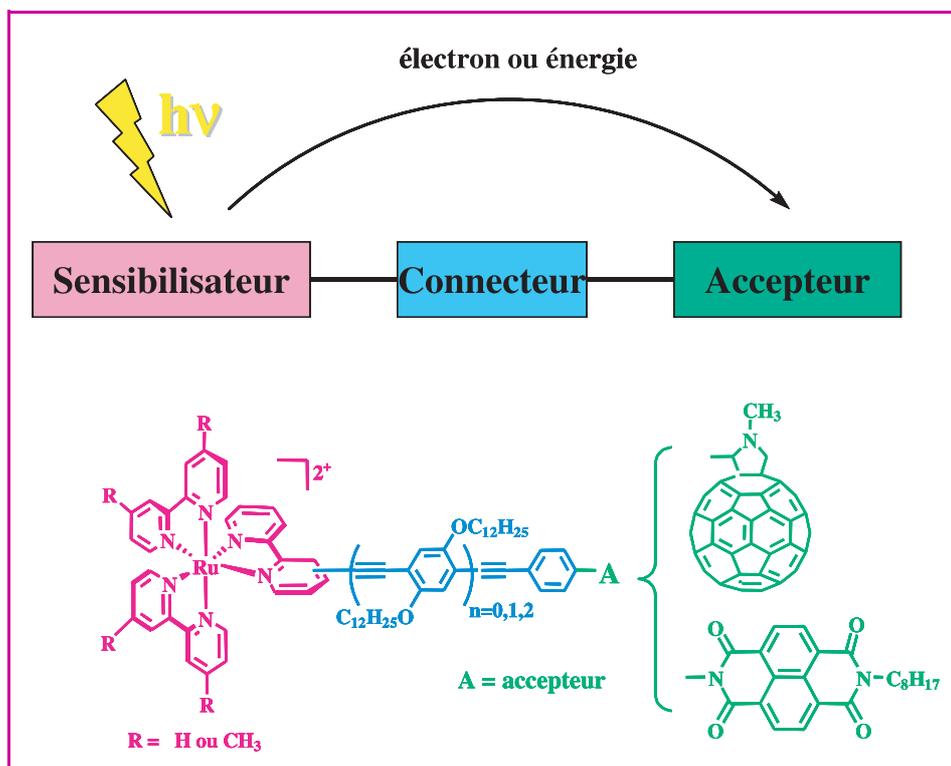


Figure 3 - Architectures moléculaires décrites dans l'article.

avec le naphthalène bisimide, elles se situent au niveau de la position d'ancrage de l'espaceur sur le complexe de ruthénium.

Stratégie de synthèse

Le choix d'une stratégie de synthèse convergente s'inscrit dans l'optique de former rapidement et efficacement des systèmes qu'il sera facile de modifier si nécessaire. D'un point de vue rétrosynthétique, les molécules cibles peuvent se décomposer en trois sous-unités : l'espaceur oligo(phénylène-éthynylène), le complexe de ruthénium trisbipyridine et l'accepteur (fullerène ou naphthalène bisimide) (figure 4).

Chaque sous-unité est synthétisée individuellement, puis elles sont reliées entre elles par des couplages croisés de type Sonogashira [15]. Cette stratégie apporte une grande modularité puisque le changement de sous-unité est possible sans imposer de revoir la totalité de la synthèse de la dyade. Selon une stratégie synthétique apparentée, la préparation des composés de référence Ref 1-Ref 4 (ne comportant pas l'accepteur fullerène ou naphthalène bisimide) a été également réalisée (figure 5).

Grâce à cette stratégie, il devient donc possible d'obtenir les dyades 1-5 à l'échelle de 100 mg et d'envisager par la suite une complexification du système (ajout d'autres éléments actifs tels que des donneurs ou accepteurs d'électrons, catalyseur...).

Résultats

Le spectre d'absorption d'une dyade comportant l'unité fullerène est représenté à la figure 6. Ce spectre présente une bande large et intense autour de 400 nm attribuée à une transition électronique de type $\pi-\pi^*$ localisée sur le connecteur oligo(phénylène-éthynylène). Aux plus grandes longueurs d'onde (450-500 nm), on distingue la transition de transfert de charge du métal vers le ligand (TCML ou MLCT en anglais pour « metal to ligand charge transfer ») du complexe de

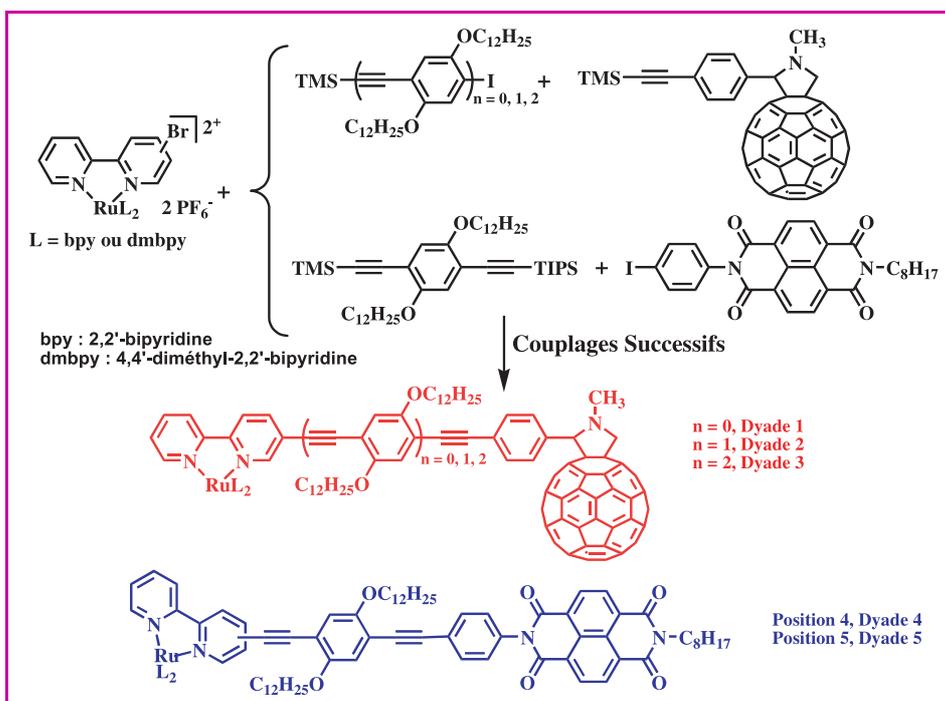


Figure 4 - Schéma rétrosynthétique des dyades contenant le fullerène ou le naphthalène bisimide comme accepteur d'électron.

ruthénium. Cette bande d'absorption correspond à un déplacement électronique d'un électron essentiellement localisé sur le ruthénium (orbitale d) vers une orbitale vide de type π^* située sur le ligand bipyridine. L'unité fullerène, quant à elle, possède des transitions électroniques de type $\pi-\pi^*$ de faible intensité dans le domaine du visible ; c'est pourquoi sa signature spectrale est peu perceptible dans le spectre de la dyade 3. L'interaction électronique à l'état fondamental entre le complexe de ruthénium et le connecteur (courbe rouge) induit un déplacement bathochrome (vers les grandes longueurs d'onde) de la transition TCML par rapport à un complexe de ruthénium trisbipyridine non substitué (courbe noire).

Les mesures de luminescence ont montré que l'intensité de phosphorescence du complexe de ruthénium est quasiment éteinte dans les dyades 1-3 (figure 7). L'excitation lumineuse du complexe de ruthénium trisbipyridine conduit à une

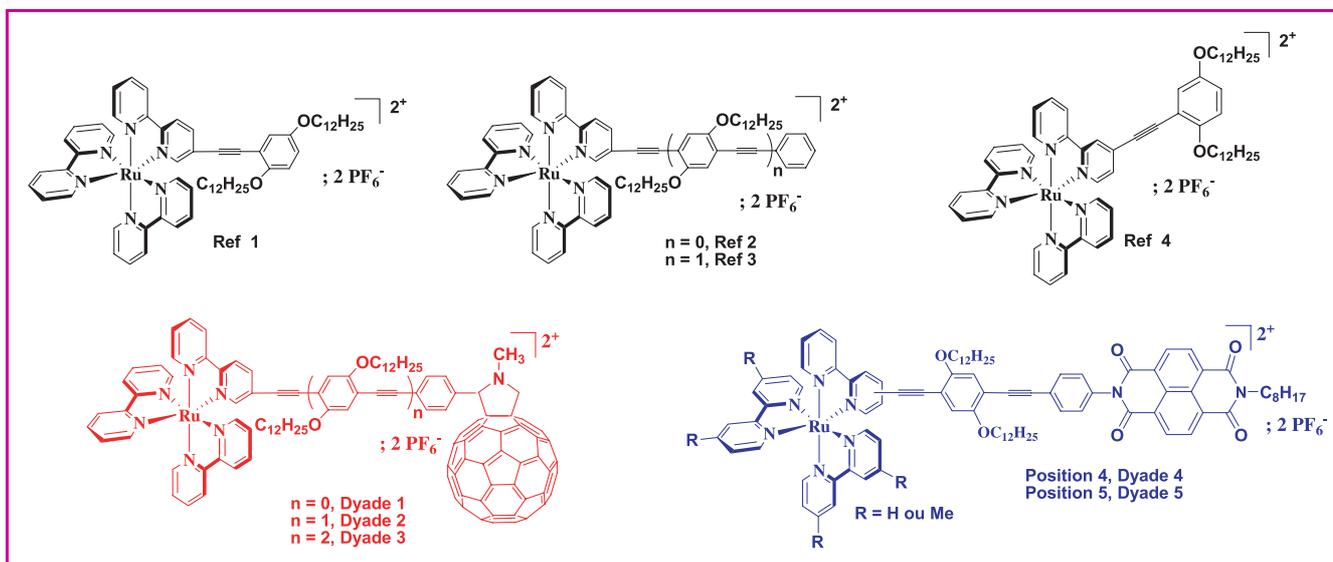


Figure 5 - Structures des composés synthétisés et étudiés.

bande d'émission large et non structurée dans le domaine compris entre 600-850 nm (figure 8). L'extinction de phosphorescence dans les dyades nous indique que l'état excité TCML du complexe de ruthénium se désactive par un processus non radiatif attribué à un transfert d'électron ou d'énergie vers l'accepteur voisin (figure 9).

Une étude spectroscopique par déclin de luminescence et absorption transitoire femto- et nanoseconde a permis

d'élucider la nature des processus de désactivation de l'état excité TCML du complexe de ruthénium dans les dyades 1-3.

Les dyades 1-3, comportant l'unité fullerène, sont le siège d'un transfert d'énergie très rapide ($k_{ENT} = 1,2 \cdot 10^9 \text{ s}^{-1}$) qui conduit à l'état excité triplet du fullerène [9]. Le résultat remarquable de cette série de molécules est que la vitesse du transfert d'énergie est quasiment indépendante de la distance entre le complexe de ruthénium et l'accepteur d'énergie.

Nous expliquons ce phénomène par un transfert d'énergie du complexe de ruthénium vers l'espaceur, puis de l'espaceur vers l'accepteur fullerène (mécanisme séquentiel) (figure 10).

L'étude photophysique des dyades 4-5 comportant l'unité naphthalène bisimide indique que le transfert d'électron et le transfert d'énergie interviennent, mais avec un rendement quantique plus faible, probablement en raison de la trop grande distance entre le complexe de ruthénium et le naphthalène bisimide et du faible couplage électronique (présence d'un nœud sur les orbitales moléculaires du naphthalène bisimide au niveau de l'azote du groupe imide).

Conclusion

Nous avons décrit la synthèse de deux séries de dyades comportant un espaceur conjugué pour relier un complexe de ruthénium et une unité fullerène ou naphthalène bisimide. La synthèse de ces différentes dyades a été réalisée selon une approche modulaire reposant sur une série de couplages de Sonogashira successifs des différentes unités formant les composés.

L'étude photophysique approfondie des dyades avec le fullerène a permis de mettre en évidence un processus de transfert d'énergie intervenant très probablement par un mécanisme séquentiel. De plus, ces études ont montré que ce transfert d'énergie est à la fois très rapide et indépendant de la longueur de l'espaceur. Quant aux dyades formées avec le naphthalène bisimide comme

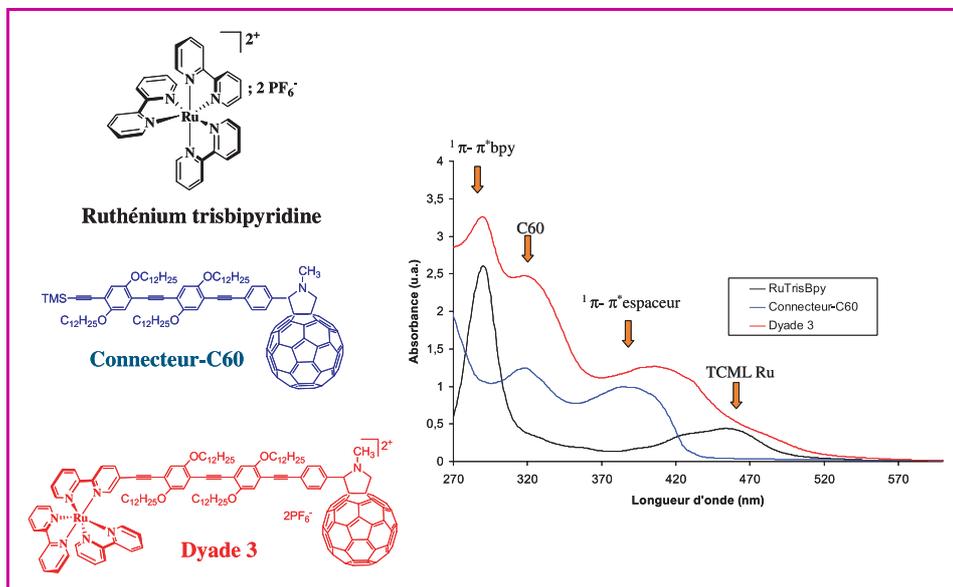


Figure 6 - Spectres d'absorption des différentes sous-unités formant la dyade 3 dans le diméthylformamide.

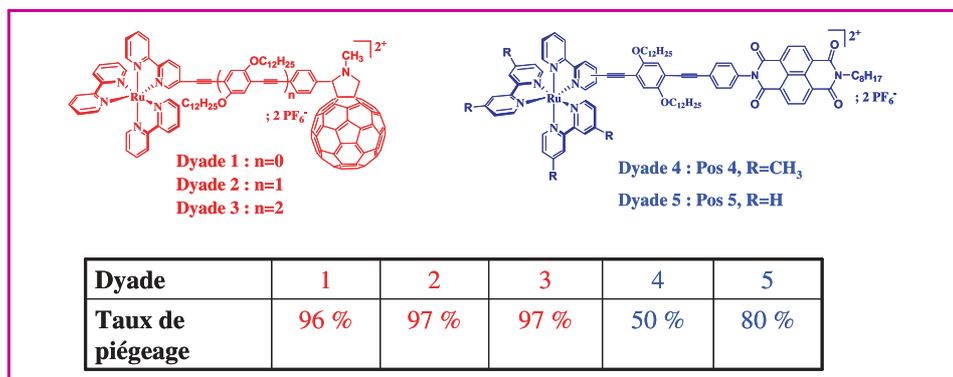


Figure 7 - Pourcentage de piégeage de la phosphorescence du complexe de ruthénium par rapport au complexe de référence correspondant.

Mesures à température ambiante dans le diméthylformamide dégazé.

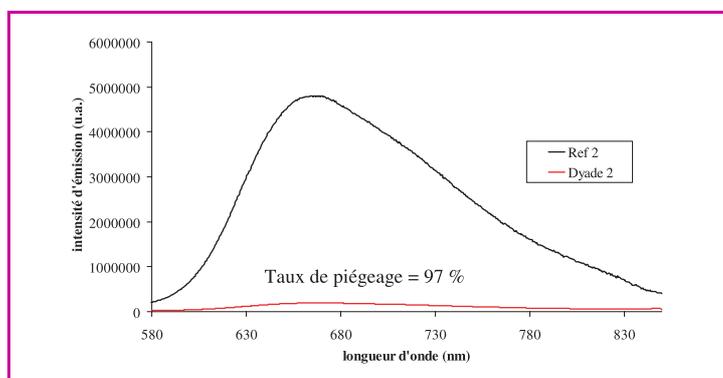


Figure 8 - Superposition des spectres d'émission de la dyade 2 et du composé de référence correspondant.

Mesures à température ambiante dans le diméthylformamide dégazé.

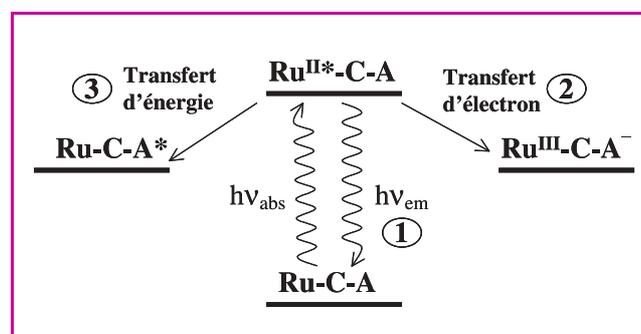


Figure 9 - Illustration schématique des états excités dans les dyades.

L'excitation du complexe de ruthénium à environ 500 nm ($h\nu_{abs}$) génère l'état TCML ($^1Ru^*$) qui peut se désactiver par 1) phosphorescence ($h\nu_{em}$); 2) transfert d'électron; 3) transfert d'énergie.

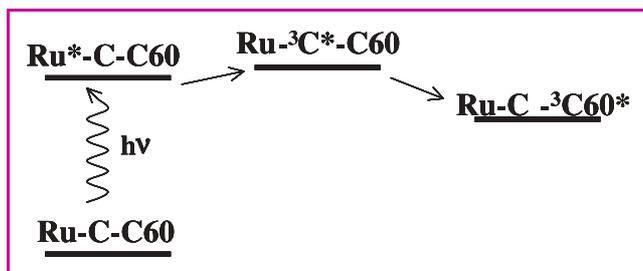


Figure 10 - Illustration du transfert d'énergie du complexe de ruthénium vers le fullerène via un transfert d'énergie initial vers le connecteur (le mécanisme séquentiel).

accepteur, il apparaît qu'un mélange de transfert d'énergie et d'électron intervient, mais avec une cinétique beaucoup plus lente.

Remerciements

Les auteurs remercient le Ministère de la Recherche pour le soutien financier de ce programme dans le cadre de l'Action Concertée Incitative (ACI) Jeunes Chercheurs n° 4057.

Références

- [1] Deisenhofer J., Epp O., Miki K., Huber R., Michel H., Structure of the protein subunits in the photosynthetic reaction center of *Rhodospseudomonas viridis* at 3.Å resolution, *Nature*, **1986**, *318*, p. 618.
- [2] McDermott G., Prince S.M., Freer A.A., Hawthornthwaite-Lawless A.M., Papiz M.Z., Cogdell R.J., Isaacs N.W., Crystal structure of an integral membrane light-harvesting complex from photosynthetic bacteria, *Nature*, **1995**, *374*, p. 517.
- [3] Balzani V., Piotrowiak P., Rodgers M.A.J., Mattay J., Astruc D., Gray H.B., Winkler J., Fukuzumi S., Mallouk T.E., Haas Y., de Silva A.P., Gould I., *Electron Transfer in Chemistry*, V. Balzani (ed), Wiley-VCH, **2001**.
- [4] Alstrum-Acevedo J.H., Brennaman M.K., Meyer T.J., Chemical approaches to artificial photosynthesis 2, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, p. 6802.
- [5] Balzani V., Scandola F., *Supramolecular Photochemistry*, Ellis Horwood, Chichester UK, **1991**.
- [6] Gust D., Moore T.A., Moore A.L., Mimicking photosynthetic solar energy transduction, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, p. 40.
- [7] Odobel F., Suresh S., Blart E., Nicolas Y., Quintard J.-P., Janvier P., Le Questel J.-Y., Illien B., Rondeau D., Richomme P., Haupt T., Wallin S., Hammarström L., Synthesis of oligothiophene-bridged bisporphyrins and study of the linkage dependence of the electronic coupling, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, p. 3027.
- [8] Monnereau C., Gomez J., Blart E., Odobel F., Wallin S., Fallberg A., Hammarström L., Photoinduced electron transfer in platinum(II) terpyridinyl acetylide complexes connected to a porphyrin unit, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, p. 4806.

- [9] Chaignon F., Torroba J., Blart E., Borgström M., Hammarström L., Odobel F., Distance-independent photoinduced energy transfer over 1.1 to 2.3 nm in ruthenium trisbipyridine-fullerene assemblies, *New J. Chem.*, **2005**, *29*, p. 1272.
- [10] Davis W.B., Svec W.A., Ratner M.A., Wasielewski M.R., Molecular-wire behavior in p-phenylenevinylene oligomers, *Nature*, **1998**, *396*, p. 60.
- [11] Giacalone F., Segura J.L., Martin N., Guldi D.M., Exceptionally small attenuation factors in molecular wires, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 5340.
- [12] Vail S.A., Krawczuk P.J., Guldi D.M., Palkar A., Echegoyen L., Tome J.P.C., Fazio M.A., Schuster D.I., Energy and electron transfer in polyacetylene-linked zinc-porphyrin-[60]fullerene molecular wires, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, p. 3375.
- [13] Ziesel R., Making new supermolecules for the next century. Multipurpose reagents from ethynyl-grafted oligopyridines, *Synthesis*, **1999**, p. 1839.
- [14] Bunz U.H.F., Poly(aryleneethynylene)s: syntheses, properties, structures and applications, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, p. 1605.
- [15] Diederich F., Stang P.J., *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, Wiley-VCH Weinheim, **1998**, p. 517.



F. Chaignon



F. Odobel



L. Hammarström

Frédérique Chaignon¹ (auteur correspondant) est doctorante en chimie (3^e année), **Errol Blart**¹ est maître de conférence et **Fabrice Odobel**² est chargé de recherches au CNRS au Laboratoire de synthèse organique de la Faculté des Sciences et des Techniques de Nantes*.

Magnus Borgström est docteur et **Leif Hammarström** est professeur à l'Université d'Uppsala, Department of Physical Chemistry**.



E. Blart



M. Borgström

* Laboratoire de synthèse organique, UMR CNRS 6513 FR2465, Faculté des Sciences et des Techniques de Nantes, 2 rue de la Houssinière, BP 92208, 44322 Nantes Cedex 03.

¹ Tél. : 02 51 12 54 95.

Courriels : frederique.chaignon@univ-nantes.fr
errol.blart@univ-nantes.fr

² Tél. : 02 51 12 54 29.

Courriel : fabrice.odobel@univ-nantes.fr

** Department of Physical Chemistry, Uppsala University, Box 579, SE-751 23 Uppsala (Suède).
Fax : +46 18 471 3654.

Courriel : Leifh@fki.uu.se

Synthèse de nouveaux lipides monocationiques - Application en transfert de gènes

Erwan Picquet, Pascal Delépine, Mathieu Mével et Tristan Montier

Résumé

Avec la mise en évidence de l'implication d'un nombre grandissant de gènes dans de nombreuses maladies héréditaires, acquises ou infectieuses, l'intérêt pour le principe du transfert de gènes s'en est trouvé largement renforcé. Cependant, si l'utilisation d'acides nucléiques possède un potentiel médical certain, encore reste-t-il à les transporter efficacement dans les cellules ciblées. En effet, compte tenu de ses caractéristiques physico-chimiques, l'ADN ne peut franchir seul les barrières qui le séparent du noyau. Il est donc nécessaire de le vectoriser. Les vecteurs synthétiques représentent aujourd'hui une alternative prometteuse aux vecteurs viraux. Par l'amélioration de nos connaissances des conditions de transfection, nous avons développé trois nouvelles classes de lipides monocationiques (sels d'imidazolium lipophiles, phosphoramidates lipophiles polyinsaturés et N-hydroxyphosphoramidates lipophiles) et évalué leur efficacité de transfection à la fois *in vitro* et *in vivo*.

Mots-clés

Thérapie génique, transfert de gènes, lipides cationiques, sels d'imidazolium, phosphoramidates.

Abstract

Synthesis of new monocationic lipids - Application for gene delivery

The involvement of a growing number of genes in many inherited, acquired or infectious diseases has widely reinforced the principle of gene transfer. Nevertheless, if the use of nucleic acids offers therapeutic

potentialities, they must be efficiently transferred into target cells. Owing to physicochemical features, DNA can't cross alone cellular barriers towards the nucleus. DNA must be delivered *via* vectors. Synthetic vectors are becoming increasingly an attractive alternative to recombinant viruses. With the improvement of our knowledge of transfection conditions, we have designed three new classes of monocationic lipids (lipophilic imidazolium salts, lipophilic polyunsaturated phosphoramidates and lipophilic N-hydroxyphosphoramidates) and evaluated their transfection efficiency both *in vitro* and *in vivo*.

Keywords Gene therapy, gene delivery, cationic lipids, imidazolium salts, phosphoramidates.

Thérapie génique

Développée depuis le milieu des années 80, la thérapie génique est basée sur le principe de vectorisation d'ADN ou de transfert de gènes en direction d'une population de cellules de l'organisme. Le but est de rétablir une synthèse protéique défectueuse ou de produire une protéine thérapeutique. Elle ouvre de nouvelles perspectives de traitement pour des maladies héréditaires (mucoviscidose, myopathies...), pour des maladies acquises (cancers, maladie d'Alzheimer...), mais aussi pour des infections virales (SIDA, hépatites...).

A ce jour, 1 076 essais cliniques, regroupant environ 4 000 patients, sont menés au niveau international (figure 1). Néanmoins, les espoirs suscités par la thérapie génique sont contrebalancés par une réalité clinique où des traitements efficaces tardent à s'imposer. A l'interface des recherches fondamentale et appliquée, de nombreux essais en cours sont prospectifs. En effet, le gène utilisé est un gène rapporteur – et non un gène thérapeutique – à partir duquel est produite une protéine facilement dosable ou localisable.

recombinaison, une production aisée de molécules clairement définies, un faible coût de fabrication.

Sous certaines conditions *in vitro*, les performances de ces « virus artificiels » égalent ou même dépassent désormais celles de certains vecteurs viraux. *In vivo*, en revanche, elles demeurent nettement inférieures et nécessitent une réadministration régulière. Ceci illustre la nécessaire adaptation des stratégies en fonction du type de vecteurs utilisés. La faible efficacité de transfection *in vivo* tire son origine des formulations ADN-vecteur dont la stabilité, la pharmacocinétique et la biodisponibilité sont modulées, entre autres, par des protéines sériques. En conséquence, pour combler le différentiel d'efficacité entre les deux vectorisations, il convient d'acquérir une meilleure compréhension des mécanismes physico-chimiques et cellulaires dans le but de concevoir ou d'améliorer de nouveaux vecteurs chimiques. Parmi les vecteurs non viraux développés depuis une quinzaine d'années, les polymères cationiques et les lipides cationiques (mono et polycationiques) constituent deux classes importantes. C'est sur le thème du développement des lipides cationiques que notre équipe collabore depuis dix ans avec une équipe de biologistes (Inserm U613).

Lipides cationiques

D'après le schéma de la figure 2, la structure d'un lipide cationique comporte trois parties principales :

- **Partie hydrophobe** : elle est généralement composée soit de deux chaînes lipophiles aliphatiques saturées ou insaturées (huit carbones par chaîne au minimum), soit d'un groupement cholestéryle. Au sein du lipoplexe (complexe ADN-vecteur), elle favorise la déstabilisation des membranes plasmiques riches en lipides.

- **Partie hydrophile** : cette « tête » polaire porte une ou plusieurs charges positives permanentes et/ou pH dépendantes et s'auto-organise spontanément avec l'ADN, porteur de groupements phosphates. Elle met généralement en jeu un ammonium protoné ou quaternaire.

- **Espaceur** : reliant les parties hydrophile et hydrophobe, sa nature chimique et sa longueur influent sur la stabilité et la biodégradabilité du vecteur. Il est à noter que certains lipides cationiques sont dépourvus d'espaces.

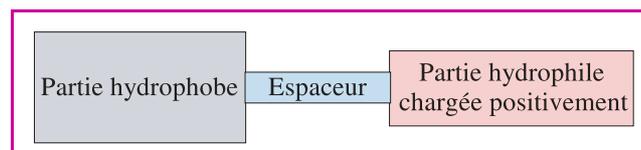


Figure 2 - Structure schématique d'un lipide cationique.

En s'inspirant du vivant, les synthèses de phosphonolipides cationiques [1-2] apparentés aux phospholipides membranaires et de phosphoramidates cationiques lipophiles [3-5] ont déjà été menées au laboratoire. Évalués *in vitro* et

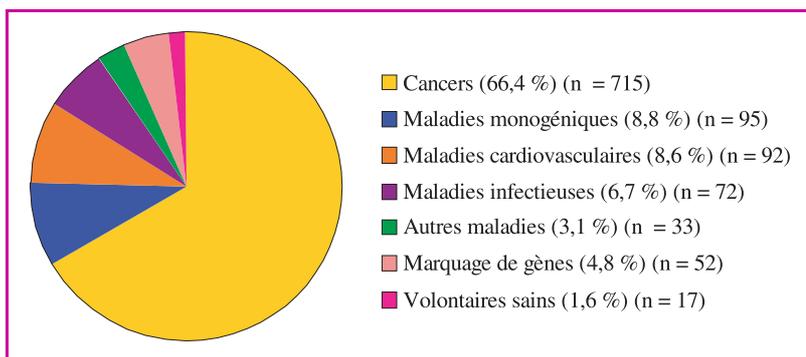


Figure 1 - Répartition des essais cliniques (n) en thérapie génique (source : *The Journal of Gene Medicine*, juillet 2005).

Vecteurs de transfert de gènes

Les groupements phosphates de la macromolécule d'ADN lui confèrent une nature anionique hydrophile rendant difficile le passage de membranes cellulaires hydrophobes et chargées négativement. Le processus de transfert de l'ADN, comme agent thérapeutique, nécessite donc généralement un vecteur permettant de le condenser, de masquer sa charge et de faciliter son entrée dans les cellules, sans pour autant induire la mort cellulaire.

Les virus recombinants sont généralement des vecteurs de transfert de gènes efficaces *in vivo* et *ex vivo* mais ils présentent des risques de réponses immunitaires et des risques oncogéniques par l'intégration au hasard du transgène. Parallèlement à l'utilisation de ces vecteurs viraux, des équipes de chimistes et de biologistes ont donc développé des vecteurs synthétiques présentant de nombreux avantages tels que : le transport de transgènes de grande taille (> 50 kb), une faible immunogénicité permettant des administrations répétées, un caractère épisomique évitant ainsi tout risque de

in vivo, ces lipides monocationiques se sont révélés bien plus efficaces que les références commerciales. En particulier, les phosphoramidates lipophiles monocationiques ou « lipophosphoramidates » monocationiques **2** (figure 3) – dont on ignore tout du mode d'action – ont démontré leur efficacité surtout *in vivo*. Ils possèdent la particularité de présenter un espaceur potentiellement hydrolysable. Les différentes études menées au laboratoire n'ont à ce jour pas permis de valider cette hypothèse : on imagine alors que le motif P(=O)NH participe à la solvatation du pôle hydrophile par formation de liaisons hydrogène avec l'eau ou avec l'ADN lui-même. Pour notre part, nous avons exploré trois nouvelles pistes :

- en introduisant comme pôle hydrophile une nouvelle structure hétéroaromatique : le noyau imidazolium **1** (figure 3), très peu étudié dans l'application de transfert de gènes et par ailleurs connu pour ses propriétés de liquide ionique à température ambiante (sel ionique en phase liquide à température ambiante), susceptibles d'apporter de notables améliorations lors des formulations ADN-lipide ;
- en intervenant sur la nature du pôle hydrophobe des sels d'imidazolium et des phosphoramidates monocationiques. L'une des étapes limitantes d'un transfert de gènes est la libération de l'ADN au niveau des endosomes tardifs, à proximité du noyau. Cette « délivrance » peut être facilitée par l'introduction d'éléments fusogènes constitutifs des lipoplexes, provoquant ainsi une fusion et une rupture des membranes endosomales [6] ; avec pour objectif d'accroître leur déstabilisation, nous avons introduit des chaînes lipophiles polyinsaturées (C_n:) dérivant d'acides gras ω-3 et ω-6. A notre connaissance, l'influence de l'insaturation sur l'efficacité de transfection n'a à ce jour fait l'objet d'aucune étude systématique, cependant que les vertus de ces systèmes polyinsaturés sont désormais bien établies ;
- en synthétisant des N-hydroxyphosphoramidates lipophiles monocationiques **3** (figure 3) apparentés structurellement à la famille des acides hydroxamiques, sidérophores susceptibles d'interférer avec la voie de la transferrine qui permet d'incorporer le fer [7]. Dans l'hypothèse où le motif P(=O)N(OH) s'associe au fer(III), le complexe ainsi formé pourrait être reconnu par des récepteurs membranaires spécifiques présents sur la membrane plasmique, puis être transporté à l'intérieur de la cellule. Un tel système constituerait une voie supplémentaire d'internalisation des lipoplexes dans le cytoplasme.

Synthèse de lipides monocationiques

La synthèse des sels d'imidazolium lipophiles symétriques **1** peut être réalisée en faisant réagir un équivalent d'imidazole (ImH) avec deux équivalents d'un iodure d'alkyle lipophile (RI) en présence d'une base. Les iodures d'alkyle lipophiles sont préalablement préparés par une méthode d'halogénéation efficace des alcools correspondants [8] (figure 3).

Les phosphites de dialkyle lipophiles réagissent avec des amines ω-bromées selon une réaction de Atherton et Todd. Après substitution de l'atome de brome par l'atome d'iode,

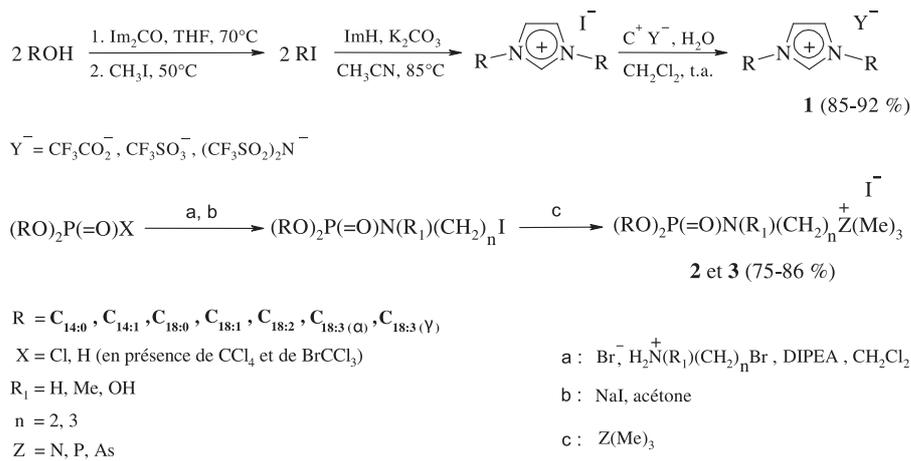


Figure 3 - Nouveaux lipides monocationiques synthétisés.

les phosphoramidates ω-iodés sont quaternarisés en présence de Z(Me)₃ pour conduire aux phosphoramidates lipophiles monocationiques **2** (figure 3).

La première étape de la synthèse des N-hydroxyphosphoramidates lipophiles monocationiques **3** consiste à phosphoryler des N-hydroxylamines ω-bromées par un chlorophosphate de dialkyle (figure 3).

Évaluation biologique

Une partie de cette nouvelle génération de lipides monocationiques a été testée à la fois *in vitro* sur deux lignées cellulaires (HeLa et A549) et *in vivo*. Des résultats encourageants ont été obtenus avec les phosphoramidates monocationiques polyinsaturés. En particulier, *in vivo* sur des souris, le composé **2b** (Z = As ; n = 2, R = C_{18:2}; **2**) s'est révélé plus efficace que le composé **2a** (Z = As ; n = 2, R = C_{18:1}; **1**) dans un rapport de charges (+/-) vecteur/ADN égal à 4 (figure 4). L'augmentation du nombre d'insaturations entraîne donc un gain d'efficacité qui s'accompagne d'une meilleure reproductibilité (figure 4).

Quant aux N-hydroxyphosphoramidates lipophiles et aux sels d'imidazolium lipophiles, leur évaluation est actuellement en cours *in vitro* et quelques résultats préliminaires semblent montrer une amélioration significative des niveaux de transfection par rapport aux générations précédentes.

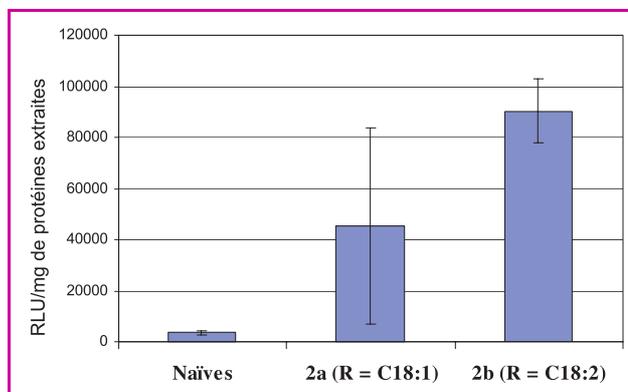


Figure 4 - Mesure de l'activité enzymatique de la luciférase dans les poumons de souris 24 heures après injection des lipoplexes. Résultats correspondant à la moyenne de trois expériences, soit un total de quinze souris par condition testée (RLU : « relative light unit »).

Protocole in vivo

200 µL d'une solution de lipoplexe contenant 50 µg de plasmide codant la protéine luciférase sont administrés par injection intraveineuse dans la veine caudale d'une souris SWISS. Après 24 heures, les tissus pulmonaires sont prélevés, traités puis analysés par luminométrie. La protéine ainsi quantifiée (RLU/mg de protéines extraites) nous permet d'évaluer l'expression du gène rapporteur.

Conclusions

Les lipides cationiques présentent de nombreux atouts en matière de transfert de gènes. Ils apparaissent donc comme une alternative sérieuse aux virus recombinants, même si ces derniers demeurent à l'heure actuelle plus efficaces *in vivo* pour certaines applications. Parmi les lipides monocationiques que nous avons synthétisés jusqu'à présent, le phosphoramidate lipophile avec deux insaturations par chaîne a montré une activité très significative *in vivo*. L'étude de l'influence des polyinsaturations est actuellement poursuivie avec R = C_{18:3} (α), C_{18:3} (γ), C_{20:4}, C_{20:5} et C_{22:6}. De plus, la réussite d'un transfert de gènes au moyen de lipides cationiques étant conditionnée par la nature physico-chimique des formulations des lipoplexes, la détermination des caractéristiques physiques (taille, charge globale des lipoplexes...) fait l'objet d'études qui devraient nous permettre d'optimiser les performances de ces complexes ADN/lipide.

Références

- [1] Guénin E. *et al.*, Cationic phosphonolipids containing quaternary phosphonium and arsonium groups for DNA transfection with good efficiency and low cellular toxicity, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39(3), p. 629.
- [2] Floch V. *et al.*, Cationic substitution in cationic phosphonolipids: a new concept to improve transfection activity and decrease cellular toxicity, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43(24), p. 4617.

- [3] Nouveaux composés lipophiles et leurs utilisations, *FR0214044*, **2002**.
- [4] Montier T. *et al.*, KLN5: a safe monocationic lipophosphoramidate to transfect efficiently haematopoietic cell lines and human CD34⁺ cells, *Biochim. Biophys. Acta*, **2004**, 1665, p. 118.
- [5] Picquet E. *et al.*, Cationic lipophosphoramidates and lipophosphoguanidines are very efficient for *in vivo* DNA delivery, *Bioconjugate Chem.*, **2005**, 16(5), p. 1051.
- [6] Heyes J. *et al.*, cationic lipid saturation influences intracellular delivery of encapsulated nucleic acids, *Journal of Controlled Release*, **2005**, 107(2), p. 276.
- [7] Miller M.J. *et al.*, Studies and syntheses of siderophores, microbial iron chelators and analogs as potential drug delivery agents, *Current Med. Chem.*, **2000**, 7(2), p. 159.
- [8] Iizuka K. *et al.*, A novel one step conversion of alcohols into alkyl bromides or iodides, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31(11), p. 4189.

**E. Picquet**

Erwan Picquet (*auteur correspondant*) et **Mathieu Mével** sont doctorants au Laboratoire de Chimie, électrochimie moléculaires et chimie analytique de l'Université de Bretagne Occidentale*.

Pascal Delépine est assistant hospitalo-universitaire au CHU de Brest et **Tristan Montier** est maître de conférences à la Faculté de Médecine de Brest**.

* Laboratoire de Chimie, électrochimie moléculaires et chimie analytique, UMR CNRS 6521 - Faculté des Sciences et Techniques, Université de Bretagne Occidentale (UBO), 6 avenue Victor le Gorgeu, C.S. 93837, 29238 Brest Cedex 3.
Tél. : 02 98 01 61 54. Fax : 02 98 01 70 07.

Courriel : erwan.picquet@univ-brest.fr

** Faculté de Médecine (UBO) - Inserm U613, Institut de Synergie des Sciences et de la Santé (IS3), bâtiment 2 bis, 5 avenue Foch, 29220 Brest.

Tél. : 02 98 01 80 80. Fax : 02 98 01 83 42.

Courriel : pascal.delepine@univ-brest.fr ;
tristan.montier@univ-brest.fr

Les complexes à ligands à phosphine pontante : un mode de coordination très rare

Christophe Lescop

Résumé

L'un des enjeux actuels de la chimie de coordination est le développement de nouveaux dérivés présentant des propriétés optimisées ou alternatives à celles des complexes existants. L'élaboration de ligands organiques originaux revêt alors une grande importance. En effet, ce sont eux, de par leurs caractéristiques stériques et électroniques, qui vont permettre de moduler les propriétés des complexes obtenus. Dans ce cadre, un nouveau ligand associant un cycle phosphole central à deux cycles pyridines périphériques a été développé. Celui-ci présente la particularité de pouvoir s'associer à des ions de palladium(I), platine(I) et cuivre(I) en stabilisant des entités bimétalliques *via* la création d'un mode de coordination très rare de type phosphine pontante.

Mots-clés

Phosphole, pyridine, mode de coordination, phosphine pontante, complexe bimétallique, palladium, cuivre.

Abstract

Bridging phosphane ligands complexes: a very rare coordination mode

One challenge in coordination chemistry is the development of new derivatives with optimized properties. The synthesis of original organic ligands is then of great importance. Indeed, due to their steric and electronic characteristics, these ligands will allow to tune the properties of the resulting complexes. A new ligand associating a central phosphole ring to two peripheral 2-pyridine moieties has been designed. It can be reacted with palladium(I), platinum(I) and copper(I) ions giving rise to bimetallic entities which are stabilized *via* a rare coordination mode, namely a bridging phosphane.

Keywords

Phosphole, pyridine, coordination mode, bridging phosphane, bimetallic complex, palladium, copper.

Les ligands basés sur le cycle pyridine **1** (*figure 1*) ont joué un rôle primordial dans le développement de la chimie de coordination. En effet, cet hétérocycle azoté forme des

complexes stables avec pratiquement tous les métaux de la classification périodique [1]. L'originalité et la diversité des systèmes moléculaires obtenus ont permis des avancées

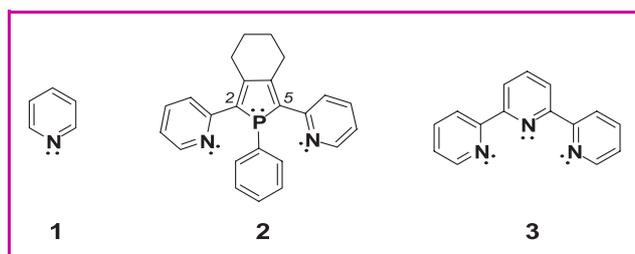


Figure 1 - Structures des dérivés 1, 2 et 3.

majeures dans des domaines d'applications variés allant de la conception de catalyseurs, de matériaux pour l'optoélectronique, à l'élaboration de dérivés pour l'imagerie médicale ou à visée thérapeutique [2-4]. Cette classe de ligands continue de susciter un fort intérêt comme en témoigne leur utilisation pour la conception de nouveaux édifices supramoléculaires à partir de ligands de type polypyridine [5].

Dans le but d'optimiser les propriétés des complexes de coordination élaborés, un important travail de synthèse est constamment mené afin de concevoir de nouveaux ligands. Dans ce but, de nombreux dérivés ont été décrits associant le cycle pyridine à d'autres sous-unités présentant des caractéristiques différentes et complémentaires. Parmi ceux-ci, des ligands hétéroditopiques P,N assemblant le cycle pyridine à divers fragments intégrant un atome de phosphore ont été très étudiés. Le succès de ces ligands mixtes vient des propriétés électroniques différentes des deux sites de coordination (azotés et phosphorés) présents et qui confèrent une réactivité unique à leurs complexes métalliques, en particulier dans le cadre de leur utilisation en tant que catalyseur [2b]. Dans la plupart des cas, la sous-unité phosphorée est un fragment diarylphosphine. Dans ce contexte, nous avons récemment synthétisé un nouveau ligand **2** [6] (figure 1) associant le groupe 2-pyridyle à un cycle phosphole central substitué en ses positions 2 et 5. Nous avons ainsi accédé à un ligand mixte N,P,N original présentant de fortes analogies structurales avec le ligand terpyridine **3**, l'un des archétypes des ligands à base de cycle pyridine. Nos premiers résultats mettent en évidence l'originalité de la chimie de coordination de **2** par rapport à celle de **3**.

Mise en évidence d'un mode de coordination très rare de type phosphine pontante

Deux voies de synthèse ont permis de préparer un dimère de Pd(II) **4** ayant comme ligand ponté le dérivé **2** [7]. Une vue de la structure cristallographique de ce dérivé est présentée dans la figure 2. L'originalité de ce complexe réside dans le fait que les atomes de phosphore des deux ligands **2** se lient aux deux centres métalliques selon un mode de coordination pontant symétrique [$\Delta(\text{Pd-P}) = 0,01 \text{ \AA}$] (mode **C**, figure 3).

A l'opposé, aucun complexe de Pd(II) n'est connu avec le ligand **3**. Par contre, il mène à l'obtention de complexes monométalliques de palladium(II) (tels que le complexe **6**, figure 2 [8]) où les trois atomes d'azote de **3** se coordinent sur un seul et même centre métallique. Le remplacement du groupement pyridine central de **3** par un groupement phosphole

dans **2** permet ainsi d'induire des variations structurales au niveau du ligand ayant une grande incidence dans l'organisation des complexes de coordination obtenus. La complémentarité de ces deux types de groupements coordinants présents dans **2** joue dans ce cadre un grand rôle : le phosphore du cycle phosphole permet la construction de l'édifice bimétallique, tandis que les groupements pyridines de **2** viennent le stabiliser.

En outre, du fait de la présence dans sa structure du groupement phosphole, **2** appartient à la famille des ligands phosphines, des ligands très couramment utilisés en chimie de coordination. Ces ligands s'associent quasi exclusivement à des centres métalliques M selon un mode de coordination terminal (mode **A**, figure 3). A ce jour, de rares exemples de complexes présentant des ligands phosphines se liant selon un mode de coordination semi-pontant (mode **B**) via des interactions de type agostique ont été décrits [9]. Enfin, en 2000, un premier complexe dimérique de rhodium(I) possédant également un ligand phosphine s'associant selon le mode de coordination **C** a été publié [10]. Le dérivé **2** constitue donc un second exemple de complexe présentant ce mode nouveau de coordination, à ligand à phosphine pontante symétrique. L'association au sein d'un même ligand du cycle phosphole et du cycle pyridine permet ainsi d'accéder à des composés présentant des caractéristiques structurales très inusuelles.

La découverte d'un nouveau mode de coordination pour des ligands si communément utilisés que les phosphines est suffisamment rare pour justifier une étude plus approfondie. Des calculs théoriques ont permis d'élucider la nature des liaisons s'établissant entre les centres métalliques et les atomes de phosphore sp^3 du ligand **2**, mettant en évidence des liens Pd-Pd et Pd-P très délocalisés consistant en des interactions fortes de type σ dans un système à quatre centres et à six électrons [7].

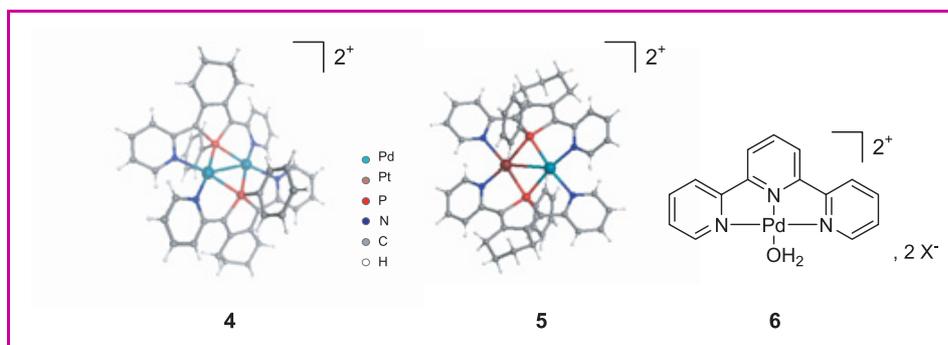
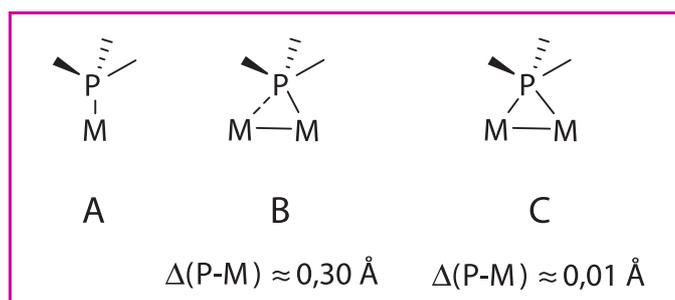
Figure 2 - Structures cristallographiques des complexes dicationiques **4** et **5** et représentation du complexe **6**.

Figure 3 - Différents modes de coordination du ligand phosphine.

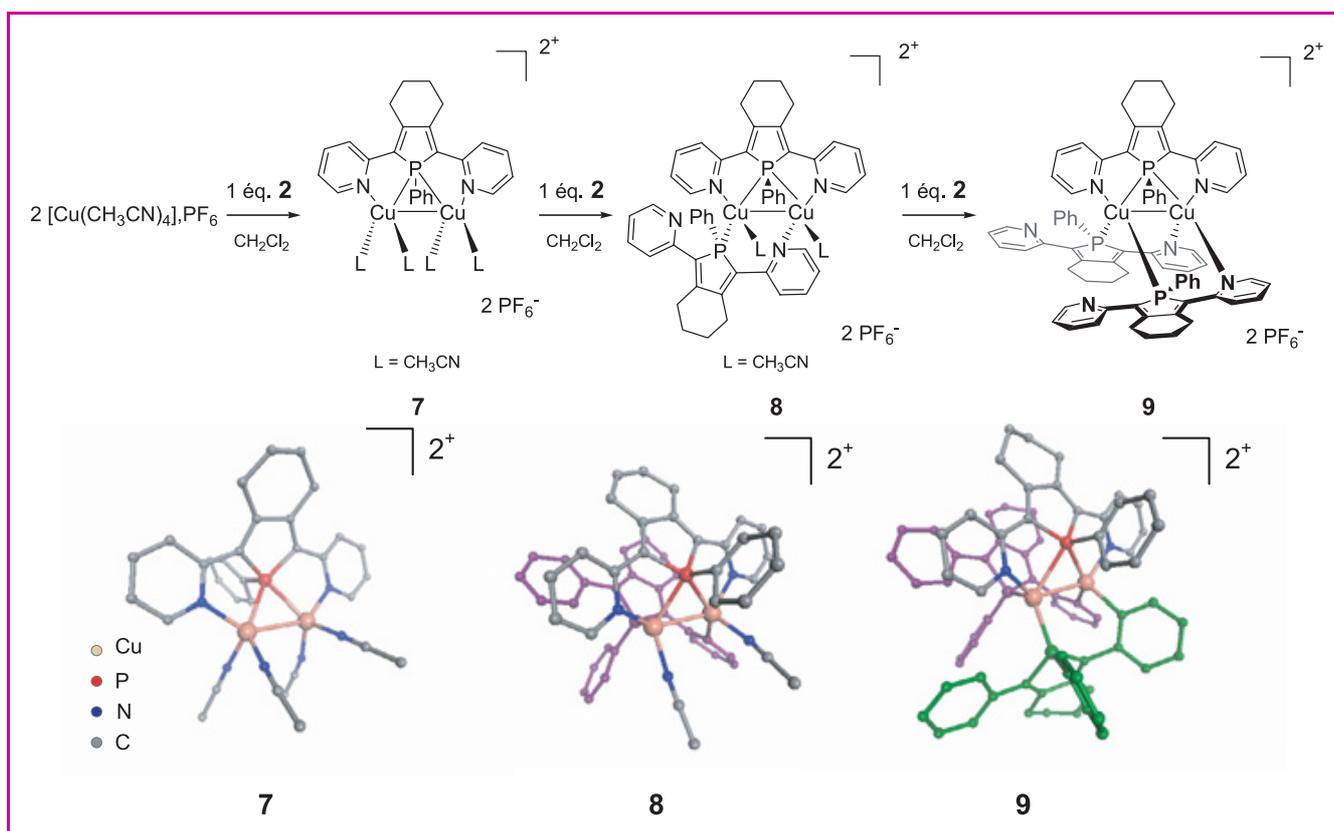


Figure 4 - Synthèse et structures cristallographiques des complexes dicationiques 7-9.

Les ligands **2** formant un chélate P,N sont représentés en violet et vert. Les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés par souci de clarté.

Extension de ce mode de coordination original à de nouvelles familles de complexes

Nous nous sommes attachés à étendre le nombre de complexes présentant ce mode de coordination inédit à partir de notre ligand **2**. Dans un premier temps, un complexe hétérobimétallique **5** de palladium(I) et platine(I) a été caractérisé (figure 2) [11]. Celui-ci présente une grande analogie structurale avec son analogue homobimétallique **4**. Néanmoins, les liaisons phosphore-métal dans le cas de **5** ne sont plus strictement égales [$\Delta(M-P) = 0,09 \text{ \AA}$] suite à l'abaissement de la symétrie de ce complexe dû à la présence de deux ions métalliques différents.

Une famille de nouveaux complexes **7-9** à ligands à phosphine pontante (figure 4) a également été caractérisée [11] suite à la réaction de l'ion cuivre(I) avec un, deux ou trois équivalents de **2**. Dans ceux-ci, un dimère de cuivre(I) est dans chaque cas obtenu avec respectivement un, deux et trois ligands **2**.

Dans ces complexes **7-9**, un premier ligand **2** vient s'associer au dimère de cuivre(I) en se coordonnant de nouveau selon un mode de coordination en phosphine pontante. Puis les équivalents supplémentaires de **2** se comportent comme des chélates P,N impliquant l'atome de phosphore du cycle phosphole et un atome d'azote d'une des deux fonctions pyridines, l'autre atome d'azote restant libre. Des molécules d'acétonitrile viennent compléter si nécessaire la sphère de coordination des ions métalliques.

La différence des arrangements observés lorsque l'on oppose à **2** des ions palladium(I) ou platine(I) et des ions cuivre(I) s'explique aisément en considérant les géométries de coordination caractéristiques de ces ions. Les ions palla-

dium(I) et platine(I) sont des ions de configuration d^9 possédant des sphères de coordination plan carré. A l'opposé, l'ion cuivre(I) est un ion d^{10} et conduit à des complexes stables ayant des sphères de coordination tétraédriques. Ces critères géométriques ont une grande importance dans la structure des complexes formés : dans le cas des complexes de cuivre(I), il n'est pas possible pour un deuxième équivalent de **2** de venir se coordonner selon un mode phosphine pontante sur le dimère métallique présent dans **7**, cela à la différence de ce qui est observé dans **4** et **5**. Ces équivalents supplémentaires de **2** peuvent néanmoins se lier à ces dimères de cuivre(I) selon un autre mode de coordination (chélate P,N) et permettent alors de synthétiser les complexes originaux **8** et **9**.

Dans la série des complexes **7, 8** et **9**, l'environnement des deux ions cuivre(I) devient de moins en moins symétrique. Cela a une incidence sur le mode de coordination de l'atome de phosphore pontant les centres métalliques. Ainsi, dans le complexe **7** où la sphère de coordination des deux ions métalliques est similaire, la phosphine pontante se coordonne de manière symétrique aux deux ions cuivre(I) [$\Delta(Cu-P) = 0,01 \text{ \AA}$]. A l'opposé, dans le complexe **9** où l'environnement des deux centres métalliques est le plus dissymétrique dans cette série, les longueurs des liens entre l'atome de phosphore et chacun des ions cuivre(I) ne sont plus égales et deviennent caractéristiques d'un ligand semi-pontant [$\Delta(Cu-P) = 0,30 \text{ \AA}$]. Tout au long de la série des complexes **7-9**, le ligand **2** à phosphine pontante passe donc progressivement du mode de coordination **C** au mode **B** en fonction de la symétrie des complexes considérés. Ce comportement est caractéristique de ce qui est observé avec les ligands pontants classiquement utilisés en chimie de coordination, tels que le monoxyde de carbone CO, les carbènes, les alcoolates, etc. Ces résultats

démontrent que les ligands phosphines peuvent dans certaines circonstances se comporter comme des ligands pontants standards.

Perspectives

L'association des cycles phospholes et pyridines au sein d'un même ligand **2** a permis d'ouvrir la voie vers une chimie de coordination originale. Avec la caractérisation des complexes **4**, **5**, **7**, **8** et **9**, l'aptitude de **2** à stabiliser divers édifices bimétalliques *via* l'établissement d'un mode de coordination en phosphine pontante est déterminée. De tels complexes bimétalliques présentent un très fort potentiel d'applications dans de nombreux champs d'investigations tels que la catalyse ou l'optoélectronique et sont activement étudiés actuellement au sein de notre groupe. De plus, nous examinons également dans quelle mesure les complexes **7** et **8** pourraient offrir la possibilité de construire de nombreux assemblages supramoléculaires [12]. Enfin, le potentiel de ces ligands associant les cycles phospholes et pyridines ne se limite pas à la synthèse de ces édifices bimétalliques stabilisés par un ligand à phosphine pontante. Nous avons ainsi pu caractériser un phénomène d'isomérisation diastéréosélective de ces dérivés (dont **2**) dans la sphère de coordination de complexes de palladium(II) et de platine(II). Ce processus permet d'isoler de nouveaux ligands P,N optiquement purs ayant un très fort potentiel pour des applications en catalyse asymétrique [13].

Remerciements

Ces résultats ont été obtenus dans le groupe de recherche dirigé par le professeur Régis Réau, dans le cadre des projets de recherche menés par François Leca lors de son travail de thèse et par Elena Rodriguez-Sanz lors d'un stage de recherche financé par le programme ERASMUS. Par leur enthousiasme et leur ardeur au travail, ils ont grandement participé à la réussite de cette étude et se doivent d'être ici très vivement remerciés pour leur contribution.

Références

- [1] *Comprehensive Coordination Chemistry II - From Biology to Nanotechnology*, J. McCleverty, T. Meyer (eds), Elsevier, Oxford, 2004.
- [2] a) Seyden-Penne J., *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1995; b) Speiser F., Braunstein P., Saussine L., Catalytic ethylene dimerization and oligomerization: recent developments with nickel complexes containing P,N-chelating ligands, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*(10), p. 784.
- [3] *Molecular Devices and Machines: a Journey into the Nanoworld*, V. Balzani, M. Venturi, A. Credi (eds), John Wiley & Sons, New York, 2003.

- [4] *Lanthanide Probes in Life, Chemical and Earth Sciences*, G.R. Choppin, J.-C.G. Bünzli (eds), Elsevier, Amsterdam, 1989.
- [5] a) Fujita M., Tominaga M., Hori A., Therrien B., Coordination assemblies from a Pd(II)-cornered square complex, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*(4), p. 369; b) Sauvage J.-P., Transition metal-complexed catenanes and rotaxanes as molecular machine prototypes, *Chem. Commun.*, **2005**, p. 1507.
- [6] Hay C., Hissler M., Fischmeister C., Rault-Berthelot J., Toupet L., Nyulaszi L., Réau R., Phosphole-containing π -conjugated systems: from model molecules to polymer films on electrodes, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, p. 4222.
- [7] a) Sauthier M., Le Guennic B., Deborde V., Toupet L., Halet J.-F., Réau R., A rare coordination mode: a symmetrically μ_2 -bridging phosphole in a binuclear palladium(I) complex, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 228; b) Leca F., Sauthier M., Deborde V., Toupet L., Réau R., Chemistry of bridging phosphines: Pd(I)-dimers bearing 2,5-dipyridylphosphole ligands, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, p. 3785.
- [8] Castan P., Dahan F., Wimmer S., Wimmer F.L., Aqueous chemistry of platinum and palladium complexes. Part 2. Synthesis and crystal structure of a palladium hydroxo complex [Pd(terpy)(OH)]ClO₄.H₂O (terpy = 2,2',6',2''-terpyridine), *J. Chem. Soc., Dalton Transactions: Inorganic Chemistry*, **1990**, *9*, p. 2679.
- [9] Leoni P., Pasquali M., Fortunelli A., Germano G., Albinati A., Oxidant-induced hydride abstraction from [Pt(μ -PBu^t₂)(H)(PBu^t₂H)]₂ yielding [Pt₂(μ -PBu^t₂)₂(H)(PBu^t₂H)]C₃(CN)₅. Spectroscopic, crystallographic, and theoretical comparison of the structures of two « tautomers », *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 9564.
- [10] a) Pechmann T., Brandt C.D., Werner H., Breaking the rule: synthesis and molecular structure of dinuclear rhodium complexes with bridging and semibridging trialkylphosphane ligands, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 3909; b) Werner H., The way into the bridge: a new bonding mode of tertiary phosphanes, arsanes, and stibanes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, *43*(8), p. 938.
- [11] Leca F., Lescop C., Rodriguez-Sanz E., Costuas K., Halet J.-F., Réau R., Bridging phosphines: exotic or versatile binucleating ligands?, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 4362.
- [12] Nohra B., Graule S., Lescop C., Réau R., Mimicking [2,2]paracyclophane topology: molecular clips for the coordination-driven cofacial assembly of π -conjugated systems, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*(11), p. 3520.
- [13] a) Leca F., Sauthier M., le Guennic B., Lescop C., Toupet L., Halet J.-F., Réau R., Stereospecific isomerisation of P-heterocycles triggered by coordination: Synthesis of the first P,N-chelates featuring a 2-phospholene moiety, *Chem. Commun.*, **2003**, p. 1774; b) Leca F., Lescop C., Réau R., A new family of P,N-chelates: stereoselective synthesis of 2-pyridyl-phospholenes in Pd(II)-complexes coordination sphere, *Organometallics*, **2004**, *23*, p. 6191.



C. Lescop

Christophe Lescop

est chargé de recherche CNRS au sein de l'UMR 6226 « Sciences chimiques de Rennes » dans l'équipe Phosphore et matériaux moléculaires du groupe Organométalliques et matériaux moléculaires de l'Université de Rennes 1*.

- * UMR 6226 « Sciences chimiques de Rennes », CNRS-Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, Bâtiment 10C, avenue du Général Leclerc, 35042 Rennes Cedex.
Tél. : 02 23 23 50 02. Fax : 02 23 23 69 39.
Courriel : christophe.lescop@univ-rennes1.fr

Index des annonceurs

Agilent Technologies	p. 3	IanESCO	p. 11
BASF	4 ^e de couv.	ICSN	p. 59
CEA-Marcoule	p. 20	TCI Europe	2 ^e de couv.
EDIF	p. 56	WAB Sarl	2 ^e de couv.
EDP Sciences	p. 61		

Régie publicitaire : 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 – <http://www.edif.fr>

Industrie pharmaceutique : le compromis taille/efficacité

Émérence Marcoux

Sur 10 000 molécules candidates, une seule devient un médicament, au bout de sept à quinze ans (voir figure 1). Parmi les chevilles ouvrières du monde du médicament : des chimistes à la frontière de leur spécialité et de la biologie, de la santé, qui œuvrent autant dans des multinationales comme IPSEN que dans des PME comme Bioprojet. Ces deux sociétés nous ont ouvert leurs portes pour nous permettent d'y voir plus clair.

Pfizer, Sanofi-Aventis, GSK : trois multinationales du secteur de la santé trustant les premières places d'un marché juteux, hexagonal et mondial. A l'échelle de la planète, l'industrie pharmaceutique était évaluée à 550 milliards de dollars en 2004, d'après les entreprises du médicament (LEEM). Elle connaît aujourd'hui une croissance importante, de 8 % en moyenne, et la France n'est pas en reste puisqu'elle compte 300 entreprises, près de 100 000 employés, et que 4 milliards d'euros sont investis dans la recherche tous les ans, contre 60 à travers le monde. Éric Ferrandis, directeur du département Target discovery & biomolecular screening chez IPSEN explique en partie la place de la France : « La recherche pharmaceutique française reste dynamique malgré un contexte difficile. Nous ne pouvons pas disposer de la même expansion que les États-Unis ou que la Grande-Bretagne. Les nouvelles sociétés de biotechnologie rencontrent beaucoup de difficultés à subsister dans un marché international extrêmement compétitif. » Ce secteur demeure malgré tout l'un des plus dynamiques de l'industrie et de la chimie française. Face aux 49 % du marché mondial dominé par les États-Unis avec 269 milliards de dollars en 2004, l'hexagone (38,1 milliards d'euros en 2004) se positionne dans le top cinq européen avec l'Allemagne, la Grande-Bretagne, l'Italie et l'Espagne : la France a totalisé



Éric Ferrandis présente l'échantillonnage d'IPSEN (©Laure Joumel).

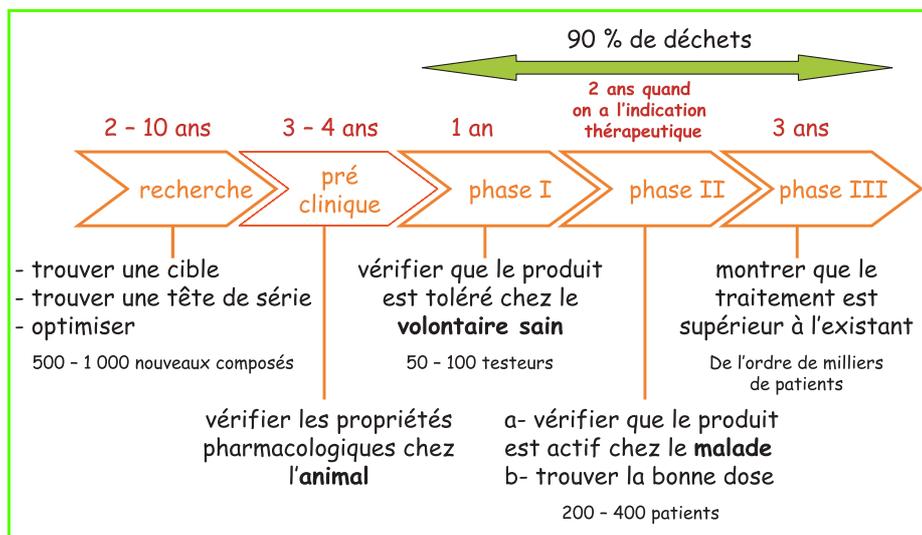


Figure 1 - Échelle de temps de mise sur le marché d'un médicament.
Source : Marc Capet, Bioprojet Biotech.

35,8 milliards d'euros en 2005, dont 41 % à l'export (premier exportateur européen en 2005 et troisième mondial).

Toujours selon le LEEM, les États-Unis sont passés en dix ans de 30 à 45 % du marché mondial, et l'Europe de 33 à 28 %. Sur cette même période, la part du Japon a reculé de 17 à 11 %.

Anticholestérolémiants, anti-ulcéreux, anticancéreux, antidépresseurs et antipsychotiques figurent au top cinq des classes thérapeutiques les plus demandées en 2004, et le marché français doit notamment faire face à la concurrence des génériques sur ces produits. En effet, l'année 2004 a été marquée par une nette croissance du marché des génériques dont le chiffre d'affaires s'est élevé à plus d'un milliard d'euros en 2004, soit + 32 %, après + 38 % en 2003 et + 36 % en 2002.

Concernant l'emploi dans ce secteur en France, on observe depuis une quinzaine

d'années une hausse régulière des effectifs de la R & D dans les industries pharmaceutiques (15 % en R & D, 34 % en production). Cependant, on note actuellement un ralentissement de la croissance. Ainsi la France, longtemps leader parmi les pays découvreurs de médicaments, a aujourd'hui perdu sa place. D'autre part, la R & D française sous-traite de plus en plus ou bénéficie de collaborations extérieures. Le mythe du découvreur ou de l'inventeur isolé de tous ne tient pas là non plus longtemps face à la réalité.

Côté profil, les nouveaux embauchés de la recherche thérapeutique évoluent. La recherche emploie des pharmaciens et des médecins, mais aussi d'autres scientifiques, de formation supérieure ou égale à bac + 4, de la maîtrise au doctorat en passant par le diplôme d'ingénieur. Plus qualifié, l'employé « lambda » de la recherche médicinale est devenu aujourd'hui, dans 57 % des cas, une femme.

Visiblement, la chimie médicinale ne risque pas de disparaître de la conception des médicaments. Pierre-Étienne Chabrier, responsable du Département de neurologie chez IPSEN en témoigne : « *La notion de chimie thérapeutique va en s'élargissant, au sens où ses méthodes peuvent s'appliquer à des molécules de plus en plus complexes. Il y a quelques années, on a appréhendé la disparition de cette spécialité au profit de la biologie, mais cela ne s'est pas produit. Le chimiste reste déterminant dans la découverte du médicament. Quand un médicament doit passer le système nerveux central, le savoir-faire des chimistes intervient, grâce à ses connaissances sur la pharmacocinétique, la solubilité, la taille des molécules, la lipophilie...* »

Une chimiothèque : qu'est-ce que c'est ?

Chaque médicament a une cible thérapeutique : ADN, protéines, enzymes, organelles comme la mitochondrie... précise ou non. On retrouve donc dans toutes les entreprises pharmaceutiques une échantillothèque composée de différentes substances, extraits actifs ou molécules synthétisées isolément, servant à tester les cibles. Pour les identifier et les tester, on les isole et on les produit en grande quantité. Les services concernés travaillent avec des technologies recombinantes et passent par le clonage du gène correspondant. Des essais sont ensuite effectués pour mesurer l'activité de la cible, et un criblage à haut débit de la cible, dit HTS (« high throughput screening ») permet de déterminer le départ chimique, traité ensuite en recherche (manipulation de « binding »). Si l'on part de dix millions de molécules en phase clinique, on en trouve 1 000 en phase I, et à l'arrivée, une seule obtient l'AMM (autorisation de mise sur le marché) (voir figure 1).

« La double formation se révèle indispensable »

Jeanne-Marie Lecomte, présidente de Bioprojet, a créé cette entreprise en 1980 avec Jean-Charles Schwartz, membre de l'Académie des sciences. PME française d'une centaine de personnes, dont 44 chercheurs, cette société est totalement autofinancée grâce au Tiorfan®, le premier anti-sécrétoire intestinal découvert.

Pourriez-vous nous expliquer le mode de fonctionnement de Bioprojet ?

Nous partons toujours d'une cible biologique nouvelle découverte par des chercheurs fundamentalistes, cible dont le rôle physiopathologique nous intéresse. Puis, à l'aide d'un modèle simple, nous essayons de trouver des « leads », interférant avec cette cible. A partir de ceux-ci, nous établis-



Jeanne-Marie Lecomte, présidente de Bioprojet (@Laure Joumel).

sons un programme chimique de relation structure/activité, qui aboutit à la découverte de molécules à la fois très puissantes et très spécifiques.

Bioprojet-Biotech, filiale de Bioprojet Pharma, constitue l'un de nos principaux investissements de recherche en immobilier et en matériel. Le centre regroupe tous les domaines : chimie thérapeutique, modélisation moléculaire, biologie moléculaire, physiologie, pharmacologie et pharmacocinétique. Le professeur Jean-Charles Schwartz y occupe le poste de directeur scientifique, et le Dr Marc Capet y gère la chimie avec une équipe de quatorze personnes. Il joue également le rôle de liaison entre le laboratoire de recherche et la chimie industrielle, où partent les molécules en développement une fois qu'elles ont été sélectionnées. Par la suite, nous sous-traitons beaucoup afin de pouvoir effectuer toutes les tâches incombant au développement d'un médicament. Avec notre effectif, ce serait tout simplement impossible. De bons professionnels de la santé nous viennent en aide : en toxicité, pour la synthèse industrielle chimique, la galénique, et même jusqu'à la visite médicale. D'où une structure petite et différente des laboratoires classiques.

Quels sont les différents sujets de développement de l'entreprise ?

Nous avons actuellement deux exemples de molécules en phase de recherche clinique. La première a été l'objet de publications dans *Nature*, et concerne comme cible le récepteur H3 de l'histamine. La seconde porte sur les récepteurs D3 de la dopamine. Les récepteurs H3 et D3 ont été découverts à l'Inserm, par l'équipe de J.-C. Schwartz alors qu'il y dirigeait l'unité Neurobiologie et pharmacologie. Elles jouent un rôle dans le système nerveux central. Deux molécules résultant de ces recherches sont en développement clinique. L'une d'elles pourrait avoir des retombées pour la prévention des rechutes chez les toxicomanes. Enfin, nous avons travaillé sur l'enzyme tripeptidylpeptidase II (TPP II), qui dégrade la cholécystokinine (CCK), hormone jouant un rôle important dans le processus de satiété. Sa libération à la fin d'un repas provoque le phénomène. Si l'on inhibe la TPP II, la CCK agit plus longtemps et le sentiment de satiété est augmenté. Ainsi, chez les souris, celles-ci se nourrissent moins et perdent jusqu'à 15 % de leur masse corporelle. Aujourd'hui, nous travaillons au développement chimique de cette molécule.

Les retours sur investissements, sept ans au minimum, effrayent les investisseurs

En portant une réflexion sur votre métier, que pensez-vous de la situation actuelle de la recherche thérapeutique en France et dans le monde ?

L'innovation vient aujourd'hui d'Outre-Atlantique, et elle n'est pas favorisée en France. Selon Louis Pasteur, la recherche n'a pas de frontière. Encore faut-il qu'elle se fasse dans les deux sens ! Les grandes entreprises pharmaceutiques étrangères n'installent pas leurs centres de recherche en France, quand elles ne les suppriment pas... A terme, je pense que les entreprises continueront à se regrouper, entraînant encore la disparition d'un certain nombre de centres de recherche. Pour les petites entreprises et les « biotechs » [société de biotechnologie], le problème reste entier. On encourage celles-ci à se créer, mais elles ne sont pas assez solides et disparaissent vite.

L'embauche de chercheurs reste difficile. Pourtant, dans notre entreprise, nous en avons engagé quinze nouveaux depuis la reprise du site de Bioprojet Biotech et réalisé des investissements importants : deux robots de HTS [« high throughput screening », criblage à haut débit], un appareil RMN, deux spectromètres de masse... L'exception confirme la règle !

Selon vous, d'où viennent les difficultés ?

Probablement du retour sur investissements. Il ne peut se faire qu'au bout de dix ans. Trouver des investisseurs acceptant de nous financer pendant cette durée n'est pas chose évidente. On fournit certes des aides encourageantes aux PME en création, mais les efforts pour les soutenir se révèlent insuffisants. Par ailleurs, la diminution de l'investissement dans la recherche des grands groupes et du nombre de centres de recherche en France est bien connue de tous.

Quelle est la solution ?

A mon avis, les innovations prometteuses se profilant à l'horizon se rapporteraient davantage à la thérapie cellulaire ou à la thérapie génique. Dans le domaine de la chimie, la chimie thérapeutique demeure un secteur très spécial... Ces spécialistes doivent posséder en plus une bonne connaissance de la physiologie. Pour moi, les chimistes devenus biochimistes représentent le meilleur choix. La double formation et une grande symbiose entre chimistes et biochimistes se révèlent importantes, voire indispensables.

Êtes-vous optimiste face à l'avenir ?

Pas tellement, j'ai une vision assez pessimiste. Cependant, comme je vous l'ai dit, ce sont des petites entreprises qu'émergent souvent les idées ; elles possèdent le goût du risque nécessaire pour réussir. Encore faut-il leur en donner les moyens...

« La solution : remonter des modules de formation en partenariat avec les industriels »

IPSEN, c'est environ 700 personnes à travers le monde rien que pour la R & D, dont plus de 300 en France, et un budget annuel supérieur à 169 millions d'euros en 2005, soit 20,9 % du chiffre d'affaires. Christophe Thurieau en est le vice-président Recherche.

Pourriez-vous nous expliquer le mode de fonctionnement d'IPSEN ?

Notre recherche se répartit essentiellement entre quatre pôles : les Ulis (France), Boston (États-Unis), Londres (Grande-Bretagne) où nous disposons d'un centre de recherche clinique et de biotechnologie, et Barcelone (Espagne) abritant notre centre de recherche galénique. Chimistes et biologistes travaillent ensemble sur des projets de recherche de nouvelles molécules. Celles-ci agissent sur des cycles spécifiques impliqués dans différentes pathologies. Sur le site de Boston, la recherche est majoritairement centrée sur l'endocrinologie, et aux Ulis, sur la neurologie. L'oncologie est étudiée sur les deux sites. Dans le cas particulier de la chimie, on observe une spécialisation : la chimie médicinale (les molécules organiques) en France et la chimie des peptides à Boston, les hormones d'origines peptidiques étant nombreuses en endocrinologie.



Christophe Thurieau, vice-président Recherche (©IPSEN).

Quels sont les différents sujets de développement de l'entreprise ?

Nous avons actuellement des approches innovantes dans le traitement des cancers hormonodépendants avec 21 programmes de recherche en cours sur des molécules à différents stades d'avancement, et huit portant sur de nouvelles entités chimiques. A titre d'exemple, nous avons obtenu jusqu'à présent de très bons résultats avec une molécule se trouvant actuellement en phase I dans le cancer du sein. Nous étudions par ailleurs un analogue en phase II d'une hormone naturelle dans le domaine du diabète, en partenariat avec Roche.

Une forte demande de bons chimistes, mais des formations inadéquates

En portant une réflexion sur votre métier, que pensez-vous de la situation de la recherche thérapeutique en France et dans le monde ?

Il y a toujours eu en France d'excellentes écoles en chimie médicinale qui ont bénéficié des travaux de grandes personnalités comme Pierre Potier ou Sir Derek Barton (prix Nobel de chimie 1969) à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles [ICSN, CNRS, Gif-sur-Yvette]. Cependant, cette spécialité est devenue le parent pauvre de la chimie. Si l'on n'a pas de difficulté à trouver des spécialistes en chimie médicinale, ceux-ci ont été malheureusement formés pour la

plupart à l'étranger. C'est regrettable, car il me paraît extrêmement important d'avoir un terreau d'enseignement et d'équipes de recherche générant dans leur entourage des idées thérapeutiques nouvelles, et des structures de recherche privées, semi-publiques ou publiques. J'estime qu'aujourd'hui, la chimie thérapeutique n'est pas un domaine assez considéré. On constate que quelles que soient les structures des entreprises de santé – y compris les biotechnologies –, il y a aujourd'hui une demande extrêmement forte pour de bons chimistes.

Alors, d'où viennent les difficultés ?

Des formations. D'où venaient les principales formations en chimie médicinale auparavant ? Des grandes écoles de pharmacie et des grandes écoles doctorales. Aujourd'hui, les cours de chimie médicinale sont toujours plus ou moins dispensés, mais suscitent moins d'intérêt. Je pense qu'il faut réfléchir et renouveler la formation en chimie. Même si elle est affligée d'un aspect de science dure un peu austère, il faut ré-attirer, re-sensibiliser les jeunes vers cette voie et leur montrer les différentes possibilités et applications de la chimie en recherche thérapeutique. Il faut leur montrer l'extraordinaire éventail de possibilités qu'offrent les études de chimie dans le domaine des sciences du vivant. Avec le développement des protéines comme agents thérapeutiques, ce sont des applications importantes et nouvelles qui nécessitent un savoir-faire en chimie.

Et d'un point de vue économique ?

La France reste un grand marché, au quatrième rang mondial, les États-Unis et le Japon représentant environ 60 % de ce marché. La survie des entreprises pharmaceutiques passe par un développement international, parfois associé à des partenariats ou à une concentration. Sur les vingt dernières années, on a vu naître beaucoup de centres

pharmaceutiques dans le monde. Attirer ces investissements et les valoriser est aujourd'hui un enjeu majeur pour notre pays.

Quelle est la solution ?

La recherche fondamentale génère des activités industrielles, et pas l'inverse. On doit donc disposer d'une recherche fondamentale forte. Selon moi, on devrait remonter des modules de formation en partenariat avec les industriels, prendre exemple sur l'Angleterre où la chimie thérapeutique est dynamique.

Êtes-vous optimiste face à l'avenir ?

Oui, car les partenariats publics/privés s'intensifient aujourd'hui. Ainsi, à titre d'exemple, la politique de partenariat du Groupe IPSEN avec la recherche publique française s'est renforcée de façon significative entre 2004 et 2005, avec un quasi-doublement du nombre de projets en partenariat.

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement Laure Joumel, journaliste scientifique. Elle a effectué avec moi les recherches et les interviews qui ont permis l'écriture de cet article. Plusieurs de ses photos l'illustrent.



Émérance Marcoux

est journaliste scientifique 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



Les conseils du Professeur Chimico sur les risques chimiques

CD-Rom et DVD-vidéo, INRS, Lux Modernis, 2004

L'Institut National de Recherche et de Sécurité a édité un coffret contenant un DVD, un CD-Rom et un livret d'accompagnement sur les risques chimiques.

Le petit film (9 minutes) s'adresse à des salariés amenés à manipuler des produits, pas toujours identifiés comme chimiques, potentiellement dangereux pour leur santé. Il peut être utilisé également dans des classes de lycées techniques ou d'enseignement professionnel. Ce dessin animé, revendiquant une

certaine dose d'humour, met en scène un professeur, chapeau haut-de-forme et redingote, qui délivre avertissements et conseils.

Il est évident que ce film n'apportera rien ou presque au salarié ou à l'élève qui le regardera dans son coin. Il doit être accompagné du commentaire d'un animateur ou d'un enseignant. C'est ce que facilitent les ressources du CD-Rom qui permettent de construire une présentation ou une formation mieux adaptées au public visé.

Bien que ces documents ne soient pas particulièrement destinés aux chimistes, ils présentent quelques situations (comme faire voisiner des produits susceptibles de réagir entre eux) qui peuvent malheureusement encore se rencontrer dans nos laboratoires.

Pierre Vermeulin

Cet ouvrage a reçu le prix Roberval Multimédia 2005.

• INRS, 30 rue Olivier-Noyer, 75680 Paris Cedex.
info@inrs.fr - www.inrs.fr



La chimie : du solfège à la mélomanie

L'influence de l'enseignement de la chimie sur son image publique

Richard-Emmanuel Eastes

Résumé

Qu'il s'agisse de chimie ou de musique, l'appréhension d'une discipline repose sur quatre pôles fondamentaux : la pénibilité des apprentissages, le plaisir de la pratique, l'intérêt des savoirs acquis, et la dynamique personnelle de l'élève. Cet article montre combien et comment l'image de la chimie peut être ternie si l'un quelconque de ces quatre pôles est négligé dans son enseignement, et que le déséquilibre qui en résulte risque de manière ultime de la transformer respectivement, pour nos étudiants futurs-concitoyens, en discipline théorique codée, science spectacle désincarnée, matière sans intérêt et métier inaccessible. A travers cette grille d'analyse, l'étude des programmes scolaires permet alors de mieux comprendre l'influence qu'a pu avoir l'enseignement de la chimie sur son image depuis une vingtaine d'années, auprès de ceux qui l'ont approchée par l'unique biais de leur scolarité. Complexe et paradoxale, la chimie présente de plus des obstacles spécifiques (didactique, épistémologique, cognitif, affectif...), inexistantes dans les autres disciplines, dont nous montrons qu'ils peuvent entraîner des difficultés supplémentaires de tous ordres au niveau de son enseignement. Enfin, la compréhension de cet ensemble de données permet d'imaginer quelques pistes originales susceptibles d'aider à enrayer les effets négatifs induits par l'enseignement dans le rapport des étudiants et des citoyens « anciens-élèves » avec la chimie.

Mots-clés

Image, désaffection, enseignement, obstacles, plaisir, questionnement, liens, sens, solfège, mélomanie, vocation.

Abstract

The music of chemistry: from solfeggio to vocation. The influence of chemistry teaching on its public image

From its discovery at school to its professional practice, apprehending a subject matter (be it chemistry or music) lies on four essential poles: the painfulness of the learnings, the pleasure of the practice, the interest of the acquired knowledge and the personal dynamics of the pupil. This paper shows how the image of chemistry can suffer if one of these four poles is neglected in its teaching, and that this wobble can ultimately and respectively turn it, among our « future fellow-citizens » students, into a coded theoretical subject matter, a disembodied magical show, an irrelevant field of study and a career out of reach. Through this analysis grid, studying school programs then allows to have a better understanding of the influence that chemistry teaching may have had on its image for the past two decades, for those who approached it by the sole angle of their schooling. Complex and paradoxical, there lies in chemistry specific hurdles (didactical, epistemological, cognitive, affective...) that do not exist in other disciplines and that cause all kinds of impediments regarding its learning. Finally, understanding this set of data allows to imagine inventive threads capable of halting the negative effects produced, by teaching, in the relationship between students and « future citizens former pupils » with chemistry.

Keywords

Image, loss of interest, teaching, hurdles, pleasure, questioning, links, meaning, solfeggio, love of music, calling.

Quel enfant ne rêve pas de la *mallette du petit chimiste* ou de la visite dans sa classe d'un *vrai* chimiste ? Qui ne s'est pas un jour risqué, dans la clandestinité que lui procurait soudain l'absence temporaire de ses parents, à mélanger produits alimentaires ou ménagers pour les voir se transformer, avec parfois même le secret espoir de les voir « exploser » ? Chez ces enfants, à ces envies et attitudes, une seule origine, aussi innée que spontanée : « faire des expériences »... jouer avec la matière et comprendre comment elle se comporte (*figure 1*).

Aucun *a priori* négatif non plus chez les plus jeunes quant à l'*image* de la discipline : qui prend la peine d'interroger les enfants et les adolescents se rend vite compte que même s'ils associent parfois les termes « chimie » et « pollution », se faisant ainsi le relais des discussions familiales et des

médias, ils sont parfaitement conscients de l'utilité de la chimie pour fabriquer, par exemple, produits ménagers et médicaments.

Et pourtant, interrogez leurs parents, vos voisins ; dites-leur que vous êtes chimiste et vous serez étonnés de la récurrence de la réaction : « Ah ! La chimie... j'ai toujours détesté ça. Et je n'y ai jamais rien compris ! Trop obscure, trop codée, trop magique... » Testez alors les connaissances qui leur restent de cette époque où ils « subissaient » la chimie à l'école ; là encore, vous serez étonnés de l'inexistence du moindre souvenir cohérent, ne serait-ce que des formalismes les plus simples ou de la différence entre un *atome* et une *molécule*...

Entre ces deux extrêmes, de l'enfance à l'âge adulte, que s'est-il passé ? Comment interpréter le remplacement



Figure 1 - Chimiste en herbe.

de cette exaltation initiale pour la chimie « science expérimentale » par le rejet de son langage et de ses lois, en dépit des efforts répétés des concepteurs de programmes scolaires, voire des chimistes eux-mêmes, pour rendre leur discipline attrayante ? Comment comprendre ce désamour qui nous désole, nous, chimistes restés passionnés par les transformations de la matière malgré le difficile apprentissage des notations symboliques et des modèles qui la décrivent ? L'éducation scientifique, dispensée parallèlement par le système scolaire et les professionnels de la culture scientifique, aurait-elle un rôle à jouer – sinon une responsabilité – au niveau de la construction et de la préservation de l'image de la chimie ?

A travers cet article, nous tentons de dégager quelques pistes de réflexion et de proposer quelques esquisses de solutions à ces interrogations fondamentales, qui touchent tout autant à l'image de notre discipline auprès des citoyens non chimistes qu'à la délicate question de la désaffection des étudiants pour les études universitaires de chimie.

Appréhender une discipline : un processus quadrupolaire

De sa découverte sur les bancs de l'école à sa pratique professionnelle, l'appréhension d'une discipline repose sur des fondements très similaires. Et en l'occurrence, l'exemple de la musique (figure 2) va nous permettre de mieux comprendre ce qui se joue dans la découverte de la chimie puis dans la familiarisation avec son langage, pour un élève qui n'y est pas particulièrement préparé avant le premier cours qui lui sera dispensé sur le sujet.

Dans le cadre de cette métaphore, nous distinguons quatre pôles fondamentaux et récurrents, complétés par un cinquième, un peu particulier, que nous nous contenterons d'évoquer.

L'effort (le solfège)

Le premier pôle incontournable et propre à toute discipline, c'est l'effort et la pénibilité des apprentissages fondamentaux. En effet, la chimie n'est certainement pas la seule discipline qui souffre de la nécessité de passer par des

apprentissages rébarbatifs ou même pénibles : que la partition soit scientifique, littéraire ou artistique (et même sportive), un minimum de solfège est indispensable à qui souhaite devenir un bon musicien.

Or la véritable question est bien là : quels sont les obstacles fondamentaux de ce solfège qui, troublant la compréhension de la chimie par les jeunes, finit par les dégoûter de notre discipline et leur faire oublier le plaisir de l'expérience qui les animait pourtant de manière quasi spontanée ?

Déjà à l'issue de la classe de seconde, face à une transformation de la matière, alors qu'il n'a pas encore choisi son orientation professionnelle, un élève doit savoir reconnaître une réaction chimique. Il doit avoir appris à manipuler les concepts qui l'organisent, avoir compris comment il est possible de représenter un tel phénomène, s'être familiarisé avec le langage qui permet de communiquer des connaissances à son sujet. L'équation de réaction, qui permet ce passage de l'observation expérimentale à la modélisation grâce au recours à l'échelle atomique et moléculaire, est pourtant une élaboration théorique extrêmement complexe. Elle n'a certes pas été bâtie en un jour par la communauté savante et sa maîtrise demande une forte capacité d'abstraction. A ce titre, elle nécessite un important et incontournable travail de réflexion, de répétition et de mémorisation.

La chimie souffre en outre d'un nombre d'implicites extraordinaire et pour l'illustrer, j'aimerais citer l'exemple d'un cours intitulé « Éducation à l'environnement » que je donnais il y a quelques années à des étudiants, futurs enseignants du primaire, à l'Université de Genève.

Ayant écrit au tableau un cycle catalytique extrêmement réduit de la destruction de l'ozone par les CFC, j'arrivais à l'équation bilan et la simplifiais en ôtant un atome de chlore des deux côtés (figure 3), lorsqu'une étudiante eut le courage de me poser une question. Une de ces questions que les étudiants qualifient généralement de « question bête », comme pour se dédouaner de leur ignorance, alors que seules sont « bêtes » les questions que l'on ne pose pas. Une question qui, pourtant, me fit ensuite beaucoup réfléchir sur nos implicites⁽¹⁾ de chimistes :

« Mais le chlore, il est toujours là, n'est-ce pas ? »

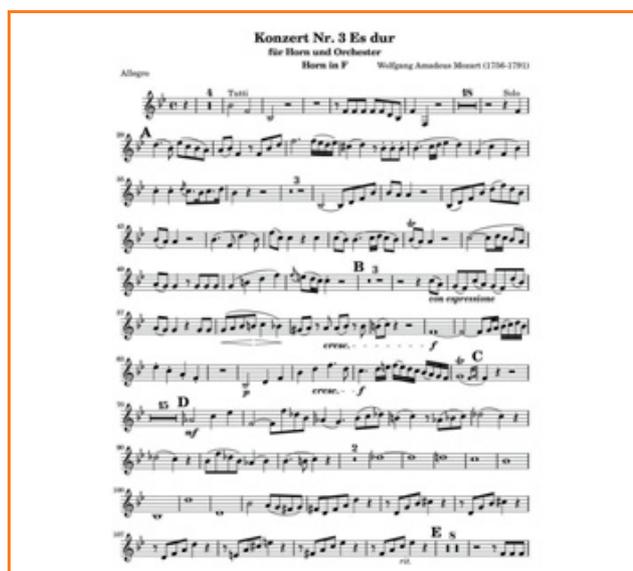


Figure 2 - Partition d'un concerto de Mozart.

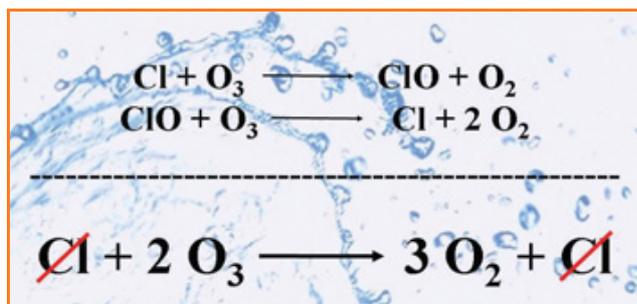


Figure 3 - Cycle catalytique extrêmement simplifié de la destruction de l'ozone.

Dans le solfège de la chimie, peut-être encore plus que dans celui de toute autre discipline, les obstacles sont nombreux... Est-il si évident que la formule « H_2O » indique que la molécule d'eau est composée de deux atomes d'hydrogène et d'un atome d'oxygène ? Ne serait-on pas en droit de penser, spontanément, que « H_2O » signifie « 1 H + 2 O » ? Le concept de mole est-il si intuitif qu'on puisse demander à tout élève de lycée de l'employer aussi facilement que le concept d'angle en mathématiques ? Tous les détails sont-ils d'ailleurs connus des spécialistes eux-mêmes ? Qui d'entre nos lecteurs chimistes connaît par exemple l'origine des lettres qui désignent les couches K, L et M du spectre d'émission de l'atome d'hydrogène ?

Or, très peu d'élèves parviennent à trouver un réel plaisir dans ces apprentissages fondamentaux. Peut-être en faisons-nous partie mais nous ne sommes pas de bons exemples puisque justement, nous sommes devenus chimistes. Et la question qui nous préoccupe touche tous ceux qui ne le deviennent pas... Dans la plupart des cas, pour compenser la pénibilité de l'effort à fournir, le plaisir doit venir d'ailleurs.

Le plaisir (l'interprétation et la composition)

Ce concept de plaisir, c'est justement celui qui constitue le second pôle de l'appréhension d'une discipline. Dans un premier temps, chez l'élève du secondaire, il sera essentiellement lié à la pratique de la chimie : travaux pratiques et résolution de problèmes étant insuffisamment générateurs de plaisir auprès de l'élève non passionné d'emblée, l'enseignant pourra jouer sur les aspects ludiques et spectaculaires des manipulations (figure 4).

En musique, ce pôle sera lié à l'interprétation de morceaux mélodieux, plaisants ou virtuoses. Mais au-delà de l'interprétation, la composition musicale pourra également constituer une autre source de plaisir fort. Et en effet, chez l'étudiant universitaire lors de ses premiers stages de recherche ou lors de la préparation de ses leçons d'agrégation (voire lors de manipulations secrètes au fond de sa cave !), la pratique de la chimie pourra s'enrichir du plaisir que procure la mise en œuvre de la créativité personnelle.

Interprétation et composition en chimie sont donc susceptibles de compenser au moins partiellement l'effort à fournir par l'élève et ainsi, de participer à sa motivation pour apprendre la discipline, tenter d'en comprendre le sens et s'y investir. Or pour le futur citoyen non chimiste, au-delà du souvenir d'une chimie plaisante et amusante, cette compréhension constituera sans nul doute une condition absolue pour être capable de s'en faire une image objective et juste.

Reste toutefois à savoir si le plaisir de jouer d'un instrument parvient toujours à compenser la peine que procurera le déchiffrement du livret et, avant cela même, celle qu'aura valu l'apprentissage des clefs de l'écriture musicale, la reconnaissance d'un accord de septième de dominante ou le repérage du passage du mode majeur au mode mineur...

L'intérêt (la mélomanie)

Toutefois, restreindre au seul plaisir les motivations à s'investir dans une discipline serait très réducteur. Très vite, l'apprenti musicien trouve un intérêt personnel à jouer de son instrument et à travailler son solfège. Soit parce que ses compétences nouvelles lui permettent de se produire devant ses amis, soit parce que ses efforts sont régulièrement récompensés par des prix et distinctions à l'école ou au conservatoire. Il commence même à écouter des enregistrements d'interprètes connus et cherche à s'en inspirer. En un mot, il devient *mélomane*.

Si elle ne porte pas nécessairement de nom particulier, cette mélomanie existe sans doute dans toutes les disciplines et s'apparente dans chaque cas à l'intérêt que trouve l'élève à acquérir la culture du domaine. Cet intérêt constitue le troisième des pôles fondamentaux qui interviendront *in fine* sur l'image de la discipline.

Dans le domaine de la chimie, la mélomanie de l'élève le conduit dans des salles de conférences et à des lectures



Figure 4 - Une expérience spectaculaire « classique » : la combustion du potassium dans l'eau.
Photographies : S. Querbes et Les Atomes Crochus pour Lancôme International.

complémentaires d'ouvrages de vulgarisation. A travers les liens qu'il tisse entre ses connaissances théoriques et leurs applications, entre la chimie et les autres disciplines, entre sa propre vie et ce qu'on lui demande d'apprendre, il commence à donner du sens à cette science dont il entrevoit pourtant encore si peu la portée. Il comprend peu à peu comment sont nés les lois et les concepts auxquels il s'initie et apprend que les effets pervers des progrès de la chimie ont des remèdes eux-mêmes issus de la chimie.

Nul doute que cet élève idéal, même s'il ne devient pas chimiste, saura toute sa vie se faire une opinion lors des débats de société qui mettent en cause la chimie, et trouver la juste voie entre scientisme et désinformation « antichimie ».

La dynamique personnelle (la vocation)

Dès lors, cet élève choisira-t-il des études universitaires en chimie si, comme c'est probable, il a également atteint cette maturité dans d'autres disciplines, scientifiques ou non ? Et s'il choisit la chimie, quelle en sera la raison ?

C'est ici qu'intervient le quatrième pôle : celui qui pourrait être nommé la « dynamique personnelle » de l'élève. Il ne s'agit plus ici uniquement de plaisir ou de mélomanie, mais bien de *concordance* entre la discipline toute entière et ce que le sujet entend faire de sa vie. D'adéquation entre ses aspirations, ses valeurs, ses ambitions, ses capacités de travail et ce que peut lui offrir la chimie. En d'autres termes, le mélomane ne fera de la musique son métier que si le jour du choix de son orientation, il se sera découvert une âme de musicien, c'est-à-dire une véritable *vocation* pour la musique (figure 5).



Figure 5 - Naissance d'une mélomanie...
Photo : Nathalie Sené pour *Les Atomes crochus*.

Pour quelles raisons l'étudiant brillant évoqué ci-dessus pourra-t-il par suite se sentir l'âme d'un chimiste ? Elles sont multiples et d'origines variées : pratiques (durée des études, mode de vie) et financières (perspectives de salaire), mais souvent également affectives (besoin de contribuer aux progrès de la connaissance, recherche de l'absolu que procure la création de molécules encore inexistantes, désir de s'investir dans un domaine ouvrant des perspectives dans la régulation de grands problèmes sociaux et environnementaux...).

Peut-être la désaffection pour les études de science en général, et de chimie en particulier, pourrait-elle être interprétée en termes de non-adéquation avec les dynamiques

personnelles actuelles des bacheliers ? Cette piste mériterait très certainement d'être creusée...

(L'évaluation)

Ayant exposé ces quelques idées à une collègue didacticienne, celle-ci me fit immédiatement remarquer la lacune qui subsistait dans cette structure quadrupolaire de l'appréhension des disciplines. Et la question est si importante qu'elle pourrait sans conteste constituer un cinquième pôle : celui de l'évaluation en classe des compétences acquises. S'agissant peut-être du problème le plus délicat posé aux professionnels de l'éducation, nous n'entrerons pas dans son analyse ici. Mais en toute circonstance, il nous faudra nous rappeler combien une évaluation mal adaptée peut littéralement briser la motivation d'un élève à apprendre, même si dans d'autres cas, malheureusement plus rares, faire plaisir au professeur lors de la prochaine interrogation pourra constituer une source de motivation.

Gestion des pôles, image et désaffection

Nous venons de le voir, chacun de ces pôles apparaît fondamental pour construire une image juste et objective de la chimie dans notre société ou pour susciter des vocations professionnelles : sans solfège, pas de bon musicien ; sans plaisir, pas d'investissement durable ; sans mélomanie et culture de la discipline, pas d'intérêt pour le domaine ; sans adéquation avec la dynamique personnelle, pas de vocation...

Un équilibre indispensable

Du point de vue de l'enseignement dispensé, cela se traduit par la nécessité d'un juste équilibre entre les attentions portées par le système éducatif à chacun de ces pôles (figure 6). N'insister que sur le solfège, c'est faire



Figure 6 - Un juste équilibre entre effort, émerveillement, sens et intérêts personnels.
Photo : Nathalie Sené pour *Les Atomes crochus*.

de la chimie une discipline théorique codée et rébarbative. La présenter uniquement sous ses aspects ludiques et spectaculaires, c'est risquer de lui donner une image de science spectacle désincarnée et magique. Ne pas tenter de développer une véritable culture de la chimie, de lui donner du sens, c'est inciter les élèves à garder d'elle le souvenir d'une matière sans intérêt. Enfin, ne pas tenir compte des aspirations et des valeurs des élèves, c'est la condamner à ne proposer que des métiers inaccessibles ou « faits pour les autres ».

Tout d'abord, au niveau de l'image qui restera au futur ancien-élève non chimiste, l'équilibre à trouver se situe essentiellement entre les trois premiers pôles, à savoir le plaisir de la pratique de la chimie, la pénibilité de l'effort nécessaire pour l'apprivoiser et la construction de son véritable sens. Sous cet angle, le désir de notre communauté de relier la chimie au quotidien, d'en montrer les bienfaits, de rendre la science captivante, voire ludique et spectaculaire, est louable et très légitime... mais insuffisant. A double titre d'ailleurs. Car, d'une part, c'est oublier de mentionner la difficulté du solfège et tenter de la réduire ; et d'autre part, c'est masquer les effets pervers du progrès technologique liés au développement de la chimie.

Ce dernier point nous apparaît comme particulièrement important : on entend souvent parler de la nécessité de « donner une image positive de la chimie ». Une image ne s'impose pas de l'extérieur, si ce n'est dans les régimes autoritaires ; elle se construit individuellement de l'intérieur, en toute connaissance de cause et en toute responsabilité. Ne pas éluder les faits qui nous déplaisent ou qui sont « reprochés à la chimie » nous permet à la fois, à nous chimistes, de nous en tenir informés, de corriger les erreurs dont ils font éventuellement l'objet et surtout, de rester crédibles.

Autrement dit, rendre la chimie attrayante sans chercher simultanément à faciliter les apprentissages fondamentaux et à développer un regard critique sur le monde, c'est comme poser un emplâtre sur une jambe de bois. Pire, c'est préparer l'élève à de sérieuses désillusions lorsque, attiré par les feux de la chimie spectaculaire, il s'apercevra d'une part de l'impossibilité d'éviter les austères règles de stéréochimie ou l'ardue thermodynamique chimique, et d'autre part, il apprendra par le biais des médias qu'entre dopage, drogue, catastrophes industrielles ou environnementales et armes chimiques... la chimie peut aussi tuer.

Au-delà de la question de l'image, pour susciter des vocations, la considération de ces trois pôles devra encore être complétée par l'attention pour le quatrième : les aspirations des élèves, leurs valeurs, leurs dynamiques personnelles. Là encore, il est illusoire de vouloir « appâter » les étudiants avec les bienfaits de la chimie ou les jolis atours d'une science spectacle ; la séduction est insuffisante pour former, professionnaliser, orienter vers les études scientifiques.

Attirer les bacheliers à la chimie, c'est avant tout essayer de les comprendre, puis tenter de leur montrer qu'elle a un rôle à jouer dans leur avenir et dans celui du monde.

Le rôle de l'école et de la communauté des chimistes

Faciliter les apprentissages fondamentaux, susciter le plaisir d'apprendre, aider à développer un regard critique sur le monde, éveiller des vocations... Ce sont bien là, idéalement, les rôles qui devraient être ceux de l'école et des

enseignements qu'elle dispense. La tâche étant immensément ardue, on devrait en outre pouvoir compter sur l'éducation scientifique informelle (musées, CCSTI, associations, médias, implication des communautés scientifiques elles-mêmes...) pour seconder l'école, si ce n'est au niveau des apprentissages fondamentaux, au moins au niveau des trois autres pôles (figure 7). Qu'en est-il réellement ?

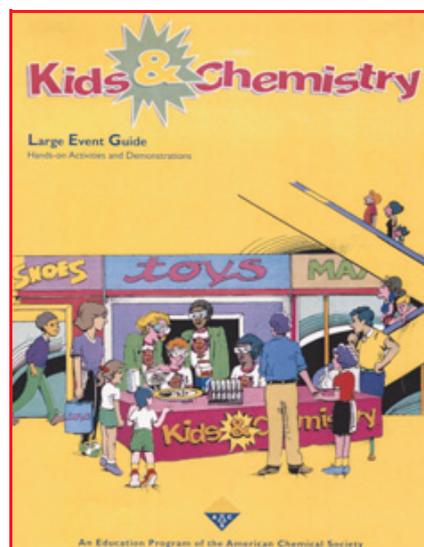


Figure 7 - Un exemple d'action conduite par les chimistes, l'*American Chemical Society Large Event guide*.

A ce stade, une précision s'impose : il est de bon ton de rejeter le tort sur les enseignements de la discipline et partant, de railler les changements d'épaule dont ont fait l'objet les fusils de nos programmes scolaires ces dernières années. Approche déductive ou inductive, acido-basicité à outrance ou « chimie des champs et des jardins »... Au contraire, efforçons-nous de ne pas alimenter la polémique pour éviter de masquer la question principale en stérilisant le débat.

Pour simplifier, on peut considérer deux grandes tendances durant ces vingt dernières années : partant d'un enseignement essentiellement centré sur le solfège, la chimie à l'école s'est peu à peu agrémentée de liens de plus en plus nombreux avec la vie quotidienne. Jusque dans les années 90 en effet, presque à l'égalité des mathématiques, elle faisait figure de discipline théorique, abstraite et codée. Agrémentée de démonstrations peu convaincantes par les enseignants et d'applications vaguement pratiques en classe (de l'utilité des dosages ?), son enseignement la menait loin de son statut naturel de science expérimentale. Puis l'approche est devenue inductive ; probablement à la fois par volonté pédagogique et grâce à des moyens matériels accrus, les programmes ont commencé à fonder les connaissances théoriques de la chimie sur l'expérimentation, et l'expérimentation sur le quotidien des citoyens que les élèves allaient devenir.

Sur les quatre pôles fondamentaux évoqués plus haut, on peut considérer que deux d'entre eux étaient alors pris en compte. A présent, un troisième commence à être considéré : celui du plaisir. Pour rendre la chimie attractive, on se rend compte de l'intérêt des expériences ludiques et spectaculaires ; des rencontres d'enseignants ont lieu pour échanger les dernières trouvailles et on fait de plus en plus appel à la vulgarisation de la chimie qui, elle, a plus d'un tour dans son sac pour amuser et émerveiller.

Préserver le fragile équilibre

Tout irait-il donc pour le mieux dans le meilleur des mondes et ne resterait-il simplement plus qu'à mieux prendre en considération les aspirations profondes des élèves pour les aider à trouver leur vocation de chimiste ? Pas si sûr, car bien des dérives sont possibles. Après des années fortes de programmes théoriques abstraits et de démarches déductives barbantes, l'enseignement de la chimie ne doit pas pour autant se transformer en séances de propagande pour la promotion de notre discipline. En particulier, axer davantage les enseignements sur le plaisir de la pratique et de la démonstration ne doit pas être confondu avec l'abandon du solfège ; ou plutôt, ce n'est pas par la diminution de la pénibilité des apprentissages fondamentaux que la dimension « plaisir » doit être développée. Au contraire, elle doit l'être par ailleurs, pour compenser la peine et l'effort, voire à partir de la peine et de l'effort... Tel l'échec de la *méthode Yamaha* des années 70, qui prétendait faire apprendre le piano aux enfants par la mémorisation et sans qu'ils n'aient à lire une seule note sur une partition, un enseignement trop (et uniquement) séducteur de la chimie ne saurait nous permettre d'atteindre nos objectifs. Car il masquerait les vraies difficultés qui, immanquablement, resurgiraient tôt ou tard sur la route de l'élève.

Conclusion

Entre ces quatre (cinq) pôles fondamentaux, l'équilibre est donc difficile à atteindre, mais également délicat à préserver. Nous devrions à ce titre avoir en permanence à l'esprit l'importance de chacun d'entre eux et tenter de trouver des solutions pour mieux les prendre en compte. Pour ce faire, bien des voies s'offrent à nous et nombre d'entre elles ont déjà été décrites. Pour notre part, nous pensons que les outils et méthodes de la vulgarisation scientifique constituent une mine inépuisable pour enrichir l'enseignement de la chimie. Certains de nos collègues chimistes s'emploient depuis des années à développer ces outils et à proposer aux enseignants de s'en emparer : l'association *Graine de Chimiste* avec l'approche expérimentale et la chimie au quotidien, les *Olympiades Nationales de la Chimie* dont l'impact sur les programmes scolaires, en termes de contenus autant que de démarches, n'est plus à démontrer, les actions *Chimie la Classe* de l'UIC destinées à rapprocher l'enseignement des réalités de la chimie professionnelle, les efforts développés par les musées de science tels que le *Palais de la Découverte* ou l'*Exploradôme* pour collaborer avec les enseignants⁽²⁾...

En particulier, s'il est impossible d'éliminer le solfège de nos enseignements, du moins doit-il être possible d'en faciliter l'apprentissage, ce qui ne nous semble jamais avoir été vraiment appliqué. Car en l'occurrence, ce que nous pourrions tout de même reprocher aux programmes scolaires (et la remarque est valable pour toutes les disciplines), c'est d'avoir été conçus par de brillants enseignants... c'est-à-dire d'anciens brillants élèves, passionnés par leur discipline, parfaitement adaptés au système scolaire, dont les cadres de références ne sont jamais véritablement entrés en conflit avec les enseignements qui leur ont été dispensés et qui, à ce titre, n'ont jamais vraiment eu de « problème de solfège ». Parmi les solutions possibles, citons le développement de

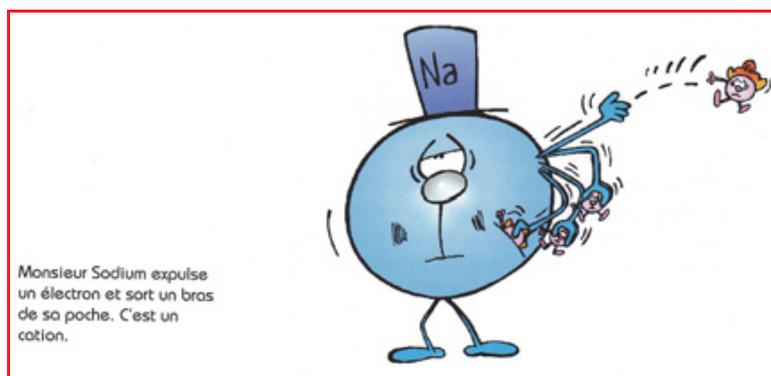


Figure 8 - Un exemple de modèle pédagogique pour représenter les ions. (A. Gassener in J. Deferne, *Le monde étrange des atomes*, La Nacelle, Paris).

« modèles pédagogiques » (figure 8), des « approches phénoménologiques », la valorisation de l'effort et du travail personnel, le développement de méthodes d'évaluation non sommatives et non dévastatrices des motivations...

Plus généralement, construire et préserver une image juste de la chimie nécessitera de la rendre incontournable pour l'élève futur citoyen ; de faire de son apprentissage un passage obligé pour comprendre les enjeux de cette discipline dans notre société. Comment ? En l'impliquant personnellement dans ses apprentissages, en lui montrant que pour répondre à ses interrogations fondamentales, il a besoin d'une culture scientifique et, en l'occurrence, chimique. Alors, il acceptera le solfège. L'enfant, pour pouvoir enfin marcher, accepte de tomber quelque fois.

Notes

- (1) Notons que cet implicite existe également en mathématiques.
- (2) Pour davantage d'exemples, voir l'article de Pellaud F., Des expériences réussies, *L'Act. Chim.*, numéro spécial 280-281 : *Le Chimiste et le profane*, novembre-décembre 2004, p. 69. Consulter également le site des *Atomes Crochus*, www.atomes-crochus.org, riche de maints exemples de médiation de la chimie sous toutes ses formes, dans une optique respectueuse des quatre pôles décrits plus haut.



Richard-Emmanuel Eastes

est chargé de mission au Département d'études cognitives de l'École normale supérieure*, chercheur au Laboratoire de didactique et d'épistémologie des sciences de l'Université de Genève**, membre du bureau national de la Commission Chimie & Société*** et président de l'association Les Atomes Crochus*.

* 45 rue d'Ulm, 75005 Paris.
Tél. : 06 82 80 35 26. Fax : 01 44 32 36 10.
Courriel : emmanuel.eastes@ens.fr
Page portail personnelle : <http://eastes.free.fr>

** Laboratoire de didactique et d'épistémologie des sciences, Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation, 40 boulevard du Pont d'Arve, CH-1211 Genève (Suisse).

*** Maison de la Chimie, 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris.
<http://www.maisondelachimie.asso.fr/chimiesociete/index.htm>

Détermination de l'enthalpie standard de formation de l'ion tétrahydroxoaluminate (III) par calorimétrie adiabatique

Alexandre Chagnes et Daniel Lemordant

Résumé Le but de cette manipulation est la mesure précise d'une grandeur thermodynamique : l'enthalpie standard de formation de l'ion tétrahydroxoaluminate (III) ($\text{Al}(\text{OH})_4^-$) en milieu aqueux. Elle met l'accent sur la notion d'état standard en solution qui fait appel à l'utilisation d'une méthode d'extrapolation des mesures à dilution infinie. Le calorimètre utilisé est de marque PARR (modèle 1455), mais tout calorimètre adiabatique peut être utilisé.

Mot-clés Calorimétrie adiabatique, ion tétrahydroxoaluminate (III), enthalpie de dissolution, aluminium.

Abstract **Determination of the standart enthalpy of formation of the tetrahydroxoaluminate ion by adiabatic calorimetry**

The purpose of this experiment concerns the accurate measurement of thermodynamic function. This function is the standard enthalpy of formation of the tetrahydroaluminate (III) ion ($\text{Al}(\text{OH})_4^-$) in water. This experiment underlines the notion of standard state in solution by the use of an extrapolation method at infinite dilution. The calorimeter used in this experiment is a PARR 1455 model, but it may be replaced by any adiabatic calorimeter.

Keywords **Adiabatic calorimetry, tetrahydroxoaluminate (III) ion, enthalpy of dissolution, aluminium.**

La calorimétrie est un outil performant pour déterminer les grandeurs thermodynamiques de réactions en mesurant les chaleurs de réaction de neutralisation, de combustion, de dissolution..., ainsi que les chaleurs de mélange et de dilution. Dans cet article, nous allons utiliser la calorimétrie pour étudier la dissolution de l'aluminium par la soude.

La thermodynamique des espèces ioniques de l'aluminium en milieu alcalin peut être appliquée à la chimie minérale, aux réactions de précipitation et de dissolution des minerais, et aux problèmes de corrosion des alliages d'aluminium [1]. Par exemple, le procédé Bayer utilisé dans la production d'alumine est basé sur la digestion de la bauxite (constituée majoritairement de gibbsite $\text{Al}(\text{OH})_{3(\text{cr})}$ et de boehmite $\text{AlOOH}_{(\text{cr})}$) dans de la soude à haute température et haute pression, suivie d'une recristallisation puis d'une calcination [2]. Un tel procédé a nécessité la connaissance des différentes espèces ioniques de l'aluminium en solution en fonction du pH ainsi que de leurs propriétés thermodynamiques (enthalpie libre, enthalpie et entropie de formation).

Le diagramme potentiel-pH de l'aluminium à 298 K et 1 bar [3] représenté sur la *figure 1* et les diagrammes de spéciation des ions aluminates dans la soude [2] montrent que pour des pH supérieurs à 10, seul l'ion tétrahydroxoaluminate (III) ($\text{Al}(\text{OH})_4^-$) est présent en solution. L'étude de la solubilité de la gibbsite [3-4] a déjà été utilisée pour déterminer l'enthalpie libre de formation de l'ion $\text{Al}(\text{OH})_4^-$, mais la calorimétrie reste la méthode la plus simple pour déterminer l'enthalpie de formation de l'ion tétrahydroxoaluminate (III).

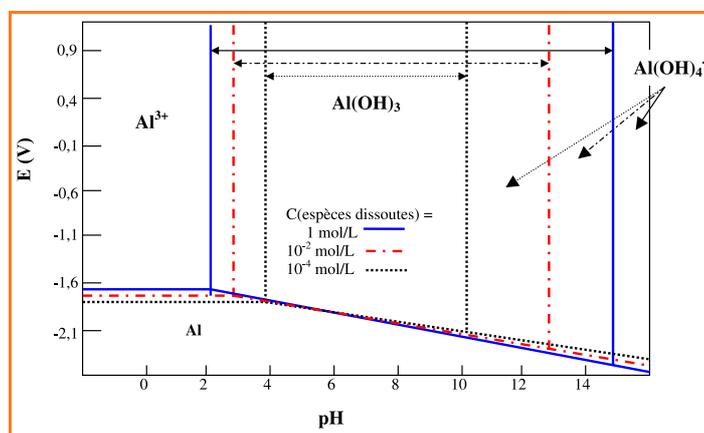


Figure 1 - Diagramme potentiel-pH de l'aluminium.

Après avoir détaillé le principe de la calorimétrie et les différentes techniques de calibrations, nous nous intéresserons à la dissolution de l'aluminium dans la soude par calorimétrie dans le but de déterminer l'enthalpie de formation de l'anion tétrahydroxoaluminate (III) et les enthalpies de dilution de cet ion dans la soude.

Principe de la calorimétrie

Un calorimètre est dit *adiabatique* lorsque aucun échange de chaleur n'a lieu avec l'extérieur. A pression

constante, $Q_p = \Delta_r H = 0$. Les variations de température au sein du calorimètre sont alors uniquement dues aux réactions chimiques qui ont lieu dans le calorimètre. Lorsque les réactions chimiques entraînent une augmentation de température du système, on dit alors que la réaction est *exothermique* (dégagement de chaleur). Si les réactifs sont introduits en proportions stœchiométriques et si la réaction est totale, on peut écrire :

$$\Delta_r H (= 0) = (\Delta_r H) \xi + (\sum C_{p,i} + C_{p,cal}) \Delta T \quad (1)$$

où $\Delta_r H$ est l'enthalpie de réaction à la température moyenne de la réaction (égale par définition à la chaleur de réaction à pression constante, Q_p), ξ l'avancement de la réaction, $\sum C_{p,i}$ la somme des capacités thermiques des produits finaux et $C_{p,cal}$ la capacité thermique du calorimètre.

Lorsqu'on observe une diminution de la température du système, la réaction chimique est endothermique (absorption de chaleur) et l'enthalpie de réaction est positive. On assimilera la pression atmosphérique à la pression standard p° car la pression joue peu sur l'enthalpie des phases condensées. Si de plus les réactifs et les produits sont dans leur état standard, on a $\Delta_r H = \Delta_r H^\circ$.

Avant toute mesure, il faut étalonner le calorimètre en déterminant la capacité thermique de l'ensemble vase Dewar + agitateur + liquide ($C_{p,cal}$). Il existe deux méthodes pour étalonner le calorimètre. La première consiste à réaliser une réaction dont on connaît l'enthalpie (dissolution d'un sel, réaction acide-base, etc.), la seconde consiste à dissiper de la chaleur par effet Joule dans la solution contenue dans le vase Dewar. Dans ce cas, il est nécessaire d'immerger une résistance électrique dans la solution contenue dans le vase Dewar et d'imposer un courant d'intensité connue pendant un temps déterminé.

Le calorimètre adiabatique utilisé dans cette manipulation est représenté sur la *figure 2*. Ce type de calorimètre est bien adapté à la mesure des enthalpies de dissolution. Il permet aussi de mesurer les enthalpies de dilution, les enthalpies de mélange ou de réaction en milieu liquide, mais sous la configuration utilisée, il ne permet pas de mesurer les enthalpies de combustion.

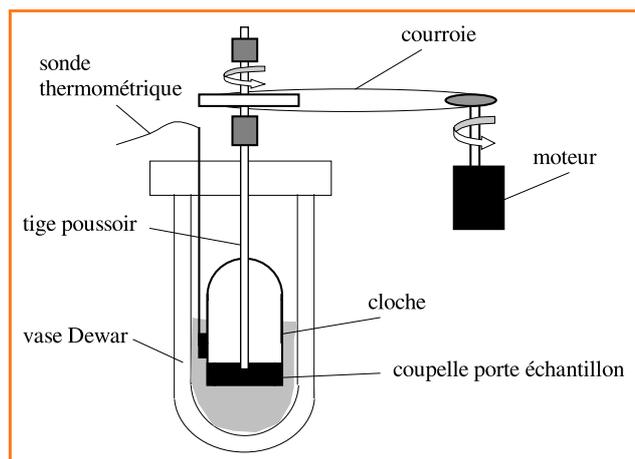


Figure 2 - Schéma du calorimètre utilisé.

Matériels et produits

Un générateur de courant, une résistance de 10 ohms, du TRIS (tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane), un calorimètre,

un ordinateur, KNO_3 , HCl (0,1 mol/kg) et $NaOH$ (4 mol/kg), de la poudre d'aluminium, un chronomètre.

Calibration du calorimètre

Principe de la calibration du calorimètre

Soit $C_{p,Syst}$ la capacité thermique du calorimètre contenant dans le vase Dewar une masse d'eau m :

$$C_{p,Syst} = mc_{p,eau} + C_{p,cal} \quad (2)$$

où $c_{p,eau}$ représente la capacité thermique massique de l'eau à la température de l'expérience. Dans l'intervalle de température 20-30 °C, on prendra la valeur moyenne $c_{p,eau} = 4,180 \pm 0,002 \text{ J.K}^{-1}.\text{g}^{-1}$ [5].

Calibration par effet Joule

Le système reçoit un travail électrique W_{el} équivalent à une quantité de chaleur :

$$Q_p = W_{el} = RI^2t = UIt$$

On a donc :

$$\Delta H_{syst} = Q_p = RI^2t = (mc_{p,eau} + C_{p,cal}) \Delta T \quad (3)$$

Calibration par dissolution d'un composé solide

Dans les conditions adiabatiques, la dissolution de m_i (g) ou n_i (mol) d'un composé solide dans l'eau provoque une variation de température ΔT de l'eau contenue dans le vase :

$$\Delta H_{syst} = 0 = m_i \Delta_{diss} H^0 + (mc_{p,eau} + C_{p,cal}) \Delta T$$

où $\Delta_{diss} H^0$ est l'enthalpie standard massique de dissolution du composé considéré. On a donc :

$$m_i \Delta_{diss} H^0 = - (mc_{p,eau} + C_{p,cal}) \Delta T \quad (4)$$

On négligera la contribution de la capacité thermique du produit à l'état dissout devant celle de l'eau.

Partie expérimentale

Calibration par dissolution de TRIS

Le composé utilisé est le TRIS (tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane). Pour conserver sa pureté, il est déconseillé d'exposer ce produit à l'air et à l'humidité. Pour la standardisation, la poudre de TRIS est dissoute dans de l'acide chlorhydrique dilué à 0,1 mol/L. Il faut diluer 0,5 g de TRIS dans 100 g d'acide chlorhydrique (0,1 mol/L). L'enthalpie standard massique de dissolution du TRIS est égale à $245,76 \text{ J.g}^{-1}$ à 298 K [6].

La capacité thermique du calorimètre est déterminée en effectuant plusieurs expériences de calibration.

Le thermogramme de la *figure 3* représente à titre d'exemple l'évolution de la température au cours du temps avant et après la dissolution du TRIS. On appelle T_A , la température pour laquelle 63 % de la réaction a été effectuée ($0,63 \times L$ comme indiqué sur la *figure 3*). La température au point A correspond à une température moyenne pour l'expérience. L'enthalpie standard de dissolution du TRIS, à la température T_A , peut être calculée par la loi de Kirchoff :

$$\Delta_{diss} H^0(T_A) = \Delta_{diss} H^0(298) + \int_{298}^{T_A} \Delta_{diss} c_p^0 dT \quad (5)$$

avec $\Delta_{diss} c_p^0 = c_{p,i(aq)}^0 - c_{p,i(s)}^0 = -1,436 \text{ J.K}^{-1}.\text{g}^{-1}$,

soit $\Delta_{diss} H^0(T_A) = [245,76 + 1,436(298 - T_A)]$

et $\Delta_r H(T_A) = m_i [245,76 + 1,436(298 - T_A)]$.

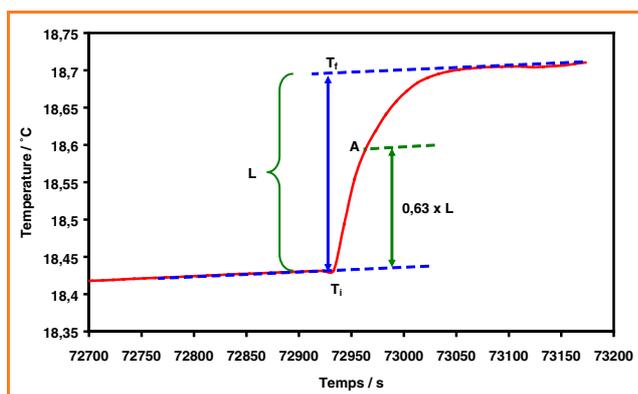


Figure 3 - Thermogramme de la dissolution du TRIS dans l'eau.

Le terme $1,436(298 - T_A)$ ajuste la valeur de l'enthalpie standard de dissolution du TRIS à n'importe quelle température au-dessus ou en dessous de la température de référence de 298 K.

Pour $m_i = 0,5$ g, on a $\Delta_r H(T_A) = 0,5[245,76 + 1,436(25 - 18,57)] = 127,5$ J.

La capacité calorifique du système (calorimètre + 100 g de la solution d'acide chlorhydrique) est donnée par :

$$C_{p,\text{Syst}} = -\Delta_r H(T_A)/\Delta T = 127,5/0,273 = 467 \text{ J.K}^{-1}$$

La capacité thermique du calorimètre est alors déduite par la relation :

$$C_{p,\text{Syst}} = m_e c_{p,e} + C_{p,\text{cal}}$$

$c_{p,e} = 4,180 \text{ J.K}^{-1}.\text{g}^{-1}$ représente la capacité calorifique massique de la solution d'acide chlorhydrique 0,1 mol/L diluée dans l'eau. On a alors :

$$C_{p,\text{cal}} = 467 - 100 \times 4,18 = 49,0 \text{ J.K}^{-1}$$

Calibration par effet Joule

Cette méthode consiste à utiliser l'énergie thermique dégagée par effet joule dans une résistance calibrée. On peut alors calculer la chaleur dégagée par la résistance à partir de la relation $W = RI^2t$, où I (en A) est le courant fourni par le générateur, R (en Ω) la valeur de la résistance immergée et t (en s) la durée pendant laquelle le courant circule à travers la résistance.

On a alors :

$$RI^2t = C_{p,\text{Syst}}\Delta T$$

où ΔT (en Kelvin) représente l'élévation de température obtenue. D'où :

$$C_{p,\text{Syst}} = RI^2t/\Delta T \quad (6)$$

Mesure et calibration directe

En fait, il apparaît préférable, quand on utilise la méthode de calibrage électrique, d'effectuer la calibration une fois la réaction dont on veut mesurer l'enthalpie effectuée. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'effectuer le calcul de $C_{p,\text{Syst}}$ et la calibration est faite directement en présence des produits de la réaction, ce qui rend la mesure plus juste.

On obtient alors une courbe température = $f(\text{temps})$ identique à celle présentée sur la figure 4. Le premier saut de température correspond à la réaction chimique et le deuxième à l'effet Joule produit.

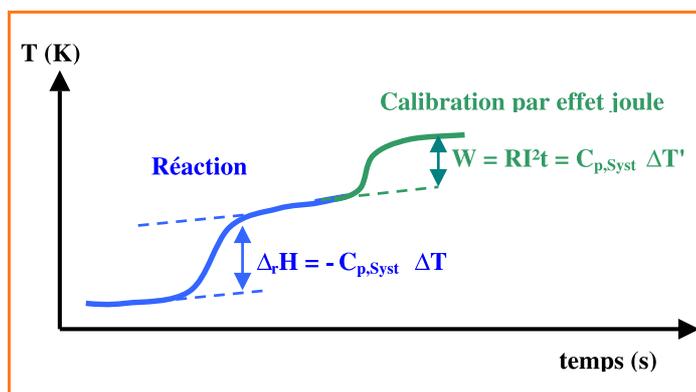


Figure 4 - Calibration directe.

Il suffit de calculer le rapport $\Delta T'/\Delta T = W/\Delta H$. La valeur de $\Delta_r H_i^0$ de la réaction est alors donnée pour un avancement de la réaction égal à ξ_i par :

$$\Delta H = \xi_i \Delta_r H_i^0 = W \Delta T / \Delta T'$$

$$\text{soit } \Delta_r H_i^0 = \frac{W}{\xi_i} \frac{\Delta T}{\Delta T'} \quad (\text{en } \text{J.mol}^{-1}) \quad (7)$$

Résultats expérimentaux

Enthalpie standard de dissolution de KNO_3

Après calibration du calorimètre par dissolution de TRIS

Nous allons nous intéresser à la détermination de l'enthalpie standard de dissolution du nitrate de potassium dans l'eau. Pour cela, on dissout 0,718 g de KNO_3 dans 100 g d'eau distillée. La concentration finale en sel est donc égale à $10 \times 0,718/101,10 = 0,071 \text{ mol.L}^{-1}$. La calibration du calorimètre avec le TRIS a donné $C_{p,\text{cal}} = 49,0 \text{ J.K}^{-1}$. La capacité calorifique du calorimètre en présence de 100 g d'eau est donc égale à :

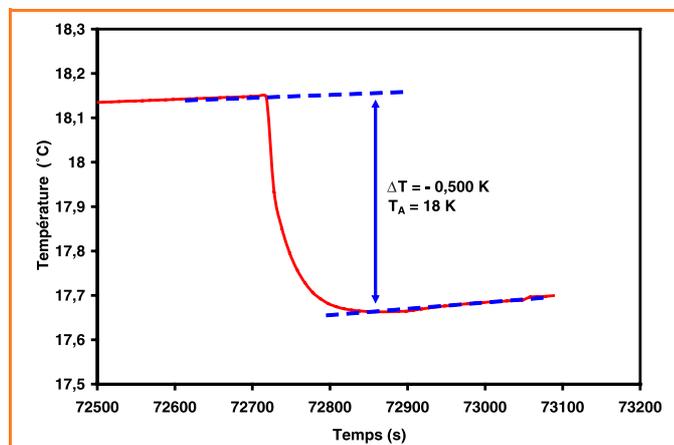
$$C_{p,\text{Syst}} = C_{p,\text{cal}} + m c_p(\text{eau}) = 467 \text{ J.K}^{-1}$$

La variation de température mesurée est $\Delta T = -0,500 \text{ K}$ (figure 5), et l'enthalpie de dissolution de n moles de KNO_3 est alors égale à :

$$\Delta_{\text{diss}} H = \xi \Delta_{\text{diss}} H^0 = -C_{p,\text{Syst}} \Delta T = -467 \times (-0,500) = 233,5 \text{ J}$$

L'avancement de la réaction de dissolution est :

$$\xi = 0,718/101,10 = 7,1 \cdot 10^{-3} \text{ mol de } \text{KNO}_3$$

Figure 5 - Thermogramme de la dissolution de KNO_3 dans l'eau.

On peut alors en déduire l'enthalpie standard (molaire) de dissolution de KNO_3 à la température $T_A = 291 \text{ K}$:

$$\Delta_{\text{diss}} H(\text{KNO}_3) = 233,5/0,00710 \\ \approx \underline{32\,900 \pm 300 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}} \text{ à } 291 \text{ K}$$

A $298 \text{ }^\circ\text{C}$, les tables thermodynamiques donnent comme valeur de l'enthalpie de dissolution du nitrate de potassium $\Delta_{\text{diss}} H^\circ(\text{KNO}_3) = \underline{34\,900 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}}$, mais cette valeur correspond à la dilution infinie du sel.

Par calibration par effet Joule

La seconde méthode de calibration du calorimètre utilise la chaleur libérée par la résistance de 10Ω dans laquelle on fait passer un courant d'intensité I connue à l'aide d'une source de tension stable.

Les résultats expérimentaux sont reportés sur le graphe de la *figure 6*. Pour un courant $I = 0,500 \text{ A}$, l'énergie correspondant à l'effet Joule est :

$$W = RI^2t = 10 \times 0,5^2 \times 60 = 150 \text{ J}$$

On obtient alors pour l'enthalpie standard de dissolution :

$$\Delta_r H_i^0 = \frac{W \Delta T}{\xi_i \Delta T'} = \underline{35\,200 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}} \text{ à } 293 \text{ K}$$

Cette valeur est légèrement supérieure de celle donnée par les tables à 298 K : $34\,900 \text{ J/mol}$.

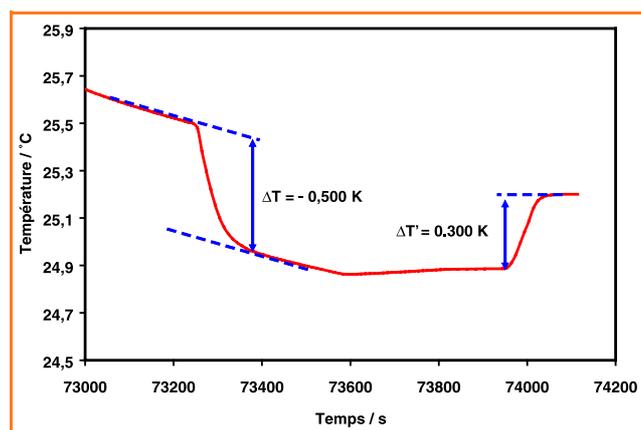
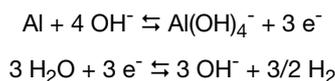


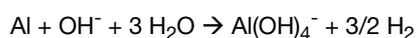
Figure 6 - Dissolution de KNO_3 dans l'eau suivi de la calibration par effet Joule.

Détermination de l'enthalpie de formation des ions $\text{Al}(\text{OH})_4^-$

La formation des ions $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ en solution aqueuse est décrite par les demi-équations d'oxydoréduction suivantes en milieu alcalin :



L'équation bilan est :



Le *tableau I* regroupe les enthalpies de dissolution apparentes de l'aluminium pour différentes molalités en soude notées $m(\text{NaOH})$. Ces valeurs ont été obtenues à partir de l'équation (7) et des thermogrammes *température-temps* dont un exemple est représenté sur la *figure 7*.

Tableau I - Enthalpie de dissolution de l'aluminium à la température T_A ($\Delta H_{\text{diss}}(T_A)$) et à 298 K ($\Delta H_{\text{diss}}(298 \text{ K})$) à différentes molalités en soude ($m(\text{NaOH})$).

T_A est la température moyenne prise à 63 % de la réaction (voir « Calibration par dissolution de TRIS »), ΔT la variation de la température due à la réaction de dissolution, $\Delta T'$ la variation de la température due à l'effet Joule et $m(\text{Al})$ la masse d'aluminium.

$m(\text{NaOH})$ (mol.kg ⁻¹)	$m(\text{Al})$ (mg)	T_A (K)	ΔT (°C)	$\Delta T'$ (°C)	$\Delta H_{\text{diss}}(T_A)$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta H_{\text{diss}}(298 \text{ K})$ (kJ.mol ⁻¹)
0,2	24,2	295,1	0,60	0,31	- 350,35	- 355,16
0,5	21,2	295,9	0,46	0,31	- 306,61	- 310,10
1,0	21,8	297,9	0,43	0,28	- 308,59	- 308,76
2	21,2	294,9	0,67	0,32	- 439,08	- 437,75
3	21,8	292,4	0,76	0,33	- 462,77	- 472,00
4	23,2	293,4	0,86	0,33	- 486,33	- 467,51

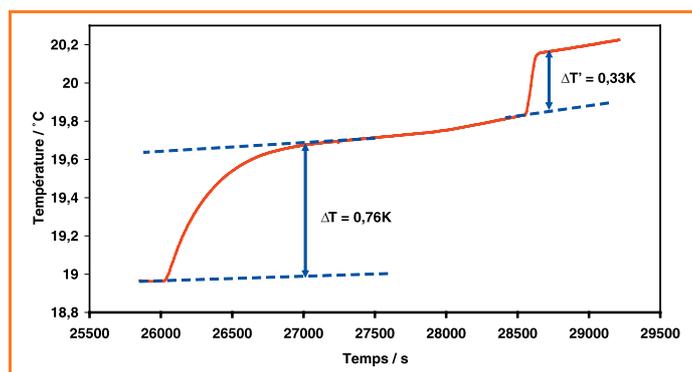


Figure 7 - Thermogramme de la dissolution de 21,8 mg d'aluminium dans de la soude à 3 mol/kg et calibration par effet Joule (0,52 A pendant 60 secondes à travers une résistance de 10Ω).

Le *tableau II* permet de calculer les capacités calorifiques molaires en fonction de la température des différentes espèces chimiques intervenant dans la dissolution de l'aluminium dans la soude [7]. On peut en déduire la capacité calorifique molaire de la réaction de dissolution de l'aluminium dans la soude :

$$\Delta_r C_p = C_p(\text{Al}(\text{OH})_4^-) - 3 C_p(\text{H}_2\text{O}) - C_p(\text{OH}^-) \\ = -0,0053 T^2 + 6,9665 T - 1\,666,89 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Ce qui permet de calculer l'enthalpie de dissolution de l'aluminium dans la soude à 298 K :

$$\Delta H_{\text{diss}}(298 \text{ K}) = \Delta H_{\text{diss}}(T_A) + \int_{T_A}^{298} \Delta_r C_p dT \quad (8)$$

Les valeurs des enthalpies de dissolution de l'aluminium ramenées à 298 K sont rassemblées dans le *tableau I*.

Interprétation des résultats

La *figure 8* représente les variations de l'enthalpie de dissolution de l'aluminium à 298 K en fonction de la molalité

Tableau II - Capacités calorifiques molaires à 298 K et à P° (T , température en K) [5].

Espèces	$C_p(T)$ (J.K ⁻¹ .mol ⁻¹)
$\text{H}_2\text{O}_{(l)}$	75,44
$\text{Al}(\text{OH})_4^-$	$-0,0078 T^2 + 5,7852 T - 934,19$
OH^-	$-0,00246 T^2 - 1,1813 T + 506,38$

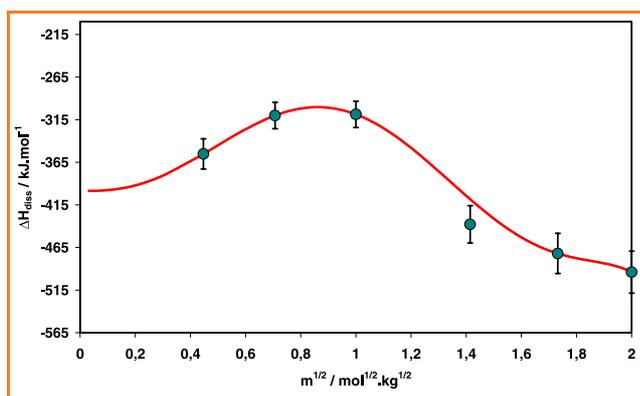


Figure 8 - Évolution de l'enthalpie de dissolution de l'aluminium à 298 K pour différentes molalités.

en soude. L'incertitude sur les mesures a été calculée en considérant une erreur de 5 % sur la pesée. Pour améliorer la précision, il faudrait utiliser une masse d'aluminium plus importante, mais cela augmenterait la durée des expériences.

Les résultats du *tableau 1* et de la *figure 8* montrent que la valeur de l'enthalpie de dissolution dépend sensiblement de la concentration de la soude. En effet, la force ionique des solutions est élevée et les interactions ioniques sont importantes. On ne peut extrapoler les résultats à force ionique nulle que si l'on a une équation permettant de le faire. Une expression permettant ce calcul a été utilisée par Arsuaga *et coll.* [8] :

$$\Delta H_{\text{diss}}^0 = \Delta H_{\text{diss}}^{0,\infty} + A_{\text{DH}}m^{1/2} + \sum_{i=1} B_i m^{(i+1)/2} \quad (9)$$

où m est la molalité de la soude, A_{DH} la pente limite prédite par la théorie de Debye-Hückel et B_i des coefficients ajustables. $\Delta H_{\text{diss}}^{0,\infty}$ correspond à l'enthalpie de dissolution à force ionique nulle. La valeur de A_{DH} est donnée par [8-9] :

$$A_{\text{DH}} = 1,825.10^6 \frac{\rho^2}{(\epsilon_r T)^{3/2}} \times \frac{1}{1000} = 5,6.10^{-4} \text{ à } 298 \text{ K} \quad (10)$$

où ρ est la masse volumique en g.cm^{-3} , ϵ_r la constante diélectrique de l'eau et T la température en K (le facteur $1/1000$ provient du fait que nous exprimons l'enthalpie de dissolution en kJ.mol^{-1} et non en J.mol^{-1}).

Pour i variant de 1 à 4, on obtient la relation suivante :

$$\Delta H_{\text{diss}}^0 = \Delta H_{\text{diss}}^{0,\infty} + A_{\text{DH}}m^{1/2} + B_1m + B_2m^{3/2} + B_3m^2 + B_4m^{5/2} + B_5m^3 \quad (11)$$

Nous avons calculé à partir des résultats expérimentaux, les valeurs des coefficients à 298 K de la relation (11) en utilisant le solveur de Microsoft Excel® : $B_1 = -0,10$; $B_2 = 1\,151,18$; $B_3 = -1\,921,27$; $B_4 = 1\,050,22$; $B_5 = -190,17$. La relation (11) nous permet d'obtenir la valeur de l'enthalpie de dissolution à dilution infinie :

$$\Delta H_{\text{diss}}^{0,\infty} = -398,6 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

On a alors par définition l'enthalpie de formation des ions $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ à 25 °C qui est égale à :

$$\begin{aligned} \Delta_f H^0(\text{Al}(\text{OH})_4^-) &= \Delta H_{\text{diss}}^{0,\infty} + 3\Delta_f H^0(\text{H}_2\text{O}) + \Delta_f H^0(\text{OH}^-) \\ &= -398,6 - 3 \times 285,5 - 229,9 = -1\,486,3 \text{ kJ.mol}^{-1} \end{aligned}$$

La valeur de l'enthalpie de formation des ions tétrahydroxoaluminate (III) reportée dans la littérature à

298 K est égale à $-1\,496,03 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Cette méthode permet donc de déduire précisément la valeur de l'enthalpie de formation des ions $\text{Al}(\text{OH})_4^-$.

Conclusion

La calorimétrie est un outil performant pour déterminer de façon précise par mesure directe ou indirecte les enthalpies de combustion, de neutralisation, de dilution... Dans cet exemple, nous avons déterminé l'enthalpie de formation des ions tétrahydroxoaluminate (III) ($\text{Al}(\text{OH})_4^-$), $\Delta_f H(\text{Al}(\text{OH})_4^-) = -1\,486,3 \text{ kJ.mol}^{-1}$, par mesure de la chaleur de dissolution de l'aluminium dans la soude en utilisant une méthode d'extrapolation à dilution infinie. Ce travail est facilement réalisable avec des calorimètres rudimentaires et peut faire l'objet d'une expérience en travaux pratiques pour les étudiants de licence.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Corine Lefloch et Annie Vigeant, techniciennes au département de chimie de la Faculté des sciences et techniques, pour leur aide lors de la réalisation des manipulations.

Références

- [1] Hovey J.-K., Hepler L.-G., Tremaine P.-R., Thermodynamic of aqueous Aluminate ion: standart partial molar heat capacities and volumes of $\text{Al}(\text{OH})_4^-(\text{aq})$ from 10 to 55°C, *J. Phys. Chem.*, **1998**, *92*, p. 1323.
- [2] Panias D., Asimidis P., Paspaliaris I., Solubility of Boehmite in concentrated sodium hydroxide solutions: model development and assessment, *Hydrometallurgy*, **2001**, *59*, p. 15.
- [3] Pourbaix M., de Zoubov N., Van Muylder J., *Atlas d'équilibres électrochimiques*, Gauthiers-Villars et C^{ie}, **1963**, p. 170-175.
- [4] Kittrick J.-A., The free energy of formation of Gibbsite and $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ from solubility measurements, *Soil Sci. Soc. Proc.*, **1966**, *30*, p. 595.
- [5] *Handbook of Chemistry and Physics*, 68th edition, R.C. Weast, M.J. Astle, W.H. Beyer (eds), **1987-1988**, p. D171.
- [6] Yff B.T.S., Royall P.G., Brown M.B., Martin G.P., An investigation of calibration methods for solution chemistry, *Int. J. Pharm.*, **2004**, p. 361.
- [7] Meissner H.P., Kusic C.L., Aqueous solutions of two or more strong electrolytes (vapor pressures and solubilities), *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.*, **1973**, *12(2)*, p. 205.
- [8] Arsuaga J.M., Taravillo M., Caceres M., Numez J., Dessarollo de un calorimetro para la determinacion de la entalpia de dilucion en disoluciones acuosas de electrolitos, *Informacion Tecnologica*, **2004**, *15*, p. 81.
- [9] Archer D.G., Wang P., The dielectric constant in water, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1990**, *19*, p. 372.



A. Chagnes

Alexandre Chagnes

Après avoir été attaché temporaire d'enseignement et de recherche à l'Université F. Rabelais**, il est actuellement maître de conférences à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris*.



D. Lemordant

Daniel Lemordant

est professeur à l'Université F. Rabelais**.

* École Nationale Supérieure de Chimie de Paris, Laboratoire d'électrochimie et de chimie analytique, UMR CNRS 7575, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05.
Tél. : 01 56 81 30 58. Fax : 01 56 81 30 59.
Courriel : alexandre-chagnes@enscp.fr

** Université F. Rabelais, Laboratoire de chimie-physique des interfaces et des milieux électrolytiques, CIME - EA 2098, Parc de Grandmont, 37200 Tours.
Tél. : 02 47 36 69 53. Fax : 02 47 36 69 60.
Courriel : daniel.lemordant@univ-tours.fr

La cohésion de la matière

Une approche historique

Alain Dumon et Aytekin Cokelez

Résumé L'enseignement de la cohésion de la matière, liaisons covalentes intraparticulaires et interactions ioniques et moléculaires, débute au lycée en classe de seconde et se poursuit en première. Plusieurs siècles ont été nécessaires pour l'élaboration des différents concepts mis en jeu. Il a fallu pour cela quitter le monde perceptible de la matière et se construire des représentations allant bien au-delà de ce monde. Cette approche historique a pour objectif de faire apparaître qu'une idée nouvelle met du temps à s'enraciner dans les esprits pour devenir opérationnelle. Elle bute sur des incompréhensions, des idées bien arrêtées, etc. Sans vouloir établir un lien étroit entre la construction historique de ces modèles abstraits et leur construction par les élèves, on peut faire l'hypothèse que ces derniers vont également rencontrer des difficultés et mettre du temps pour les assimiler.

Mots-clés Histoire, atome, molécule, liaison, cohésion.

Abstract **Mater cohesion: a historic approach**
The teaching of mater cohesion (covalent bond, ionic and molecular interactions) makes one's first appearance, in France, in grade 10 and continues in grade 11. Number of centuries have been necessary for working out the different concepts involved. It has been required for this to quit the perceptible material world and to elaborate representations placed on the other side of this world. The objective of this historic approach is to make in evidence that a new idea put a long time before to implant in the mind and become operational. She comes up again a lack of understanding, very decided views, etc. If a strong link can not be established between a historic elaboration of these abstract concepts and their constructions by students (contexts are different), we can imagine that students could encounter difficulties and take time to assimilate them.

Keywords History, atom, molecule, bond, cohesion.

En fin de classe de première, les élèves doivent être capables de faire la différence entre l'énergie de cohésion de solides ou de liquides composés de molécules et l'énergie de liaison des atomes dans une molécule. Cette distinction a mis des siècles à s'établir. Il a fallu pour cela distinguer le mélange du corps pur, construire la notion de substance chimique, différencier l'atome de la molécule et reconnaître que les atomes sont les constituants des molécules. Ce passage du monde sensible au monde imperceptible a donné lieu à débats et controverses. Il a vu l'émergence de différents modèles particuliers et la formulation de différentes hypothèses sur la nature des interactions entre les particules constitutives des corps.

La cohésion des substances chimiques sera successivement expliquée par l'existence de crochets, de forces de contact, d'équilibre entre forces répulsives à très courtes distances et de force attractive qui « *décroit plus vite que le carré de celle-ci* », d'attraction électrique entre espèces de charges opposées. La notion de liaison entre atomes, qui semble si évidente aujourd'hui, est apparue, avec un sens toutefois différent du sens actuel, dans la deuxième moitié du XIX^e siècle. Mais l'affinité restera jusqu'à la fin du XIX^e siècle la cause de l'union entre les constituants d'un corps chimique. Ce n'est qu'au cours du premier tiers du XX^e siècle, après la mise en évidence de la présence d'électrons dans l'atome, que le mystère de cette affinité d'union sera résolu.

L'étude qui est présentée ici vise à donner des indices explicatifs sur le processus impliquant l'évolution des concepts liés à la cohésion de la matière. Elle peut permettre aux enseignants de mieux comprendre l'origine des difficultés rencontrées par les élèves lors de leur construction de ces concepts.

Des « atomes crochus » aux forces d'attraction

Leucippe (- 495) et Démocrite (- 462) fondent la philosophie atomiste, qui sera reprise par Epicure (- 342) puis Lucrèce (- 95). Pour eux, tout objet observable n'est qu'un amas de particules ultimes : les atomes (insécables en grec). Ces ultimes particules sont formées d'une matière inaltérable, solide, dépourvue d'espace vide intérieur, sans qualité secondaire. Elles sont de plus impérissables et éternelles. Bien qu'elles soient imperceptiblement petites, elles sont caractérisées par une certaine figure, une certaine taille, et sont l'objet d'un mouvement continu dans le vide. Enfin, lorsqu'elles constituent quelque chose d'un ordre supérieur, leur agglutination est facilitée par la multiplicité des formes des atomes : polis, rugueux, ronds, pointus, en forme d'hameçons, recourbés, crochus.

Après un long temps d'oubli, pour des raisons philosophico-religieuses, ces conceptions atomistes seront reprises par quelques scientifiques à partir du XVI^e siècle.

Pour Fracastoro (1546), c'est la « sympathie » qui s'établit entre des choses semblables qui permet leur union [1] ; cette tendance à l'union, cette sympathie ou attraction, s'effectue grâce aux « effluves d'atomes ». Vers 1637, Gassendi introduira le néologisme de « molécule » (du latin *mole*, masse) pour désigner les « parties intégrantes » qui sont des complexes secondaires d'atomes, principes matériels des choses qui se meuvent dans le vide, qui ne peuvent être séparés qu'avec peine [2]. Pour expliquer la cohésion et la formation des différentes substances que nous observons, Descartes (1677) ne fait intervenir que des **interactions par contact**. Pour former la matière, ces particules se lient, s'entrelacent, s'enchevêtrent, se glissent, s'attachent, rampent et volent. Pour lui, la figure et le mouvement des particules suffisent à rendre raison des phénomènes observés. Boyle (1627-1691) qui, comme le souligne Metzger [3], « a tenté de réduire tous les phénomènes présentés par ses expériences de chimie à des actions purement mécaniques de corpuscules très petits », fait la différence en 1661, dans *The sceptical chymist* [4], entre les mélanges pour lesquels chaque constituant garde sa nature propre et qui peuvent être régénérés « par le feu » et les mixtes qui conduisent à la formation de nouveaux composés. Dans les écrits de Boyle, apparaît de plus l'idée intéressante du degré d'intensité dans l'union réalisée au niveau des particules initiales : les interactions corpusculaires sont plus ou moins fortes suivant la nature de l'union dans laquelle les corpuscules sont engagés.

L'explication apportée par Newton (1722) aux phénomènes de la nature, dans son *Traité d'optique* [5], repose sur la matière, la force et le mouvement. Il attribue aux corpuscules la propriété d'attraction à distance. Il s'éloigne cependant du modèle planétaire en formulant l'hypothèse de l'existence d'attractions à faibles distances : « Il peut y avoir d'autres attractions (que les attractions observables du domaine sensible : gravité, magnétisme, électricité) qui s'entendent à de si petites distances qu'elles ont échappé jusqu'ici à nos observations », et en faisant intervenir des forces de répulsion : « Et comme en algèbre les quantités négatives commencent où les affirmatives disparaissent, ainsi dans la mécanique la vertu repoussante doit paraître où l'attraction vient à cesser. » Enfin, il considère que les forces de cohésion unissent les particules matérielles en agrégats suivant différents degrés de composition (figure 1).

En 1763, Boscovich va transformer les conceptions newtoniennes en adoptant une théorie qui remet en question le contact entre les particules dans un composé et qui conduit à une loi de variation de l'énergie d'interaction entre

les particules plus proche de la nôtre [1, 6] (figure 2) : « Ma théorie [...] admet des forces qui, à de très petites distances ne sont pas positives ou attractives comme Newton le supposait, mais négatives ou répulsives, si bien qu'elles deviennent de plus en plus grandes, indéfiniment, quand les distances diminuent indéfiniment. De là il suit nécessairement que la cohésion n'est pas une conséquence d'un contact immédiat. »

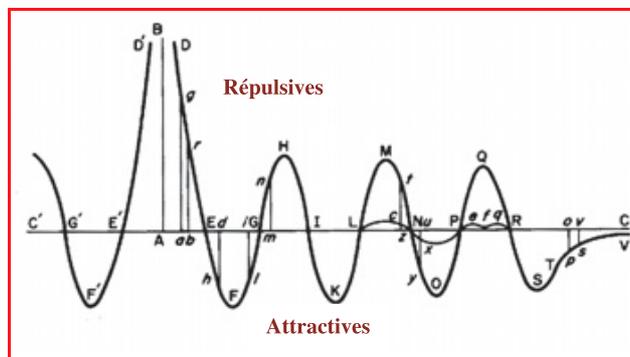


Figure 2 - Représentation de l'évolution des forces d'interaction en fonction de la distance par Boscovich.

En 1771, Fordyce développe une théorie de la constitution des corps [2] selon laquelle les corps sont composés de **particules qui ne se touchent pas** (ce qui est en accord avec les idées de Boscovich) et qui s'attirent l'une et l'autre par l'attraction. Ces particules possèdent deux types de **sphère d'attraction** : chimique et mécanique. Quand deux particules différentes se combinent, la sphère d'action mécanique de chaque particule disparaît et une seule sphère commune se forme. Selon l'exemple qu'il donne (figure 3), une particule d'acide marin (acide chlorhydrique) se combine avec une particule de l'alcali volatil (ammoniac) en formant un corpuscule de sel ammoniac (chlorure d'ammonium), et celui-ci peut se combiner avec une particule du cuivre pour former un corpuscule plus complexe encore. Il symbolise d'une façon originale une combinaison chimique entre certains corps (figure 3). Dans cette figure, le cercle pointillé représente la sphère d'action mécanique de l'ensemble, le cercle qui entoure le « sel ammoniac » représente la « sphère d'action chimique en commun » des deux particules composantes, elle permet l'union chimique au cuivre.

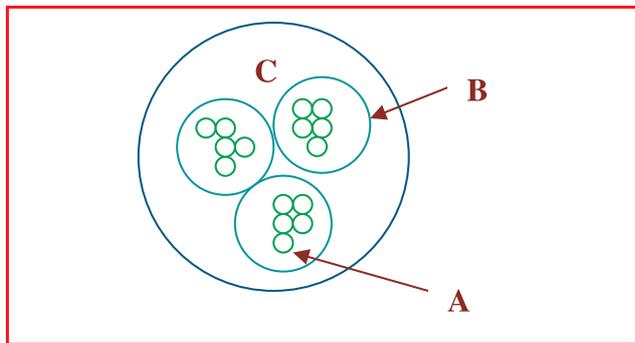


Figure 1 - La matière gigogne de Newton.
A : particules de premier degré de composition ; B : particules de deuxième degré de combinaison ; C : particules de troisième degré de combinaison.

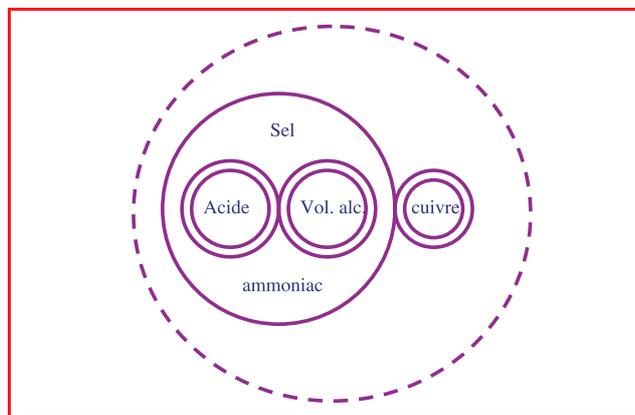


Figure 3 - La combinaison chimique selon Fordyce.

En 1789, William Higgins représente pour la première fois la ligne de force entre les particules ultimes par un trait [7-8] : **P · — a**.

Dans le courant du XVII^e siècle, la tendance à l'union de deux corps va être désignée par le terme « affinité ». « *Affinitas* » était pour Barchusen (1698) ce commun lien de parenté qui existe entre les « éléments » et qui fait qu'ils se recherchent [1]. A partir du XVII^e, l'affinité va représenter, non seulement la tendance à l'union de deux corps, mais aussi, par extension, la cause du maintien des liens assurant la combinaison. L'idée d'affinité-attraction sera dominante chez les chimistes de la fin du XVIII^e siècle qui chercheront à exprimer les lois suivies par les phénomènes naturels. Par exemple, Macquer définira en 1778, dans son *Dictionnaire de chymie* [1], l'affinité en la rattachant à une force : « *La seule définition de l'affinité fait connaître que ce n'est point là un de ces mots vides de sens qui ne représente aucune idée.*

La force avec laquelle les parties du corps tendent à s'unir les unes aux autres, et l'adhérence qu'elles ont entre elles, sont des effets très sensibles et très palpables, puisque cette force ne peut être détruite que par une force tout aussi réelle et plus considérable. » Venel, dans différents articles de l'*Encyclopédie Méthodique* de Diderot et d'Alembert (1751-1780) [1, 5], différencie l'union agrégative (qui réunit les particules de même nature) de l'union mixtive (qui unit les particules de deux corps différents pour former un corps nouveau) en abordant la question de l'affinité-union : « *Les principes de la mixtion ou de la composition des particules sont unis entre eux par un nœud bien différent que celui qui opère l'union agrégative ou le rapport de masse : le premier peut être rompu par les moyens mécaniques, aussi bien que par les moyens chimiques ; le second ne peut l'être que par les derniers, savoir les menstrues et la chaleur ; et dans quelques sujets même ce nœud est indissoluble, du moins par les moyens vulgaires.* » Il utilisera ce terme de nœud ainsi que ceux de lien ou de force à diverses reprises (articles « Menstrues » et « Mixtion »).

Le terme d'affinité va ensuite devenir un véritable paradigme permettant d'interpréter, jusqu'à la fin du XIX^e siècle, la formation des corps composés à partir de leurs particules initiales.

Combinaison chimique et attraction électrique

La distinction entre atome et molécule

Au début du XIX^e siècle, suite aux travaux de Wenzel (1777), Richter (1792) introduit la notion de « *stœchiométrie* » et la loi dite des « *nombres proportionnels* », et Proust (entre 1799 et 1806), la loi des « *proportions définies* » [6]. A la suite de ces travaux, les chimistes, malgré l'opposition de Berthollet qui défendait l'idée d'une variation continue de la composition [9], acquièrent la conviction qu'il est possible d'attribuer à chaque « élément » un coefficient tel que dans tout composé, le rapport des poids des « éléments » combinés sera égal au rapport de leurs coefficients ou à un multiple simple de ce rapport. Il s'agit là, d'un point de vue épistémologique, d'une étape indispensable pour écrire des

formules qui ne soient plus seulement représentatives de la composition du corps du point de vue de la qualité de ses constituants, mais qui puissent faire apparaître les proportions de ses différents constituants.

En 1808, Dalton fait l'hypothèse que la fixité des proportions en masse mise en évidence par Richter est due à l'existence de particules sphériques indestructibles et inaltérables, les atomes, qui sont caractéristiques pour chaque élément [2, 6, 10]. La particule ultime d'un corps composé (que Dalton appelle aussi atome) est constituée par l'assemblage d'un nombre défini d'atomes de chacun des corps simples dont il est formé (*figure 4*). Sa masse est égale à la somme des masses des atomes constituants. Avec Dalton, les atomes, sphères dures, deviennent d'authentiques individus matériels. Ce sont les particularités de ces atomes qui communiquent à notre échelle leur spécificité aux corps.

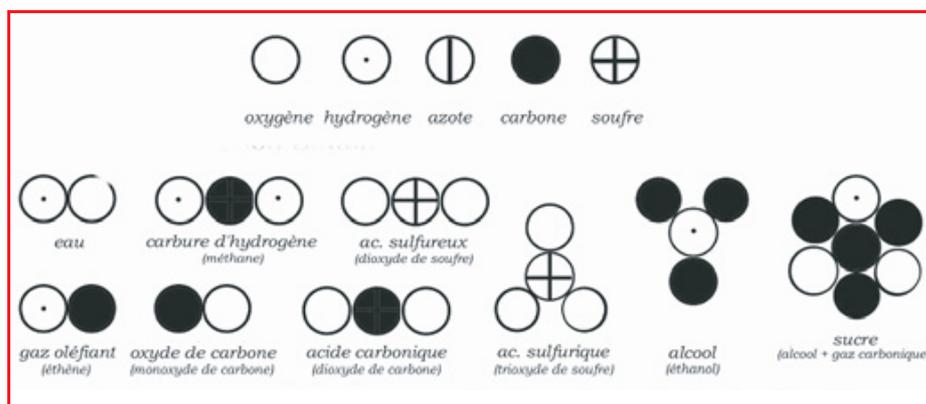


Figure 4 - La représentation des atomes et des corps composés de Dalton.

Mais, comme le souligne Vidal [7], Dalton ne laissera rien de marquant sur le problème de la liaison. A côté d'une attraction d'agrégation, ou d'affinité, il considère, dans l'esprit du XVIII^e siècle, qu'il existe une force de répulsion due à une atmosphère de chaleur qui entoure toute particule et peut de ce fait empêcher le contact, donc la liaison. En outre, le fait que Dalton, à l'image des chimistes de son époque, ne fasse pas la distinction entre l'atome et la molécule – il est en effet impensable que les particules ultimes des gaz (assimilées à des atomes) puissent se couper – va le conduire à engager une controverse avec Gay-Lussac et sa loi des combinaisons gazeuses qui va être préjudiciable à l'avancement de la chimie.

Cependant, des hypothèses qui auraient permis de concilier les travaux de Dalton et Gay-Lussac seront publiées mais ne recevront qu'un accueil limité. La distinction entre atome et molécule sera initiée par Avogadro (1811). Il différencie les « *molécules constituantes* » (atomes), les « *molécules intégrantes* » (corps simples) et les « *molécules composées* » (corps composés) [11]. Chevreul (1818), dans son *Dictionnaire de sciences naturelles*, établit la relation entre corps simple - élément - atome - corps composé et propose une interprétation de l'individualité chimique des corps basée sur la théorie atomique [12] : « *Dans un corps simple, il n'y a que des atomes de même nature. Dans un corps composé, on en compte autant de nature différente qu'il y a d'éléments. On conçoit les atomes des corps simples et composés comme unis par groupes, qui paraissent assujettis à une forme déterminée.* Ces

groupes sont appelés particules. Ces particules des corps composés ont été ainsi nommées molécules intégrantes. » En 1835, Ampère fait une distinction importante entre les forces interparticulaires et les forces internes à la molécule et envisage la possibilité de division des molécules des corps simples [1] : « Les forces mécaniques ne peuvent que séparer les particules ; la force qui résulte des vibrations des atomes peut séparer la molécule plus composée d'un corps solide en molécules plus simples, telles qu'elles sont dans un liquide ou dans un gaz, les forces chimiques peuvent seules partager ultérieurement ces dernières molécules. Par exemple dans la détonation d'un mélange d'un volume d'oxygène et de deux volumes d'hydrogène d'où résulte deux volumes de vapeur d'eau, chaque molécule d'oxygène est partagée en deux, et les atomes de ces moitiés s'unissent avec les atomes d'une molécule d'hydrogène pour former une molécule d'eau. »

Mais le courant positiviste, particulièrement virulent dans la chimie française du XIX^e siècle, exige de s'en tenir strictement aux faits. L'atome existe, mais comme il est inaccessible à l'expérience, le chimiste doit refuser de s'en servir pour expliquer le visible macroscopique. Le cas d'un chimiste comme Dumas est représentatif de ce courant de pensée. Initialement plutôt favorable à l'hypothèse des atomes, il deviendra l'un de ses plus ardents pourfendeurs à la suite des divergences entre les prédictions basées sur la théorie atomique et les résultats de ses expériences [13].

La distinction atome/molécule ne deviendra véritablement effective qu'après le congrès de Karlsruhe de 1860, suite aux travaux de Cannizzaro qui propose dans son cours de chimie publié à Gènes en 1858 [5-6], en adoptant le point de vue d'Avogadro et l'échelle des poids atomiques établie par Gerhardt en 1844, des formules de composition des composés minéraux très proches des formules utilisées aujourd'hui. Mais ce sont l'**atome et la molécule chimique** qui se trouvent différenciés. Wurtz définira en 1864 l'atome comme étant « la plus petite masse capable d'exister en combinaison » et la molécule par « la plus petite quantité capable d'exister à l'état libre » [14].

L'interprétation de l'affinité de composition

Avec la découverte de l'électricité galvanique et l'invention de la pile de Volta, les phénomènes électriques vont être au cœur de l'interprétation de l'affinité chimique au début du XIX^e siècle. Berzelius en 1819, dans son *Essai sur la théorie des proportions chimiques et sur l'influence de l'électricité* [5], adopte la théorie atomique de Dalton. Pour lui, « Les corps étant formés d'éléments indécomposables, doivent l'être de particules dont la grandeur ne se laisse plus ultérieurement diviser, et que l'on peut appeler **particules, atomes, molécules, équivalents chimiques**, etc. Je choisirai de préférence la dénomination d'atome, parce que mieux qu'aucune autre, elle exprime notre idée. » Et donc, « L'idée d'atome repousse celle d'une pénétration mutuelle des corps. Dans la manière de nous représenter les atomes, que nous appellerons la **théorie corpusculaire**, l'union consiste dans la **juxtaposition des atomes**, laquelle dépend d'une force, qui, entre les atomes hétérogènes produit la combinaison chimique ; et entre les atomes homogènes, la cohésion mécanique. » Berzelius se pose alors la question de la nature de la force qui maintient les corps dans l'état combiné et qui est supérieure à toutes celles qui peuvent produire une séparation mécanique. La polarité des atomes va être la clef de l'explication fournie par Berzelius : « ... en

admettant que les corps sont composés d'atomes, nous pouvons nous représenter que chacun de ces atomes possède une polarité électrique d'où dépendent les phénomènes électrochimiques dans leur réunion, et dont l'inégale intensité est la cause de la différence de force avec laquelle s'exercent leurs affinités. » Les corps sont donc électropositifs ou électronégatifs suivant que c'est le pôle positif ou négatif qui y domine. Il conclut avec une grande prudence : « Si le point de vue électrochimique est juste, il s'ensuit que toute combinaison chimique dépend uniquement de deux forces opposées, l'électricité positive et la négative, et qu'ainsi chaque combinaison doit être composée de deux parties constituantes réunies par l'effet de leur réaction électrochimique, attendu qu'il n'existe pas une troisième force. » Ainsi, toute substance peut être divisée en deux parties, dont l'une est chargée positivement et l'autre négativement. Les idées de Berzelius seront adoptées par un grand nombre de chimistes de la première moitié du XIX^e siècle ; les formules des substances chimiques seront alors représentées sous une forme dualiste : par exemple, (PbO,SO³) pour le sulfate de plomb, (NaO,Az²O⁵) pour l'azotate (le nitrate) de sodium.

La chimie organique et la naissance du concept de liaison chimique

La théorie de Berzelius selon laquelle les substances résultent de l'union de deux entités de charges électriques opposées, corps simples ou radicaux composés, très appréciée à sa publication, ne résout pas le problème de la structure interne des entités polyatomiques moléculaires, plus particulièrement celles isolées par les chimistes qui s'intéressent aux composés tirés des matières végétales et animales. Sa remise en question donnera lieu à de vives controverses entre les chimistes éminents de l'époque : Berzelius et Liebig, partisans de la théorie dualistique, et Dumas et ses élèves, Laurent et Gerhardt, défenseurs d'une théorie unitaire de la chimie. Suite aux travaux menés dans le domaine de la chimie organique par ces derniers, apparaît l'idée que les propriétés d'un composé ne dépendent pas seulement des éléments qui le constituent, mais aussi de la façon dont ceux-ci sont assemblés. De même, l'interprétation du phénomène d'isomérisation va conduire les chimistes à prendre conscience de l'importance du rôle de la structure dans les propriétés d'un composé. Les formules représentatives des composés chimiques vont progressivement se développer avec l'émergence d'une notion nouvelle se dégageant des travaux des partisans de la nouvelle chimie : l'atmicité. Frankland parle le premier (1852), de « la puissance de combinaison de l'élément attirant » qui « ... est toujours satisfaite pour le même nombre d'atomes ». Peu après, Williamson, Kekulé et Wurtz introduisent la notion de « radicaux polybasiques » et Odling (1855) celle de « capacité de substitution des radicaux ». Kekulé généralisera la notion d'atmicité en 1857 dans sa note sur « les radicaux poly atomiques ». L'atmicité y prend le sens de « capacité de saturation d'un atome ». Le terme de valence sera introduit en 1865 par Hofmann.

Durant cette période, on assistera au passage des formules typiques, qui pour Gerhardt ne sont que « des formules de réaction dont la fin est d'exprimer les phénomènes de métamorphose chimique », aux formules de constitution visant à « indiquer les relations qui existent entre les atomes dans une molécule composée », puis à la « structure chimique » de Boutlerov qui « conduit à examiner

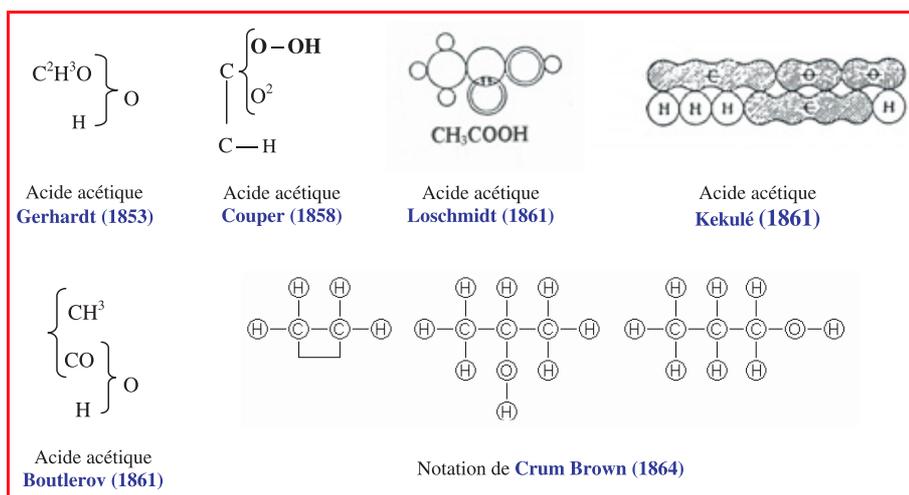


Figure 5 - Évolution de la représentation des substances chimiques.

Pour les chimistes de cette époque, c'est la distribution spatiale des valences ou affinités qui est représentée par le carbone tétraédrique. Aucune hypothèse sur la nature de l'affinité chimique ou sur l'origine de la valence n'est formulée, l'affinité sera généralement vue, jusqu'à la fin du XIX^e siècle, comme « la cause ou la force qui... dans une combinaison retient les différents éléments en présence, c'est à dire celle qui donne aux substances formées un degré spécial de stabilité » [18].

On va voir cependant apparaître des tentatives d'interprétation de la nature de cette affinité faisant intervenir la structure interne des

la manière dont les atomes sont liés entre eux dans les molécules ». C'est en s'appuyant sur le principe de la tétratomicité du carbone, défendue la même année (1858) par Kekulé et Couper, et en ayant le désir d'interpréter les différents cas d'isométrie que cette évolution sera réalisée. Les pionniers en ce domaine seront Couper, Kekulé, Loschmidt, Crum-Brown et Boutlerov. A peu près simultanément, à partir de processus de pensée différents, ils vont aboutir à divers modes d'écriture des formules chimiques tenant compte de l'atomicité des éléments (figure 5).

Pour traduire la relation chimique qui existe entre chacun des atomes et les autres parties constituantes de la molécule, qu'il dénomme en 1864 « **liaison chimique** », Boutlerov choisi d'utiliser « la parenthèse du coté gauche comme indice de l'union des atomes de carbone entre eux. » En 1866, Frankland adoptera le terme de liaison chimique et précisera le sens qu'il lui donne : « Par le terme *liaison* j'entends surtout donner une expression plus concrète que les termes de « une atomicité », « une puissance atomique », ou « une équivalence » [...] Par ce terme je n'entends pas propager l'idée d'une quelconque jonction matérielle, les liaisons en effet qui maintiennent les atomes d'un composé étant probablement plus semblables à celles qui relient les membres du système solaire. » Pour tous ces auteurs, le terme, ou le trait représentatif, de liaison n'était en fait qu'un moyen d'exprimer ou de représenter, « la mise en commun d'une atomicité » ou « l'échange d'une unité de saturation. »

En 1865, en s'inspirant de la notation de Crum-Brown, Hofmann imagine des modèles matériels représentatifs des formules développées planes (figure 6) [15].

Certains chimistes vont ensuite imaginer une représentation des molécules dans l'espace. Dès 1867, Kekulé utilise des modèles en bois dont les valences se dirigent dans l'espace selon une géométrie tétraédrique. Paterno, élève de Cannizzaro, propose en 1869 une représentation spatiale des isomères du 1,2-dibromoéthane (figure 7), qu'il suppose au nombre de trois [16], laissant présager ainsi le carbone tétraédrique. Ce dernier sera introduit en 1874 par Le Bel et Van't Hoff, suite aux travaux de Pasteur sur la dissymétrie moléculaire [17].

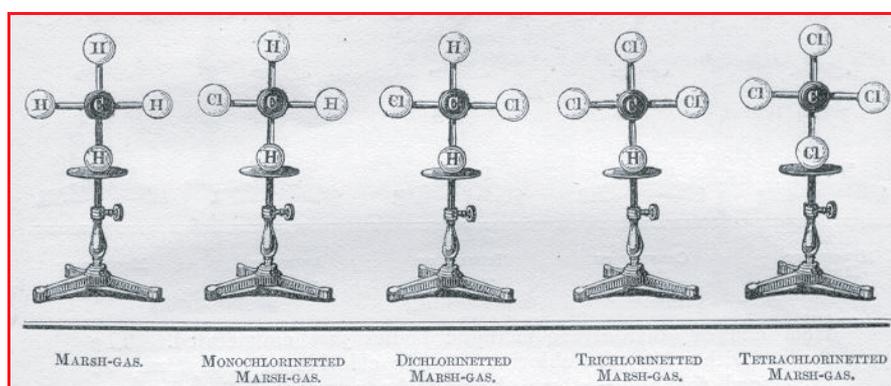


Figure 6 - Modèles de Hoffman.

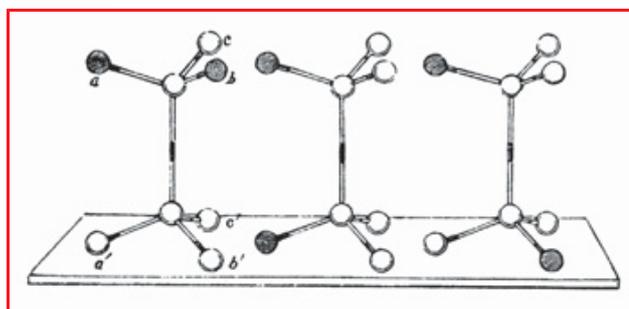


Figure 7 - Représentations spatiales de Paterno.

atomes, et dans cette structure, la présence de charges électriques. Meyer et Riecke proposent en 1888 un modèle (figure 8) selon lequel : « [l'atome] est entouré d'une chape d'éther qui est de forme sphérique dans le cas d'un atome isolé, considéré lui même comme sphérique ; nous considérons l'atome comme le support des affinités spécifiques, la surface de la chape d'éther comme le siège des valences. Nous admettons que chaque valence est conditionnée par la présence de deux pôles électriques, de signe opposé, fixés aux extrémités d'une ligne droite, courte par rapport au diamètre de la sphère d'éther. »

On notera que la schématisation de Meyer suggère, contrairement au point de vue de Berzelius, une interpénétration et non un simple accollement des atomes.

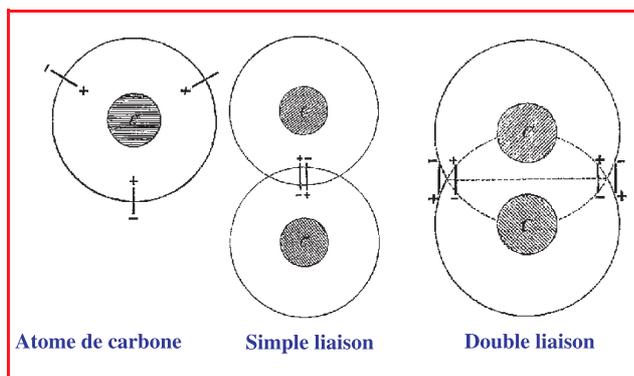


Figure 8 - La représentation des liaisons entre les atomes de carbone de Meyer et Riecke.

Une autre interprétation de la nature de l'affinité sera proposée par Sachse en 1892 : « [une molécule est] un système de très petites particules autour desquelles, ou dans lesquelles, se manifestent des courants solénoïdes [...] une représentation dont la physique moléculaire ne peut se priver à mon avis. Imaginons un tétraèdre régulier dans lequel un grand nombre de points fixes est réparti selon une loi de distribution donnée. Supposons que ces points soient entourés chacun d'une circulation électrique. Alors que la position des points est fixe, les plans de circulation du courant et son sens peuvent varier en fonction de l'interaction des courants, elle-même subordonnée à la loi de distribution des points [...] Si nous nous représentons maintenant le système tétraédrique rempli de particules matérielles, ce système obtient, compte tenu de ce qui précède, la propriété d'exercer un effet répulsif sur les systèmes analogues situés dans un voisinage délimité. »

Épilogue

En cette fin de XIX^e siècle, les chimistes, à l'image de Mendeleïev, s'en tiennent à une conception purement instrumentaliste de l'hypothèse atomique en se réservant sur la question de sa réalité : « L'atome permet de mieux comprendre les phénomènes, mais l'atome en lui-même n'est nullement nécessaire. Il n'y a de nécessaire et de certain que la conception de l'individualité de la matière que constituent les éléments chimiques. »

Cependant, sous l'influence des physiciens qui se préoccupent de la théorie cinétique des gaz (Clausius, 1869 [5] ; Maxwell, 1873 et Boltzmann, 1897 [10]) et suite aux travaux de Perrin (1909 [5], 1913 [19]) sur la détermination du nombre d'Avogadro, l'atome va passer du statut de « plus petite quantité de matière qui entre en combinaison » à celui de « plus petite particule ayant une réalité matérielle. » Pratiquement, au moment même où la réalité des atomes devient difficilement contestable, des découvertes ont lieu qui vont faire évoluer la connaissance des atomes, de l'atome corpusculaire insécable à « l'atome poly corpusculaire ». L'hypothèse spéculative des corpuscules « ultra mondains » (venant d'au-delà du monde sensible) émise en 1758 par Le Sage (maître de philosophie et de mathématiques à Genève) en réponse à une question posée par l'Académie de Rouen demandant de « ... trouver un système physico-mathématique des affinités » [20] recevra, sous une autre forme il est vrai, une confirmation expérimentale.

L'électron et la liaison covalente

Avec la mise en évidence par J.J. Thomson (1904) de la présence d'électron dans l'atome [6], c'est la prise en compte de cette particule subatomique qui va permettre d'interpréter l'origine de la liaison chimique. Cette même année 1904, Abegg et J.J. Thomson proposent un mécanisme pour la formation de la liaison polaire (aujourd'hui : liaison ionique) consistant en une interaction entre des atomes porteurs de charges opposées (des ions), générés par le transfert d'électrons des atomes « électropositifs » vers les atomes « électronégatifs » [7]. En 1914, après avoir proposé la répartition des électrons en couches, Thomson envisage d'autres types de liaisons que la liaison électrostatique [6] : l'association de dipôles par polarisation mutuelle des atomes, association pouvant conduire à la dissociation ionique, et la liaison dans les molécules non polaires (aujourd'hui : liaison covalente).

A partir de cette époque, les chimistes vont retenir que, dans l'atome, il y a des électrons internes, les plus fermement liés au noyau, et des électrons externes, caractéristiques de l'atome en question. C'est la grande stabilité des gaz rares, due à leur structure électronique externe saturée à huit électrons, qui va guider leur réflexion. En 1916, Kossel émet l'hypothèse que sur la couche externe, remplie de manière incomplète sauf dans le cas des gaz rares, se trouvent les « électrons de valence » qui déterminent les propriétés de l'atome [6]. Les atomes de gaz rares ayant une couche externe complète, qui correspond à un état de stabilité maximum pour la période, seule sera stable une combinaison permettant aux atomes impliqués de compléter leur couche périphérique. Sur ces bases, Kossel interprète le mécanisme de l'ionisation par perte ou gain d'électrons de façon à acquérir la configuration similaire à celle du gaz rare le plus proche dans la classification. La liaison chimique est alors envisagée en termes d'attractions électrostatiques entre les ions ainsi formés.

Pour interpréter la **distinction entre liaisons polaire et non polaire**, Lewis publie également en 1916 son modèle [6]. Dans une molécule non polaire, les électrons subissent une contrainte qui les empêche de quitter leur « position normale » ; dans une molécule polaire, ils sont mobiles et peuvent « séparer la molécule en une partie positive et une partie négative. » Les molécules polaires peuvent s'unir pour former des « agrégats ». Les caractéristiques principales de ce modèle sont :

- la tendance d'un atome est d'atteindre huit électrons sur la couche externe ;
- deux couches périphériques peuvent s'interpénétrer, ce qui permet à chaque atome de « saturer » sa couche par partage d'électrons ;
- une liaison chimique résulte de la mise en commun de deux électrons.

Par ailleurs, Lewis a mis en relief l'importance du phénomène d'appariement des électrons du cortège électronique en doublets, qu'ils soient partagés (doublets de liaison) ou non.

En 1919, Langmuir formule la **règle de l'octet** [6]. On lui doit également la création du terme de « **covalence** » et la pratique de l'attribution d'une « **charge formelle** » $\delta+$ ou $\delta-$ aux atomes dans le cas d'une molécule polaire.

Dans les années 1920, l'idée émise par Lewis d'associer à un trait de liaison la mise en commun par deux atomes d'une paire d'électrons était admise par les chimistes. Cependant, on ne savait pas pourquoi deux particules de

charges négatives cohabitaient entre deux particules porteuses de charges positives pour donner un édifice moléculaire stable. C'est la mécanique quantique qui fournira la réponse à cette interrogation. Deux voies de description de la molécule vont apparaître. Une voie « localisée » connue sous le nom de « *méthode des liaisons de valence* » (Heitler et London, 1927 ; Slater et Pauling, entre 1928 et 1931 [4]), et une voie « délocalisée », celle correspondant à la « *méthode des orbitales moléculaires* » (Mulliken et Hund, entre 1928 et 1932 [4]). La première méthode amènera Pauling à introduire la notion d'hybridation des orbitales en 1931 [4]. Le calcul de la probabilité de présence dans l'espace des électrons prenant en compte l'interprétation probabilistique de Born (1926) (à partir de $|\Psi|^2$) conduira à la représentation des liaisons par des contours de densité de charge ou par le modèle du « *nuage électronique* ».

C'est Pauling (1932) qui introduira le concept d'énergie de liaison et ses relations avec la « chaleur de formation » des composés chimiques et la différence d'électronégativité des atomes liés [6].

Les interactions moléculaires

L'origine de l'affinité d'agrégation va se préciser grâce à l'élucidation de la nature des interactions entre particules (atomes, molécules, ions) constitutives des corps purs dans leurs différents états.

Les interactions moléculaires, du type de celles proposées pour la première fois par van der Waals (1894) dans le cas des gaz, seront développées pour les phases condensées (liquides et cristaux moléculaires) par Keesom (1910) [21] dans le cas des molécules polaires, par Debye (1920) [6] pour les interactions entre molécules polaires et polarisables, puis par London (1930) [21] dans le cas des molécules non polaires mais polarisables. Les liaisons hydrogènes, rencontrées dans le cas des molécules qui présentent des liaisons fortement polarisées, seront introduites par Huggins en 1919 [22].

Suite aux travaux de Kossel (1916) et de Lewis (1916), les notions respectives de cristaux ioniques et covalents vont émerger. L'énergie de cohésion dans les cristaux ioniques s'exprime à partir de la loi de Coulomb appliquée aux ions de charges opposées dont est constitué le cristal. Des calculs seront effectués par Madelung (1918) [21] et Born et Landé (1918) [2] pour déterminer l'énergie potentielle d'interaction de l'ensemble du cristal. En 1919, Born et Haber [2] proposeront un mode de calcul de l'énergie réticulaire des cristaux salins utilisant les grandeurs expérimentales énergie de formation de la combinaison saline, énergie de sublimation (vaporisation), énergie de dissociation, affinité électronique, énergie d'ionisation. Les liaisons dans les cristaux atomiques covalents typiques (tels que le diamant) seront interprétées par Pauling (1939) [23] en utilisant sa théorie de l'hybridation.

Un autre type de liaison apparaît pour les solides : la liaison métallique. Pour interpréter les conductibilités électriques et thermiques des métaux, Drude (1902) [2] élabore un modèle selon lequel les métaux sont constitués de particules positives (les ions), occupant des positions stables, et d'un « gaz d'électrons » libres auquel il applique la théorie cinétique des gaz. Lorentz améliorera ce modèle (1905) [5] en introduisant la notion de libre parcours moyen résultant des chocs entre les électrons et les « ions » du métal. Le traitement de la liaison métallique dans le cadre de la mécanique quantique sera réalisé en 1928 par

Sommerfeld (les électrons sont parfaitement libres) et par Bloch (le potentiel électrostatique produit par les ions positifs est pris en compte) [21]. Le modèle de Bloch conduira à la théorie des bandes de conduction que Brillouin perfectionnera en 1930.

Conclusion

Cette étude a permis de mettre en évidence la lente évolution de la construction des modèles relatifs à la constitution de la matière. Adhérence, juxtaposition, accollement, coalition, agrégation sont des termes qui ont longtemps été utilisés pour décrire la formation de « *particules composées* » à partir des « *particules ultimes* ». Cette réunion résultait de l'existence de forces ou d'affinités entre ces particules. Deux points de vue s'opposaient. Pour certains, les propriétés particulières d'un corps constitué de particules sont contenues dans les particules constitutives ; pour d'autres, ce sont les arrangements particuliers des particules ultimes qui confèrent à la matière sa spécificité.

Il a fallu attendre 1808 pour qu'une espèce chimique soit décrite par une association (un accollement) d'atomes, puis 1860 pour que la différenciation entre l'atome (chimique) et la molécule soit définitivement admise par la communauté des chimistes. Les premières représentations de l'enchaînement des atomes ont alors pu être proposées, mais les traits entre les atomes représentaient les lignes de force ou la mise en commun d'affinités. Lorsque l'idée de liaison chimique a été explicitement formulée (1864), c'est avec un sens différent de celui d'aujourd'hui. Elle traduisait la relation chimique entre atomes dans une molécule. L'interpénétrabilité des atomes lors de la formation des molécules n'a été rendue possible que suite à l'adoption du modèle de Lewis (1916).

La distinction entre la cohésion chimique et la cohésion physique n'est devenue explicite que vers les années 1780 et la nature des interactions entre ces particules n'a été élucidée qu'au début du XX^e siècle : liaisons covalentes, ioniques et métalliques, interactions moléculaires.

Sans vouloir établir un parallélisme étroit entre la construction du savoir par les scientifiques et la construction du savoir par les élèves, les contextes sont différents ; on peut relever chez ces derniers des conceptions voisines de celles qui sont apparues au cours de l'histoire et des difficultés qui ont mis plusieurs siècles à être résolues (voir par exemple [24-26]).

Pour les élèves débutants, la matière est constituée de particules assez vastes (un grain, une goutte, une poussière) dans un système continu, sans espace vide entre les particules. L'atome et la molécule sont souvent considérés comme étant la plus petite portion que l'on peut obtenir par division d'une substance. Les particules sont la substance, avec ses caractéristiques macroscopiques : l'atome de cuivre possède les propriétés du métal, conduit l'électricité, à une couleur rouge ; les molécules d'eau peuvent se contracter, grossir, fondre lors des changements d'état.

Plusieurs recherches montrent que les élèves (de niveau collège, lycée ou futurs enseignants du primaire) ont des difficultés à différencier l'atome de la molécule. Cette confusion conduit certains d'entre eux à avoir une conception additive de la molécule. Par exemple, l'écriture H₂O est interprétée comme l'association de H₂ et O. Cette combinaison d'« atomes » pour former les molécules est schématisée par des accollements de cercles ou de sphères.

Lorsque la matière est considérée comme un système de particules, les élèves (et les étudiants) ont des difficultés à raisonner en terme de comportement collectif des particules

et à envisager le mouvement intrinsèque des particules. L'origine de ces difficultés découle d'une quasi absence de connaissance ou d'une faible compréhension des interactions entre les particules constituant la matière. Les interactions entre atomes ne sont ni covalentes, ni ioniques, ni métalliques, simplement une force. La structure interne d'un cristal ionique résulte d'un assemblage de particules (petites portions du cristal) ou d'atomes de sel, ou de molécules de sel. En ce qui concerne le changement d'état d'une substance, de nombreux élèves (de 17-18 ans) pensent que ce sont les liaisons covalentes qui sont rompues. En outre, pour certains élèves, il n'y a aucune liaison entre les molécules dans les phases condensées. Pour ce qui est du mécanisme de la dissolution, une proportion importante d'élèves ne comprend pas le rôle joué par l'eau et ils sont nombreux à penser qu'au cours de la dissolution, les liaisons covalente (HCl) ou ionique (interne à la « paire d'ion » Na-Cl) ne sont pas affectées.

Notes et références

Une analyse historique plus détaillée est présentée dans un ouvrage à paraître : *Le mariage des atomes – Évolution historique de la représentation des atomes, de la molécule et de la liaison chimique*, A. Dumon (ed.), Belin, 2006.

La liste complète des références relatives aux auteurs cités est disponible auprès d'Alain Dumon.

Seules seront données ici les références d'ouvrages ayant été consultés pour la rédaction de l'article et les adresses électroniques des sites où les publications sont accessibles en ligne.

- [1] Goupil M., *Du flou au clair ? Histoire de l'affinité chimique*, Édition du Comité des Travaux Scientifiques et Historiques, Paris, 1991.
- [2] Kubbinga H., *L'histoire du concept de molécules*, trois tomes, Springer Verlag, Paris, 2002.
- [3] Metzger H., *Les doctrines chimiques en France du début du XVII^e à la fin du XVIII^e siècle*, nouveau tirage de l'édition de 1922, Blanchard, Paris, 1969.
- [4] SCETI : <http://oldsite.library.upenn.edu/etext/collections/science/index.html>
- [5] Gallica : <http://gallica.bnf.fr>
- [6] Giunta : <http://webserver.lemoyne.edu/faculty/giunta/>
- [7] Vidal B., *La liaison chimique : le concept et son histoire*, Vrin, Paris, 1989.
- [8] Wurtz A., *Dictionnaire de chimie pure et appliquée*, Hachette, Paris, 1869, (Gallica).
- [9] Berthollet C.L., *Essai de statique chimique*, Firmin Didot, Paris, 1803, (Gallica).
- [10] Bensaude-Vincent B., Kounelis C., *Les atomes : une anthologie historique*, Presses Pocket, Paris, 1991.
- [11] *Molécules, atomes et notations chimiques*, coll. Les classiques de la Science, Armand Colin, Paris, 1922.
- [12] Bensaude-Vincent B., *Les pièges de l'élémentaire : contribution à l'histoire de l'élément chimique*, thèse de l'Université de Paris 1, 1981.

- [13] Dumas J.-B., *Leçons sur la philosophie chimique*, réédition de l'édition de 1839, Culture et Civilisation, Bruxelles, 1972, (Librairie Blanchard, Paris).
- [14] Wurtz A., *Leçons de philosophie chimique*, Hachette, Paris, 1864.
- [15] Hofmann A.W., *Sur la force de combinaison des atomes*, leçon faite à l'Institution Royale de Londres en 1865, traduction française, Gauthier Villars, Paris, 1868.
- [16] <http://classes.yale.edu/chem125a/history/index.htm>
- [17] Pasteur L., Van't Hoff J.H., Werner A., *Sur la dissymétrie moléculaire*, Ch. Bourgeois, Paris, 1886.
- [18] Mendeleïev D.I., *Les Principes de la Chimie*, traduit de la 5^e édition russe, 1^{ère} édition française, Bernard Tignol, Paris, 1895.
- [19] Perrin J., *Les atomes*, rédaction nouvelle, F. Alcan, Paris, 1936.
- [20] Daumas M., *L'acte chimique*, Éditions du Sablon, Bruxelles-Paris, 1946.
- [21] Mathieu J.P., *Histoire de la physique, tome 2*, Technique et Documentation, Paris, 1991.
- [22] Huggins est cité comme étant le promoteur de l'idée de la liaison hydrogène par Latimer et Rodebush (1920) (Giunta), à qui l'on attribue souvent la paternité de cette liaison.
- [23] Pauling L., *The nature of chemical bond*, Ithaca, Cornell University Press, 1939.
- [24] Cokolez A., Dumon A., Atom and molecule: upper secondary school French students' representations in long term memory, *Chemistry Education: Research and Practice*, vol. 6, n° 3, 2005, p. 1-12.
- [25] Cokolez A. et Dumon A., La liaison chimique : du savoir de référence au savoir appris au lycée, *Bulletin de l'Union des Professeurs de Physique et Chimie*, octobre 2005, 99, p. 1.
- [26] Cokolez A., Dumon A., Liaisons inter et intra moléculaires et les transformations de la matière : le point de vue des élèves, *Actes des Quatrièmes rencontres de l'ARDIST*, INRP éditions, Lyon, octobre 2005, p. 85-92.



A. Dumon

Alain Dumon

est professeur de chimie à l'IUFM d'Aquitaine*.

Aytekin Cokolez

est docteur en didactique des sciences et maître de conférence à l'Université Ondokuz Mayıs**.



A. Cokolez

* Laboratoire DAEST, Université de Bordeaux 2 et IUFM d'Aquitaine.
IUFM d'Aquitaine, Antenne de PAU, 44 boulevard du recteur J. Sarrailh, 64000 Pau.

Tél. : 05 59 13 12 64. Fax : 05 59 13 12 73.
Courriel : alain.dumon@aquitaine.iufm.fr

** Ondokuz Mayıs University, Faculty of Education, Departement of Secondary Science and Mathematics Education, 55200 Atakum Samsun (Turquie).
Courriel : acokolez@omu.edu.tr

Depuis 1988

Les Editions D'Ile de France



Expérience, la différence

www.edif.fr

PUBLICATION
RÉGIE PUBLICITAIRE
ÉDITION
FINANCEMENT

Régisseur exclusif
de l'Annuaire de la Revue
l'ACTUALITE 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.

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

Distinctions

Médailles d'argent 2006 du CNRS



Le CNRS a décerné en mars dernier ses Médailles d'argent. Parmi les lauréats 2006, on compte les chimistes **Marcel Hibert, Ryszard Lobinski et Isabelle Rico-Lattes**.

Marcel Hibert dirige le Laboratoire de pharmacochimie de la communication cellulaire à Strasbourg, la Chimiothèque nationale et est le codirecteur du Génopôle de Strasbourg « Des gènes aux médicaments ». Il a permis la mise au point d'un médicament, Anzemet® (antiémétique contre les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie), et de plusieurs brevets CNRS ayant conduit à la création de la start-up Euroclide.

Ryszard Lobinski anime l'équipe de chimie analytique bio-inorganique du Laboratoire de chimie analytique bio-inorganique et environnement de l'Hélioparc, à Pau, coordonne de nombreux projets nationaux, européens et industriels et est le co-auteur d'un brevet en 2005.

Isabelle Rico-Lattes est chargée de mission « Environnement-Santé » au Ministère de l'Écologie et du Développement durable et porte-drapeau internationalement reconnue des « systèmes moléculaires organisés ». Membre de l'Académie européenne des sciences, elle a permis la mise au point d'un médicament pour traiter le décollement de la rétine et proposé une quatrième thérapie pour le traitement du SIDA permettant de soigner les malades de pays en voie de développement.

La Médaille d'argent du CNRS distingue des chercheurs au début de leur ascension, mais déjà reconnus sur le plan national et international pour l'originalité, la qualité et l'importance de leurs travaux. Les noms des lauréats des médailles de bronze 2006 seront bientôt rendus publics.

La rédaction de *L'Actualité Chimique* présente ses chaleureuses félicitations à nos collègues.

Recherche et développement

VIP, un neuromédiateur ubiquitaire

Le neuropeptide VIP (« vasoactive

intestinal peptide ») est un neuromédiateur dont de nombreux travaux montrent l'intérêt grandissant en physiologie et physiopathologie humaine. L'équipe de Marc Laburthe, chercheur à l'Inserm, s'attache depuis plusieurs années à comprendre la relation structure/activité entre ce neuromédiateur et son récepteur VPAC1 humain considéré comme un archétype de RCPG (récepteurs couplés aux protéines G) de classe II. Elle a récemment publié ses résultats. D'après cette étude, la plus grande partie du VIP, constitué d'une hélice alpha, se trouve en contact étroit avec l'ectodomaine N-terminal du récepteur, ce dernier structuré par deux feuillets bêta antiparallèles (domaine Sushi) stabilisés par trois ponts disulfure. La conservation de ce domaine Sushi dans les récepteurs de classe II et l'existence d'une grande hélice alpha dans tous les ligands peptidiques naturels des récepteurs de classe II suggèrent que les modalités d'interaction entre VIP et récepteurs VPAC1 sont généralisables à l'ensemble des membres de cette famille de récepteurs. Ces résultats ouvrent la voie à une meilleure compréhension du fonctionnement des récepteurs RCPG de classe II et, à terme, devraient permettre la conception de nouvelles molécules thérapeutiques agonistes ou antagonistes de cette famille de récepteurs.

Des tests sur les animaux se sont révélés prometteurs pour la maladie d'Alzheimer, des pathologies inflammatoires telles que le choc septique ou l'asthme, des maladies inflammatoires auto-immunes incluant la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la sclérose en plaques.

• Source : *Inserm Actualités*, avril 2006.

Du cannabis contre le cancer

Une équipe de l'Inserm de Marseille, en collaboration avec l'équipe espagnole dirigée par Guillermo Velasco (Université Complutense de Madrid, Espagne) a publié en avril 2006 une étude sur le rôle des cannabinoïdes dans le processus d'apoptose des cellules tumorales.

Fumer du cannabis pour soigner le cancer ? Pas tout à fait. Tandis que le cannabis est reconnu comme nocif pour la santé (il est notamment à l'origine de certains cancers et de troubles de la mémoire), l'un des composés de la plante, le delta9-tétra-hydrocannabinol ou THC, activerait spécifiquement une voie de signalisation cellulaire déclenchant la mort de cellules tumorales, d'après cette étude parue dans la revue *Cancer Cell*.

Le THC se lie à deux récepteurs, le CB1 ou CB2. Ce dernier est principalement exprimé dans le système immunitaire et dans des cancers de diverses origines. Des études menées sur plusieurs modèles de cancer chez la souris ont montré que l'administration de cannabinoïdes diminue fortement la croissance tumorale. Par ailleurs, en utilisant des cellules dérivées de gliomes (tumeurs du cerveau) ainsi que des lignées de cellules issues de cancers pancréatiques, les chercheurs ont démontré que l'expression d'une protéine, la protéine de stress p8, est indispensable à l'activité antitumorale des cannabinoïdes. Reste à savoir si le THC possède la même action sur d'autres types de cellules cancéreuses.

• Source : *Inserm*.

Industrie

L'industrie chimique « reprend du poil de la bête »

Le 16 mars dernier, l'Union des Industries Chimiques (UIC) a communiqué les derniers résultats de l'industrie chimique. Après un rebond constaté en

Explosion de l'ENSC de Mulhouse : une bonbonne d'éthylène soupçonnée

D'après l'état des lieux faisant suite à l'explosion de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse le 24 mars dernier, et selon les premières hypothèses, de l'éthylène serait en cause. Le procureur a cependant estimé prématuré de déclarer la fuite de la bonbonne de gaz incriminée comme origine de l'accident et une enquête de la police judiciaire est en cours. On déplore la mort d'un enseignant de 41 ans, Dominique Burget, une lycéenne de 18 ans grièvement blessée qui se remet actuellement et une douzaine de blessés légers. L'incendie qui a suivi a été rapidement contrôlé et la juge d'instruction Ariane Combarel a été saisie par le parquet pour « homicide involontaire et blessures involontaires ».

Combustible, l'éthylène brûle en entraînant une explosion lorsque sa teneur en volume dans l'air est comprise entre 2,7 et 36 %.

La rédaction de *L'Actualité Chimique* adresse son message de sympathie aux victimes et aux collègues de l'école touchés par ce triste accident.

XXII^e Olympiades nationales de la chimie

Simon Gourdin-Bertin, lauréat 2006 des ONC. Photo : S. Bléneau-Serdel.

La relève des jeunes chimistes était présente le 31 mars dernier à la Maison de la Chimie pour assister aux résultats des XXII^e Olympiades nationales de la chimie, avec pour thème « Chimie et habitat ». Ceux-ci concluaient deux jours de « joutes moléculaires » entre les 42 finalistes, tous lauréats dans leur région. On note une nouvelle augmentation de la participation féminine, qui passe de 29 à 35 %, et à 57 % si l'on tient compte des épreuves de communication.

Michel Boyer, président très impliqué des Olympiades depuis 1994, participait là à ses dernières ONC. Son successeur est Gérard Lhommet, professeur à l'Université Paris 6 et délégué régional de l'Académie de Paris des ONC.

Dans son discours d'ouverture, Michel Boyer a rendu hommage à Pierre Potier, en rappelant notamment son fort engagement dans les Olympiades dès leur création, et en présentant une partie du parcours de ce chimiste passionné. Il a rappelé à cette occasion qu'un des objectifs essentiels des ONC est de faire partager cette passion pour la chimie aux jeunes.

Une table ronde animée par la journaliste Marie-Odile Monchicourt, a permis à Christian Giuganti, directeur général du Logirep (qui gère des logements sociaux), et Olivier Homolle, président de BASF France, de montrer comment la chimie pouvait contribuer au nouvel habitat durable. Ils ont présenté leur projet commun* « Bâtiment génération E », avec E pour environnement, économie, énergie et équilibre. L'habitat étant un grand consommateur d'énergie et émetteur de CO₂, pour proposer un logement pour tous tout en respectant un futur meilleur, il est fondamental de trouver des solutions techniques innovantes et économiques. Grâce à la mise en œuvre de diverses technologies, et notamment de matériaux innovants conçus par BASF, les deux sociétés viennent d'entreprendre la réhabilitation d'une maison de maître à Fontenay-sous-Bois pour y loger huit familles à faibles revenus. Le but est que ce bâtiment consomme moins de 5 L de fioul par an et par m², sachant qu'actuellement, cette consommation est d'environ 12 L dans le neuf et 20 L dans l'ancien.

Le lauréat du concours scientifique national 2006 est **Simon Gourdin-Bertin** (photo), du lycée Choiseul de Tours, jeune passionné de chimie et de son histoire :

Il a pour livres de chevet les *Traité*s de Grignard et de Pascal ! Il s'est inscrit au concours « pour essayer de tester [son] niveau en s'amusant ». Il en avait entendu parlé et a insisté auprès de son professeur et de son lycée, non impliqué dans les ONC, pour être inscrit. Il a suivi seulement deux séances de préparation et une visite d'usine, vue la distance qui le séparait du centre le plus proche (Orléans, à 100 km de chez lui) et est en quelque sorte autodidacte pour le concours. Il nous a confié : « *Je ne pensais pas arriver premier, mais j'en ai profité pour créer des rencontres pour mon avenir. Je voudrais intégrer PC et j'ai des vues sur la SNPE ou la DGA.* » Il sera de plus honoré par l'Académie des sciences qui lui remettra une médaille sous la Coupole le 28 novembre prochain.



Alix Jourdan et Agathe Gros (2^e et 3^e en partant de la gauche), lauréates du concours de communication 2006, avec le reste de l'équipe impliquée dans le projet. Photo : S. Bléneau-Serdel.

Les lauréates du concours de communication, ouvert aux 1^{ères}, sont **Agathe Gros et Alix Jourdan** du lycée Jean Lurçat de Martigues, qui ont présenté à l'auditoire une scène de théâtre très convaincante, « Le savon, nous savons », où un savant « so British » fait sa énième leçon à une marchande de savon marseillaise. Elles nous ont confié qu'« *elles ne se destinaient pas à la chimie et avaient même un a priori négatif, mais l'intervention et l'implication de leur professeur de sciences physiques qui leur a proposé le projet, a été déterminante. Après cette expérience, elles ont choisi de poursuivre leurs études par une terminale scientifique.* » Cette scène est un extrait d'une pièce écrite à cinq (voir photo), revue par un professeur de théâtre qui a tenu à « laisser leur touche ». Elles vont la jouer dans un hôpital, devant des enfants malades.

Les lauréats et certaines équipes pédagogiques les ayant encadrés ont reçu de nombreux prix grâce aux partenaires des ONC. *L'Actualité Chimique* a ainsi offert un abonnement d'un an à la revue aux 42 finalistes et aux enseignants ayant encadré les cinq premiers. Rendez-vous en 2007 autour du nouveau thème « Chimie, transport et développement durable » !

Séverine Bléneau-Serdel

*Voir http://www.basf.fr/le_concept_de_batiment_generation_e/rubrique54.html

2004, on a pu observer une reprise encourageante en 2005 avec une croissance de volume (hors pharmacie) de 3 % par rapport à 2004. Ce redressement a été particulièrement sensible dans le secteur des savons, parfums et produits d'entretien (+ 7,8 %) et en chimie organique (+ 4,7 %). Par contre, la parachimie a vu son activité décroître

(- 2,4 %) vis-à-vis de 2004, année particulièrement active. Pour des raisons conjoncturelles et structurelles, la chimie minérale poursuit sa lente érosion.

Tandis que le commerce extérieur a été soutenu, notamment par la forte croissance mondiale, les investissements industriels ont connu un rebond en 2005 après quatre ans de repli (8,7 %

en valeur) pour atteindre 3,2 milliards d'euros, soit 3,3 % du chiffre d'affaires. Bien que des résultats encourageants en 2005 confortent en France les entreprises chimiques dans leurs positions, des signes d'alerte peuvent affecter une reprise restée fragile, du fait de l'environnement réglementaire, du coût des matières premières et de l'énergie,

et d'un développement des exportations inférieur à celui des importations. Pour l'année 2006, l'UIC estime que les pôles de compétitivité récemment créés par le gouvernement constituent un réel espoir pour renforcer la compétitivité de l'industrie chimique française, notamment avec le pôle Axelera en matière de catalyse et le pôle Industries/Agroressources sur les biocarburants. Elle attend des résultats d'ici deux à trois ans. Parallèlement, la base de données nationale sur les réglementations sera opérationnelle fin 2006.

Enseignement et formation

Deux nouveaux journaux d'enseignement scientifique européens pour le printemps

Un nouveau journal d'enseignement en génie chimique, *Education for Chemical Engineers*, publie son premier numéro en mai 2006. Ses créateurs désirent en faire le premier journal international pour l'enseignement du génie chimique, des procédés et du génie biomoléculaire. Cette parution est déjà reconnue comme la publication officielle de l'European Federation of Chemical Engineering.

Autre revue internationale au service de l'enseignement des sciences en Europe, *Science in School*. Cette revue, pluridisciplinaire cette fois-ci, devrait servir de plate-forme de communication entre professeurs de sciences, scientifiques sur le terrain et toute personne contribuant à l'enseignement scientifique. Pont entre le monde de la recherche et celui de l'enseignement, ce trimestriel publié par l'EIROforum paraît en ligne et en version papier.

• Pour plus d'informations : www.icheme.org/ece et <http://www.scienceinschool.org/>

La chimie au quotidien

Le Centre Commun de Recherches souligne son rôle dans la vie des citoyens européens

Le Centre Commun de Recherches (CCR) a organisé le 6 mars une journée d'information afin de mettre en valeur ses actions dans différents domaines de la vie quotidienne. Cette manifestation, intitulée « La recherche européenne à l'appui des politiques et au service des citoyens », a abordé des sujets tels que le développement durable, la prospective technologique ou la protection du consommateur.

Le CCR est une direction générale de la Commission européenne et dispose d'installations scientifiques dans cinq pays de l'Union. En collaboration avec ses partenaires européens, il agit comme centre de référence scientifique et technologique et fournit un support aux politiques communautaires comme la recherche, l'éducation, les relations externes, l'élargissement aux nouveaux états membres et l'aide au développement des pays tiers.

• Pour en savoir plus : <http://www.jrc.cec.eu.int>

Expédition dans le merveilleux monde de la benne à ordures

Dans le cadre de la semaine du développement durable, SITA, leader européen de la gestion globale de déchets, propose au grand public, du plus jeune au plus honorable, la découverte de ce secteur par le biais du programme « La fabuleuse aventure des déchets ». Pour ce faire, 400 000 jeux de questions/réponses seront distribués du 29 mai au 4 juin 2006 sur le péage de Saint-Arnoult, dans 24 stations Shell et 7 gares de province. Pour compléter cette action, 70 sites de traitements et de valorisations seront ouverts au grand public.

• Pour en savoir plus dès le 15 mai : www.lafabuleuseaventuredesdechets.com



Institut de Chimie des Substances Naturelles



Créé en 1959, l'ICSN est un laboratoire propre du Centre National de la Recherche Scientifique, où 65 chercheurs, 83 ingénieurs et techniciens, 131 étudiants et post-doctorants assurent le développement des recherches portant sur la chimie des composés originaux des organismes vivants.

Situé au sein du Campus du CNRS à Gif-sur-Yvette, l'Institut dispose d'une petite usine d'extraction, de purification et de fermentation, et d'une annexe basée à Nouméa, qui permet d'avoir un accès direct à la flore et à la faune de cette île de la Nouvelle-Calédonie.

Deux médicaments antitumoraux actuellement sur le marché international : La Navelbine et Le Taxotère, sont issus des recherches de l'Institut et développés respectivement par les Laboratoires Pierre Fabre et les Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer.

Jean-Yves LALLEMAND, Directeur
Institut de Chimie des Substances Naturelles
C.N.R.S.
91198 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
Tél. : 01 69 82 30 89 - Fax : 01 69 07 72 47
E-mail : Jean-Yves.Lallemand@icsn.cnrs-gif.fr

Livres



Protecting groups (3rd ed)

P.J. Kocienski

679 p., 129 €

Georg Thieme Verlag, 2004

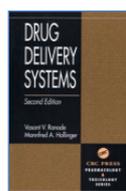
Le chimiste des sucres que je suis a été durant toute sa carrière académique confronté, de façon inévitable, aux problèmes de protection-déprotection. Pourquoi les groupements protecteurs ont-ils mauvaise presse ? Lorsqu'un alpiniste de talent chemine sur une paroi verticale, on n'admire que la beauté du geste ascensionnel et l'atteinte de l'objectif ; on se soucie finalement assez peu de l'emploi du matériel dont il se libère au fil de sa progression. De la même façon, les élégantes synthèses totales de molécules naturelles complexes, la plupart du temps polyfonctionnelles, ne seraient pas délicieusement victorieuses sans une utilisation bien programmée de groupements protecteurs. C'est, me semble-t-il, le grand mérite de ce livre que de présenter de belles réalisations synthétiques, aptes à stimuler l'intérêt du lecteur curieux et hédoniste, les groupements protecteurs étant certes critiqués pour le succès final, mais faisant partie d'un tout. Il faut accepter ces groupements incontournables. « Death, taxes and protecting groups » : le ton est donné dès l'entrée de cet ouvrage ; pas une page sans une telle note malicieuse et humoristique.

L'esprit de ce livre est donc celui qui a fait le succès des deux premières éditions de 1994 et de 2000. S'écartant de l'exhaustivité de l'ouvrage indispensable *Protective groups in organic synthesis* de Greene et Wuts, Kocienski met délibérément l'accent sur un nombre limité de groupements protecteurs fréquemment utilisés, en analysant en premier lieu les techniques de déprotection. Il s'agit là d'une démarche intelligente, de tels groupements jouant pleinement leur rôle lorsqu'ils s'effacent élégamment, dévoilant la beauté de la nudité moléculaire. On notera le remarquable premier chapitre, dans lequel plusieurs aspects conceptuels de ces groupements sont abordés, soulignant la subtilité de leur intervention dans une stratégie de synthèse.

Le chimiste organicien aime les schémas synthétiques. Ce livre en fourmille,

avec emploi de la couleur pour bien distinguer les groupements protecteurs temporaires de la cible. Les exemples choisis couvrent un large spectre de molécules et sont actualisés, donc largement différents de ceux proposés dans la première édition. La période 1990-2001 est largement prospectée, la première édition s'arrêtant en 1992. Même si la trame est l'emploi des groupements protecteurs, il est clair que cet ouvrage donne un excellent aperçu du développement récent des stratégies en synthèse organique. On notera également la présence de deux nouveaux chapitres sur les groupements protecteurs des thiols et des phosphates. Ainsi donc le sujet traité, aride en soi, devient captivant dès la première ligne, et on lit ce livre avec grand plaisir jusqu'à l'épilogue et ces vingt-cinq problèmes pour la délectation du curieux. Tout chimiste pratiquant la synthèse multi-étapes se doit de lire cette nouvelle édition pleine de fraîcheur.

Pierre Sinaj



Drug delivery systems Pharmacology & toxicology series

V.V. Ranade, M.A. Hollinger

448 p., 108 €

CRC Press, 2004

La galénique est une branche de la pharmacologie qui a pour objectif d'optimiser la cinétique de diffusion d'un médicament dans l'organisme et son accessibilité pour sa cible thérapeutique. On parlera alors de la biodisponibilité pour estimer la quantité du principe actif présent *in vivo* résultant de la différence entre l'absorption et la métabolisation ou l'élimination par excrétion. Le travail du galéniste consiste à conditionner le médicament pour améliorer sa biodisponibilité et sa spécificité pour les tissus ciblés afin d'éviter les effets indésirables (dommages collatéraux). Dans ce contexte, les dispositifs de délivrance permettent souvent la diffusion du médicament à proximité de son site d'action. Ils favorisent ainsi l'acceptation et l'observance du patient vis-à-vis de son traitement.

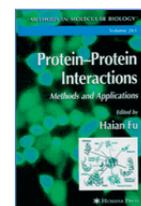
Cet ouvrage de galénique décrit les systèmes de délivrance de médicaments qui ont été développés ces 30 dernières années : délivrance au niveau de sites spécifiques, par implants et polymères,

orale, transdermique, intranasale, intra-oculaire et micellaire, ainsi que des considérations réglementaires.

Malheureusement, ce livre paraît mal structuré car de toute évidence les auteurs ont privilégié le fond en délaissant la forme. En effet, les figures sont des photocopies de mauvaise qualité, et certaines planches anatomiques, dépourvues de légendes, sont quasiment indéchiffrables pour les non-experts.

Par ailleurs, il faut déplorer le fait que les auteurs n'aient pas regroupé dans une même section les principes concernant les différentes formes de vectorisation. Au lieu de cela, ils les ont éparpillés dans plusieurs sections. A titre d'exemple, nous retrouvons la vectorisation par liposomes dans la première section, puis par polymères dans la section suivante et enfin par micelles dans l'avant dernière section, de quoi donner le vertige au lecteur ! De plus, ils n'exposent pas clairement les avantages et les inconvénients de chaque système. Mais en définitive, c'est un livre très intéressant, qui mérite d'être mieux présenté dans la prochaine édition.

Hafid Belhadj-Tahar



Protein-protein interactions Methods and applications

Haian Fu (ed)

532 p., 125 \$

Humana Press, 2004

Cet ouvrage de la série *Methods in molecular biology* rassemble les méthodes permettant de détecter, d'analyser et de quantifier les interactions protéine-protéine, cibles de choix dans la recherche de nouveaux traitements thérapeutiques.

Après quelques pages consacrées aux généralités sur les interactions protéiques et la mesure de l'affinité d'un ligand, l'ouvrage est divisé en quatre parties qui abordent tour à tour les méthodes d'analyse d'interaction protéine-protéine *in vitro*, en système hétérologue, dans les cellules, pour terminer sur les approches protéomiques.

La partie consacrée aux méthodes *in vitro*, répertorie quatorze méthodes physico-chimiques, depuis les plus classiques (filtration sur gel, diffusion de la lumière... – on regrette toutefois que la

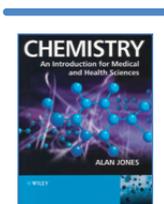
stratégie classique de réticulation par des agents pontants ne soit pas évoquée) jusqu'aux plus sophistiquées (sédimentation à l'équilibre, polarisation de fluorescence...), permettant d'analyser et de quantifier les interactions. Cette partie se termine par un chapitre consacré à un exemple de recherche d'inhibiteurs de ce type d'interactions par la méthode du « phage display ».

La partie II décrit les différentes variantes de stratégies « double hybride » permettant la détection des partenaires interagissant avec une protéine donnée. Ces partenaires peuvent aussi être identifiés par la co-immunoprécipitation qui fait l'objet du dernier chapitre. Les méthodes d'investigation dans les cellules vivantes, qui font principalement appel à la fluorescence, sont rassemblées dans la partie III.

La dernière partie traite des différentes stratégies récentes utilisées dans les approches de type « protéomique ». Le dernier chapitre liste quelques sites Internet permettant au lecteur de préciser les notions de base évoquées dans l'ouvrage ou de plonger plus en détail dans l'utilisation des techniques préconisées.

Il s'agit donc d'un ouvrage qui donne à la fois une vue d'ensemble des stratégies d'investigation des interactions protéine-protéine et qui décrit les méthodes permettant de les analyser. Bien que certaines des méthodes évoquées requièrent sans aucun doute une grande expertise pour être fructueuses, ce livre est un ouvrage de base pour qui-conque s'intéresse à cette thématique.

Bernard Badet



Chemistry - An introduction for medical and health sciences

A. Jones

260 p., 24,95 €

John Wiley & Sons, 2005

Ce livre est un manuel d'enseignement de la chimie pour les professionnels de santé. La chimie est considérée comme la base même de la médecine moderne puisqu'elle est impliquée aussi bien dans le diagnostic par l'analyse des fluides biologiques que dans la thérapie, grâce aux molécules chimiques à vertu thérapeutique. La maîtrise de la chimie paraît indispensable à l'ère de l'Internet, où le médecin praticien, ou chercheur, est amené à consulter des documents

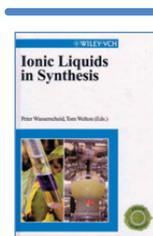
scientifiques sur la toile pour comprendre et se faire son opinion sur les publications développant les mécanismes chimiques à l'origine de l'effet pharmacologique de telle ou telle thérapie. Ainsi par exemple, l'apport de la chimie dans la toxicologie est tout aussi décisif que celui de l'anatomie vis-à-vis de la chirurgie. En l'absence de base solide en chimie, ce travail d'investigation scientifique reste un exercice difficile, voire même rédhitoire.

Pour pallier à toutes ces lacunes, Alan Jones met à la disposition des professionnels de la santé cet ouvrage qui décrit une méthode simple et efficace pour approfondir leur connaissance théorique et pratique en chimie. Il nous livre une véritable méthode autodidacte qui consiste au début de chaque chapitre à tester nos connaissances concernant le sujet abordé. Ensuite, à la lecture du chapitre en question, les difficultés rencontrées sont explicitées dans un glossaire en fin d'ouvrage.

Parmi les quinze chapitres du livre, de multiples sujets sont abordés, notamment les bases de la chimie, la chimie analytique, la chimie organique de synthèse, les vitamines, la radiochimie et la chimie thérapeutique.

Cet ouvrage, écrit simplement et intelligemment, aide le lecteur à progresser confortablement dans les connaissances indispensables à la compréhension des examens paracliniques, de leur interprétation et des traitements des pathologies ainsi diagnostiquées. Il est donc à conseiller aux étudiants de premier cycle des sciences de la vie, et plus particulièrement aux médecins et internes de spécialité.

Hafid Belhadj-Tahar



Ionic liquids in synthesis

P. Wasserscheid, T. Welton (eds)

364 p., 80 £

Wiley VCH, 2003

Bien que connus depuis un siècle, les liquides ioniques font l'objet depuis seulement une décennie d'un développement quasi explosif dans beaucoup de domaines scientifiques, qui se traduit par une croissance exponentielle du nombre de publications, mais aussi de brevets. La parution d'une monographie sur le sujet répond donc bien à l'attente d'une

vaste communauté scientifique, stimulée par la recherche de procédés propres et la préoccupation d'un développement durable.

La préface de Ken Seddon, l'un des pionniers du domaine, présente le sujet avec quelques réflexions personnelles mais aussi empruntées à Robin Rogers (un autre pionnier) sur leur développement dans le contexte de la « green chemistry ». Les combinaisons d'anions et de cations envisageables (en fait plusieurs millions), l'environnement chimique unique offert, non seulement peuvent, mais doivent conduire à d'autres applications que celles liées à leur caractéristique de sels fondus exploitées entre autres dans les batteries, les piles à combustibles et le dépôt électrolytique. Ces applications se concrétisent déjà, en synthèse avec le procédé de préparation du DEPP de la BASF, et en catalyse avec le développement par l'IFP d'un procédé de finissage (Difasol) pour la dimérisation d'oléfines légères.

L'ouvrage est divisé en sept chapitres subdivisés en rubriques rédigées par des experts en la matière, structuration originale qui conduit toutefois à quelques recouvrements thématiques, mais avec des éclairages différents.

Dans un court chapitre relatant l'histoire des débuts des liquides ioniques et l'évolution de leur développement, le lecteur acquiert une idée de l'intérêt pratique du domaine. Il le complète avec une introduction concise sur la nature des liquides ioniques, leur préparation et, aspect important pour les applications, leur purification et les problèmes associés à leur préparation à plus grande échelle.

La description approfondie des propriétés physico-chimiques de liquides ioniques fait l'objet d'un chapitre qui, en mettant l'accent sur les caractéristiques qui les distinguent des solvants conventionnels, constitue un réel travail de référence, avec un grand nombre de données sous forme de tableaux. Cette description est complétée par un chapitre sur des aspects de structure et dynamique moléculaires qui offre des éléments de compréhension à ces propriétés uniques, mais met également l'accent sur la complexité des relations « structure/propriétés » de tels milieux. Les techniques de modélisation (DFT) et de simulation (Monte Carlo) appliquées aux liquides ioniques sont également présentées et seront certainement appelées à se développer pour comprendre aussi bien les propriétés intrinsèques que les comportements réactionnels.

Le tiers de l'ouvrage est consacré à la synthèse sous ses formes stœchiométrique et catalytique. Quatre aspects sont

abordés : réactions stœchiométriques et acido-catalysées, catalyse de coordination, réactions polyphasiques employant les liquides ioniques ou les liquides ioniques en association avec des phases denses de dioxyde de carbone. Le lecteur ne sera pas étonné de voir toutes les réactions qui peuvent être effectuées dans ces nouveaux solvants présentant un caractère neutre ou acide. Toutefois, les auteurs, s'ils mettent en avant les possibilités de séparation et de recyclage associées à l'emploi des liquides ioniques, développent peu les comparaisons en termes de performances (activité, sélectivité) qui mettraient en avant tout l'intérêt de l'emploi de ces composés. Un point qui aurait mérité une discussion plus poussée concerne l'emploi des liquides ioniques non comme solvant, voire agent de transfert de phase, mais

comme agent séquestrant, à l'image des zéolithes, souvent considérées comme des « solvants solides ». Toutefois, globalement, l'exposition de l'état de l'art donné dans ce chapitre est complet jusqu'à fin 2002 et fait l'objet d'une présentation bien aménagée et claire.

L'emploi des liquides ioniques en synthèse inorganique est décrit dans un court chapitre, très détaillé sur les techniques électrochimiques et l'obtention de matériaux de taille et de morphologie contrôlées, qui montre la grande potentialité de ces composés en nanotechnologies. Il est suivi d'une revue sur leur emploi en préparation de polymères. Les liquides ioniques peuvent alors jouer un rôle « non innocent », comme en polymérisation cationique ou par métalloènes, du fait de leur caractère acide de Lewis. Enfin, démontrant ainsi leur universalité, le

dernier chapitre décrit l'emploi des liquides ioniques en biocatalyse, mais précise également les conditions à remplir pour parvenir à une réelle utilisation.

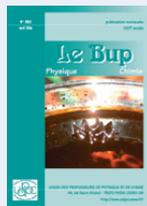
En guise de conclusion sous forme de perspective, les deux éditeurs décrivent leur vision des besoins, des attentes et des applications à venir des liquides ioniques. Des points extrêmement importants dans le contexte de la « green chemistry », tels que la toxicité, la (bio)dégradabilité, la corrosion, la stabilité thermique, demandent des recherches complémentaires à celles de la découverte de réactivités améliorées, voire nouvelles.

D'une lecture agréable, avec un index exhaustif, cette monographie est l'ouvrage de référence pour les utilisateurs de liquides ioniques, comme pour ceux qui souhaitent explorer un domaine novateur, ou seulement avoir une vue d'ensemble de ce nouveau secteur de recherche. L'examen de l'évolution actuelle des publications relatives à ces liquides montre leur croissance extrêmement rapide, mais également l'extension de leurs champs d'applications à de nouveaux domaines touchant les matériaux, les capteurs, les médicaments, etc. Il est donc certain qu'il appellera très vite une seconde édition.

Igor Tkatchenko

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° 883 (avril 2006)

- Pourquoi les filles sont l'avenir de la science, par F. Robine.
- Les polyèdres réguliers, par G. Serra.
- Activité historique sur la constitution de la matière en classe de seconde, par J.-M. Laclaverie.

• [Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur http://www.udppc.asso.fr](http://www.udppc.asso.fr)



ACCÉDER IMMÉDIATEMENT À L'INFORMATION !



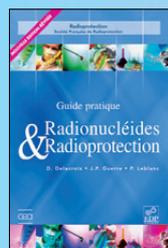
Recherche d'un ouvrage ? D'une collection ? Recherche par matière ou domaine scientifique ?

Pour trouver plus rapidement l'information que vous cherchez, venez vite découvrir nos ouvrages sur notre nouveau site internet

www.edpsciences.org

(Présentation des ouvrages améliorée et nombreuses fonctionnalités supplémentaires : moteur de recherche, paiement en ligne...)

Deux nouveautés 2006



Guide pratique RADIONUCLÉIDES & RADIOPROTECTION (Nouvelle Édition)

D. Delacroix, J.-P. Guerre et P. Leblanc

Collection Radioprotection

Cette nouvelle édition révisée est établie à partir des dernières recommandations internationales et s'appuie sur les nouvelles législations françaises et européennes en vigueur. Outil de travail essentiel pour les radioprotectionnistes et tous les utilisateurs de radionucléides, cet ouvrage concerne tous les secteurs scientifiques et techniques, comme la médecine, la biologie, la recherche ou l'industrie.

• Février 2006 • 2-86883-864-2 • 272 p. (couleur) • 49 €



MOLÉCULES CHIRALES Stéréochimie et propriétés

A. Collet, J. Crassous, J.P. Dutasta et L. Guy

Collection Savoirs Actuels

Ouvrage très diversifié présentant les principes fondamentaux et les applications de la chiralité en chimie, ce livre s'adresse aux chercheurs, aux enseignants et aux étudiants interpellés par la chiralité, phénomène commun mais souvent ignoré. Cet ouvrage traite de la stéréochimie des systèmes moléculaires chiraux ; il couvre les aspects les plus importants de cette discipline.

• Avril 2006 • 2-86883-849-9 • 256 p. • 39 €

Disponibles chez votre libraire habituel ou sur www.edpsciences.org

8-9 juin 2006

Plastics in a sustainable perspective

Polyolefins, PVC and additives

Bruxelles (Belgique)
 • <http://www.sustainableplastics.be>

11-15 juin 2006

ESEAC 2006

11th International conference on electroanalysis

Bordeaux
 (voir *L'Act. Chim.*, 293, p. 59)
 • <http://www.enscpb.fr/eseac2006>



13 juin 2006

13^e Salon des ingénieurs

Paris La Défense
 • <http://www.apec.fr>

15 juin 2006

Nanomatériaux et polymères organiques

De la chimie aux propriétés d'usage

Journée thématique du GFP section Grand'Est
 Nancy
 • <http://www.gfp.asso.fr>

17-22 juin 2006

HPLC 2006

High performances liquid phase separations and related techniques

San Francisco (CA, États-Unis)
 • <http://www.hplc2006.org>

25-27 juin 2006

JESEC-PCL 2006

I^{ères} Journées d'études scientifiques en chimie de polyamines cycliques et linéaires

Brest
 (voir *L'Act. Chim.*, 293, p. 60)
 • <http://fraise.univ-brest.fr/~syntorga/JESEC2006.htm>



25-30 juin 2006

2006 Gordon conference on catalysis

New London (NH, États-Unis)
 • <http://www.grc.org/06sched.htm>

26-29 juin 2006

Organic chemistry since Butlerov and Beilstein until present

St Petersburg (Russie)
 • <http://chem.spbu.ru/chemorg2006>

27-30 juin 2006

Structure-property relationships in solid state materials International symposium

Bordeaux
 • <http://www.icmcb-bordeaux.cnrs.fr/sp-ssm>

28 juin-2 juillet 2006

MPH 2006

International symposium on molecular photonics

Devoted to the memory of Acad. A.N. Terenin
 St Petersburg (Russie)
 • <http://photonics.phys.spbu.ru/mph2006/>

5-7 juillet 2006

Organocatalysis in organic synthesis

International symposium

Glasgow (Royaume-Uni)
 • <http://www.rsc.org/organocat06>

9-13 juillet 2006

MCR 2006

3rd International conference on multicomponent reactions and related chemistry

Amsterdam (Pays-Bas)
 • <http://www.hrsmc.nl/MCR2006.html>

16-20 juillet 2006

Isotopes 2006

9th International symposium of the International Isotope Society

Edinburgh (Royaume-Uni)
 • <http://www.isotopes2006.com>

22-27 juillet 2006

GK 2006

19th International symposium on gas kinetics

Orléans
 • <http://www.gk2006.org>

23-28 juillet 2006

TOCAT 5

5th Tokyo conference on advanced catalytic science & technology

Tokyo (Japon)
 • <http://www.chemsys.t.u-tokyo.ac.jp/chemsys/labs/Domen/TOCAT5/index.html>

20-25 août 2006

ISCOCS 22

22nd International symposium on the organic chemistry of sulphur

Tokyo (Japon)
 • <http://www.chem.saitamau.ac.jp/nakayama/isocs22/>

23-26 août 2006

Budapest 2006

6th Younger European chemical researchers' summer school and conference

Budapest (Hongrie)

From atoms and molecules in the laboratory to everyday life, processes and products.

Competition for and Award of the 2006 Europa Medal and prizes.

Date limite de soumission : 26 mai 2006

• Dr Eric Wharton. Fax : +44 (0)1235 820568. ew@s-f-e.org

27-31 août 2006

Sohn international symposium

Advanced processing of metals and materials: principles, technologies and industrial practice

San Diego (CA, États-Unis)
 (voir *L'Act. Chim.*, 293, p. 60)
 • <http://www.tms.org/Sohn2006.html>



29 août-2 septembre 2006

ISMC 2006

XIXth International symposium on medicinal chemistry

Istanbul (Turquie)
 • <http://www.ismc2006.org>

31 août-1^{er} septembre 2006

8th ECRICE

European conference on research in chemical education

Budapest (Hongrie)
 • <http://www.ecrice8.mke.org.hu>

2-6 septembre 2006

ECHC

XXII European colloquium on heterocyclic chemistry

Bari (Italie)
 • <http://www.22ECHC.uniba.it>

2-9 septembre 2006

Picorium 2006

International conference on reactive intermediates and unusual molecules

Porquerolles
 • <http://www.up.univ-mrs.fr/wpiim/picorium2006>

10-14 septembre 2006

ACS 232nd national meeting

San Francisco (CA, États-Unis)
 • <http://www.chemistry.org>

Vous trouverez d'autres manifestations sur le site de la SFC : <http://www.sfc.fr>, rubrique Manifestations.

16-18 juillet 2007

SFC'07
Le congrès
du cent cinquantième
« Chimie du futur,
futur de la chimie »
Paris

La Société Chimique de France, à l'origine de l'actuelle Société Française de Chimie, fêtera ses 150 ans en 2007.

Le congrès débutera le lundi matin par une session solennelle et se poursuivra l'après-midi par une session plénière consacrée à la chimie et aux attentes de la société. La réunion scientifique proprement dite se déroulera les mardi et mercredi avec six conférences plénières introduisant six colloques transdisciplinaires d'une demi-journée. Chaque colloque comportera des interventions de 30 minutes et une session d'affiches qui offriront de larges possibilités d'échanges scientifiques sur des thèmes spécifiques comme la chimie et le vivant, l'essor de la chimie du solide, la chimie et les matériaux, la chimie et l'énergie, ou plus exploratoires comme la chimie dynamique, la chimie et le temps.

Une page « SFC'07 » sera ouverte prochainement sur le site de la SFC.

• sfc@sfc.fr - <http://www.sfc.fr>

Divisions

Chimie analytique

Prix 2006 : appel à candidatures

Le prix de la division est ouvert à tous les chimistes. Les lauréats sont choisis pour la qualité de leurs travaux en chimie analytique, l'ampleur des applications instrumentales ou industrielles, et leurs retombées potentielles.

Les dossiers de candidature doivent contenir une courte description de la carrière du candidat, une description de son travail scientifique faisant ressortir l'originalité des travaux présentés et leurs applications, un tiré à part de cinq contributions scientifiques jugées les plus représentatives, et les indications d'activités d'intérêt collectif en vue de promouvoir la chimie analytique (formation, organisation de colloques, séminaires ou journées d'étude, participation active à des associations scientifiques, etc.).

Les dossiers doivent être envoyés **avant le 30 septembre 2006** à Patrick Arpino, président de la division.

• Patrick Arpino, SFC, Division Chimie analytique,
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.
p.arpino@sfc.fr

Sections

Centre-Ouest

15-16 juin 2006

2^e Journées de chimie analytique de La Rochelle

Techniques avancées d'analyses et applications en chimie

La Rochelle

Le but de ces 2^e Journées est de faire un état de l'art des principales techniques analytiques, qui sont en constante évolution et concernent toute la communauté des chimistes (traitement des données, conception du matériel). Des conférenciers invités interviendront pour présenter les récentes avancées scientifiques dans leur domaine de spécialité tandis que d'autres exposés présenteront des applications plus particulières ou originales de la même technique. Les thèmes des communications orales et par affiches ne seront pas limités à la chimie analytique mais concerneront tous les aspects de la chimie.

Un prix de communication orale et un prix d'affiche, réservés aux doctorants et jeunes docteurs, seront remis à l'issue des journées.

Date limite d'inscription à prix réduit : 31 mai 2006

• <http://www.univ-lr.fr/congresSFC>

Le club Histoire de la chimie endeuilé

Jacques Dubar, ancien élève de l'École polytechnique, docteur ès sciences, est décédé le 28 mars dernier dans sa 69^e année. Il était depuis de nombreuses années un membre actif du Club Histoire de la chimie, élu à son Conseil d'administration en décembre dernier et trésorier du club. Il avait été également membre du Conseil d'administration de la SFC.

L'Actualité Chimique et la SFC s'associent à la peine de sa famille, amis et collègues.

Parrainages

4-7 septembre 2006

JCO 2006

4^e Rencontres franco-tunisiennes de chimie organique

Hammamet (Tunisie)

Conférences plénières, communications orales et par affiches sont au programme de ces journées parrainées par la division Chimie organique de la SFC et la Société Chimique Tunisienne.

• Moncef Bellassoued.

Tél. : 01 34 25 70 58. Fax : 01 34 25 70 61.

Moncef.Bellassoued@chim.u-cergy.fr

FFC et Chimie pour un développement durable

La Fédération Française des Chimistes, dont la SFC fait partie, a présenté le 13 avril 2006 à la presse le lancement de son programme « Chimie pour un développement durable » qui vise à mobiliser les chimistes français en faveur d'un développement économique respectueux de l'Homme et de son environnement. Son président, Armand Lattes, a fait ressortir les atouts qui justifient le rôle de la FFC en la matière : sa capacité de rassembler l'essentiel des acteurs de la chimie en France – scientifiques et industriels –, sa place dans un large réseau européen et international qui lui permet de recueillir les informations les plus pertinentes pour la conduite du programme. Elle veut ainsi assurer aux équipes françaises, leur juste place dans un défi technique international majeur en assurant leur présence dans les instances décisives.

Michel Azémar, directeur du projet, a décrit les six groupes techniques qui se mettent en place pour couvrir dans son ensemble le grand domaine « Chimie pour un développement durable » : 1) Sciences chimiques et biotechnologiques ; 2) Interaction des produits et des procédés avec l'Homme et l'environnement ; 3) Génie des procédés-génie industriel ; 4) Conception des produits respectueux de l'Homme et de son environnement ; 5) Innovation et accès au marché ; 6) Formation.

Olivier Homolle, président de BASF France et représentant de l'UIC, et Jean-Pierre Dal Pont, délégué général de la FFC, ont apporté, chacun dans son domaine, leur soutien au programme. Le travail de construction du programme se poursuit et des objectifs calendaires seront présentés au cours d'une réunion ultérieure.

Paul Rigny

• Voir aussi *L'Act. Chim.*, fév. 2006, n° 294, p. 4.

Contribution invisible. Succès visible.

Contribution invisible – Cela ne se voit pas à l'œil nu mais nos additifs pour bitume contribuent au développement durable : ils permettent de raccourcir la durée des travaux et de réduire les coûts d'entretien tout en rendant nos routes plus robustes et plus résistantes aux intempéries, augmentant ainsi leur durée de vie.

Succès visible – De telles solutions, nous les développons et les optimisons en partenariat avec nos clients de nombreuses branches industrielles. Optimisation des procédés et de la qualité ainsi que réduction des coûts constituent pour eux les résultats bien visibles de ce partenariat. Jour après jour, nous contribuons à la réussite de nos clients et à l'amélioration de la qualité de vie pour tous. www.basf.fr

 **BASF**

The Chemical Company*

* L'entreprise de la chimie