



l'actualité chimique

Mensuel - Juin-Juillet-Août 2011 - N° 353-354

La chimie prépare notre avenir

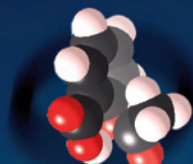
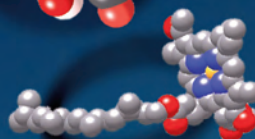
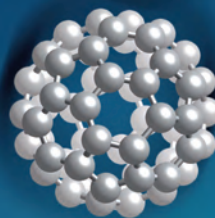
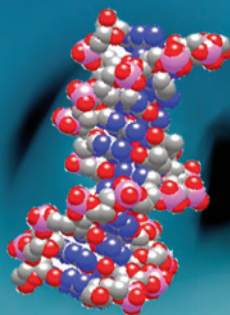
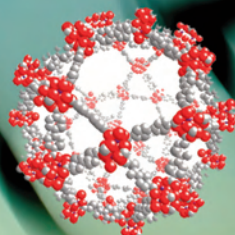
Une sélection des recherches
de nos laboratoires

La recherche en chimie
en réponse aux demandes
de la société

volume
2



Société Chimique de France



RÉDACTION

Rédacteur en chef : Paul Rigny
Rédactrice en chef adjointe :
 Séverine Bléneau-Serdel
Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal
Chef de rubrique, Collection « L'Actualité Chimique - Livres » : Minh-Thu Dinh-Audouin
Secrétariat : Martine Maman
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 et Katia Fajewerg, TP : Xavier Bataille et Nicolas Cheymol, Histoire de la chimie : Marika Blondel-Mégrelis, Comment ça marche ? : Véronique Nardello-Rataj, Un point sur : Jean-Pierre Foulon, Chimie des aliments et du goût : Hervé This, À propos de : Bernard Sillion, En bref : Séverine Bléneau-Serdel, Roselyne Messal, Actualités de la SCF et Agenda : Roselyne Messal, Livres et médias : Yves Dubosc

Comité de rédaction :

P. Arpino, H. Belhadj-Tahar, J. Belloni, E. Bordes-Richard, J. Buendia, N. Capron-Joubert, C. Cartier dit Moulin, C. Cordella, J.-C. Daniel, R.-E. Eastes, J. Fournier, F. Lafuma, J.-F. Lambert, V. Lucas, M.-T. Ménager, N. Moreau, A. Ouali, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, M. Poite, M. Quarton, F. Rocquet, E. Soulié, H. Toulhoat, M. Verdaguer, P. Vermeulin, D. von Euw

Partenariat : CNRS, Fondation Internationale de la Maison de la Chimie

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

ÉDITION : Société Chimique de France
 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Rédaction : 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris
 Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 63
redaction@lactualitechimique.org
<http://www.lactualitechimique.org>

Directeur de la publication : Olivier Homolle, président de la Société Chimique de France

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 version papier 0151 9093
ISSN version électronique 2105 2409

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. 2

© SCF 2011 - Tous droits réservés
 Dépôt légal : juin 2011

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 2011 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Abonnement papier + électronique

Particuliers : France 95 € - Étranger 100 €

Institutions : France 195 € - Étranger 205 €

Lycées : France 110 € - Étranger 130 €

Abonnement électronique seul (France/Étranger)

Particuliers : 55 € - **Institutions :** 155 € - **Lycées :** 70 €

Membres de la SCF (hors membres associés) :

abonnement inclus dans la cotisation

Abonnement : SCF, Nadine Colliot

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

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

adhesion@societechimiquedefrance.fr

Prix de vente au numéro : 32 € (port inclus)



La SCF pour la chimie, pas seulement pour les chimistes

L'adjectif « savante » ne signifie pas que les « sociétés savantes » soient des lieux où s'effectue la recherche scientifique.

Où se trouvent donc leur rôle et leur compétence scientifiques ? Nous – membres de la SCF – connaissons la réponse : elle vient de ce que ses membres sont – ou ont été – des praticiens de la recherche ou de l'enseignement de la science. Ceci leur confère une capacité de réflexion et une autorité susceptibles de peser sur les choix, pourvu qu'elles sachent se faire entendre.

Il est intéressant d'évaluer sous cet angle la valeur ajoutée de ce rassemblement de sympathisants de la chimie qu'est la Société Chimique de France. Ne parlons pas ici des avantages offerts aux membres, bien popularisés dans les plaquettes destinées à faire ressortir l'« attractivité » de la SCF, mais de sa valeur ajoutée pour LA CHIMIE. Potentiellement, son activité pourrait se déployer sur les chantiers suivants :

• **Favoriser la force et la pertinence de la recherche en chimie**

En France, le CNRS, bien entendu, agit constamment sur ces objectifs, par l'évaluation des individus et des laboratoires et par la mise en œuvre de sa politique nationale. Mais il ne couvre pas toutes les situations. La diversité de culture des membres de la SCF lui permet un autre brassage des diverses communautés de la chimie. Son organisation en divisions et sections régionales lui assure une présence différente au niveau du terrain qui la rend capable de mobiliser différemment les chimistes, au niveau régional et au niveau disciplinaire. Une société savante a vocation à cultiver les relations entre science académique et secteurs de recherche plus appliqués (le végétal, la santé, les ressources marines, l'énergie, l'environnement, etc.) pris en charge par les EPST* spécialisés comme l'Inra, l'Ifremer, l'Inserm... ainsi qu'avec les recherches conduites par et pour les industriels. Il y a là des champs où la présence de la chimie pourrait être rendue plus visible et/ou plus efficace en rapprochant laboratoire concepteur (académique) et laboratoire utilisateur. Notre revue, *L'Actualité Chimique*, est là pour servir de vecteur entre les acteurs.

• **Favoriser la réflexion sur la place de la chimie dans les problèmes de société** (l'environnement, la santé, l'énergie, les technologies de la vie quotidienne...)

Cette réflexion est une responsabilité majeure du monde scientifique et elle concerne tout spécialement les chimistes : il faut rendre visible la progression de la connaissance à l'œuvre dans les laboratoires, en évoquer les conséquences sur la recherche scientifique elle-même et – question plus délicate – sur les retombées appliquées

envisageables ou prévues. Il faut animer des « think tank » pour assurer cette mission dont l'enjeu n'est autre que la place de la science dans la société. Des institutions comme FutuRIS ou la Commission « Chimie et Société » de la Fondation de la Maison de la Chimie s'attellent en France à de telles réflexions, mais les compétences et l'ancrage dans le milieu qu'ont les sociétés savantes leur apporteraient une valeur ajoutée considérable.

• **Internationaliser la promotion de la chimie**

Qu'il s'agisse d'animation scientifique ou de réflexions prospectives sur la recherche et sa place dans la société, le cadre national ne suffit plus, mais il est lourd et coûteux (en temps et en efforts) de le dépasser sans risquer la cacophonie. Les relations internationales comptent parmi les activités traditionnelles des sociétés savantes ; leur situation d'associations multi-composantes et parallèles aux institutions opérationnelles les y désigne comme des acteurs de choix. À l'heure où l'Union européenne cherche à harmoniser la recherche, elles doivent travailler ensemble pour imposer leurs voix.

Voici des objectifs bien ambitieux, proposés aux sociétés savantes, en l'occurrence à la SCF. Importants aussi, car ils visent à rendre plus solide la place de la science – particulièrement de la chimie – dans la société. Celle-ci, à écouter la rumeur de la communauté et des médias, se dégraderait, la méfiance se généraliserait : oppositions croissantes devant les innovations techniques, fléchissement (pour ne pas parler de crise) des vocations scientifiques chez les étudiants. Il s'agirait donc d'un objectif « vital ». Mais le caractère « vital » de l'objectif suffit-il à mobiliser ? Derrière les tâches évoquées plus haut, il y a du travail, beaucoup de travail, chronophage et parfois austère, et derrière les sociétés savantes (en particulier la SCF), il y a une communauté compétente mais difficile à mobiliser (c'est le désintéressement constaté dans les pays latins pour les sociétés savantes). Encore une quadrature du cercle pour la communauté scientifique : trouver le nouveau déclencheur d'un sursaut ou subir une triste évolution.

Ces tâches offertes ici aux réactions des membres de la SCF mériteraient d'être précisées ou critiquées par les lecteurs de *L'Actualité Chimique* – qui ont dû avoir maintes occasions de les rencontrer. Qu'ils n'hésitent pas à nous faire part de leur point de vue, de leurs suggestions ou de leur expérience ! Nous les publierons, à l'instar des échanges sur la « communication en chimie » qu'ils ne manqueront pas d'apprécier dans le présent numéro.

Paul Rigny
 Rédacteur en chef

*EPST : établissement public à caractère scientifique et technologique.



Éditorial	1
La SCF pour la chimie, pas seulement pour les chimistes, par P. Rigny	1
Chroniques	4
<i>Communication de la chimie</i>	4
<i>Polémiques</i>	
La chimie végétarienne, une chimie au régime ?, par J.-C. Bernier	6
À propos de	8
L'Académie couronne la chimie par sa Grande Médaille d'Or.	
Avelino Corma : la révolution dans les matériaux pour la catalyse hétérogène, par G. Férey	8



La chimie prépare notre avenir

11-126

Une sélection des recherches de nos laboratoires

Volume 2 - La recherche en chimie en réponse aux demandes de la société

Coordinateur : Paul Rigny

Couverture :

Conception graphique Mag Design d'après une idée de Gérard Férey. Photo jongleur : © HeNkiS-Fotolia.com.

Un point sur	127
Le béton, un produit chimique composite, par P. Pichat	127
En bref	130
Livres et médias	132
Agenda	133
Actualités de la SCF	134
2011 : année internationale de la chimie	135
Hommage	136
Jean Tirouflet (1922-2011), par R. Dabard, B. Gautheron, R. Guillard et C. Moïse	136

Index des annonceurs

BASF	4 ^e de couv.	IRDEP	p. 51
Bayer	p. 9	ISMO	p. 129
CNRS Formation Entreprises	p. 7	MANE	p. 96
Essilor	p. 17	PRC CNRS	p. 110
ICMCB	p. 131	Sanofi Chimie	2 ^e de couv.
Idenix	p. 131	UGSF	p. 92
Institut Jean Barriol	p. 10	UPMC Service Formation Continue	p. 42
IPSEN	p. 82		



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

La chimie prépare notre avenir

Une sélection des recherches de nos laboratoires

11-126

Chimie et radioactivité

11

Chimie et radioactivité : cent ans après Marie Curie, par **R. Guillaumont**

11

Chimie et économie d'énergie et de ressources

18

Chimie et développement durable, par **B. Sillion**

18

Chimie verte

Deux exemples de « chimie éco-responsable », par **E. Métaï, W. Dayoub, B. Andrioletti et M. Lemaire**

21

La microfluidique : un nouvel outil pour la recherche en chimie, par **E. Mignard, N. Lorber, F. Sarrazin,****A. Colin, B. Pavageau et P. Maestro**

25

Le fer et le manganèse : des métaux d'avenir, par **G. Cahiez et O. Gager**

29

La fonctionnalisation d'aromatiques et d'alcènes catalysée par les complexes du ruthénium :

nouvelles perspectives, par **M.-O. Simon et S. Darses**

33

Catalyse

La catalyse hétérogène : un outil clé pour le développement durable, par **P. Gallezot**

37

Biocatalyse, bioconversion et biotechnologie blanche : des outils du vivant pour la chimie,

par **A. Zapparucha, V. de Berardinis et J. Weissenbach**

43

Chimie et énergies nouvelles

L'énergie photovoltaïque : les responsabilités nouvelles de la chimie !, par **D. Lincot**

52

La simulation en chimie

De Boltzmann aux expériences « *in silico* », par **A. Boutin et R. Vuilleumier**

61

La modélisation moléculaire s'invite dans l'industrie. Exemples de recherches pour le développement de

matériaux, procédés et produits chimiques dans le domaine de l'énergie et de l'environnement, par **F. Biscay,****C. Chizallet, B. Creton, A. Fecant, N. Ferrando, P. Malfreyt, C. Nieto-Draghi, P. Raybaud, B. Rousseau**et **P. Ungerer**

66

Chimie macromoléculaire et matériaux polymères

74

Chimie macromoléculaire et matériaux polymères : encore de nouveaux défis à relever !, par **H. Cramail,****D. Taton et S. Carlotti**

74

Chimie et sciences du vivant

83

Quel futur pour la chimie dans l'innovation thérapeutique ?, par **B. Meunier**

83

Nouveaux matériaux pour la vectorisation des médicaments, par **R. Gref et P. Couvreur**

88

Un nouvel espoir contre le paludisme : l'apport de la chimie bioorganométallique, par **C. Biot et D. Dive**

93

Des peptides cationiques pour une pharmacologie intracellulaire, par **G. Chassaing et S. Lavielle**

97

La résonance magnétique nucléaire au service de la biologie structurale, par **N. Birlirakis, F. Bontems,****E. Guittet, J.-L. Leroy, E. Lescop, A. Louis-Joseph, N. Morellet, C. Sizun et C. Van Heijenoort**

100

Chimie et culture

111

Dix ans de gastronomie moléculaire, par **H. This**

111

Du défi analytique aux interprétations archéologiques : caractérisation des substances organiques piégées

dans les poteries préhistoriques, par **M. Regert**

119



Connaissez-vous bien le site de l'AC ?
www.lactualitechimique.org
 Alors vite, à votre souris !



La « communication », sujet de débats

Si le rédacteur en chef – comme tous ses homologues – ambitionne de voir son journal s'enrichir de débats entre ses lecteurs, celui de *L'Actualité Chimique* ce mois-ci est servi !

La rubrique « Communication de la chimie » est l'une de celles qui attirent les commentaires les plus nombreux et les plus divers. Cela n'a rien pour surprendre car l'attente « des » publics et leurs mentalités ne cessent d'évoluer ainsi que les techniques de communication. Bref, il n'existe pas de « politique de communication » qui soit considérée comme « bonne » par tous – tant les émetteurs des messages et ceux auxquels ils sont destinés sont divers... –, ainsi un véritable fossé générationnel s'est créé.

La présentation du « déficit model » dans la chronique du numéro d'avril 2011* a déclenché des réactions fortes : on le voit par la lettre de Gérard Férey, Médaille d'or 2010 du CNRS, et la réponse de Richard-Emmanuel Eastes, agrégé de chimie et spécialiste de la communication de sciences, que nous publions ci-après.

Paul Rigny
Rédacteur en chef

*www.lactualitechimique.org/larevue_article.php?cle=2505 ; www.parlezvouschimie.org

Droit de réponse à la chronique de Richard-Emmanuel Eastes

Chers Amis chercheurs, enseignants-chercheurs et industriels de la chimie,

Le saviez-vous ? À en croire la chronique de Richard-Emmanuel Eastes dans l'édition du mois d'avril de *L'Actualité Chimique*, notre communication est obsolète et contre-productive. Pire, quand un numéro de l'AC s'intitule « La chimie prépare notre avenir », nous courons le risque que nos intentions soient interprétées comme une négation des principes démocratiques parce que nous avons, paraît-il, une conception naïve du public ! Quel hommage, mes amis ! Vous êtes comblés, j'imagine !

Pas moi.

Du haut de votre prétendu savoir, vous voulez nous donner des leçons. Je trouve au contraire vos propos, Monsieur Eastes, insultants pour tous mes collègues qui, modestes, cherchent honnêtement, chaque jour, et non avec l'esprit de supériorité méprisante que vous leur attribuez, si j'en juge et par votre texte et par le dessin qui l'illustre. Vous avez bien sûr le droit d'exprimer une opinion, mais le plus élémentaire respect pour notre communauté – qui est censée être la vôtre et qui vous accueille de manière récurrente ! – aurait dû vous en faire au moins mesurer et le ton et les termes. Ce n'est pas le cas ici. Je m'étonne même que notre journal continue de vous ouvrir si largement ses colonnes pour de tels propos.

J'écoute – avec toute la modestie nécessaire – les critiques des citoyens, ces « gens » dont vous parlez. Elles sont toujours instructives, même si je ne les partage pas toutes. La Médaille d'or que le CNRS m'a octroyée me donne actuellement un grand privilège : celui de rencontrer beaucoup plus

souvent un nombre important de ces citoyens, jeunes comme moins jeunes, dans les lycées comme dans les manifestations grand public, au cours des conférences auxquelles je suis invité. Cela m'autorise à m'inscrire en faux par rapport aux postulats que vous énoncez en bas de colonne 2. Ces « gens », je les connais, je les rencontre, j'échange avec eux. Ils appartiennent à toutes les couches sociales, et il est faux de dire, comme vous l'assénez, qu'ils sont contre parce qu'ils n'ont rien compris. C'est trop facile, Monsieur Eastes, de nous prêter, à mes collègues comme à moi, des pensées méprisantes à l'égard du public. Nous ne les avons pas. Je n'accepte pas vos procès d'intention, et j'ai la vanité de croire qu'en l'occurrence, mes collègues non plus. Nous sommes aussi des citoyens, vous semblez l'oublier, tout aussi conscients que les autres des valeurs démocratiques et de notre responsabilité de scientifiques...

Vous savez, mes auditeurs ne sont pas contre. Ils écoutent, et très souvent s'étonnent d'entendre une information pondérée, différente de celle dont certains médias les abreuvant habituellement. Ces médias, plus soucieux de spectaculaire et de profit que d'information pertinente, relaient majoritairement contre la chimie des thèses extrémistes qui cultivent la peur (« manger tue ! », « ma guerre contre les empoisonneurs », et j'en passe...). Croyez-vous que, dans nos sociétés démocratiques, les citoyens « puissent choisir leur avenir » en fonction de ces seules informations puisque le droit de réponse nous est si rarement accordé ? Lorsque nous discutons, mes interlocuteurs prennent soudainement conscience que leur information était partielle, voire – et c'est un euphémisme – orientée. Ils me demandent souvent après mes interventions :

« *mais pourquoi n'entendons-nous jamais ces explications ?* » Je leur en indique les raisons que j'ai déjà évoquées. C'est pourquoi, Monsieur Eastes, nous organisons, c'est vrai, cette campagne d'information, même obsolète et contre-productive à vos yeux, mais elle n'a pas les raisons dogmatiques de votre « déficit model ». Elle vise simplement à l'information équilibrée du public, libre à lui ensuite d'aimer ou de ne pas aimer, mais cette fois en ayant à l'esprit les avantages et les inconvénients, et pas uniquement ces derniers.

Je reviens, pour finir, sur le dessin qui illustre votre article. Vous êtes en charge, je crois, de l'animation de l'Espace Pierre-Gilles de Gennes. Au-delà de son génie scientifique, il était un maître en communication. Il nous a appris à expliquer nos disciplines simplement, avec les mains, dans le respect de nos auditoires, mais jamais dans les termes utilisés par celui qui est censé nous représenter dans votre illustration. Il promouvait la science au sein de la société. Vous devriez vous en inspirer au lieu de vous ériger en procureur ! Mais on a les modèles qu'on peut... Ayant un peu côtoyé Pierre-Gilles, je puis attester qu'il n'aurait jamais accepté la représentation aussi erronée que caricaturale que vous revendiquez. Fréquentez plus les vrais chercheurs, Monsieur Eastes, ils publient – eux – dans des revues scientifiques ! Apprenez à les connaître et à vous en inspirer plutôt que de les clouer au pilori d'une prétendue suffisance. Sinon, je crois qu'il vaudrait mieux que vous réserviez vos réflexions à un public acquis d'avance à vos thèses, plutôt qu'à un journal censé représenter notre communauté...

Gérard Férey,
le 30 mai 2011

Réponse de l'auteur à Gérard Férey

Cher Monsieur Férey,

Je regrette, en tout premier lieu, que vous ayez fait de moi votre ennemi sans avoir pu comprendre mes intentions. Ces dernières me semblent en effet être les mêmes que les vôtres, bien qu'employant d'autres méthodes que j'estime plus en accord avec ce qu'est devenue notre société et sa manière d'appréhender notre discipline.

Depuis près de quinze ans, une large part de mon activité consiste non seulement à faire partager ma passion pour la science, mais également à essayer de comprendre les obstacles à sa compréhension. Que ce soit à travers mes chroniques, mes cours ou mes formations, je n'ai d'autre but que de pacifier les relations entre la chimie et la société, et de faire en sorte que les décisions des uns et des autres soient prises en toute connaissance de cause et non sur des effets émotionnels ou médiatiques.

Bien que parfois critique quant aux moyens employés, je reste admiratif des efforts menés par les membres de notre communauté pour faire comprendre leurs travaux, partager leurs convictions et expliciter les enjeux de la chimie. C'est pourquoi, si je vous ai offensé, ainsi que d'autres collègues chimistes, je le regrette et vous prie de m'en excuser. Mais il me semblait que, dans *L'Actualité Chimique*, nous étions entre nous et que nous avions suffisamment de confiance mutuelle pour exprimer nos différences de manière un peu provocatrice, comme on le fait entre amis. La provocation figure d'ailleurs bien dans le cahier des charges que l'on attribue d'habitude à une chronique de ce type.

Partant du constat d'une dégradation permanente des relations entre chimie et société, ainsi que sur la base de réflexions argumentées et des travaux de recherche qui portent sur la question, je me crois dès lors autorisé à proposer des pistes pour changer certaines pratiques de communication qui me semblent préjudiciables à l'objectif poursuivi, sans que cela ne remette en question la pertinence de continuer à informer les gens et à leur fournir

des informations précises et de qualité, comme vous le faites avec passion et brio.

J'espère à cet égard qu'en tant que scientifique, vous admettez que sur un même sujet, d'autres puissent avoir des idées différentes des vôtres, que je respecte autant que je crois les miennes fondées, parce qu'elles s'appuient elles aussi sur des articles publiés dans des revues à comité de lecture, sur des enquêtes soigneuses et sur ma modeste expérience quotidienne de l'image de la science dans la société.

Je tâcherai toutefois à l'avenir de mieux expliciter mes objectifs, en espérant que vous pourrez de votre côté comprendre qu'une caricature est toujours utilisée pour mettre en évidence un trait particulier, en le déformant et en l'amplifiant. L'énormité de l'approximation d'une caricature n'est-elle pas justement la garantie du fait qu'elle ne représente pas la réalité et qu'il ne faut pas la prendre au premier degré ?

Ce qu'il fallait y voir, en l'occurrence, c'est d'abord une illustration de ce que pourrait donner, à l'extrême, une communication fondée sur ce que les Anglo-Saxons nomment le *deficit model*. Ce que je me dois de préciser toutefois, c'est qu'en aucun cas je n'ai moi-même réalisé – ni même commandité – cette image, qui circule d'ailleurs tellement au sein même de la communauté des biologistes (capables d'autodérision, comme je l'espère les chimistes) que j'ai été étonné qu'elle semble être découverte à l'occasion de ma chronique.

Dès lors, s'il n'existe probablement aucun chimiste qui pourrait se reconnaître dans cette caricature, force est d'admettre que si elle a été produite par un dessinateur issu, lui, de la société civile, il doit bien arriver de temps en temps que les scientifiques soient perçus comme tels. Mon rôle de chroniqueur n'est-il pas alors d'en avertir notre communauté, pour qu'elle se méfie de cette image et évite de s'en approcher, même de très loin ?

Ce que nous apprennent les *science and technology studies*, ou STS, c'est

qu'on comprend mieux la perception qu'ont les non-scientifiques de la science en regardant les objets qu'ils produisent et qui parlent d'elle : cinéma de fiction, médias, caricatures... Une approche possible consiste à s'offusquer de ce que ces objets et médias véhiculent, voire à leur déclarer la guerre ; mais les observer avec un peu de mansuétude permet également de mieux comprendre comment il serait nécessaire de communiquer pour être mieux compris. Certaines conceptions de la science sont sévères, d'autres simplement moqueuses. La caricature que j'ai montrée, et parce qu'il s'agit justement d'une caricature, fait selon moi partie de cette seconde catégorie.

J'aimerais pour terminer revenir sur le début de votre lettre, qui évoque mon commentaire sur le titre « La chimie prépare l'avenir ». Me reprocher de révéler les réactions que ce titre est susceptible de susciter chez les non-chimistes me semble aussi injuste que d'accuser les chimistes de pollution lorsqu'ils nomment les molécules présentes dans le panache d'un volcan. Oui, je l'affirme, ce titre est un excellent titre pour une revue faite par les chimistes pour les chimistes, mais je suis également convaincu que les citoyens du XXI^e siècle ne souhaitent plus que leur avenir soit préparé dans les laboratoires sans qu'ils puissent avoir leur mot à dire.

La science aura encore de beaux jours devant elle et les jeunes générations en auront toujours plus besoin. Mais il me semble que pour qu'elle soit bien acceptée par la société, il faudra qu'elle accepte qu'on rie un peu d'elle. Ce sera le signe qu'elle n'a rien à se reprocher.

Convaincu à la fois de la similarité de nos objectifs et de l'importance de l'enjeu de la communication de la chimie, j'espère avoir prochainement le plaisir d'échanger avec vous sur la pertinence de nos convictions et de nos approches respectives en la matière.

Dans cette perspective, je vous prie de croire, cher Monsieur Férey, en ma respectueuse considération.

Richard-Emmanuel Eastes,
le 5 juin 2011

La chimie végétarienne : une chimie au régime ?

L'industrie chimique est à 65 % une chimie carbonée. Les ressources en carbone et leur utilisation mondiale représentent environ dix milliards de tonnes par an, dont plus des trois quarts proviennent du pétrole et du charbon. La production de chaleur et d'électricité en absorbe plus de la moitié (53 %), les transports 17 %, et la chimie n'en consomme, elle, que 9 %. Sur ces 900 millions de tonnes, le carbone transformé représente un peu plus de 400 millions, les 500 millions restant étant utilisés pour les opérations de transformation.

Confronté à la nécessité de réduire les gaz à effet de serre, dont le CO₂, et devant l'horizon rapproché de la pénurie des ressources non renouvelables – pétrole : 40 ans ; gaz : 80 ans ; charbon : 150 ans – et l'augmentation inéluctable des coûts qui la précède, la chimie se doit de trouver des sources alternatives. Cette voie peut être celle de la biomasse, c'est-à-dire une source de carbone renouvelable par la croissance des plantes, des arbres, des végétaux.

Nous en avons vu et en voyons encore un premier exemple avec les biocarburants et les objectifs ambitieux autant aux États-Unis, où un mandat prévoit l'incorporation de 57 millions de m³ d'éthanol de maïs dans les carburants en 2015, qu'en Europe qui a pour objectif d'arriver à 10 % de biocarburants en 2020. La sécurité énergétique des pays et l'emploi rural prévalant sur les impacts négatifs de l'inflation des prix alimentaires et, c'est un paradoxe, les atteintes à l'environnement.

Les ressources en carbone à partir de la biomasse ne sont pas faciles à évaluer [1] car leur disponibilité dépend

beaucoup du type de végétal, des molécules présentes dans les grains et les résidus (tiges et feuilles) et des surfaces cultivées. Des écarts considérables peuvent être notés entre la canne à sucre et le maïs ou le blé par exemple.

On trouve alors plusieurs modèles de chimie du végétal [2] :

- l'oléochimie, qui valorise l'huile par voie chimique (ex. : estérification) ;
- la chimie du sucre, qui transforme les glucoses du végétal par voie souvent biologique (ex. : fermentation) ;
- l'approche mécanique, qui broie et valorise la plante entière (ex. : fibres et composites) ;

- la thermochimie, qui transforme énergétiquement le végétal pour aboutir au mélange CO + H₂ ;

- deux modèles encore non aboutis ou balbutiants : d'une part la biochimie des systèmes complexes ou usine cellulaire qui mimerait au mieux l'appareil digestif des ruminants, et d'autre part, la chimie de la lignine – cette dernière représente 30 % de la biomasse mondiale et mériterait un autre sort que le bûcher...

Ces différentes filières sont plus ou moins matures et ont déjà fait des percées commerciales :

- Pour l'oléochimie : en France, l'industrie fabrique déjà des lubrifiants, des tensioactifs, des encres et peintures avec des taux de pénétration du marché compris entre 1 % (lubrifiants) et 30 % (tensioactifs), sans oublier l'un des premiers bioplastiques, le Rilsan®, produit par Arkema à partir d'huile de ricin, qui est un succès avec une production de l'ordre de 200 mille tonnes (mt) par an.

- Pour la chimie des sucres : de nombreux intermédiaires peuvent être

obtenus par la voie biologique qui permet d'atteindre plus rapidement la cible recherchée en squeezant certaines étapes de chimie classique : le 1,3-propanediol (PDO), l'acide acétique, l'acide polylactique (PLA), l'acide acrylique, l'acide adipique... Ces intermédiaires peuvent concurrencer les « building blocks » de la voie pétrochimique, surtout si on progresse en génie génétique. Pour l'instant, on en est encore loin puisque les quelques 400 mt biosourcées n'en représentent que 1 %, mais de nombreux projets industriels sont en cours.

- L'approche mécanique reste très faible en France : la commercialisation des laines ou feutres isolants à base de fibres de lin ou de chanvre, celle des composites fibres polyéthylène ou PVC souffrent encore d'un surcoût dissuasif. Mais lors du 241^e congrès de l'American Chemical Society (ACS), une équipe du Nebraska a montré qu'elle avait réussi à polymériser la kératine des plumes de poules [3], donc tous les espoirs sont permis !

- La thermochimie revient au devant de la scène avec les appels d'offre sur les biocarburants de deuxième génération. Elle consiste à transformer la biomasse par l'oxygène et l'eau à 1 450 °C pour obtenir un mélange CO + H₂ source d'alcools ou d'hydrocarbures par catalyse Fischer-Tropsch. Les projets en Allemagne, au Canada et en Finlande visent quelques centaines de milliers de tonnes. Le problème ici est d'adapter les procédés à la variété des biomasses (humidité, cendres, impuretés soufrées et métaux lourds).

- La valorisation de la lignine par dépolymérisation sélective et la production d'aromatiques ou la transformation par



De gauche à droite : plant de ricin avec ses fruits (plante utilisée dans la fabrication du polyamide Rilsan® 11 d'Arkema) (© Arkema) ; raccords rapides et tubes pour circuit essence en Rilsan® (© Studio Amazonia/Arkema) ; lunettes solaires et lunettes de sport avec le nouveau polyamide transparent haute performance Rilsan® Clear (© Heximage/Arkema).

voie chimique ou biotechnologique nécessitent encore des recherches et les applications paraissent déboucher à plus long terme.

La question de la réalité économique d'un tel virage de l'industrie chimique se pose alors. C'est en effet le prix des matières agricoles transformables qui pourrait être la clé de la viabilité de cette voie. En 2010, on a vu par exemple le cours du maïs augmenter de plus de 40 % ; la banque mondiale lie le niveau élevé des matières alimentaires à l'augmentation de la production d'éthanol à partir du maïs aux États-Unis et de celle du biodiesel à partir des huiles végétales en Europe. En effet, si seuls 2,5 % du maïs étaient transformés pour produire de l'éthanol en 2000, c'est déjà 13 % aujourd'hui et l'objectif est de 17 % pour 2019 !

Pour la chimie du sucre, alors qu'au Brésil, à 80 €/t, Braskem et Dow Chemical jouent la production de l'éthylène et du polyéthylène biosourcés, en Europe, à 300 €/t, les sociétés y regardent à deux fois, sauf si le prix du baril devait rester durablement autour de 150 \$. Malheureusement cependant, les statistiques 2000-2010 montrent que les produits agricoles suivent globalement le cours du pétrole. La valorisation des co-produits peut jouer un rôle positif. L'exemple de l'augmentation des tonnages de biodiesel, qui laisse après estérification de l'ordre de 10 % en poids de glycérine, conduit à une baisse considérable du prix de cet intermédiaire qui peut induire

un vrai développement de la chimie de la glycérine et de la production de glycol, polyester, acide acrylique, nylon... à des prix compétitifs.

Les experts prévoient dans un scénario de poursuite des tendances actuelles que la biomasse pourrait représenter 20 % des besoins de la chimie et des transports en 2030. Dans un scénario de rupture avec une politique très contraignante des États sur l'émission des gaz à effet de serre et des progrès en catalyse et procédés enzymatiques accompagnés d'améliorations des rendements par génie génétique, la biomasse pourrait représenter 40 % des besoins à cette échéance.

C'est pourquoi se dessinent de nouvelles concurrences ou alliances entre les agro-industries et les industriels de la chimie. En France, l'Association Chimie du Végétal (ACDV) [4] regroupe 28 membres dont des industriels de ces deux secteurs avec l'UIC, où s'ébauchent de nouveaux partenariats (Roquette, Arkema, Solvay) et des recherches pré-compétitives. Au plan mondial, on voit de grands groupes chimiques s'assurer de leurs futurs approvisionnements par convention avec les industries de l'agroalimentaire. Dans la chaîne de production des agroressources – collecte et approvisionnements, transformation du végétal, production des intermédiaires de la chimie de base, production des produits de spécialités –, de nouveaux acteurs apparaissent, les compétences sont partagées entre semenciers, récoltants

collecteurs, biotechnologies industrielles, génie chimique, chimie fine. Quand on voit Toyota investir dans la culture de la patate et la distillation à partir de la canne à sucre, Mazda lancer des développements de bioplastiques à partir de cellulose et de déchets agricoles, il est clair que l'industrie chimique *a fortiori* se pose la question de s'investir et investit déjà en amont des biosources.

Le danger reste évidemment la concurrence avec les ressources alimentaires ; c'est pourquoi tant de précautions et de communications sont faites sur les ressources parallèles non concurrentes. Pour ma part, en tant qu'ancien chimiste alsacien et à mon échelle, si je distille ma prunelle, je me garderais bien d'aller jusqu'au polyéthylène !

Jean-Claude Bernier,
le 8 mai 2011

[1] Mutations économiques dans le domaine de la chimie, *Rapport PIPAME*, 2010.

[2] Dinh-Audouin M.-T., Le végétal, un relais pour le pétrole ? *L'Act. Chim.*, 2011, 351, p. 24.

[3] Équipe de Yiqi Yang (University of Nebraska-Lincoln), 41st ACS National Meeting & Exposition, 27-31 mars 2011, Anaheim (CA, États-Unis).

[4] www.chimieduvegetal.com



Jean-Claude Bernier
est vice-président
de la SCF.



Le CNRS | Actualités | Blog/Clés CNRS | Autres sites

CNRS Formation Entreprises

Le 17 octobre 2011 à GIF SUR YVETTE (91)	Le nouvel étiquetage des produits chimiques dangereux
du 14 au 18 novembre 2011 à CHATENAY MALABRY (93)	Propriétés structurales et thermiques des assemblages formés par les lipides et tensioactifs : initiation aux techniques de caractérisation et diagrammes de phases
du 17 au 18 novembre 2011 à VANDOEUVRE les Nancy (54)	Le "Web 2.0" dans la pratique
du 21 au 25 novembre 2011 à COGNORF (98)	Cryogénie : niveau technicien
du 23 au 25 novembre 2011 à VANDOEUVRE les Nancy (54)	Métadonnées : enjeux, standards et pratiques
du 23 au 25 novembre 2011 à GIF SUR YVETTE (91)	Le risque chimique : connaissance et prévention niveau II
du 28 au 30 novembre 2011 à MERSILLÉ (13)	Adsorption : application en caractérisation des matériaux et séparation / stockage des gaz

Centre de ressources en formation
Un problème de formation particulier ?
N'hésitez pas à nous consulter :
- par mail à ressources@u.cnrsgif.fr
- par téléphone au 01 69 82 44 88

Catalogue, programmes et inscriptions - CNRS Formation Entreprises - Avenue de la Terrasse Bât. 31 - 91190 - Gif-sur-Yvette Cedex.
Tél. : 01 69 82 44 55 - Fax : 01 69 82 44 89 - <http://cnrsformation.cnrsgif.fr>

L'Académie couronne la chimie par sa Grande Médaille d'Or

Avelino Corma : la révolution dans les matériaux pour la catalyse hétérogène

Le jury des prix de la Société Chimique de France avait été visionnaire lorsqu'en 2006, il avait attribué son prix franco-espagnol à Avelino Corma. L'Académie des sciences vient en effet de lui décerner sa Grande Médaille d'Or, la distinction la plus prestigieuse qu'elle accorde chaque année depuis 1997 à un scientifique étranger exceptionnel, toutes disciplines confondues. Il est le second chimiste à recevoir cet honneur, après Albert Eschenmoser en 2001.

Avelino Corma aura bientôt 60 ans. Membre de l'Académie Royale Espagnole et de nombreuses académies étrangères, il a créé et dirige le célèbre Institut de Technologie Chimique de l'Université Polytechnique de Valencia, en Espagne. Son domaine ? Celui de la chimie et de la physico-chimie des matériaux pour la catalyse hétérogène. Il en est la référence mondiale.

Corma illustre à mes yeux ce que doit être un chimiste issu de la recherche fondamentale : un créateur – expérimental comme conceptuel – de nouveaux matériaux, de leur genèse à leurs applications, largement utilisées ensuite par l'industrie au bénéfice de la société. Son œuvre, considérable, relève de cette stratégie intégrée. Elle représente une contribution majeure de la chimie aux problèmes d'économies d'énergie et d'amélioration de l'environnement.

Son œuvre scientifique est entièrement dédiée aux zéolithes artificielles. Souvent des aluminosilicates, ce sont des matériaux stratégiques pour l'industrie pétrolière et la chimie fine. Ils agissent le plus souvent comme catalyseurs. Par leur réactivité, ils abaissent notablement les températures de réaction et les facilitent. Extrêmement stables thermiquement, les liaisons métal-oxygène de leur structure cristalline génèrent l'existence de pores de surfaces spécifiques élevées et des propriétés catalytiques très performantes. Le verrou chimique et technologique à lever était la dimension de ces pores (généralement $< 10 \text{ \AA}$), faible en regard des grosses molécules qu'elles avaient à traiter. En partant des considérations théoriques et cristallographiques sur les caractéristiques géométriques des cations de la structure, Corma a trouvé le moyen de s'affranchir de cette limitation. Ce fut une révolution qui a fait exploser la gamme des applications.

Le concept qu'il a développé tient à la spécificité bien connue des rayons des cations en fonction de leur nature chimique. Ils déterminent des longueurs et des angles de liaison cation-oxygène bien déterminés. Seule la torsion de l'angle de liaison M-O-M dans la structure est variable. À liaisons courtes, gamme de torsion restreinte et structure très rigide ; c'est l'inverse avec des liaisons longues. Cela autorise la création de pores plus grands, plus souples, avec le risque cependant d'une possible génération d'autres topologies plus denses. L'idée lumineuse de Corma a été de substituer en proportions variables le silicium (liaisons courtes) et le germanium (liaisons longues). Les contraintes locales

suppriment le risque de densification et génèrent ainsi de nouvelles structures plus poreuses. Résultat : ce qu'il a nommé les ITQ (pour Institut de Technologica Quimica) avec de grands pores (jusqu'à 25 \AA), avec des structures fonction du rapport Si/Ge. Le verrou levé, une famille extrêmement riche était née. Il en a déterminé et les mécanismes de formation et les structures, puis généré rationnellement et à loisir des acidités différentes, associées à de grandes surfaces spécifiques et des applications dédiées.



Dans sa stratégie globale, de la création à l'application industrielle, il a aussi intégré les notions peu usuelles de bas coût (de production comme de dépenses énergétiques) et de rendement élevé pour satisfaire d'emblée à certains critères industriels. Outre ses nombreuses publications (900), il en est résulté 130 brevets à ce jour. Résultat ? Depuis des années, les plus grandes compagnies consultent Corma (ExxonMobil, BP, Shell, Rhodia, Sumitomo et d'autres). Il sait simultanément proposer à ses partenaires des réacteurs de laboratoire transportables et capables de tester les catalyseurs CCF (craquage catalytique fluide) et de prédire les résultats qui seront obtenus dans des unités de production plus grandes. Ils ont été adoptés par de nombreuses compagnies.

Son œuvre, exceptionnelle, aura donc alimenté à la fois la science, l'industrie et la société. Elle se décline selon deux aspects principaux, tous deux relatifs aux nouveaux matériaux pour la transformation d'hydrocarbures :

1. au cours du raffinage du pétrole afin de :

- traiter de manière très sélective des charges plus importantes de fractions huileuses plus lourdes en craquage catalytique fluide (CCF) (trois brevets, licence ExxonMobil) et en hydrocracking en maximisant la qualité d'un diesel débarrassé de composés soufrés (trois brevets, licences IFP, BP) ;
- améliorer la combustion du CO tout en réduisant les émissions d'oxydes d'azote (Chevron, États-Unis) ;
- transformer à haut rendement de la biomasse en fuels (cinq brevets, développés par BIOeCON) ;
- séparer quantitativement les mélanges de gaz en minimisant la consommation d'énergie, (CO_2/CH_4 , éthane/éthène et propane/propène) habituellement très énergivores à cause de la distillation (quatre brevets, licence BP).

2. la minimisation des déchets en chimie et chimie fine

Il faut savoir que certains procédés ont l'inconvénient majeur de produire parfois plus de 30 kg de sous-produits pas forcément intéressants par kg du produit désiré. Il a,

là encore, levé cet obstacle. On peut lui attribuer, par exemple :

- la production d'oxyde de propylène et d'un intermédiaire du polyuréthane sans génération simultanée de sous-produits (Sumimoto) ;
- la production de lactones pour les fragrances, sans recours à des peracides dangereux, et sans sous-produits (Takasago) ;
- l'élimination de nitrates dans l'eau (unité pilote en construction) ;
- la création d'un catalyseur bimétallique déposé sur un support de faible basicité qui autorise la réduction à température ambiante des oxydes d'azote en azote et vapeur d'eau. (unités pilotes en construction chez Johnson Matthey).

Une telle œuvre a reçu un hommage marqué de nombreuses personnalités prestigieuses, tant académiques qu'industrielles. Son impact académique est impressionnant : 900 publications dans les journaux de très haut standing – y compris *Nature* et *Science* –, 34 000 citations (plus de 4 500 rien que pour 2010), indice h : 86*, plus de 130 brevets). Très souvent conférencier plénier des grands congrès internationaux, il appartient à l'Editorial Board de douze des plus grandes revues internationales.

Les honneurs qui lui échoient sont un autre aspect de sa notoriété. D'abord dans son pays (dont la Médaille d'or de la Société Royale de Chimie en 2005), ses Grands Prix émanent à chaque fois des grandes nations scientifiques : États-Unis (2), Grande-Bretagne (1), Allemagne (3), France (2), Canada (2), Mexique (1)... Juste un exemple, significatif. Rien qu'en 2009-2010, il a, en quelques mois, reçu successivement le Prix von Humboldt (Allemagne, 2009), puis en 2010, simultanément le prix du Centenaire de la Royal Society of Chemistry (Royaume-Uni), le Prix ENI de l'environnement (Italie) et le Prix Rhodia Pierre-Gilles de Gennes (France).

C'est donc avec fierté que la Société Chimique de France adresse ses félicitations à un grand chimiste, son ancien lauréat, par ailleurs un grand ami de la France.

Gérard Férey
Vice-président de la SCF,
Membre de l'Académie des sciences
et Médaille d'or du CNRS

* Indice h : nombre h d'articles d'un auteur qui ont été cités au moins h fois chacun.



Science For A Better Life



Chimie et radioactivité

Cent ans après Marie Curie

Robert Guillaumont

Résumé Le couplage de la chimie et de la radioactivité a donné naissance à la radiochimie, branche de la chimie qui concerne l'étude de la matière radioactive. Elle est mise en œuvre dans de nombreuses activités, tant en recherche fondamentale que dans les domaines de la santé et de l'énergie. Ces activités appellent des recherches allant de l'étude de la matière radioactive extrêmement diluée (environnement) jusqu'à celle de la matière radioactive anthropique la plus active jamais produite (combustible retiré des réacteurs nucléaires). Lorsque la radiochimie n'est pas le miroir de la chimie classique en ambiance radioactive, elle utilise ses propres méthodes fondées sur la détection des rayonnements émis. La radiochimie est appelée à jouer un rôle majeur pour préparer le nucléaire du futur.

Mots-clés Radiochimie, matière radioactive, actinides, médecine nucléaire, énergie nucléaire.

Abstract **Chemistry and radioactivity: a century after Marie Curie**
Coupling chemistry and radioactivity has led to radiochemistry, the part of chemistry dealing with the behaviour of radioactive materials. Many activities are of concern, as well in basic research as in the fields of health and energy. They call researches going from the study of the extremely diluted radioactive material (environment) until that of the most man-made radioactive material ever produced (spent nuclear fuel from reactors). When radiochemistry is not the mirror of the traditional chemistry, it uses in radioactive surroundings its own methods based on the measurement of the emitted rays. Radiochemistry will have in the next decades a major input to prepare the nuclear energy of the future.

Keywords Radiochemistry, radioactive materials, actinide, nuclear medicine, nuclear energy.

Le couplage de la chimie et de la radioactivité

La mesure de la radioactivité et l'utilisation des méthodes de la chimie analytique de 1898 ont permis à Marie Curie de découvrir le polonium et le radium en travaillant sur quelques nanogrammes à microgrammes de ces radioéléments. L'utilisation de la méthodologie de Marie Curie a conduit à la découverte des autres radioéléments naturels. L'accumulation des quantités de radium a permis la préparation de sources de polonium et de radium de forte activité donnant de modestes flux de particules alpha d'énergie de l'ordre du MeV, susceptibles de modifier les noyaux des atomes et de produire des isotopes inconnus d'éléments connus, uniquement détectables par leur radioactivité. En mettant à profit la combinaison des moyens de détection des rayonnements ionisants et des méthodes chimiques, et en les maîtrisant, trois découvertes majeures ont été possibles : celles de la radioactivité artificielle, de la fission et de l'existence des éléments transuraniens, rapidement reconnus comme étant des actinides (éléments 5f).

Ces découvertes ont radicalement changé le monde. Dans chaque cas, ce sont des expériences de chimie qui ont permis de comprendre les phénomènes observés. L'accès aux flux de particules accélérées auprès des cyclotrons et aux flux de neutrons des réacteurs nucléaires a permis, et permet encore aujourd'hui aux chimistes de préparer de nombreux isotopes radioactifs de tous les éléments, et même de créer des isotopes éphémères de radioéléments transactinides (éléments 6d). La quantité de matière radioactive anthropique accumulée aujourd'hui, qui est

Quelques définitions

Un radionucléide est un isotope radioactif. Un radioélément naturel ou artificiel est un élément dont tous les isotopes sont radioactifs. Un élément artificiel est un élément radioactif qui a une composition isotopique différente d'un élément naturel.

On sait mesurer la probabilité de désintégration d'un radionucléide, λ étant le moment de transition :

$$dP(1)_{t,t+dt} = \lambda dt (1 - \lambda dt).$$

C'est à $t = 1/\lambda$ que l'on a le maximum de chance d'observer la désintégration ($[dP(1)_{t,t+dt}]_{\max}$). On sait mesurer la probabilité d'observer N_i désintégrations de N radionucléides ($i = 1 \text{ à } N$) :

$$P(N)_i_{t,t+dt} = C^N_i (\lambda dt)^{N_i} (1 - \lambda dt)^{N-N_i}.$$

d'où découle la loi de Laplace-Gauss pour N infini.

L'activité est alors $A = \lambda N$ et la période du radionucléide est $T = 0,7/\lambda$.

L'unité de radioactivité légale est le becquerel (Bq) :

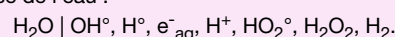
$$1 \text{ Bq} = 1 \text{ désintégration/seconde.}$$

Pour les fortes activités, on utilise aussi le Curie :

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq.}$$

Une particule alpha de quelques MeV a une vitesse très faible devant celle de la lumière ($\beta(v/c) \ll 1$) ; elle produit $1,5 \times 10^4$ paires d'ions sur quelques microns en milieu aqueux. Le transfert linéique d'énergie d'une particule bêta ($\beta \approx 1$) est beaucoup plus faible. La dose délivrée par les rayonnements ionisants est mesurée en gray (Gy) ; un gray dépose un joule par kilogramme de matière. La dose efficace qui prend en compte les effets biologiques sur le corps entier est mesurée en sievert (Sv). La dose efficace ajoutée à la dose naturelle ne doit pas dépasser 1 mSv par an. Elle correspond à un débit de dose de $0,115 \mu\text{Sv/h}$ délivrée par exemple par une source de 1 Ci émettant un rayonnement γ de 1 MeV située à environ 100 m.

Les rayonnements ionisants donnent de nombreuses espèces par radiolyse de l'eau :



isolée ou confinée dans des installations, est colossale et persistera des millénaires.

Le couplage de la chimie et de la mesure de la radioactivité a donné naissance à la radiochimie. La radiochimie, initiée par Marie Curie, est la partie de la chimie qui étudie depuis maintenant un siècle les propriétés chimiques de la matière radioactive, propriétés non dissociables des effets chimiques des rayonnements ionisants. La matière radioactive est en perpétuel renouvellement chimique en raison de décroissances radioactives et de l'émission de rayonnements internes qui la transforme et y dégage de la chaleur. Les études en radiochimie concernent tous les éléments du tableau périodique dont on peut préparer des isotopes radioactifs, mais surtout les radioéléments naturels et artificiels, en particulier les actinides (figure 1). On trouve peu de radiochimistes parmi les chimistes dans le monde. En effet, pour travailler sur la matière radioactive au-delà d'un débit de dose de quelques $\mu\text{Sv/h}$, il faut se protéger des rayonnements. Cela demande des installations particulières et complique beaucoup les expériences. Certains sujets de recherche sont sensibles, ou l'ont été. Aussi la production scientifique des radiochimistes reste-t-elle discrète si on la mesure à l'aune des publications des grands domaines de la chimie.

Figure 1 - Tableau périodique des éléments distinguant les radioéléments naturels (en bleu) et artificiels (en rouge) et les produits de fission (cases en cyan) et actinides (cases en vert) présents dans le combustible nucléaire usé (à plus de 50 g/t), le plus radioactif de tous les matériaux. Les produits de fission sont des éléments artificiels.

Figure 1 - Tableau périodique des éléments distinguant les radioéléments naturels (en bleu) et artificiels (en rouge) et les produits de fission (cases en cyan) et actinides (cases en vert) présents dans le combustible nucléaire usé (à plus de 50 g/t), le plus radioactif de tous les matériaux. Les produits de fission sont des éléments artificiels.

Les recherches en radiochimie

Les sujets de recherche ont évolué et évoluent en fonction des quantités et des activités de la matière radioactive qu'il faut mettre en œuvre pour satisfaire les choix de la société dans plusieurs domaines : nombreuses applications de la radioactivité ou des radionucléides séparés, médecine et énergie nucléaire. Au cœur de ces domaines, il y a de fortes activités industrielles et d'importants enjeux économiques. Ainsi dans 31 pays développés, il y a 440 réacteurs électrogènes (366 GWe donnant 2 620 TWhe/an) qui nécessitent 70 000 t/an d'uranium naturel pour être approvisionnés et déchargent 10 000 t/an de combustible usé (CU). La différence se retrouve sous forme d'uranium appauvri mis en réserve. Dans le cycle du combustible nucléaire dit « ouvert », le CU est un déchet (plus de 200 000 t en entreposage dans le monde). Dans le cycle « partiellement fermé », pratiqué par la France par exemple, c'est une source de plutonium utilisable comme matière fissile. Les déchets sont alors ceux provenant du retraitement du CU (on retire aujourd'hui

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

CU, combustible usé : pour des raisons de sûreté, on décharge périodiquement des réacteurs de puissance une partie du combustible qui contient de l'uranium appauvri en ^{235}U , du plutonium et d'autres actinides dits mineurs (AM : neptunium, américium et curium) et des produits de fission. Certains pays considèrent le CU comme un déchet ; d'autres, comme la France, le voient comme une ressource d'uranium et de plutonium.

MOX, « mixed oxyde » : nom donné au combustible nucléaire constitué d'oxyde d'uranium et de plutonium qui alimente les réacteurs REP ou RNR.

REP, réacteur à eau pressurisée : la fission est essentiellement entretenue par des neutrons thermiques ; l'eau modère l'énergie des neutrons rapides de fission et évacue la chaleur provenant de la fission. La pression empêche une ébullition de l'eau. La grande majorité des réacteurs électrogènes sont des REP.

RNR, réacteur à neutrons rapides : la fission est essentiellement entretenue par les neutrons de fission. La chaleur est évacuée par du sodium liquide.

UOX, uranium oxyde : nom donné au combustible nucléaire alimentant les REP.

2 000 t/an dans le monde et 75 000 t ont été retraitées). Il existe également 150 réacteurs embarqués (navires et sous-marins), 284 réacteurs expérimentaux, et 206 cyclotrons médicaux (dont 30 dans des pays en voie de développement) qui servent à préparer des radionucléides pour usage médical. Neuf pays ont l'arme nucléaire (dizaines à milliers d'unités).

Aujourd'hui, les radiochimistes sont essentiellement impliqués dans les problèmes de préparation des radionucléides utilisés en médecine nucléaire et les problèmes liés au cycle du combustible nucléaire, allant de l'extraction de l'uranium jusqu'à la gestion des déchets radioactifs. Certains travaillent aussi au maintien des armes nucléaires après en avoir préparé la matière fissile (Pu) ou la matière de fusion (^3H). Les situations rencontrées sont caractérisées par les couples « activité/quantité de matière ».

La figure 2 montre les échelles (dix à quinze décades) sur lesquelles s'étendent les activités et les quantités de matière

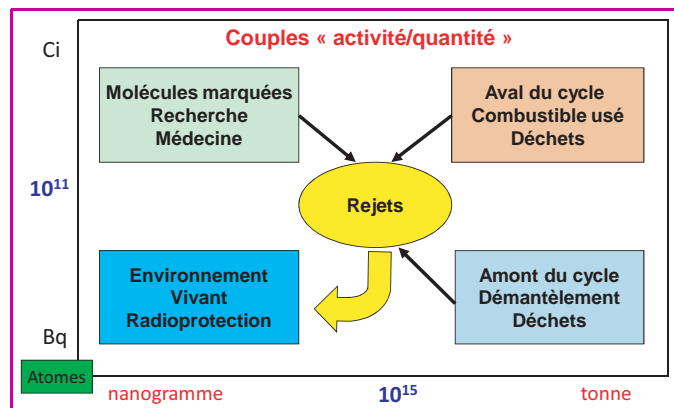


Figure 2 - Domaines couverts par la matière radioactive.

de la matière radioactive et les principaux secteurs intéressés. Aux extrêmes limites des échelles, on trouve par exemple d'un côté l'air que nous respirons contenant quelques centaines d'atomes de radon (et de ses descendants) par cm^3 (quelques Bq), et de l'autre côté, un gramme de CU (1 Ci) contenant des centaines de radionucléides (produits de fission, produits d'activation et actinides U à Cm). Tous les systèmes radioactifs présentent une particularité : ils sont auto-perturbés, ce qui semble un avantage sur les systèmes non radioactifs qu'il faut perturber pour les connaître. Ils envoient en effet des rayonnements, mais ces signaux portent une indication chimique que l'on ne sait, hélas, pas lire (sauf dans certains rares cas), qui est d'une très faible fraction d'eV pour des énergies de l'ordre du MeV. Les rayonnements ne signalent donc qu'une présence spatiale ou temporelle des entités d'un radionucléide, mais cela est une indication précieuse.

Pour comprendre le comportement de la matière radioactive pour tous les couples activité/quantité (AQ), il faut engager des recherches adaptées aux valeurs de A et Q. Si ces deux valeurs sont élevées, il faut tenir compte des effets nucléaires et des effets radiolytiques, mais toutes les méthodes d'investigation utilisées en chimie pour les quantités macroscopiques de matière sont applicables, sous réserve d'être adaptées à une ambiance radioactive. Si les valeurs de A et de Q sont très faibles, on ne peut pas les utiliser et seules les méthodes de partage et de transport qui séparent physiquement les entités porteuses de radioactivité sont utilisables. Dans le domaine des très faibles valeurs de A et de Q, c'est-à-dire aux dilutions extrêmes que la radioactivité permet d'étudier – puisqu'en principe quelques atomes radioactifs sont détectables –, il faut tenir compte de la cinétique des réactions et appliquer la loi d'action de masse en revenant aux fonctions de partition des entités en réaction sans faire d'approximation (voir encadré).

Tous ces aspects ont été réglés au plan fondamental et la radiochimie repose aujourd'hui sur une méthodologie spécifique éprouvée. Elle repose aussi sur la connaissance des données concernant les réactions nucléaires, les schémas de désintégration des noyaux et les interactions des rayonnements ionisants avec la matière. Pour autant, des phénomènes sont encore mal compris comme l'auto-organisation de la matière produite par filiation radioactive ou le comportement chimique d'un ensemble de radionucléides en fin de vie.

Les recherches actuelles

Les recherches actuelles en radiochimie sont à 80-90 % motivées par la mise en œuvre de la matière radioactive dans le cycle du combustible électronucléaire et les éléments concernés sont essentiellement les actinides (U à Cm) – le comportement du plutonium étant probablement le sujet le plus étudié – et quelques produits de fission (I, Cs, Se, Ru, Tc). Le plutonium est également au cœur des recherches concernant la défense. Le cycle du combustible comporte plusieurs passages de composés solides à des solutions ou à des composés gazeux et vice versa ; aussi, à l'étude des solides et des solutions liquides ou gazeuses s'ajoutent des études aux interfaces. Toutes les opérations de fractionnement de la matière radioactive conduisent à des rejets – contrôlés ou accidentels – dans l'environnement, où les éléments radioactifs sont vite repérés, même s'ils sont extrêmement dilués. La motivation des recherches est alors dominée par le souci de protéger la santé du public. D'autres

radiochimistes conduisent des recherches sur la préparation de radionucléides spécifiques pour leurs caractéristiques radioactives et pour leur incorporation dans des vecteurs biologiques. Très peu travaillent autour des grands accélérateurs à la synthèse des éléments très lourds.

Les recherches en radiochimie sont le miroir des recherches conduites en chimie classique lorsque l'on dispose de suffisamment de matière radioactive, ou bien elles sont spécifiques en dessous du nanogramme ou de l'attogramme. Quelques domaines où des recherches doivent être conduites sont examinés ci-après.

Pourquoi étudier des solides très radioactifs et des solutions concentrées en éléments radioactifs ?

La préparation des combustibles UOX* et MOX* des réacteurs à neutrons thermiques (REP*) est industrielle et des tonnes de MOX pour des réacteurs à neutrons rapides (RNR*) ont été préparées. L'unité élémentaire de tous ces combustibles est aujourd'hui une pastille d'oxyde à l'état de céramique. Les pastilles sont empilées dans des tubes en alliage de zirconium – appelé zircaloy – (REP) ou en inox (RNR) soudés sous hélium. Les oxydes mixtes du combustible MOX sont des dispersions de PuO_2 dans UO_2 avec formation aux interfaces de l'oxyde mixte $(\text{U}_{1-x}\text{Pu}_x)\text{O}_2$ presque stœchiométrique. Les oxydes doivent avoir une microstructure minimisant les effets mécaniques et chimiques de la fission et

La loi d'action de masse

Lorsque dans un système chimique le nombre d'entités N en réaction est inférieur à quelques centaines, la loi d'action de masse doit être exprimée en fonction des nombres moyens des entités en interaction N_{Ej} :

$$\langle N_{Ej} \rangle = \sum P_i(N) N_{Ej}$$

($\langle N_{Ej} \rangle$ tend vers N_{Ej} quand N tend vers l'infini).

Les probabilités $P_i(N)$ sont celles de la réalisation des états 1, 2, 3, ..., i, ... accessibles aux entités E_j , i caractérisant l'avancement de la réaction. On peut montrer que $P_i(N) = \Theta_i/S$, avec $S = \sum \Theta_i$ et $\Theta_i = K^i/I(N_{Ej})$, où K est la constante d'équilibre. Ces relations permettent de calculer les $\langle N_{Ej} \rangle$, en tenant compte des conditions initiales, puis la valeur $\langle K \rangle$ et finalement le rapport $\rho = \langle K \rangle/K$ qui caractérise la déviation par rapport au comportement « classique ». On peut calculer $\rho = f(N)$.

Par exemple, pour la formation d'un trimère $3 E_1 = E_2$ caractérisé par $K = 1$ (afin faciliter les calculs) dans un système où $N = 10$ monomères sont initialement en jeu, les états accessibles au système sont :

$N_{E1} = 10, N_{E2} = 0$ caractérisé par $i = 0$

$N_{E1} = 7, N_{E2} = 1$ caractérisé par $i = 1$

$N_{E1} = 4, N_{E2} = 2$ caractérisé par $i = 2$

$N_{E1} = 1, N_{E2} = 3$ caractérisé par $i = 3$

Il vient :

$$\Theta_0 = 1/10! 0! = 0$$

$$\Theta_1 = 1/7! 1! = 2 \times 10^{-4}$$

$$\Theta_2 = 1/4! 2! = 208 \times 10^{-4}$$

$$\Theta_3 = 1/1! 3! = 1\,666 \times 10^{-4}$$

$$S = 1\,894 \times 10^{-4}$$

$$P_0 = 0, P_1 = 10^{-3}, P_2 = 0,10, P_3 = 0,88$$

$$\langle N_{E1} \rangle = 10 P_0 + 7 P_1 + 4 P_2 + 1 P_3 = 1,287$$

$$\langle N_{E2} \rangle = 0 P_0 + 1 P_1 + 2 P_2 + 3 P_3 = 0,20 + 2,64 = 2,84$$

$$\rho = \langle N_{E2} \rangle / \langle N_{E1} \rangle^3 = 2,84/1,287^3 = 1,33$$

En poursuivant les calculs, on trouve :

$$\rho = 14,4 \text{ pour } N = 3, \rho = 0,68 \text{ pour } N = 4, \rho = 0,114 \text{ pour } N = 5,$$

$$\rho = 4,04 \text{ pour } N = 6, \text{ etc.}$$

Pour N très grand, on aboutit à $\rho = 1$; on retrouve un comportement normal.

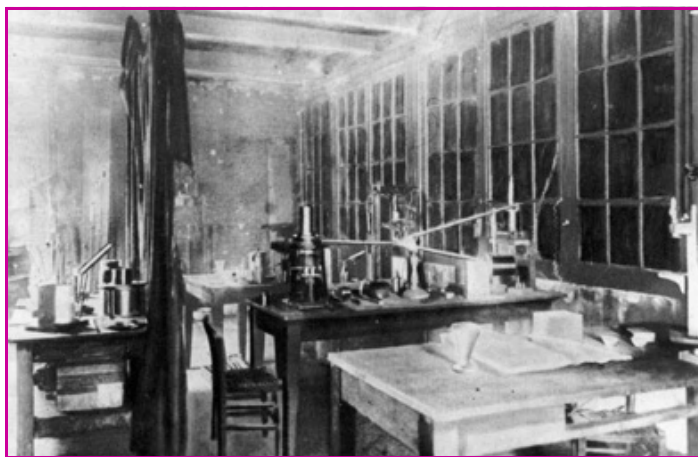


Figure 3 - Le « hangar » de l'École Municipale de Physique et Chimie de la Ville de Paris (rue Lhomond) où Pierre et Marie Curie ont découvert le polonium et le radium en 1898 (paillasse de chimie et dispositif de mesure de la radioactivité). © Musée Curie (coll. ACJC).

facilitant la réorganisation des éléments créés pendant l'irradiation dans le fort gradient de température que subit la pastille dans le réacteur. Toutes les étapes de préparation des pastilles sont maîtrisées et ne posent plus de problème de chimie. Les problèmes commencent après la sortie du réacteur des assemblages de CU.

Le combustible MOX utilisé doit être retraité en France pour en extraire le plutonium nécessaire au lancement de RNR, opération qui est couramment pratiquée pour le combustible UOX (UO_2) où le plutonium est essentiellement dans les grains d'oxyde d'uranium où il a été formé. Le combustible MOX utilisé très irradié renferme UO_{2+x} (U(IV et UVI)) et PuO_{2-x} (Pu(IV et III)). Pour récupérer tout le plutonium, il faut dissoudre des particules de PuO_2 . Or la « solubilité » des oxydes de Pu dans HNO_3 , frais et âgés, dépend de la température à laquelle ils ont été préparés, de la taille jusque vers 100 nm, de l'isotopie et de la stœchiométrie. Il faut donc maîtriser tous ces paramètres en commençant par les oxydes de Pu et d'actinides supérieurs légèrement non stœchiométriques MO_{2-x} ($M_{(1-4x)}^{4+} M_{4x}^{3+} O_{2-x}$) avec $M = Pu$ ou Am (III et IV). Pour les futurs RNR on utilisera plutôt que des mélanges d'oxydes la solution solide $(U_{1-x}Pu_x)O_2$ afin de minimiser les dégâts de l'irradiation et faciliter la dissolution du MOX RNR. Si les RNR transmutent en plus de Pu les actinides Np, Am et Cm – ce qui est envisagé –, les recherches devront concerner tout au long du cycle la maîtrise d'oxydes non stœchiométriques beaucoup plus compliqués, les plus simples étant du type $M_{1-x}M'_xO_{2-y}$ avec $M = U(IV)$ ou $Pu(IV)$ et $M' = Am(III)$ et IV). Toutes ces études sont étendues aux carbures qui seraient meilleurs que les oxydes pour les performances recherchées des RNR.

Un aspect important de la mise en œuvre de ces nouveaux oxydes (U, Pu, Am) non stœchiométriques (ou d'autres composés) est l'étude de leur nocivité lorsqu'ils sont inhalés à l'état de poussières. Les actinides tétravalents An(IV) sont peu transférables dans les organes. Les particules d'oxyde forment en général des colloïdes en présence d'eau et passent mal les poumons et l'intestin ; le facteur de transfert, f_{tran} , est de l'ordre de 10^{-4} . Les An(III), moins hydrolysables, passent mieux ces barrières ($f_{tran} = 10^{-3}$). Les An(V et VI) les passent bien ($f_{tran} = 10^{-2}$). La localisation des éléments dans l'organisme dépend de leur degré d'oxydation et de leur complexation par les citrates présents dans les cellules. Les éléments tétravalents vont

(ou non) dans le squelette et les trivalents vont (ou non) dans le foie.

Les solutions nitriques de dissolution du CU UOX, d'où on extrait U et Pu par le procédé Purex, sont extrêmement actives et renferment tous les produits de fission et les actinides du CU, soit une quarantaine d'éléments. Le procédé Purex est fondé sur l'extraction par solvant ; les réactions chimiques redox sous rayonnements sont compliquées à la fois dans les phases aqueuses et organiques. On maîtrise bien le procédé sans connaître exactement les espèces qui interviennent à toutes les étapes. Le retraitement du combustible utilisé MOX des REP puis des RNR ne fera qu'augmenter l'activité mise en jeu et compliquer les phénomènes. L'extraction des autres actinides Np, Am et Cm, en plus de celles de U et de Pu, nécessite de mettre au point de nouveaux procédés plus compliqués que le Purex. Les réactifs chimiques devront résister à une radiolyse considérable. La maîtrise des nouveaux procédés passe par une meilleure connaissance des éléments et des phénomènes et ouvre un vaste champ de recherches pour les décennies à venir.

La séparation des éléments à recycler – Pu pour profiter de ses propriétés d'élément fissile, ou autres actinides comme Am, pour pouvoir les transmuter et ainsi les éliminer des déchets – doit être suivie de la fabrication des céramiques d'oxydes, U/Pu pour l'instant, U/Am ou encore U/Pu/Am plus tard, pour être remis en réacteur REP et/ou RNR. Aujourd'hui, cela se fait comme on l'a dit par mélange des poudres d'oxydes UO_2 et PuO_2 . À l'avenir, cela se fera par coprécipitation des éléments sous forme d'oxalates, suite aux séparations chimiques, puis par conversion thermique afin de préparer les solutions solides d'oxyde évoquées ci-dessus. Ce domaine de recherche est quasiment neuf, tant au plan des lois de la coprécipitation que des transformations redox aboutissant aux oxydes.

Pour obtenir des solutions concentrées en éléments radioactifs contenus dans le CU, il faut être en milieu très acide (1 à 10 M) ou très complexant ($pH < 2$). Tous les systèmes mono- ou biphases étudiés pour contrôler l'aval du cycle du combustible relèvent donc de la chimie dans ces milieux. En revanche, les recherches liées au stockage géologique relèvent de problèmes de chimie en milieu neutre ou basique (pH 6 à 12).

On sait que la gestion sûre des déchets radioactifs est une étape cruciale dans la poursuite de l'électronucléaire. Elle commence par leur conditionnement pour éviter toute dispersion de matière radioactive. Le conditionnement des produits de fission et des actinides, déchets de haute activité à vie longue, issus du retraitement du CU, se fait dans un verre qui incorpore les éléments dans le réseau vitreux. La recherche des trente dernières années a conduit à des formulations particulièrement résistantes vis-à-vis des rayonnements et qui, de plus, confinent la radioactivité en milieu géologique sur des centaines de milliers d'années. Les mécanismes de lixiviation des « verres nucléaires » sont connus, mais la recherche se poursuivra encore pour affiner les modèles de comportement à long terme dans les conditions de stockage des colis de déchets. Les modèles doivent permettre des extrapolations sur des millénaires. Une autre solution de gestion est de les incorporer dans des céramiques. Ce domaine n'est plus exploré en France mais l'est encore à l'étranger. Les autres déchets à vie longue de retraitement sont des déchets métalliques.

Dans les pays qui ne retraitent pas le CU, le déchet équivalent du verre nucléaire et des autres déchets à vie

longue est le CU lui-même. Ici le conditionnement au sens chimique n'existe pas. Le confinement à long terme des radionucléides qu'il contient est assuré par l'oxyde UO_2 irradié. De nombreuses études ont porté sur sa résistance à la lixiviation et se poursuivent encore.

Pourquoi étudier des solutions très radioactives extrêmement diluées en éléments radioactifs ?

Les cibles d'irradiation utilisées pour produire les radionucléides pour la médecine nucléaire (diagnostic et thérapie interne, au moins 40 000 patients traités chaque jour dans le monde) sont très radioactives car les radionucléides d'intérêt ont des périodes très courtes et sont mélangés avec des radionucléides indésirables, eux-mêmes très actifs. La dissolution des cibles dans une solution appropriée pour les séparer et les purifier conduit à des milieux très dilués en radionucléides mais extrêmement actifs (0,1 à 1 Ci/100 cm^3). Les radionucléides obtenus ont de fortes activités spécifiques (MBq à GBq/mg) et sont utilisés pour marquer des molécules qui seront les vecteurs de la radioactivité « bêta plus » (émission de positrons) ou gamma dans le milieu vivant. Les protocoles pour la plupart des applications sont éprouvés. Le domaine qui se développe est celui de l'alpha immunothérapie. On utilise des radionucléides émetteurs alpha (avec le minimum d'émission gamma) dont le grand transfert linéique d'énergie, 100 keV/ μm , permet de détruire une seule cellule. ^{225}Ac (période 10 j) qui émet 5 alpha en cascade dont celui du ^{213}Bi de 8 MeV, est produit par irradiation de ^{209}Bi avec des protons ou de ^{232}Th avec des neutrons. ^{212}Pb (période 10 h, 2 alpha en cascade) est séparé de centaines de kilos de ^{232}Th (70 nanogrammes par tonne de thorium). Les recherches dans ce domaine sont en pleine expansion.

Pourquoi étudier des solides peu radioactifs et des solutions extrêmement diluées en éléments radioactifs ?

À très long terme, tout colis de déchets radioactifs mis en stockage géologique relâchera des éléments radioactifs à la vitesse de la lixiviation des solides où ils étaient isolés avant la dégradation des colis de déchets. Les vitesses sont faibles. L'accumulation des éléments relâchés dans le champ proche du stockage conduira à une chimie compliquée, dictée par l'hydrolyse et la coprécipitation des éléments sous forme de divers composés. Loin des colis, les solutions seront très faiblement radioactives, les concentrations des éléments étant limitées par les produits de solubilité des coprécipités ou la formation de colloïdes et la dilution. Il est important de connaître tous les phénomènes pour modéliser la migration des radionucléides (actinides et produits de fission à vie longue) vers la biosphère. Les recherches pour y parvenir relèvent typiquement de la thermodynamique des phases coprécipitées ou des colloïdes, mal connue.

Ces recherches rejoignent celles conduites sur les éléments radioactifs présents dans l'environnement. Ici la motivation est plutôt d'ordre sanitaire. Toute mise en œuvre de la matière radioactive (hors médical) ne doit conduire en aucun cas pour le public à une dose efficace ajoutée supérieure à 1 mSv/an. Hors exposition directe aux rayonnements, la dose provient de l'ingestion de radionucléides « non confinés » de l'air ou de l'eau. Pour chaque radionucléide, on connaît le facteur de dose f (SvBq^{-1}), qui permet de calculer la concentration à ne pas dépasser en vivant normalement – qui est très

faible, par exemple 1×10^{-10} M pour ^{135}Cs , $2,9 \times 10^{-15}$ pour ^{239}Pu , 9×10^{-16} pour ^{243}Am . Pour étudier le comportement de ces éléments à de telles concentrations (dites à l'échelle des indicateurs) dans l'environnement et la matière vivante, afin de mesurer les valeurs de f , seules les méthodes de la radiochimie sont applicables. Ce comportement est souvent différent de celui que l'on connaît des études aux concentrations habituelles de la chimie, 10^{-2} à 10^{-6} M. Par exemple, le comportement de Pu vers 10^{-10} M est plus simple. Il n'y a plus de dismutation de Pu(V), ni de polymérisation de Pu(IV) (sauf peut-être sur des temps géologiques) vers pH 8-9, mais il se forme des pseudo-colloïdes qui gouvernent alors son comportement. C'est Pu(V) qui est mobile dans la géosphère.

Si le comportement du plutonium à des concentrations inférieures à 100 atomes/ cm^3 (concentration du Pu à l'état naturel) est un cas d'école, celui du radon est un cas classique.

Pourquoi étudier des systèmes à quelques atomes radioactifs ?

Une part importante de la dose efficace naturelle est due au radon. La concentration de ^{222}Rn qui délivre une dose de 1 mSv est 4×10^{-20} M (soit 50 Bq/ m^3), ce qui correspond à 25 atomes/ cm^3 . Il y a beaucoup d'endroits où l'activité du radon dans l'air est largement au-dessus de cette valeur. Le radon n'a pas d'affinité chimique particulière, mais il donne rapidement des descendants émetteurs alpha, le premier étant le polonium. Comment celui-ci se comporte-t-il ? La forme transitoire Po^+ émise par désintégration réagit avec O_2 et un électron pour donner PoO_2 , lequel ne peut réagir qu'avec les aérosols normalement présents dans l'air en abondance. Pour des raisons cinétiques, les molécules PoO_2 ont d'autant moins de chances de former un oxyde solide que l'activité du radon est faible. Les descendants du Po restent plus ou moins sur les aérosols. Pour les activités habituelles de Rn dans l'air (< 10 Bq/ m^3 , soit 5 atomes/ cm^3), les atomes de ^{218}Po , ^{214}Pb , ^{210}Pb , ^{214}Bi et ^{214}Po n'ont pas de comportement bien défini. On est dans le domaine de la chimie des atomes produits un à un et dans le problème de l'organisation de la matière à ce niveau. Ces domaines sont typiques de la radiochimie.

Perspectives

Les perspectives de recherche en radiochimie sont liées à la nature de la discipline couplant chimie et radioactivité,



Figure 4 - Cellules chaudes de l'installation Atalante à Marcoule. © A. Gonin/CEA.

surtout celles des éléments lourds, et aux développements que l'on peut pressentir dans les domaines de l'énergie et de la santé. Ces recherches doivent clarifier les problèmes de chimie liés à l'utilisation de l'énergie nucléaire et contribuer à l'essor de l'utilisation des radionucléides et des rayonnements dans le monde du vivant et en médecine nucléaire.

La maîtrise de la matière radioactive implique que l'on connaisse les effets immédiats, différés et à long terme des transformations radioactives et des rayonnements sur ses propriétés et sa réactivité. La chimie des radioéléments, notamment des éléments 5f, et des radionucléides séparés en constitue le pilier. Les effets du rayonnement alpha sont largement moins bien connus que ceux des rayons gamma, notamment aux interfaces des systèmes polyphasés. Le problème de l'organisation de la matière naissante ou en voie d'extinction est quasi vierge.

L'évolution de l'énergie nucléaire de fission dépend de nombreux facteurs. Même si on décidait de ne plus y avoir recours, les temps caractéristiques de changements dans le nucléaire sont tellement longs qu'il faudra manipuler de la matière radioactive pendant longtemps après les décisions, ne serait-ce que pour *in fine* démanteler les installations et gérer les déchets radioactifs. Si on continue à utiliser l'énergie de fission pour produire de l'électricité, on peut poursuivre sur la voie actuelle pendant un siècle sans contrainte d'approvisionnement en uranium. Si on relance vraiment le nucléaire, il faudra remplacer la filière actuelle à neutrons thermiques, qui utilise seulement la fission de ^{235}U , par une filière à neutrons rapides, qui seule permet d'utiliser tous les isotopes d'uranium, de produire du plutonium et de diminuer la radiotoxicité et les quantités de déchets. Les réserves de matières fissiles seraient alors de plusieurs millénaires. L'alternative serait d'utiliser le thorium. Les prévisions sont variables selon les pays.

Les efforts à consentir en matière de recherche et de développement seront fonction des décisions industrielles futures sur le choix des filières de production d'électricité et sur la gestion des déchets radioactifs. Quoi qu'il en soit, les filières nucléaires du futur sont indissociables d'un cycle du combustible totalement fermé. Elles demandent des recherches en radiochimie et en génie chimique dans quatre domaines :

- nouveaux retraitements du combustible usé (ou de cibles de transmutation), ce qui implique l'étude des interactions chimiques dans des solutions très concentrées en produits de fission et actinides en milieux aqueux, organiques et sels fondus ;
- nouveaux combustibles et conditionnements des déchets, ce qui implique l'étude de la chimie du solide à haute température et sous rayonnements ;
- comportement à long terme des colis de déchets, ce qui implique l'étude de la chimie des interfaces solides-solutions-gaz ;
- études radiolytiques pour des teneurs élevées en émetteurs alpha.

L'évolution de la médecine nucléaire n'est pas soumise aux mêmes aléas. Il est probable que les explorations fonctionnelles (notamment du cerveau), les diagnostics médicaux et l'immunothérapie (notamment l'alpha immunothérapie) continueront à être utilisés, et que les recherches en radiobiologie et en biologie moléculaire (pour le problème des effets des faibles doses) seront intensifiées. Il faut pour cela préparer de nouveaux radionucléides et étudier de nouvelles méthodologies de marquage en utilisant des précurseurs froids, les réactions d'échanges avec les radionucléides ou les synthèses directes.

La radiochimie, qui nécessite des moyens lourds et semi-lourds, est organisée en réseaux nationaux et internationaux.

Conclusion

Le couplage de la chimie et de la radioactivité conduit au plan de la chimie à des situations variées que l'on peut distinguer à l'aide de deux paramètres : l'activité et la quantité de matière radioactive. Le défi est de comprendre le comportement de la matière radioactive perturbée par la radioactivité ou, lorsqu'il n'y a quasiment plus de matière pondérable, comment utiliser la radioactivité pour comprendre le comportement de la matière infiniment diluée (du nano- à l'attogramme). Ce comportement peut très largement différer de celui étudié aux concentrations habituelles en chimie, mais les radiochimistes disposent des méthodes et des outils nécessaires pour relever le défi.

La matière radioactive existe naturellement ou est créée dans les réacteurs nucléaires et avec les accélérateurs de particules. Elle est alors confinée dans les installations associées, mais tout fractionnement pour en valoriser une partie conduit à des rejets dans l'environnement et à des déchets radioactifs dont il faut assurer la gestion sur le long terme. La recherche en radiochimie couvre tous ces domaines où la protection radiologique reste le premier objectif. Elle anticipe leur développement, notamment celui de l'énergie nucléaire de fission qui ne pourra aller vers une mutation sans la chimie.

Pour en savoir plus

- Adloff J.-P., Guillaumont R., *Fundamental of Radiochemistry*, CRC Press, **1993**.
- Schädel M., *The Chemistry of Superheavy Elements*, Kluwer Academic Publishers, **2003**.
- Guillaumont R., Blanzat B., *Radiochimie : matière radioactive et rayonnements ionisants*, RST Académie des sciences, Tec& Doc, **2000**.
- Morss L.R., Edelstein N.M., Fuger J., *The Chemistry of the Actinides and Transactinide Elements*, 3rd ed., 6 vol., Springer, **2006**.
- Guillaumont R., Déchets radioactifs, *Techniques de l'Ingénieur*, Édition T1, BN 3 661v2, BN 3 662v2, BN 3 663v2, BN 3 664v2, **2010**.
- Métivier H., *Plutonium – Mythes et réalités*, EDP Sciences, **2010**.
- Zimmermann R., *La médecine nucléaire : la radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie*, EDP Sciences, **2006**.
- Monographies de la DEN/CEA, Éditions Le Moniteur : *L'énergie nucléaire du futur : quelles recherches pour quels objectifs*, **2005** ; *Les combustibles nucléaires*, **2008** ; *Le traitement-recyclage du combustible nucléaire usé*, **2008**.



Robert Guillaumont*

est professeur honoraire (Université Paris-Sud, Orsay) et membre de l'Académie des sciences.

Photo : © B. Eymann/Académie des sciences.

* Courriel : robert.guillaumont0663@orange.fr

Chimie et développement durable

Bernard Sillion

La notion de développement durable est née après le rapport de la Commission Brundtland des Nations unies en 1987 qui s'interrogeait sur les risques du développement en soulignant que **le développement économique pourrait conduire à une détérioration au lieu d'une amélioration de la qualité de vie**, et concluait que **le développement doit satisfaire les besoins présents sans compromettre les possibilités que doivent avoir les générations futures à satisfaire leurs propres besoins**.

Ces souhaits de la Commission Brundtland peuvent se traduire par des actions visant à :

- limiter le réchauffement climatique par un contrôle des émissions de gaz à effet de serre ;
- rechercher des substituts aux ressources fossiles épuisables à une échéance relativement brève ;
- diminuer les risques de l'activité industrielle pour la santé humaine et l'environnement, ce qui correspond à une forte demande sociétale.

Il n'est peut-être pas inutile de placer ces trois problématiques dans leur contexte et de chercher à en hiérarchiser l'importance dans une échelle de temps.

Quelle est la place de l'industrie chimique française parmi les émetteurs de gaz à effet de serre ?

En 2007, en Europe, les émissions de gaz ont été de $5\,045 \cdot 10^6$ t d'éq. CO_2 . La France en émet seulement 10,5 % et se trouve en 4^e position. L'industrie manufacturière a rejeté $107,3 \cdot 10^6$ t d'éq. CO_2 , ce qui correspond à une diminution de 26 % par rapport à 1990 [1].

En 2009, l'industrie chimique a produit $16,9 \cdot 10^6$ t de CO_2 et $20,5 \cdot 10^6$ t d'éq. CO_2 de l'ensemble des gaz à effet de serre (N_2O , CO_2 , CH_4 , HCF, SF_6) [2].

La question des ressources fossiles

Si l'on considère la question de la gestion des ressources fossiles, on assiste depuis quelques temps à une légère diminution de la production, donc de la demande mondiale. La production mondiale de pétrole est passée de $4,3 \cdot 10^9$ t en 2008 à $4,2 \cdot 10^9$ t en 2009, même si ces valeurs sont à amender en raison de la crise. Cette consommation reste cependant importante par comparaison avec les ressources prouvées (tableau I).

En France, les importations de pétrole ont diminué ; elles passent en effet de 83 Mt en 2008 à moins de 72 Mt en 2009, mais on a importé et exporté des produits raffinés (tableau II). Les transports ont consommé 48 Mtep d'hydrocarbures [4].

En comparant les chiffres de la production de pétrole et ceux des réserves disponibles, on peut facilement trouver la projection grossière de durée de vie de l'économie pétrolière,

Tableau I - Les réserves des principaux types de composés carbonés fossiles [3].

*Les hydrates de méthane ne sont pas exploités, contrairement aux gaz de schiste.

Charbon	$909 \cdot 10^9$ t
Pétrole	$162 \cdot 10^9$ t ($176 \cdot 10^9$ t source UFIP)
Gaz naturel	$180 \cdot 10^{12}$ m ³
Hydrates de méthane*	$21 \cdot 10^{15}$ m ³

Tableau II - Le pétrole en France [4].

Année 2009	Pétrole (10 ⁶ t)	Produits raffinés (10 ⁶ t)
Importations	72	36
Exportations		24,2
Solde importations	72	12,7

soit une quarantaine d'années (en considérant qu'il n'y aurait pas de changement des rythmes de production et de consommation). Cependant, les ressources fossiles offrent à moyen terme d'importantes possibilités avec le méthane et le charbon, ce dernier faisant l'objet de nombreux travaux, en particulier en Chine pour sa transformation en combustibles liquides.

Le questionnement sociétal spécifique à l'égard des substances chimiques

L'importance du règlement REACH

Cette réflexion a pris naissance dans la dernière partie du XX^e siècle. Dans son introduction au *Handbook of Green Chemistry and Technology* [5], James H. Clark s'interroge pour connaître les raisons de la méfiance de l'opinion publique vis-à-vis des substances chimiques malgré le fait reconnu que durant le siècle écoulé, grâce à l'amélioration des rendements des récoltes et au développement des médicaments, l'espérance de vie s'est accrue de 60 %, avec une population passant de 1,6 à 6 milliards de personnes. La réponse est à rechercher dans le fait que l'opinion a été marquée par l'importance des déchets gazeux, solides et liquides rejetés dans l'environnement et de leur impact sur la santé. Il est à cet égard intéressant de comparer l'importance des rejets en fonction de la typologie des entreprises transformant les produits chimiques organiques [6] (voir tableau III).

Des études ont montré que le coût de traitement des déchets pouvait atteindre 40 % du coût de production, ce

Tableau III - Ce que rejettent les entreprises transformant les produits chimiques organiques [6].

Industrie	Tonnage	Kg de sous-produit par kg
Raffinage	10 ⁶ -10 ⁸	0,1
Chimie lourde	10 ⁴ -10 ⁶	< 1-1,5
Chimie fine	10 ² -10 ⁴	5-50
Pharmacie	10-10 ³	25-10

qui peut expliquer une certaine réticence dans le passé de la part des industries les moins performantes à mettre en place un contrôle efficace des effluents.

Les demandes sociétales portant sur la santé et l'environnement ont été prises en compte par une nouvelle réglementation européenne (REACH, règlement EC 793/93) qui s'applique aux produits préparés sur le territoire européen, mais aussi aux produits importés, ce qui entraîne donc un effet sur la production mondiale. Le règlement REACH implique un enregistrement auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) – créée pour veiller à l'application de ce règlement – de toutes les substances produites suivant un échancier qui dépend du tonnage des produits et du risque réel ou potentiel pour la santé et l'environnement, comme le montre la *figure 1*. On voit sur ce graphique (2007 étant l'année de mise en place du règlement) que les substances produites à plus de i) 1 000 t/an, ii) 100 t/an si elles présentent le risque d'être persistantes, bio-accumulables ou toxiques, et iii) 1 t/an si elles sont cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR) doivent être enregistrées avant 2011 et qu'après cette première phase d'enregistrement qui s'est achevée le 30 novembre 2010, l'ECHA a reçu 24 675 dossiers concernant ces substances.

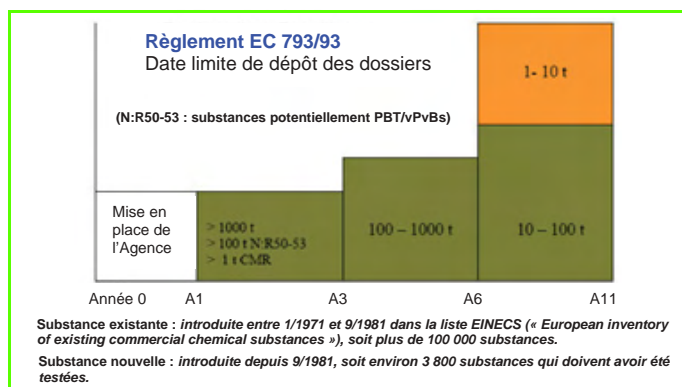


Figure 1 - Cahier d'enregistrement des substances chimiques.
PBT/vPvBs : substance persistante, bioaccumulable, toxique/très persistante, très bioaccumulable.

Si l'on doit, dans une perspective de développement durable, hiérarchiser l'importance des trois causes – émissions de gaz à effets de serre, raréfaction des ressources fossiles et demande sociétale –, ce sont sans doute les besoins imposés par les réglementations nées de la demande sociétale qu'il faudra satisfaire à brève échéance. C'est d'ailleurs ce qui pose les problèmes les plus importants dans toute la chaîne de valeurs, depuis l'industrie productrice des matières premières (les substances selon REACH), jusqu'aux utilisateurs finaux des produits transformés (les articles selon REACH).

Selon le règlement REACH, on ne peut mettre librement sur le marché aucune des substances figurant sur l'annexe XIV du règlement, c'est-à-dire les produits :

- cancérigènes catégorie 1 (effet démontré) ou 2 (grand risque),
- mutagènes catégorie 1 ou 2,
- toxiques pour la reproduction catégorie 1 ou 2, substances persistantes bio-accumulables ou toxiques (annexe XIII),
- perturbateurs endocriniens.

Les autorisations de mise sur le marché ne seront accordées pour ces produits que si les risques sont maîtrisés ou si les avantages socio-économiques l'emportent sur le risque et que des solutions de remplacement sont étudiées ; ces autorisations seront temporaires. Le dossier de demande doit indiquer en particulier le rapport sur la sécurité chimique, l'analyse des solutions de remplacement et l'analyse socio-économique.

Les utilisateurs de substances dangereuses sont tenus d'informer l'Agence européenne des produits chimiques.

On voit que la substitution des substances à risques sera une priorité pour une politique de développement durable en chimie.

La « chimie verte »

La conceptualisation de la démarche vers ce que l'on appelle aux États-Unis la chimie verte a été faite par le groupe de Paul Anastase sous la forme de douze recommandations [7] :

- 1- Éviter les rejets plutôt que d'avoir à les traiter.
- 2- Utiliser le maximum des atomes mis en jeu dans la réaction.
- 3- N'utiliser et ne produire que des produits non toxiques pour l'homme et l'environnement.
- 4- Le produit recherché doit être efficace avec la toxicité la plus réduite.
- 5- Limiter les auxiliaires de synthèse (solvant, agents de séparation).
- 6- Limiter les dépenses énergétiques pour réaliser les réactions (température et pression ambiantes).
- 7- Rechercher les matières premières renouvelables.
- 8- Éviter les schémas de synthèse avec protection-déprotection.
- 9- Rechercher les réactions catalytiques, éviter le « catalyseur » stœchiométrique.
- 10- Les produits de synthèse doivent être conçus pour ne pas persister dans l'environnement et ne pas donner de produit de dégradation instable.
- 11- Rechercher les techniques d'analyses et de contrôle en ligne pour limiter les effets de mauvais fonctionnement du procédé.
- 12- Rechercher des produits et procédés minimisant les risques d'accidents.

Les résultats attendus de cet ensemble de recommandations sont représentés sur la *figure 2*. Si l'on rapproche les indications du *tableau III* sur les rejets des douze recommandations, on voit que les industries les plus concernées sont celles de la chimie fine et de la pharmacie pour l'ensemble des recommandations ; mais aucune industrie n'échappe à la question des rejets car si en termes de pourcentage la grosse industrie présente un bon score, en termes de rapport poids rejetés/poids produits, les quantités rejetées sont néanmoins importantes.

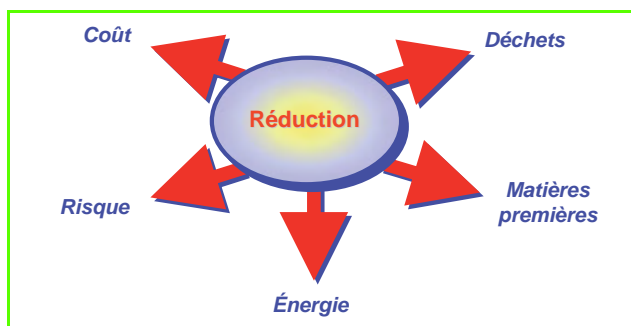


Figure 2 - Les résultats attendus du développement de la chimie verte.

L'utilisation des ressources renouvelables : un point intéressant à discuter

Chaque année, la nature offre une production de 172.10^9 tonnes de matière lignocellulosique contenant 45 % de carbone. L'utilisation de cette ressource – à l'exclusion de ce qui provient de terres cultivables nécessaires pour les ressources vivrières – semble intéressante pour diminuer la contribution à l'effet de serre, sous réserve que collecte et transformation ne soient pas trop gourmandes en énergie ; de plus, les fonctionnalités que peuvent offrir les matériaux bio-sourcés ont un grand intérêt pour la chimie fine et la pharmacie.

Qu'en est-il de la chimie des grands intermédiaires que l'on va utiliser pour la production des polymères de commodité (polyoléfines, PVC...) et des polymères de spécialité (polyesters, polyamides...)? La production mondiale de polymères en 2009 était de 230.10^6 t, dont 69.10^6 t étaient produites en France [8].

L'industrie chimique organique des grands intermédiaires a toujours été fournie en matières premières par l'industrie de l'énergie, et plus précisément par l'industrie des combustibles et carburants. Cela a donné tout d'abord la carbochimie qui a cédé la place à la pétrochimie. Actuellement, la chimie n'est qu'un petit utilisateur des hydrocarbures et utilise moins de 10 % – énergie de transformation comprise – de la consommation pétrolière annuelle. En 2009, la consommation n'a été que de 11,6 Mtep pour les usages non énergétiques [4].

Si l'on admet que le combustible liquide sera encore longtemps le vecteur d'énergie utilisé pour le transport, on peut penser que la chimie des grands intermédiaires restera encore longtemps dérivée de la production de carburants et combustibles en utilisant les procédés de vapocraquage pour l'éthylène, le propylène et le butadiène, et de reformage catalytique pour les aromatiques. C'est pratiquement sûr, tant que durera l'utilisation des matières fossiles : pétrole, puis charbon transformé en hydrocarbures liquides et méthane transformé en gaz de synthèse. Mais les matières lignocellulosiques, qui offrent une importante source de carbone et d'hydrogène, pourraient être utilisées dans une bioraffinerie pour produire par reformage du gaz de synthèse intermédiaire pour les carburants et les grands intermédiaires [3, 9].

Vers l'éco-innovation

Le développement de nouveaux produits dans le cadre du développement durable implique certes le contrôle des propriétés d'usage, mais aussi pour chaque étape de la chaîne :

- le choix des matières premières (fossiles et/ou renouvelables) ;

- le choix des réactions (économies d'atomes, milieu réactionnel, catalyseurs, biocatalyseurs...);
- le choix du procédé (intensification, biotechnologies) ;
- la maîtrise de la fin de vie du produit, du matériau ou de l'objet.

En outre, une connaissance aussi parfaite que possible de l'impact sur la santé humaine et sur l'environnement implique une démarche systémique [10] en développant les systèmes prédictifs pour les propriétés physiques, QSPR*, et les propriétés toxicologiques, QSAR*, mais aussi de nouveaux outils analytiques rapides, fiables et simples, ainsi que de nouveaux tests pour la toxicologie et l'écotoxicologie permettant à terme d'éviter au maximum les essais sur animaux, comme le recommande le règlement européen.

Cette démarche confortera l'analyse du cycle de vie prenant en compte à tous les niveaux les consommations d'énergie, de consommables et les rejets (figure 3). C'est par cette démarche intégrée aboutissant à l'éco-innovation – qui se pratique déjà ! – que la chimie se développera et retrouvera... peut-être les faveurs de l'opinion !

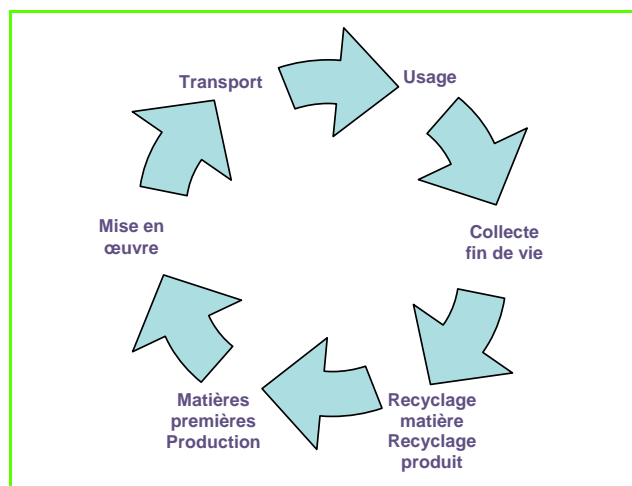


Figure 3 - Le cercle vertueux de l'éco-innovation.

Note et références

- * QSPR : « qualitative structures properties relationships » ; QSAR : « qualitative structures activities relationships ».
- [1] www.stats.environnement.developpement-durable.gouv.fr
 - [2] *Rapport annuel sur le développement durable*, UIC, 2009 (www.uic.fr).
 - [3] Olah G.A., Goeppert A., Surya Prakash G.K., *Beyond Oil and Gas: The Methanol Economy*, Wiley-VCH, 2006, Chap. 3.
 - [4] www.statistiques.equipement.gouv.fr
 - [5] *Handbook of Green Chemistry and Technology*, J. Clark, D. Macquarrie (eds), Blackwell, 2002, p. 1.
 - [6] Sheldon R.A., *Chemtech*, mars 1994, p. 38.
 - [7] Anastas P.T., Warner J.C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998, p. 30.
 - [8] www.plasticseurop.com
 - [9] Gallezot P., *GreenChem*, 2007, 9, p. 295.
 - [10] « Comment les chercheurs peuvent-ils répondre aux enjeux de REACH ? », Expertise collective CNRS/APESA/INERIS (www.agence-nationale-recherche.fr/documents/uploaded/2009/rapport_reach2009.pdf).



Bernard Sillion* a été directeur de recherche à l'IFP, puis directeur du Laboratoire des matériaux organiques du CNRS à Solaize, président du Groupe Français des Polymères et de la division de Chimie industrielle, vice-président de la SCF et rédacteur en chef de *L'Actualité Chimique*.

* Courriel : b.sillion@sca.snr.fr

Deux exemples de « chimie éco-responsable »

Estelle Métay, Wissam Dayoub, Bruno Andrioletti et Marc Lemaire

Résumé L'adoption par la Communauté européenne puis l'entrée en vigueur le 1^{er} juin 2007 de la directive REACH a pour objectif de protéger la population en imposant aux producteurs de produits chimiques d'évaluer l'impact environnemental et sanitaire des produits synthétisés. En dehors de cet aspect réglementaire, les industriels avaient déjà anticipé ces évolutions en s'imposant des contraintes sécuritaires et environnementales strictes destinées à protéger leurs employés et la population environnante, tout en cherchant à préserver leur compétitivité économique. Dans cet article, deux exemples illustrent la démarche adoptée au Laboratoire CASYEN, qui consiste à développer la synthèse de molécules à haute valeur ajoutée en réduisant au maximum l'impact sur l'environnement par le biais de réactions catalytiques mettant en jeu des réactifs, des solvants ou des catalyseurs peu ou pas dangereux et non toxiques.

Mots-clés REACH, impact environnemental, réduction, nitrile, amide, éthers de (di)glycérol.

Abstract **Two examples of eco-responsible chemistry**
The adoption by the European Community and the entry into application on June 1st 2007 of the REACH Directive, aims to protect the public by requiring from chemical producers to assess the impact of the synthesized products on environment and health. Besides this regulatory aspect, the industry had already anticipated these developments by adopting strict environmental constraints in order to protect their employees and the surrounding population, while seeking to preserve their economic competitiveness. In this article, two examples illustrate the approach of the CASYEN Laboratory which is to develop the synthesis of molecules with high added value while minimizing the environmental impact through catalytic reactions involving green and non toxic reagents, solvents or catalysts.

Keywords REACH, environmental impact, reduction, nitrile, amide, (di)glycerol ethers.

L'adoption par la Communauté européenne puis l'entrée en vigueur le 1^{er} juin 2007 de la directive REACH (Registration, Evaluation (restriction) and Authorization of Chemicals) apparaît comme l'une des décisions les plus ambitieuses jamais adoptées par le Parlement européen. Cette réglementation a pour objectif de protéger la population en imposant aux producteurs de produits chimiques d'évaluer l'impact environnemental et sanitaire des produits synthétisés. Pourtant cette décision, aussi révolutionnaire soit-elle, n'est que l'aboutissement d'un long processus puisque la prise en compte du risque chimique par les politiques et les industriels était bien antérieure. En effet, depuis 1960, l'Union européenne cherchait à harmoniser les différentes législations nationales sur les produits chimiques. Cette démarche a abouti à la création de l'EINECS (inventaire des substances mises sur le marché) et à la promulgation de nombreuses directives au niveau européen (67/548 CEE du 27 juin 1967, 1999/45/CE du 31 mai 1999) ou international. En dehors de cet aspect réglementaire, les industriels avaient déjà anticipé ces évolutions en s'imposant des contraintes sécuritaires et environnementales strictes destinées à protéger leurs employés et la population environnante, « tout en cherchant à préserver leur compétitivité économique ».

Une évolution similaire mais plus récente s'est également lentement imposée au niveau académique, avec l'apparition de nouveaux concepts comme celui de l'économie d'atomes proposé par B. Trost ou la notion de facteur environnemental développée par R. Sheldon au début des années 90. Plus

récemment, en 1998, la notion de chimie verte est apparue et s'est rapidement inscrite dans le concept plus général du développement durable, notamment après qu'Anastas et Warner aient publié un article décrivant les douze principes de la chimie verte. Ces douze principes sont critiquables sur de nombreux aspects avec, par exemple, des redondances et un manque de prise en compte de nombreux points pourtant cruciaux. Ainsi, ils ne font pas référence aux étapes de séparation et de purification et ne traitent pas la notion de cycle de vie des produits. Anastas les a d'ailleurs complétés plus récemment par les douze principes du « chemical engineering » qui intègrent plus ou moins ces problématiques. Un des principes les plus importants a trait à l'utilisation de substances dangereuses. En effet, les sociétés modernes ne peuvent se passer des produits chimiques. Les médicaments et les matières plastiques, entre autres, sont considérés à juste titre comme indispensables. Par contre, les populations n'acceptent plus les pollutions et les accidents (Seveso, Bhopal, Toulouse...), et si les sociétés qui géraient ces entreprises ont survécu, elles l'ont fait au prix d'un coût financier et d'une perte d'image de marque importants. La chimie doit s'adapter aux nouvelles aspirations sociétales et concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses. Dans cette définition, le terme « dangereuses » est pris au sens le plus large : le danger peut être physique (substance inflammable, explosive...), toxicologique (cancérogène, mutagène...) ou global (destruction de la couche d'ozone, changement climatique...).

Parmi les substances dangereuses, on peut citer les hydrures de bore et d'aluminium utilisés par l'industrie chimique comme réducteurs à l'échelle de 2 000 à 3 000 tonnes par an. En effet, ceux-ci sont très réactifs, pouvant libérer du dihydrogène de manière violente, notamment en présence d'eau ou d'acide, tandis que leur utilisation engendre de grandes quantités de sels et solvants toxiques (THF, glymes...) qu'il convient de retraiter. Leur remplacement est ainsi devenu un objectif économique et écologique majeur.

Une récente étude concernant les réactions utilisées pour la préparation de molécules en développement chez GlaxoSmithKline, AstraZeneca et Pfizer a montré que sur 1 039 transformations chimiques, 9 % concernent des réductions.

Comme décrit dans le *tableau* ci-dessous, qui indique la répartition des différents réducteurs utilisés, les réactions de réductions sont omniprésentes ; il est donc important de mettre en place de nouvelles alternatives sélectives, efficaces, transposables à grande échelle et répondant aux principes majeurs de la chimie verte.

Répartition des différents réducteurs utilisés (d'après [7]).						
	Hétérogène Pd/Pt/Ni, H ₂	Homogène H ₂	Hydrure ; LiAlH ₄ , NaBH ₄ , DIBAL-H	Borane	Autres	Total
Total	41	4	29	10	10	94

Utilisation de dérivés du silicium

L'utilisation de dérivés du silicium, dont le déchet ultime est la silice, constitue une alternative intéressante aux méthodes classiques de réduction. L'hydrosilylation a été intensivement étudiée et de nombreux systèmes ont été développés. Les paramètres à considérer dans ces systèmes sont nombreux ; la nature du métal et du silane, le substrat, le ligand, le solvant, la température et l'additif éventuel sont autant de critères influençant parfois fortement les performances.

Bien que les résultats obtenus selon les méthodes décrites soient très intéressants et apportent parfois une alternative aux méthodes de réduction classiques, leur utilisation à l'échelle industrielle n'a pas été développée, en raison notamment du coût des silanes, de leur faible tension de vapeur, de leur inflammabilité et de leur toxicité. De plus, HSi(OEt)₃ et HSiCl₃ peuvent par redistribution en présence de métaux de transition former du silane (SiH₄), qui est un gaz hautement pyrophorique et toxique. Par voie de conséquence, ces réactifs, même si l'impact écologique de leurs sous-produits est plus faible, sont aussi dangereux que les hydrures de bore et d'aluminium et nécessitent des installations dédiées.

Le poly(méthylhydrosiloxane) (PMHS)

Les polysiloxanes ou silicones, en raison de leur faible coût et de leur stabilité à l'air et à l'eau, sont utilisés pour des réductions de fonctions organiques, y compris dans l'industrie.

Le poly(méthylhydrosiloxane) (PMHS) est un polysiloxane relativement peu onéreux, non toxique, stable à l'air et à l'eau, qui est obtenu comme co-produit dans l'industrie des silicones. Pour ces raisons, cette source « stable » de Si-H a été étudiée en association avec différents activateurs. L'ensemble de ces méthodes permet la réduction d'un grand

nombre de fonctions organiques, y compris de façon énantiométrique.

L'utilisation du PMHS constitue une réelle avancée en matière de sécurité lors du déroulement des réactions par rapport aux silanes, et autres méthodes classiques de réduction. Cependant, il présente certains points négatifs, liés à son emploi :

- Généralement, ces réductions sont réalisées dans le THF ou les alcools.

- Dans certains cas (par exemple pour la réduction d'oxydes de phosphine), le Ti(OiPr)₄ est présent en quantité stœchiométrique pour obtenir des résultats comparables ou même inférieurs à ceux obtenus avec des silanes ; dans d'autres cas, les réductions sont obtenues avec des catalyseurs coûteux et/ou toxiques (ruthénium, étain...).

- Généralement, le PMHS est utilisé en excès en termes d'hydrures par fonction à réduire.

- En fin de réaction lors de l'hydrolyse, le PMHS conduit à la formation d'un polymère réticulé dont certains sites sont peu accessibles et doit donc être traité dans des conditions drastiques (potasse alcoolique) pour éliminer toutes traces résiduelles de Si-H. La formation de gels du fait de cette réticulation rend difficile le traitement de la réaction, augmente la quantité de solvant nécessaire à l'extraction du produit et *in fine* tend à diminuer le rendement. Malheureusement la destruction de l'excès d'hydrure, délicate, a déjà conduit à un accident mortel !

- La quantité de déchets produite est relativement importante, ainsi l'utilisation du PMHS est moins attractive en termes d'économie d'atomes.

Le tétraméthylidisiloxane (TMDS)

L'utilisation du tétraméthylidisiloxane (TMDS) présente plusieurs avantages par rapport aux huiles de silicone hydrogénées (PMHS). Il s'agit d'un sous-produit de l'industrie du silicone et le sous-produit obtenu en fin de réaction, qui est une silicone linéaire, peut être valorisé, notamment pour le traitement hydrofuge de matériaux (*figure 1*). De par l'absence de formation de gel au cours de la réaction, le traitement est beaucoup plus simple et il est également plus facile de travailler avec des quantités de Si-H proches de la stœchiométrie. Malgré tous ces avantages, il reste peu exploité.

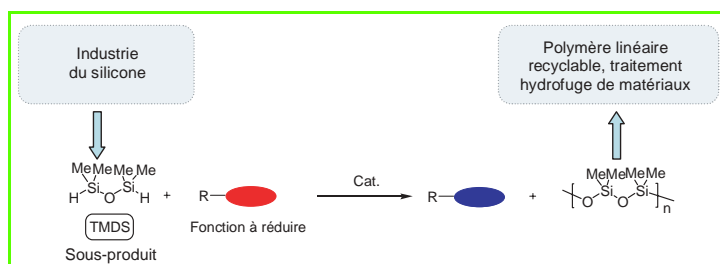


Figure 1 - Cycle de vie du TMDS (tétraméthylidisiloxane).

Au Laboratoire, dans le cadre de collaborations industrielles et du projet FUI RedSuP (avec les sociétés Minakem et Rhodia), différentes méthodes de réduction impliquant l'utilisation de TMDS ont été développées (*figure 2*). Nos premiers travaux ont concerné l'étude de la réduction des oxydes de phosphines secondaires ou tertiaires en phosphines correspondantes [1]. Cette méthodologie offre

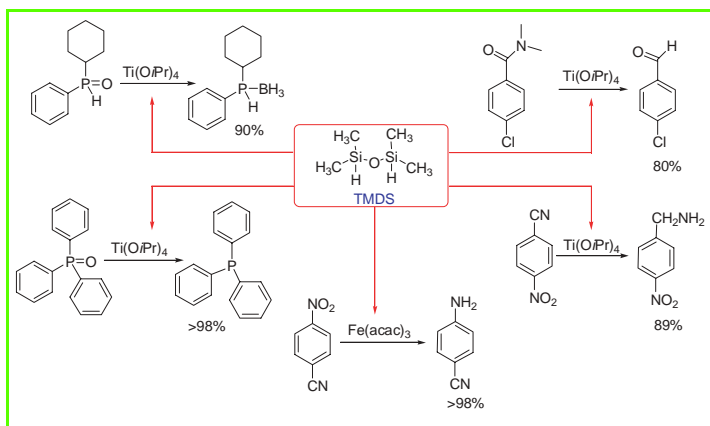


Figure 2 - Les différents procédés de réduction impliquant l'utilisation de TMDS développées au Laboratoire.

une alternative très intéressante aux méthodes actuelles. En effet, les oxydes de phosphines secondaires peuvent être réduits par le diphenylsilane à 210 °C (température bien au-delà de la température limite de la plupart des réacteurs industriels), le trichlorosilane à 110 °C (point éclair - 13 °C et point d'ébullition + 31 °C), le LiAlH₄ ou le DIBAL-H.

Plus récemment, nous avons montré que le TMDS, associé à des métaux faiblement ou non toxiques, permet également la réduction de fonctions nitriles en amines et la réduction d'amides en aldéhydes [2]. Les fonctions nitro- sont généralement transformées en amines par hydrogénation en présence de différentes sources métalliques rares et onéreuses comme le palladium, le platine, l'or ou le nickel (toxique). Une autre approche consiste en l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de fer en milieu acide (conditions de Béchamp). Au Laboratoire, nous avons montré qu'en présence d'une quantité catalytique de sels de fer, le TMDS permet d'effectuer de façon très efficace la réduction des fonctions nitro- en amines [3] (figure 2). Cette dernière réaction, publiée par Nagashima (au Japon) [4], montre l'intérêt croissant des chimistes pour ces nouveaux réactifs.

Les procédés développés au Laboratoire rentrent parfaitement dans la démarche du développement durable qui impose d'intégrer les dimensions sociétales et environnementales dans la création de valeur, et ceci grâce à l'utilisation :

- d'une catalyse organométallique qui emploie des métaux de transition non toxiques comme le titane ou encore le fer,
- de réducteurs industriels (source d'hydrure) de faible coût telles les huiles silicones à motifs Si-H,
- de solvants peu toxiques tels que le méthylcyclohexane ou méthyltétrahydrofurane,
- d'une faible quantité d'eau en fin de réaction permettant d'hydrolyser les complexes de type alcoxyde de titane ; cette réaction d'hydrolyse est de plus peu exothermique, ce qui n'est pas le cas lorsqu'on utilise des hydrures d'aluminium et du bore,
- d'une quantité la plus proche de la stœchiométrie possible d'hydrure par rapport à la fonction à réduire ; ce point est essentiel tant pour des raisons économiques que de sécurité.

Synthèse d'éthers de glycérol

Un autre aspect de la chimie verte développé au Laboratoire concerne la valorisation des sous-produits

de l'industrie chimique. Un des exemples particulièrement éloquent concerne le domaine des agrocarburants et là aussi, ce travail est réalisé en coopération avec un partenaire industriel (Onidol), en partenariat avec une université chinoise (professeure Chen, ECUST Shanghai). En effet, les esters méthyliques d'acides gras, aussi connus sous le nom de « biodiesel », sont obtenus par transestérification d'huiles végétales et de graisses animales avec du méthanol et se présentent comme des substituts au carburant diesel d'origine fossile. La production croissante d'agrocarburants à partir d'huiles végétales a conduit à une production massive de glycérol, le sous-produit de la réaction de transestérification. La production mondiale de glycérol atteint aujourd'hui 2 Mt contre 1 Mt en 2005, entraînant une baisse des cours de cette matière première. Ainsi, la pérennité de cette branche de l'économie ainsi que le coût inhérent au stockage du surplus de glycérol requièrent le développement de nouveaux marchés. Il existe déjà un grand nombre d'applications des dérivés du glycérol, qui interviennent comme additifs dans les carburants, comme monomères, solvants, émulsifiants, ou encore dans la synthèse d'agents tensioactifs...

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse de mono-éthers non symétriques de glycérol ou de diglycérol pouvant être utilisés industriellement comme des composés tensioactifs. Les tensioactifs ou agents de surface sont des molécules amphiphiles qui modifient la tension superficielle entre deux surfaces. Ces molécules présentent deux parties de polarités différentes : l'une lipophile, apolaire ; l'autre hydrophile, polaire. De par cette différence de polarité, elles permettent de solubiliser deux phases non miscibles, en interagissant avec la première phase qui est apolaire (c'est-à-dire lipophile, donc hydrophobe), par la partie hydrophobe ; tandis qu'avec la deuxième phase qui est polaire, elles interagissent par la partie hydrophile. Les tensioactifs non ioniques les plus recherchés du fait de leur faible pouvoir irritant et de leur plus grande stabilité requièrent la formation de liaison éther entre la partie hydrophile (dans notre cas le glycérol ou un dérivé du glycérol) et la partie hydrophobe, ici un aldéhyde gras.

Traditionnellement, la synthèse d'éthers est principalement réalisée selon la réaction de Williamson (chimiste britannique, 1824-1904) qui est l'une des plus anciennes réactions organiques utilisées industriellement. Cependant, cette transformation présente plusieurs limitations. En effet, elle nécessite l'utilisation de bases fortes telles que l'hydrure de sodium ou les alcoolates de sodium ou de potassium, la rendant inadaptée vis-à-vis des molécules sensibles aux bases et générant des quantités stœchiométriques de sels. De plus, les quelques procédures décrites dans la littérature pour la synthèse d'éthers mettant en œuvre des catalyseurs (nickel sur silice, oxyde de platine, catalyse acide...) ne donnent que de faibles rendements. Ces problèmes ont pu être résolus au sein de notre Laboratoire il y a quelques années par la mise au point de la réaction d'alkylation réductrice des alcools [5] (figure 3). Cette méthode conduit à la formation d'éthers avec des rendements élevés et avec l'eau comme unique sous-produit. Cette réaction est restée longtemps inexploitée, mais

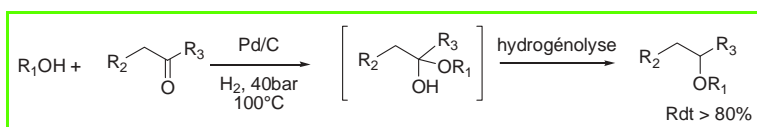


Figure 3 - Alkylation réductrice des alcools.

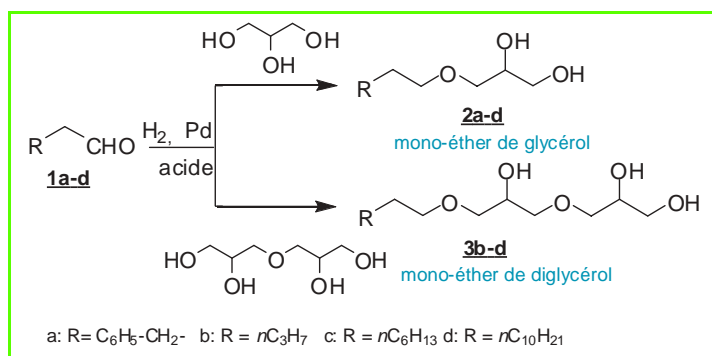


Figure 4 - Accès aux mono-éthers de (di)glycérol.

l'intérêt pour la valorisation du glycérol nous a permis de trouver une nouvelle application.

L'extension de cette réaction au glycérol a pu être réalisée par l'utilisation d'une faible quantité d'un catalyseur (Pd/C), sous une pression d'hydrogène en présence d'un co-catalyseur (acide). Ainsi dans ces conditions, la réaction entre un aldéhyde linéaire et le glycérol ou le diglycérol conduit, dans des conditions douces, aux mono-éthers de (di)glycérol avec de très bons rendements et une excellente régiosélectivité (> 95 %), sans production de sels [5-6] (figure 4).

En fin de réaction, les produits sont récupérés très simplement par filtration suivie d'une séparation (décantation ou extraction liquide-liquide), comme montré sur la figure 5.

Nous avons ainsi développé un procédé éco-compatible pour la synthèse de mono-éthers de glycérol et de diglycérol avec des rendements élevés et une sélectivité totale, sans production de sels inorganiques non désirés. Les principales caractéristiques du nouveau procédé sont l'utilisation du glycérol et diglycérol à la fois comme solvants et réactifs, une faible quantité de catalyseur et un acide comme co-catalyseur. Les produits sont récupérés par simple séparation de phases en fin de réaction. Ce procédé, très sélectif, ouvre une nouvelle alternative à l'éthérisation de Williamson pour la synthèse d'éthers de glycérol avec différentes balances hydrophile lipophile, produisant donc des produits à très haute valeur ajoutée dans de nombreux domaines de recherche.

Conclusion

Les deux exemples montrés ici illustrent la démarche que nous avons adoptée au Laboratoire CASYEN, qui consiste à développer la synthèse de molécules à haute valeur ajoutée en réduisant au maximum l'impact sur l'environnement par le biais de réactions catalytiques mettant en jeu des réactifs, des solvants, des catalyseurs peu ou pas dangereux et non toxiques. Ces résultats, fruits de coopérations avec l'industrie, présentent un aspect finalisé évident, mais requièrent des efforts d'innovation et d'originalité qui n'ont, selon nous, rien ou peu à envier à la plupart des travaux réalisés dans un cadre purement académique.



Figure 5 - Simplicité des appareillages utilisés : réaction en autoclave, filtration du catalyseur et séparation des produits.

Références

- [1] Petit C., Favre-Réguillon A., Albela B., Bonneviot L., Mignani G., Lemaire M., Mechanistic insight into the reduction of tertiary phosphine oxides by Ti(OiPr)₄/TMDS, *Organometallics*, **2009**, *28*, p. 6379 ; Petit C., Favre-Réguillon A., Mignani G., Lemaire M., A straightforward synthesis of unsymmetrical secondary phosphine boranes, *Green Chemistry*, **2010**, *12*, p. 326.
- [2] Laval S., Dayoub W., Favre-Réguillon A., Berthod M., Demonchaux P., Mignani G., Lemaire M., A mild and efficient method for the reduction of nitriles, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*(50), p. 7005 ; Laval S., Dayoub W., Favre-Réguillon A., Demonchaux P., Mignani G., Lemaire M., A mild titanium-based system for the reduction of amides to aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*(16), p. 2092.
- [3] Pehlivan L., Métay E., Laval S., Dayoub W., Demonchaux P., Mignani G., Lemaire M., Iron-catalysed selective reduction of nitro compounds to amides, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*(15), p. 1939.
- [4] Sunada Y., Kawakami H., Imaoka T., Motoyama Y., Nagashima H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 9511.
- [5] Bethmont V., Fache F., Lemaire M., An alternative catalytic method to the Williamson's synthesis of ethers, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*(24), p. 4235.
- [6] Shi Y., Dayoub W., Favre-Réguillon A., Chen G.-R., Lemaire M., Straightforward selective synthesis of linear 1-O-alkyl glycerol and di-glycerol monoethers, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*(49), p. 6891.
- [7] Carey J.S., Laffan D., Thomson C., Williams M.T., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, p. 2337.



E. Métay



W. Dayoub



B. Andrioletti



M. Lemaire

Estelle Métay est chargée de recherche au CNRS, **Wissam Dayoub**, ingénieur de recherche contractuel, **Bruno Andrioletti** et **Marc Lemaire** (*auteur correspondant*), professeurs, au Laboratoire de CAlyse, SYNthèse et ENvironnement (CASYEN), Université Claude-Bernard Lyon 1*. Marc Lemaire a reçu le Prix Le Bel 2007 (Grand prix de la SCF) et est membre senior de l'IUF.

* Université Claude-Bernard Lyon 1, ICBMS, UMR 5246, Campus scientifique de la Doua, Laboratoire CASYEN, Bât. H. Currien (CPE), 43 bd du 11 Novembre 1918, F-69626 Villeurbanne Cedex.
Courriel : marc.lemaire@univ-lyon1.fr

La SCF sur Facebook, vous aimez ?
Parlez-en autour de vous,
et invitez vos amis et collègues à nous rejoindre !

• www.facebook.com/pages/Soci%C3%A9t%C3%A9-Chimique-de-France/114534205270205

La microfluidique : un nouvel outil pour la recherche en chimie

Emmanuel Mignard, Nicolas Lorber, Flavie Sarrazin, Annie Colin, Bertrand Pavageau et Patrick Maestro

Résumé Cet article montre comment les techniques de microfluidique peuvent être utilisées pour augmenter la productivité de la recherche dans le domaine de la chimie et notamment dans le domaine des procédés.

Mots-clés **Microfluidique, chimie des procédés, intensification des procédés, gouttes, cinétique.**

Abstract **Microfluidics: a new tool for research in chemistry**

This article shows that microfluidics is a nice tool allowing the increase of productivity for research and development in chemistry.

Keywords **Microfluidics, chemical engineering, process intensification, droplets, kinetics.**

La microfluidique regroupe l'ensemble des techniques qui permettent de manipuler des volumes de liquide inférieurs au picolitre. Ce domaine s'est développé de façon exponentielle dans les années 90, suite à l'introduction de nouvelles voies de microfabrication simples et peu onéreuses qui se sont répandues très rapidement dans les laboratoires. En utilisant du polydiméthylsiloxane (PDMS) [1], il est en effet possible d'imprimer de façon très précise dans le polymère des formes et des reliefs dont les tailles caractéristiques sont de l'ordre du micromètre (figure 1). Ces formes constituent les canaux dans lesquels vont s'écouler des fluides. Ces tranches de polymère gravées sont ensuite collées ensemble par rayonnement UV ou plasma et servent de support aux écoulements.

Lorsque les fluides étudiés ne sont pas compatibles avec le polymère, des puces en verre peuvent être réalisées par gravure avec de l'acide fluorhydrique. Le collage de la puce se fait alors en la chauffant au-dessus de la température vitreuse du verre. Une autre technique très pertinente consiste à utiliser des capillaires en silice fondue ou en téflon et de les lier par des connectiques empruntées à la chromatographie (figure 2, [2]). Notons toutefois que ces derniers

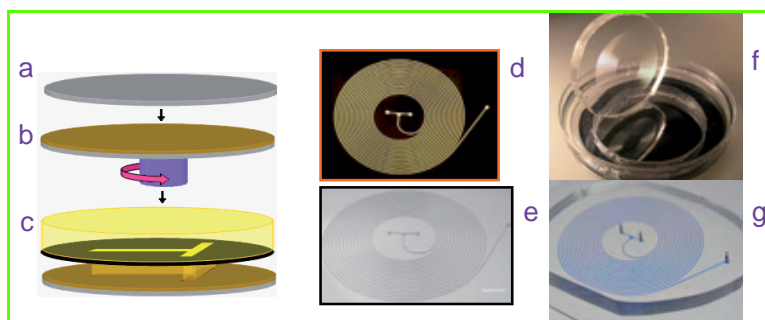


Figure 1 - Principe de la lithographie douce.

a : substrat de silicium ; b : enduction de résine photosensible ; c : irradiation de la résine à travers un masque pour former un moule ; d : exemple de masque ; e : moule sur silicium ; f : moule et tranche de PDMS découpée après moulage ; g : puce après collage de la tranche de PDMS moulée sur une tranche de PDMS lisse.

dispositifs mettent en jeu des écoulements millifluidiques et non microfluidiques.

Le secteur de la biologie a largement bénéficié de ces efforts de microfabrication qui ont permis par exemple le séquençage du génome humain ou la mise en place de tests

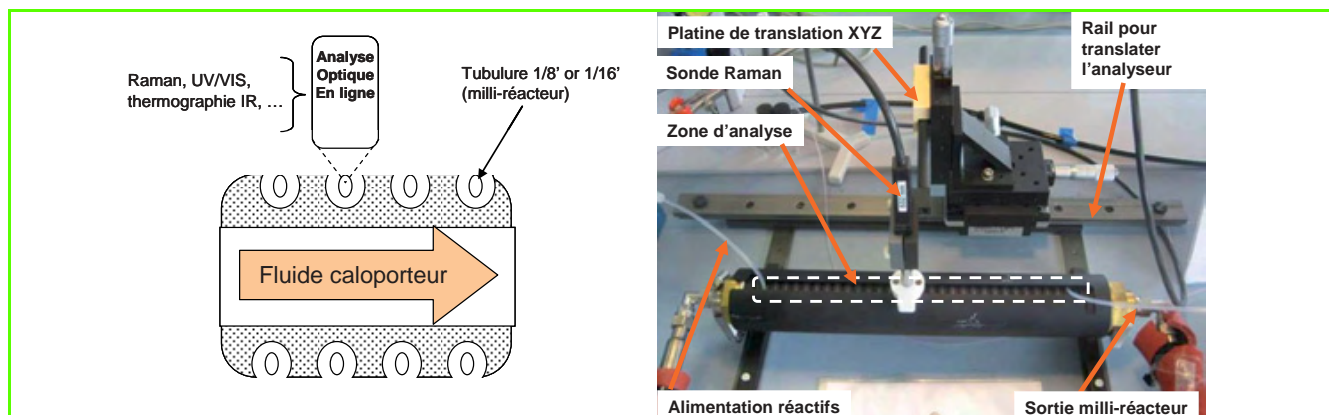


Figure 2 - Principe et photographie du réacteur millifluidique avec l'analyse en ligne (Raman) [2].

de dépistage (méthode ELISA – « enzyme-linked immunosorbent assay »).

De façon plus récente, les chimistes s'intéressent à ces méthodes. Les domaines d'application sont variés et s'étendent de la chimie analytique à la synthèse de nouveaux matériaux et de nouvelles molécules en passant par la formulation de fluides complexes. Le champ de la microfluidique a également ouvert un domaine scientifique nouveau avec l'étude des écoulements de fluides complexes en milieu confiné.

Pour chacun des domaines concernés, la microfluidique apporte de vrais avantages. Tout d'abord, c'est une technique continue : des pousses seringues injectent les réactifs ou les fluides à étudier dans la puce. Il est ainsi possible de modifier très simplement la composition du mélange qui circule dans la puce en variant les débits des fluides injectés. Ceci permet d'échantillonner très rapidement l'ensemble des conditions opératoires et de trouver le point de fonctionnement optimal pour une formulation ou pour une synthèse chimique. La microfluidique permet aussi un très bon contrôle des conditions de réactions. Contrairement aux techniques en réacteurs continus, les temps de mélange et les temps de résidence sont parfaitement définis. De plus, le fait de travailler sur des petits volumes et aux petites échelles permet d'augmenter la rapidité des transferts thermiques et des transferts de masse et d'ouvrir la voie à des synthèses très exothermiques. Ces techniques aux petites échelles ne sont par ailleurs pas opposées à la production en chimie de spécialité. En effet, elles sont extrapolables à des écoulements millifluidiques et peuvent être parallélisées. L'utilisation de petites quantités de fluides dans chacun des dispositifs de production est alors un gage de sécurité. L'utilisation d'un nombre important de tels circuits en parallèle peut ouvrir la voie de la production industrielle pour des produits à haute valeur ajoutée.

Nous présentons ici des réalisations récentes dans le domaine en commençant par décrire en détail les conditions d'écoulement dans les puces microfluidiques et millifluidiques. Puis nous montrerons comment il est possible de fabriquer des microréacteurs agités et également comment il est possible d'analyser l'évolution de la réaction chimique en leur sein.

Écoulement monophasique et diphasique dans une puce microfluidique

Les techniques microfluidiques et millifluidiques mettent en jeu des écoulements aux petites échelles, qui ont une particularité principale : ils sont caractérisés par des nombres de Reynolds très faibles. Le rapport des forces d'inertie sur les forces visqueuses est inférieur à 1. La laminarité de l'écoulement qui en résulte fait que seule la diffusion moléculaire est en charge du mélange entre deux fluides miscibles. Lorsque deux fluides miscibles sont mis au contact dans un écoulement microfluidique après une jonction en T, la diffusion moléculaire va favoriser leur mélange, alors que la convection et l'écoulement vont l'empêcher. Le nombre de Péclet ($Pe = UI/D$) – où U est une vitesse caractéristique de

l'écoulement, l une longueur caractéristique et D le coefficient de diffusion moléculaire – caractérise la force relative des deux phénomènes. Pour des valeurs typiques des écoulements microfluidiques ou millifluidiques ($U = 1 \text{ cm/s}$; $l = 100 \text{ à } 1\,000 \text{ } \mu\text{m}$ et $D = 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$), le nombre de Péclet est très grand ($Pe > 1\,000$). Ainsi, lorsque deux fluides miscibles coulent côte à côte dans une puce microfluidique, ils ne se mélangent pas ou très lentement. Ceci est un frein évident à l'utilisation de ces techniques pour la synthèse chimique.

Des approches différentes ont donc été mises en place, comme par exemple l'utilisation de mélangeurs chaotiques par structuration de la couche du fond en microfluidique [3]. L'idée principale est ici de favoriser la diffusion en augmentant la surface de contact entre les deux fluides. Une autre limitation de cette technique concerne la mauvaise définition des temps de séjour. Le profil de vitesse du fluide à l'intérieur du conduit est un profil de type Poiseuille, caractérisé par une vitesse maximale au centre et une vitesse nulle à la paroi. Les molécules qui séjournent près du mur passent donc plus de temps dans le réacteur que celles au centre. La distribution des temps de résidence est toutefois bornée par les mécanismes de diffusion moléculaire qui viennent moyenniser les temps de résidence et en définir une plage [4]. Notons pour finir que cette technique monophasique trouve ses limites lorsque les fluides réactifs conduisent à la production de systèmes très visqueux.

L'autre piste fortement utilisée est la microfluidique digitale [5]. Lorsque deux fluides non miscibles coulent dans un microcanal, il est possible d'observer des structures d'écoulement différentes [6-7]. Pour certaines conditions de débits, des gouttes sont observées. La phase porteuse est celle qui mouille de façon préférable la puce microfluidique. Ces gouttes produites du fait de l'instabilité de Rayleigh-Plateau constituent l'élément de base de la microfluidique digitale. Elles peuvent être formées initialement par deux fluides. La *figure 3* montre la formation de goutte de produit $A + B$.

Les fluides A et B sont injectés en amont d'une jonction en forme de croix. Bien que miscibles, ils coulent côte à côte sans se mélanger du fait du fort nombre de Péclet. Arrivés à la croix, ils sont en contact avec un fluide porteur non miscible et forment une goutte. Cette goutte est un microréacteur agité. Des écoulements de recirculations couplés à des phénomènes de diffusion aux petites échelles assurent le mélange des réactifs en leur sein [8]. Il est possible d'accélérer cette phase de mélange en dessinant des virages sur le parcours microfluidique. Lors du virage, les écoulements de recirculations dans la goutte changent de sens et brassent des parties différentes de la goutte. Notons aussi que ces gouttes sont très bien calibrées en taille et que ces dispositifs peuvent servir à fabriquer des émulsions simples ou multiples très monodisperses.

Lorsque les réactifs sont dans la goutte, la goutte est brassée et la réaction se produit. L'écoulement en goutte présente l'avantage de compartimenter la réaction et donc de déterminer de façon univoque le temps de séjour lorsque les débits sont stabilisés. Par ailleurs, des systèmes visqueux peuvent alors être réalisés car le fluide porteur permet l'écoulement et évite le bouchage des canaux.

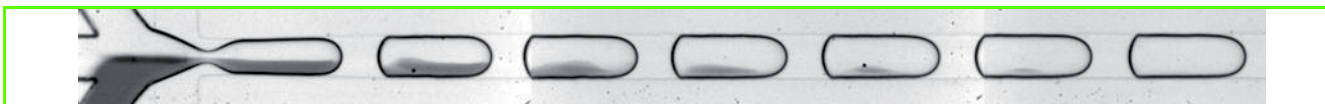


Figure 3 - Suivi d'un mélange par diffusion dans un train de gouttes.

Exemple dans un canal de $100 \text{ } \mu\text{m}$ de côté où le débit total de la phase dispersée est de $525 \text{ } \mu\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ et le débit total de la phase continue de $350 \text{ } \mu\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$.

Chaque point du milliréacteur à gouttes correspond à un temps de résidence défini. Cette équivalence temps-espace permet d'étudier en grand détail la cinétique d'une réaction chimique. En effet, la mise en place du système d'analyse sur une position spatiale donnée (donc à un temps de séjour donné) autorise l'acquisition de points sur une longue période de temps et ainsi de réaliser l'analyse sur plusieurs dizaines de gouttes. Ceci permet de moyenniser le signal de l'analyse sur cette série de microréacteurs qui passent en continu devant la sonde. En fonction des informations recherchées sur l'hydrodynamique ou la cinétique chimique, on peut coupler différents systèmes analytiques en ligne du micro- ou milliréacteur. La spectroscopie Raman permet d'identifier les différentes espèces du milieu pour réaliser des mesures de conversion et de sélectivité d'un système chimique. La spectroscopie UV-visible permet aussi l'identification pour les composés ayant des chromophores mais peut être aussi utilisée pour caractériser l'hydrodynamique (fréquence de gouttes, mélange...). La thermographie infrarouge permet de mesurer un champ de température à la surface du dispositif afin de réaliser *in situ* la mesure de la chaleur d'un système chimique. Le paragraphe suivant donne un exemple d'utilisation de ces techniques dans le cadre d'une réaction de polymérisation.

Exemple de réaction chimique et suivi de polymérisation en ligne

Dans le but de valider l'approche « gouttes comme micro- ou milliréacteurs » pour l'acquisition de données cinétiques de base en polymérisation, nous avons couplé l'outil millifluidique à un spectromètre Raman. La concordance temps-espace permet de corréliser la composition des gouttes circulant à la position où le spectre de diffusion Raman a été obtenu. Comme système modèle, nous avons choisi d'utiliser la réaction de polymérisation radicalaire libre de l'acide acrylique en solution aqueuse. En effet, sa cinétique dépend fortement des conditions expérimentales : les coefficients apparents des vitesses de propagation k_p et de terminaison k_t varient selon la température, le pH (soit le taux d'ionisation du monomère) et la force ionique du milieu réactionnel [9-11]. Il s'agit ici de montrer le potentiel « haut-débit » de l'outil millifluidique couplé à un tel système analytique non intrusif.

Les spectres de diffusion Raman obtenus au travers de la paroi semi-transparente du tube Téflon sont plutôt insensibles au fait que les solutés soient contenus dans des gouttes aqueuses, elles-mêmes confinées dans une phase porteuse fluorée (cf. figure 4). À partir de la hauteur ou des aires des pics obtenus à différentes positions du circuit millifluidique, nous pouvons en déduire la concentration en monomère contenue dans les gouttes à différents temps de la réaction.

Toutefois, le temps de passage d'une goutte est plus court que le temps d'analyse, respectivement de l'ordre de la seconde à celui de la minute. Typiquement, de cinquante à plusieurs centaines de gouttes doivent être analysées pour obtenir un spectre de diffusion Raman exploitable. Nous utilisons alors une référence interne, inerte chimiquement et contenue dans chaque microréacteur, de façon à pouvoir normaliser les spectres enregistrés. La conversion $f(t)$ ainsi que les concentrations molaires sont donc obtenues en fonction du temps par la mesure de l'intensité du pic correspondant à la disparition de la double liaison carbone-carbone (vers 1640 cm^{-1}) et de la référence (vers 1050 cm^{-1}), selon les

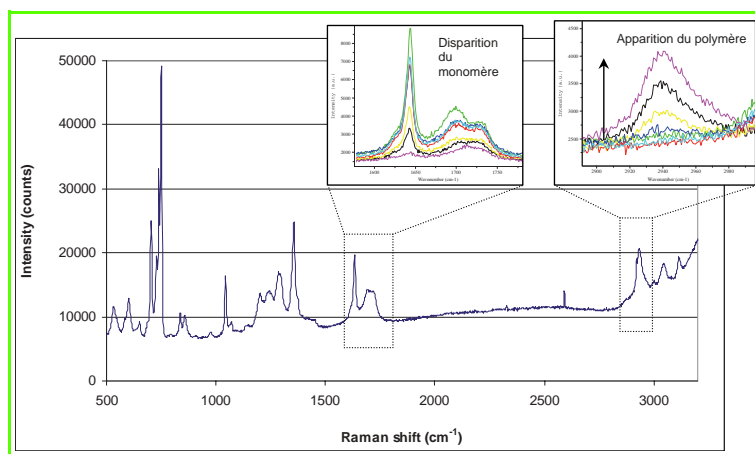


Figure 4 - Suivi par spectroscopie Raman de la polymérisation radicalaire de l'acide acrylique (pH \approx 1,8).

Les différentes couleurs utilisées dans les encarts illustrent l'avancement de la réaction : chaque spectre a été obtenu à différents points dans le réacteur, i.e. à différents temps de résidence.

équations suivantes (en première approximation pour un mélange idéal) :

$$f(t) = 1 - \frac{\frac{h_m(t)}{h_{ref}(t)}}{\frac{h_m(t_0)}{h_{ref}(t_0)}} = 1 - \frac{[M]_t}{[M]_{t_0}} \text{ et } [P]_t = [M]_{t_0} - [M]_t$$

où h_m et h_{ref} sont respectivement les hauteurs correspondant aux pics du monomère et de la référence obtenues en fonction du temps et $[P]_t$ et $[M]_t$ sont respectivement les concentrations molaires du monomère et des chaînes polymères au temps t . De ces données, nous pouvons en tracer des courbes utiles aux chimistes polyméristes (cf. figure 5). Ainsi, nous avons fait varier la composition des microréacteurs de façon à déterminer les ordres partiels de la réaction de polymérisation. En accord avec des travaux précédents, nous avons vérifié que l'ordre partiel en monomère est supérieur à l'unité et que la vitesse de polymérisation dépend de la racine carrée en amorceur [12]. De la même manière, la variation de la température du système millifluidique, tout autre chose égale par ailleurs, nous a permis de déterminer l'énergie d'activation apparente de la vitesse de polymérisation [12]. Grâce à l'utilisation de l'outil millifluidique, la mesure a été réalisée sur une gamme de température (de 60 à 98 °C) et pour une concentration jusqu'à 40 wt/v. %.

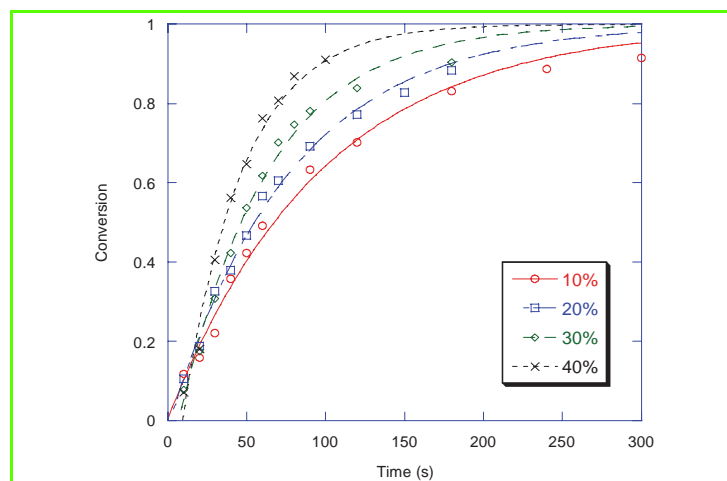


Figure 5 - Conversion molaire en fonction du temps (de 10 à 40 wt/v. % en monomère pour 0,028 M en amorceur, pH \approx 1,8, 72 °C).

L'utilisation conjointe de gouttes, de la concordance temps-espace et de l'analyse non intrusive *dans la ligne* par spectroscopie Raman nous a permis d'acquérir les données cinétiques caractérisant la polymérisation radicalaire en solution de l'acide acrylique, jusqu'à des extraits secs et des températures élevées. Ces conditions sont inaccessibles dans des réacteurs de type discontinu, alors que ces expériences effectuées en millifluidique ont pu être réalisées selon le respect des règles de sécurité. Compte tenu de ces avantages, ce dispositif est donc bien adapté pour devenir un nouvel outil d'étude destiné aux ingénieurs en génie des procédés souhaitant réaliser de l'acquisition de données de base sur de nouveaux systèmes chimiques. Bien qu'il s'agisse d'un outil de laboratoire, une mise en parallèle de ces dispositifs peut être envisagée dans le but de produire en plus fortes quantités des macromolécules dont les conditions de synthèse ne sont pas compatibles avec des réacteurs conventionnels. Sinon, la rareté des réactifs peut également pousser à utiliser une telle approche. Les perspectives de ce travail s'étendent actuellement aux synthèses dans le domaine des hautes pressions, des hautes températures et des fluides supercritiques [13-14].

Conclusion

L'émergence des micro- et milliréacteurs diphasiques a ouvert de nombreuses perspectives nouvelles à la recherche en chimie. Ainsi, les très faibles débits mis en œuvre sont très avantageux dans les cas d'utilisation de produits nocifs ou onéreux. Grâce à la maîtrise de temps de contact et les grandes capacités d'échange thermique, les microréacteurs permettent l'étude de réactions rapides, exothermiques et/ou explosives. Ils promettent aussi l'accès à des données de meilleure qualité en évitant les réactions secondaires et en offrant des conditions isothermes.

Plus la taille des gouttes utilisées est petite, plus celles-ci s'approchent des réacteurs batch idéaux. Les très petites échelles (50 μm) permettent d'atteindre des temps de mélange de l'ordre de quelques millisecondes. Leur principale limitation est le faible temps de séjour accessible, mais le passage à des canaux dix fois plus grands (500 μm) résout ce problème, cette taille intermédiaire permettant alors de combiner les très bonnes capacités d'échanges et d'agitation liées à l'échelle micrométrique et des temps de réaction longs.

Pour les temps de mélange allant de quelques secondes à une minute, l'échelle millimétrique peut être privilégiée en raison de sa facilité de mise en œuvre. Elle permet par ailleurs l'utilisation de débits plus conséquents, et donc la production et l'analyse hors ligne d'échantillons. Dans tous les cas, l'utilisation de chapelets de gouttes réactionnelles permet de modifier en ligne les conditions opératoires, et ainsi d'acquérir rapidement un grand nombre de données.

Dans une logique de développement rapide des procédés, les microréacteurs offrent des perspectives incomparables de réduction du temps d'expérimentation passé entre les essais laboratoire et pilote, et la conception de nouvelles unités. Grâce à l'investigation rapide de nouveaux domaines de mise en œuvre, les microréacteurs utilisés en recherche permettent de cibler très vite les conditions opératoires et les caractéristiques nécessaires dans les nouveaux équipements. Les données acquises en microréacteurs peuvent être utilisées pour le dimensionnement d'appareils industriels classiques, mais il est plus intéressant encore de les mettre à profit pour celui d'unités intensifiées, en plein essor

et très prometteuses. Notons que cette technique n'est pas limitée aux réactions de polymérisation mais s'étend à tous les domaines de la chimie : organique, inorganique, réactions catalysées. Nous pouvons également imaginer que la maîtrise des modes de mise en contact des réactifs aux microéchelles puisse conduire à l'apparition de produits nouveaux à propriétés mieux contrôlées. La micro- et la millifluidique ont donc ouvert des pistes très sérieuses pour l'émergence d'une association plus étroite entre produit et procédé d'élaboration.

Références

- [1] McDonald J.C., Duffy D.C., Anderson J.R., Chiu D.T., Wu H., Schueller O.J.A., Whitesides G.M., *Electrophoresis*, **2000**, 21(1), p. 27.
- [2] Brevets Rhodia WO 2008/043860, WO 2008/043922 et FR 2907030.
- [3] Stroock A.D., Dertinger S.K.W., Ajdari A., Mezice I., Stone H.A., Whitesides G.M., *Science*, **2002**, 295(5555), p. 647.
- [4] Bontoux N., Pépin A., Chen Y., Ajdari A., Stone H.A., *Lab Chip*, **2006**, 6(7), p. 930.
- [5] Song H., Ismagilov R.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125(47), p. 14613.
- [6] Anna S.L., Bontoux N., Stone H.A., *Applied Physics Letters*, **2003**, 82(3), p. 364.
- [7] Guillot P., Colin A., Utada A.S., Ajdari A., *Physic. Rev. Lett.*, **2007**, 99(10), p. 104502.
- [8] Sarrazin F., Loubière K., Prat L., Gourdon C., Bonometti T., Magnaudet J., *AIChE Journal*, **2006**, 52(12), p. 4061 ; Sarrazin F., Prat L., Di Miceli N., Cristobal G., Link D.R., Weitz D.A., *Chemical Engineering Science*, **2007**, 62(4), p. 1042 ; Sarrazin F., Salmon J.-B., Talaga D., Servant L., *Anal. Chem.*, **2008**, 80(5), p. 1689.
- [9] Anseth K.S., Scott R.A., Peppas N.A., *Macromolecules*, **1996**, 29(26), p. 8308.
- [10] Manickam S.P., Venkatarao K., Subbaratnam N.R., *Eur. Polym. J.*, **1979**, 15, p. 483 ; Cutié S.S., Smith P.B., Henton D.E., Staples T.L., Powell C., *Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, **1997**, 35, p. 2029.
- [11] Çatalgil-Giz H., Giz A., Alb A.M., Reed W.F., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2004**, 91, p. 1352 ; Scott R.A., Peppas N.A., *AIChE J.*, **1997**, 43(1), p. 135.
- [12] Lorber N., Pavageau B., Mignard E., *Macromol. Symp.*, **2010**, 296(1), p. 203 ; Lorber N., Pavageau B., Mignard E., *Macromolecules*, **2010**, 43(13), p. 5524.
- [13] Marre S., Aymonier C., Subra P., Mignard E., *Appl. Phys. Lett.*, **2009**, 95(13), p. 134105.
- [14] Marre S., Park J., Rempel J., Guan J., Bawendi M.G., Jensen K.F., *Adv. Mater.*, **2008**, 20(24), p. 4830.



E. Mignard



N. Lorber



F. Sarrazin



A. Colin



B. Pavageau



P. Maestro

Emmanuel Mignard est chargé de recherche, **Nicolas Lorber**, doctorant, **Flavie Sarrazin**, ingénieur de recherche Rhodia, **Annie Colin** (auteur correspondant), professeur de l'Université Bordeaux 1, **Bertrand Pavageau**, ingénieur de recherche Rhodia et **Patrick Maestro**, directeur scientifique Rhodia, au LOF, UMR Rhodia-CNRS, Université Bordeaux 1*.

* LOF UMR 5258 Rhodia/CNRS, Université de Bordeaux 1, 178 avenue Schweitzer, F-33608 Pessac.
Courriel : annie.colin-exterieur@eu.rhodia.com

Le fer et le manganèse : des métaux d'avenir

Gérard Cahiez et Olivier Gager

Résumé La recherche de procédés de synthèse organique plus conformes aux impératifs du développement durable a suscité un regain d'intérêt pour les réactions catalysées par le fer ou le manganèse. Cet article présente quelques exemples récents de réactions de couplage catalysées par ces deux métaux.

Mots-clés Manganèse, fer, réaction de couplage, catalyse, développement durable.

Abstract **Iron and manganese: two promising metals**
Sustainable development is now a real challenge for the chemical industry and the search for new economic and eco-friendly preparative procedures is a subject of current concern. Thus, the study of iron- and manganese-catalyzed reactions is presently a very active field of investigation in organic chemistry. Some recent examples of iron and manganese cross-coupling reactions are presented in this paper.

Keywords Manganese, iron, cross-coupling reaction, catalysis, sustainable development.

La chimie organométallique a apporté une importante contribution à la synthèse organique depuis plus d'un siècle. Les composés organolithiens, organomagnésiens et organozinciques ont ainsi permis d'enrichir l'éventail des réactions dont dispose le chimiste organicien dans de nombreux domaines. Assez rapidement, les recherches ont été étendues aux métaux de transition. Aux alentours de 1940, Kharasch a été l'un des pionniers dans ce domaine [1]. Les réactions catalysées par les métaux de transition ont montré leur efficacité pour la création de liaisons C-C, puis C-O, C-N ou C-S (réactions de couplage). À partir des années 1970, le palladium et le nickel se sont imposés dans ce domaine au point d'éclipser complètement les premières pistes révélées par Kharasch sur l'utilisation d'autres métaux de transition.

Les réactions de couplage catalysées par le palladium et le nickel sont actuellement des outils irremplaçables en synthèse organique ; elles sont notamment employées de plus en plus souvent à l'échelle industrielle en chimie fine. Parallèlement, les impératifs de maîtrise des coûts de fabrication, qui ont toujours constitué une priorité pour le développement de procédés industriels, sont de plus en plus importants et s'inscrivent maintenant dans le cadre beaucoup plus large du développement durable, qui lie notamment des considérations économiques et écologiques. Ces nouvelles contraintes ont récemment conduit les chercheurs à essayer de proposer des alternatives aux métaux coûteux ou toxiques. Ainsi, dans le cas des réactions de couplage, le remplacement du palladium ou du nickel par le fer ou le manganèse fait l'objet d'une vive compétition internationale [2]. Le but de cet article est d'illustrer les avancées réalisées en utilisant les principaux résultats obtenus au sein de notre laboratoire au cours de ces dernières années. Notre équipe est parmi les pionnières dans ce domaine puisque dès 1992, nous avons développé l'acylation de composés organomagnésiens catalysée par des sels de manganèse [3]. Par la suite, nous avons également décrit la première réaction préparative catalysée par des sels de fer : l'alcénylation de composés organomagnésiens (voir ci-après) [4].

Le manganèse : un métal abondant et peu coûteux

Le manganèse est un métal peu coûteux puisqu'il se place au 12^e rang des éléments de par son abondance naturelle (0,1 % de l'écorce terrestre). C'est le 4^e métal le plus utilisé dans le monde après le fer, l'aluminium et le cuivre (figure 1). Les réserves mondiales sont estimées à 7 billions de tonnes en manganèse métal, toutes teneurs confondues. La production mondiale annuelle de minerai de manganèse est de l'ordre de 20 millions de tonnes brutes (en 2008), dont 90 % sont utilisés pour des applications sidérurgiques et seulement 3 % pour des applications chimiques. Les réserves exploitables sont donc considérables par rapport à la consommation annuelle. Par ailleurs, malgré de nombreuses fluctuations de prix, ce métal reste bon marché et son recyclage ne s'impose donc pas pour des raisons économiques.



Figure 1 - Gisement de manganèse de Woodie Woodie, Australie. Photo IMnl. DR.

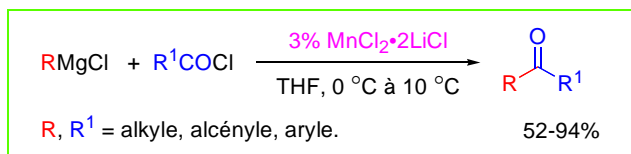
Enfin, le manganèse peut être facilement éliminé en fin de réaction, sous forme de carbonate, qui est insoluble dans l'eau et les solvants organiques. Les propriétés toxicologiques des sels de manganèse ne semblent pas justifier de précautions particulières. Les deux premières réactions utilisant le manganèse en quantité catalytique sont la réduction des halogénures vinyliques et la dimérisation d'iodures vinyliques [5]. Cependant, la première réaction majeure d'un point de vue préparatif concerne l'acylation des composés organomagnésiens.

La catalyse par le manganèse

Acylation de composés organomagnésiens

Avant nos travaux, qui ont commencé en 1970, les dérivés organomanganeux n'avaient jamais été utilisés en synthèse organique [6]. Les premières réactions que nous avons développées utilisaient ces composés en quantités stœchiométriques. Ainsi, nous avons tout d'abord montré que les composés organomanganeux sont sans doute les réactifs organométalliques réunissant le plus grand nombre de qualités pour la préparation de cétones à partir de chlorures d'acides carboxyliques (conditions douces, rendements élevés, étendue de la réaction...).

En 1992, nos études ont abouti à la première réaction d'acylation de composés organomagnésiens catalysée par des sels de manganèse [3]. Ainsi, en présence de 3 % de chlorure de manganèse, les composés organomagnésiens sont acylés très rapidement et dans des conditions douces. Des cétones très diverses sont ainsi obtenues avec de bons rendements :



Cette réaction est très chimiosélective et permet d'accéder de façon très simple et efficace à de nombreuses cétones fonctionnalisées (figure 2).

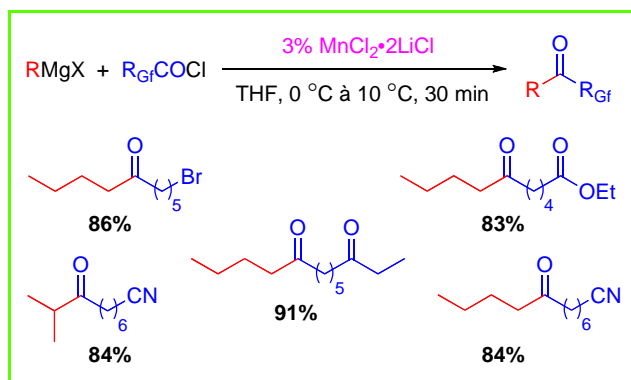


Figure 2 - Chimiosélectivité de l'acylation de composés organomagnésiens.

La principale limitation qui concernait l'utilisation de composés organomagnésiens aliphatiques tertiaires a été contournée grâce à une co-catalyse manganèse-cuivre [7] (figure 3).

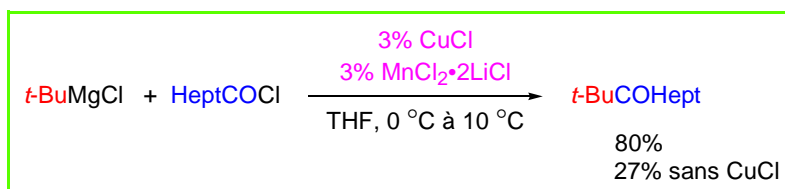


Figure 3 - Acylation de composés organomagnésiens en présence de sels de cuivre et de manganèse.

Homocouplage de composés organomagnésiens par l'oxygène de l'air

Récemment, nous avons développé une méthode chimio- et stéréosélective d'homocouplage de composés organomagnésiens catalysée par des sels de manganèse [8]. Cette réaction permet de préparer des diaryles, mais également des diènes et des diyynes conjugués, dans des conditions douces, avec de très bons rendements (figure 4). L'oxydant utilisé lors de cette réaction est l'oxygène de l'air, un réactif qui présente de nombreux avantages. C'est sans doute actuellement l'une des méthodes les plus simples et les plus efficaces pour préparer, par exemple, des diyynes conjugués.

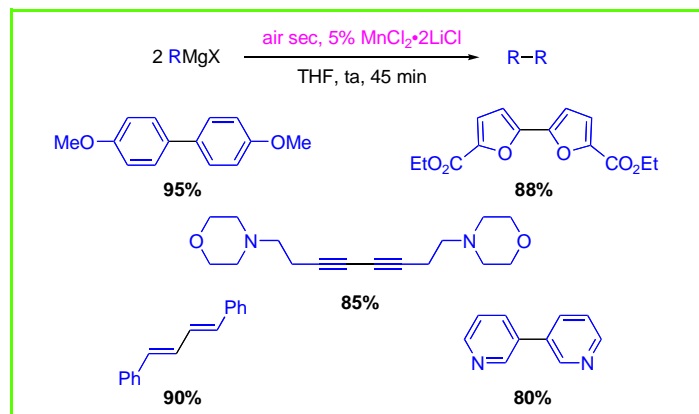


Figure 4 - Homocouplage de composés organomagnésiens.

Lors de cette étude, nous avons constaté que la vitesse de la réaction est fortement influencée par des facteurs stériques et électroniques. Ainsi, à partir d'un mélange de deux composés organomagnésiens, il est possible dans certains cas d'obtenir majoritairement le produit de couplage croisé et non un mélange statistique des produits d'homocouplage et d'hétérocouplage (figure 5). Cette réaction permet d'effectuer des couplages aryl-aryle, aryle-alcynyle, alcynyle-alcynyle, alcynyle-alcényle et alcényle-alcényle avec de bons rendements [9]. Il est par ailleurs possible d'employer des composés organomagnésiens fonctionnalisés (CO₂R, CN, NR₂).

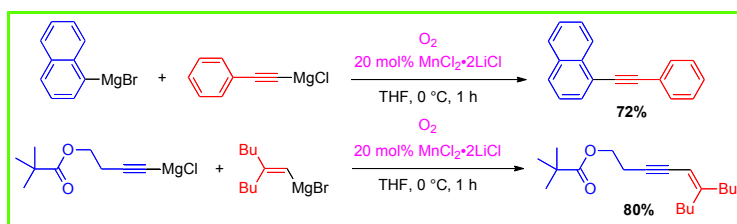


Figure 5 - Hétérocouplage oxydatif de composés organomagnésiens.

Réaction de couplage aryl-aryle

Le couplage entre un halogénure aromatique activé et un composé organomagnésien en présence de chlorure de manganèse permet d'obtenir le produit de couplage croisé avec de bons rendements [10]. Cette réaction est utilisée dans l'industrie pour préparer le 2-cyano-4'-méthylbiphényl **1** à l'échelle de la tonne. Ce composé est un intermédiaire de synthèse pour la préparation de l'Irbésartan®, un antihypertenseur commercialisé par Sanofi-Aventis [11] (figure 6).

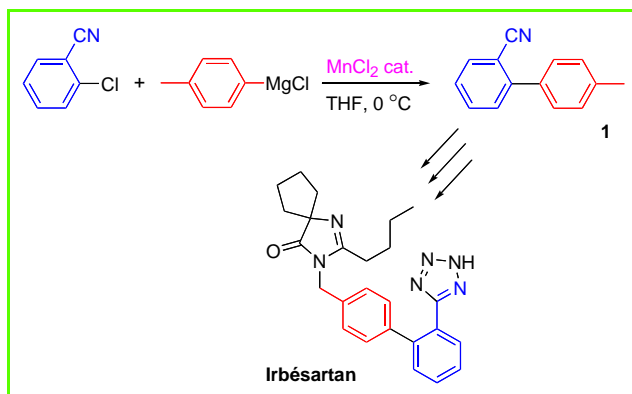


Figure 6 - Réaction de couplage aryl-aryle catalysée par le manganèse.

Le fer : le métal de transition idéal ?

Le fer est le métal de transition le plus présent dans notre vie quotidienne. Il se classe au 4^e rang des éléments de par son abondance naturelle, avec une teneur moyenne de l'ordre de 5 % de l'écorce terrestre. La production mondiale est estimée à 1 325 millions de tonnes (en 2008), avec une croissance exponentielle depuis 2000, le plus gros consommateur étant l'industrie sidérurgique. Ce métal est très bon marché puisque son prix est d'environ 600 dollars la tonne (palladium : 14 000 \$ le kilo) ; son utilisation dans des procédés de synthèse est donc intéressante sur le plan économique. Par ailleurs, le fer ne présente pas de toxicité significative pour l'homme et il est facilement éliminé en fin de réaction.

La catalyse par le fer

Alcénylation de composés organomagnésiens

La première réaction utilisant des sels de fer comme catalyseur a été décrite en 1941 par Kharasch [1]. Par la suite, Kochi a publié à partir de 1971 plusieurs articles concernant le mécanisme de la réaction entre un composé organomagnésien et un halogénure vinylique [12] ; les rendements obtenus étaient moyens et de plus, un large excès d'halogénure vinylique était nécessaire.

Il faut attendre 1998 pour que la première réaction de couplage préparative catalysée par des sels de fer soit publiée par notre équipe ; il s'agit de l'alcénylation de composés organomagnésiens par des halogénures vinyliques [4]. Nous avons découvert que l'utilisation de NMP (N-méthylpyrrolidone) en tant que co-solvant permet d'obtenir d'excellents rendements (figure 7). En effet, il n'est alors plus nécessaire d'utiliser un excès d'halogénure vinylique et de nombreux halogénoalcènes réagissent aisément, en particulier les chlorures vinyliques β,β -disubstitués très peu réactifs. Cette

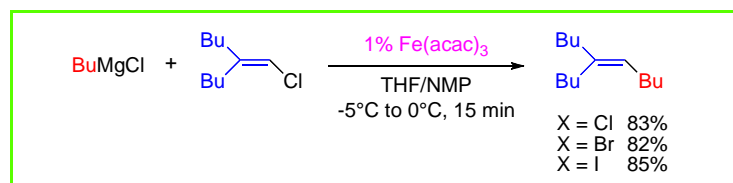


Figure 7 - Alcénylation de composés organomagnésiens.

réaction est stéréosélective (figure 8). Elle est de plus remarquablement chimiosélective puisque même une cétone méthylée, pourtant très réactive vis-à-vis d'un réactif de Grignard, est tolérée (figure 9).

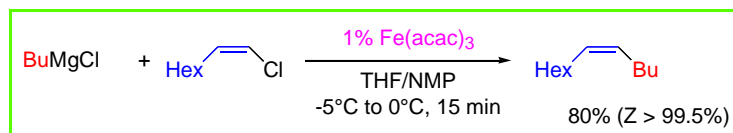


Figure 8 - Stéréosélectivité de l'alcénylation de composés organomagnésiens.

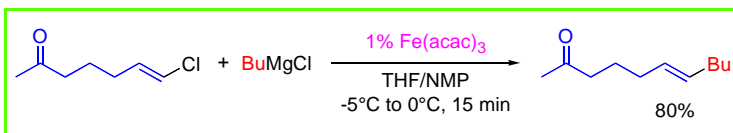


Figure 9 - Chimiosélectivité de l'alcénylation de composés organomagnésiens.

À la suite de ces travaux, le nombre de publications utilisant des sels de fer en tant que catalyseur n'a cessé de croître [13]. Par exemple en 2002, Fürstner a utilisé les conditions opératoires que nous avons mises au point pour effectuer le couplage entre un chlorure d'aryle et un composé organomagnésien [14]. Les produits de couplage sont obtenus avec de très bons rendements (figure 10).

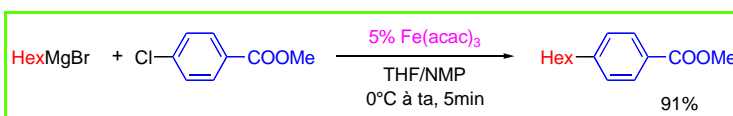


Figure 10 - Arylation de composés organomagnésiens.

Vers de nouveaux systèmes catalytiques

Jusqu'à présent, la plupart des réactions qui ont été développées utilisent quasi exclusivement le chlorure ou l'acétyl-acétionate de fer comme catalyseur (figure 11). Il est bien sûr possible de développer de nouveaux systèmes catalytiques en faisant varier la nature des ligands, comme cela a été fait dans le cas du palladium et du nickel. Ainsi, l'utilisation de TMEDA (*N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine) lors de l'alkylation de composés organomagnésiens aromatiques permet d'obtenir les produits de couplage avec de bons rendements (figure 12). Il est même possible de préparer le complexe $(\text{FeCl}_3)_2(\text{tmEDA})_3$ avant d'effectuer la réaction [15]. Même les halogénures d'alkyles secondaires réagissent facilement, contrairement à ce qui est observé avec le palladium.

Cette réaction a été étendue aux composés organomagnésiens vinyliques [16]. L'utilisation d'un mélange TMEDA/HMTA (hexaméthylènetétramine) comme ligands permet d'obtenir les produits de couplage avec de bons rendements

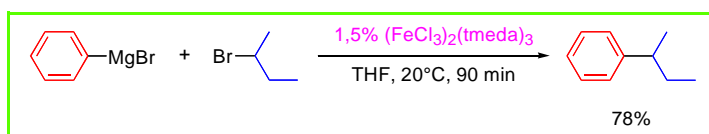
Figure 11 - Acétylacétonate de fer : $\text{Fe}(\text{acac})_3$. Photo Muriel Cahiez.

Figure 12 - Alkylation de composés organomagnésiens aromatiques.

(figure 13). Il est intéressant de noter que cette réaction est hautement stéréosélective.

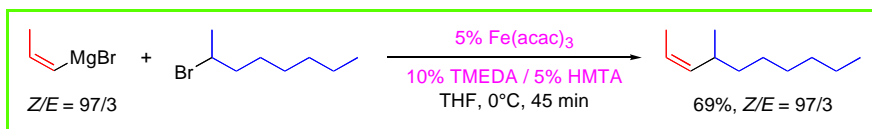


Figure 13 - Alkylation de composés organomagnésiens vinyliques.

Récemment, l'utilisation de sels de fer comme catalyseur nous a permis de développer une réaction d'hétérocouplage oxydatif entre deux composés organozinciques [17] (figure 14). C'est la première fois qu'une réaction de ce type est décrite.

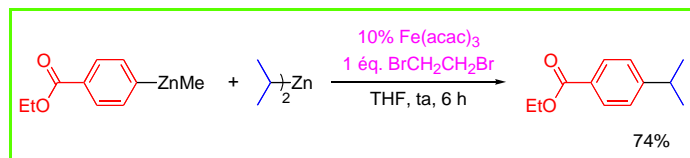


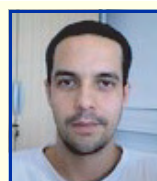
Figure 14 - Hétérocouplage oxydatif de composés organozinciques.

De nombreuses réactions catalysées par le fer et le manganèse ont déjà été décrites. Cependant, beaucoup d'efforts restent encore à faire pour mieux connaître le mécanisme de ces réactions afin d'étendre leur potentiel en synthèse organique. Il s'agit d'un domaine de recherche

en pleine expansion, en raison de l'intérêt de ces métaux au regard des impératifs industriels actuels. Le nombre croissant de contributions provenant de nombreux groupes de recherche au cours de ces dix dernières années en témoigne [2].

Références

- [1] Kharasch M.S., Kleiger S.C., Martin J.A., Mayo F.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, p. 2305.
- [2] Les nombreux travaux publiés au cours de ces dernières années ont fait l'objet de plusieurs revues. **Pour le fer** : a) Bolm C., Legros J., Le Pailh J., Zani L., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 6217 ; b) Shinokubo H., Oshima K., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, p. 2071 ; c) Fürstner A., Martin R., *Chem. Lett.*, **2005**, *34*, p. 624 ; d) Sherry B.D., Fürstner A., *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, p. 1500 ; e) Cahiez G., Duplais C., *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek (eds), Wiley VCH, **2008**, Chap. 13, p. 595 ; f) Rudolph A., Lautens M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 2656 ; g) Fürstner A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 1364 ; h) Czaplak W.M., Mayer M., Cvengros J., von Wangelin A.J., *ChemSusChem*, **2009**, *2*, p. 396. **Pour le manganèse** : i) Layfield R.A., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, p. 1098 ; j) Cahiez G., Duplais C., Buendia J., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, p. 1434.
- [3] Cahiez G., Laboue B., *Tetrahedron. Lett.*, **1992**, *33*(31), p. 4439.
- [4] Cahiez G., Avedissian H., *Synthesis*, **1998**, p. 1199.
- [5] Cahiez G., Bernard D., Normant J.F., *J. Organomet. Chem.*, **1976**, *113*, p. 99 et **1976**, *113*, p. 107.
- [6] Cahiez G., Duplais C., Buendia J., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, p. 1434 ; Cahiez G., *L'Act. Chim.*, **1984**, *9*, p. 24.
- [7] Cahiez G., Tozzolino P., Eur. Patent 0283359, **1988** ; *Chem. Abstr.*, **1989**, *110*, p. 114306.
- [8] Cahiez G., Moyeux A., Buendia J., Duplais C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, p. 13788.
- [9] Cahiez G., Duplais C., Buendia J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 6731.
- [10] Cahiez G., Lepifre F., Ramiandrasoa P., *Synthesis*, **1999**, p. 2138.
- [11] a) Casas A., Merlos M., Castaner J., *Drugs of the Future*, **1997**, *22*, p. 481 ; b) Bouisset M., Boudin A., Eur. Patent 566468, **1993** ; *Chem. Abstr.*, **1993**, *119*, p. 270816.
- [12] Tamura M., Kochi J.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, p. 1487.
- [13] a) Sherry B.D., Fürstner A., *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*(11), p. 1500 ; b) Cahiez G., Duplais C., *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek (eds), Wiley-VCH, **2008**, chap. 13, p. 595.
- [14] Fürstner A., Leitner A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 609.
- [15] Cahiez G., Habiak V., Duplais C., Moyeux A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 4364.
- [16] Cahiez G., Duplais C., Moyeux A., *Org. Lett.*, **2007**, *9*(17), p. 3253.
- [17] Cahiez G., Foulgoc L., Moyeux A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 2969.



O. Gager

Olivier Gager, ingénieur de recherche, travaille avec **Gérard Cahiez** (auteur correspondant), directeur de recherche au CNRS, qui vient de créer le laboratoire de Synthèse Organique et de Chimie Organométallique (SOSCOM), composante de l'unité CNRS-Paris 13 (UMR 7244)*.



G. Cahiez

* Laboratoire SOSCOM, UMR 7244 CNRS/Université Paris 13, 74 rue Marcel Cachin, F-93017 Bobigny Cedex.
Courriels : gerard.cahiez@univ-paris13.fr, olivier.gager@univ-paris13.fr

La fonctionnalisation d'aromatiques et d'alcènes catalysée par les complexes du ruthénium

Nouvelles perspectives

Marc-Olivier Simon et Sylvain Darses

Résumé Parmi les réactions d'un grand intérêt industriel, la fonctionnalisation d'aromatiques tient une place fondamentale et les réactions catalytiques de formation de liaisons C-C offrent une approche de choix pour l'élaboration de ces structures. Dans un souci d'économie d'atomes et de réduction des déchets, les chimistes se sont intéressés à la fonctionnalisation de substrats carbonés *via* l'activation de liaisons C-H. Quelques exemples de ces approches sont présentés dans cet article.

Mots-clés **Économie d'atomes, activation C-H, catalyse, ruthénium, cétone.**

Abstract **The functionalization of aromatics and alkenes catalyzed by ruthenium: new prospects**
Among the reactions of a great industrial interest, the functionalization of aromatics has a fundamental place and catalytic C-C bond forming reactions offer an approach of choice for the construction of these structures. In sake of atoms economy and waste reduction, chemists have become interested in the functionalization of carbon substrates through C-H bonds activation. Some examples of these approaches are presented in this article.

Keywords **Atoms economy, C-H activation, catalysis, ruthenium, ketone.**

Le développement considérable de l'industrie chimique au cours du XX^e siècle, et plus particulièrement après la Seconde Guerre mondiale, s'est accompagné d'importantes conséquences sur l'environnement. Au-delà d'accidents industriels qui ont marqué les esprits (Seveso en 1976, Bhopal en 1984 ou Toulouse en 2001, par exemple), la libération non contrôlée de substances dans les airs, les eaux ou les sols a généré une contamination importante, la dilution étant considérée comme la meilleure solution aux problèmes de pollution. La prise de conscience relativement récente de l'étendue et des effets de cette pollution a conduit notamment les États-Unis à adopter en 1990 la loi de prévention de la pollution (« Pollution Prevention Act ») [1] qui marque un changement radical d'état d'esprit : il s'agit d'opérer une réduction à la source pour prévenir la pollution plutôt que de traiter les déchets produits. La chimie compte parmi les nombreuses disciplines visées et en 1991, l'Agence américaine pour la protection de l'environnement lance la première initiative de recherche en chimie verte qui est définie comme ayant pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses. Cette définition a été par la suite développée en douze principes par Anastas et Warner [2] (figure 1).

Diverses approches peuvent être envisagées pour appliquer ces principes à la synthèse organique, comme par exemple favoriser l'utilisation de réactions qui ne forment pas de sous-produits (réactions à économie d'atomes, où la plus grande partie des atomes des réactifs se retrouvent dans le produit), utiliser des catalyseurs à la place des réactifs



Figure 1 - Les douze principes de la chimie verte.

stœchiométriques, ou encore améliorer les rendements énergétiques (faible température, faible pression).

Parmi les réactions d'un grand intérêt industriel, la fonctionnalisation d'aromatiques tient une place fondamentale. En effet, ces structures prédominent dans une large gamme de matériaux commerciaux de grande importance ou de molécules biologiquement actives et les réactions catalytiques de formation de liaisons C-C offrent une approche de choix pour l'élaboration de ces structures. Une grande avancée a été réalisée dans les années 70 avec la découverte des réactions de couplage catalysées par les

métaux de transition et permettant la fonctionnalisation de dérivés halogénés. Bien que ces réactions soient depuis devenues d'une grande importance dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique [3], elles souffrent de l'utilisation de substrats fonctionnalisés et de la production de déchets. Le développement d'approches alternatives basées sur la transformation d'une liaison C-H plutôt que C-X (X = halogène) apparaît donc opportun. Cependant, l'état de l'art actuel de la fonctionnalisation de liaisons C-H par les métaux de transition est sans doute analogue au développement des réactions de couplage avec les halogénures des années 70. Ce n'est que ces dernières années que ces réactions commencent à connaître un essor conséquent [4].

La fonctionnalisation directe de liaisons C-H par les métaux de transition pose un double problème : il s'agit de faire réagir des liaisons souvent considérées peu réactives, mais aussi de faire réagir sélectivement une liaison C-H particulière parmi toutes celles présentes dans la molécule. Une des solutions à ce problème réside dans l'utilisation de groupements directeurs d'activation (« chelation-assisted ») qui, se complexant au métal de transition, favorisent l'activation d'une liaison C-H adjacente (figure 2).

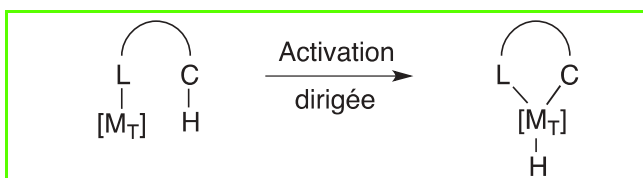


Figure 2 - Activation C-H assistée par chélation.

L'utilisation de substrats possédant un ligand L, aussi nommé groupement directeur, susceptible de coordonner le métal de transition $[M_T]$ (alcène, alcyne, aromatique, hétéroatome) permet de faciliter l'activation d'une liaison C-H. Ce ligand se complexent au métal de transition et permet d'approcher le catalyseur d'une liaison C-H spécifique. L'activation de la liaison C-H, par voie intramoléculaire, se trouve donc entropiquement favorisée.

L'un des tout premiers exemples efficaces utilisant ce concept a été décrit en 1993 par l'équipe de Murai (figure 3) [5]. Il s'agit d'une réaction d'hydroarylation ou hydroalcénylation d'alcènes (et en particulier de vinylsilanes), permettant de fonctionnaliser les aromatiques et certains alcènes en position ortho d'un groupement attracteur et complexant (cétone, imine, ester, cyano...). Depuis, ce concept a été étendu et une grande variété de réactions permettant la fonctionnalisation d'aromatiques, hétérocycliques ou non, ont été décrites [4]. La présence d'un groupement directeur d'activation (GD) permet, entre autres, d'effectuer une fonctionnalisation régiosélective du substrat. Par ailleurs, d'un point de vue économie d'atomes, l'objectif est atteint puisque cette réaction ne génère aucun sous-produit, tous les atomes des substrats de départ se retrouvant dans le produit final.

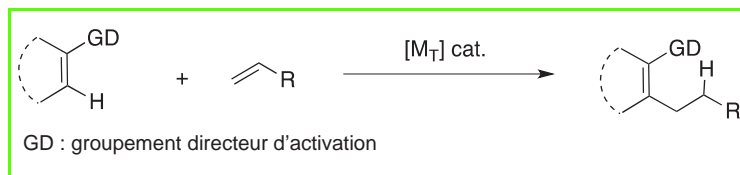


Figure 3 - Fonctionnalisation d'alcènes par hydroarylation (réaction de Murai).

Fonctionnalisation de vinylsilanes

Les silicones, ou polysiloxanes, sont largement présentes dans notre quotidien, sous forme de mastics, colles, joints, additifs antimoussants pour poudres lessiviellées, cosmé-

tiques, matériel médical, gaines isolantes de câbles électriques, graisses haute performance, etc. En faisant varier les chaînes, les groupes fixés et les liaisons entre chaînes, les silicones fournissent une grande variété de matériaux aux propriétés diverses : leur consistance va du liquide (implant mammaire) au plastique dur, en passant par le gel et la gomme. La fonctionnalisation de vinylsiloxanes, précurseurs commerciaux de polysiloxanes, présente donc un grand intérêt pour obtenir des silicones aux propriétés variées [6].

Dans ce domaine, les complexes de basse valence du ruthénium se sont avérés particulièrement adaptés. Plus particulièrement, il a été montré que des complexes de ruthénium de bas degré d'oxydation (Ru(0) principalement) peuvent activer les liaisons C-H aromatiques et vinyliques (addition oxydante) et s'insérer dans les liaisons C=C de façon catalytique (réaction de Murai, figure 3) [5].

Depuis plusieurs années, notre équipe s'est investie dans le développement de réactions de formation de liaisons carbone-carbone à l'aide des métaux de transition [7]. Nous avons récemment montré qu'il était possible de générer *in situ*, dans le milieu réactionnel, un complexe de ruthénium de bas degré d'oxydation par l'association d'un précurseur de ruthénium(II) ou (III), d'un réducteur en quantité catalytique et d'un phosphane. Ce système s'est révélé efficace dans la réaction de Murai, permettant ainsi l'hydroarylation *anti*-Markovnikov de vinylsilanes par différentes cétones aromatiques (figure 4) [8].

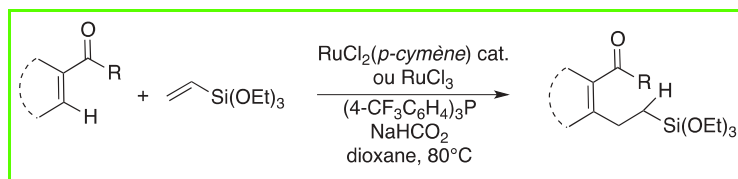


Figure 4 - Fonctionnalisation de vinylsilanes par un catalyseur généré *in situ*.

Le système catalytique que nous avons développé présente deux avantages non négligeables : d'une part l'utilisation de précurseurs peu coûteux du ruthénium, et d'autre part la génération *in situ* d'un dihydru de ruthénium, ce qui évite la manipulation de complexes instables sous atmosphère contrôlée. Ce système présente par ailleurs une grande adaptabilité, permettant d'envisager la complexation de n'importe quel ligand sur le métal, et d'ajuster les propriétés stériques et électroniques du catalyseur en fonction des substrats utilisés.

Ces conditions initiales ont été plus récemment améliorées par l'utilisation du trichlorure de ruthénium, la source première de ruthénium commercial, comme précurseur catalytique.

Préparation d'allylsilanes

Les allylsilanes présentent une excellente réactivité vis-à-vis d'électrophiles variés (dérivés carbonylés, ènones, ions iminium), permettant la formation efficace d'une liaison carbone-carbone, et sont de ce fait très utilisés en synthèse [9]. De nombreuses méthodes ont été décrites pour préparer des allylsilanes comme la silylation d'espèces allyliques métallées, la réaction de Wittig ou l'alkylation de dérivés silylés [10]. Cependant, toutes ces approches utilisent des réactifs stœchiométriques et conduisent à la formation de nombreux sous-produits.

Nous avons pu montrer que le système catalytique développé précédemment permettait d'accéder en une seule

étape et *via* une réaction à économie d'atomes à des allylsilanes fonctionnalisés (figure 5) [11]. Ainsi, l'alkylation sélective d'accepteurs de Michael, dérivés de l'acide crotonique, en position β par le vinylsilane permet la formation directe d'allylsilanes tri-substitués de stéréochimie bien définie *via* l'activation de liaisons C-H.

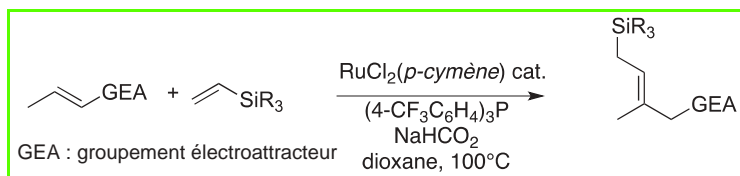


Figure 5 - Formation d'allylsilanes *via* une réaction à économie d'atomes.

L'utilité de ces allylsilanes tri-substitués a été évaluée dans les réactions d'allylation énantiosélectives d'aldéhydes (figure 6). Ainsi, la réaction d'allylsilanes préalablement préparés avec le benzaldéhyde en utilisant des conditions décrites dans la littérature, c'est-à-dire en présence d'une quantité catalytique de fluorure d'argent et de difluorpos [12], conduit à l'alcool attendu, possédant un centre carboné quaternaire, avec 55 % de rendement non optimisé. Ce dernier a été obtenu par un mélange 70/30 de diastéréoisomères, avec un excès énantiomérique de 89 % pour le diastéréoisomère majoritaire.

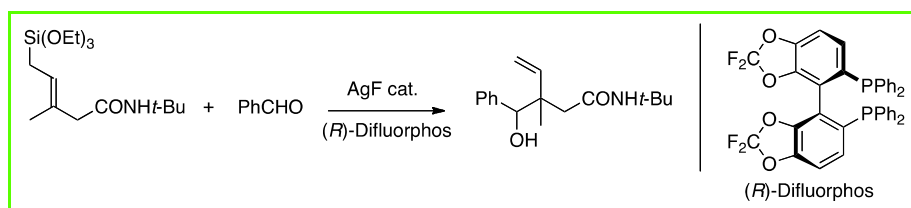


Figure 6 - Allylation des aldéhydes.

À notre connaissance, cette réaction constitue l'un des rares exemples d'allylation catalytique d'aldéhydes avec un allylsilane tri-substitué. Ainsi, à partir de réactifs aisément accessibles (un substrat α,β -insaturé, un vinylsilane et un aldéhyde), il est possible d'accéder à des structures hautement fonctionnalisées par deux séquences catalytiques impliquant la génération d'un allylsilane intermédiaire catalysée par le ruthénium et la réaction avec l'aldéhyde catalysée par l'argent.

Formation de bisbenzyles

Classiquement, l'hydroarylation de styrènes *via* l'activation formelle d'une liaison C-H peut s'effectuer par une réaction de Friedel-Crafts [13]. Cette réaction, généralement catalysée par des acides de Lewis ou des métaux de transition, fait intervenir une activation électrophile de l'oléfine et non de l'arène, et conduit à la formation de produits branchés (figure 7). Ainsi, dans le cas de la catalyse acide, le styrène est activé sous la forme d'un intermédiaire carbocationique pouvant effectuer une substitution électrophile sur l'aromatique, la plus grande stabilité du cation benzylique expliquant la régiosélectivité Markovnikov obtenue.

D'un point de vue synthétique, il serait intéressant de disposer d'outils permettant de former sélectivement les produits d'hydroarylation *anti*-Markovnikov (linéaires). En effet, certains produits naturels biologiquement actifs, ou

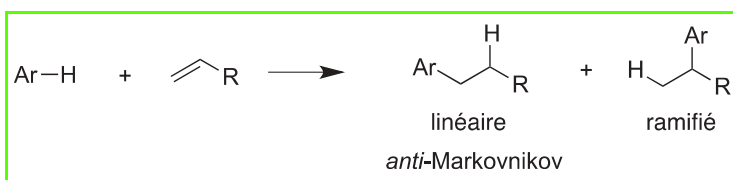


Figure 7 - Fonctionnalisation régiosélective d'alcènes.

leurs analogues, présentent des motifs bisbenzyliques qui pourraient formellement provenir d'une hydroarylation *anti*-Markovnikov et ne peuvent donc pas être formés directement par les méthodologies précédentes.

L'accès à ces motifs bisbenzyliques fait généralement intervenir plusieurs étapes (figure 8). L'une des approches classiques est l'acylation de Friedel-Crafts suivie d'une réduction de la fonction carbonyle en méthylène [14]. Une approche plus récente fait intervenir le couplage d'un halogénure aromatique avec un alcène ou un alcyne, catalysé par le palladium (réaction de Mizoroki-Heck ou de Sonogashira, figure 9), suivi de l'hydrogénation catalytique de la double (ou triple) liaison.

Ces deux voies de synthèse permettent la préparation de bisbenzyles en deux étapes, mais elles ne s'effectuent pas avec économie d'atomes et génèrent des déchets. Une approche plus satisfaisante consisterait en l'hydroarylation *anti*-Markovnikov de styrènes, mais de tels procédés sont rares et souffrent soit d'un manque de sélectivité, soit d'une faible activité catalytique.

Nous avons pu montrer que la régiosélectivité pour la fonctionnalisation de styrènes pouvait être modulée par le ligand complexant le métal de transition. Ainsi, en adaptant, par un subtil choix de ligand, le système catalytique mis au point précédemment, nous avons pu générer *in situ* un catalyseur efficace pour obtenir les produits linéaires (bisbenzyles) avec une grande régiosélectivité (figure 10) [15].

Les réactions d'hydroarylation *anti*-Markovnikov de styrènes par les cétones ou les imines aromatiques permettent ainsi l'accès à une gamme de composés originaux avec de

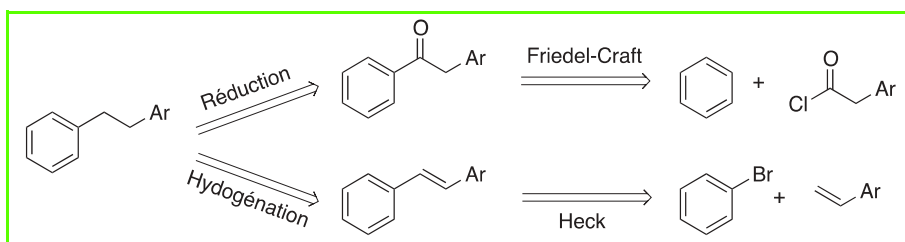


Figure 8 - Approches classiques pour la formation de bisbenzyles.

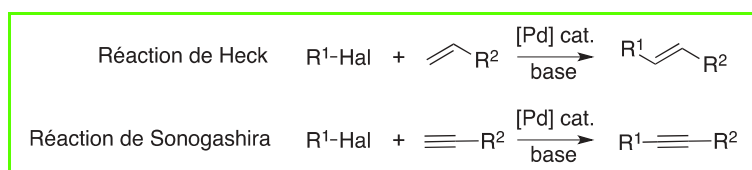


Figure 9 - Quelques réactions catalysées par le palladium.

Les réactions de Heck et Sonogashira permettent la fonctionnalisation de dérivés halogénés, en présence d'une quantité catalytique de palladium et d'une base, par des alcènes ou des alcyne vrais respectivement. L'auteur de la première réaction (très utilisée dans les milieux académiques ou industriels), Richard Heck, a reçu le prix Nobel de chimie en 2010, en compagnie de Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki.

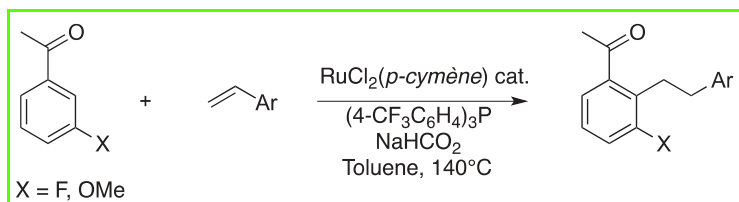


Figure 10 - Formation de bisbenzyles par hydroarylation de styrènes. Une double régiosélectivité est observée : le produit linéaire est formé presque exclusivement et l'hydrogène le plus encombré a été fonctionnalisé par la présence de deux groupements complexants (carbonyle et X).

bons rendements. Cette méthode est d'autant plus intéressante qu'elle est complémentaire de la réaction de Friedel-Crafts conduisant à des sélectivités Markovnikov.

Couplage intermoléculaire d'aldéhydes : réaction de Tishchenko

Parmi les réactions à économie d'atomes, la réaction de Tishchenko, qui est connue depuis plus d'un siècle et qui consiste en la dimérisation d'aldéhydes pour former les esters symétriques correspondants, est d'une grande importance industrielle (figure 11). Par exemple, l'ester issu de la réaction de Tishchenko du cyclohexanecarboxaldéhyde est un précurseur dans la formation de résines époxy, le benzoate de benzyle est utilisé comme support de teinture, et dans certains pays, l'acétate d'éthyle, un solvant très courant en synthèse, est produit par dimérisation catalytique de l'acétaldéhyde. Outre les alcoolates d'aluminium traditionnels, divers catalyseurs ont montré leur efficacité pour effectuer cette réaction [16]. Ainsi, des catalyseurs métalliques, comme les métaux alcalins, les oxydes de métaux alcalins, les métaux de transition et plus particulièrement les lanthanides, permettent de réaliser la réaction plus ou moins efficacement, selon le catalyseur employé et la nature du substrat.

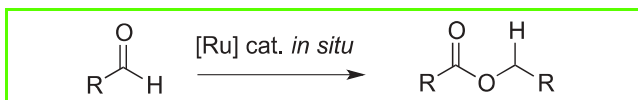


Figure 11 - Formation d'esters symétriques par réaction de Tishchenko.

Nous avons pu montrer que le système catalytique précédent permettait de réaliser la dimérisation sélective des aldéhydes moyennant une optimisation de la structure électronique et stérique des complexes [17]. Des rendements élevés en esters symétriques ont été généralement obtenus en utilisant un catalyseur de ruthénium généré *in situ* en association avec des ligands riches en électrons (CyPPH₂). Les conditions de réaction sont opérationnellement simples et peu coûteuses, utilisant un précurseur de ruthénium facilement accessible.

Conclusion

Au travers de ces quelques exemples, nous avons pu mettre en évidence que le système catalytique développé peut être utilisé dans une large gamme de réactions à économie d'atomes. Composé d'une source de ruthénium, d'un réducteur et de ligands en quantités catalytiques, ce système permet la génération *in situ* de complexes de ruthénium actifs dont les propriétés stériques et électroniques peuvent être modulées par un choix approprié de la nature et

de la quantité de ligand. Une telle flexibilité a pu être mise à profit dans la formation de liaisons carbone-carbone appliquée à la fonctionnalisation de vinylsilanes, la synthèse d'allylsilanes et la formation de motifs bisbenzyliques. Ce système s'est également révélé efficace pour la formation de liaisons carbone-oxygène, rendant ainsi possible la synthèse d'ester avec une totale économie d'atomes.

De par sa polyvalence et la facilité de sa mise en œuvre, il laisse entrevoir le développement de nouvelles réactivités dans des processus tandem ou à économie d'atomes, qui constituent des perspectives attrayantes vers une chimie plus respectueuse de l'environnement.

Références

- [1] Pollution Prevention Act of 1990, 42 U.S.C., Sections 13101-13109, 1990.
- [2] *Green Chemistry: Theory and Practice*, P.T. Anastas, J.C. Warner (eds), Oxford University Press, 1998 ; Anastas P.T., Kirchoff M.M., *Acc. Chem. Res.*, 2002, 35, p. 686.
- [3] Rouhi A.M., *Chem. Ing. News*, 2004, 82, p. 49.
- [4] Guari Y., Sabo-Etienne S., Chaudret B., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1999, p. 1047 ; Colby D.A., Bergman R.G., Ellman J.A., *Chem. Rev.*, 2010, 110, p. 624 ; Mkhali A.I., Barnard J.H., Marder T.B., Murphy J.M., Hartwig J.F., *Chem. Rev.*, 2010, 110, p. 890 ; Balcells D., Clot E., Eisenstein O., *Chem. Rev.*, 2010, 110, p. 749 ; Lyons T.W., Sanford M.S., *Chem. Rev.*, 2010, 110, p. 1147 ; Jazsar R., Hitce J., Renaudat A., Sofack-Kreutzer J., Baudoin O., *Chem. Eur. J.*, 2010, 16, p. 2654.
- [5] Murai S., Kakiuchi F., Sekine S., Tanaka Y., Kamatani A., Sonoda M., Chatani N., *Nature*, 1993, 366, p. 529.
- [6] Summers J.D., Elsbernd C.S., Sormani P.M., Brandt P.J.A., Arnold C.A., Yilgor I., Riffle J.S., Kilic S., McGrath J.E., *ACS Symposium Series, Vol. 360*, American Chemical Society, 1988, p. 180 ; Mark J.E., *Acc. Chem. Res.*, 2004, 37, p. 946 ; Mark J.E., Allcock H.R., West R., *Inorganic Polymers*, 2nd ed., Oxford University Press, 2005.
- [7] Pour quelques exemples récents : Gendrineau T., Chuzel O., Eijsberg H., Genet J.-P., Darses S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, p. 7669 ; Chuzel O., Roesch A., Genet J.-P., Darses S., *J. Org. Chem.*, 2008, 73, p. 7800 ; Navarre L., Martinez R., Genet J.-P., Darses S., *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, p. 6159 ; Gendrineau T., Demoulin N., Navarre L., Genet J.-P., Darses S., *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, p. 4710.
- [8] Martinez R., Chevalier R., Darses S., Genet J.-P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2006, 45, p. 8232 ; Martinez R., Simon M.-O., Chevalier R., Pautigny C., Genet J.-P., Darses S., *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 7887 ; Simon M.-O., Genet J.-P., Darses S., *Org. Lett.*, 2010, 12, p. 3038.
- [9] Fleming I., Barbero A., Walter D., *Chem. Rev.*, 1997, 97, p. 2063.
- [10] Sarkar T.K., *Synthesis*, 1990, p. 969 ; Sarkar T.K., *Synthesis*, 1990, p. 1101.
- [11] Simon M.-O., Martinez R., Genet J.-P., Darses S., *Adv. Synth. Catal.*, 2009, 351, p. 153.
- [12] Wadamoto M., Yamamoto H., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, p. 14556.
- [13] Olah G.A., Krishnamurthi R., Prakash G.K.S., Friedel-Crafts alkylation, *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3*, B.M. Trost, I. Fleming (eds), Pergamon, 1991, p. 293-339 ; Kischel J., Jovel I., Mertins K., Zapf A., Beller M., *Org. Lett.*, 2006, 8, p. 19-22 et réf. citées.
- [14] Smith M.B., March J., *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience, 2001.
- [15] Martinez R., Genet J.-P., Darses S., *Chem. Commun.*, 2008, p. 3855.
- [16] Seki T., Nakajo T., Onaka M., *Chem. Lett.*, 2006, 35, p. 824.
- [17] Simon M.-O., Darses S., *Adv. Synth. Catal.*, 2010, 352, p. 305.



M.-O. Simon

Marc-Olivier Simon

a effectué sa thèse au laboratoire Charles Friedel et est actuellement chercheur post-doctoral à l'Université Mc Gill (Montréal).



S. Darses

Sylvain Darses (auteur correspondant)

est maître de conférences au Laboratoire Charles Friedel, École Nationale Supérieure de Chimie de Paris*.

* Laboratoire Charles Friedel (UMR 7223), Chimie ParisTech, 11 rue Pierre et Marie Curie, F-75231 Paris Cedex 05.

Courriel : sylvain-darses@chimie-paristech.fr

La catalyse hétérogène : un outil clé pour le développement durable

Pierre Gallezot

Résumé	Outre ses applications traditionnelles en chimie et en pétrochimie, la catalyse hétérogène joue un rôle majeur pour la préservation de l'environnement. Elle permet de réduire la demande en énergie par l'optimisation des procédés de conversion des ressources fossiles et renouvelables et de minimiser la formation de déchets non valorisables. Elle est devenue l'outil essentiel pour le traitement des polluants dans l'air et dans l'eau. L'étude de la destruction des polluants par les poussières minérales dans la haute atmosphère révèle le rôle majeur qu'elle joue pour la préservation de l'environnement à l'échelle du globe.
Mots-clés	Catalyse hétérogène, environnement, énergie.
Abstract	Heterogeneous catalysis: a unique tool for a sustainable development In addition to the traditional applications in chemistry and petrochemistry, heterogeneous catalysis plays a major role in environmental preservation. It contributes to reduce the energy demand by optimising the conversion processes of fossil and renewable resources and by minimising the formation of non-recyclable wastes. It is now the essential tool for the treatment of pollutants in air and water. The study of pollutant destruction by mineral dust in high atmosphere demonstrates the major role that it plays for global environmental preservation.
Keywords	Heterogeneous catalysis, environmental protection, energy demand.

La catalyse hétérogène est en plein essor à travers ses multiples applications associées au développement durable. Initialement appliquée à la pétrochimie et à la synthèse des grands intermédiaires chimiques, elle est devenue l'outil essentiel d'une chimie durable pour la production avec un minimum de déchets de molécules qui entrent dans tous nos produits de consommation. La catalyse hétérogène intervient dans tous les procédés de conversion des ressources fossiles (pétrole, charbon, gaz naturel) vers de nouveaux vecteurs d'énergie comme l'hydrogène ou le méthanol utilisables dans des piles à combustible pour la production d'électricité. Elle trouve un nouveau champ d'applications pour la production de biocarburants et de bioproduits à partir de ressources renouvelables. Elle est l'outil indispensable pour le traitement des gaz et particules toxiques émis dans l'atmosphère par les activités anthropogéniques. Elle participe de plus en plus à la dépollution et au recyclage des eaux industrielles, contribuant ainsi à la protection des milieux naturels. Enfin, elle s'invite dans des domaines inattendus, allant des appareils à usage domestique aux processus chimiques dans la haute atmosphère.

Mécanismes et méthodologies de la catalyse hétérogène

Approfondissement des mécanismes

Les étapes élémentaires des réactions catalysées par les solides restent mal connues en raison de la difficulté à identifier la structure des complexes transitoires formés entre les atomes de surface des solides et les molécules de

réactifs. Une connaissance plus approfondie des étapes élémentaires et des intermédiaires réactionnels est obtenue par des études spectroscopiques sur le catalyseur en cours de réaction, par l'étude de la cinétique des réactions et par la modélisation des espèces adsorbées sur les atomes de surface en utilisant les outils de la chimie théorique.

La spectroscopie infrarouge rapide permet de suivre les étapes élémentaires des réactions à la surface des catalyseurs avec une résolution temporelle de 33 ns. En déclenchant la réaction par un laser femtoseconde, Thibault-Starzyk *et coll.* ont détecté des intermédiaires extrêmement fugaces dans la réaction de réduction sélective de NO par CO sur un catalyseur d'argent sur alumine [1] (*figure 1*). D'un point de vue pratique, cette réaction permet l'élimination simultanée de ces deux polluants des gaz d'échappement des moteurs thermiques.

Quelques définitions

Le catalyseur participe aux étapes élémentaires d'une réaction chimique (cycle catalytique). Il est régénéré à la fin du cycle et peut ainsi contribuer à un grand nombre de cycles. Il abaisse l'énergie d'activation de certaines étapes et ce faisant permet d'augmenter la vitesse de la réaction et d'orienter la sélectivité vers les produits désirés. Il ne modifie pas l'énergie libre totale de la réaction et n'a donc aucun effet sur la constante d'équilibre.

La catalyse et les catalyseurs sont dits hétérogènes lorsque les étapes élémentaires impliquent les atomes de surface d'un solide alors que les réactifs sont en phase gaz ou liquide. Les vitesses de réaction exprimées en nombre de molécules converties par unité de temps et par unité de surface (mole/h.m^2) ou de poids (mole/h.kg) du catalyseur permettent de comparer l'activité des catalyseurs pour une réaction donnée.

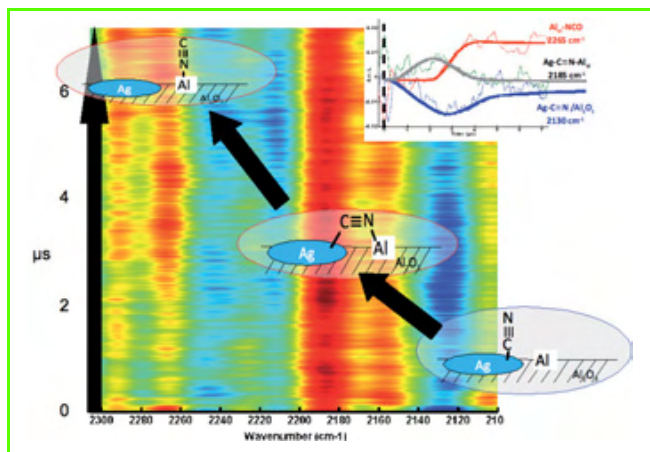


Figure 1 - Spectres infrarouge à haute résolution temporelle (33 ns) obtenus dans la réaction $\text{NO} + \text{CO}$ sur un catalyseur $\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3$ induite par laser femtoseconde. (Contact : Frédéric Thibault-Starzyk, LCS-ENSICAEN).

L'interprétation des spectres montre que des espèces intermédiaires de type cyanure forment un pont entre la particule d'argent et le support d'alumine. Ce pont ne dure que 2 μs puis bascule pour former un isocyanure sur alumine qui sera ensuite rapidement oxydé en isocyanate.

L'approche par la microcinétique expérimentale des réactions catalytiques permet de déterminer les paramètres cinétiques des étapes élémentaires contrôlant l'activité du catalyseur, et en particulier le rôle crucial des étapes d'adsorption. Cette approche nécessite le développement d'outils de caractérisation nouveaux, par exemple la spectrométrie IRTF à l'équilibre d'adsorption qui permet de déterminer les chaleurs d'adsorption des espèces CO dans la réaction d'oxydation de CO sur catalyseur au platine. (Contact : Daniel Bianchi, IRCELYON*).

Les études spectroscopiques sur des surfaces modèles jouent un rôle important dans la compréhension des mécanismes catalytiques, rôle reconnu par l'attribution du prix Nobel 2007 de chimie à Gerhard Ertl. Les développements technologiques récents permettent d'effectuer des études sous des pressions et températures compatibles avec une modélisation réaliste de l'acte catalytique. À titre d'exemple, la microscopie à effet tunnel fonctionnant sous pression de CO montre que l'adsorption de CO sur la surface (110) d'un cristal d'or entraîne une mobilité des atomes conduisant à une reconstruction de la structure de surface (figure 2). Cette reconstruction a été modélisée par une approche théorique où la pression de CO est directement prise en compte dans les calculs [2].

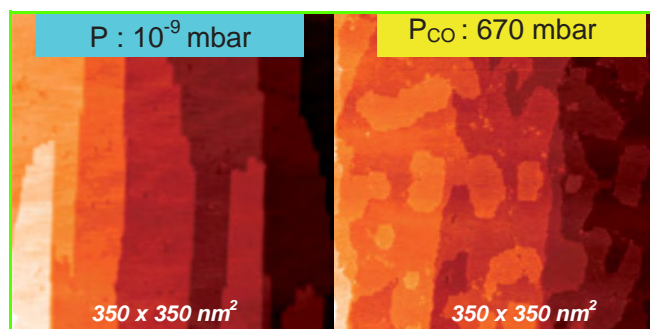


Figure 2 - Images par microscopie à effet tunnel de la surface (110) d'un monocristal d'or (surface Au (110)-(1x2)). (Contact : Francisco Cadete Santos Aires, IRCELYON*).

Champ gauche : surface sous ultra-vide ; champ droit : surface sous pression partielle de monoxyde de carbone.

De nouvelles approches en chimie théorique permettent une modélisation des interactions entre molécules de réactif et atomes de surface, conduisant ainsi à une approche prédictive de la catalyse. À titre d'exemple, l'équipe de chimie théorique de l'ENS Lyon a effectué le calcul des barrières d'énergie des étapes élémentaires de l'hydrogénation de l'acroléine sur une surface de platine dont les résultats permettent de prévoir la sélectivité vers les trois produits possibles d'hydrogénation [3] (figure 3).

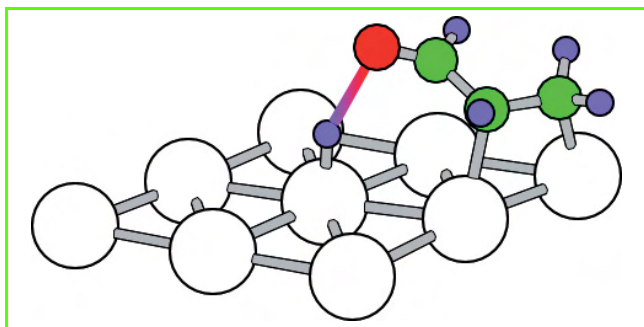


Figure 3 - Représentation d'une molécule d'acroléine adsorbée sur une surface de platine dans l'état de transition pour l'étape élémentaire d'hydrogénation sur l'atome d'oxygène. (Contact : Philippe Sautet, ENS Lyon).

Matériaux et réacteurs catalytiques

L'essor de la catalyse hétérogène doit beaucoup à la synthèse de matériaux catalytiques structurés destinés à assurer un contrôle de la diffusion des réactifs et des produits. Une multitude d'oxydes mixtes microporeux (1 nm) ou mésoporeux (2-5 nm) à pores ordonnés ont été synthétisés pour différentes applications, notamment en raffinage et pétrochimie. Une nouvelle approche consiste à créer une macroporosité permettant de diminuer le parcours des molécules à l'intérieur des solides. Ainsi, grâce à un procédé de dissolution contrôlée, des cristaux denses de zéolites (silicalite, ZSM-5) sont transformés en « nano-boîtes » dont les parois minces assurent une diffusion accrue conduisant à de meilleures activités dans les réactions d'oxydation. (Contact : Alain Tuel, IRCELYON*).

Des voies de synthèse en rupture avec celles utilisées pour les oxydes microporeux ont abouti à une nouvelle famille de solides à charpente hybride organique-inorganique (« metal organic framework » ou MOF). Ces synthèses connaissent un fort développement vers une grande variété de solides de composition, taille de pores et site catalytiques contrôlés, qui trouvent des applications en séparation et catalyse. Ainsi, Gérard Férey *et coll.* ont synthétisé le solide MIL-100(Fe) qui possède une activité catalytique supérieure à celle des zéolithes HY dans les réactions de benzylolation Friedel-Crafts [4] (figure 4).

Les réactions catalytiques sont traditionnellement mises en œuvre dans des réacteurs où le catalyseur est disposé en lit fixe ou en suspension dans un fluide. Une plus grande efficacité permettant l'intensification des procédés consiste à enduire le matériau catalytique sur les parois de réacteurs structurés compacts (monolithes, membranes, microréacteurs multicanaux). Ces unités miniaturisées permettent des productivités élevées et sécurisées. À titre d'exemple, la figure 5 montre un composite constitué d'une mousse macroporeuse de β -SiC enduite d'une zéolithe. Le composite

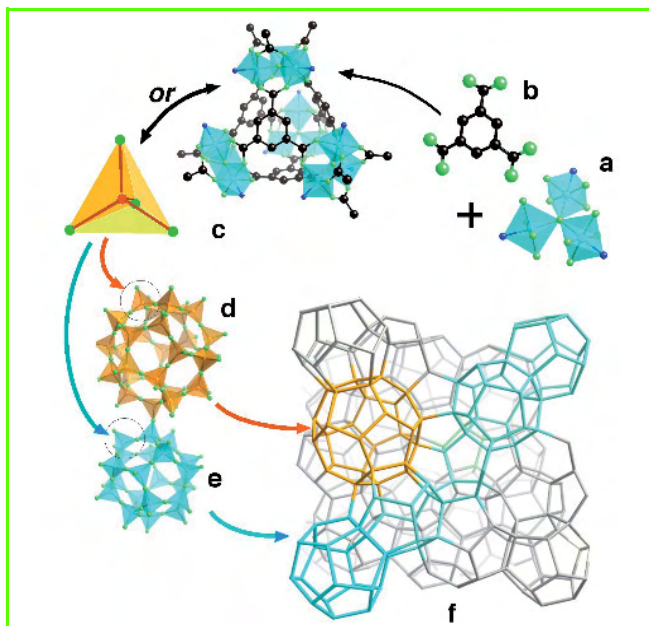


Figure 4 - Structure d'un MOF de type MIL-100. (Contact : Gérard Férey, Institut Lavoisier, Versailles).

La combinaison de trimères d'octaèdres métalliques (a) et d'ions trimésates (b) conduit à la formation de supertétraèdres (c) dont la connexion aboutit à un édifice poreux tridimensionnel avec des cages limitées par 28 (diamètre intérieur utile 25 Å) et 20 (diamètre 20 Å) supertétraèdres. La figure f représente le squelette des centres de supertétraèdres.

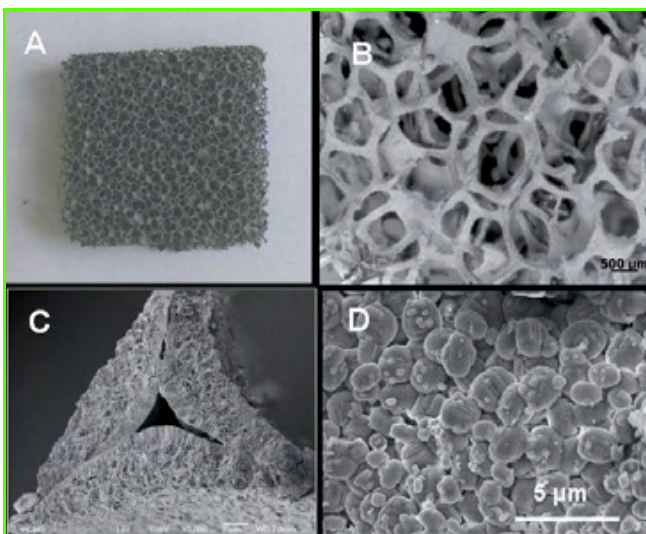


Figure 5 - Structure d'un monolithe de carbure de silicium enduit d'un catalyseur acide de type zéolithe. (Contact : Cuong Pham-Huu, Marc Jacques Ledoux, LMSPC, Strasbourg).

Les vues à différents grossissements montrent la morphologie externe et interne du monolithe.

permet un haut flux de réactifs et une rapide désorption des produits, conduisant à une activité plus élevée et plus stable [5].

La catalyse hétérogène pour la production de nouveaux vecteurs d'énergie

Carburants propres et carburants synthétiques

La production de carburants propres passe par une désulfuration des coupes pétrolières qui est effectuée par

hydrotraitement en présence de catalyseurs à base de sulfures métalliques dont les performances sont continuellement améliorées. Cependant, pour répondre à des normes européennes inférieures à 10 ppm de soufre, l'utilisation de procédés complémentaires s'avère nécessaire. L'une des voies est l'alkylation des composés thiophéniques par les oléfines conduisant à des composés plus lourds qui peuvent être séparés par distillation (figure 6).

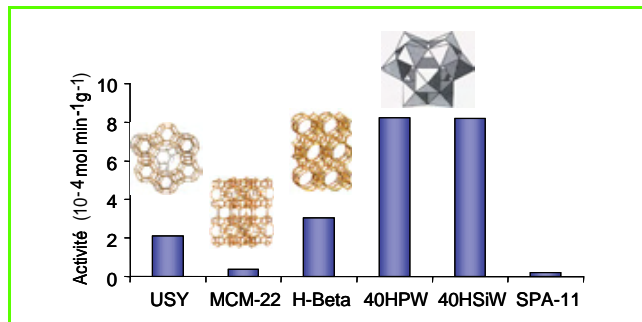


Figure 6 - Alkylation des composés thiophéniques des essences. (Contact : Christophe Geantet, IRCELYON*).

Activités initiales à 358 K en réacteur autoclave. Parmi divers solides acides, les hétéropolyacides de type $H_3PW_{12}O_{40}$ ou $H_4SiW_{12}O_{40}$ supportés sur silice sont les plus performants pour ces réactions.

La production de carburants synthétiques à partir de gaz naturel, charbon ou biomasse est appelée à se développer pour remplacer les carburants dérivés du pétrole. La catalyse hétérogène intervient dans le reformage à la vapeur d'eau des ressources fossiles ou renouvelables pour la production de gaz de synthèse ($CO + H_2$) qui est ensuite utilisé dans le procédé catalytique Fischer-Tropsch pour la synthèse d'hydrocarbures. Ce dernier procédé fait l'objet de recherches par les laboratoires académiques, l'IFPEN et les compagnies pétrolières, afin de développer des catalyseurs robustes dont la sélectivité peut être orientée vers des mélanges d'hydrocarbures compatibles avec les différents types de moteurs thermiques.

Production, stockage et utilisation de l'hydrogène

Un effort à l'échelle mondiale est réalisé pour produire de l'hydrogène à partir des hydrocarbures, du gaz naturel ou de la biomasse afin d'alimenter les piles à combustible. La catalyse hétérogène intervient dans les trois étapes nécessaires à la production d'hydrogène pur : (1) reformage en gaz de synthèse, (2) réaction du « gaz-à-l'eau » pour convertir le CO en CO_2 avec production d'hydrogène, (3) élimination des traces de CO dans l'hydrogène par oxydation sélective. L'intensification de ces procédés est réalisée par enduction de catalyseurs sur les parois des canaux de réacteurs microstructurés (figure 7). Ce type de réacteur utilisé pour le reformage du méthane améliore d'un facteur trois la production d'hydrogène par rapport à un réacteur en lit fixe en raison d'un meilleur contrôle thermique de la réaction.

Le stockage de l'hydrogène est l'un des verrous pour l'utilisation pratique de ce vecteur d'énergie. Pour des piles à combustible de petite puissance, une solution consiste à stocker l'hydrogène sous forme de borohydure ($NaBH_4$). L'hydrogène est libéré par hydrolyse de $NaBH_4$ en présence d'un catalyseur au cobalt qui permet de libérer l'hydrogène avec un rendement de 9,7 % en poids proche du rendement théorique maximal de 10,8 %. (Contact : Aline Auroux, IRCELYON*).

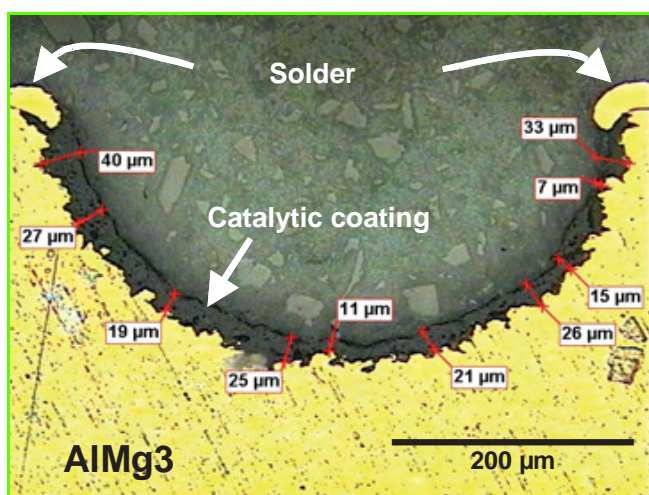


Figure 7 - Coupe transversale d'un microréacteur métallique de type échangeur de chaleur montrant un canal dont les parois sont fonctionnalisées par enduction d'un catalyseur Cu-Zn-Al. (Contact : Claude Mirodatos, IRCELYON*).

Les catalyseurs hétérogènes interviennent également dans le cœur des piles à combustible à électrolyte polymère pour assurer l'oxydation de l'hydrogène ou du méthanol à l'anode et la réduction de l'oxygène à la cathode de la pile ; l'un des défis est de diminuer la quantité de platine sur les électrodes, par exemple grâce à des formulations bimétalliques.

Des recherches sont également conduites sur des piles à combustible à électrolyte oxyde (SOFC) intégrant un reformage interne du gaz naturel sur des catalyseurs de type $\text{La}_{0,8}\text{Sr}_{0,2}\text{CrO}_3$. Le combustible serait du biogaz issu de la fermentation anaérobie des déchets qui est constitué de méthane contenant des impuretés avec du soufre et de l'azote qui doivent être éliminées par des réactions catalytiques avant d'envisager un couplage direct biogaz/pile SOFC. (Contact : Patrick Gelin, IRCELYON*).

Biocarburants

La technologie Esterip-HTM, basée sur des catalyseurs hétérogènes et mise au point par l'IFPEN, représente une innovation majeure pour la production des esters méthyliques d'acide gras (biodiesel) par transestérification des huiles végétales. L'utilisation de catalyseurs solides évite les rejets inhérents aux technologies qui emploient des catalyseurs liquides à base de soude ou de potasse et permet d'obtenir une glycérine pure.

Les biocarburants dits de première génération, qui utilisent des ressources agricoles au dépend des besoins pour l'alimentation, font place à des biocarburants de deuxième génération utilisant la biomasse lignocellulosique. La catalyse hétérogène intervient dans toutes les conversions thermo-chimiques de la biomasse pour produire des carburants synthétiques : gazéification, pyrolyse, hydrotraitement, synthèse Fischer-Tropsch. Toutes les voies de la filière thermo-chimique font actuellement l'objet de recherches au laboratoire et à l'échelle pilote afin d'optimiser les catalyseurs. L'industrialisation des procédés est envisagée soit dans des bioraffineries dédiées, soit plus probablement dans les raffineries existantes. Ainsi le « co-processing » des charges pétrolières avec l'huile de pyrolyse permet de produire de l'essence par craquage catalytique (FCC) sur des catalyseurs acides. Il a été montré que des ajouts de 20 % en

bio-huiles restent compatibles avec une production d'essence standard. (Contact : Yves Schuurman, IRCELYON*).

La catalyse hétérogène pour une chimie durable

L'industrie chimique est engagée dans une logique de développement durable qui consiste à préserver les ressources disponibles avec une utilisation raisonnée des matières premières, des atomes et de l'énergie nécessaires aux transformations chimiques. La catalyse hétérogène est l'outil indispensable pour minimiser la formation de sous-produits non valorisables dans toute la gamme de produits allant des grands intermédiaires à la chimie de spécialité ; les enjeux sont particulièrement grands pour la synthèse d'intermédiaires de fort tonnage ou pour les synthèses multi-étapes susceptibles de générer des quantités importantes de déchets. Il n'est pas possible ici de donner un aperçu des multiples applications de la catalyse hétérogène pour la chimie verte. À titre d'exemple, la conception d'un catalyseur à base d'un polyoxométallate comportant des promoteurs d'activité comme le vanadium et de sélectivité comme le tellure en position contrôlée dans la structure de type Keggin a permis d'obtenir une sélectivité record en acides méthacrylique et méthacroléine en une seule étape à partir de l'isobutane, minimisant ainsi la formation de nombreux sous-produits non valorisables. (Contact : Jean-Marc Millet, IRCELYON*).

Alors que les voies de synthèse de produits chimiques à partir des hydrocarbures ont été optimisées pendant plus d'un siècle, les procédés catalytiques dans la filière biomasse-produits chimiques sont comparativement à l'état embryonnaire. La grande variété des molécules issues de la biomasse et la multitude des chemins réactionnels vers les produits posent un défi pour la recherche et l'industrialisation. Des catalyseurs doivent être mis au point pour convertir sélectivement des molécules hautement fonctionnalisées, souvent insolubles et thermiquement instables, en présence d'impuretés présentes dans la matière première ou générées au cours des procédés de fermentation. La catalyse hétérogène est utilisée pour des procédés à fort tonnage comme l'hydrogénation du glucose en sorbitol dont le procédé a été amélioré par l'utilisation de catalyseurs au ruthénium plus actifs, sélectifs et stables que les catalyseurs au nickel. (Contact : Pierre Gallezot, IRCELYON*).

L'hydrogénation catalytique des huiles végétales en graisses alimentaires est connue depuis longtemps mais les applications en oléochimie se développent actuellement pour la synthèse de tensioactifs, lubrifiants et plastifiants biocompatibles. Ainsi, les huiles végétales préalablement époxydées sont acétylées par l'anhydride acétique en présence de solides basiques de type hydrotalcite pour produire des plastifiants remplissant les spécifications rhéologiques des PVC souples, en remplacement des phtalates interdits en raison de leur toxicité dans certaines applications. (Contact : Catherine Pinel, IRCELYON*).

La catalyse hétérogène et la photocatalyse pour dépolluer l'air et l'eau

La catalyse hétérogène est l'outil indispensable pour le traitement des effluents toxiques tels que les composés organiques volatils (COV), les oxydes d'azote (NOx) et les

particules (sues...) émis par les activités anthropogéniques. La mise au point des pots catalytiques permettant l'élimination des polluants émis par les moteurs fonctionnant à l'essence (CO, NOx et hydrocarbures imbrûlés) constitue un axe de recherche historique. L'élimination des particules de suies et des NOx émis par les moteurs Diesel est un défi en passe d'être relevé grâce à la mise au point de filtres à particules assurant la réduction des NOx par injection d'hydrocarbures et l'oxydation des particules à basse température. Une solution originale (procédé NOxTRAP) fait appel à un système électrocatalytique sur les parois d'un filtre à particules pour piéger transitoirement les NOx qui sont ensuite réduits par injection d'hydrocarbures. (Contact : Philippe Vernoux, IRCELYON*).

La photocatalyse, qui combine l'action des oxydes semi-conducteurs et du rayonnement UV (solaire), connaît un développement important vers les applications pour le traitement de l'air et de l'eau [6]. Les photocatalyseurs à base de TiO₂ supporté sur matériaux fibreux sont notamment utilisés pour le traitement des composés organiques volatils ou pour la destruction des agents pathogènes. Parallèlement, une recherche active est dirigée vers la conception de photocatalyseurs actifs sous rayonnement visible.

La disponibilité en quantité et en qualité de l'eau dans le monde est devenue un enjeu environnemental et géostratégique majeur pour le XXI^e siècle. La catalyse intervient à la fois dans le traitement des eaux potables et des eaux usées, voire dans celui des boues de station d'épuration. La photocatalyse permet l'élimination de polluants toxiques comme les pesticides, mais également celle de micro-organismes pathogènes (virus, bactéries, parasites...). Ainsi, en présence de TiO₂ et sous irradiation UV-A, on observe une dégradation de l'ARN et de l'ADN intracellulaires d'une bactérie *Escherichia coli* K-12. La désorganisation de la membrane bactérienne et sa perforation sont clairement observées par microscopie électronique en transmission (figure 8).



Figure 8 - Vue par microscopie électronique en transmission d'une suspension de bactéries *E. coli* en contact avec le catalyseur TiO₂ Degussa P-25, après 180 min d'irradiation sous UV-A. (Contact : Chantal Guillard, IRCELYON*).

Le traitement des eaux industrielles fortement concentrées en produits toxiques et non biodégradables nécessite une première étape d'oxydation des molécules où la catalyse intervient pour opérer dans des conditions plus douces de température et de pression. Cette technologie, appelée oxydation voie humide catalysée (OVHC), a été appliquée au traitement d'effluents de blanchiment de la pâte à papier ou de margines (effluents non biodégradables

issus de la fabrication d'huile d'olives). Les catalyseurs hétérogènes au platine ou ruthénium supportés sur TiO₂ ou ZrO₂ sont actifs pour l'abattement des teneurs en carbone organique total (COT). Un prétraitement des margines par OVHC permet d'améliorer la production de biogaz en méthanisation biologique de ces effluents. (Contact : Michèle Besson/Claude Descorme, IRCELYON*).

Catalyse hétérogène dans la maison et le bâtiment

L'utilisation des catalyseurs permettant une combustion propre et sans flamme des gaz butane ou propane pour le chauffage ou séchage par panneaux radiants est connue depuis longtemps. On connaît aussi les applications pour les fours catalytiques autonettoyants et les diffuseurs catalytiques à effet déodorant et anti-bactérien. Le fer à repasser à semelle catalytique pour l'élimination par combustion douce des salissures sur le linge est une nouvelle application (figure 9). La mise au point au laboratoire d'un dépôt de palladium en film mince (40-50 nm) a été industrialisée et commercialisée depuis la fin 2008 par la société Calor.

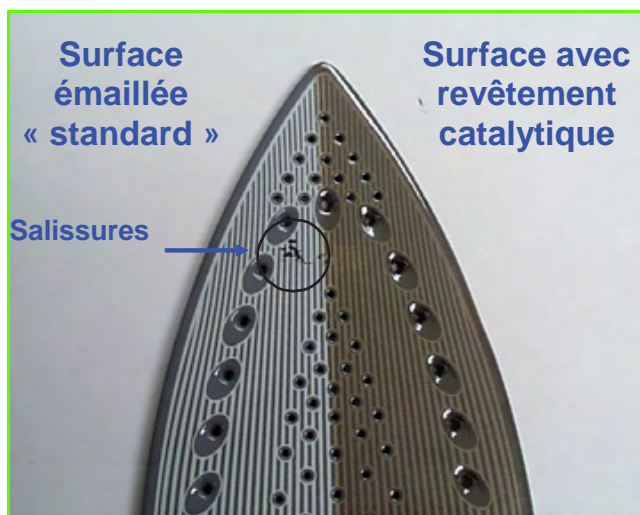


Figure 9 - Fer à repasser à semelle catalytique au palladium permettant l'élimination des salissures (brevet CNRS). (Contact : Jean-Claude Bertolini, IRCELYON*).

L'incorporation de photocatalyseurs à base d'oxyde de titane aux matériaux constituant les façades des bâtiments (murs et vitrages) permet d'oxyder de manière continue les salissures d'origine organique. Les vitres et bétons autonettoyants contribuent ainsi de façon durable à la propreté des bâtiments. (Contact : Jean-Marie Herrmann, IRCELYON*).

Processus catalytiques dans la haute atmosphère

Des millions de tonnes de poussières minérales peuvent être transportées du Sahara vers la haute atmosphère. Les oxydes de titane et de fer présents dans ces poussières sont le siège de réactions photocatalytiques qui participent à la destruction des oxydes d'azote, phénomène qu'il est possible de reproduire en laboratoire. Ces réactions catalytiques dans la haute atmosphère contribuent à la destruction des polluants à l'échelle planétaire (figure 10).

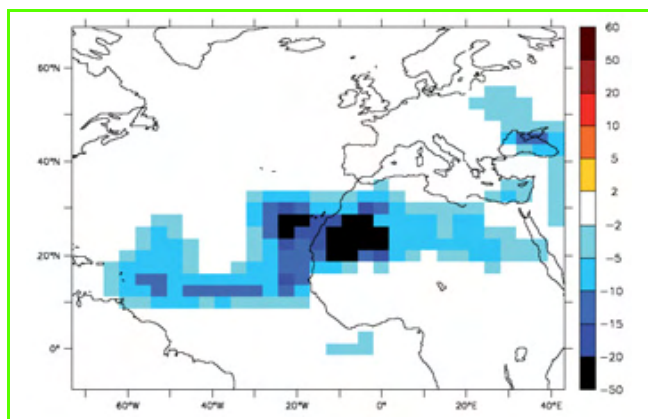


Figure 10 - Dégradation du NO₂ à l'échelle planétaire lors d'un épisode saharien. (Contact : Christian George, IRCELYON*).

Conclusion

Ce survol des avancées récentes en catalyse hétérogène est évidemment très incomplet et n'a pas l'ambition de refléter l'ensemble des résultats marquants obtenus dans tous les laboratoires français de catalyse. Pour les lecteurs désirant plus d'informations sur la catalyse hétérogène et ses applications dans l'énergie, l'environnement, l'industrie chimique, les transports et la vie quotidienne, la division Catalyse de la Société Chimique de France a réalisé un état complet des lieux sur son site Internet [7].

Références

- [1] Thibault-Starzyk F., Seguin E., Thomas S., Daturi M., Arnolds H., King D.A., Real-time infrared detection of cyanide flip on silver-alumina NO_x removal catalyst, *Science*, **2009**, 324, p. 1048.
- [2] Loffreda D., Piccolo L., Sautet P., Surface restructuring under gas pressure from first principles: A mechanism for the CO-induced removal of the Au(110)-(1x2) reconstruction, *Phys. Rev. B*, **2005**, 71, p. 113415.
- [3] Loffreda D., Delbecq F., Vigné F., Sautet P., Fast prediction of selectivity in heterogeneous catalysis from extended Brønsted-Evans-Polanyi relations: A theoretical insight, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, p. 8978.
- [4] Horcajada P., Surlé S., Serre C., Hong D.Y., Seo Y.K., Chang J.S., Grenèche J.-M., Margiolaki I., Férey G., Synthesis and catalytic properties of MIL-100(Fe), an iron(III) carboxylate with large pores, *Chem. Comm.*, **2007**, p. 2820.
- [5] Ivanova S., Vanhaecke E., Louis B., Libs S., Ledoux M.J., Rigolet S., Marichal C., Pham C., Luck F., Pham-Huu C., Efficient synthesis of dimethyl ether over HZSM-5 supported on medium-surface area beta-SiC foam, *ChemSusChem*, **2008**, 1, p. 851.
- [6] Hermann J.M., *Photocatalysis*, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, vol. 19, 5th ed., Arza Seidel (ed.), John Wiley & Sons, **2006**, p. 73-106.
- [7] <http://91.121.18.171/sfc/DivCata/Projet-fiches-Vulg/divcat1008.html>



Pierre Gallezot

est directeur de recherche émérite à l'Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon (IRCELYON)*.

* IRCELYON, UMR 5256 CNRS/UCBL, 2 avenue Albert Einstein, F-69626 Villeurbanne Cedex.

Courriel : pierre.gallezot@ircelyon.univ-lyon1.fr

Nota : les chercheurs de l'IRCELYON cités dans cet article sont joignables par courriel à prénom.nom@ircelyon.univ-lyon1.fr



STAGES 2011 - 2012

- Photonique et photovoltaïque Septembre à février
- Imagerie et mesures par AFM aux interfaces électrochimiques 17 octobre 2011
- Couleur : origine, physique et modélisation 20 et 21 octobre 2011 / 8 et 9 mars 2012
- Perfectionnement en spectrométrie de masse : méthodes d'ionisation, désorption - Spectrométrie de masse en tandem, applications analytiques 7 au 10 novembre 2011
- Mesures d'impédances appliquées à l'électrochimie niveau 2. 14 au 18 novembre 2011
- Détection des gaz formés à l'interface électrode / solution (DEMS - Differential Electrochemical Mass Spectroscopy) 14 novembre 2011 / 21 novembre 2011
- Initiation aux techniques de moulage - niveau 1 28 novembre au 2 décembre 2011 / 6 au 10 février 2012
- Initiation aux techniques de moulage - niveau 2 5 au 16 décembre 2011 / 2 au 13 avril 2012
- Perfectionnement aux techniques de moulage - niveaux 1 et 2. sur demande
- Mesures de bruit électrochimique appliquées à la corrosion et aux systèmes diphasés 30 et 31 janvier 2012
- Outils de caractérisation de particules colloïdales en suspension 13 au 16 mars 2012 / 12 au 15 juin 2012
- Mesures d'impédances appliquées à l'électrochimie niveau 1. 19 au 23 mars 2012
- Rhéologie pratique. 21 au 23 mars 2012
- Chromatographie en phase gazeuse (colonnes capillaires). 9 et 11 mai 2012

Inscriptions : 01 53 10 43 20

Stages sur mesure : chantal.viger@upmc.fr

Services personnalisés d'accompagnement à la reprise d'études et à la VAE : fc.reva@upmc.fr

www.fc.upmc.fr



Formation continue

UPMC
SORBONNE UNIVERSITÉS

Biocatalyse, bioconversion et biotechnologie blanche

Des outils du vivant pour la chimie

Anne Zaparucha, Véronique de Berardinis et Jean Weissenbach

Résumé	L'idée que la chimie doit s'insérer dans une perspective de développement durable fait son chemin. L'utilisation des outils catalytiques du vivant sous ses différentes formes – enzymes isolés, micro-organismes entiers – permet d'aller dans ce sens et est une des alternatives à la chimie de synthèse. Cette approche nécessitant une étroite collaboration entre chimistes et biologistes ouvre de nombreuses perspectives. Cet article présente une vue d'ensemble de cette thématique et des moyens pour en dépasser les limites.
Mots-clés	Biocatalyse, bioconversion, biotechnologie blanche, ingénierie métabolique, biologie synthétique, chimie durable.
Abstract	Biocatalysis, bioconversion and white technology: tools from the living world for chemistry The idea that chemistry must form a part of sustainable development makes progress. Using the catalytic tools from the living world – isolated enzymes, whole microorganisms – represents one of the alternative options to synthetic chemistry. This approach needs a strong collaboration between chemists and biologists and paves the way to numerous opportunities. This article presents an overview of this thematic and of the ways to overcome its limits.
Keywords	Biocatalysis, bioconversion, white technology, metabolic engineering, synthetic biology, sustainable chemistry.

La chimie a commencé une profonde évolution qui résulte d'une prise en compte grandissante de l'impact environnemental des procédés de synthèse. Cette responsabilisation progressive a fait suite à la formulation des douze principes de la « chimie verte » au cours des années 90 aux États-Unis [1]. Mais la conversion de l'industrie chimique à des pratiques plus vertes représente un défi gigantesque, sur les plans scientifique, opérationnel, organisationnel et financier.

D'une manière remarquable, l'introduction de méthodes biocatalytiques et d'ingénierie métabolique peut avoir un effet positif qui concerne jusqu'à neuf des douze principes et se place ainsi loin devant les autres pratiques mises en œuvre ou envisagées. Ceci n'est pas complètement étonnant car la chimie développée par le vivant est intrinsèquement au cœur d'écosystèmes établis sur le long terme qui ont acquis une stabilité au fil du temps et où les organismes se développent collectivement en évitant de perturber leur environnement. À quelques exceptions près, les processus chimiques du vivant sont verts par construction.

Les débuts de la biocatalyse industrielle

L'utilisation de procédés biocatalytiques par l'homme remonte à la nuit des temps. Elle concernait aussi bien l'élaboration d'aliments, de matériaux, d'édulcorants, de colorants que de produits chimiques bruts. Les premières applications s'appuyant sur la biocatalyse* ont fait appel à des micro-organismes* entiers (fermentations*). Ce n'est cependant que dans les années 1830 que l'on commence à comprendre que les transformations opérées dans les

fermentations sont de nature catalytique (Berzelius). C'est aussi dès les années 1830, alors qu'on ignore encore le principe sous-jacent, que l'on commence à utiliser des ferments solubles extraits et non plus des organismes entiers, par exemple pour l'hydrolyse de l'amidon ou la fermentation du lactose ou du sucre. Ce ne sera qu'à la fin du XIX^e siècle que l'on aboutira, moyennant des polémiques retentissantes entre vitalistes et réductionnistes, au consensus que les agents responsables de ces transformations (les enzymes*) sont produits par des organismes vivants.

Au XIX^e siècle coexistent donc déjà deux manières de faire des conversions chimiques biocatalytiques : soit par les méthodes traditionnelles qui utilisent des organismes entiers, soit à partir d'extraits d'organismes (diastases). C'est aussi au cours de cette même période que la chimie de synthèse s'est progressivement et considérablement affranchie de sa dépendance envers des matières premières d'origine biologique et qu'elle a pu produire par synthèse complète des composés antérieurement produits par des systèmes vivants.

Vers la fin du XIX^e, on note un premier progrès après l'utilisation par l'industrie de ferments type diastases préparés et commercialisés par des entreprises créées *ad hoc*. L'utilisation de micro-organismes pour synthétiser des molécules chimiques est apparue en 1915 lorsque Chaïm Weizmann recourt à l'utilisation d'une souche bactérienne, *Clostridium acetobutylicum*, pour fabriquer en anaérobiose* de l'acétone en mélange avec du butanol et de l'éthanol, séparés ensuite par distillation. Ceci permet à l'amirauté britannique de faire face à la pénurie d'acétone, indispensable pour la fabrication d'explosifs. La paix revenue, le procédé de fermentation de Weizmann est abandonné. Cependant, vers

1920, on peut noter un nouveau recours aux bioconversions* par un champignon filamenteux, *Aspergillus niger*, dans le but de fabriquer de l'acide citrique. Le procédé est rapidement repris par le laboratoire Pfizer, puis suivi par d'autres. Le procédé microbiologique, qui utilise à présent des mélasses de betteraves, est toujours employé. Vers 1930, ces premières tentatives sont suivies par la synthèse de (*R*)-phénylacétylecarbinol, un intermédiaire de l'éphédrine,

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

Anaérobiose : vie en absence d'oxygène moléculaire.

Biocatalyse : catalyse par une substance d'origine biologique, le plus souvent un enzyme.

Bioconversion ou biotransformation : transformation de matières chimiques par des systèmes biologiques, le plus souvent des micro-organismes.

Biotechnologie blanche ou industrielle : transformation de matériaux par des procédés d'ingénierie utilisant des agents ou des systèmes biologiques pour produire des biens et services.

Clonage : introduction d'une séquence d'ADN étranger dans un organisme hôte. Une cellule ayant acquis cette séquence nouvelle pour cet organisme va se diviser et donc donner naissance à un clone dont tous les représentants posséderont cette séquence étrangère, d'où le terme de clonage.

Cofacteur : molécule non protéique associée à l'enzyme, essentielle à la catalyse de certaines réactions.

Enzyme : catalyseur de nature protéique catalysant une transformation chimique spécifique (ou un groupe spécifique de transformations).

Fermentation : réaction biochimique ou succession de réactions (voie métabolique) qui consiste à produire de l'énergie à partir de réactions d'oxydoréductions d'un substrat organique sous l'action d'enzymes microbiens, et à rejeter certains produits de ces réactions. Ces réactions se déroulent en anaérobiose et ne font donc pas intervenir d'oxygène moléculaire. La fermentation se distingue de la respiration, qui nécessite de l'oxygène et se réalise en présence d'air (aérobiose), notamment par son faible rendement énergétique et la diversité des produits synthétisés. Toutefois le terme de fermentation a été étendu à la production de métabolites, antibiotiques, etc., à partir de micro-organismes cultivés en anaérobiose ou en aérobiose.

Génie génétique : ensemble des démarches expérimentales consistant à manipuler des fragments d'ADN, afin de les analyser, d'exprimer le(s) gène(s) qu'ils portent etc., à des fins de recherche ou d'applications. Le clonage d'ADN est la manipulation la plus courante du génie génétique : il permet, en cultivant un grand nombre de cellules d'un clone portant le fragment défini, d'en obtenir de grandes quantités afin d'étudier sa structure, ses propriétés biologiques ou à des fins pratiques.

Métagénome : ensemble des génomes des micro-organismes vivant dans le même écosystème. L'analyse des métagénomes permet l'étude de toutes les bactéries d'un environnement donné, même si l'on ne sait pas les cultiver individuellement en laboratoire.

Micro-organisme : organisme uni- ou pluricellulaire (dont les cellules ne sont pas différenciées en tissu) observable au microscope. Ce terme regroupe des organismes de structure procaryote (virus, bactéries et archées) et eucaryote (algues, protozoaires et champignons).

Mutagenèse : introduction de modifications dans une molécule d'ADN (gène, chromosome, génome) par traitement à l'aide d'un agent mutagène. Les agents mutagènes sont pour l'essentiel des agents physiques ou chimiques dont l'action provoque une altération chimique de la séquence de l'ADN.

Phénotype : caractéristiques observables d'une cellule ou d'un organisme.

après qu'on ait observé (1922) que la levure était capable de catalyser la carbonylation de benzaldéhyde et de pyruvate. Le principe de ce procédé de biotransformation est toujours utilisé de nos jours, soit dans une réaction enzymatique en continu, soit dans un processus cellulaire moyennant un remplacement du pyruvate par l'acétaldéhyde et l'utilisation d'une pyruvate décarboxylase modifiée par mutagenèse*.

Ces exemples, qui illustrent les avantages que présentent les enzymes, constituent les premiers exemples de biotechnologie blanche ou industrielle* à des fins de synthèse chimique. Le cas de l'éphédrine est un cas d'école pour deux raisons. En premier lieu, le processus biocatalytique sous-jacent permet la synthèse d'une forme énantiopure d'un composé chiral. Cet avantage est à attribuer à la pyruvate décarboxylase qui catalyse la réaction de façon stéréosélective. Cette propriété remarquable des enzymes constitue aujourd'hui la première raison de leur utilisation (voir ci-après). D'autre part, il ne s'agit pas ici d'un processus de fermentation véritable à partir d'une source de carbone nutriment, mais de l'utilisation de cellules entières dans lesquelles se déroule une simple étape de la voie de synthèse à partir d'un précurseur non biologique fourni (le benzaldéhyde). Les cellules sont ici utilisées comme réacteur pour une étape de bioconversion du processus de synthèse.

Malgré ces premiers succès, la progression de la biocatalyse industrielle reste lente et rares sont les produits chimiques obtenus de micro-organismes. Il s'agit principalement de butanol (pendant un temps limité), de certains acides organiques et de quelques vitamines. La production de pénicilline par des micro-organismes à partir des années 40, suivie par celle d'autres antibiotiques par des méthodes de fermentation semblables, annonce le début d'une nouvelle ère de la fermentation industrielle. Pendant toute cette période, l'utilisation d'enzymes se pratique surtout dans l'industrie alimentaire. Les premiers procédés entièrement biocatalytiques y voient le jour vers le milieu des années 60, avec en particulier la production de sirop de fructose à partir d'amidon catalysée par des enzymes immobilisés sur un support insoluble. L'introduction du procédé d'immobilisation des enzymes marque un progrès considérable.

Vers la fin des années 70, le développement de la technologie de l'ADN recombinant marque un tournant fondamental dans la maîtrise du vivant. Assez rapidement, le génie génétique* s'impose comme une possibilité nouvelle en matière de synthèse chimique et biologique de deux manières :

- la programmation, encore balbutiante d'un micro-organisme à des fins de production ;
- l'identification par clonage* des gènes codant les activités biocatalytiques, et donc la possibilité d'une production massive d'enzymes.

Cette époque marque un tournant décisif avec la naissance d'une véritable biotechnologie industrielle accompagnée de la création de nouvelles entreprises. Mais les succès restent modestes en comparaison des attentes de certains, sans doute en raison des doutes sur les potentialités de la biocatalyse qui subsistent encore chez beaucoup.

Le statut actuel de la biocatalyse industrielle

Ses avantages

Les avantages de la biocatalyse et des bioconversions sont à présent de plus en plus recherchés dans un contexte

de chimie verte et les progrès technologiques associés à l'utilisation d'enzymes à des fins industrielles ont été très significatifs [2-7] :

- Les enzymes offrent une combinaison unique et exceptionnelle de sélectivités : chimio-, régio- et stéréosélectivité, stéréospécificité. Ces qualités limitent considérablement l'obtention de produits secondaires non désirés. L'aspect asymétrique des transformations catalysées (stéréosélectivité et stéréospécificité) prend en outre une importance de plus en plus considérable, notamment dans la production de briques élémentaires chirales pour les chimies fine et pharmaceutique [8].
- Ce sont des catalyseurs très efficaces, qui accélèrent les vitesses de réaction par des facteurs de 10^8 à 10^{10} , voire beaucoup plus. Ceci permet de les utiliser à des ratios molaires de 10^{-3} à 10^{-4} .
- Ils agissent en général dans des milieux aqueux, évitant, sauf situations particulières, l'utilisation de solvants.
- Comme ils sont aussi aisément et complètement biodégradables, ce sont des agents sans impact significatif sur l'environnement.
- Ils agissent dans des conditions douces de pH, de température et de pression. En plus de leur intérêt environnemental, ces conditions minimisent aussi les réactions secondaires indésirables.
- Comme des enzymes différents fonctionnent en général dans des conditions assez similaires, il est souvent possible de catalyser plusieurs réactions en cascade dans le même réacteur. Ceci a pour conséquence de déplacer l'équilibre vers le produit désiré et de simplifier le procédé réactionnel, en évitant éventuellement les précautions que pourrait nécessiter un intermédiaire instable.

Les inconvénients vrais ou supposés

La biocatalyse a longtemps souffert et souffre encore d'une réputation négative qui a beaucoup freiné les investissements et donc un développement du domaine. Les critiques suivantes, fondées ou infondées, ont souvent été entendues :

- La spécificité de la biocatalyse limite le choix des substrats possibles pour un enzyme donné. Mais les exemples de plus en plus nombreux indiquent au contraire que cette spécificité est souvent plutôt lâche et illustrent la relative généralité du phénomène connu sous le nom de promiscuité de substrat (voir ci-après).
- Le nombre d'enzymes dont on peut disposer en quantité industrielle est limité ; il est indéniable que ce problème a beaucoup handicapé le développement de la biocatalyse dans le passé. Le clonage de gènes codant des activités enzymatiques, qui s'est intensifié dans les années 80 et 90, a en grande partie réglé cette question. Sur plus de 4 000 activités de biocatalyse répertoriées, les gènes d'environ 3 000 d'entre elles ont été clonés et identifiés et peuvent servir de matériel de départ pour leur production. La production d'enzymes clonés a aussi fait chuter leur coût et considérablement augmenté leur pureté, supprimant le problème des activités contaminantes.
- La panoplie des réactions enzymatiques disponibles pour une utilisation en chimie de synthèse est actuellement encore restreinte. Les hydrolases (catalysant les réactions d'hydrolyse et d'estérification) sont toujours les enzymes les plus utilisés mais la part des enzymes présentant d'autres activités est de plus en plus importante. De plus, les développements actuels de la biologie moléculaire en termes d'évolution des

enzymes (voir les deux points précédents) ainsi que l'exploration systématique de la promiscuité des enzymes vis-à-vis de substrats vont permettre l'accès à des enzymes catalysant une plus grande variété de transformations.

- La stabilité et la longévité des enzymes sont limitées ; cette critique demeure d'actualité en dépit d'un certain nombre d'améliorations comme l'immobilisation sur support insoluble et l'amélioration de la stabilité par génie génétique (voir ci-après).
- La productivité volumétrique des réactions enzymatiques est faible ; pourtant les enzymes sont à l'évidence des catalyseurs rapides. Ce problème est souvent lié à la faible solubilité dans l'eau de certains substrats.
- Les enzymes sont parfois dépendants de cofacteurs* chers, souvent labiles et difficiles à manipuler. Alors qu'on observe souvent une grande flexibilité vis-à-vis du substrat, la dépendance vis-à-vis du cofacteur naturel reste très contrainte et ce problème peut être une source de complications opérationnelles. Cependant, le recours à un couplage enzymatique avec un enzyme permettant de régénérer le cofacteur ou idéalement la bioconversion *in vivo* permettent souvent de surmonter ce problème.
- L'étroitesse des conditions réactionnelles est occasionnellement un facteur limitant de rendement.
- L'activité des enzymes, optimale en milieu aqueux peut aussi bien se révéler avantageuse que désavantageuse, notamment en cas de faible solubilité dans l'eau du substrat. On peut tenter de se tourner vers l'utilisation de solvants organiques, il est vrai souvent au détriment de l'activité catalytique (sauf les lipases) et de l'intérêt environnemental.
- Les enzymes sont assez sensibles à des effets inhibiteurs par le substrat ou le produit. Dans ce dernier cas, on peut introduire de la dynamique dans le processus en couplant à la réaction une seconde réaction qui permettra un déplacement d'équilibre favorable. Ce problème peut être également contourné en réalisant les réactions en milieux biphasiques aqueux/organiques ou totalement aqueux mais compartimentés par une membrane poreuse [9]. Ces deux derniers procédés ont l'avantage de permettre une extraction en flux continu des produits, inhibiteurs ou non.
- Le temps de développement d'un procédé biocatalytique ou de son amélioration est encore trop long.

En dépit de ces inconvénients qui subsistent encore, les nombreuses améliorations apportées aux enzymes, à la diversité des réactions biocatalysées ainsi qu'à la maîtrise des procédés biocatalytiques permettent non seulement une accumulation progressive des réalisations, mais aussi une évolution culturelle.

Les procédés actuels

Comme nous l'avons vu, les premiers procédés biocatalytiques pour la chimie de synthèse font appel à des bioconversions de type « fermentation » par des micro-organismes. La possibilité ensuite d'obtenir des enzymes purifiés et de les utiliser dans une grande diversité de conditions réactionnelles a progressivement intensifié le recours à des processus en réacteurs ou à des solutions mixtes alternant les étapes chimiques *in vitro* et l'utilisation de cellules entières, comme décrit ci-avant pour l'éphédrine.

Fermentation

Les procédés de fermentation se pratiquaient à l'origine avec des souches isolées à partir de prélèvements de sources diverses (aliments contaminés, moisissures de

l'environnement, flores microbiennes de milieux naturels, etc.). Avec la compétition industrielle sur les antibiotiques, le besoin d'augmenter les rendements des procédés se fait plus pressant. On tente alors principalement d'améliorer les souches par mutation et sélection. Aujourd'hui, on utilise surtout des souches sélectionnées de micro-organismes produisant des substances naturelles (aminoacides, antibiotiques, vitamines, acides organiques) ou quelques composés pour lesquels elles ont été génétiquement reprogrammées, notamment des médicaments (alcaloïdes, stéroïdes). Mais même dans le cas de substances naturelles, on a souvent procédé à une re-ingénierie de leurs voies métaboliques ou de leurs régulations pour augmenter les rendements.

Procédés en réacteurs

La biocatalyse prend petit à petit sa place dans la chimie de synthèse pour la production industrielle. Les enzymes sont utilisés sous diverses formes, notamment sous forme de cellules entières (formes libres ou « planctoniques », fixés sur un support poreux ou en biofilms), d'extraits protéiques bruts après lyse des cellules, sous forme purifiés en solution, immobilisés ou encapsulés. L'utilisation d'enzymes immobilisés a eu une importance capitale dans le développement de processus biocatalytiques et suscite de nombreux efforts de développement pour optimiser de nouveaux supports (matrices organiques ou inorganiques) ou améliorer la fixation des enzymes. L'immobilisation des enzymes présente en effet toute une série d'avantages, tels que : la facilité de retrait du catalyseur en cours de procédé, la possibilité de régénérer aisément le biocatalyseur, la stabilité accrue des enzymes, l'amélioration/modulation des paramètres cinétiques, l'adaptation aux procédés en continu, et la compatibilité avec les solvants organiques.

Cependant, les réactions faisant appel à des biocatalyseurs immobilisés nécessitent d'opérer dans des réacteurs dans des conditions et configurations particulières dépendant de la nature du biocatalyseur, de la chimie sous-jacente et de contraintes économiques.

Bioconversion

Dans cette pratique, il s'agit de réaliser une ou plusieurs étapes de la voie de biosynthèse dans des cellules entières capables d'effectuer la bioconversion et d'obtenir un produit naturel ou non. Ce procédé est aussi connu sous le nom d'enzymation. Son choix repose sur un ensemble de facteurs tels que le type de réaction, la nécessité de recycler des cofacteurs et l'échelle à laquelle on veut effectuer la réaction, la stabilité de l'enzyme en dehors de son environnement cytoplasmique normal.

Dans l'utilisation de cellules entières, il faut aussi tenir compte d'autres facteurs pouvant affecter le rendement, en particulier la possibilité d'interférences entre le substrat et le produit de la réaction avec le métabolisme de la souche cellulaire. Ces difficultés sont de même nature que celles observées dans les souches de fermentation et nécessitent la mise en œuvre du même type de réponses d'ingénierie métabolique (voir ci-après).

La plupart des applications portent sur des molécules de la chimie fine et de la pharmacie. Il existe cependant aussi des utilisations d'enzymes pour des produits de bases et du vrac. Le *tableau I* présente les réactions les plus fréquemment utilisées à ce jour et le *tableau II* indique les produits représentant les plus forts tonnages, tous procédés confondus.

Réaction	Enzyme	
Addition	Aldolase ^a	
	Hydroxynitrile lyase ^a	
Amination réductrice	Aminotransférase ^a Transaminase ^a	
Condensation acyloïne	Décarboxylase	
Hydrolyse	Acylase ^a Lipase ^a	
	Amidase Lactamase	
	Carbamoylase	
	Époxyde hydrolase	
	Hydantoinase	
	Hydrolase	
	Lipase ^a Lactonase	
	Nitrilase	
	Nitrile hydratase ^b	
	Phosphatase ^a Phosphotransférase	
Isomérisation	Isomérase	
Oxydation	Bayer Villiger monoxygénase	
	Cytochrome P450	
	Aryl dioxygénase	
Racémisation	Racémase	
Réduction	Réductase ^a Déhydrogénase ^a	

Tableau I - Les principaux enzymes utilisés en biocatalyse.

^aréaction réversible ; ^bla grande majorité des nitriles hydratases n'est pas stéréosélective.

Les tendances actuelles et futures en biotechnologie industrielle

Dépasser les limites de la biocatalyse courante

• Faire évoluer l'existant

Pour aborder les limitations des activités biocatalytiques, le domaine qui a connu les plus grands efforts de recherche est sans doute celui de l'ingénierie des protéines [10-13]. Plusieurs méthodes sont employées : l'évolution dirigée [14], le brassage de gènes (« gene shuffling ») [15] et la mutagenèse ciblée [16] (voir *encadré 1*). Toutes ces méthodes consistent à introduire des variations dont on suivra les effets sur les propriétés catalytiques de l'enzyme, qu'il s'agisse de son activité proprement dite, de sa sélectivité, de sa stabilité et de son activité dans des conditions particulières, de sa spécificité de substrat, etc. (voir *figure*).

Les modifications d'une protéine s'appuient aussi sur le concept de promiscuité et peuvent déboucher sur un élargissement de la spécificité à d'autres substrats (promiscuité de substrat) ou promouvoir une autre activité catalytique (promiscuité catalytique) [17-19]. En effet, le dogme « un gène

Quantité (tonnes)	Produit	Enzyme(s)
> 1 000 000	HFCS sirops de fructose concentrés	α -amylase glucose isomérase
> 10 000	6-aminopénicillinate	pénicilline acylase
	acrylamide	nitrile hydratase
> 1 000	aspartame	thermolysine
	L-aspartate	aspartase
	cyclodextrines	α -amylase cyclodextrine glycosyltransférase
	(S)-chloropropionate	(R)-2-haloacide déshydrogénase
	nicotinamide	nitrilase
	D-pantothénate	aldonolactonase
	7-aminocéphalo-sporanate	glutaryl amidase
	D-phénylglycine	hydantoinase

Tableau II - Les principales biotransformations industrielles.

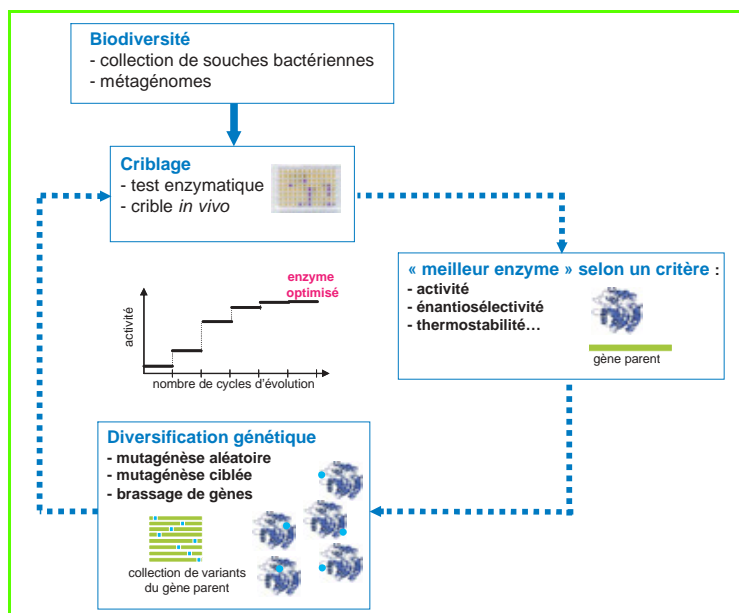
d'enzymes, sont encore à découvrir dans les voies de biosynthèse [20-21].

Par ailleurs, seule une toute petite partie de la biodiversité a servi comme source d'activités biocatalytiques. Les capacités de transformation chimique du vivant n'ont été explorées ni systématiquement, ni en profondeur. L'examen des données de séquence génomique indique la présence de très nombreux gènes codant pour des enzymes dont on ne connaît ni le substrat biologique, ni l'activité biocatalytique et

code pour une protéine qui accomplit une seule fonction » est de plus en plus bousculé et il n'est pas rare d'observer qu'un enzyme accepte un panel parfois large de molécules de structures parfois très différentes. Ce dogme a eu pour effet majeur de stopper toute investigation de nouveaux substrats une fois que l'enzyme avait été caractérisé. Il est donc nécessaire d'inclure dans l'exploration de la diversité enzymatique les enzymes dits déjà « connus ».

• Augmenter le choix des enzymes disponibles

À ce jour, on ne tire pas encore parti de toutes les capacités enzymatiques connues. On sait par exemple que parmi les plus de 4 000 activités biocatalytiques répertoriées, en grande majorité issues du métabolisme primaire, il en subsiste un bon millier dont le gène n'a pas encore été identifié. De plus, des études de métabolomiques par RMN ou LC/MS ont révélé des centaines de molécules dans les cellules que l'on ne sait pas relier à une réaction connue du métabolisme, illustrant ainsi le nombre de réactions à découvrir. De même, la grande variété structurale des substances naturelles laisse supposer que de nombreuses transformations chimiques, et donc



Accroissement de la biodiversité génétique par cycles successifs de mutagenèse.

Encadré 1

L'ingénierie protéique, introduction de diversité génétique par mutagenèse

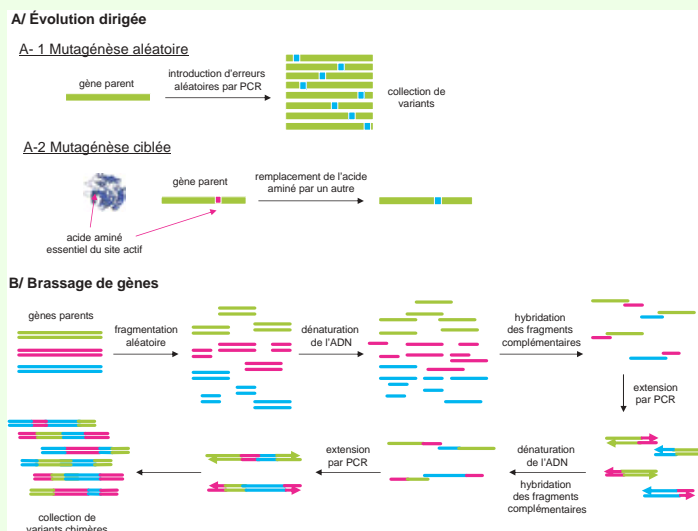
La mutagenèse est une approche génétique qui permet l'introduction de variation, dite mutation, dans la séquence d'un gène et d'obtenir ainsi des variants du gène « parent », aux propriétés que l'on espère différentes du parent. L'approche la plus classique est la mutagenèse aléatoire (figure A-1) grâce à l'utilisation d'une ADN polymérase qui lors de la PCR* va « recopier » l'ADN en faisant des erreurs (méthode dite « error prone PCR »). On se retrouve alors avec une collection de variants du gène parent. Cette méthode à l'avantage de ne pas avoir besoin de connaître la séquence du gène.

La deuxième méthode, la mutagenèse ciblée (figure A-2), est basée sur la connaissance de la séquence et parfois de la structure tridimensionnelle de la protéine. On cherche alors à remplacer un acide aminé important (site de fixation, ligand essentiel dans le site actif...) par d'autres acides aminés pour faire évoluer les propriétés de l'enzyme. En général, plusieurs cycles d'évolution sont réalisés en sélectionnant à chaque cycle le meilleur enzyme, jusqu'à aboutir à un enzyme optimisé.

Une autre approche plus récente est celle du « brassage » d'ADN ou « ADN shuffling ». Le principe de cette méthode est de recomposer un gène nouveau à partir de fragments de plusieurs gènes parents relativement proches en séquence mais qui ont des propriétés différentes, avec pour ambition que le gène chimère possède des propriétés hybrides ou différentes. On peut faire soit du brassage ciblé sur une région précise du gène, soit plus couramment du brassage

aléatoire à partir de plusieurs parents. On obtient alors une collection de variants chimères des gènes parents que l'on va cribler selon le paramètre à améliorer (figure B).

* La PCR, « polymérase chain reaction », permet d'amplifier *in vitro* une réaction spécifique d'un acide nucléique donné afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier (www.snv.jussieu.fr).



donc pas non plus le produit. Ces séquences proviennent soit de génomes entiers, soit de métagénomés*. La recherche systématique de nouvelles activités enzymatiques – recherche qui se situe à l'interface de la chimie et de la biologie – ne retient cependant l'attention ni des biologistes ni des chimistes et progresse très lentement de ce fait.

Or une exploration plus intense de la biodiversité par des approches combinées de génomique et de bioinformatique doit mécaniquement aboutir à une augmentation considérable du nombre de gènes identifiés codant des enzymes à activité connue aussi bien qu'inconnue. Ces approches doivent évidemment ensuite se poursuivre par des tests biochimiques pour valider les prédictions. L'essai *in vitro* d'activités enzymatiques nécessite i) d'exprimer le gène en question (soit *in vivo* dans un organisme hôte, soit *in vitro*), ii) de disposer du substrat, et iii) de tester la protéine synthétisée dans un essai biochimique. Les bases de données de séquences commencent à être tellement fournies qu'il s'agit souvent de tester des centaines, voire parfois des milliers de gènes en parallèle. Des essais biochimiques systématiques à grande échelle comme les pratiquent les biologistes moléculaires commencent à apparaître [22-23].

Plusieurs objectifs sont poursuivis :

- L'amélioration des performances d'un biocatalyseur : il s'agit d'enzymes à activité et substrats connus, mais dont on recherche des qualités particulières comme une plus grande efficacité, une plus grande stabilité, la capacité de fonctionner dans des conditions spéciales (à des températures basses ou élevées, dans des solvants organiques, dans des conditions de pH extrêmes, etc.). Les micro-organismes se développant dans des conditions extrêmes de température, pH, salinité, etc. sont une source importante de tels enzymes. Dans certains cas favorables, des activités biocatalytiques peuvent conférer un phénotype ou un avantage sélectif qu'il est possible de cribler *in vivo* à grande échelle [24].

- L'élargissement sur une famille de substrats d'un enzyme connu : il s'agit d'enzymes à activité connue mais pour lesquels on souhaite élargir la gamme de substrats accessibles à la biocatalyse (promiscuité de substrat). Pour rechercher des activités de promiscuité, on pratique des essais avec des substrats partageant des éléments fonctionnels et structuraux avec le substrat connu.

- La recherche de nouvelles activités biocatalytiques : ce dernier objectif représente un défi considérable. La découverte de nouvelles triades enzyme/substrat/activité avance très lentement car elle requiert en premier lieu une multiplicité d'approches complémentaires (biologiques, bioinformatiques, biochimiques, structurales, chimiques, etc.) qui nécessitent de ce fait la collaboration étroite de chimistes et de biologistes encore trop rare.

• Améliorer les procédés réactionnels

Comme évoqué précédemment, l'immobilisation des enzymes est le fruit d'un intense effort de développement et des progrès dans les méthodes d'immobilisation devraient voir le jour. En particulier, le développement de supports améliorés issus des nanotechnologies semble prometteur. Le développement de nouveaux milieux réactionnels fait également l'objet de recherches pratiquement ininterrompues, notamment dans les solvants. On s'intéresse en effet depuis quelques années à l'utilisation de liquides ioniques et de fluides supercritiques, notamment le dioxyde de carbone supercritique. Ce dernier permet, entre autres, la solubilisation de substrats dans des conditions se prêtant à la catalyse

enzymatique et facilitant l'isolement de produits réactionnels à partir du milieu.

• Imiter le vivant

Enfin, on peut recourir au biomimétisme dans lequel on va tenter d'imiter la partie catalytique d'un enzyme issu de la sélection naturelle. Cela consiste en particulier à présenter dans une structure chimique complètement synthétique, les groupements fonctionnels du site catalytique responsables du processus catalytique [25]. Un exemple récent des potentialités de cette approche décrit la réalisation d'un catalyseur reproduisant l'activité d'une hydrogénase et susceptible de déboucher sur un mode de combustion de l'hydrogène sans recours au catalyseur au platine [26].

Dépasser les limitations des systèmes biologiques

• Ingénierie métabolique

L'efficacité des micro-organismes est de plus en plus souvent améliorée en procédant à une re-ingénierie de leur métabolisme par des méthodes de génie génétique. On tente dans ce cas, par un ensemble d'actions au niveau du génome (additions ou éliminations de gènes), d'ajuster le métabolisme du système hôte pour maximiser le résultat recherché, en général la production d'une molécule particulière [27]. Cette production consiste en un « profilage » rationnel des voies métaboliques de la cellule hôte. Cet ensemble de pratiques s'appuie sur les connaissances du métabolisme de l'hôte et des mécanismes de régulation, mais reste en grande partie empirique.

Cette reprogrammation métabolique s'avère souvent complexe. Le fait de modifier un organisme en introduisant de nouveaux gènes et/ou en inactivant des gènes résidant, peut avoir toutes sortes d'effets souvent à l'encontre du résultat recherché. Les activités enzymatiques introduites vont, elles aussi, avoir un effet qui peut être très sensible sur les équilibres et les flux métaboliques du système. Souvent la souche reprogrammée ne fonctionne pas comme espéré, elle se multiplie lentement et/ou ne produit la substance recherchée qu'en faible quantité. Il est même souvent difficile de comprendre la nature des difficultés. La voie introduite ou modifiée peut inclure la synthèse d'un métabolite inhibiteur, ou toxique ou réorienté par l'organisme vers d'autres utilisations. De multiples contrôles insoupçonnés au départ peuvent venir contrarier le but recherché. Même les systèmes les mieux étudiés restent en grande partie des boîtes noires qui, à l'évidence, ne sont pas issues de millions d'années d'évolution pour répondre aux souhaits de concepteurs humains.

Un exemple particulièrement représentatif de cette nouvelle tendance est celui du 1,3-propanediol produit par la bactérie *Escherichia coli*, à présent développé au stade industriel par Dupont. Dans ce procédé, l'essentiel du glucose utilisé par le colibacille est converti en propanediol en passant par la voie de la glycolyse jusqu'à l'obtention de dihydroxyacétone-phosphate [28].

• Biologie systémique

De grands espoirs ont été placés dans l'utilisation de la biologie systémique, qui tente de prédire un comportement ou une propriété biologique en prenant en compte la totalité des paramètres concernant le fonctionnement d'un système biologique. En s'appuyant sur les séquences de génomes complets et les inventaires qualitatifs et quantitatifs des

produits de transcription (transcriptome), des protéines (protéome) et des métabolites (métabolome), etc., on espérait pouvoir reconstituer l'ensemble du réseau métabolique d'un micro-organisme, sa régulation, modéliser son fonctionnement et de là, prédire des optimisations métaboliques à réaliser ou identifier les sources des problèmes rencontrés dans l'utilisation de souches industrielles. Il a fallu quelque peu déchanter. Les réseaux métaboliques reconstitués sont encore notoirement incomplets, parce que même des organismes modèles étudiés depuis de nombreuses décennies restent incomplètement connus. Par exemple, la fonction de 20 % des gènes d'*E. coli* ne nous est pas encore connue. En outre, de par la promiscuité des enzymes, de nombreux enzymes participent à la catalyse de plus d'une réaction du métabolisme. De même, de nombreux aspects de la régulation des systèmes cellulaires restent ignorés. De ce fait, les tentatives de modélisation restent généralement insuffisantes pour prédire l'effet de l'inactivation d'un gène et pour identifier des gènes critiques dans l'apparition d'un phénotype* particulier.

• Biologie synthétique

L'ambition de la biologie synthétique est de surmonter les difficultés inhérentes aux systèmes biologiques directement obtenus de la nature, trop complexes pour être maîtrisés, et de leur substituer des systèmes artificiellement modifiés ou reconstitués simplifiés à partir d'éléments naturels ou de synthèse, bref de construire et d'utiliser des systèmes qui n'auraient aucune chance d'apparaître du fait de la seule évolution naturelle (voir encadré 2). Dans le domaine des biotechnologies industrielles, les besoins ne manquent pas [29]. Parmi les approches les plus pratiquées ou envisagées, on peut mentionner l'ingénierie de voies métaboliques (voir précédemment), l'ingénierie des circuits de régulation de l'expression des gènes et l'introduction d'acides aminés non naturels (xéno-aminoacides) dans les protéines. D'autres directions devant aboutir à des modifications encore plus profondes, comme la réalisation de génomes à nombre de gènes réduits voire minimaux, de proto-cellules d'origine abiotique, constituent des objectifs ambitieux à plus long terme.

Le retentissant tour de force expérimental que vient de réaliser l'équipe de Craig Venter en substituant un génome complètement synthétique (copie très proche d'un génome naturel) au génome d'une cellule réceptrice préfigure une autre direction dans laquelle s'engage la biologie synthétique [30]. On peut envisager la réalisation de génomes totalement sur mesure qui laisse une grande marge de manœuvre à l'imagination de l'expérimentateur. Il reste cependant de nombreuses contraintes pour réaliser de tels génomes, qui sont loin d'être toutes connues.

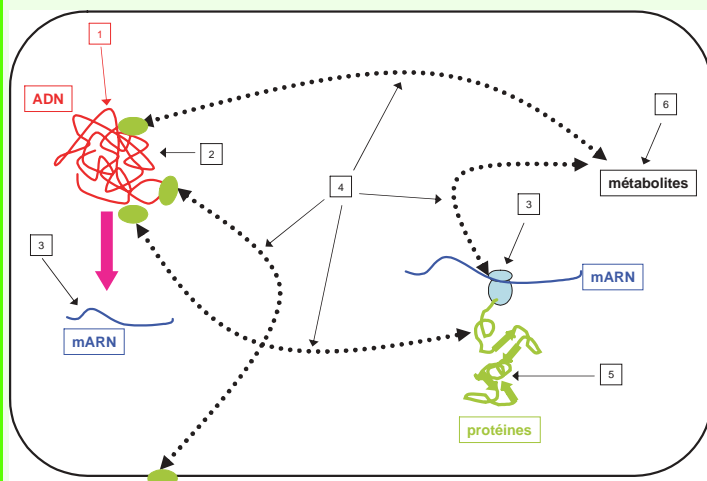
• Dérive génétique

Un système vivant n'est pas totalement stable. Le processus de réplication de l'information génétique introduit des mutations au fur et à mesure des générations. C'est le processus normal de l'évolution, où les organismes sont constamment soumis au crible de la sélection naturelle. Du fait de mutations, les constructions issues du génie génétique vont petit à petit échapper à la programmation imposée pour laquelle on ne peut pas pratiquer de sélection. Les organismes modifiés suivront alors une voie plus en adéquation avec leur logique profonde qui consiste à se reproduire au moindre coût métabolique et à faire face ou à échapper à toutes les contraintes extérieures ou intérieures venant perturber cette

Encadré 2

La biologie synthétique

La biologie synthétique essaie de constituer des systèmes biologiques cellulaires ou acellulaires, à des fins de recherche ou d'applications, qui n'ont pas encore été observés dans la nature et qui sont supposés ne pas pouvoir apparaître comme un simple résultat de l'évolution naturelle. Elle ne se distingue donc pas radicalement du génie génétique qui en constitue une pratique initiale et est, comme elle, une ingénierie de systèmes vivants. La biologie synthétique a cependant pour ambition de concevoir des systèmes dont les composants ont des propriétés exhaustivement définies.



1) synthèse d'ADN ; 2) acides xéno-nucléiques (système orthogonal) ; 3) modification du code, xéno-aminoacides (système orthogonal) ; 4) circuits de régulation ; 5) mutagenèse ciblée, évolution dirigée et ingénierie protéique ; 6) ingénierie métabolique.

[1] Toutes les actions de biologie synthétique envisagées au sein d'une cellule commencent par des modifications au niveau du génome où seront réalisées l'addition, les mutations ou l'inactivation de gènes ou de groupes de gènes. Ces modifications se font à partir de fragments d'ADN intégralement synthétisés ou provenant d'autres organismes, ou constitués de parties synthétiques et de parties d'origine naturelle. Un des objectifs principaux de ces modifications du génome tente de réaliser des génomes minimaux qui ne coderaient que pour les fonctions strictement nécessaires à l'application envisagée. Les effets de modifications [2 à 6] peuvent s'observer à différents niveaux dans la cellule.

[2] La biologie synthétique peut envisager de remplacer (en partie au moins) l'information génétique stockée sous forme d'ADN par un autre support. Cet aspect encore très peu développé permettrait de disposer d'organismes incapables d'échanger une telle information génétique avec les organismes naturels et donc de constituer un confinement biologique.

[3] Ingénierie du code : des modifications du code génétique ont été essayées. Il s'agit dans ce cas de réserver l'usage d'un ou plusieurs codons à de nouveaux acides aminés non naturels de manière à augmenter la diversité des fonctions chimiques présentes dans les protéines. Ces modifications doivent cependant demeurer compatibles avec une utilisation du code génétique naturel pour le reste des protéines de la cellule.

[4] Ingénierie de l'expression des gènes : introduction de nouveaux réseaux de régulation et modifications de réseaux existants, de manière à optimiser l'expression des gènes impliqués dans la tâche imposée par l'expérimentateur.

[5] Ingénierie des protéines (voir encadré 1).

[6] Ingénierie métabolique : introduction de nouvelles étapes et de nouvelles voies métaboliques ; modification ou suppression d'étapes ou de voies existantes.

logique. On observe donc une instabilité des systèmes biologiques utilisés en biotechnologie industrielle. À ce jour, il n'existe pas de véritable solution à cette question. Certains envisagent de modifier les enzymes de la machinerie

répliquative de manière à diminuer la fréquence des erreurs en vue de quasiment figer le génome sur le long terme.

Conclusion

La biocatalyse, la bioconversion ou plus généralement l'utilisation du vivant à des fins de production de composés chimiques sont des procédés qui ont leur avenir devant eux, malgré des débuts laborieux et chaotiques. Cet avenir dépend toutefois d'un certain nombre de progrès dans des domaines tels que : le répertoire des activités biocatalytiques, le recyclage des cofacteurs, les coûts de production des enzymes industriels, la stabilité, l'efficacité et la versatilité des biocatalyseurs, le génie des procédés enzymatiques, et l'ingénierie métabolique des systèmes biologiques.

Ces progrès techniques doivent également s'accompagner d'une évolution culturelle en ce sens pour intensifier l'effort de développement de cette approche alternative dans la chimie de synthèse. Les conditions théoriques et pratiques pour des avancées importantes dans ces domaines sont dès maintenant réunies. La biocatalyse devrait donc jouer un rôle déterminant dans la conversion de l'industrie chimique vers des pratiques tout à la fois réalistes et pleinement respectueuses de notre environnement.

Références

- [1] Anastas P.T., Warner J.C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **2000**.
- [2] Kent and Riegel's Handbook of Industrial Chemistry and Biotechnology, J.A. Kent (ed), 11th ed., Springer Science, **2007**, et Business Media, LLC.
- [3] Ogawa J., Shimizu S., *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2002**, *13*, p. 367.
- [4] Breuer M., Ditrach K., Habicher T., Hauer B., Kebeler M., Stürmer R., Zelinski T., *Angew. Chem. Int. Ed. En.*, **2004**, *43*, p. 788 et réf. citées.
- [5] Wohlgemuth R., *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2007**, *82*, p. 1055.
- [6] Patel R.N., *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, *252*, p. 659 et réf. citées.
- [7] Tao J., Xu J.-H., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2009**, *13*, p. 143.
- [8] *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*, V. Gotor, I. Alfonso, E. Garcia-Urdiales (eds), Wiley-VCH, **2008**.
- [9] Monti D., Ferrandi E.E., Zanellato I., Hua L., Polentini F., Carrea G., Riva S., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, p. 1303.
- [10] Bernhardt P., O'Connor S., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2009**, *13*, p. 35.
- [11] Leonard E., Runguphan W., O'Connor S., Jones Prather K., *Nature Chem. Biol.*, **2009**, *5*, p. 292.
- [12] Kennedy J., *Nat. Prod. Rep.*, **2008**, *25*, p. 25.
- [13] Kirsching A., Taft F., Knobloch T., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, p. 3245.
- [14] Dougherty M.J., Arnold F.H., *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2009**, *20*, p. 486.
- [15] Stemmer W.P., *Nature*, **1994**, *370*, p. 369.
- [16] Hutschison C.A., Philipps S., Edgell M.H., Gillham S., Jahnke P., Smith M.J., *Biol. Chem.*, **1978**, *253*, p. 6551.
- [17] Nobeli I., Favia A.D., Thornton J.M., *Nature Biotechnol.*, **2009**, *27*, p. 157.
- [18] Khersonsky O., Tawfik D.S., *Annu. Rev. Biochem.*, **2010**, *79*, p. 471.
- [19] Babbie A., Tokuriki N., Hollfelder F., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, *14*, p. 1.
- [20] Zerikly M., Challis G.L., *ChemBioChem*, **2009**, *10*, p. 625.
- [21] Walsh C.T., Fischbach M.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 2469.
- [22] Kuznetsova E., Proudfoot M., Sanders S.A., Reinking J., Savchenko A., Arrowsmith C.H., Edwards A.M., Yakunin A.F., *FEMS Microbiology Reviews*, **2005**, *29*, p. 263.
- [23] Agresti J.J., Antipov E., Abate A.R., Ahn K., Rowat A.C., Baret J.-C., Marquez M., Klibanov A.M., Griffiths A.D., Weitz D.A., *Proc. Natl Acad. Sci USA*, **2010**, *107*, p. 4004.
- [24] Reymond J.-L., *Enzyme Assays*, Wiley-VCH, **2005**.
- [25] Levine L.A., Williams M.E., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2009**, *13*, p. 669.
- [26] Le Goff A., Artero V., Jousset B., Dinh Tran P., Guillet N., Métayé R., Fihri A., Palacin S., Fontecave M., *Science*, **2009**, *326*, p. 1384.
- [27] Ménard Szczebara F., Chandelier C., Villeret C., Masarel A., Bourrot S., Dupont C., Blanchard S., Groisillier A., Testet E., Costaglioli P., Cauet G., Degryse E., Balbuena D., Winter J., Achstetter T., Spagnoli R., Pompon D., Dumas B., *Nature Biotechnol.*, **2003**, *21*, p. 143.
- [28] Nakamura C.E., Whitedy G.M., *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2003**, *14*, p. 454.
- [29] Keasling J.D., *ACS Chem. Biol.*, **2008**, *3*, p. 64.
- [30] Gibson D.G., Glass J.L., Lartigue C., Noskov V.N., Chuang R.-Y., Algire M.A., Benders G.A., Montague M.G., Ma L., Moodie M.M., Merryman C., Vashee S., Krishnakumar R., Assad-Garcia N., Andrews-Pfannkoch C., Denisova E.A., Young L., Qi Z.-Q., Segall-Shapiro T.S., Calvey C.H., Parmar P.P., Hutchison III C.A., Smith H.O., Venter J.C., *Science*, **2010**, *329*, p. 52.



A. Zaparucha



V. de Berardinis



J. Weissenbach

Professeur à l'Université d'Évry Val d'Essonne, **Anne Zaparucha** est responsable du Laboratoire de Chimie Organique et Biocatalyse (UMR 8030) au Genoscope* (CEA).

Véronique de Berardinis est chercheur au CEA, responsable du Laboratoire de Criblage des Activités de Biocatalyse au Genoscope*.

Directeur de recherche au CNRS, **Jean Weissenbach** dirige le Genoscope* – Centre national de séquençage au sein de la direction des Sciences du Vivant du CEA. Il a joué un rôle pionnier dans l'exploration et l'analyse de génomes, notamment du génome humain. Ses recherches actuelles portent sur la génomique des micro-organismes de l'environnement ; il est particulièrement intéressé par l'exploration de la diversité biocatalytique des systèmes vivants. Membre de l'Académie des sciences, Médaille d'or du CNRS, il a reçu de nombreux prix et distinctions en France et à l'étranger.

Photo Jean Weissenbach : © CNRS Photothèque/ Christophe Lebedinsky.

* CEA UMR 8030, IG Genoscope, 2 rue Gaston Crémieux, CP 5706, F-91057 Évry Cedex.
Courriels : azaparuc@genoscope.cns.fr,
vberard@genoscope.cns.fr, jsbach@genoscope.cns.fr

Connaissez-vous bien le site de l'AC ?
www.lactualitechimique.org
 Alors vite, à votre souris !

L'énergie photovoltaïque : les responsabilités nouvelles de la chimie !

Daniel Lincot

Résumé La conversion photovoltaïque de l'énergie solaire connaît un développement industriel très rapide. La chimie y joue un rôle de plus en plus important, illustré par des exemples concrets issus des différentes filières actuelles (silicium cristallin ; couches minces basées sur le silicium amorphe, le diséléniure de cuivre, d'indium et de gallium Cu(In,Ga)Se_2 , et le tellure de cadmium CdTe) et par son implication fondamentale dans le développement récent des filières organiques ou hybrides. À partir des questions allant de la purification des matériaux, des procédés de fabrication, des propriétés fondamentales des matériaux et des interfaces, jusqu'aux nouveaux concepts inspirés de la photosynthèse, quelques grandes lignes d'action à venir pour la chimie sont dessinées dans cet article.

Mots-clés **Énergie solaire photovoltaïque, cellules solaires, couches minces, procédés chimiques, CIGS, photovoltaïque organique, cellules à colorants, procédés chimiques.**

Abstract **Photovoltaics: a new responsibility for chemistry**
Photovoltaics is experiencing an accelerated industrial development. Chemistry is more and more involved as illustrated and analyzed through selected examples taken from present solar cell technologies as crystalline silicon, thin film silicon, copper indium gallium diselenide (CIGS), cadmium telluride (CdTe) and more recently organic and nanostructured hybrid based junctions. New avenues for chemistry are highlighted in this article from issues related to purification of materials, processes, engineering of complex materials and interfaces, and new concepts as those inspired from photosynthesis.

Keywords **Photovoltaic solar energy, solar cells, thin films, chemical processes, silicon, CIGS, organic photovoltaics, dye cells.**

La conversion photovoltaïque de l'énergie solaire connaît un développement impressionnant depuis quelques années, avec des taux de croissance de la production de modules supérieure à 40 % par an, pour atteindre près de 12 GW en 2009, et ce malgré la crise financière (*figure 1*). En 2010, ce sont même 27 GW qui ont été produits [1], soit une progression stupéfiante de près de 120 %, et l'équivalent en puissance crête d'une vingtaine de tranches nucléaires ! Avec de tels taux de croissance, le photovoltaïque devrait sortir rapidement de sa marginalité en tant que source d'énergie (actuellement moins de 0,1 % de l'électricité produite au niveau mondial, mais déjà 2 % en Allemagne) pour prendre une part significative et croissante dans l'approvisionnement énergétique. Les prévisions tablent sur la possibilité d'atteindre entre 3 et 12 % de la production d'électricité en Europe en 2020, en fonction de scénarios dits « conservatifs » ou « volontaristes » [2].

La compétitivité du photovoltaïque avec le coût de l'électricité fournie par le réseau, appelée « parité réseau », qui marquera le développement autonome de cette énergie dans le paysage énergétique, est prévue entre 2015 et 2020 en Europe. Ce développement s'accompagne d'une effervescence sans précédent dans tous les aspects du secteur, des études fondamentales aux procédés de fabrication, qui revisite de fond en comble les fondamentaux du domaine. Un

nouveau photovoltaïque est en train de naître qui s'écarte de ses marques classiques, nées de la physique des composants semi-conducteurs pour l'électronique, basée sur la jonction p-n au silicium, pour aborder des procédés nouveaux et même des concepts nouveaux. Dans cette mutation, une discipline souvent laissée pour compte au profit de la physique des matériaux et des composants, commence à briller

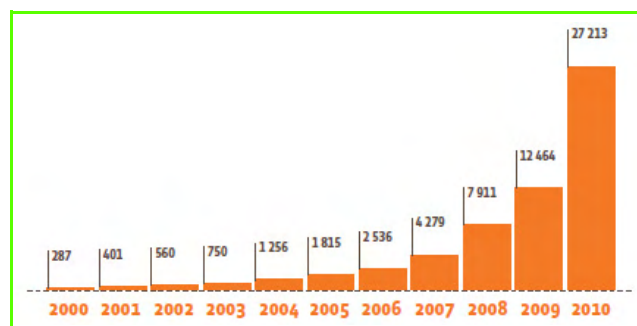


Figure 1 - Évolution de la production mondiale de cellules photovoltaïques en MW crête entre 2000 et 2010. Source : *Photon International* (mars 2011).

D'après EurObserv'ER baromètre photovoltaïque d'avril 2011 [1], 7,4 GW ont été installés en Allemagne en 2010 et 719 MW en France (4^e position européenne).

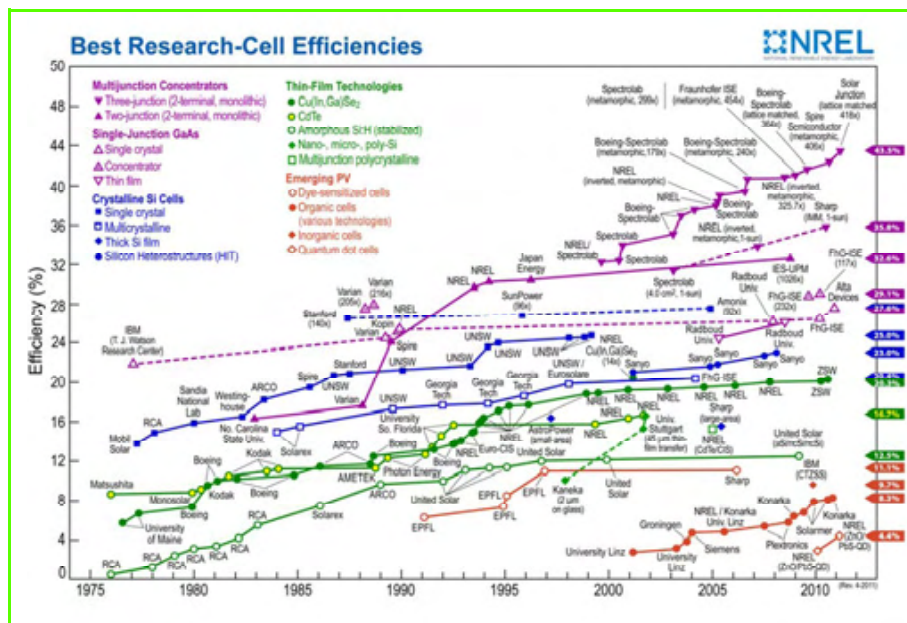


Figure 2 - Évolution des rendements record en laboratoire des différentes filières photovoltaïques.
Source : National Renewable Energy Laboratory (États-Unis).

de mille feux : la chimie. En cette année internationale de la chimie, nous nous proposons d'illustrer cette place croissante de la chimie au travers de différents exemples, qu'il s'agisse des procédés, avec la purification et le dépôt du silicium par procédé plasma, des matériaux, avec le cas des couches minces de diséléniure de cuivre et d'indium, et des nouveaux concepts dans le cas du photovoltaïque hybride organique/inorganique ou tout organique.

Panorama des différentes technologies photovoltaïques

On trouvera une description plus complète des filières et matériaux photovoltaïques dans différents articles de revues, en particulier dans *L'Actualité Chimique* [3-7]. La figure 2 présente les différentes filières photovoltaïques actuellement développées sous la forme de la courbe des rendements record obtenus en laboratoire en fonction du temps. Les principales filières actuellement commercialisées sont les filières silicium (monocristallin et polycristallin) et les filières couches minces basées sur le silicium amorphe, le tellurure de cadmium (CdTe) et le diséléniure de cuivre et d'indium (CuInSe_2 noté CIS ou CIGS lorsque du gallium est partiellement substitué à l'indium). Cette dernière est appelée filière chalcopyrite en référence au minéral de même structure, CuFeS_2 . Les filières silicium cristallin sont les filières historiques du photovoltaïque, qui occupent actuellement entre 80 et 85 % du marché. Cependant, on assiste ces dernières années à la montée en puissance des filières couches minces, qui sont passées de 5 % en 2005 à près de 17 % en 2009. Celle-ci est essentiellement liée au développement de la filière CdTe, tandis que la croissance de la filière CIGS s'amorce en 2009 (1,7 %) et que celle du silicium en couches minces augmente plus lentement avec environ 5-6 % de parts de marché en 2009. Il s'agit dans le cas des filières couches minces, en particulier CdTe et CIGS, de la conséquence d'avancées majeures dans le domaine de la chimie des matériaux complexes et des interfaces.

En revenant à la figure 2, on peut constater que les rendements record de toutes ces filières sont situés entre 10 et

25 %. Une filière s'échappe du lot pour atteindre des rendements de près de 40 % (une valeur de 43 % vient même d'être annoncée) ; il s'agit de la filière basée sur les semi-conducteurs III-V à base de GaAs et fonctionnant sous forme de multijonctions. Cette filière illustre les possibilités d'augmentation très importante des rendements photovoltaïques, qui pourraient théoriquement atteindre 85 %. En effet, le processus fondamental de transfert photon-électron est particulièrement efficace. Enfin apparaissent des filières dites émergentes, basées sur l'utilisation de matériaux actifs organiques, sous forme moléculaire ou polymère, mais aussi de nanoparticules à effets quantiques. Le domaine en plein développement du photovoltaïque organique est sans nul doute le plus emblématique de l'irruption de la chimie dans le domaine du photovoltaïque ces dernières années. Il est intéressant de mentionner que ces nouvelles filières ont été qualifiées de « cellules de chimistes » lors de leur découverte !

La filière silicium : de la distillation à la chimie des plasmas

Les procédés d'élaboration

Le silicium est après l'oxygène le deuxième élément le plus abondant de la croûte terrestre. Sa préparation passe par la carboréduction à haute température (2 000 °C) de la silice en silicium dit métallurgique (MG) de 99 % de pureté, qui va ensuite servir de base à la fabrication de nombreux matériaux industriels pour la métallurgie, les matériaux de structure ou l'électronique (alliage aluminium-magnésium, silicones, silice synthétique, silanes, céramiques, transistors...). La production totale s'élève à environ 1 million de tonnes par an (année 2000). Pour son utilisation dans l'industrie électronique, les conditions de pureté requises sont extrêmement draconiennes, au niveau de 99,999999 % (8N). Pour la préparation de ce silicium ultrapur (dit « electronic grade », EG), des procédés de purification par distillation/condensation à 500-600 °C ont été développés. Le traitement classique du Si-MG est effectué en présence d'acide chlorhydrique et forme du trichlorosilane gazeux, qui est ensuite redéposé sous forme de silicium 8N par dépôt chimique en phase vapeur en présence d'hydrogène. Ce silicium ultrapur a pendant longtemps été majoritairement associé à la production pour l'électronique, et son utilisation dans le photovoltaïque était alors un sous-produit de cette activité (tête et queue de lingots). À partir des années 2000, cette situation a commencé à évoluer rapidement ; en 2004 par exemple, pour une production totale de 28 000 t, 12 000 t étaient déjà destinées au photovoltaïque. Cela a entraîné une telle contrainte sur le photovoltaïque que l'on a même connu une période de « pénurie » de silicium entre 2004 et 2008. Elle a été levée avec la mise en place d'une industrie autonome de production de silicium ultrapur pour le photovoltaïque. En 2009, la situation était renversée avec 45 000 t pour le photovoltaïque et 28 000 t pour l'électronique. En 2010, cet écart s'est encore amplifié, avec environ 190 000 t pour le photovoltaïque pour

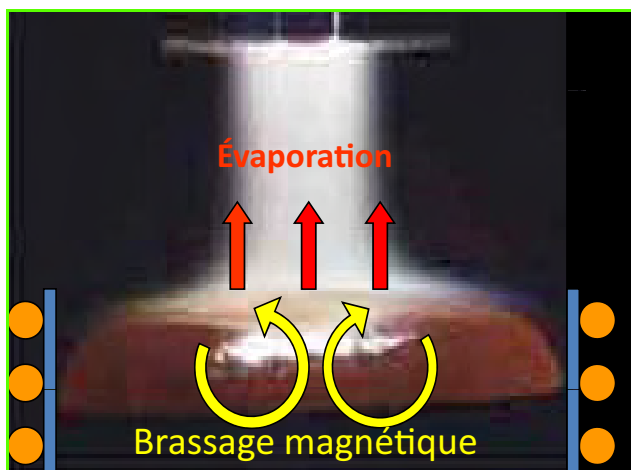


Figure 3 - Purification plasma du silicium fondu.
Source : J. Amouroux, D. Morvan [8].

une production de 27 GW (en considérant 7 g de silicium utilisés pour un watt). Pour le photovoltaïque, une pureté moindre est en fait suffisante (6N) et une innovation majeure est venue avec l'introduction des procédés de purification plasma dans les années 1980, en particulier au LGPPTS à Chimie ParisTech/UMPC [8]. Pour cela, le silicium à purifier peut être introduit au sein d'un plasma RF oxygène argon, sous forme de particules solides traversant le plasma ou directement au-dessus du bain fondu. L'interface silicium fondu/plasma est alors le siège de réactions chimiques impliquant les impuretés qui sont éliminées par formation d'espèces volatiles (figure 3).

L'optimisation des conditions de plasma, en particulier sa composition, a fait l'objet de nombreuses études [8-9]. Celle-ci repose sur l'ajout à la fois d'oxygène et d'hydrogène au sein du plasma. Rapidement, les procédés plasma se sont développés industriellement sous forme de torches placées au-dessus des bains fondus directement dans les creusets de cristallisation utilisant du silicium EG dégradé. Récemment, une innovation majeure a été effectuée en France, en appliquant directement la purification plasma sur du silicium métallurgique sans passer par l'étape de distillation. Ces travaux effectués dans le cadre du projet Photosil à l'Institut national de l'énergie solaire (INES – collaboration CEA, CNRS, Apollon Solar, Ferropem) ont permis d'obtenir des rendements photovoltaïques de près de 15 % [10] (tableau I).

Tableau I - Concentration d'impuretés résiduelles dans le silicium après traitement plasma de silicium métallurgique [10].

Élément	Al	B	Fe	Cu	P	Ti
(ppmw)	< 2	~ 0,3	< 2	< 2	~ 1	< 1

Avec ces nouvelles approches, un pan nouveau d'étude des propriétés du silicium a été ouvert, que l'on pourrait intituler « chimie des défauts dans le silicium ». Il remet en cause les idées reçues sur la nécessité d'utiliser des matériaux ultra purs ; des mécanismes de compensation défauts/impuretés peuvent en effet être mis en œuvre. Ainsi, au-delà d'une rupture potentielle majeure du coût de production du silicium, avec l'utilisation directe du silicium métallurgique s'ouvre un champ d'étude sur du silicium compensé et « low cost », où la part de la chimie tiendra un rôle fondamental.

De nouvelles avancées dans ce domaine pourraient résulter de l'introduction de l'électrochimie en milieu plasma.

Le plasma est dans ce cas analogue à un électrolyte dans lequel il est possible d'effectuer des réactions électrochimiques interfaciales. Il a été montré qu'il était possible d'accélérer les mécanismes d'élimination des impuretés par activation électrochimique [11]. Il s'agit là encore d'un champ nouveau pratiquement inexploré tant sur le plan fondamental que sur le plan des applications photovoltaïques.

Un des handicaps majeurs de la filière au silicium cristallin – qui n'est pas insurmontable cependant compte tenu des progrès effectués et à venir sur les procédés de purification et de mise en œuvre – reste l'utilisation de plaquettes découpées à partir de lingots occasionnant une perte de matière importante et leur épaisseur de 180 à 200 microns. Il en résulte qu'il faut aujourd'hui environ 7 g de silicium par watt, ce qui est déjà mieux que 13 g en 2003. Les projections voient l'utilisation de moins de 3 g en 2020, montrant une marge importante de progression. L'idéal serait d'utiliser des procédés de coulage direct, comme le tirage en ruban, mais ceux-ci tardent à s'imposer.

Les couches minces

Une autre alternative est cependant de passer directement à des technologies couches minces, utilisant près de cent fois moins de silicium et obtenues par dépôt direct plutôt que découpe.

Dans ce domaine, la chimie a également un rôle très important, en particulier pour la synthèse des couches minces de silicium déposées par PE-CVD (dépôt chimique en phase vapeur assisté par plasma). Il s'agit dans ce cas de déposer des couches de silicium amorphe à partir de la décomposition du silane assistée par plasma (figure 4). Récemment, de nouveaux régimes de croissance ont été découverts, en particulier au sein de l'équipe de Père Roca i Cabarrocas à l'École polytechnique, qui font intervenir la croissance de clusters de silicium cristallin au sein de la matrice amorphe. Il en résulte la formation d'un matériau polyphasé appelé polymorphe. En jouant sur les mécanismes de croissance, il est ainsi possible de préparer toute une gamme de matériaux allant du silicium amorphe au silicium microcristallin [12]. Cette même équipe a également montré qu'il était possible d'obtenir la croissance épitaxiale de silicium en PE CVD dès 200 °C. Le point remarquable est que la présence de la phase cristalline améliore nettement les propriétés des matériaux. Contrairement au silicium cristallin classique, les joints de grains sont beaucoup moins pénalisants dans ces matériaux. La raison est attribuée à la passivation des liaisons pendantes de surface par l'hydrogène du plasma, en somme par l'enrobage des grains cristallins par du silicium amorphe ! Il en résulte également un renouveau du domaine avec le développement de cellules en couches minces microcristallines, qui sont en passe de créer une rupture technologique majeure dans le domaine des couches minces silicium. Un saut qualitatif dans le domaine a consisté à réaliser des doubles jonctions tandem combinant le silicium amorphe et le silicium microcristallin, appelées micromorphes, qui commencent à être commercialisées.

Enfin, pour clore ce bref chapitre sur le silicium, il est intéressant de mentionner les travaux qui s'engagent dans les procédés non traditionnels de préparation du silicium. Jusqu'à présent, le silicium métallurgique est préparé par réduction de silice géologique. Des chercheurs ont eu l'idée d'utiliser la silice contenue dans la biomasse. En fait, grâce à l'efficacité remarquable des processus de séparation

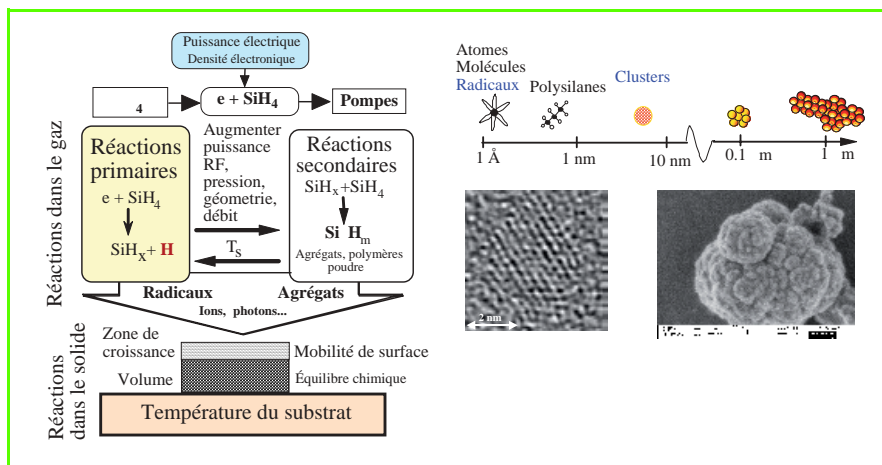


Figure 4 - Mécanismes de formation de silicium par voie chimique en phase vapeur assistée par plasma.

À droite : espèces formées au sein du plasma en fonction de leur taille, visualisées par microscopie électronique. Sur la photo de gauche, on voit un cluster cristallisé au sein d'une matrice de silicium amorphe, correspondant à la structure dite « polymorphe ». Source : P. Roca i Cabarrocas, LPICM, Polytechnique [12].

biologiques, la silice contenue dans les plantes est déjà en partie purifiée vis-à-vis d'impuretés pénalisantes comme le bore. C'est le cas en particulier pour la silice produite à partir de la paille de riz. On voit que la biomasse pourrait devenir également une source d'éléments chimiques prépurifiés pour le photovoltaïque. Celle-ci pourrait aussi fournir le carbone nécessaire pour la réduction de la silice, ce qui dégage cette étape de son impact actuel sur la production de CO₂ non renouvelable. Notons qu'il serait également possible de s'affranchir de l'étape de carboréduction en utilisant la réduction électrochimique, qui a fait l'objet de nombreux travaux il y a plusieurs décennies avant d'être abandonnée dans le contexte de l'époque. La question du changement climatique pourrait à l'avenir lui redonner ses chances.

La filière des semi-conducteurs multinaires : à la conquête du tableau de Mendeleïev ?

Dans le monde des matériaux, il y a un vieil adage disant que plus il y a d'éléments et mieux c'est ; c'est en particulier la devise des conférences ICTMC (International conference on ternary and multinary compounds) qui, depuis les années 75, ont été le creuset des travaux sur les semi-conducteurs de type chalcopyrite, analogue du minéral CuFeS₂, et en premier lieu du diséléniure de cuivre et d'indium (CuInSe₂) qui pulvérise actuellement les records pour les cellules solaires en couches minces (20,3 % publiés en 2010), ce que personne n'aurait imaginé il y a quelques années. L'idée générale est que la combinaison de plusieurs éléments permet une plus grande flexibilité dans la recherche d'un optimum fonctionnel, mais aussi une stabilité accrue vis-à-vis des défauts, en particulier des écarts à la stœchiométrie. Dans le domaine du photovoltaïque, l'histoire a commencé (et continue) avec un semi-conducteur élémentaire de la colonne IV, le silicium. Un degré de liberté supplémentaire a été naturellement exploité en utilisant les alliages avec les autres éléments de la colonne IV, principalement le germanium (diminution de l'énergie de bande interdite) et le carbone (augmentation de la barrière d'énergie interdite). Sont également apparus les semi-conducteurs binaires III-V utilisant les colonnes adjacentes, avec pour matériau de base

le GaAs et l'ensemble de ses dérivés ternaires et quaternaires par substitution isovalente avec l'indium, le bore, l'aluminium d'un côté, et de l'autre l'arsenic, le phosphore et plus récemment l'azote (avec le succès que l'on sait pour le GaN). La palette des possibles s'est ouverte alors de façon spectaculaire avec une famille complète de matériaux allant de l'ultraviolet à l'infrarouge, pouvant être dopés n, p et d'affinité électronique ajustable. Dans le domaine du photovoltaïque, cela a permis de fabriquer des cellules solaires à multijonctions, qui s'affranchissent de la limitation à environ 30 % du rendement des jonctions simples et permettent d'aller vers les très hauts rendements photovoltaïques comme le montre la figure 2, avec des valeurs actuellement de 42 % pour des triples jonctions fonctionnant sous concentration optique (300 à 500) et faites de pas moins de 32 couches épitaxiées ! L'inconvénient des matériaux III-V, comme pour le silicium, c'est

une faible tolérance aux défauts cristallins, en particulier aux joints de grains, ce qui oblige à les utiliser sous forme monocristalline et fait que leur application en couches minces polycristallines ne s'est pas développée. Cela est dû à un caractère covalent plus marqué des liaisons chimiques.

C'est en s'écartant d'un cran dans le tableau périodique qu'une rupture majeure a été faite, avec les matériaux II-VI, et en particulier avec le tellure de cadmium. Son caractère plus ionique fait qu'il possède une tendance marquée aux phénomènes d'auto-compensation, qui d'un côté le rendent plus difficile à doper (par rapport au silicium et aux III-V), mais qui lui confèrent une tolérance accrue aux défauts, en particulier aux joints de grains. Ainsi après traitement thermique en présence de chlorure de cadmium, une couche de CdTe de moindre qualité produite par de nombreuses méthodes se transforme en une couche de type p, compensée, ayant des qualités électroniques tout à fait compatibles avec le photovoltaïque (durée de vie, longueurs de diffusion des porteurs minoritaires) malgré son caractère polycristallin. Cette découverte, liée à la chimie du matériau, en particulier dans le système CdTe-CdCl₂, a été un extraordinaire catalyseur de développement, au point qu'en quelques années, la filière CdTe a porté une entreprise qui n'apparaissait pas en 2005, n° 1 mondial en 2009 ! Une autre conséquence, et non des moindres, est qu'il devient possible de découpler la fonction de dépôt du matériau de celle de fonctionnalisation, alors que classiquement les deux sont faites en même temps, ce qui représente un avantage en termes de coût car cela permet d'utiliser des méthodes d'élaboration très rapides, voire atmosphériques comme l'électrolyse, la sérigraphie ou l'imprimerie, sans se préoccuper de la qualité électronique. C'est ainsi que les couches de CdTe sont déposées en phase vapeur à des vitesses de quelques microns par minute, par électrolyse, par sérigraphie... ces dernières méthodes constituant un champ complètement nouveau pour les chimistes, comme nous le verrons par la suite !

Mais revenons au fil conducteur du tableau périodique, en indiquant qu'avec le CuInSe₂, une nouvelle étape était franchie dans ce cas en passant à des éléments provenant des colonnes I-III-VI. Là encore, comme pour le CdTe, se sont retrouvées des propriétés exceptionnelles de tolérance aux joints de grains, aux écarts à la composition idéale, pour des raisons similaires associées aux phénomènes

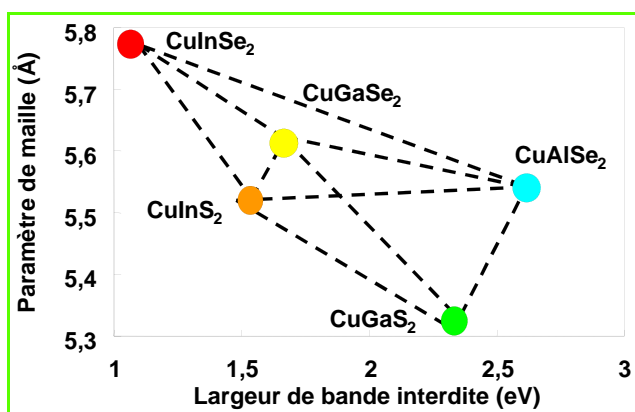


Figure 5 - Famille des semi-conducteurs composés du type chalcopyrite (I-III-VI₂).

d'auto-compensation, qui font l'objet de nombreux travaux théoriques. De plus, le remplacement de l'élément II par le couple I-III a encore ouvert la souplesse structurale du matériau, avec une tolérance aux écarts à la molécularité dans le sens d'un excès d'indium, de plusieurs %, par formation de complexes lacunes de cuivre-sélénium. Peu à peu, par touches successives, le matériau de base s'est élargi avec ses substitutions isovalentes (Cu,Ag)(In,Ga,Al)(S,Se)₂ (figure 5) qui, un peu comme les composés III-V, ont permis un champ très large de choix des propriétés.

Plusieurs filières photovoltaïques sont ainsi nées, basées sur le sulfure CuInS₂, et surtout sur le Cu(In,Ga)Se₂ qui donne les performances les plus élevées. Le dispositif complet met en œuvre la combinaison avec une couche mince de molybdène comme contact arrière déposée sur verre de vitre, une couche de sulfure de cadmium, de zinc ou d'indium de quelques dizaines de nm d'épaisseur en face avant, dite couche tampon, suivie d'une couche d'oxyde de zinc transparente conductrice en surface (figure 6). Aux propriétés chimiques et électroniques remarquables de la couche de CIGS, incluant les joints de grains, s'ajoute aussi le comportement remarquable des interfaces entre les différentes couches, qui peuvent rassembler une dizaine d'éléments sur quelques dizaines de nanomètres. Ces interfaces sont le siège de réactions d'échange et d'interdiffusion qui contribuent à l'obtention des performances optimales. Ce domaine offre un champ d'exploration de premier plan sur la chimie des interfaces et l'étude des corrélations structure-composition-propriétés.

La chimie a également permis des avancées décisives dans le domaine des procédés d'élaboration. La première a été l'élaboration de la couche tampon par dépôt chimique en solution (dite CBD pour « chemical bath deposition », basée sur la précipitation hétérogène du sulfure métallique par hydrolyse lente de la thiourée en milieu basique et complexant), qui supplante depuis quinze ans toutes ses concurrentes physiques et qui se renouvelle aujourd'hui avec le sulfure de zinc [3]. Puis, comme pour le CdTe, les chercheurs ont découvert que l'on pouvait également préparer des couches de qualité en plusieurs étapes, en traitant thermiquement des couches précurseurs préparées par différentes méthodes (pulvérisation cathodique, électrolyse, sérigraphie), cette fois-ci en présence d'une atmosphère réactive de soufre ou de sélénium. On retrouve bien cette propriété, particulièrement intéressante pour la mise en place de procédés bas coût.

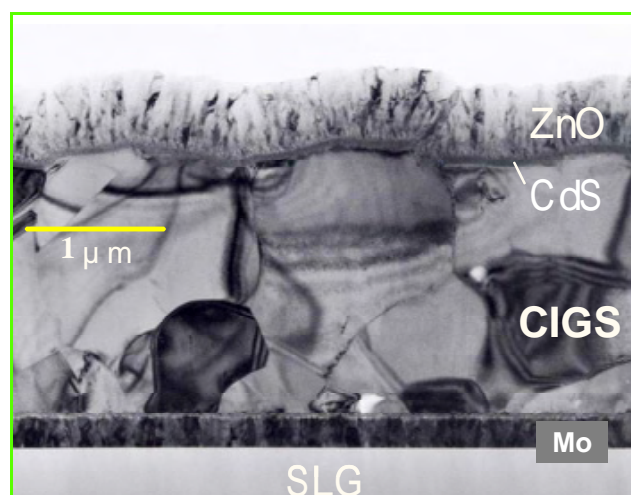


Figure 6 - Cliché de microscopie électronique à transmission en coupe transverse d'une cellule solaire à base de diséléniure de cuivre, indium et gallium (CIGS). Source : T. Nakada (Japon).

La synthèse électrochimique des couches de CIGS a été étudiée et développée avec succès à l'IRDEP [13], ce qui a conduit à la création d'une spin off, Nexcis, pour le déploiement industriel du procédé. Nous avons ainsi étudié en détail les mécanismes de synthèse électrochimique qui conduisent à la formation d'une couche contenant des nanocristaux de CIS enrobés dans une gangue de Se et de CuSe. La présence de ces deux éléments joue un rôle important lors du recuit en tant que fondants grâce à leurs températures de fusion plus basses que celle du CIS. Récemment, d'autres sociétés sont apparues dans le domaine de la synthèse électrochimique du CIGS, avec en particulier l'utilisation de précurseurs faits de multicouches métalliques et des substrats flexibles, avec d'excellents résultats. De même, des résultats très prometteurs sont obtenus avec des couches de CIGS déposées par impression et traitement thermique de poudres nanoparticulaires d'oxydes. Cela marque enfin la convergence stratégique entre les procédés chimiques de revêtement à très bas coûts/grandes surfaces et le domaine du photovoltaïque, qui sort des procédés classiques de l'optoélectronique [13].

Enfin, un nouveau chapitre s'ouvre actuellement dans cette progression au sein des matériaux multinaires avec l'arrivée d'un nouveau matériau associant les éléments des colonnes I-II-III-VI, le Cu₂ZnS(S,Se)₄, appelé kesterite en référence au minéral Cu₂FeSnS₄ ; cette fois, c'est l'indium qui a été remplacé par la combinaison étain-zinc. L'intérêt de ce matériau est qu'il permet de s'affranchir d'une limitation potentielle de la filière CIS, associée à la rareté de l'indium (production de 400 t/an et forte utilisation pour les écrans plats), qui pourrait limiter le développement à grande échelle de cette filière à partir de 2020. Il y a peu, le scepticisme était de mise lorsque les premières équipes se sont engagées sur cette voie, trop complexe disait-on, jusqu'à ce que l'obtention d'un rendement de 9,6 % soit publiée récemment [14] ! Tout semble indiquer que les qualités du CIGS sont encore à l'œuvre dans ce matériau, ce qui suscite un intérêt scientifique exceptionnel. Cela montre que la perspective de construire une filière « durable » et performante avec des éléments abondants n'est pas seulement « l'apanage » de la filière silicium, et lève ainsi la principale « critique » à l'égard de la filière CIS.

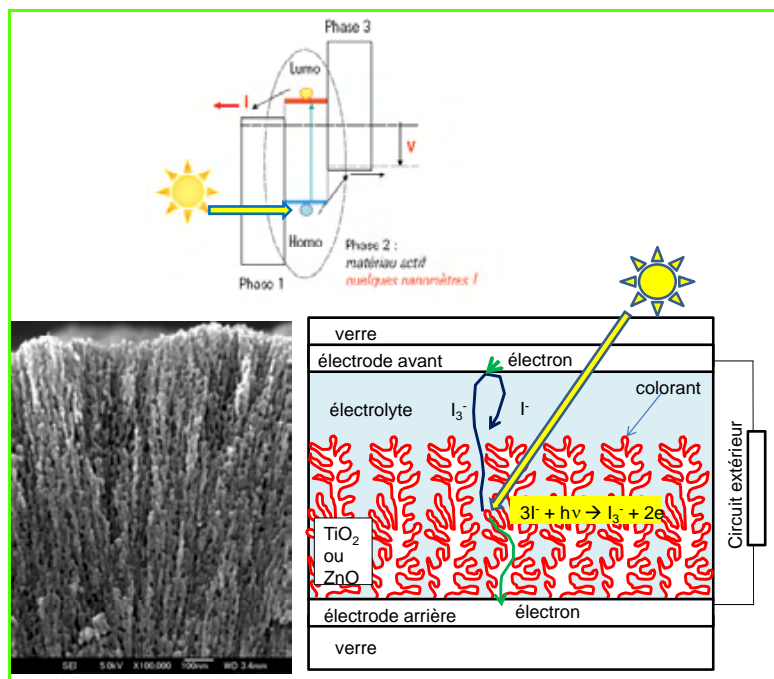


Figure 7 - Principe du photovoltaïque moléculaire (en haut) et son application dans les cellules à colorants (en bas à gauche : matrice de ZnO nanoporeux, à droite : principe d'une cellule à colorants).

Dans ce travail retentissant, les méthodes utilisées étaient d'emblée des méthodes chimiques basées sur la chimie de coordination et les méthodes sol-gel !

Ce voyage dans le domaine des nouveaux matériaux photovoltaïques inorganiques montre l'intérêt d'ouvrir l'horizon des recherches vers les matériaux multinaïres, domaine encore largement inexploité.

Les filières organiques et hybrides : l'avènement des « cellules de chimistes »

Les cellules à colorants

L'arrivée soudaine des cellules nanostructurées hybrides en 1991, découvertes par Michael Grätzel et son équipe [15], fonctionnant avec des molécules de colorants, a été un coup de tonnerre dans la communauté photovoltaïque habituée à l'association « semi-conducteur inorganique = photovoltaïque ». Voici que l'élément actif était une simple molécule, associée à deux phases adjacentes permettant de séparer l'électron excité dans la bande LUMO et le trou créé dans la bande HOMO (figure 7). Ce mécanisme photovoltaïque, ultime dans sa dimension moléculaire, reprenait en fait le principe de la photosynthèse utilisant de la même façon l'excitation de la molécule de chlorophylle, avec la différence fondamentale consistant à convertir l'énergie potentielle des paires électron-trou directement en énergie électrique au lieu d'utiliser leurs propriétés oxydoréductrices pour produire des carbohydrates et de l'oxygène.

L'idée fondamentale a été de fonctionnaliser une électrode poreuse transparente d'oxyde de titane, jouant le rôle de la phase collectrice d'électrons, et d'utiliser une phase électrolytique à base d'acétonitrile et contenant un couple redox accepteur de trous, le couple iode/iodure, imprégnant l'ensemble de la surface interne et capable de contacter électriquement le niveau HOMO des molécules de colorant

adsorbées. L'ajout d'une contre-électrode au plus près de l'électrode photoactive permettait de fermer le circuit. Rapidement, les rendements ont atteint près de 11 %. Ces résultats ont révolutionné conceptuellement le photovoltaïque, avec l'introduction de composants actifs organiques à l'échelle moléculaire, fonctionnant uniquement aux interfaces, et donc nécessitant l'utilisation de phases interpénétrées afin d'en maximiser la surface développée. On était loin de la jonction p-n classique où il faut au contraire minimiser l'aire des interfaces électriques !

Un peu comme dans le cas du CIS précédemment, personne n'aurait parié un euro il y a quelques années sur les chances de fonctionnement d'un tel système, arguant de pertes par recombinaison phénoménales aux interfaces. Pourtant, il suffit de considérer les systèmes biologiques pour retrouver l'importance des milieux interpénétrés pour augmenter justement les réactions interfaciales. C'est sans doute la raison qui a fait titrer à un journal « cellules de chimistes », marquant symboliquement un changement d'époque dans le photovoltaïque. Depuis, ces recherches n'ont fait que progresser, et même si les rendements record n'ont pas été significativement améliorés (ce qui viendra progressivement comme pour les autres filières – figure 2), des progrès considérables ont été faits pour la compréhension du fonctionnement de ces cellules,

l'optimisation des interfaces, des molécules de colorants, avec en particulier le remplacement du complexe de ruthénium par des colorants tout organique (voir figure 8 par exemple), la composition de l'électrolyte.

Les recherches s'intéressent également à l'électrode poreuse de TiO₂ obtenue par frittage haute température (450 °C) de poudres, ce qui limite leur utilisation avec des supports plastiques et limite les propriétés de transport du fait de la présence de barrières aux joints de grains. Une alternative sur laquelle nous travaillons à l'IRDEP est de remplacer l'oxyde de titane par de l'oxyde de zinc, que l'on peut obtenir directement d'excellente qualité par électrolyse à des températures inférieures à 100 °C (figure 7) [16-17].

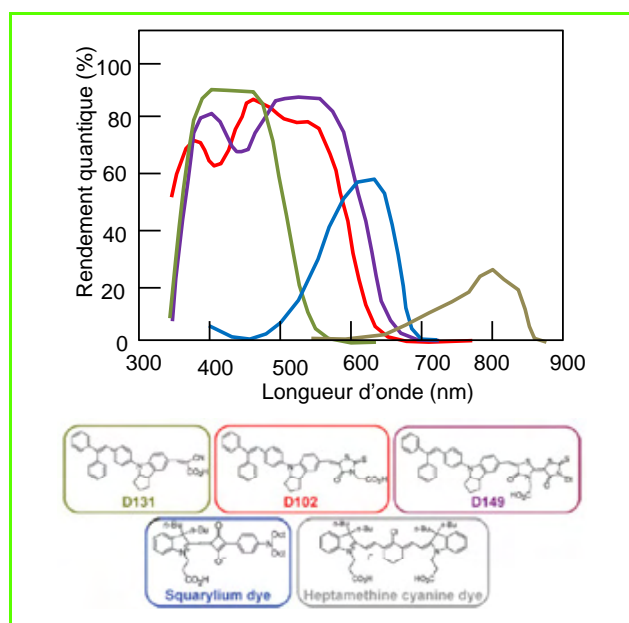


Figure 8 - Réponse spectrale obtenue en fonction de la molécule greffée à la surface de ZnO nanoporeux (d'après [16]).

L'obtention de la porosité est due à un mécanisme d'autoassemblage lorsque la synthèse est réalisée en présence de molécules organiques structurantes telles que l'éosine. Celui-ci conduit à la formation d'un réseau de pores interconnectés, initialement remplis de fibres composées de complexes zinc-éosine réduite, qu'il suffit d'enlever ensuite par désorption. L'intérêt est que la matrice d'oxyde est monocristalline, comme c'est le cas... pour les minéralisations biologiques ! Le facteur de rugosité obtenu peut aller jusqu'à 500 pour 4 microns d'épaisseur. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 5 %, ce qui est très prometteur (figure 8) [17]. Récemment, nous avons développé un concept de structure hiérarchique basé sur l'utilisation initiale d'un réseau de nanofils de ZnO électrodéposé recouvert d'une gaine épitaxiée de ZnO poreux. Dans ce cas, les nanocolonnes de ZnO peuvent jouer le rôle de conducteurs électroniques (« electron highways ») et la zone nanoporeuse de zone active photovoltaïque [17]. On espère ainsi améliorer les rendements. Citons également le développement de cellules à colorants où la photoélectrode est une matrice d'oxyde de type p collectrice de trous, utilisant par exemple de l'oxyde de nickel [18].

Citons enfin l'idée d'utiliser ces structures en remplaçant l'électrolyte liquide qui pose de nombreux problèmes de conditionnement (caractère liquide, pression de vapeur élevée...) par des phases plus stables allant des liquides ioniques aux électrolytes gélifiés et aux polymères conducteurs (type PDOT ou SpiroMethaD), aux phases inorganiques pures utilisant des semi-conducteurs de type p à grande bande interdite comme le CuI ou le CuSCN. Là encore, un travail considérable est actuellement mené.

La commercialisation de ces systèmes est engagée, avec pour l'instant des applications de niche, en attendant que les problèmes restants (comme la stabilité) soient progressivement résolus.

Les cellules solaires organiques [7, 19]

Quid des cellules tout organique ? Dès la découverte des semi-conducteurs polymères, de nombreux travaux ont été réalisés pour les utiliser dans les jonctions. Malheureusement, du fait de la durée de vie très faible des paires électron-trous (dans les polymères, elles sont en fait non dissociées et restent associées sous la forme d'excitons), la zone de collecte dans les jonctions planes est limitée à la proximité immédiate d'une interface donneur/accepteur (quelques nanomètres au lieu de quelques centaines de nanomètres à quelques dizaines de microns dans les cellules classiques à semi-conducteurs !) où les excitons pouvaient se dissocier (figure 9). Il en a résulté pendant longtemps des rendements très faibles comme le montre la figure 2.

Le salut est venu de la transposition dans ce domaine du concept de jonctions interpénétrées mis en œuvre dans les cellules à colorants. Notons que dans le cas des colorants, l'épaisseur de collecte est en fait réduite au minimum puisqu'il s'agit de la molécule elle-même. En mélangeant intimement les phases donneur et accepteur, il devenait possible d'améliorer la dissociation des excitons et donc la collecte du photocourant. Il s'en est suivi un décollage des performances dans les années 95 qui se poursuit aujourd'hui avec des rendements (initiaux) de 8-9 %. Pour cela, une condition nécessaire est que les zones donneur et accepteur soient

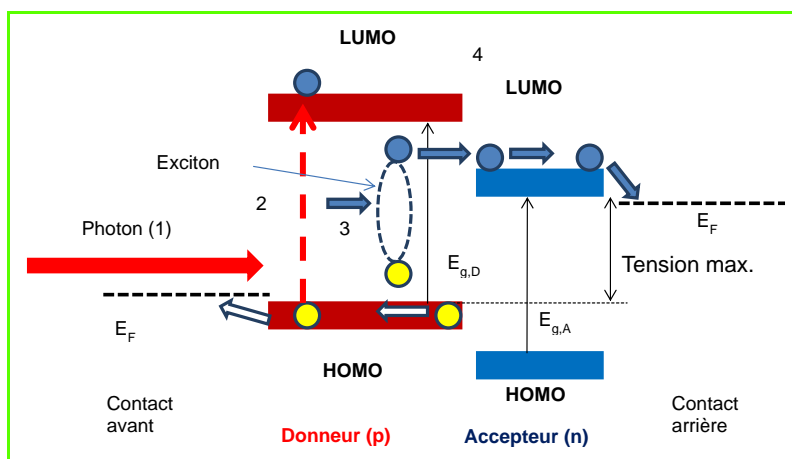


Figure 9 - Principe de la conversion photovoltaïque utilisant des matériaux organiques.

L'absorption des photons crée des excitons qui diffusent vers l'interface donneur/accepteur où ils sont dissociés avant d'être collectés dans les phases de contact. La longueur de diffusion des excitons étant très faible (de l'ordre d'une dizaine de nm), il est nécessaire de maximiser la présence d'interfaces donneur/accepteur (4).

parfaitement percolantes et minimisent les pertes dues à la tortuosité dans le transport des charges vers les électrodes. De nombreux travaux sont effectués sur la nature des matériaux donneur et accepteur, qui peuvent être des polymères, des molécules autoassemblées ou des dérivés de fullerènes, obtenus par greffage de groupements additionnels, ou de nanotubes également fonctionnalisés. On peut penser que l'utilisation de feuillets de graphène sera étudiée également. Le dispositif emblématique est constitué de l'assemblage PCMB/P3HT qui conduit dans de nombreux laboratoires aujourd'hui à des rendements de près de 5 %. La figure 10 présente quelques molécules et polymères étudiés ainsi que leurs performances [19]. Dans ce domaine, les méthodes de chimie sont d'emblée reines, qu'il s'agisse de la synthèse des polymères ou des procédés d'élaboration des dispositifs par mélange et enduction. Les apports conceptuels de la photochimie sont également fondamentaux pour la compréhension et l'optimisation des dispositifs. Des efforts très importants sont menés pour améliorer l'organisation des phases, celle-ci dépendant de nombreux paramètres comme la composition des pâtes initiales ou la vitesse de séchage. La structuration de nanotubes par alignement électrostatique est par exemple une voie suivie dans ce domaine. Il s'agit d'une différence essentielle avec les cellules hybrides qui partent d'une matrice poreuse déjà constituée d'un oxyde nanostructuré, ce qui pourrait expliquer le différentiel de rendement encore présent entre les deux filières, mais qui tend à se réduire.

Aujourd'hui, ces dispositifs à base de nanostructures commencent à inspirer des recherches visant à les utiliser également pour des composés inorganiques, en remplaçant par exemple les colorants par une couche d'un semi-conducteur de moindre qualité avec de faibles longueurs de diffusion, ou bien des nanoparticules.

Le développement des recherches sur la production directe de carburants solaires

Les processus photovoltaïques intervenant à l'interface solide/électrolyte peuvent être directement utilisés pour faire

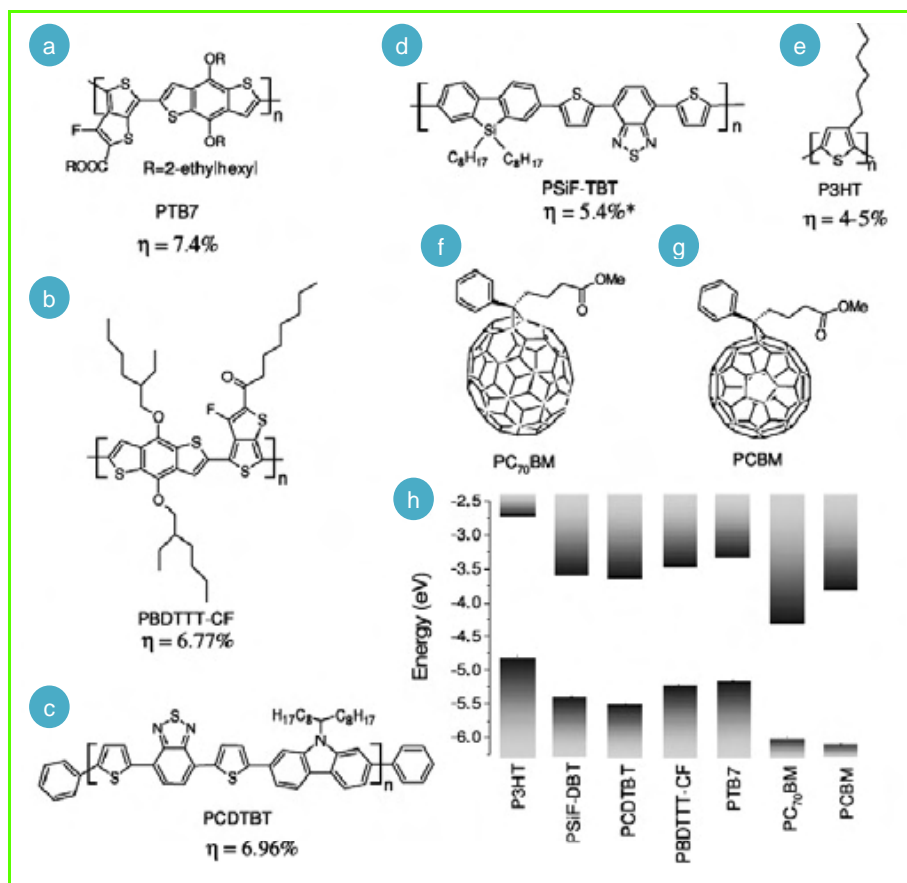


Figure 10 - Formule chimique des principaux polymères utilisés en tant que donneurs (de a à e), ainsi que des accepteurs basés sur les dérivés des fullerènes (f et g), d'après [19].

La représentation énergétique des différentes espèces par rapport au niveau du vide est donnée en bas à droite (h, [17]). a) poly(thiophen[3,4-b]thiophène-benzodithiophène) ; b) poly[4,8-bis substitué-benzo[1,2-b :4,5-b']dithiophène-2,6-diyl-alt-4-substitué-thienol[3,4-b]thiophène-2,6-diyl] ; c) poly[N-900-hepta-décanyl-2,7-carbazole-alt-5,5-(40,70-di-2-thienyl-20,10,30-benzothiadiazole)] ; d) poly(2,7-silafuorène-alt-4,7-di2-thienyl-2,1,3-benzothiadiazole) ; e) poly(3-hexylthiophène) ; f) [6,6]-phényl C70-acide butyrique méthylester ; g) [6,6]-phényl-C61-acide butyrique méthylester.

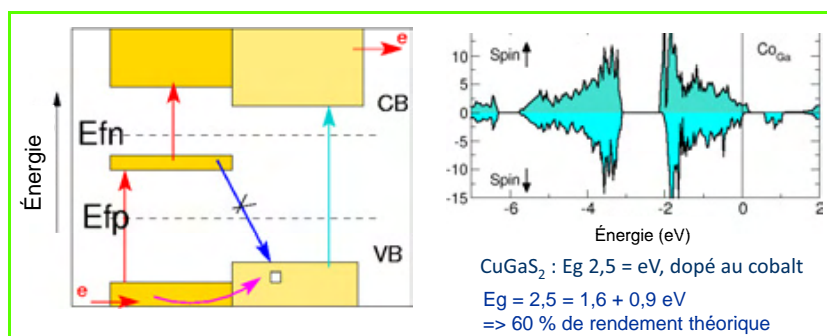


Figure 11 - Principe de l'utilisation des propriétés de spin pour bloquer la recombinaison des paires électron-trou dans un dispositif à bande intermédiaire et calcul *ab initio* pour un candidat potentiel, le CuGa₂S₂ dopé cobalt (d'après [25]).

des réactions photo-électrochimiques visant à la production d'espèces permettant le stockage de l'énergie. C'est le cas en particulier de la production d'hydrogène par photoélectrolyse de l'eau démontrée de façon spectaculaire au début des années 70 par le groupe du professeur Honda avec des oxydes mixtes à base de titane. Ces approches, tombées ensuite dans l'oubli, connaissent ces dernières années un regain d'intérêt considérable, basé sur les avancées en matière de photocatalyse et de compréhension des mécanismes mis en œuvre dans la photosynthèse. L'hydrogène est

bien sûr un vecteur énergétique privilégié, mais on envisage de plus en plus la production directe de carburants solaires basés sur la réduction du CO₂ en carbohydrates comme dans la photosynthèse (voir une revue récente [20-21]).

Le graal des très hauts rendements photovoltaïques : de nouveaux défis pour les chimistes ! [5]

Le graal du photovoltaïque aujourd'hui est le rêve d'atteindre des rendements très élevés, supérieurs à 50 %, voire plus. Nous avons déjà vu pour cela que les multijonctions permettaient de s'en approcher. Cependant, celles-ci sont complexes, donc chères et difficilement utilisables pour des applications grande échelle. L'idée a germé il y a quelques années d'introduire de nouveaux concepts très haut rendement permettant de s'affranchir des multijonctions. Ils sont connus sous les noms de cellules à bandes intermédiaires, cellules à porteurs chauds, « up conversion » et « down conversion », génération de multiexcitons [5].

La chimie a également un rôle important à jouer dans ce domaine, en particulier sur les plans de la synthèse et des matériaux. On peut citer le cas des concepts d'up conversion ou down conversion, où il s'agit de mettre au point des matériaux capables de convertir des photons de haute énergie en photons de basse énergie absorbés les plus

efficacement par une jonction classique, ou au contraire de transformer des photons de basse énergie, non absorbés, en photons de plus haute énergie absorbés par la jonction. Pour cela, les matrices contenant des terres rares [22] ou des molécules organiques [23] peuvent être utilisées. Des résultats très encourageants ont été obtenus, par exemple dans le cas de matrices fluorure codopées avec de l'erbium et de l'ytterbium avec lesquelles 17 % de la puissance lumineuse à une longueur d'onde de 1,55 micron ont été transférés à 1 micron [24]. Les concentrations lumineuses nécessaires sont encore élevées mais la voie est ouverte.

On peut également citer le concept de bande intermédiaire, où l'idée d'utiliser des transitions impliquant une modification des propriétés de spin fait par exemple son chemin (figure 11). L'évaluation théorique et la sélection des matériaux candidats se font actuellement à l'aide des méthodes de chimie théorique [25]. C'est ainsi qu'il a été montré que le phosphore d'aluminium, le disulfure de cuivre et de gallium dopé cobalt et le phosphore d'aluminium dopé chrome pourraient être des candidats potentiels. Reste maintenant à les synthétiser.

Enfin, il faut indiquer la montée en puissance des travaux visant à coupler le photovoltaïque avec les domaines émergents de la photonique et de la plasmonique, où par

Tableau II - Exemple de feuille de route des systèmes photovoltaïques établie par la plateforme européenne du photovoltaïque et reprise par l'EPIA et Greenpeace [2].

Solar Europe industry initiative: PV technology roadmap for commercial technologies		2007	2010	2015	2020
Turnkey price large systems (€/Wp)		5	2.5-3.5	2	1.5
PV electricity generation cost in Southern EU (€/kWh)		0.30-0.60	0.14-0.20	0.10-0.17	0.07-0.12
Typical PV module efficiency range (%)	Crystalline silicon	13-18%	15-19%	16-21%	18-23%
	Thin films	5-11%	6-12%	8-14%	10-16%
	Concentrators	20%	20-25%	25-30%	30-35%
Inverter lifetime (years)		10	15	20	>25
Module lifetime (years)		20-25	25-30	30-35	35-40
Energy payback time (years)		2-3	1-2	1	0.5
Cost of PV + small-scale storage (€/kWh) in Southern EU (grid-connected)		-	0.35	0.22	<0.15

exemple l'insertion de nanoparticules métalliques permet d'amplifier et de confiner le champ électromagnétique afin d'augmenter l'efficacité de conversion [26].

Conclusions

Le monde de la conversion photovoltaïque est en profonde mutation et la place de la chimie apparaît de plus en plus importante, dans le domaine des matériaux, des procédés de synthèse, mais aussi dans les nouveaux concepts. Au-delà de la reconnaissance pour le travail accompli, la communauté photovoltaïque appelle à un investissement encore plus fort des chimistes dans les développements à venir, pour augmenter les rendements, abaisser les coûts de production, mais aussi pour s'intéresser aux autres matériaux qui constituent les modules photovoltaïques (encapsulation, supports en particulier flexibles et légers), ainsi qu'aux questions liées au cycle de vie des systèmes photovoltaïques (de la mine au recyclage). Le *tableau II* donne un exemple de feuille de route dans ce domaine permettant de fixer les idées [2]. La chimie est indispensable au photovoltaïque ; l'Année internationale de la chimie nous donne l'occasion de le rappeler et de susciter, je l'espère, de nouvelles vocations !

Remerciements

L'auteur remercie J. Amouroux, D. Morvan, M. Benmansour (LGPPTS, Chimie ParisTech-UPMC), F. Odobel (CEISAM, Université de Nantes-CNRS), J.-F. Guillemoles (IRDEP), P. Roca i Cabarrocas (LPCIM, École polytechnique-CNRS) pour leur aide.

Références

- [1] Baromètre photovoltaïque (étude EurObserv'er), *Systèmes solaires, Le Journal du Photovoltaïque*, **2011**, 5, p. 144.
- [2] Association Européenne de l'Industrie Photovoltaïque (EPIA, www.epia.org).
- [3] Lincot D., Chimie des solutions et semi-conducteurs : de la précipitation hétérogène à la conversion photovoltaïque, *L'Act. Chim.*, mai **1999**, p. 23.
- [4] Lincot D., Matériaux pour la conversion photovoltaïque, *L'Act. Chim.*, **2002**, 251, p. 144.
- [5] Slaoui A., Guillemoles J.-F., Nanomatériaux pour la conversion photovoltaïque : mythe ou réalité, *L'Act. Chim.*, **2009**, 331, p. 41.
- [6] Lincot D., Guillemoles J.-F., Roca i Cabarrocas P., Escoubas L., Slaoui A., L'électricité fille du soleil, *Pour la Science*, **2010**, 69, p. 46 (disponible sur <http://federationpvif.lgep.supelec.fr>).
- [7] Cramail H., Hadziioannou G., Hirsch L., Lincot D., L'énergie photovoltaïque : verrous et perspectives, *L'Act. Chim.*, **2010**, 338-339, p. 74.
- [8] Amouroux J., Morvan D., Brevet USA 28.7789, 28/07/1981.

- [9] Delannoy Y., Alemany C., Li K.-I., Proulx P., Trassy C., *Solar Energy Materials and Solar Cells*, **2002**, 72, p. 69.
- [10] Margaria T., Cocco F., Kraiem J., Degoulange J., Pelletier D., Sarti D., Delannoy Y., Trassy C., Neulat L., Einhaus R., Production of solar grade silicon from metallurgical silicon, *Proceedings of the 25th European Photovoltaic Conference*, **2010**, p. 1506.
- [11] Rousseau S., Benmansour M., Morvan D., Amouroux J., Purification of MG silicon by thermal plasma process coupled to DC bias of the liquid bath, *Solar Energy Materials and Solar Cells*, **2007**, 91, p. 1906.
- [12] Roca i Cabarrocas P., Nguyen-Tran T., Djeridane Y., Abramov A., Johnson E., Patriarche G., Synthesis of silicon nanocrystals in silane plasmas for nanoelectronics and large area electronic devices, *J. Phys. D.: Appl. Phys.*, **2007**, 40, p. 2258.
- [13] Hibberd C., Chassaing E., Liu W., Mitzi D., Lincot D., Tiwari A., Non vacuum methods for formation of Cu(In,Ga)(S,Se)₂ absorbers, *Progress in Photovoltaics*, **2010**, 18, p. 434.
- [14] Todorov T., Reuter K.B., Mitzi D., High efficiency solar cell with earth abundant liquid processed absorber, *Advanced Materials*, **2010**, 22, p. 2.
- [15] O'Regan B., Grätzel M., A low-cost, high-efficiency solar cell based on dye sensitized colloidal TiO₂ films, *Nature*, **1991**, 353, p. 737.
- [16] Yoshida T. et al., Electrodeposition of inorganic/organic hybrid thin films, *Advanced Functional Materials*, 2009, 19, p. 17.
- [17] Haller S., Sigüira T., Lincot D., Yoshida T., Design of a hierarchical structure of ZnO by electrochemistry for ZnO-based dye-sensitized solar cells, *Physica Status Solidi A*, **2010**, 207, p. 2252.
- [18] Odobel F., Le Pleux L., Pellegrin Y., Blart E., New photovoltaic devices based on the sensitization of p type semiconductors, *Accounts of Chemical Research*, **2010**, 43, p. 1063.
- [19] Nicholson P.G., Castro F.A., Organic photovoltaics: principles and techniques for nanometer scale characterization, *Nanotechnology*, **2010**, 21, p. 492001.
- [20] Gust D., Moore T.A., Moore A.L., Solar fuels via artificial photosynthesis, *Accounts of Chemical Research*, **2009**, 42, p. 1890.
- [21] Andreiadis E., Chavarot-Kerlidou M., Fontecave M., Artero V., Artificial photosynthesis: from molecular catalysts for light driven water splitting to photoelectrochemical cells, *Photochem. Photobiol.*, **2011**, sous presse.
- [22] Auzel F., Upconversion and anti-stokes processes with f and d ions in solids, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, p. 139.
- [23] Balushev S., Keivanidis P.E., Wegner G., Jacob J., Grimsdale A.C., Mullen K., Miteva T., Yasuda A., Nelles G., Upconversion photoluminescence in poly(ladder-type-pentaphenylene) doped with metal (II)-octaethyl porphyrins, *Applied Physics Letters*, **2005**, 86, p. 061904.
- [24] Ivanova S., Pellé F., Strong 1.53 eV to NIR-VIS-UV upconversion in Er-doped fluoride glass for high-efficiency solar cells, *J. Opt. Soc. Am. B*, **2009**, 26, p. 1930.
- [25] Olsson P., Domain C., Guillemoles J.-F., Ferromagnetic compounds for high efficiency photovoltaic conversion: the case of AlP:Cr, *Phys. Rev. Lett.*, **2009**, 102, p. 227204.
- [26] Atwater H.A., Polman A., Plasmonics for improved photovoltaic devices, *Nature Materials*, **2010**, 9, p. 205.



Daniel Lincot

est directeur de recherche au CNRS, directeur de l'Institut de recherche et développement sur l'énergie photovoltaïque (IRDEP), UMR CNRS/EDF/Chimie ParisTech*.

* IRDEP, 6 Quai Watier, F-78401 Chatou.
Courriel : daniel-lincot@chimie-paristech.fr
www.irdep.fr,
<http://federationpvif.lgep.supelec.fr>

De Boltzmann aux expériences « *in silico* »

Anne Boutin et Rodolphe Vuilleumier

Résumé

Apparue au milieu du XX^e siècle, la simulation moléculaire est aujourd'hui un outil largement utilisé pour aider à interpréter et comprendre des résultats expérimentaux, tester de nouvelles théories, ou prédire le comportement physique ou chimique de la matière. Les méthodes de simulation moléculaire résolvent, de façon numérique, les équations de la thermodynamique statistique, théorie générale qui permet de faire le lien entre les grandeurs microscopiques du système (comme les positions et vitesses des atomes) et ses propriétés macroscopiques (structurales ou dynamiques). Ces « expériences numériques » représentent de nouvelles voies d'exploration de la matière, en complément des théories et expériences, dans de nombreux domaines de la chimie, la physique et la biologie.

Mots-clés

Thermodynamique, modélisation moléculaire, simulation numérique.

Abstract

From Boltzmann to « *in silico* » design

Born in the middle of the 20th century, molecular simulation is nowadays a widely used tool for interpreting and understanding experimental results, testing theories or predicting new properties of molecular systems. Molecular simulation methods evaluate numerically quantities of statistical thermodynamics, a general framework linking the microscopic description of the system (such as atomic positions and velocities) to its macroscopic properties (structures or dynamics). In addition to theories and experiments, these "numerical experiments" represent new ways of exploring numerous domains of chemistry, physics and biology.

Keywords

Thermodynamics, molecular modelling, numerical simulation.

Ludwig Eduard Boltzmann n'a pas pu utiliser la puissance des ordinateurs modernes, mais ce père de la thermodynamique statistique (voir encadré 1), fervent « atomiste », a permis aux chimistes théoriciens d'aujourd'hui de réaliser leurs propres expériences ! Elles ne sont certes ni « *in vivo* » ni « *in vitro* », mais la modélisation moléculaire est véritablement une expérience « *in silico* ». Depuis quelques dizaines d'années seulement, la simulation moléculaire,

ou *thermodynamique statistique numérique*, a fait une entrée remarquable en chimie théorique.



Ludwig Eduard Boltzmann (1844-1906).
Croquis réalisé par Bernhard Reischl (DR).

Encadré 1

Petite histoire de la thermodynamique statistique

Dans la deuxième moitié du XIX^e siècle, la communauté scientifique internationale (majoritairement européenne à cette époque) adopte progressivement l'idée selon laquelle la matière est faite d'atomes et de molécules. Un double défi est alors à relever. Il s'agit d'une part de développer des modèles de la matière à l'échelle microscopique (ce qui conduira au développement de la mécanique quantique), et d'autre part de faire ensuite le lien entre l'échelle atomique et l'échelle macroscopique, ce qui conduira à la thermodynamique statistique. Au premier de ces défis sont associés les noms de Bohr, Schrödinger, Heisenberg, de Broglie... Au second, ceux de Maxwell, Boltzmann et Gibbs. Einstein a quant à lui contribué à ces deux fronts de la connaissance (en plus de la théorie de la relativité !).

Au moment où se produisent ces grandes évolutions scientifiques (au début du XX^e siècle), le rêve est d'aboutir à une explication complète du monde fondée sur la description atomique. C'est ce que traduit la phrase de Jean Perrin : « *Expliquer du visible compliqué par de l'invisible simple.* » Aujourd'hui, on est plus circonspect sur le fait de savoir ce qui est « simple » et ce qui est « compliqué ». Il semble bien qu'une certaine forme de « complexité » se retrouve à toutes les échelles.

Il reste toutefois que l'interprétation des phénomènes macroscopiques à l'aide de mécanismes microscopiques est l'une des aventures intellectuelles les plus fascinantes qui soit. Pour cela, la thermodynamique statistique, par la voie traditionnelle analytique, ou plus récemment par la voie numérique (les simulations moléculaires) est un outil d'une grande utilité dans beaucoup de problématiques scientifiques contemporaines.

Entre théorie et expérience

La simulation moléculaire donne une nouvelle dimension à l'étude de nombreux phénomènes physiques ou chimiques se produisant dans tous les états de la matière. Elle constitue une aide indéniable aux approches plus traditionnelles que sont la théorie analytique et l'expérience. Les approches théoriques font généralement appel à des approximations importantes et les interprétations des expériences sont souvent rendues délicates par la complexité des systèmes réels. De plus, il est pratiquement impossible de contrôler tous les paramètres expérimentaux ou de les faire varier sur une gamme aussi large qu'on le souhaiterait. Les comparaisons entre expériences et théorie peuvent être ardues, soit parce que l'observation expérimentale est difficile, soit parce que les modèles théoriques restent trop simples. Les prédictions théoriques sont souvent difficiles à valider expérimentalement lorsqu'elles utilisent des systèmes modèles trop éloignés de la réalité expérimentale.

Les simulations moléculaires se présentent comme une autre solution pour valider les modèles issus de la théorie ou pour en proposer d'autres. Les modèles utilisés doivent être suffisamment simples pour que les simulations soient réalisables en termes de temps de calcul, mais suffisamment réalistes pour reproduire au mieux la physico-chimie du phénomène étudié. Mais l'intérêt de la simulation moléculaire va au-delà de simples validations des modèles théoriques et reproductions quantitatives des résultats expérimentaux. Elle peut se substituer à l'expérience et devenir prédictive lorsque celle-ci est irréalisable (conditions extrêmes de température et de pression, dangerosité des réactifs, coût trop élevé...). D'autre part, elle peut être une alternative à la théorie lorsque les modèles analytiques sont trop complexes ou inexistantes. En outre, la simulation moléculaire permet une vision microscopique de la matière qui amène à mieux comprendre le déroulement de certains phénomènes (détail d'un mouvement moléculaire, d'une structure). De plus, l'extrême rapidité de certains événements à l'échelle microscopique est un handicap pour l'expérimentateur, alors que ces événements ultra-rapides peuvent être étudiés par simulation moléculaire.

Ainsi les expériences « *in silico* » trouvent-elles leur place entre théorie et expérience (voir figure 1).

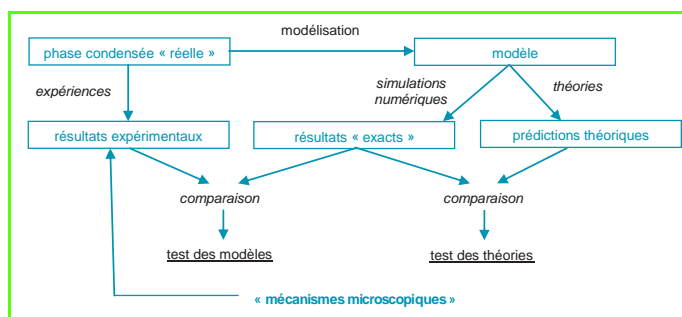


Figure 1 - La simulation moléculaire : une alternative entre la théorie et l'expérience.

Histoire de la simulation moléculaire

La simulation numérique est apparue au début des années 50 au moment où les ordinateurs utilisés pendant la Seconde Guerre mondiale pour le développement de armes nucléaires et le décodage de messages secrets sont devenus disponibles pour des applications non militaires. La simulation moléculaire de liquides denses a été l'un des premiers sujets

abordés et la première simulation d'un liquide a été réalisée par Métropolis *et coll.* à Los Alamos aux États-Unis, en utilisant une première version de la méthode de Monte-Carlo [1] (appelée ainsi à cause du rôle important que jouent les nombres aléatoires dans cette méthode). Presque en même temps, Fermi, Pasta et Ulam ont effectué l'étude numérique de la dynamique d'un cristal anharmonique à une dimension [2]. La première simulation de dynamique moléculaire proprement dite date quant à elle de 1956 [3]. Il s'agit de l'étude de la dynamique d'un ensemble de sphères dures réalisée par Alder et Wainwright à Livermore. La première simulation d'un modèle de matériau réel a été publiée en 1960 par le groupe dirigé par Vineyard à Brookhaven. Elle concernait les dommages créés par des radiations sur du cuivre cristallisé [4]. Rahman à Argonne a quant à lui effectué la première simulation de dynamique moléculaire sur un liquide réel (l'argon) en 1964 [5].

Vingt ans plus tard, en 1984, Car et Parrinello ont développé la dynamique moléculaire *ab initio* qui décrit l'évolution des électrons en même temps que des noyaux, réconciliant ainsi la chimie quantique et les simulations moléculaires [6]. Les algorithmes ne cessent encore de se développer aujourd'hui.

La thermodynamique statistique numérique

Le but de la thermodynamique statistique est de calculer des *moyennes d'ensemble*, que l'on identifie à des grandeurs macroscopiques (voir encadré 2). Du fait de

Encadré 2

Tout est question d'« ensemble »

Les premiers développements de thermodynamique statistique sont dus à L. Boltzmann, qui envisageait simplement l'étude statistique de N particules classiques indépendantes (il n'y avait pas de mécanique quantique en 1880) dans un système physico-chimique macroscopique. C'est plus tard, en 1902, que J.W. Gibbs proposa une version plus élaborée de la mécanique statistique, en y introduisant la notion d'*ensemble statistique* (dans *Elementary Principles of Statistical Mechanics*, Ed. Charles Scribner's sons). Le concept d'ensemble statistique peut être simplement compris comme la réalisation d'une expérience de pensée d'une *mesure physico-chimique*. La mesure d'une observable s'effectue sur un temps « long » devant les temps caractéristiques moléculaires. On laissera de côté ici les expériences contemporaines qui se font aux temps « ultra-courts », et on se référera simplement par exemple à une mesure de pression d'un gaz à l'équilibre dans un récipient, effectuée à l'aide d'un manomètre. Le chiffre donné par l'appareil de mesure résulte de toute évidence d'une moyenne effectuée au cours du temps sur un grand nombre d'états du même système. C'est cette idée qui est reprise dans la notion d'ensemble statistique.

Un *ensemble statistique* est un ensemble de A systèmes dans des conditions thermodynamiques identiques, mais qui diffèrent par leurs détails microscopiques (avec $A \rightarrow \infty$). L'ensemble est fermé, isolé. Pour des raisons pratiques, on ne définit pas l'ensemble statistique à partir d'une suite temporelle d'états du même système. À l'équilibre thermodynamique, une moyenne effectuée sur une suite d'états du même système est équivalente à la moyenne effectuée sur une suite de systèmes différents mais identiques. Cette propriété est reliée à la notion d'*ergodicité* dans la théorie des systèmes dynamiques.

Le principe de base de la thermodynamique statistique est donc de réaliser le calcul de la valeur moyenne de la grandeur microscopique, prise sur l'ensemble statistique. D'une manière générale, on associera chacune des moyennes d'ensemble de grandeurs mécaniques microscopiques à une observable macroscopique.

l'agitation thermique et des collisions incessantes entre atomes ou molécules, on ne peut en effet décrire un état de la matière par une seule configuration atomique mais par un *ensemble statistique* d'un grand nombre de configurations, ou micro-états. Toute grandeur mesurée est alors une moyenne sur cet ensemble statistique. Pour prédire le résultat d'une mesure, il convient alors de calculer la valeur moyenne de la quantité mesurée sur ces ensembles thermodynamiques. Cela ne résout pas tous les problèmes puisqu'il n'existe pas d'équivalent microscopique de l'entropie par exemple. Mais le calcul des moyennes d'ensemble est une étape incontournable.

Pour ce faire, on est passé par la notion de probabilité (de trouver un système dans un état microscopique donné avec l'énergie E), laquelle contient la notion clé de *fonction de partition*. Cette grandeur est directement reliée à l'entropie par la « loi de Boltzmann »⁽¹⁾. La fonction de partition est la quantité qu'il faut calculer, ou estimer, pour obtenir une description analytique d'un système physico-chimique. Le calcul de la fonction de partition d'un ensemble de molécules en interaction est généralement impossible. L'alternative qui a été proposée à partir des années 50 consiste à effectuer les calculs de thermodynamique statistique par la *voie numérique*, plutôt qu'analytique. Il s'agit de réaliser des *moyennes directes* de grandeurs mécaniques microscopiques (comme les vitesses, l'énergie d'interaction, la polarisation...) sur un échantillon de l'ensemble statistique satisfaisant à la loi de probabilité recherchée. Cet échantillon est engendré numériquement à l'aide d'algorithmes spécifiques.

Les deux grandes méthodes

Dynamique moléculaire et méthode de Monte-Carlo (voir encadré 3) restent les deux grandes approches de la simulation moléculaire, bien que les algorithmes de base aient beaucoup évolué depuis les années 50 [7].

Ces deux méthodes se distinguent par la façon dont l'échantillon de configurations est engendré (voir figure 2). Les simulations de dynamique moléculaire génèrent un ensemble statistique de configurations du système moléculaire (à énergie constante, température constante, etc.) par son évolution au cours du temps. Il peut s'avérer

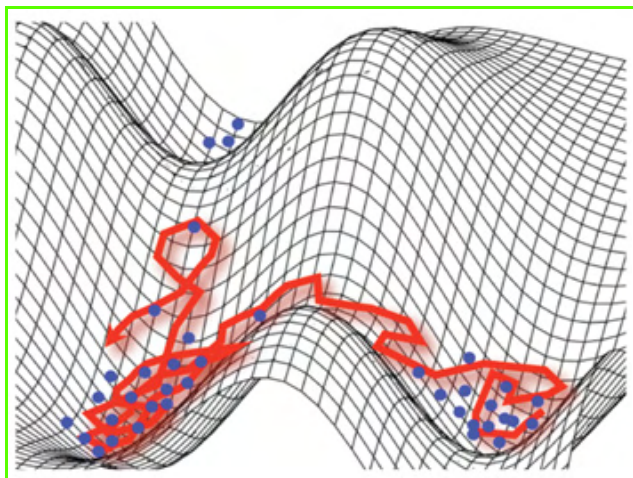


Figure 2 - Schéma d'exploration d'une surface d'énergie potentielle par dynamique moléculaire (en rouge) et par la méthode de Monte-Carlo (en bleu).

© François-Xavier Coudert, Chimie ParisTech.

Encadré 3

Les deux grandes approches de la simulation moléculaire

La dynamique moléculaire classique

Les simulations de dynamique moléculaire classique sont une résolution numérique discrète des équations de la dynamique de Newton (la force qui agit sur une particule est proportionnelle à son accélération $F = m \cdot a$). Voici en quelques mots comment fonctionne l'algorithme de dynamique moléculaire. À la limite classique, la connaissance de l'énergie potentielle d'interaction entre les molécules (qui est une donnée du modèle microscopique) permet de calculer la force qui agit sur une molécule dans une configuration fixe donnée du système, et d'en déduire son accélération par l'intermédiaire de l'équation de Newton. On propage alors, pendant un intervalle de temps δt , les coordonnées des particules le long des trajectoires calculées. Le calcul est recommencé au pas suivant. Il existe plusieurs algorithmes pour effectuer l'intégration numérique de ces équations. Le plus simple est celui de Loup Verlet [8]. L'incrément de temps δt est de l'ordre d'une femtoseconde (10^{-15} s).

Pour des forces dérivant d'une énergie potentielle, l'énergie mécanique totale du système est conservée le long de cette trajectoire. Puisque le système simulé suit alors en principe les mêmes lois d'évolution que le système réel, on peut supposer que la loi de probabilité des configurations obtenues est celle du système réel. Dans l'hypothèse ergodique, toutes les configurations atomiques accessibles ayant cette énergie mécanique seront équiprobables et la valeur moyenne d'une quantité le long d'une très longue trajectoire devrait être égale à la valeur moyenne sur la distribution micro-canonique, qui est la loi de probabilité pour un système fermé à énergie constante [7].

Il est aussi possible d'étendre les équations de la dynamique pour représenter les échanges d'énergie entre le système et un thermostat à la température T . On décrit alors un système maintenu à température constante. D'autres modifications des équations de la dynamique sont encore possibles pour décrire des situations à pression constante, etc.

La méthode de Monte-Carlo

La méthode de Monte-Carlo consiste à engendrer les configurations successives du même système de façon aléatoire par un simple déplacement d'une ou plusieurs particules dans le système. Cette méthode est plus efficace que la dynamique moléculaire car elle ne nécessite pas le calcul des forces, ni l'intégration des équations du mouvement. Les informations dynamiques sont en revanche perdues.

Le problème central de la méthode de Monte-Carlo est celui de l'algorithme de création d'une configuration $n + 1$ à partir d'une configuration n . Un simple déplacement aléatoire d'une particule peut en effet engendrer une configuration physiquement très improbable (en dynamique moléculaire, c'est la « dynamique naturelle » qui garantit la représentativité des configurations successives). L'objectif est de faire en sorte que chaque configuration apparaisse dans l'échantillon engendré avec une probabilité correspondant à celle de l'ensemble statistique considéré (« probabilité de Boltzmann »). Pour cela, on impose un critère d'acceptation de la configuration $n + 1$. Si son énergie potentielle totale d'interaction est inférieure à celle de la configuration n , on accepte la configuration ainsi engendrée. Si elle est supérieure, on ne l'acceptera qu'avec une probabilité $P = \exp[-(U_{n+1} - U_n)/kT]$. On montre ainsi que sur un nombre suffisamment important de configurations, l'échantillon engendré est représentatif de l'ensemble statistique.

préférable de générer un ensemble statistique de configurations qui ne décrive pas nécessairement une trajectoire du système mais qui conduit à une même estimation des valeurs moyennes de n'importe quelle quantité. Cela peut sembler impossible *a priori*, mais ce n'est pourtant pas le cas car nous connaissons, au moins du point de vue formel, la loi de probabilité satisfaite par les configurations atomiques. C'est par exemple la distribution de Boltzmann⁽²⁾ pour un système maintenu en contact avec un thermostat. La méthode de Monte-Carlo consiste alors à tirer au hasard des configurations selon cette loi de probabilité.

Du microscopique au macroscopique

Les simulations numériques permettent de calculer des grandeurs thermodynamiques comme la pression d'un fluide, sa capacité calorifique, etc. En fait, si on dispose d'un grand nombre de simulations dans des conditions différentes, on peut obtenir l'équation d'état du système étudié. Ceci a été une des premières applications des simulations moléculaires : la détermination de l'équation d'état d'un gaz d'argon par Loup Verlet en 1967 à l'Université d'Orsay [8]. Depuis lors, c'est un large champ de recherches et d'applications des simulations numériques.

Puisque l'on dispose d'un échantillonnage de configurations du système, on peut en étudier, outre son comportement thermodynamique, la structure microscopique, les propriétés dynamiques, etc. Ainsi par exemple, des comparaisons directes avec des sondes expérimentales de la structure microscopique comme la diffusion de neutron ou de rayons X sont-elles possibles.

Simulations et démon de Maxwell : on regarde UN film ou LE film ?

Les simulations permettent d'aller au-delà du seul calcul de grandeurs expérimentales. Elles fournissent aussi de surcroît un véritable film⁽³⁾ du mouvement des atomes ; des logiciels de visualisation nous permettent alors de nous plonger au sein du système comme dans un microscope virtuel. On peut être tenté de croire que ce film est l'exacte visualisation de la réalité et d'en extraire l'explication générale de résultats expérimentaux. Toutefois, nous avons pu visualiser un film du système, mais en raison du chaos moléculaire, nous aurions pu générer un autre film en partant d'autres conditions initiales. La thermodynamique statistique joue à nouveau là un rôle crucial. En effet, elle offre un langage pour exprimer, décrire et quantifier les observations faites à partir des trajectoires atomiques simulées. Ainsi peut-on, par la description statistique des arrangements microscopiques et de leur évolution, proposer des interprétations robustes des résultats expérimentaux. La thermodynamique statistique est encore le cadre dans lequel peuvent se faire les comparaisons avec des théories.

Question d'échelle

Un des enjeux des simulations moléculaires est la bonne représentation des interactions entre les particules qui, dans la grande majorité des simulations, se fait à travers des modèles analytiques. La précision avec laquelle sont décrites les molécules peut varier beaucoup selon les systèmes et les problèmes étudiés. Dans les simulations mésoscopiques, on ne décrit pas les molécules (par exemple

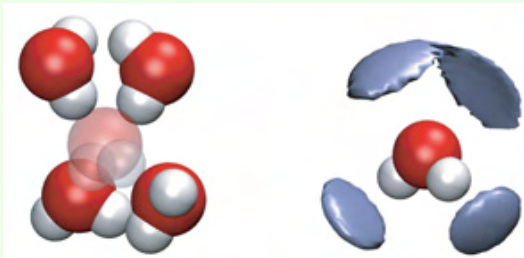
des polymères) à l'échelle atomique, mais chaque centre de force reproduit globalement un ensemble important d'atomes de la molécule. Dans les simulations moléculaires plus classiques, à l'échelle atomique, chaque centre de force représente un ou quelques atomes des molécules étudiées. La précision des modèles peut être modulée en considérant des potentiels flexibles ou non, c'est-à-dire en donnant ou non la possibilité aux molécules de se déformer. La prise en compte de la flexibilité se fait par l'ajout de potentiels intramoléculaires d'élongation, de pliage et de torsion, permettant de garder la molécule dans sa géométrie correcte. Pour des systèmes plus fortement chargés ou polarisables, il peut être nécessaire d'affiner ces potentiels effectifs grâce à une description explicite de la polarisation.

Le prérequis de toute simulation est donc de déterminer ou choisir un champ de force, c'est-à-dire un modèle de ces différents termes et des valeurs des paramètres. La détermination de champs de forces analytiques est un domaine de recherche en soi. Deux grandes stratégies existent. Les champs de forces peuvent être ajustés sur des données expérimentales comme la fonction de distribution radiale, des coefficients de diffusion, des énergies de cohésion ou des énergies libres de solvation, etc. À l'inverse, on peut reproduire des forces calculées par les méthodes de la chimie quantique de calcul de structure électronique.

Du classique au quantique

Des difficultés sérieuses apparaissent, avec les modèles « classiques », pour des systèmes dans lesquels les liaisons chimiques ou la distribution de la densité électronique varient fortement au cours de l'évolution du système. On peut citer, par exemple, le transfert de proton dans l'eau ou la présence d'un électron excédentaire dans un solvant, et d'une manière générale toute simulation impliquant des réactions chimiques. Dans ces situations, les liaisons chimiques peuvent se former et se rompre et une description des interactions en termes de liaisons intramoléculaires et d'interactions intermoléculaires n'est plus possible. Une solution est la dynamique moléculaire *ab initio* qui propose de calculer l'énergie E d'une configuration et les forces subies par les atomes du système dans l'état électronique fondamental [7, 9]. À chaque pas de simulation, un calcul quantique de structure électronique est alors effectué. La vaste majorité des dynamiques moléculaires *ab initio* emploie pour ce faire la théorie de la fonctionnelle de densité électronique (voir l'*encadré* page 68 dans ce numéro). Celle-ci permet en effet aujourd'hui de décrire la structure électronique de systèmes allant jusqu'à quelques centaines d'atomes, et ce suffisamment rapidement pour être répété à chaque pas de la simulation. La dynamique moléculaire *ab initio* permet alors de décrire une grande variété de systèmes et d'environnements physico-chimiques, et ceci dans des conditions parfois extrêmes comme à haute pression et haute température pour les phénomènes du manteau terrestre [9].

En théorie, plus la description du système en termes de noyaux et d'électrons est précise, plus la technique de simulation est transférable et adaptée à la description d'un grand nombre de systèmes. En pratique toutefois, elle ne peut être utilisée que pour de petits systèmes en raison de la difficulté à résoudre l'équation de Schrödinger pour des systèmes larges. De plus, ce traitement rigoureux, qui augmente fortement la complexité des simulations, n'est pas



Environnement d'une molécule d'eau dans le liquide.

L'image de gauche est un instantané des quatre molécules d'eau les plus proches. Celle de droite représente l'ensemble des positions prises par les oxygènes des quatre premiers voisins moyennées sur un laps de temps de quelques picosecondes (10^{-12} s).

nécessaire pour les problèmes où les réorganisations électroniques au cours de l'évolution du système sont minimales. Leur prise en compte ne ferait que rendre ardue toute interprétation physique des résultats obtenus. Entre simulation moléculaire « classique » et traitement « tout quantique », il existe toute une série de méthodes, dites mixtes classiques quantiques, qui ne prennent en compte que les effets électroniques majeurs, c'est-à-dire ceux qui participent réellement à la physico-chimie des phénomènes étudiés.

Avenir de la simulation, simulation d'avenir

Les méthodes de simulation moléculaire sont devenues très populaires aujourd'hui dans la communauté scientifique, aussi bien académique qu'industrielle. L'augmentation spectaculaire de la puissance des ordinateurs, alliée au perfectionnement continu des algorithmes, fait de ces méthodes des compléments souvent indispensables aux expériences et aux approches théoriques analytiques.

Les performances toujours croissantes des moyens de calcul permettent aujourd'hui de simuler avec ces champs de force analytiques des systèmes allant jusqu'à quelques millions de particules, c'est-à-dire jusqu'à des tailles caractéristiques de quelques dizaines de nanomètres, sur des temps allant de quelques dizaines de nanosecondes jusqu'à quelques microsecondes. On peut ainsi par exemple simuler des protéines en solution et le record à l'heure actuelle, avec une description explicite des molécules d'eau, est la simulation de 1 ms de dynamique de protéines, en utilisant une ferme de calcul spécialement dédiée⁽⁴⁾ [10].

La modélisation moléculaire est maintenant un outil bien établi pour de nombreux domaines liés à la chimie : réactions chimiques, biologie moléculaire, science des matériaux, fluides complexes, géochimie... La simulation sort de sa discipline d'origine, ce qui est signe de succès. Elle reste cependant un domaine dans lequel de nombreux développements sont attendus : traitement plus détaillé des interactions moléculaires, systèmes loin de l'équilibre, lien entre les échelles de temps et d'espace, systèmes photoexcités... Dans le domaine des systèmes complexes, tels que les milieux hétérogènes ou interfaciaux, les progrès de la modélisation commencent à permettre d'obtenir les propriétés des matériaux à des échelles de temps et de distances multiples.

Albert Einstein disait : « Une théorie est d'autant plus influente qu'elle donne plus de simplicité à ses prémisses, qu'elle associe un grand nombre de types d'objets distincts, et que son domaine d'application est étendu. C'est de là

que découle l'impression profonde qu'exerça sur moi la thermodynamique classique. C'est la seule théorie physique d'une portée universelle dont je sois convaincu que, dans le domaine d'application défini par ses concepts fondamentaux, elle ne sera jamais remise en question. » Toute proportion gardée, nous pensons qu'il en va de même de la simulation moléculaire !

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Alain Fuchs pour son apport en thermodynamique statistique, aussi bien en enseignement qu'en recherche.

Notes et références

- (1) La loi de Boltzmann, $S = k \log W$, est gravée sur la tombe du physicien au-dessus de sa statue. Elle exprime l'entropie S en fonction du nombre W d'états d'énergie équiprobables possibles (ou fonction de partition microcanonique) ; k est la constante de Boltzmann.
- (2) À ne pas confondre avec la loi de Boltzmann décrite ci-dessus ; la distribution de Boltzmann est une loi de probabilité. Selon cette distribution, la probabilité de trouver le système dans une configuration donnée est proportionnelle à $\exp(-E/kT)$, où E est l'énergie de la configuration et kT le produit de la constante de Boltzmann et de la température T du thermostat.
- (3) Le terme de film s'applique véritablement à la dynamique moléculaire qui engendre les trajectoires des molécules au cours du temps. Toutefois, il peut s'étendre aux méthodes de Monte-Carlo, même si la séquence des configurations n'est pas temporelle.
- (4) Anton est un ordinateur massivement parallèle conçu par D.E. Shaw Research à New York. Il est constitué d'un grand nombre de processeurs dédiés à la simulation moléculaire de protéines et de macromolécules biologiques.
- [1] Metropolis N., Rosenbluth A.W., Rosenbluth M.N., Teller A.H., Teller E., Equation of state calculation by fast computing machines, *J. Chem. Phys.*, **1953**, *21*, p. 1087.
- [2] Fermi E., Pasta J., Ulam S., Los Alamos report LA-1940 (1955), in *Collected Papers of Enrico Fermi*, E. Segré (ed.), University of Chicago Press, **1965**.
- [3] Alder B.J., Wainwright T.E., Phase transition for a hard sphere system, *J. Chem. Phys.*, **1957**, *27*, p. 1208.
- [4] Gibson J.B., Goland A.N., Milgram M., Vineyard G.H., Dynamics of radiation damage, *Physical Review*, **1960**, *120*, p. 1229.
- [5] Rahman A., Correlations in the motion of atoms in liquid argon, *Physical Review*, **1964**, *136*, p. A405.
- [6] Car R., Parrinello M., Unified approach for molecular dynamics and density-functional theory, *Physical Review Letters*, **1985**, *55*, p. 2471.
- [7] Allen M.P., Tildesley D.J., *Computer Simulation of Liquids*, Oxford University Press, Clarendon Press, **1989** ; Frenkel D., Smit B., *Understanding Molecular Simulation*, Academic Press, **2002**.
- [8] Verlet L., Computer "experiments" on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules, *Physical Review*, **1967**, *159*, p. 98.
- [9] Marx D., Hutter J., *Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods*, Cambridge University Press, **2009**.
- [10] Shaw D.E. et al., Millisecond-scale molecular dynamics simulations on Anton, *Proceedings of the ACM/IEEE Conference on supercomputing (SC09)*, Portland, Oregon: ACM, **2009** ; Jensen M.O. et al., Principles of conduction and hydrophobic gating in K^+ channels, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2010**, *107*, p. 5833.



A. Boutin

Anne Boutin est directrice de recherche et Rodolphe Vuilleumier est chargé de recherche au Laboratoire PASTEUR (Processus d'Activation Sélectif par Transfert d'Énergie Uni électronique ou Radiative) du département de Chimie de l'École Normale Supérieure à Paris*.



R. Vuilleumier

* Laboratoire PASTEUR, École Normale Supérieure UMR 8640 CNRS/ENS/UPMC, 24 rue Lhomond, F-75005 Paris.
Courriel : anne.boutin@ens.fr ; rodolphe.vuilleumier@ens.fr

La modélisation moléculaire s'invite dans l'industrie

Exemples de recherches pour le développement de matériaux, procédés et produits chimiques dans le domaine de l'énergie et de l'environnement

Frédéric Biscay, Céline Chizallet, Benoît Creton, Antoine Fecant, Nicolas Ferrando, Patrice Malfreyt, Carlos Nieto-Draghi, Pascal Raybaud, Bernard Rousseau et Philippe Ungerer

Résumé La modélisation moléculaire permet aujourd'hui de simuler les matériaux ou les fluides à l'échelle du nanomètre, voire de l'ångström, en s'appuyant sur les lois les plus fondamentales de la mécanique quantique ou de la mécanique statistique. Cette discipline de la chimie physique bénéficie des avancées importantes en matière de puissances de calcul à coût modéré, de l'amélioration des algorithmes, de paramétrisations plus précises et de la disponibilité de logiciels simples d'utilisation. Elle répond au besoin de l'interprétation des phénomènes et des expériences à un niveau microscopique. Il n'est donc pas étonnant qu'elle trouve des applications industrielles de plus en plus nombreuses dans des domaines variés. Le domaine de l'énergie et de l'environnement en fournit ici une illustration sur la base d'exemples diversifiés : la structure de surfaces amorphes en catalyse hétérogène, la synthèse de nouvelles structures zéolithiques pour l'adsorption et la catalyse, l'utilisation de l'hydrogène pour les carburants et la chimie, la thermodynamique des composés organiques oxygénés, les propriétés interfaciales du CO₂ supercritique, ou encore la viscosité des carburants. Ces exemples permettent de prendre la mesure de la diversité des méthodes employées et des contributions de cette nouvelle discipline.

Mots-clés **Modélisation moléculaire, chimie quantique, thermodynamique statistique, catalyse, zéolithes, dynamique moléculaire, Monte Carlo, biocarburants, hydrogène, captage et stockage de CO₂.**

Abstract **Molecular modeling finds its place in the industry: examples of research aiming at the development of new materials, processes and chemical products in the field of energy and environment**

Molecular modeling allows today the simulation of materials and fluids at the nanometer scale, if not at the ångström scale. It is based on the most fundamental laws of quantum mechanics and statistical mechanics. In physical chemistry, this field takes advantage of the important advances in computer speed at moderate cost, of improved algorithms, of more accurate parametrizations and of the availability of user friendly software. It answers the need for explaining phenomena and experiments at the microscopic level. It is therefore not surprising that it finds increasing industrial applications. The field of energy and environment is selected here to illustrate this approach with several examples: structure of amorphous surfaces in heterogeneous catalysis, synthesis of new zeolitic structures for adsorption and catalysis, the use of hydrogen for fuels and chemistry, the thermodynamic of oxygenated organic compounds, interfacial properties of supercritical CO₂, and the viscosity of fuels. These examples allow to consider the diversity of the available methods and of the contributions of this new domain.

Keywords **Molecular modeling, quantum chemistry, statistical thermodynamics, molecular dynamics, Monte Carlo, catalysis, zeolites, biofuels, hydrogen, CO₂ capture and storage.**

On peut définir la modélisation moléculaire comme une discipline qui s'appuie sur les lois fondamentales de la mécanique quantique ou de la mécanique statistique pour décrire le comportement ou les propriétés d'un système en représentant explicitement sa géométrie à l'échelle moléculaire ou atomique (*figure 1*). Le développement de moyens de calcul puissants à coût modéré permet à cette jeune discipline de prendre en compte des systèmes de

plus en plus réalistes. Elle aide ainsi à comprendre le comportement ou la structure de nombreux systèmes, et souvent à prédire des propriétés pertinentes pour les chercheurs et ingénieurs. L'évolution des calculateurs n'est pas la seule explication de l'essor de la modélisation moléculaire : le développement d'algorithmes rapides, la disponibilité de codes de calcul distribués mondialement et la commercialisation d'environnements logiciels facilitant

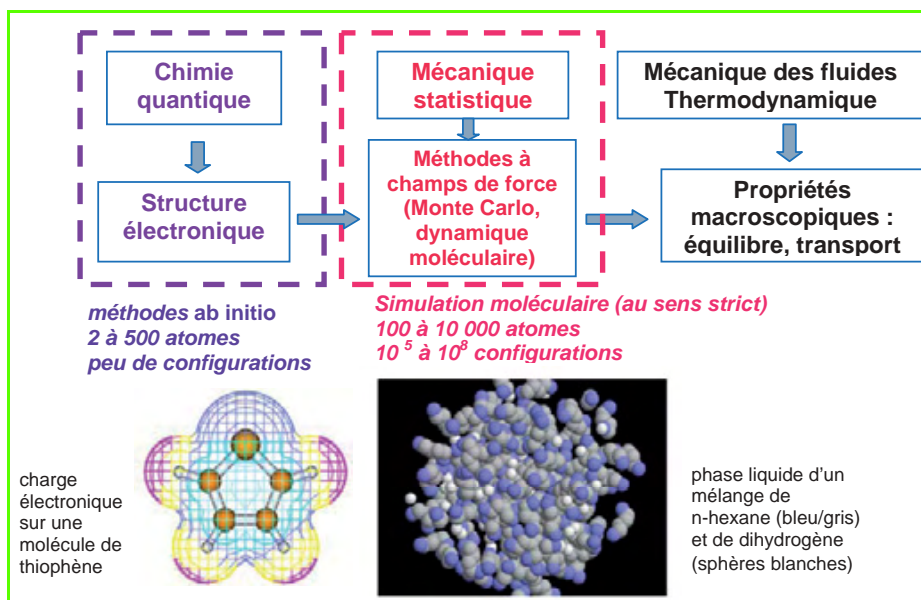


Figure 1 - Position des différentes méthodes de modélisation moléculaire par rapport aux disciplines scientifiques en chimie.

l'utilisation dans l'industrie y contribuent également. À l'échelle mondiale, ces outils sont de plus en plus utilisés dans le domaine de la chimie et des matériaux par les laboratoires des grands groupes industriels. Plusieurs sociétés de services se sont déployées en France, en Europe et en Asie pour fournir les logiciels et l'assistance à l'utilisation de ces technologies encore peu connues des ingénieurs en génie chimique.

En quoi la modélisation moléculaire peut-elle contribuer à une problématique aussi vaste que l'énergie et l'environnement, où l'on parle plutôt d'augmenter l'efficacité énergétique dans les transports et les bâtiments, de développer les énergies renouvelables (biocarburants, hydraulique, éolien, solaire), de capter et stocker le CO₂, entre autres ?

Ces évolutions demanderont des efforts soutenus pendant plusieurs décennies pour développer de nouveaux matériaux (catalyseurs, adsorbants, matériaux isolants, matériaux élaborés à base de ressources renouvelables, matériaux pour la conversion ou le stockage de l'énergie...), de nouveaux procédés (conversion de la biomasse en carburants, cogénération, séparations économes, stockage de l'énergie...) ou de nouveaux produits chimiques (solvants pour la séparation du CO₂, additifs pour la récupération assistée des hydrocarbures, remplacement de produits chimiques dangereux...). Dans ces développements, les techniques de simulation moléculaire auront de plus en plus leur place, comme l'illustrent les exemples qui suivent. Ces exemples, déjà publiés dans des revues spécialisées, seront abordés en se plaçant du point de vue de l'application, les bases des méthodes considérées étant expliquées dans des ouvrages de référence [1].

Structure des surfaces de silice-alumine amorphes

La catalyse hétérogène intervient à de multiples étapes de la production d'énergie et de la dépollution des effluents gazeux ou liquides. En particulier, des catalyseurs ou supports acides sont très largement employés en raffinage, pétrochimie et conversion de la biomasse. Outre les zéolithes (dont il sera question plus loin), à la base de catalyseurs

de craquage, et les alumines chlorées, support de catalyseurs métalliques d'isomérisation ou de reformage catalytique (pour lesquels la modélisation moléculaire quantique a permis de proposer un modèle de surface [2]), les silice-alumines amorphes constituent une classe de solides polyvalents, largement utilisés en catalyse hétérogène pour leurs propriétés acides de Brønsted (donneur de protons) et de Lewis [3].

Les surfaces amorphes de silice-alumines (ASA) peuvent être obtenues par des méthodes de synthèse très diverses. Certaines d'entre elles consistent à déposer des précurseurs siliciques sur de l'alumine gamma. Ces surfaces présentent des propriétés acides intéressantes par leur variabilité, notamment selon les conditions de prétraitement appliquées avant la mise en contact avec la molécule à transformer. À la différence des zéolithes, la structure de surface des ASA (longueurs et angles

de liaison) ne peut pas être caractérisée directement en diffraction X du fait de leur caractère amorphe. L'apport attendu de la modélisation moléculaire est de mieux caractériser cette structure, c'est-à-dire de proposer une géométrie de la surface en accord avec les observations expérimentales (infrarouge, RMN, mesures d'acidité par adsorption de molécules sondes et tests catalytiques...), d'expliquer en quoi consistent les sites d'acidité intermédiaire et d'en déterminer l'origine.

Dans ce but, un faisceau de techniques complémentaires de simulations a été mis en œuvre récemment à l'IFP Énergies Nouvelles [4] (figure 2) :

- des calculs menés dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) (voir encadré p. 68), sur une base d'ondes planes, à l'aide du code VASP [5], dont l'objet est de résoudre de façon approchée mais avec suffisamment de précision l'équation de Schrödinger électronique pour des solides cristallins ;
- des calculs de dynamique moléculaire dans l'ensemble NVT [6], au moyen du code GULP [7], en décrivant la formation et la rupture de liaisons de façon simplifiée à l'aide d'un champ de forces adapté [8] ;
- la simulation quantique des spectres RMN au moyen du code CASTEP [9].

Les calculs de DFT permettent une étude plus précise (à l'échelle électronique) du système que les calculs en champs de force, puisqu'ils se fondent sur la résolution approchée de l'équation de Schrödinger pour déterminer l'énergie et la fonction d'onde d'une structure atomique donnée. Toutefois, les simulations quantiques sont limitées à quelques centaines d'atomes (typiquement 500) avec les ressources actuelles en calcul haute performance. L'approche DFT permet de modéliser finement la structure initiale et finale des surfaces de silice-alumines, mais elle ne permet pas encore de simuler sur une échelle de temps suffisante l'évolution structurale complexe et dynamique d'une telle surface en présence de silice sous l'effet d'un traitement thermique. Les calculs en champs de force de dynamique moléculaire dans l'ensemble NVT, plus rapides, sont donc utilisés pour simuler ces étapes de reconstruction de la surface avant leur résolution électronique par l'approche DFT.

Parmi les résultats originaux issus de ces simulations, on peut notamment citer la mise en évidence de groupes silanols pseudo-pontants (PBS pour « pseudo-bridging silanols », *figure 2*), en interaction électrostatique avec des atomes d'aluminium, dans lesquels les angles $\text{Al}\cdots\text{O}-\text{Si}$ se répartissent sur un large intervalle et sont intermédiaires entre ceux de silanols isolés et ceux de sites pontés $\text{Si}(\text{OH})-\text{Al}$ de type zéolithe. Ces calculs ont aussi expliqué le mode d'action d'une base comme la lutidine (2,6-diméthylpyridine, employée très couramment en catalyse pour la caractérisation de sites acides de Brønsted, l'adsorption étant suivie par infrarouge) qui déprotonne le PBS en aboutissant de manière concomitante à la création d'une liaison covalente entre l'oxygène et l'atome d'aluminium le plus proche. Cette démarche d'étude rationnelle des supports vise à leur meilleure compréhension. Au-delà, une telle approche permettra de fournir des guides aux expérimentateurs pour optimiser la conception de catalyseurs, notamment au niveau du choix des conditions de prétraitement.

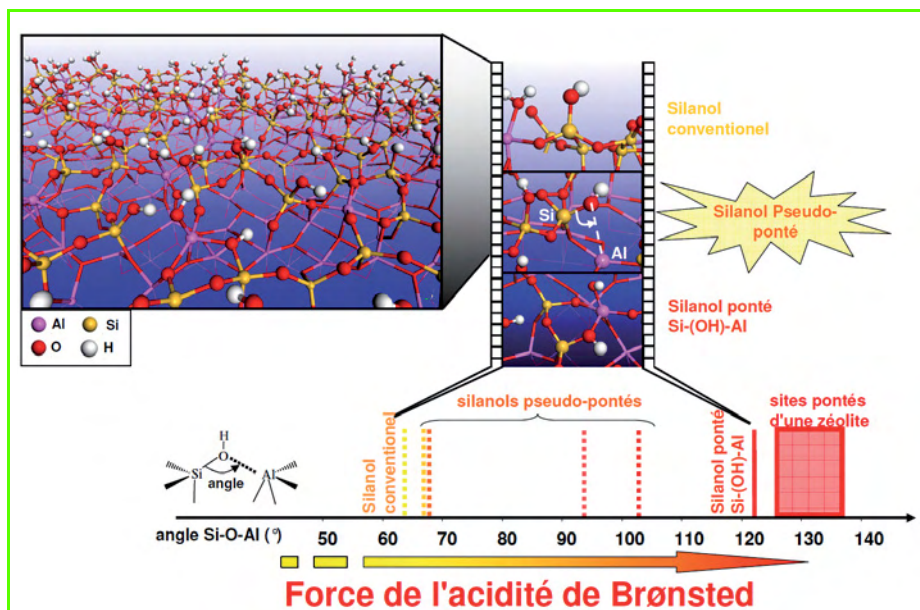


Figure 2 - Sites acides de Brønsted en surface d'une silice amorphe déposée sur alumine gamma : mise en évidence des groupes silanols pseudo-pontants (PBS) présentant des angles $\text{Si}-\text{O}\cdots\text{Al}$ intermédiaires entre ceux des silanols classiques (de l'ordre de 60°) et ceux des sites acides des zéolithes protoniques (de l'ordre de 130°).

Les atomes représentés en boules et bâtons sont situés sur la partie la plus externe de la surface ; ceux représentés en bâtons seulement sont situés dans la couche inférieure (d'après [4b]).

Sélection d'agents structurants pour la synthèse de zéolithes

Les zéolithes sont des solides microporeux cristallins dont les formes naturelles sont le plus souvent silicatées ou aluminosilicatées. Sous forme synthétique, les zéolithes sont utilisées dans de nombreux procédés industriels pour leurs propriétés catalytiques ou séparatives : isomérisation et séparation des aromatiques, séparation entre alcanes linéaires et ramifiés, purification des gaz, déshydratation, etc. La géométrie des pores (cages de 0,5 à 1,2 nm) explique les propriétés d'adsorption et de transport, tandis que la présence des sites acides dans certaines zéolithes explique leur activité en catalyse. Il existe une grande variété de structures possibles pour cette famille de solides, selon la composition du milieu de synthèse et les conditions de cristallisation (synthèse hydrothermale ou solvothermale, durée de synthèse, température, etc.). En outre, les agents structurants [10] (habituellement des amines ou des sels d'ammonium quaternaires) jouent un rôle prépondérant dans l'obtention de telle ou telle forme cristallisée. Les différentes structures donnent lieu à une grande variété de comportements en ce qui concerne les interactions fluide-solide. Cela permet souvent d'optimiser le choix de la zéolithe pour une réaction ou une séparation donnée.

Trouver de nouvelles structures stables de zéolithes est un enjeu essentiel pour l'industrie. En effet, il est important d'enrichir la base des solides sur lesquels on peut s'appuyer, et c'est un domaine où les brevets constituent une part significative de la littérature. À cet égard, il ne suffit pas de trouver une nouvelle structure stable, mais aussi de savoir la synthétiser. C'est dans ce domaine que la modélisation moléculaire fait l'objet d'applications particulièrement spectaculaires aujourd'hui, à la suite des travaux précurseurs menés dès les années 1990 dans l'industrie [11] comme dans les laboratoires académiques [12]. De même que dans l'exemple précédent, il ne s'agit pas de modéliser à l'échelle

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

À l'échelle électronique, la physique et la chimie des systèmes est régie par l'équation de Schrödinger $H\Psi = E\Psi$, fondatrice de la mécanique quantique. Cette équation n'admet de solution exacte que dans le cas d'un atome d'hydrogène, qui ne présente qu'un seul électron. L'enjeu du calcul quantique de propriétés d'ensembles d'atomes, constituant donc des systèmes poly-électroniques, consiste alors en la résolution approchée de l'équation de Schrödinger. Cela donne accès à l'énergie totale du système E (résultant des interactions électrons/électrons, électrons/noyaux et noyaux/noyaux) et à la fonction d'onde Ψ qui décrit le comportement quantique des électrons et renferme ainsi les données sur les propriétés électroniques du système.

Le choix des approximations – et de la méthode de résolution – détermine la précision du calcul et sa fidélité par rapport au système réel. Dans le champ des calculs *ab initio*, on s'abstient de tout paramétrage par rapport à l'expérience, en choisissant des modèles plus ou moins raffinés d'interaction inter-électronique. En particulier, un enjeu réside dans le calcul du terme dit « d'échange », résultant du caractère indiscernable des électrons, et du terme de « corrélation », qui résulte du fait que les probabilités de présence spatiale des électrons sont corrélées entre électrons. Au sein des calculs *ab initio*, les méthodes Hartree-Fock calculent de manière exacte le terme d'échange, mais elles négligent le terme de corrélation. Les méthodes DFT (« density functional theory ») consistent à résoudre l'équation de Schrödinger en calculant la densité électronique en tout point du système (selon une grille discrétisée choisie) et en utilisant des modèles approchés pour l'échange et la corrélation. À géométrie fixe du système, des algorithmes itératifs permettent de déterminer la densité électronique, dont chacun des termes H , Ψ et E dépendent. Ceci étant fait, les forces exercées sur chacun des atomes constitutifs du système peuvent être évaluées. L'objectif est alors de les minimiser afin d'accéder à la géométrie optimale de l'ensemble polyatomique correspondant à une énergie minimale. Ce calcul constitue une optimisation de géométrie. Diverses méthodes permettent ensuite de déduire les caractéristiques vibrationnelles (pour comparaison avec les expériences d'infrarouge), nucléaires (pour comparaison avec les expériences de RMN), etc. du système considéré. Il est également possible de simuler des interactions entre molécules et surfaces de manière à quantifier des énergies d'adsorption, et de proposer des chemins réactionnels avec les énergies d'activation associées.

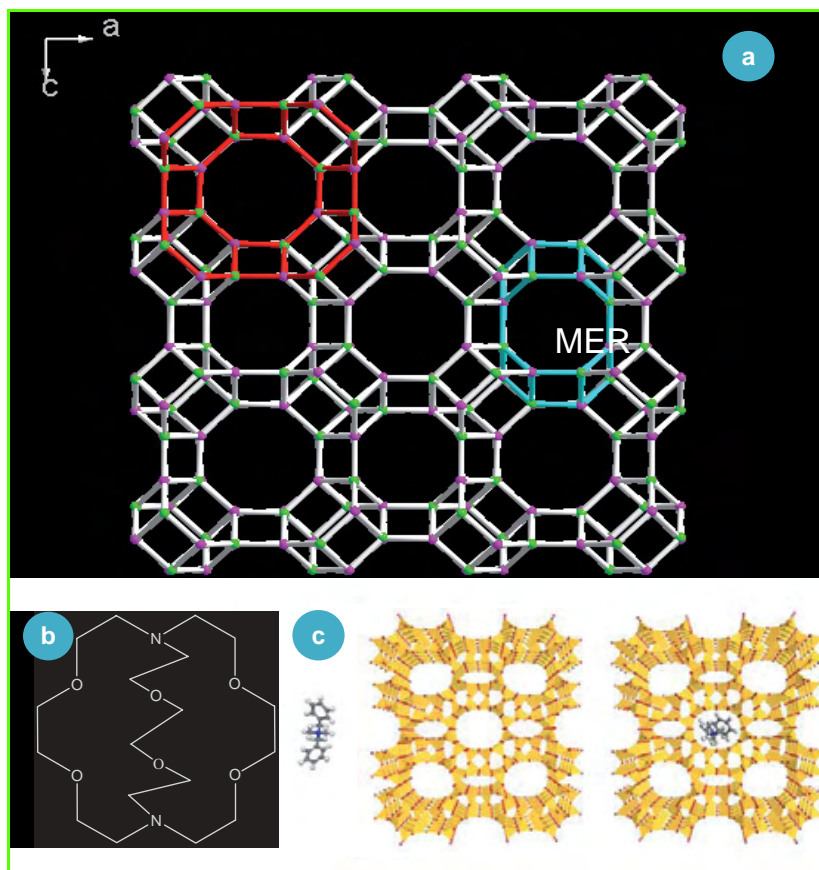


Figure 3 - a) Structure de la zéolithe LTA dont on cherche une forme aluminophosphatée, montrant les cages alpha et MER ; b) molécule utilisée comme template principal (Kryptofix®) ; c) schéma illustrant le calcul de l'énergie d'interaction entre un agent co-structurant (co-template) par différence entre les énergies du réseau vide et de la molécule isolée (à gauche) et du réseau comprenant la molécule (à droite).

moléculaire l'ensemble du processus de synthèse, qui se déroule sur une échelle de temps trop longue pour qu'on puisse le simuler explicitement en dynamique moléculaire. Par contre, on peut s'appuyer sur une démarche simplifiée pour expliquer le rôle des agents structurants dans les synthèses connues et pour examiner la stabilité de structures tridimensionnelles que l'on aimerait synthétiser. Plus récemment, une étape supplémentaire a été franchie en déterminant quel agent structurant permettrait de synthétiser une nouvelle zéolithe [13].

Dans cet exemple, il s'agit de synthétiser une nouvelle zéolithe aluminophosphatée dont la structure est similaire à celle d'une zéolithe aluminosilicatée connue, la zéolithe KFI [14]. Cette dernière comprend des cages alpha, identiques à celles de la zéolithe A (structure LTA), et des cages plus petites comme dans la merlinoïte (structure MER) (figure 3a). L'objectif était donc de synthétiser ce type de structure avec des atomes de silicium tétraédriques au lieu d'atomes de phosphore. L'agent structurant pour obtenir des cages aluminophosphatées alpha était connu (Kryptofix®, voir figure 3b). En revanche, on ne connaissait pas d'agent structurant pour les petites cages MER sous forme aluminophosphatée. La stratégie de recherche choisie consistait à trouver un agent structurant les cages MER que l'on utiliserait en complément du Kryptofix®. Il s'agissait donc de chercher un agent co-structurant.

Une première étape a consisté à étudier la stabilité et la géométrie de la structure aluminophosphatée envisagée. Ceci a été fait par minimisation de l'énergie au moyen du code

Discover et du champ de force Universal (UFF). Une fois cette géométrie obtenue, le calcul de l'énergie d'interaction entre la charpente zéolithique (considérée comme fixe) et un agent structurant peut se faire en recherchant la configuration qui minimise l'énergie d'interaction (figure 3c). Dans cette deuxième étape, c'est une méthode de dynamique moléculaire complétée par une méthode de recuit simulé qui a été appliquée pour avoir les meilleures chances de trouver le minimum de l'énergie d'interaction pour chaque molécule testée. À ce stade, il est important de tester plusieurs conformations différentes d'une même molécule flexible, en tenant compte de l'énergie de déformation. De nombreuses molécules candidates ont ainsi été testées, dont une vingtaine ont montré une énergie d'interaction négative avec la structure, signe qu'elles ne présentaient pas de recouvrement majeur avec la charpente et qu'elles constituaient de bons candidats. La molécule la mieux classée est la tétraéthylamine (TEA) qui montre une énergie d'interaction de l'ordre de - 180 kJ/mole. Au contraire, la TPA (tétra-propylamine) est ici mal classée avec environ - 40 kJ/mole. Deux autres molécules, la diisopropylamine (DIPA) et la diisopropyléthylamine (DIPEA), montrent des énergies d'interaction de l'ordre de - 150 kJ/mole, légèrement moins favorables que la TEA.

Les essais réalisés avec le Kryptofix® et quatre co-templates (TPA, DIPA, DIPEA, TEA) ont effectivement permis de synthétiser la zéolithe aluminophosphatée recherchée, qui a été identifiée par diffraction X. Ces travaux ont aussi confirmé le classement des agents co-structurants obtenu par modélisation moléculaire : la TEA permet de synthétiser la zéolithe de structure KFI, les agents DIPA et DIPEA aboutissent surtout à la structure LTA et l'agent TPA n'aboutit qu'à la structure LTA.

L'hydrogène pour les carburants et pour la chimie

L'industrie du raffinage consomme des quantités importantes d'hydrogène pour la production de carburants (essence et gazole). L'hydrogène est en effet indispensable dans les procédés d'hydrotraitements où un catalyseur (sulfure de métaux de transition) permet de convertir sélectivement les composés soufrés du pétrole brut (mercaptans, sulfures, dérivés thiophéniques). Des modélisations DFT (analogues à celles décrites plus haut) ont notamment permis de progresser dans la compréhension du mécanisme d'activation de l'hydrogène par le catalyseur [15]. L'hydrogène est aussi nécessaire pour les procédés d'hydrocraquage dans lesquels on cherche à obtenir un rendement maximum en carburants de bonne qualité. On utilise dans ce but l'hydrogène obtenu comme sous-produit de certains procédés (craquage catalytique, reformage) ou par vaporeformage de gaz naturel.

Certains de ces procédés impliquent des températures élevées, auxquelles les hydrocarbures se dégradent rapidement par pyrolyse, et des pressions élevées (jusqu'à 15 MPa). Pour connaître la solubilité de l'hydrogène, qui est un paramètre important pour le génie des procédés, il est donc difficile de réaliser des mesures fiables dans des conditions représentatives. La modélisation moléculaire peut alors être utilisée pour obtenir une extrapolation plus fiable que les

équations d'état ou corrélations classiquement utilisées en génie des procédés. À cette fin, on emploie une technique spécifiquement développée pour les calculs d'équilibres de phase, à savoir la simulation de Monte Carlo dans l'ensemble de Gibbs. Cette méthode statistique recherche les configurations qui respectent la distribution de Boltzmann des énergies du système global. Elle recourt à un champ de forces empirique, élaboré sur la base des propriétés des corps purs exclusivement. Quand on applique cette méthode aux mélanges binaires dihydrogène-alcanes [16], l'efficacité de l'échantillonnage permet de calculer des moyennes statistiques avec une incertitude maîtrisée. On peut donc comparer quantitativement les solubilités obtenues avec les mesures disponibles (figure 4) et valider ainsi le champ de forces. Pour apprécier le pouvoir prédictif de ces calculs, on peut préciser que les paramètres du champ de forces n'ont pas été déterminés pour les besoins de cette étude mais tirés de la littérature, et que les solubilités de l'hydrogène sont bien décrites dans d'autres familles chimiques.

S'agissant de l'hydrogène comme vecteur d'énergie pour les transports, la modélisation moléculaire est aussi utilisée intensivement dans de nombreux projets de recherche menés en France et à l'étranger :

- simulation moléculaire de l'adsorption dans les zéolithes ou dans des structures hybrides pour la séparation de l'hydrogène des autres gaz (CO , CO_2 , H_2S ...) résultant de la gazéification de la biomasse ou de combustibles fossiles : on utilise aussi les méthodes de Monte Carlo, mais dans l'ensemble grand-canonique [17] ;
- utilisation de calculs de DFT pour l'exploration rationnelle de nouveaux matériaux hydrures permettant le stockage de l'hydrogène à bord des véhicules [18].

Équilibres de phase de composés oxygénés issus de la conversion de la biomasse

Par rapport aux combustibles fossiles, la biomasse lignocellulosique comprend beaucoup plus de fonctions oxygénées et son traitement thermique (pyrolyse) aboutit à une grande variété de composés (éthers, phénols, furanes, acides carboxyliques...). Pour concevoir les procédés de conversion, il est nécessaire de bien connaître les propriétés de ces composés et de leurs mélanges. Le nombre d'isomères est tel que nombre de ces composés font l'objet de peu de mesures de propriétés thermodynamiques, parfois d'aucune. Du fait de leur polarité, ils montrent souvent des comportements (azéotropes, association, liaisons hydrogène) délicats à prendre en compte avec les méthodes classiques (équations d'état, contributions de groupes, états correspondants...).

L'apport de la modélisation moléculaire dans un domaine comme celui-ci est de pouvoir introduire de façon rigoureuse l'influence de divers facteurs : géométrie des molécules, forces de dispersion et de répulsion, forces électrostatiques intermoléculaires et intramoléculaires, flexibilité de la molécule. La technique employée est la modélisation de Monte Carlo dans l'ensemble de Gibbs, qui n'inclut pas d'interface explicite entre les phases liquide et vapeur en équilibre. La modélisation moléculaire permet en particulier de prédire les propriétés de phase et à saturation des

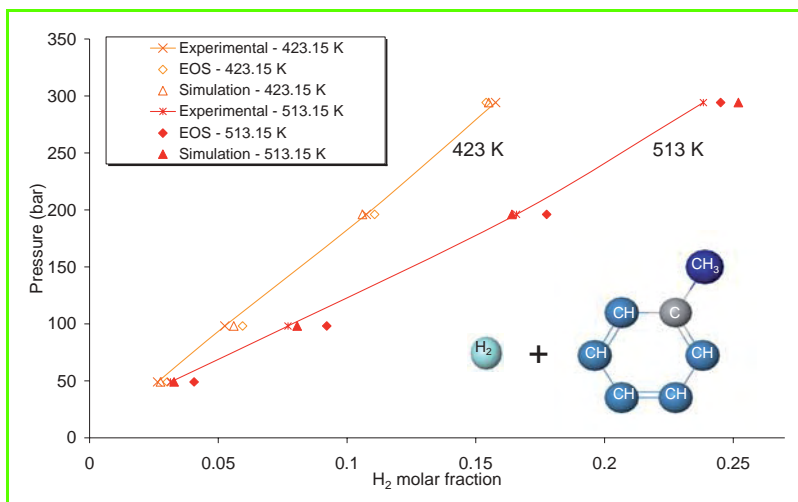


Figure 4 - Solubilité du dihydrogène dans le toluène à deux températures en fonction de la pression [16].

L'équation d'état (EOS) a été ajustée pour rendre compte des données de solubilité, au contraire des paramètres de simulation.

composés oxygénés purs. Par exemple, les figures 5a et 5b montrent comment varie la pression de saturation entre un alcan-1-ol et un alcan-2-ol à partir de la seule topologie de la molécule dans un large intervalle de température [19]. Par ailleurs, à partir d'un champ de forces ajusté uniquement sur des corps purs, la modélisation moléculaire permet également de prédire qualitativement et quantitativement le comportement azéotropique de mélanges binaires comportant des molécules oxygénées, comme par exemple le mélange méthanol + *n*-butane illustré sur la figure 5c.

Équilibres de phase et propriétés interfaciales de CO_2 et de ses impuretés

Le transport et le stockage souterrain de CO_2 ne pourront se faire que si l'on maîtrise parfaitement les propriétés d'équilibre et de transport du fluide injecté. Si les propriétés de CO_2 pur sont bien connues, on en sait beaucoup moins sur l'influence des impuretés qu'il contiendra à des teneurs globales de 5 à 20 % (azote, argon, oxygène, oxyde de soufre, oxydes d'azote...). S'agissant d'un fluide qui sera souvent stocké ou transporté dans des conditions proches de son point critique, les modèles thermodynamiques classiques ont des défauts systématiques bien répertoriés puisqu'ils ne représentent pas le bon comportement d'échelle au voisinage du point critique, qu'il s'agisse de corps purs ou de mélanges. Si la modélisation moléculaire ne peut pas simuler directement la région critique en raison des fluctuations importantes qui s'y manifestent [20], elle présente l'avantage de pouvoir s'en approcher et de déterminer plus rigoureusement la position du point critique d'un mélange. Dans l'exemple du mélange CO_2 - SO_2 illustré par la figure 6, cette technique a été utilisée pour obtenir le diagramme de phases du système binaire CO_2 - SO_2 à une température où le CO_2 pur est supercritique et où le SO_2 pur montre une transition liquide-vapeur. Le diagramme montre donc un point critique (liquide = vapeur). Par rapport aux données initialement disponibles en 1904 [21], les résultats montrent un écart systématique qui a laissé croire, dans un premier temps, à une paramétrisation trop approximative du champ de forces [22]. Les mesures réalisées par la suite au

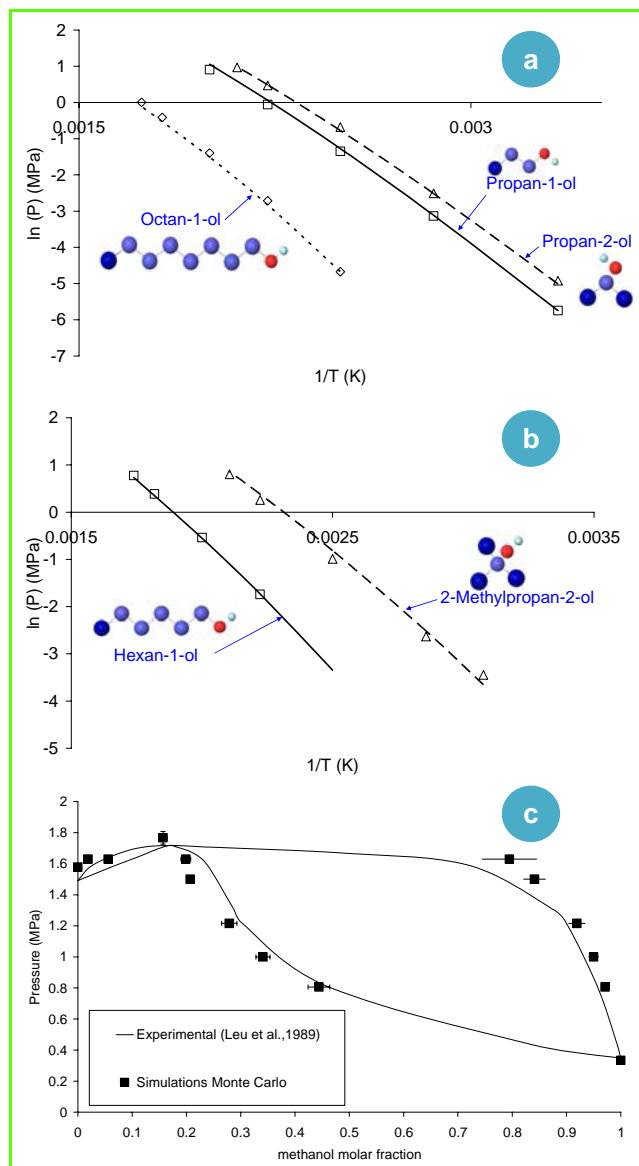


Figure 5 - a et b) Pressions de vapeur saturante de composés oxygénés, calculées par simulation de Monte Carlo dans l'ensemble de Gibbs au moyen d'un champ de forces prenant en compte les interactions électrostatiques [19]. Les symboles sont les résultats des simulations, les lignes les données expérimentales. c) Diagramme d'équilibre expérimental (lignes) et prédit par des simulations Monte Carlo (symboles) du mélange méthanol + *n*-butane à 373,15 K.

Centre Énergétique et Procédés de Mines ParisTech ont permis de réhabiliter les résultats de modélisation moléculaire. Elle fournit une enveloppe de phases fiable, de sorte que l'extrapolation à d'autres températures est moins risquée.

Un autre domaine d'application des méthodes de Monte Carlo est le calcul de la tension interfaciale, domaine dans lequel les travaux menés ces dernières années ont montré que la modélisation moléculaire fournit une prédiction quantitative de la tension interfaciale de corps purs et de mélanges, pour peu que l'on utilise un champ de forces validé par des données d'équilibre liquide-vapeur. La figure 7 en donne un exemple dans le cas du système eau-CO₂. La simulation de Monte Carlo utilise ici plusieurs définitions (mécanique et thermodynamique) pour le calcul de la tension interfaciale, qui donnent toutes des résultats cohérents

[23]. La simulation décrit quantitativement comment la tension interfaciale décroît de 45 mN/m à basse pression quand CO₂ est gazeux, pour atteindre des valeurs de l'ordre de 25 mN/m à haute pression quand CO₂ est un gaz supercritique dense.

Pour une bonne part, les champs de forces utilisés dans ces deux exemples doivent leur pouvoir prédictif à la prise en compte des interactions électrostatiques entre les moments multipolaires de CO₂ et des autres molécules impliquées (H₂O ou SO₂).

Influence de la pression sur la viscosité d'un carburant

L'un des principaux moyens employés dans les moteurs à combustion interne pour améliorer la combustion et réduire le taux d'imbrûlés est d'injecter le carburant à très haute pression pour mieux le nébuliser. Aujourd'hui, on porte jusqu'à 250 MPa la pression dans les injecteurs diesel. Quelle est la viscosité d'un gazole constitué d'hydrocarbures dans ces conditions ? Reste-t-on dans un régime newtonien ou non ?

De manière générale, les propriétés de transport des fluides sont beaucoup moins bien connues que les propriétés d'équilibre : les données en sont moins abondantes et les théories sont souvent prises en défaut quand on considère des mélanges complexes (suspensions de polymères, mélanges fortement asymétriques...) ou des conditions extrêmes de pression ou de température. Le calcul des coefficients de transport (coefficient de diffusion, viscosité, conductivité thermique) peut se faire par dynamique moléculaire en analysant la trajectoire des molécules. Toutefois, ces calculs sont plus exigeants à l'égard du champ de forces que les calculs de propriétés d'équilibre. Pour peu que le champ de forces ne rende pas bien compte de la « rugosité » de la molécule, elle va se frayer un chemin plus rapidement entre les autres molécules du mélange, d'où une surestimation des coefficients de diffusion et une sous-estimation de la viscosité. C'est dans ce sens que de nombreux travaux ont été réalisés ces dernières années pour développer un champ de forces restituant à la fois les propriétés d'équilibre et de transport des hydrocarbures tout en restreignant le coût en ressources informatiques. Au terme d'un projet mené en collaboration avec plusieurs partenaires académiques, il s'est avéré possible de décrire quantitativement la viscosité des mélanges d'hydrocarbures dans les conditions d'injection [24]. Il en ressort notamment

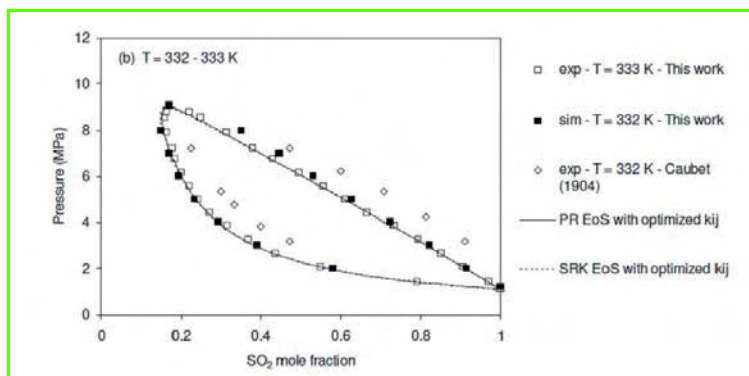
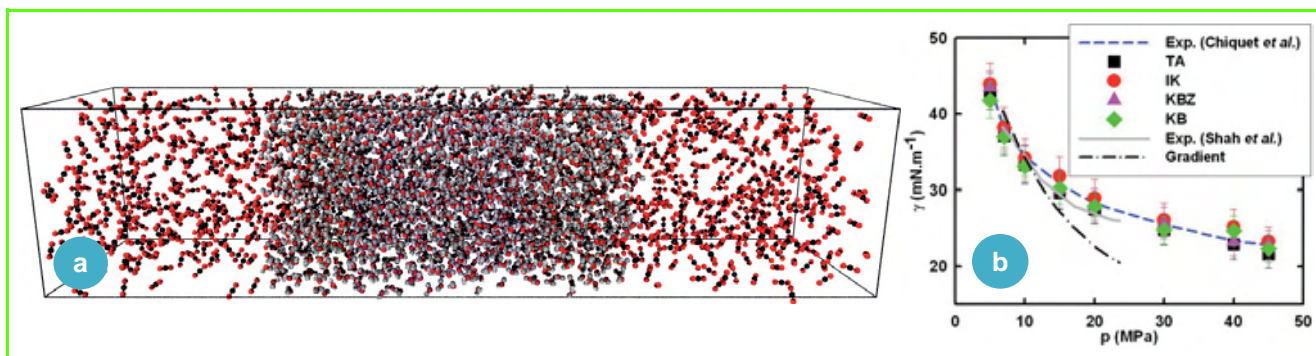


Figure 6 - Diagramme d'équilibre de phases liquide-vapeur du système CO₂-SO₂ à 332-333 K calculé par simulation de Monte Carlo dans l'ensemble de Gibbs [22]. Le point critique du mélange à cette température (9 MPa, x(SO₂) = 0,2) est obtenu par extrapolation au moyen d'une loi respectant le comportement d'échelle non classique [31].

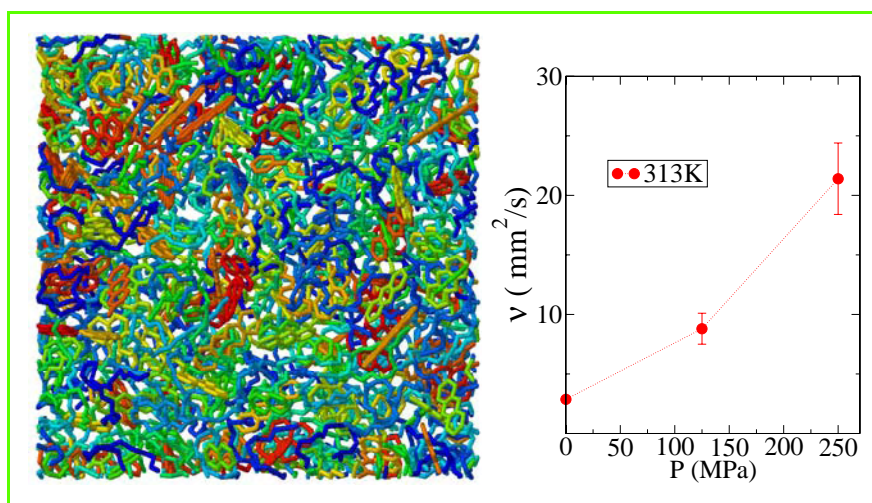


que la viscosité d'un carburant peut augmenter d'un ordre de grandeur entre la pression atmosphérique et 250 MPa (figure 8). D'autres aspects peuvent aussi être étudiés, comme l'influence de l'ajout d'un composé oxygéné (ester, alcool) ou la délimitation du domaine de comportement newtonien. Cette technique est maintenant utilisée dans un projet impliquant des partenaires industriels (constructeurs et équipementiers) et pour élaborer des méthodes corrélatives rapides à mettre en œuvre.

Conclusion

Les quelques exemples brièvement évoqués dans cet article sont loin de balayer exhaustivement les applications de la modélisation moléculaire dans le domaine de l'énergie et de l'environnement. Par exemple, d'autres sous-domaines très actifs sont l'application de la DFT à l'étude des propriétés catalytiques des nano-agrégats de phases actives supportés en catalyse [25], l'application de la DPD [26] à l'étude des propriétés dynamiques de systèmes complexes (matériaux polymères, tensio-actifs, protéines), le calcul de coefficients d'activité par chimie théorique selon la méthode COSMO-RS [27] pour le calcul des équilibres de phase, la modélisation de l'adsorption dans les solides microporeux hybrides [28], la modélisation moléculaire des liquides ioniques pour la catalyse, le captage de CO₂ ou le stockage de l'énergie [29]... entre autres !

La modélisation moléculaire est maintenant une discipline à part entière de la chimie avec ses propres congrès, ses revues, ses sociétés de service spécialisées. Elle ne concerne pas seulement les milieux académiques, et se répand progressivement dans l'industrie qui se fait à l'idée de ces expérimentations numériques à l'échelle moléculaire [31]. La modélisation moléculaire restera certes une discipline exigeante en temps calcul : les exemples évoqués dans cet article ont demandé typiquement quelques heures à quelques semaines de calcul par simulation. Les processus complexes impliquant des structures supérieures à quelques nanomètres (ex. micelles) ou des temps de relaxation longs (au-delà de la microseconde) resteront encore longtemps difficiles à simuler explicitement à l'échelle moléculaire. A



contrario, la modélisation moléculaire recourt à un type de machine aujourd'hui très répandu (cluster de processeurs de PC sous Linux) et peu onéreux. Les méthodes progressent, à l'exemple de la DPD évoquée plus haut. Il ne fait donc pas de doute que ce domaine donnera encore lieu à nombre de nouvelles applications. Une des perspectives d'application à court terme est notamment la prédiction des propriétés d'équilibre et de transport des molécules inventoriées dans la directive REACH [30], qui suscite un besoin important de méthodes plus prédictives pour connaître les relations propriétés/structure des corps purs inventoriés et de leurs mélanges.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier T. de Bruin, N. Bats, V. Lachet, J. Perez Pellitero (IFP), J.-M. Teuler (CNRS-Université Paris Sud) et A. Boutin (CNRS-ENS) pour leur contribution aux travaux résumés dans cet article.

Notes et références

- [1] Voir les références citées par H.Toulhoat dans *Modélisation moléculaire*, Techniques de l'Ingénieur, 2007.

- [2] Digne M., Raybaud P., Sautet P., Guillaume D., Toulhoat H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 11030.
- [3] Marcilly C., *Catalyse acido-basique*, Éditions Technip, **2003**.
- [4] a) Chizallet C., Raybaud P., Acidity of amorphous silica-alumina: from coordination promotion of Lewis sites to proton transfer, *ChemPhysChem*, **2010**, *11(1)*, p. 105 ; b) Chizallet C., Raybaud P., Pseudo-bridging silanols as versatile Brønsted acid sites of amorphous aluminosilicate surfaces, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48(16)*, p. 2891.
- [5] VASP (Vienna Ab initio Simulation Package), programme développé par l'Université de Vienne (Autriche) : Kresse G., Hafner J., *Ab initio* molecular-dynamics simulation of the liquid-metal-amorphous-semiconductor transition in germanium, *Phys. Rev. B*, **1994**, *49*, p. 14251.
- [6] La dynamique moléculaire consiste à résoudre les équations du mouvement des noyaux par les équations de la mécanique classique sous l'effet des forces d'interaction avec les autres atomes. Cette technique conserve l'énergie, mais on peut mettre en jeu une perturbation des vitesses à intervalles périodiques pour simuler la distribution d'énergie d'équilibre requise pour simuler l'ensemble statistique NVT à une température imposée (N : nombre de particules, V : volume, T : température).
- [7] GULP (General Utility Lattice Program), programme développé par l'Université de Curtin (Australie) : Gale J.D., *Philos. Mag.*, **1996**, *73*, p. 3 ; Gale J.D., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1997**, *93*, p. 629.
- [8] Un champ de forces désigne une paramétrisation simplifiée des interactions entre atomes qui utilise exclusivement les coordonnées des noyaux, i.e. adaptée aux besoins de la dynamique moléculaire ou des méthodes de Monte Carlo.
- [9] CASTEP (Cambridge Serial Total Energy Package), programme développé par un groupe d'académiques britanniques (the CASTEP Development Group) et distribué par Accelrys Inc. : Clark S.J., Segall M.D., Pickard C.J., Hasnip P.J., Probert M.I.J., Refson K., Payne M.C., *Z. Kristallogr.*, **2005**, *220*, p. 567.
- [10] Aussi appelés « templates ».
- [11] Schmitt K.D., Kennedy G.J., Toward the rational design of zeolite synthesis: the synthesis of zeolite ZSM-18, *Zeolites*, **1994**, *14(8)*, p. 635.
- [12] Lewis D.W., Willock D.J., C.R.A. Catlow *et al.*, De novo design of structure-directing agents for the synthesis of microporous solids, *Nature*, **1996**, *382(6592)*, p. 604.
- [13] Castro M., Garcia R. *et al.*, Co-templating and modelling in the rational synthesis of zeolitic solids, *Chem. Commun.*, **2007**, *33*, p. 3470.
- [14] Les structures cristallines des zéolithes sont désignées classiquement par trois lettres suivies éventuellement d'un chiffre pour indiquer des variantes.
- [15] Raybaud P., *Applied Catalysis A: General*, **2007**, *322*, p. 76 ; Dinter N., Rusanen M., Raybaud P., Kasztelan S., da Silva P., Toulhoat H., *Journal of Catalysis*, **2009**, *267*, p. 67.
- [16] Ferrando N., Ungerer P., Hydrogen/hydrocarbon phase equilibrium modelling with a cubic equation of state and a Monte Carlo method, *Fluid Phase Equilibria*, **2007**, *254(1-2)*, p. 211.
- [17] Simulation de Monte Carlo dans laquelle on impose le potentiel chimique du composé volatil, la température et le volume de l'adsorbant ; voir par exemple : June R.L., Bell A.T. *et al.*, Prediction of low occupancy sorption of alkanes in silicalite, *J. Phys. Chem.*, **1990**, *94*, p. 1508 ou Fuchs A.H., Cheatham A.K., Adsorption of guest molecules in zeolitic materials: computational aspects, *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, p. 7375.
- [18] Jeloaiça L., Zhang J., Cuevas F., Latroche M., Raybaud P., *J. Phys. Chem. C*, **2008**, *112(47)*, p. 18598.
- [19] Ferrando N., Lachet V. *et al.*, Transferable force field for alcohols and polyalcohols, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113(17)*, p. 5985.
- [20] Les boîtes de simulation devant être assez grandes pour échantillonner les fluctuations de densité, on doit augmenter leur taille quand on s'approche du point critique, ce qui finit par rendre la simulation impossible avec un temps calcul raisonnable. Voir par exemple : Wilding N., Critical point and coexistence curve properties of the Lennard-Jones fluid: a finite-size scaling study, *Phys. Rev. E*, **1995**, *53*, p. 926.
- [21] Caubet F., *Z. kompr. Fluess. Gase Pressluft-Ind.*, **1904**, *8*, p. 65.
- [22] Lachet V., de Bruin T. *et al.*, Thermodynamic behavior of the CO₂+SO₂ mixture: experimental and Monte Carlo simulation studies, *Energy Procedia, Greenhouse Gas Control Technologies 9, Proceedings of the 9th International conference on greenhouse gas control technologies (GHGT-9), Washington DC (États-Unis), 16-20 nov. 2008*, *1(1)*, p. 1641.
- [23] Biscay F., Ghoufi A. *et al.*, Monte Carlo simulations of the pressure dependence of the water-acid gas interfacial tensions, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113(43)*, p. 14277.
- [24] Nieto-Draghi C., Bocahut A. *et al.*, Optimisation of the dynamical behaviour of the anisotropic united atom model of branched alkanes: application to the molecular simulation of fuel gasoline, *Molecular Simulation*, **2008**, *34(2)*, p. 211.
- [25] Costa D., Arrouvel C. *et al.*, Edge wetting effects of gamma-Al₂O₃ and anatase-TiO₂ supports by MoS₂ and CoMoS active phases: a DFT study, *Journal of Catalysis*, **2007**, *246(2)*, p. 325.
- [26] DPD, « dissipative particle dynamics », voir : Espanol P., Warren P., Statistical-mechanics of dissipative particle dynamics, *Europhysics Letters*, **1995**, *30(4)*, p. 191.
- [27] COSMO-RS, « COnductor-like Screening MOdel - Real Solvents », voir : Klamt A., Conductor-like screening model for real solvents: a new approach to the quantitative calculation of solvation phenomena, *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99*, p. 2224.

- [28] Salles F., Ghoufi A. *et al.*, Molecular dynamics simulations of breathing MOFs: structural transformations of MIL-53(Cr) upon thermal activation and CO₂ adsorption, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47(44)*, p. 8487.
- [29] Lopes J., Padua A.A.H., Nanostructural organization in ionic liquids, *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110(7)*, p. 3330.
- [30] La directive REACH (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals) demande à l'industrie chimique européenne de déclarer et d'évaluer toutes les substances chimiques commercialisées et de n'autoriser que celles qui présentent un niveau de risque acceptable en matière d'explosivité, de santé humaine ou d'environnement.
- [31] Ungerer P., Tavittian B., Boutin A., *Applications of Molecular Modelling in the Oil and Gas Industry-Monte Carlo Methods*, Éditions Technip, **2005**.



F. Biscay



A. Fecant



C. Chizallet



B. Creton



N. Ferrando



C. Nieto-Draghi



P. Malfreyt



P. Raybaud



B. Rousseau



P. Ungerer

Frédéric Biscay a effectué sa thèse à IFP Énergies Nouvelles¹ et est actuellement chercheur post-doctoral au Laboratoire de thermodynamique et interactions moléculaires². **Antoine Fecant**³, **Céline Chizallet**³, **Benoît Creton**¹, **Nicolas Ferrando**¹ et **Carlos Nieto-Draghi**¹ sont ingénieurs de recherche à IFP Énergies Nouvelles. **Patrice Malfreyt** est professeur au Laboratoire de thermodynamique et interactions moléculaires². **Pascal Raybaud** est chercheur, chef de projet et expert en modélisation moléculaire appliquée à la catalyse à IFP Énergies Nouvelles³. **Bernard Rousseau** est directeur de recherche CNRS au Laboratoire de Chimie Physique⁴. **Philippe Ungerer** (*auteur correspondant*), anciennement à la Direction scientifique de IFP Énergies Nouvelles¹, est directeur scientifique à Materials Design sarl⁵.

¹ IFP Énergies Nouvelles, Division Chimie et Physico-chimie appliquées, Département de Thermodynamique et Modélisation Moléculaire, 1 et 4 avenue de Bois Préau, F-92852 Rueil-Malmaison Cedex.

² Laboratoire de thermodynamique et interactions moléculaires, Université Blaise Pascal, UMR CNRS 6272, 24 avenue des Landais, BP 80026, F-63171 Aubière Cedex.

³ IFP Énergies Nouvelles, Direction Catalyse et Séparation, Rond-point de l'échangeur de Solaize, BP 3, F-69360 Solaize. Courriel : pascal.raybaud@ifpen.fr

⁴ Laboratoire de Chimie Physique, UMR CNRS 8000, Université Paris Sud 11, F-91405 Orsay Cedex.

⁵ Materials Design sarl, 18 rue de Saisset, F-92120 Montrouge. Courriel : pungerer@materialsdesign.com

Chimie macromoléculaire et matériaux polymères

Encore de nouveaux défis à relever !

Henri Cramail, Daniel Taton et Stéphane Carlotti

Résumé Par essence transdisciplinaire, la science des polymères, qui va de la synthèse macromoléculaire de précision jusqu'à la fabrication et la mise en forme de matériaux, est en constante évolution pour accompagner les avancées technologiques et répondre à une demande sociétale toujours plus exigeante. Au cours des dernières décennies, les recherches en synthèse se sont essentiellement focalisées sur la maîtrise de la sélectivité des espèces réactives propageantes, autorisant un contrôle des processus de polymérisation et une optimisation des procédés de synthèse. Le contrôle précis de la structure moléculaire, de la topologie et de la fonctionnalité des chaînes polymères permet la synthèse de composés macromoléculaires utilisables dans des domaines à haute valeur ajoutée telles la santé, les cosmétiques, l'électronique, etc. Cet article met l'accent sur les principaux outils méthodologiques de synthèse ayant récemment émergé en chimie des polymères, qui visent le contrôle des réactions de polymérisation et/ou la modification sélective des chaînes polymères, tout en intégrant l'impact sociétal et environnemental des matériaux ainsi générés. Quelques exemples d'architectures polymères élaborées par « ingénierie macromoléculaire » illustrent la diversité des matériaux nanostructurés et fonctionnels qui peuvent être ainsi obtenus.

Mots-clés **Polymères, nanostructures, polymérisation « vivante/contrôlée », ingénierie macromoléculaire, catalyse, « chimie click ».**

Abstract **Tackling new challenges in the field of macromolecular chemistry and polymer materials** Polymer science is trans-disciplinary, covering several aspects from "tailor-made" macromolecular synthesis to materials manufacturing and this science is steadily evolving so as to address technological needs as well as an increasing demand of our modern society. In the last thirty years, efforts were directed toward both the control of the selectivity of propagating reactive species, in order to induce the so-called "controlled/living" polymerization processes, and the processes optimization. Precisely controlling the structure, the topology and the functionality of polymer chains enables the design of macromolecular scaffolds that may find applications in high added-value domains including cosmetics, health, electronics, etc. With the help of a few examples, this article highlights methodologic tools that have recently emerged in polymer chemistry aimed at controlling polymerization reactions and/or at chemically modifying polymer chains, taking into account both the environmental and societal impact of the as-produced polymer materials. A few polymer architectures arranged at the mesoscopic scale through "macromolecular engineering" and possessing specific properties are also presented.

Keywords **Polymers, nanostructures, controlled/living polymerization, macromolecular engineering, catalysis, click chemistry.**

Avec une production annuelle mondiale de près de 300 millions de tonnes, les matériaux polymères ont progressivement envahi notre société moderne. Leur impact sur notre vie quotidienne est considérable : on les retrouve dans presque tous les secteurs comme matériaux de *commodité* (emballage, transport, sports et loisirs, etc.) ou comme polymères de *spécialité* où ils exercent des fonctions plus « nobles » dans des domaines tels l'électronique, l'optique, le biomédical, les cosmétiques... Les polymères peuvent être obtenus sous différentes formes de matériaux : films, corps creux, objets moulés, tubes, tuyaux, profilés, revêtements, mousses, plaques, feuilles, câbles, gaines... et dans nombre de formulations (peintures, crèmes, bitumes,

ciments, etc.). L'intérêt des industriels pour les polymères n'a donc cessé de croître pendant le XX^e siècle, notamment en raison de leur caractère multifonctionnel et de leur adaptabilité à une large gamme d'applications. D'une même structure macromoléculaire, on peut fabriquer des matériaux sur mesure, adaptés à des conditions d'usage données, soit par formulation à l'aide d'additifs, soit par un procédé de mise en forme approprié. Qu'ils soient utilisés comme matériaux de structure (la bouteille d'eau !) ou comme additifs (shampoings, huiles de moteur, produits détergents), l'optimisation et le contrôle de leurs propriétés font encore l'objet d'études importantes rapprochant le monde académique et l'industrie.

Plutôt que de rechercher de nouveaux polymères, beaucoup d'efforts ont été focalisés sur le contrôle de la sélectivité des espèces réactives (développement des polymérisations « vivantes/contrôlées ») et sur les procédés de synthèse, renouvelant ainsi les méthodologies et les outils en chimie macromoléculaire [1]. Des progrès spectaculaires en « *ingénierie macromoléculaire* » en ont découlé [2]. Ce domaine multidisciplinaire associant des concepts de chimie moléculaire et de chimie macromoléculaire, mais aussi la physico-chimie de la matière molle, peut se décliner sous plusieurs aspects, comme on le verra dans la deuxième partie de cet article.

L'objectif de cet article n'est pas de dresser un état des lieux exhaustif, mais de donner un aperçu des avancées récentes en chimie macromoléculaire et de sensibiliser le lecteur aux défis à venir dans ce domaine.

Nouvelles méthodologies pour le contrôle des polymérisations

Tous les mécanismes de polymérisation, incluant ceux en chaîne (polymérisations radicalaire et ionique et polymérisation par coordination), mais aussi ceux par étapes, ont connu des développements considérables au cours des trois dernières décennies [3]. En empruntant des concepts de base d'autres disciplines de la chimie (chimie organométallique et chimie radicalaire notamment), les polyméristes sont parvenus à une grande maîtrise de la sélectivité des espèces réactives (ioniques, radicalaires et organométalliques) pour induire des processus de polymérisation « vivante/contrôlée », et produire ainsi des polymères de structure bien définie. La contribution des polyméristes français à ce domaine est très significative, ces efforts de recherche ayant été nettement soutenus par l'industrie chimique.

Polymérisation radicalaire

Pour conférer un caractère « pérenne » à des chaînes radicalaires en croissance, il s'agit d'introduire dans le milieu réactionnel une entité capable de réagir avec les centres actifs par terminaison ou transfert réversible. Il s'établit alors un équilibre entre espèces propagatrices et espèces dormantes permettant de limiter la désactivation définitive des chaînes par terminaison, leur croissance (phase active) étant entrecoupée de phases d'inactivité (*figure 1*).

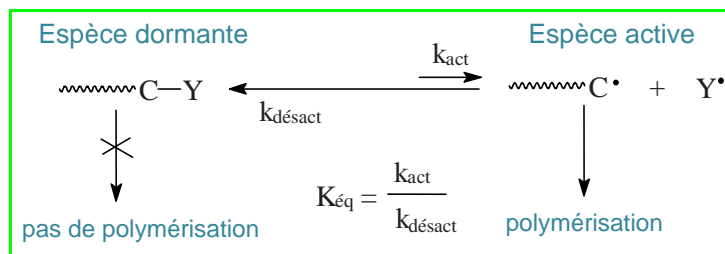


Figure 1 - Principe du contrôle d'une polymérisation radicalaire.

L'avènement de la polymérisation radicalaire contrôlée (PRC) au milieu des années 1990 a permis de reconsidérer les outils méthodologiques de synthèse de polymères « sur mesure » et aussi de concevoir de nouvelles architectures. Trois méthodes se sont réellement imposées (*figure 2*) :

- Une première approche, appelée « nitroxide mediated polymerization » (**NMP**), est fondée sur l'aptitude des contre-

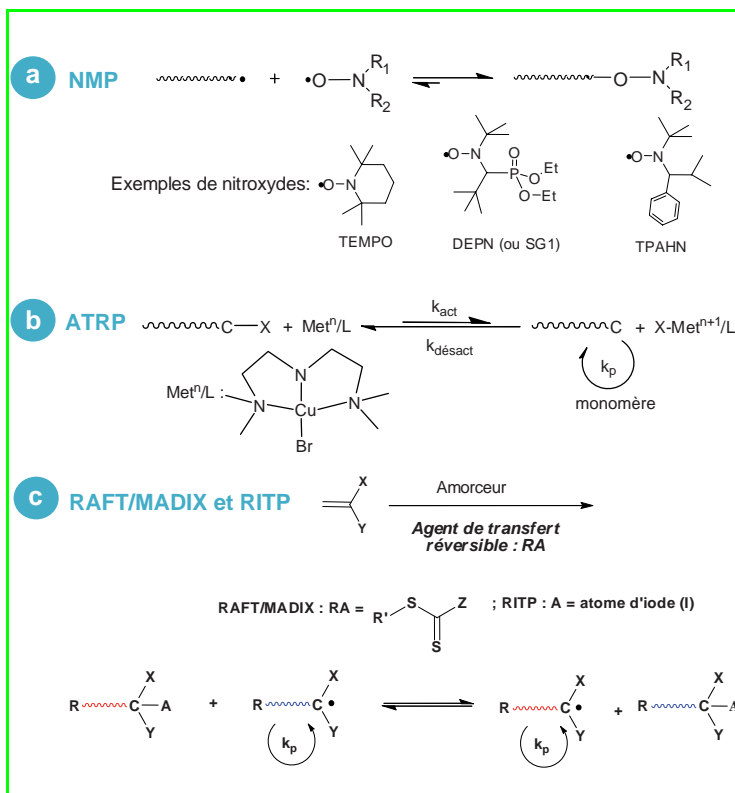


Figure 2 - Polymérisation radicalaire contrôlée (a) par « nitroxide mediated polymerization » (NMP), (b) par « atom transfer radical polymerization » (ATRP), (c) par transfert dégénéralif.

radicaux persistants du type nitroxyde à piéger les radicaux carbonés de façon réversible (*figure 2a*) [4].

- La seconde fait appel à l'utilisation de complexes organométalliques pour créer et désactiver les radicaux. Les termes « atom transfer radical polymerization » (**ATRP**) ont été proposés pour décrire ces systèmes (*figure 2b*) [5].

- Une dernière méthode consiste à induire un transfert dégénéralif (ou réversible). À cet effet, les composés porteurs d'un groupement thiocarbonylthio (S=C-S) ou bien des iodures d'alkyle – générés par réaction de radicaux avec l'iode moléculaire I_2 – sont employés comme agents de transfert réversible. Dans le premier cas, deux terminologies ont été respectivement proposées : **RAFT** pour « reversible addition-fragmentation chain transfer » et **MADIX** pour « macromolecular design by interchange of xanthates » [6-7]. Dans le deuxième cas, il s'agit de la méthode **RITP** pour « reversible iodine transfer polymerization » (*figure 2c*) [8].

Ces méthodes de PRC ont connu des développements importants dans les laboratoires français, notamment la NMP et les méthodes MADIX et RITP. En sélectionnant l'agent de contrôle approprié, la très grande majorité des monomères vinyliques peuvent être polymérisés de manière contrôlée. Elles peuvent être mises en œuvre en milieux aqueux homogène ou hétérogène et permettent même d'accéder à des latex fonctionnels sans tensioactif, répondant ainsi à une exigence industrielle et sociétale concernant la mise au point de formulations « écologiques » [9-10].

Polymérisation anionique

Le premier exemple d'un contrôle précis des paramètres moléculaires lors de la synthèse d'une chaîne polymère (le polystyrène) a été décrit par M. Szwarc en 1956 [11]. Actuellement, un certain nombre de matériaux polymères

sont préparés au stade industriel par polymérisation anionique « vivante/contrôlée » (caoutchoucs synthétiques polydiéniques, élastomères thermoplastiques à base de polystyrène et de polyisoprène, etc.) [1-3].

La polymérisation anionique a pourtant encore connu des avancées importantes ces vingt dernières années, avec notamment le contrôle de la sélectivité des espèces anioniques lors de la polymérisation des méthacrylates d'alkyle, du styrène et même des diènes à haute température [1-3]. En collaboration avec BASF, les chercheurs bordelais ont par exemple montré que l'ajout de dérivés dialkylmagnésiens ou alkylaluminiques à des alkylolithiens ou à des hydrures de métaux alcalins utilisés comme amorceurs « classiques » permet de concilier processus « vivants » et conditions expérimentales voisines de celles recherchées industriellement (polymérisation en masse et à $T > 100\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Cette nouvelle façon de contrôler la polymérisation anionique du styrène et des diènes a été baptisée « polymérisation anionique ralentie (RAP en anglais), les additifs utilisés formant avec les espèces en croissance des complexes de type « ates » particulièrement stables et de réactivité réduite (figure 3a) [12].

Ce concept de formation de complexes « ates » a aussi été appliqué avec succès au contrôle de la polymérisation anionique de toute une gamme d'époxydes substitués, sans modifier les systèmes d'amorçage* conventionnels à base d'alcoolates de sels de métaux alcalins (figure 3b). Un autre bénéfice de l'addition d'un acide de Lewis tel qu'un dérivé aluminique (typiquement le tri-isobutylaluminium, $i\text{-Bu}_3\text{Al}$) est d'augmenter terriblement la polymérisabilité de l'époxyde, par complexation sur l'atome d'oxygène du monomère (concept d'activation du monomère, figure 3a).

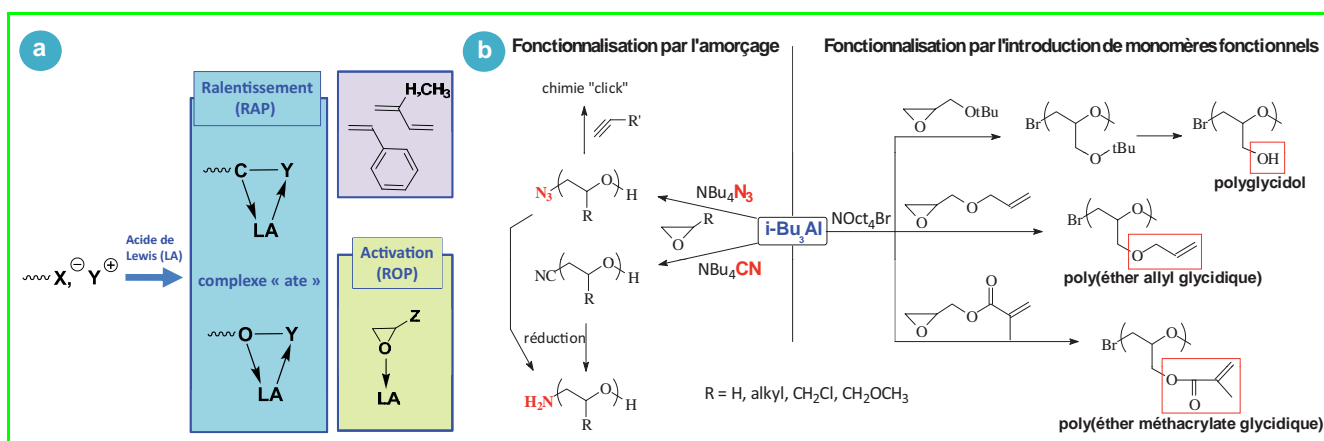


Figure 3 - Utilisation d'un dérivé aluminique comme acide de Lewis (LA) pour la polymérisation anionique ralentie et activée : principe général (a) et application à la synthèse de polyéthers fonctionnalisés (b).

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

Amorçage : étape réactionnelle donnant naissance à la chaîne polymère, en générant le centre actif (un radical, une espèce ionique ou organométallique), à partir d'un système d'amorçage moléculaire ou bien par apport d'énergie, sur une première molécule monomère. La réaction d'amorçage est suivie par l'étape de propagation correspondant à la croissance des chaînes, avant la mort du centre actif par réaction de terminaison. Dans certaines situations, le centre actif au bout de la chaîne peut être transféré à une entité présente dans le milieu réactionnel (le solvant, l'amorceur ou le monomère ou le polymère lui-même, ou bien un agent de transfert introduit à dessein) : il s'agit de la réaction de *transfert*.

« Chimie click » (« click chemistry » en anglais) : ce terme a été introduit par K. Sharpless pour désigner des processus réactionnels quantitatifs et rapides, régiosélectifs et pouvant être mis en œuvre à température ambiante, en milieu aqueux comme en milieu organique ou hydro-alcoolique. Pour plus d'informations, le lecteur est renvoyé à l'article de J. Bernard *et coll.* paru dans *L'Actualité Chimique* en 2010 [19c].

Chimie orthogonale : stratégie de synthèse permettant de modifier chimiquement différents groupements fonctionnels indépendamment les uns des autres.

Copolymères à blocs : catégorie particulière de copolymères présentant de longues séquences d'au moins deux types d'unités monomères différentes (A et B) ; ces séquences sont appelées blocs et sont liées par un lien covalent. Un copolymère diblocs renfermant des unités monomères A et B sera noté poly(A)-*b*-poly(B). Un copolymère triblocs à base d'unités A et B peut s'écrire poly(A)-*b*-poly(B)-*b*-poly(A) ou bien poly(B)-*b*-poly(A)-*b*-poly(B), selon que le bloc central est constitué, respectivement, de chaînes de type poly(B) ou poly(A). On peut aussi obtenir des copolymères triblocs poly(A)-*b*-poly(B)-*b*-poly(C), etc. Les copolymères à blocs sont le plus souvent obtenus par « polymérisation vivante/contrôlée »*. À l'état massique ou bien en solution dans un solvant sélectif d'un des blocs, ils peuvent former des nanostructures par auto-assemblage, à cause de l'incompatibilité entre les blocs.

Polymérisation « vivante/contrôlée » : selon M. Szwarc, une polymérisation peut être qualifiée de « vivante » si le processus global ne donne lieu ni à des réactions de transfert, ni à des réactions de terminaison. Dans le cas où le système d'amorçage est totalement efficace (100 %) et la réaction d'amorçage est très rapide par rapport à la réaction de propagation, toutes les chaînes naissent et croissent en même temps et pratiquement à la même vitesse. Il en résulte des chaînes polymères ayant presque toutes la même longueur : on parle alors de polymérisation « contrôlée ». Une polymérisation « vivante » n'est cependant pas nécessairement « contrôlée » et inversement ! En effet, une réaction de polymérisation caractérisée par un amorçage lent peut induire une certaine dispersion de la taille des chaînes. Par ailleurs, une certaine proportion de réactions de terminaison et/ou de transfert peut être tolérée – auquel cas la polymérisation n'est pas vivante – si ces réactions secondaires n'affectent pas notablement l'homogénéité et/ou la fonctionnalité des chaînes.

Voie divergente : approche suivie lors de la synthèse de dendrimères consistant à former les générations successives du cœur vers la périphérie, en greffant de façon covalente un nombre de plus en plus important de molécules sur la surface fonctionnalisée du dendrimère. Par opposition, on peut aussi avoir recours à la voie convergente qui s'effectue de la périphérie vers le cœur. Pour en savoir plus sur les dendrimères, voir l'article de J.P. Majoral et A.-M. Caminade paru dans *L'Actualité Chimique* en 2011 [20].

Jusqu'alors, la synthèse de polyéthers de structures et dimensions variées était difficile en raison de l'existence de réactions secondaires et de cinétiques lentes [13]. La synthèse de poly(oxyde de propylène) (PPO) souffre par exemple d'une réaction de transfert au monomère limitant la longueur des chaînes. L'activation du monomère combinée à la formation de complexes « ates » a ainsi permis de minimiser cette réaction de transfert et d'accéder à des polyéthers de structure bien définie, de masse molaire allant de quelques milliers jusqu'à 150 000 g/mol. Ces polymérisations peuvent être réalisées en quelques minutes, dans des procédés en masse ou bien en solution en solvant apolaire (toluène, cyclohexane). En jouant sur la nature de l'amorceur, divers polyéthers α,ω -hétérodifonctionnels de compositions et masses molaires contrôlées ont été synthétisés ainsi que des copolymères – statistiques ou à blocs* – à base d'unités oxyde d'éthylène et oxyde de propylène (figure 3b) [13].

Catalyse organométallique de polymérisation des oléfines

Les polyéthylènes haute densité (PEHD) et basse densité linéaire (PEBDL) ainsi que le polypropylène (PP) représentent à eux seuls près de la moitié de tous les polymères synthétiques produits chaque année. Leur synthèse par polymérisation par coordination en milieu hétérogène utilise des catalyseurs organométalliques supportés (catalyses Ziegler-Natta (ZN) et métallocène). Le développement depuis les années 80 de la catalyse « monosite » à partir des métallocènes a permis une meilleure connaissance de la nature exacte des espèces actives (incluant la catalyse ZN) et la synthèse de (co)polyoléfines de grande homogénéité structurale [14].

Toutefois, la synthèse de copolymères à base polyoléfine comportant des motifs polaires dans la chaîne, avec un contrôle de leur nombre et de leur position, reste encore difficile. Récemment, une percée significative dans ce domaine a pu être réalisée par les chercheurs lyonnais en combinant, successivement, catalyse de polymérisation de l'éthylène et PRC de monomères polaires (figure 4). Mieux encore, les deux méthodes de polymérisation peuvent être conduites de manière concomitante (« one-pot ») [15].

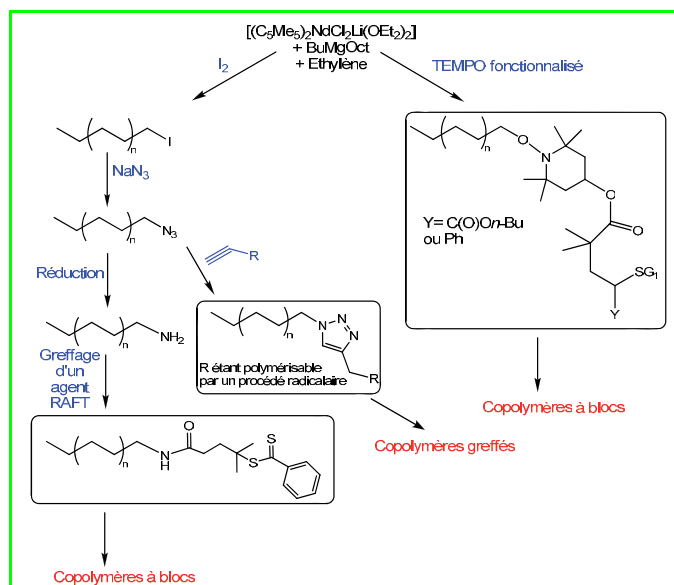


Figure 4 - Ingénierie macromoléculaire à base polyoléfine (selon [15]).

Catalyse organique de polymérisation

La plupart des réactions de synthèse des polymères – hormis les polymérisations radicalaires – sont traditionnellement activées, catalysées ou amorcées par des espèces métalliques. Qu'il s'agisse des polymérisations en chaîne ou de celles procédant par étapes et même de la modification chimique des polymères, l'emploi de catalyseurs métalliques permet de conjuguer sélectivité et cinétique rapide. Mais la spécificité des métaux vis-à-vis des réactions de polymérisation (un type de complexe métallique pour un type de polymérisation) a abouti au concept « un complexe métallique, un matériau ». De surcroît, les espèces métalliques se révèlent souvent polluantes, empêchant l'utilisation des polymères qui en sont issus dans nombre d'applications : électronique, biomédical, cosmétiques, alimentaire, etc.

En chimie moléculaire, différents composés purement organiques (non métalliques) jouent le rôle de catalyseurs hautement sélectifs et efficaces, au même titre que les catalyseurs organométalliques et les biocatalyseurs (enzymes) [16]. Ce sont généralement des bases de Lewis azotées (acides aminés, amines), phosphorées (phosphines), soufrées (sulfures, sulfoxides) ou carbonées (carbènes). En particulier, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) présentent une grande réactivité que l'on peut aisément moduler en variant les effets stériques et électroniques selon le choix de leurs substituants. Un tel potentiel n'a encore été que peu exploité pour la catalyse organique des réactions de polymérisation. On peut mentionner la possibilité de déclencher, avec un même NHC, des polymérisations aussi différentes que la polymérisation par transfert de groupe des monomères (méth)acryliques, la polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques ou d'époxydes, ou encore la polymérisation par étapes du téréphtaldéhyde (figure 5) [17]. Toutes ces polymérisations sont traditionnellement activées, catalysées ou amorcées par des espèces métalliques.

La « chimie click » : un nouvel outil en chimie des polymères

Un apport substantiel récent à la synthèse de (co)polymères est lié à (la « renaissance » de) la « chimie

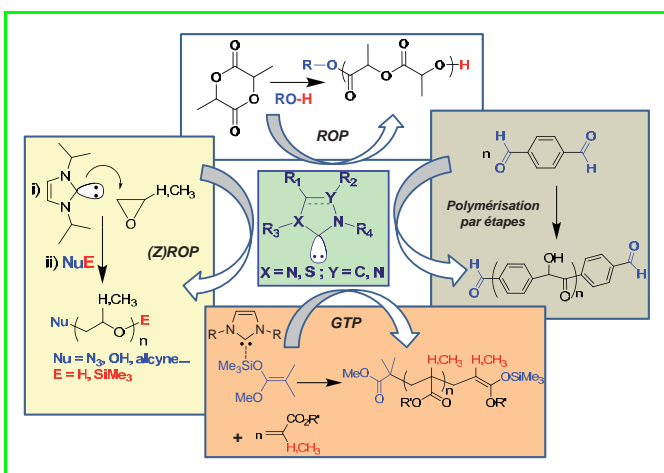


Figure 5 - Catalyse organique de polymérisation par les carbènes *N*-hétérocycliques.

(Z)ROP : « zwitterionic ring opening polymerization », polymérisation zwitterionique par ouverture de cycle ; GTP : « group transfer polymerization », polymérisation par transfert de groupe.

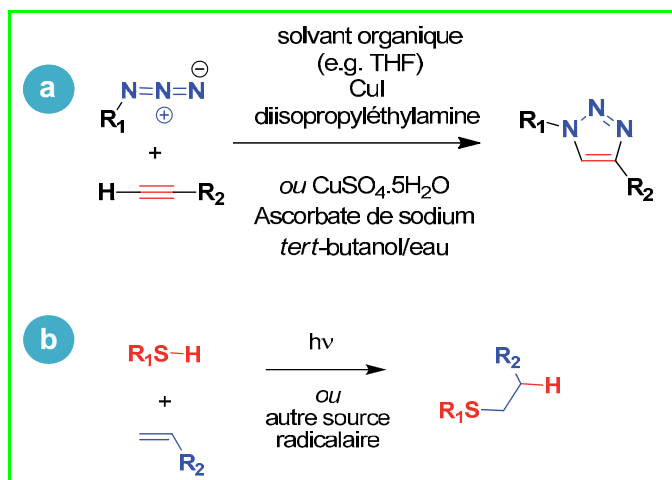


Figure 6 - Cyclo-addition-1,3 dipolaire de Huisgen et couplage radicalaire entre fonctions thiol et alcène en « chimie click ».

click* » qui met en jeu des réactions de couplage rapides, quantitatives, spécifiques, régiosélectives et pouvant être réalisées dans des conditions relativement douces (température ambiante, milieux aqueux ou organiques, tolérance à l'oxygène) [18].

Par exemple, la cycloaddition-1,3 dipolaire de Huisgen entre un groupement azoture et une fonction alcène catalysée par des sels de cuivre(I), ou bien le couplage, par un proces-

sus radicalaire, entre une fonction thiol et une fonction alcène (chimie thiol-ène), ou encore la réaction de Diels-Alder sont actuellement très utilisés en synthèse macromoléculaire (figure 6) [19]. La chimie click semble en effet faciliter l'accès à diverses structures macromoléculaires (polymères fonctionnalisés, copolymères à blocs* « hybrides », dendrimères, réseaux tridimensionnels...) et s'avère même parfois la seule solution pour obtenir un composé ciblé.

Quelques nanostructures issues de l'ingénierie macromoléculaire

On peut distinguer trois grandes approches relevant de l'ingénierie macromoléculaire pour la préparation de polymères structurés à l'échelle mésoscopique (de quelques nm à quelques μm), comme illustré dans la figure 7 :

- synthèse par « polymérisations ramifiantes », en une seule étape (« one-pot ») ou par étapes successives, de polymères ramifiés à persistance de forme (nano- et microgels, étoiles polymères, copolymères greffés, dendrimères à générations macromoléculaires, etc.) obtenus par « polymérisations ramifiantes » ;
- auto-assemblage des copolymères à blocs : à l'état massique comme en solution, générant toute une myriade de mésophases (micelles sphériques, cylindriques, lamellaires, tubules, vésicules...) selon la fraction volumique du copolymère et le degré d'incompatibilité entre les blocs ;

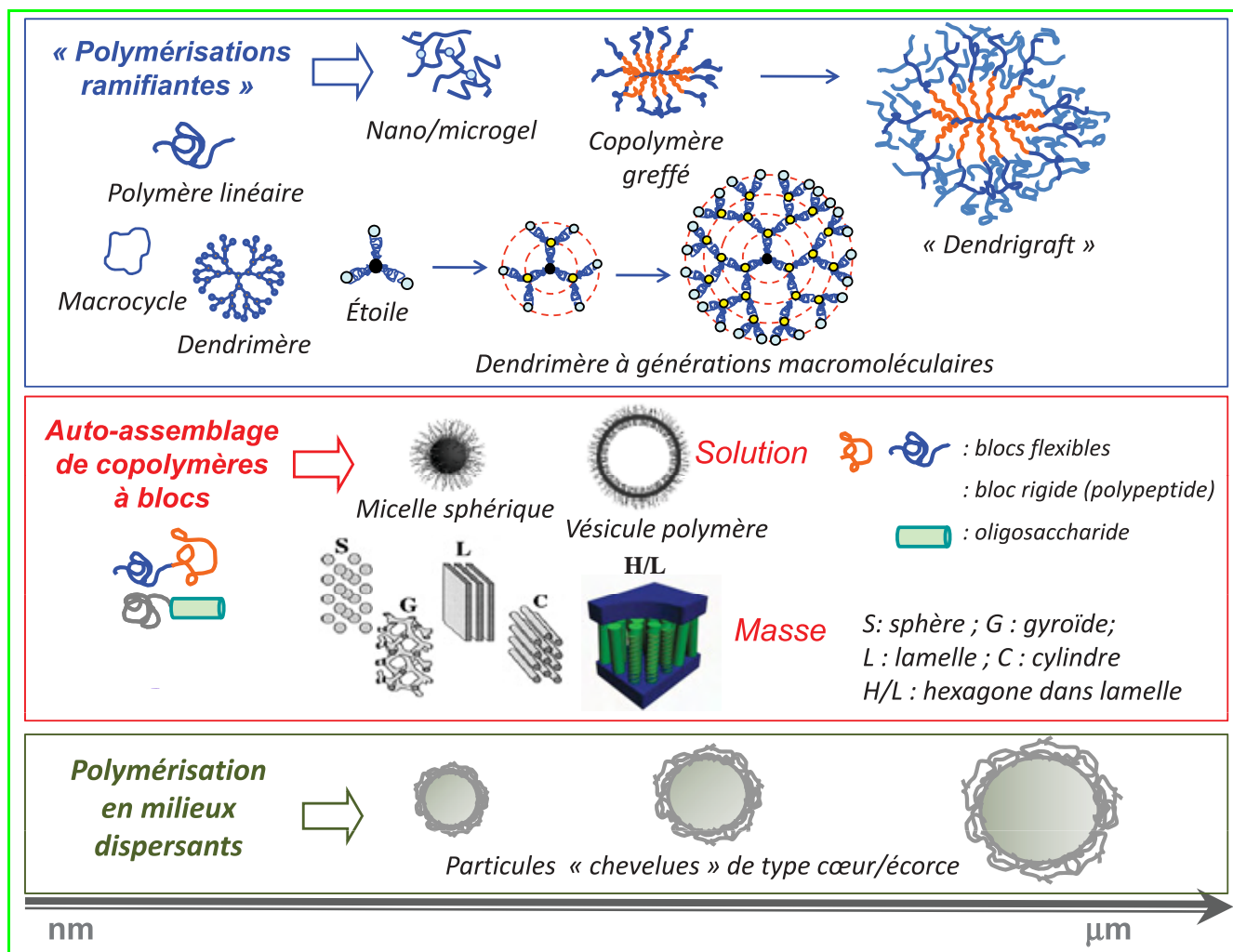


Figure 7 - Les différentes approches pour la conception d'architectures macromoléculaires.

• synthèse de latex par polymérisation en milieux dispersants (milieux aqueux ou organiques, milieux fluides supercritiques), permettant le confinement des chaînes sous la forme de particules dont la taille varie selon le type de procédé mis en jeu (émulsion, mini-émulsion, dispersion...).

Micelles sphériques, tubulaires ou vésiculaires de copolymères à blocs auto-assemblés, polymères hyperramifiés, dendrimères, copolymères greffés, systèmes hybrides organiques/inorganiques, polymères en étoile, brosses polymères... sont autant de structures pouvant être aujourd'hui élaborées (figure 7). L'ingénierie macromoléculaire se nourrit *de facto* des succès dans le domaine du contrôle des réactions de polymérisation.

Les polymères hautement ramifiés présentent une persistance de forme du fait de la faible entropie de conformation de ces systèmes ; ils peuvent donc être qualifiés d'unimoléculaires. Ils présentent, le plus souvent, des propriétés physico-chimiques et rhéologiques spécifiques liées à leur topologie et leur fonctionnalité. Comme réactions de ramification impliquées dans l'approche « synthèse par polymérisations ramifiantes », on peut mentionner l'utilisation d'amorceurs multifonctionnels, la cyclisation d'une chaîne (co)polymère, le greffage de chaînes « sur » ou bien « à partir » d'un squelette macromoléculaire, l'utilisation d'un monomère multifonctionnel induisant des réactions de réticulation, etc. Ces aspects seront illustrés ici par deux cas : macrocycles porteurs de greffons et dendrimères à générations macromoléculaires.

Parmi les architectures macromoléculaires les plus étudiées, les nano/mésosstructures issues de l'auto-assemblage de copolymères à blocs tiennent une grande

part, en raison de leur potentiel pour différentes applications (agents de compatibilisation, catalyse en milieu confiné, vectorisation, nanolithographie...). Un pan entier des recherches dans ce domaine concerne la conception de systèmes capables de répondre sélectivement à l'action d'un stimulus externe (pH, force ionique, température, champ magnétique, etc.). Dans ce cas, un des blocs au moins possède des propriétés spécifiques, signature d'une « particularité structurale » : bloc polyelectrolyte sensible au pH, bloc thermosensible, bloc polypeptidique chiral et capable d'adopter une conformation hélicoïdale induisant des mésophases différentes de celles observées avec les copolymères à blocs « flexible/flexible », oligosaccharide d'origine naturelle et biodégradable, bloc polymère liquide ionique dont la solubilité et la viscosité sont sensibles à un changement de contre-ion ou enfin bloc semi-conducteur, ces deux derniers exemples étant illustrés plus loin.

Enfin, le recours à des procédés de polymérisations en milieux dispersants (aqueux ou organiques) permet de former des nano/microparticules polymères de taille variable selon les ingrédients mis en jeu au départ (amorceur, monomère, tensioactif(s), phase dispersante...).

Dendrimères à générations de chaînes de poly(oxyde d'éthylène)

Les dendrimères à générations macromoléculaires sont un prolongement de la structure des polymères en forme d'étoile (figure 8) : de véritables chaînes polymères sont agencées dans une architecture en forme de choux-fleurs, ce

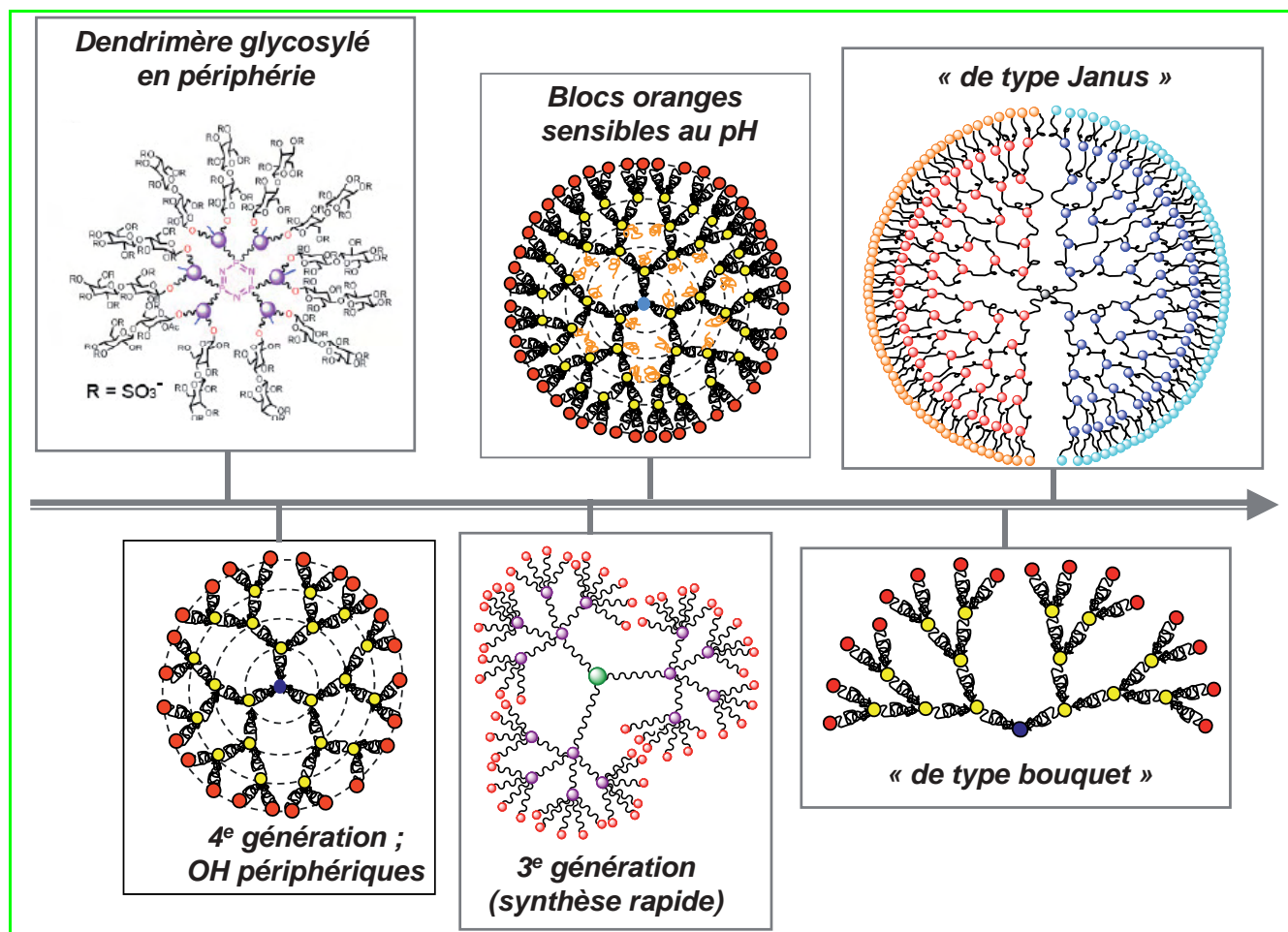


Figure 8 - Dendrimères à génération de chaînes de poly(oxyde d'éthylène).

qui différencie ces structures des dendrimères « classiques » par la taille des enchaînements entre deux points de ramification [20]. On peut ainsi combiner les propriétés des polymères (cristallinité et enchevêtrement de chaînes) et celles des dendrimères, en particulier un grand nombre de groupes fonctionnels en périphérie (multivalence). Avec de tels composés, on peut espérer percevoir la signature dendritique sans multiplier le nombre de générations, contrairement à ce qu'on observe généralement avec les dendrimères « réguliers ». La présence de générations macromoléculaires permet en effet d'atteindre rapidement des tailles nanoscopiques (~10-100 nm) pour un nombre limité de générations.

La figure 8 montre par exemple toute une variété de dendrimères de poly(oxyde d'éthylène) (PEO), avec une modularité dans le nombre de générations et dans la nature des fonctions [21]. Des groupements fonctionnels et des segments sensibles au pH peuvent être introduits au niveau du cœur et/ou à l'intérieur de l'architecture dendritique. Des structures dissymétriques de type Janus, c'est-à-dire portant deux types de groupements fonctionnels en périphérie, ont aussi été élaborées en utilisant une chimie orthogonale* de post-fonctionnalisation. Ces dendrimères de PEO ont été synthétisés par voie divergente*, en réitérant deux étapes élémentaires : polymérisation « vivante/contrôlée » à partir de précurseurs hydroxylés multifonctionnels et « arborisation » (ramification) des extrémités des branches à l'aide d'un agent ramifiant spécifique.

Macrocycles de copolymères greffés

Les (co)polymères cycliques peuvent être préparés par couplage intramoléculaire en solution hautement diluée, à partir de précurseurs linéaires obtenus par polymérisation « vivante/contrôlée ». En greffant sélectivement d'autres chaînes « vivantes » sur le premier tronc, avec un taux de greffage qu'on peut contrôler (méthode dite de « greffage sur »), on obtient des copolymères greffés, linéaires ou cycliques. Un tel greffage offre comme autre avantage d'amplifier la taille de l'anneau pour une visualisation directe de l'objet macrocyclique unimoléculaire par microscopie par force atomique (AFM). Cette technique permet non seulement de déterminer directement la taille et la forme des macrocycles porteurs des greffons, mais aussi de révéler des défauts éventuels de structure. Un exemple d'une telle ingénierie macromoléculaire utilisant différentes méthodes de polymérisation « vivante/contrôlée », réactions de cyclisation et de greffage et caractérisation avancée des objets générés est illustré dans la figure 9 [22].

Copolymères à blocs : auto-assemblage en solution de copolymères liquides ioniques

Toute une série de monomères liquides ioniques à contre-anions variables ont été récemment polymérisés par la méthode RAFT. Comme illustré figure 10, des blocs hydrophiles tels le polyacrylamide ou le poly(acide méthacrylique) ou hydrophobes tel le poly(méthacrylate de méthyle) ont été associés au bloc polymère liquide ionique (PIL). De tels copolymères à blocs comportant un bloc PIL s'auto-assemblent en nanostructures bien définies (figure 10), plus précisément des vésicules polymères ou des micelles sphériques dans l'eau ou en solvant sélectif organique selon leur composition, par simple changement du contre-anion du bloc PIL (bromure, triflimide = NTf₂...) [23].

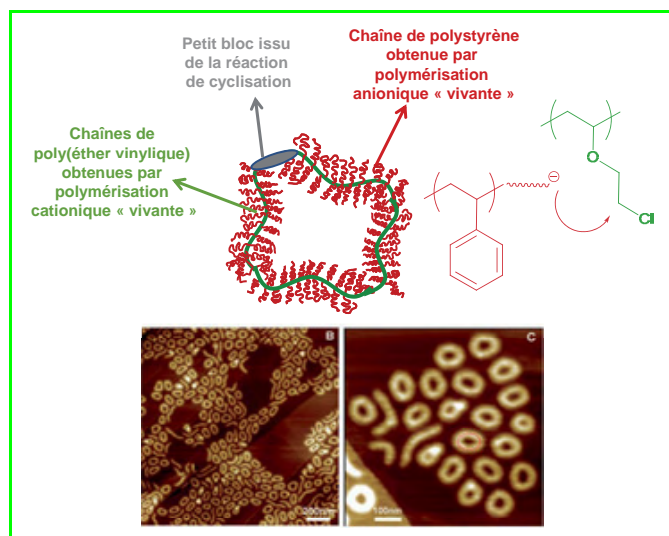


Figure 9 - Visualisation par microscopie par force atomique (AFM) de macrocycles unimoléculaires (selon [20]).

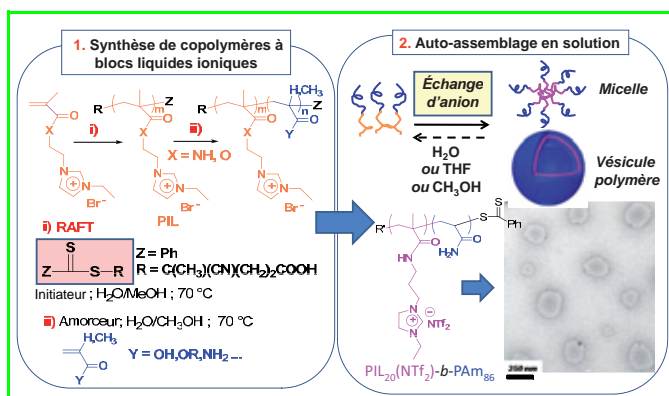


Figure 10 - Auto-assemblage en phase aqueuse de copolymères à blocs liquides ioniques.

Copolymères à blocs semi-conducteurs

Les polymères semi-conducteurs représentent une famille de matériaux qui suscite un intérêt croissant en regard des applications émergentes en optoélectronique, comme par exemple le développement de cellules solaires organiques pour le photovoltaïque. Pour faire évoluer de telles technologies et envisager une utilisation à grande échelle, de nombreux verrous restent encore à lever, tant d'un point de vue fondamental qu'appliqué. À l'échelle moléculaire, le contrôle de la taille et de la distribution des chaînes, la pureté et la régio-régularité de ces dernières sont des paramètres clés dans le transport des charges des polymères semi-conducteurs. Ces dernières années ont vu des progrès significatifs dans ce domaine grâce à une catalyse métallique permettant un contrôle de la croissance des chaînes, tel qu'illustré figure 11 dans le cas du poly(hexylthiophène) [24].

Le contrôle de ces polymérisations permet aujourd'hui la synthèse de nombreux copolymères à blocs contenant au moins un segment conjugué et une ou plusieurs séquences de chaînes polymères « flexibles » (figure 12) [25]. De tels copolymères « rigides-flexibles » sont étudiés pour leur capacité à s'auto-assembler en masse, générant des morphologies originales, dont le type et la taille sont

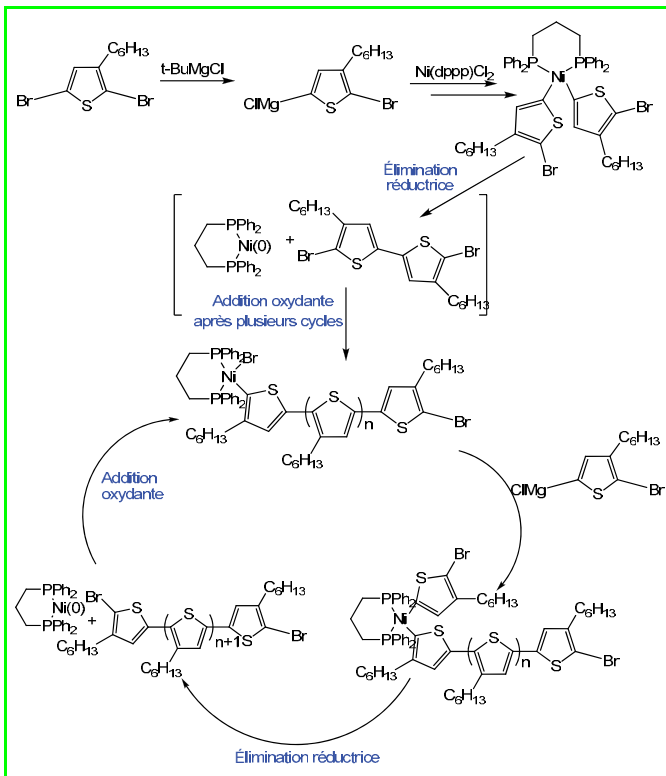


Figure 11 - Synthèse contrôlée de poly(hexylthiophène) (selon [24]).

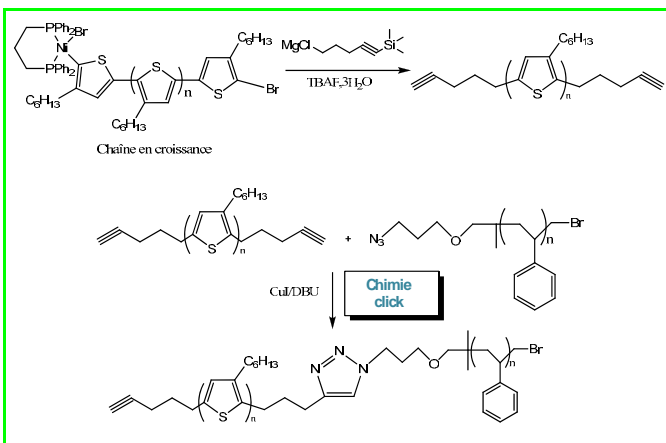


Figure 12 - Synthèse de copolymères à blocs P3HT-PS par « chimie click » (selon [25]).

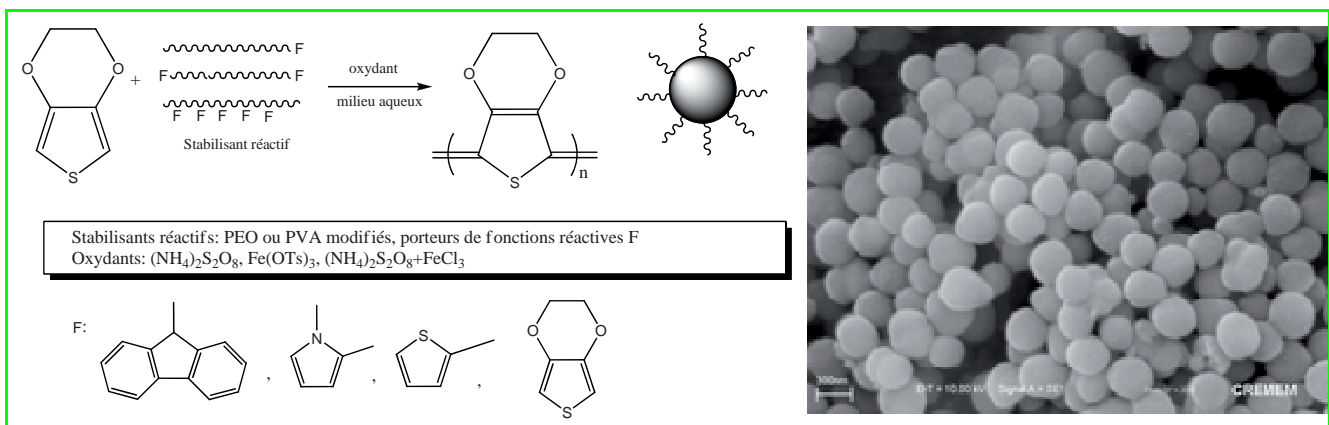


Figure 13 - Synthèse de particules calibrées de poly(éthylènedioxythiophène) (PEDOT) et image par microscopie électronique à transmission de ces particules (selon [26]).

favorables au processus photovoltaïque. Ces copolymères peuvent être également utilisés comme compatibilisants dans des mélanges donneur (polymère conducteur)/accepteur (dérivés du fullerène) des couches actives des cellules photovoltaïques.

Un autre enjeu majeur est de trouver des solutions permettant une mise en œuvre et en forme aisée des polymères semi-conducteurs. La synthèse de latex de polymères semi-conducteurs sous la forme de particules calibrées de taille nanométrique peut aujourd'hui être réalisée avec un excellent contrôle (figure 13), permettant d'envisager leur utilisation comme matériaux d'électrode par exemple [26].

Conclusion

La synthèse d'objets macromoléculaires visant un contrôle précis de la structure, de la topologie et de la fonctionnalité est un domaine toujours prolifique qui se nourrit des avancées dans la maîtrise des mécanismes et des procédés de polymérisation. On peut ainsi concevoir des polymères qui, après formulation ou auto-assemblage, donnent accès à des matériaux fonctionnels aux propriétés diverses. Les méthodes de polymérisation « vivantes/contrôlées » (ioniques, radicalaires et catalytiques) sont les principales voies d'accès à ces matériaux polymères fonctionnels « sur mesure ».

Toutefois, la recherche et les industries chimiques productrices ou utilisatrices de polymères sont désormais tenues de prendre en compte l'impact, à long terme, de leurs activités sur l'environnement. Le seul critère économique de rentabilité ne suffit plus à justifier la production d'un matériau. Le chimiste doit donc aussi s'interroger sur l'impact sociétal et environnemental des futurs investissements industriels. Le cycle de vie d'un matériau polymère, depuis sa naissance (conception/élaboration), en passant par sa formulation, son utilisation jusqu'à son élimination et/ou son recyclage doit aujourd'hui satisfaire les principes de la « chimie verte » et du « développement durable ».

Dans ce contexte, la chimie macromoléculaire aura sûrement beaucoup à bénéficier des nouvelles catalyses (organique, enzymatique et même métallique via l'utilisation de supports pour un recyclage aisé du catalyseur) dans les années à venir. Ces influences doivent inciter les polyméristes à repenser les grandes méthodes de polymérisation, incluant les polymérisations en chaîne, les polymérisations par étapes et la modification chimique des polymères.

Le renouveau de la chimie macromoléculaire passe aussi par des procédés de synthèse diminuant significativement la consommation d'énergie et la quantité de déchets, et présentant un haut degré de fiabilité et de sécurité. Dans ce contexte, les techniques de criblage et de synthèse à haut débit offrent de nouvelles possibilités.

Notre discipline doit donc encore évoluer en tenant compte de la législation (REACH). L'utilisation de ressources renouvelables – qui ne concurrencent pas la chaîne alimentaire – est certainement une autre approche à considérer pour le développement de matériaux éco-compatibles, qu'ils soient pour des applications de commodité ou à plus haute valeur ajoutée.

Références

- [1] Fontanille M., Gnanou Y., *Chimie et Physico-Chimie des Polymères*, Collection Sciences Sup, Dunod, **2010**.
- [2] *Macromolecular Engineering*, Y. Gnanou, K. Matyjaszewski, L. Leibler (eds), Wiley, **2007**.
- [3] *Controlled and Living Polymerizations; From Mechanisms to Applications*, K. Matyjaszewski, A.H.E. Muller (eds), Wiley, **2009**.
- [4] Benoit D., Grimaldi S., Robin S., Finet J.-P., Tordo P., Gnanou Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 5929.
- [5] Matyjaszewski K., Xia J., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, p. 2921.
- [6] Chiefari J., Chong Y.K., Ercole F., Krstina J., Jeffery J., Le T.P.T., Mayadunne R.T.A., Meijs G.F., Moad C.L., Moad G., Rizzardo E., Thang S.H., *Macromolecules*, **1998**, *31*, p. 5559.
- [7] a) Charmot D., Corpart P., Adam H., Zard S.Z., Biadatti T., Bouhadir G., *Macromol. Symp.*, **2000**, *150*, p. 23 ; b) Destarac M., *Polym. Rev.*, **2011**, *51*, p. 163.
- [8] David G., Boyer C., Tonnar J., Ameduri B., Lacroix-Desmazes P., Boutevin B., *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, p. 3936.
- [9] a) Dire C., Magnat L.S., Couvreur L., Charleux B., *Macromolecules*, **2009**, *42*, p. 5518 ; b) Rieger J., Osterwinter G., Bui C., Stoffelbach F., Charleux B., *Macromolecules*, **2009**, *42*, p. 5518.
- [10] a) Lacroix-Desmazes P., Tonnar J., Boutevin B., *Macromol. Symp.*, **2007**, *248*, p. 150 ; b) Tonnar J., Lacroix-Desmazes P., *Angew. Chem. Int. Eng. Ed.*, **2008**, *47*, p. 1294.
- [11] Szwarc M., *Nature*, **1956**, *178*, p. 1168.
- [12] Carlotti S., Desbois P., Warzelhan V., Deffieux A., *Polymer*, **2009**, *50*, p. 3057.
- [13] a) Labbé A., Carlotti S., Billouard C., Desbois P., Deffieux A., *Macromolecules*, **2007**, *40*, p. 7842 ; b) Gervais M., Labbé A., Carlotti S., Deffieux A., *Macromolecules*, **2009**, *42*, p. 2395.
- [14] Donski G.J., Rose J.M., Coates G.W., Bolig A.D., Brookhart M., *Prog. Pol. Sci.*, **2007**, *32*, p. 30.
- [15] a) Godoy Lopez R., D'Agosto F., Boisson C., *Prog. Pol. Sci.*, **2007**, *32*, p. 30 ; b) Briquel R., Mazzolini J., Le Bris T., Boyron O., Boisson F., Delolme F., D'Agosto F., Boisson C., Spitz R., *Angew. Chem. Int. Eng. Ed.*, **2008**, *47*, p. 9311.
- [16] Enders D., Niemeier O., Henseler A., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, p. 5606.
- [17] a) Kiesewetter M.K., Shin E.J., Hedrick J.L., Waymouth R.M., *Macromolecules*, **2010**, *43*, p. 2093 ; b) Raynaud J., Gnanou Y., Taton D., *Macromolecules*, **2009**, *42*, p. 5996 ; c) Raynaud J., Absalon C., Gnanou Y., Taton D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 3201 ; d) Raynaud J., Absalon C., Gnanou Y., Taton D., *Macromolecules*, **2010**, *43*, p. 2814.
- [18] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 2004.
- [19] a) Hoyle C.E., Lowe A.B., Bowman C.N., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, p. 1355 ; b) Lutz J.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 1018 ; c) Bernard J., Drockenmüller E., Fleury E., Pascault J.-P., Fontaine L., Daniel J.-C., *L'Act. Chim.*, **2010**, *344*, p. 51.
- [20] Pour une mise au point récente sur les dendrimères : Majoral J.P., Caminade A.-M., *L'Act. Chim.*, **2011**, *348-349*, p. 90.
- [21] a) Taton D., Feng X., Gnanou Y., *New J. Chem.*, **2007**, *31*, p. 1097 ; b) Feng X., Taton D., Chaikof E.L., Gnanou Y., *Macromolecules*, **2009**, *42*, p. 7292 et réf. citées.
- [22] Schappacher M., Deffieux A., *Science*, **2008**, *319*, p. 1512.
- [23] Vijayakrishna K., Mecerreyes D., Gnanou Y., Taton D., *Macromolecules*, **2009**, *42*, p. 5167.
- [24] a) Yokoyama A., Miyakoshi R., Yokozawa T., *Macromolecules*, **2004**, *37*, p. 1169 ; b) Sheina E.E., Liu J., Iovu M.C., Darin W., Laird D.W., McCullough R.D., *Macromolecules*, **2004**, *37*, p. 3526.
- [25] Urien M., Erothu H., Cloutet E., Hiorns R.C., Vignau L., Cramail H., *Macromolecules*, **2008**, *41*, p. 7033.
- [26] Mumtaz M., Lecommandoux S., Cloutet E., Cramail H., *Langmuir*, **2008**, *24*, p. 11911.



D. Taton



S. Carlotti



H. Cramail

Daniel Taton est professeur et **Stéphane Carlotti** est maître de conférences au Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques (LCPO)*, que dirige le professeur **Henri Cramail** (*auteur correspondant*).

* Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques, Université de Bordeaux, UMR CNRS 5629, IPB-ENSCP Bordeaux, 16 avenue Pey-Berland, F-33607 Pessac Cedex.
Courriel : cramail@ipb.fr

IPSEN
Innovation for patient care

**OUVRIR DE NOUVELLES VOIES,
TROUVER DES SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES INNOVANTES**

IPSEN, GROUPE MONDIAL BIOTECHNOLOGIQUE DE SPÉCIALISÉ, A OPTÉ POUR UN MODÈLE DE DÉVELOPPEMENT ORIGINAL AU SERVICE DE L'INNOVATION :

- Un engagement dans une politique d'investissements dynamique dans la Recherche et le Développement, notamment en biotechnologie (protéines, anticorps, thérapies à libération prolongée)
- Une spécialisation dans quatre domaines thérapeutiques à forte valeur ajoutée (oncologie, endocrinologie, neurologie, hématologie) et une présence historique en médecine générale
- Une politique active de partenariats avec des centres de recherche publique d'excellence et des groupes pharmaceutiques internationaux.

IPSEN ambitionne ainsi de devenir un acteur mondial dans les domaines thérapeutiques clés. Il inscrit son développement dans la durée, avec l'objectif de transformer sa connaissance des sciences de la vie en médicaments innovants, au service des médecins et des patients.

Quel futur pour la chimie dans l'innovation thérapeutique ?

Bernard Meunier

Résumé Après un bref rappel sur l'histoire et le rôle essentiel de la chimie dans la mise au point des médicaments au cours des XIX^e et XX^e siècles, la place de la chimie dans les innovations thérapeutiques présentes et futures est discutée. Compte tenu des coûts des médicaments dits « biopharmaceutiques », il est très probable qu'une chimie créative, ouverte sur la physique et la biologie, garde une place prépondérante dans la conception de nouveaux médicaments à l'horizon 2020-2030.

Mots-clés Chimie thérapeutique, médicaments, biopharmaceutiques, innovation.

Abstract **What is the future of chemistry in therapeutic innovation?** After a short historical point of view on the essential role of chemistry in the elaboration of drugs during the 19th and 20th centuries, the present and future situations of chemistry in therapeutic innovations are discussed. Taking in consideration the high cost of « biopharmaceutical » drugs, a creative chemistry, open to physics and biology, will keep a preponderant position in the conception of new drugs in the period 2020-2030.

Keywords Medicinal chemistry, drugs, biopharmaceutics, innovation.

1800-1970 : la belle époque de la chimie des substances naturelles dans le développement de l'industrie pharmaceutique

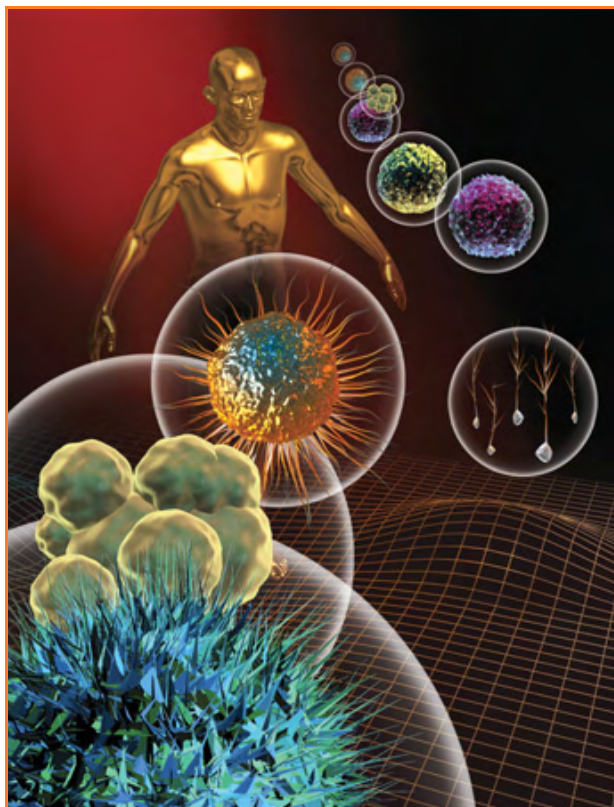
Le XIX^e siècle a été celui de la naissance de la chimie organique et du début de la purification des principes actifs

extraits des végétaux. Aujourd'hui, qui fait attention à la statue située à Paris, sur une petite place à l'angle du boulevard Saint-Michel et de la rue de l'Abbé-de-l'Épée à Paris, en face de l'École des Mines ? Cette statue, érigée en 1951, représente une femme allongée, allégorie très poétique de la guérison du paludisme à l'aide de la quinine. Ce premier médicament antipaludique a effectivement été isolé en 1820, à partir de l'écorce de quinquina, par deux pharmaciens parisiens, Joseph Pelletier (1788-1842) et Joseph Bienaimé Caventou (1795-1877). Tout au long des XIX^e et XX^e siècles, l'extraction et la caractérisation des principes actifs des plantes médicinales ont été l'une des grandes sources d'inspiration pour la découverte de médicaments.

Plus près de nous, Pierre Potier a été l'un des plus brillants défenseurs de cette chimie des substances naturelles entre 1970 et 2005. Sa découverte de deux médicaments antitumoraux, la Navelbine® et le Taxotère®, atteste la réussite de cette stratégie.

En parallèle, le XIX^e siècle a été celui de l'essor de la chimie organique de synthèse, avec la volonté de créer des médicaments à partir de produits chimiques industriels venant du charbon, puis du pétrole. Gardons en mémoire la découverte en 1856 de la mauvéine, le premier colorant artificiel, par un jeune et brillant chimiste de 18 ans, William Perkin, alors qu'il était à la recherche d'une voie de synthèse de la quinine à partir de l'aniline ! Il faudra attendre les travaux de Robert B. Woodward en 1945 pour la première synthèse de la quinine.

Ces premières remarques autour de la quinine montrent combien la chimie des produits naturels et la synthèse organique ont été les deux piliers de la chimie thérapeutique pendant près de deux siècles. Les progrès de la biochimie entre 1880 et 1910 ont permis de comprendre que ces molécules actives avaient une cible biologique, souvent une enzyme ou une protéine. Le concept de clé-serrure est



introduit par Hermann Emil Fischer en 1894 et celui de récepteur par Paul Ehrlich en 1906. Notons au passage que Fischer a été formé auprès d'Adolph von Baeyer à l'Université de Strasbourg entre 1872 et 1874. Aux deux jambes de la chimie s'ajoutent alors les deux bras de la biochimie. Cet ensemble a été le moteur de la création de pratiquement tous les médicaments entre 1910 et 1970. C'est sur ce modèle scientifique, couplé à des investissements financiers importants (on dirait aujourd'hui « business model »), que se sont construits les grands groupes de l'industrie pharmaceutique. Cela a conduit en France à la création de groupes très actifs comme Rhône-Poulenc, Roussel-Uclaf, Servier, Pierre Fabre et de nombreuses entreprises de taille moyenne (Labaz, Parcor, Clin-Midy...), celles-là mêmes qui ont été à l'origine du groupe Sanofi en 1974. Ce dernier, maintenant de taille mondiale, s'est en effet développé au départ sur le rachat de petites sociétés dites « start-up », créées dans les années 1950-1960. Cette période intense de création d'entreprises au cours des « trente glorieuses » et l'augmentation massive des emplois dans l'industrie pharmaceutique et chimique avaient amené des techniciens et ingénieurs à quitter en nombre le CNRS pour rejoindre les laboratoires de recherche industriels, alors en pleine expansion !

1970-2000 : restructuration de l'industrie pharmaceutique. Que devient la créativité ?

Mais au début des années 1980, tout change sous la pression de plusieurs facteurs, très différents les uns des autres. Chacun de ces facteurs va contribuer à des restructurations qui font que le monde du médicament est maintenant totalement différent de celui des années 1960 où les chimistes et les biochimistes étaient au cœur du dispositif de création. Plutôt que de garder la nostalgie de cette période, essayons d'analyser les changements et de se projeter dans le futur. Imaginons l'organisation de la recherche de nouveaux médicaments à l'horizon 2020-2030, en regardant quel sera le rôle de la chimie, et surtout des chimistes, dans ce domaine passionnant de l'amélioration de la santé (nous voulons tous mourir en bonne santé !).

Parmi les changements importants survenus depuis les années 1980, il faut noter une période de consolidation, au sens comptable du terme, du secteur pharmaceutique. Le groupe Sanofi s'est constitué par acquisition d'une cinquantaine de petites et moyennes entreprises avant d'absorber Synthélabo, puis le groupe Aventis, issu lui-même de la fusion de Roussel-Uclaf et de Mérieux-Merrell-Dow avec la pharmacie de Hoechst. Ce phénomène s'est développé en même temps à l'échelle mondiale et presque toutes les petites structures industrielles tenues par des familles ont disparu, à quelques exceptions près dont on peut remarquer qu'elles subissent moins les contrecoups des tourmentes de la planète financière.

La création de grands groupes internationaux a conduit à la mise en place de nouvelles gouvernances contrôlées par des décideurs issus du monde de la finance, au détriment des scientifiques, souvent dégradés à des rôles de soutien technique auprès de managers considérés comme efficaces. Ce modèle économique a probablement atteint ses limites au début des années 2000 pour diverses raisons. Parmi celles-ci, n'oublions pas que ces grands groupes ont été construits par acquisition de structures, petites mais créatives,

apportant des actifs significatifs en termes de propriété intellectuelle. Au-delà d'une période de quinze à vingt ans de consolidation structurelle, il faut développer à nouveau la créativité et renouveler le portefeuille de brevets et de nouveaux médicaments. Les bons choix de développements doivent se faire au sein des laboratoires avec des chercheurs dynamiques, mais trop souvent éloignés des niveaux de décision des managers par de nombreuses strates administratives. Dans ces grands groupes, comme dans certaines sphères de la recherche académique, la « réticulation administrative excessive » est un frein notoire à la créativité. Une analyse récente effectuée par Bernard Munos, un chercheur français ayant fait carrière chez Eli Lilly aux États-Unis, a largement mis en évidence la diminution de la créativité des grands groupes pharmaceutiques et la montée en puissance des petites sociétés dans la mise au point des nouvelles entités moléculaires (voir figure 1) [1].

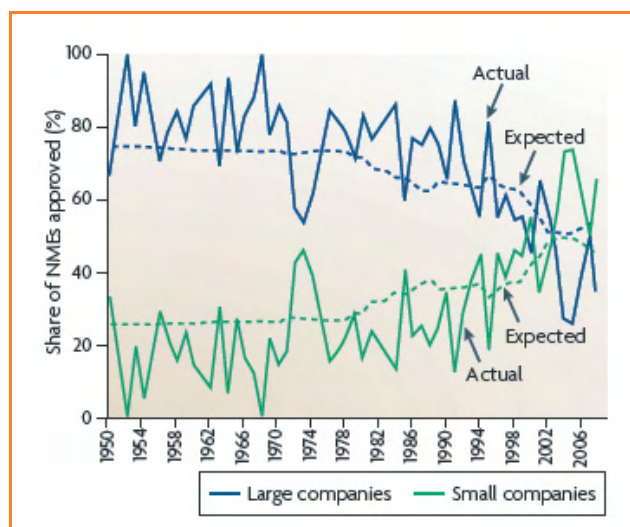


Figure 1 - Évolution de la répartition des nouvelles entités moléculaires (NME : « new molecular entities » ayant fait l'objet de déclaration auprès de la FDA) entre les grands groupes et les petites sociétés entre 1950 et 2006 (reproduit avec permission de [1]).

Que la créativité soit favorisée dans les petites structures industrielles (petites sociétés dites « start-up ») et que ces dernières soient rachetées par les grands groupes, pourquoi pas ? Mais à condition que ce processus puisse avoir lieu en Europe et en France. Sinon, dans le contexte d'une économie totalement ouverte, mondialisée, il est à craindre que la perte de compétitivité de la zone Europe dans le domaine du médicament soit de plus en plus forte. La France occupait le troisième rang mondial pour la création de médicaments dans les années 1950, nous sommes maintenant largement hors jeu. Parmi les sociétés ayant créé plus de la moitié des médicaments ayant été autorisés par la Food and Drug Administration (FDA, agence du médicament américaine) entre 1950 et 2008, il ne figure aucun groupe français (voir figure 2).

Dans le cadre de cette rubrique, il n'est pas possible d'analyser tous les différents facteurs ayant conduit à cette faible participation des entreprises françaises, mais cela n'empêche pas chacun d'entre nous d'y réfléchir.

La complexification des règlements divers se poursuit à chaque accident lié à un type de médicament, le plus souvent utilisé hors de l'indication initiale. L'inscription du « principe de précaution » dans notre Constitution a

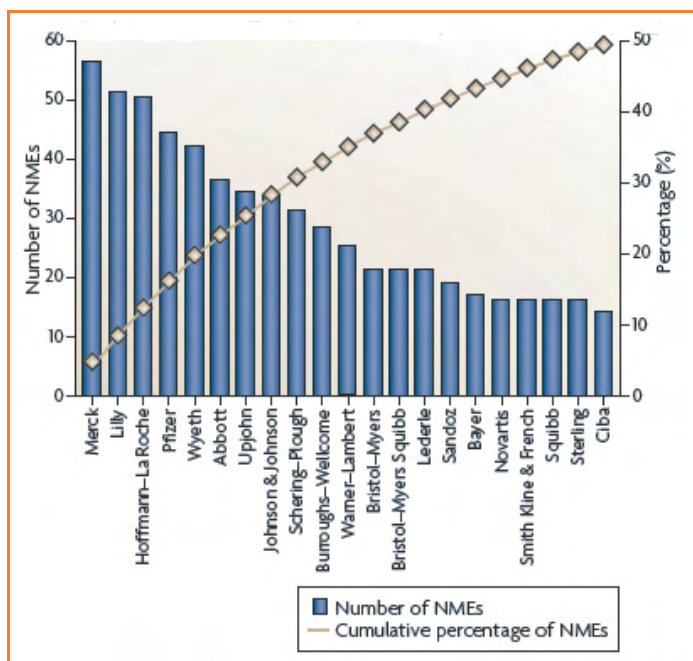


Figure 2 - Origine des nouveaux médicaments (NME : « new molecular entities »).

Vingt et une sociétés ont créé plus de la moitié des nouveaux médicaments approuvés par la FDA entre 1950 et 2008. Notons que la moitié d'entre elles ont aujourd'hui disparu (reproduit avec permission de [1]).

largement amplifié la tendance à l'extrême sécurité, en faisant perdre la notion du rapport entre les bénéfices et les risques sans contribuer, à aucun instant, à la sécurité de manière concrète.

Par ailleurs, en 1960-1970, la période allant du brevet à l'autorisation de mise en service d'un médicament était de sept à huit ans. Maintenant, cette même période est de l'ordre de onze à douze ans, alors que la durée des brevets n'a pas changé et que le financement d'une opération de recherche et développement va rarement au-delà de six à sept ans. Comment rendre compatibles des paramètres ayant des cinétiques de plus en plus différentes ? Ces facteurs contribuent fortement au ralentissement de l'innovation thérapeutique.

Quel rôle pour le médicament ?

Au-delà de ces considérations sur l'évolution de la structuration de l'industrie pharmaceutique, il faut noter que la peur de la chimie et les dérives dans la prescription des médicaments ont également contribué à dévaloriser le « médicament chimique ». Dans le cas du Médiator®, fallait-il passer d'un traitement du diabète à un coupe-faim donné sans validation médicale complète ? La réponse est non ! La majorité des cas de surpoids que nous observons dans nos sociétés sédentarisées ne doit pas être traitée par un médicament, encore moins par une pilule miracle, mais par la pratique quotidienne d'un minimum d'exercice physique et en diminuant nos apports en calories.

Les médias ouvrent largement leurs pages et leurs antennes aux adeptes des « médecines naturelles » et de la « médecine douce », en oubliant facilement les apports considérables de la médecine et des médicaments dans l'amélioration de la santé des personnes depuis plus d'un demi-siècle. Ces progrès ont contribué à une augmentation sans précédent de l'espérance de vie. Rappelons qu'en

France, l'espérance de vie d'un homme est passée de 63 à 77 ans entre 1950 et 2005.

Les années 2000 et les médicaments « biopharmaceutiques »

- La tendance actuelle est à la « **médecine personnalisée** » et aux « biopharmaceutiques ». Dans le premier cas, les progrès rapides des méthodes de diagnostic, tant dans le domaine des dosages de biomarqueurs que de l'imagerie, permettent effectivement d'envisager le dépistage précoce de nombreuses maladies et le suivi des traitements thérapeutiques adaptés au cas par cas. C'est très bien, mais tout ceci a un coût. Il faudra bien tenir compte du rapport information médicale/coût qui se pose avec l'envol des dépenses de santé. Ces dernières croissent souvent beaucoup plus vite que les moyens que les pays peuvent consacrer aux dépenses de santé.

- Il en est de même de la percée des **anticorps monoclonaux** dans l'arsenal thérapeutique moderne. En moins de vingt ans, les progrès de la génétique et de la biologie moléculaire ont permis à ces anticorps, de plus en plus spécifiques, de passer du statut de curiosité de laboratoire à celui de traitements efficaces en cancérologie, sans que le patient soit totalement à l'abri d'effets secondaires. Le coût élevé de ces « biopharmaceutiques » est normalement compensé par un fort bénéfice pour les patients. Pourra-t-on aller toujours plus loin dans l'utilisation des anticorps ? Le coût annuel du traitement d'une maladie très invalidante comme l'arthrite rhumatoïde à l'aide d'anticorps monoclonaux est de l'ordre de 11 à 14 000 euros par patient [2]. La société Genzyme propose un traitement de la maladie de Pompe (maladie orpheline induite par une déficience en α -1,4-glucosidase) à un coût annuel allant de 120 000 euros pour un enfant à 300 000 euros pour un adulte. De tels traitements très coûteux peuvent-ils être étendus à d'autres maladies courantes ? Quel sera le plafond des dépenses de santé considéré comme acceptable par les actifs d'une population vieillissante ? Ces questions ont été éludées en reportant une partie de nos dépenses de santé sur la génération suivante. Par ailleurs, d'aucuns assurent que la copie de ces anticorps monoclonaux sera plus difficile à réaliser que celle des petites molécules, éloignant ainsi le risque des génériques. Qui peut croire que le savoir-faire des pays émergents, les « usines du monde », va s'arrêter devant les « biopharmaceutiques » faute de compétences intellectuelles et industrielles ? Il ne faudrait pas que l'Europe et les États-Unis se laissent aveugler par arrogance et/ou naïveté.

- Le développement de la **pharmacogénomique** permet d'envisager le développement d'une médecine personnalisée, dès lors que le coût des « puces » à ADN ou à protéines baisse considérablement. Le débat reste ouvert sur la fiabilité et la reproductibilité des biomarqueurs génomiques basés sur des modifications d'un seul nucléotide (« single-nucleotide polymorphism »). La complexification des méthodes et leurs combinaisons seront à l'origine de coûts élevés de suivis de traitements médicaux qui seront difficiles à appliquer au plus grand nombre. Les progrès dans le diagnostic et la prescription personnalisée seront-ils à l'origine d'une médecine à deux vitesses ?

- Le développement de la **thérapie génique** donne de formidables espoirs pour les patients atteints de maladies d'origine génétique incurables, dans l'état actuel des connaissances, à l'aide de petites molécules. Dans un avenir lointain, il est possible d'envisager l'utilisation de petites molécules

capables d'intervenir de manière sélective dans la régulation de l'expression des gènes. Les cellules souches, capables de régénérer des tissus endommagés, représentent également l'ouverture vers un monde nouveau, celui de la médecine régénératrice des organes essentiels, permettant ainsi à chacun de faire le rêve de « mourir en bonne santé ». Après les nombreuses tentatives d'utilisation des oligonucléotides comme outils de la thérapie génique dans les années 1980-1990, les espoirs se sont reportés au début des années 2000 sur les petits ARN interférents (« siRNA ») capables, après hybridation, de conduire à l'élimination spécifique d'ARN messagers. Toutefois, l'arrêt définitif des efforts des laboratoires Roche dans ce domaine – arrêt annoncé en novembre 2010 – a fortement réduit les chances d'aboutissement de ce projet à court terme.

- Le développement de la génétique et la maîtrise de l'expression des protéines et des enzymes dans des bactéries ou levures ont permis l'avènement de la « **biologie synthétique** ». Il s'agit d'utiliser un système biologique pour produire des précurseurs de médicaments à base de petites molécules complexes et difficiles à synthétiser par voie chimique conventionnelle (voir la revue de J.D. Keasling [3]). La possibilité de produire un précurseur de médicament en utilisant des cellules de plantes dans un fermenteur existe également. C'est la méthode utilisée actuellement par Bristol-Myers-Squibb pour la production du Taxol® (paclitaxel) en cultivant des cellules des aiguilles de l'if chinois *Taxus chinensis* [4]. Ce mode de production évite l'hémisynthèse à partir de la baccatine, dont la production conduisait à plus de 240 tonnes de déchets de biomasse par an.

Une autre stratégie pour produire des molécules d'origine naturelle, dont le rendement d'extraction est faible, consiste à obtenir la carte génétique complète des gènes codant pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse du principe actif. C'est ce qui vient d'être fait pour *Artemisia annua L.*, l'armoise dont on extrait des feuilles l'artémisinine, un antipaludique puissant [5]. L'enrichissement des séquences génétiques responsables de la synthèse d'un précurseur de l'artémisinine dans de nouvelles plantes génétiquement modifiées devrait permettre de produire, à bas coût, une molécule essentielle dans la lutte contre les souches de *Plasmodium* résistantes aux antipaludiques classiques.

- Les méthodes de **criblage à haut débit** (« high-throughput screening »), très en vogue durant les années 1990, ont conduit à un nombre très faible de nouveaux médicaments. Cet échec est en partie dû à l'utilisation de banques de molécules de faibles diversités structurales, et dont les propriétés pharmacodynamiques étaient souvent trop éloignées de celles d'un médicament efficace. Augmenter la taille et la diversité des banques de molécules pour atteindre des millions d'entités différentes pouvant être ensuite identifiées est maintenant envisageable par marquage à l'ADN des molécules de manière individuelle. En cas de réponse biologique positive, le séquençage de l'étiquette d'ADN permet alors d'identifier l'entité moléculaire et sa structure [6].

- L'essor des **nanotechnologies** utilisables pour la vectorisation des médicaments va constituer un apport très important, d'une part en améliorant, par ciblage spécifique, la distribution de médicaments existants et d'autre part en donnant la possibilité de développer des produits très actifs, mais dont la faible solubilité avait jusqu'à présent bloqué le passage en phase clinique. Au-delà de ces deux cas d'école, il est certain que le développement des nanotechnologies

sera l'un des atouts majeurs de la pharmacologie et de la galénique modernes.

Et demain, en 2025 ?

Tous les outils de la chimie et les avancées récentes de la chimie aux interfaces de la biologie et de la physique vont rester au cœur des processus de création des médicaments du XXI^e siècle. Nous ne passerons pas de la chimie thérapeutique dite traditionnelle à la seule « biopharmacie », mais un équilibre devra être trouvé entre les différentes approches, en mêlant le meilleur des différentes disciplines – chimie, biologie et physique –, sans oublier les apports de la modélisation et de l'informatique. Aucune discipline ne tiendra le haut du pavé, ce qui serait une négation de l'excellence des acquis des autres disciplines et de la capacité des équipes de recherche académiques et industrielles à tirer parti des échanges scientifiques au meilleur niveau. Seul un continuum disciplinaire, allant des mathématiques à la médecine, sera à même de fournir, à prix raisonnable, de nouveaux médicaments efficaces et ayant le minimum d'effets secondaires. C'est dans ce contexte que la chimie continuera à être l'un des piliers de cette création. Le centre de gravité de ce continuum de compétences doit se déplacer au fur et à mesure du processus : il doit être situé au plus près des personnes compétentes en sciences moléculaires pour se déplacer ensuite vers les médecins dès lors que le composé entre dans les phases cliniques. Le rôle des financiers est de veiller aux équilibres des comptes de l'ensemble, sans chercher à s'installer dans l'habit des décideurs lors des étapes de recherche et développement.

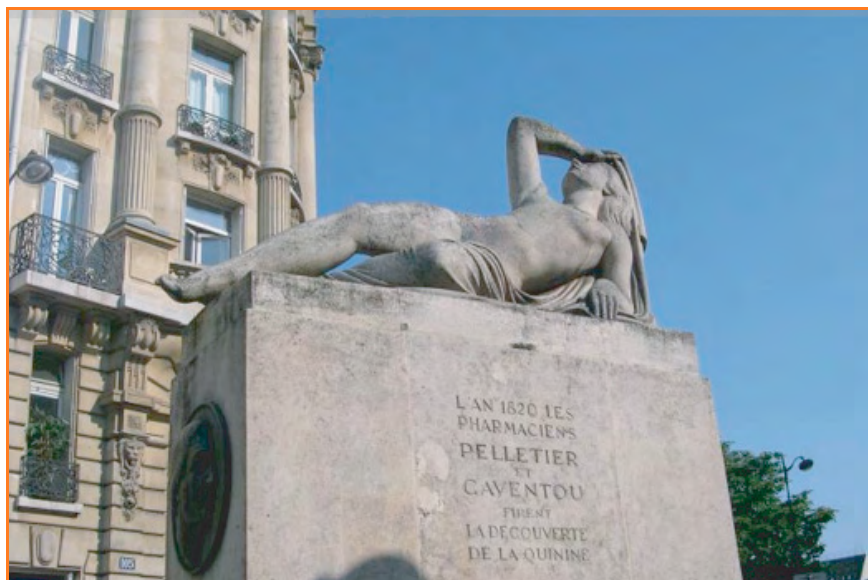


© Aurélien Pottier/Fotolia.com

Si la grande industrie pharmaceutique souhaitait faire l'épargne de laboratoires de R & D internes, alors elle s'installerait dans un rôle d'opérateur de distributeur de médicaments, ressemblant en cela aux acteurs de la grande distribution, et elle y perdrait une grande partie de son âme. Tout le monde a bien noté le remplacement à la tête de Novartis en 2010 de Daniel Vasella (médecin) par Joé Jimenez, dont une partie essentielle de sa vie professionnelle a été consacrée à Heinz, le célèbre producteur et distributeur américain de sauce tomate.

Enfin, dans une économie mondialisée et sans frontières, il est essentiel de savoir où se fera la découverte de ces futurs médicaments. Nous pouvons être inquiets sur le rôle que joueront la France et l'Europe en regardant deux facteurs : le rôle des jeunes entreprises créatives et leur localisation. Dans le premier cas, il est maintenant acquis que les petites sociétés ont une créativité qui a été plus ou moins perdue au sein des grands groupes pharmaceutiques, dont le métier est principalement centré sur les dernières étapes des études cliniques et la distribution des médicaments à l'échelle mondiale. Sur les 252 médicaments autorisés par la FDA aux États-Unis entre 1988 et 2007, 58 % viennent des grands groupes, 18 % des sociétés de biotechnologies, 24 % des universités (dans la phase initiale de découverte) [7]. Il est clair que la recherche académique, menée par des chercheurs ayant une large culture scientifique allant au-delà de leur propre activité, est au cœur de la découverte de médicaments, comme en témoigne la création des sociétés de biotechnologies au sein des meilleures universités américaines au cours des années 1980-1990.

Où sera localisée l'innovation thérapeutique dans les vingt à trente prochaines années ? Des chiffres récents permettent de répondre en partie à cette seconde question. En 2000, les brevets liés aux médicaments étaient essentiellement répartis entre les États-Unis (57 %) et l'Europe (35 %), l'Asie ne comptant que pour 4 %. En 2009, les pourcentages sont respectivement de 57 %, 23 % et 21 % pour ces trois mêmes zones géographiques [1]. Il est clair que le poids de l'Europe recule. Ce n'est pas une question de coûts salariaux, la part des États-Unis n'ayant que peu changé. Il est par contre indubitable que l'Europe accumule avec facilité, d'année en année, des rigidités diverses dont chacun peut faire une liste non exhaustive. Nous accumulons, sans limites, des circulaires alambiquées, de nouvelles normes, des précautions avec leurs principes, bref nous sommes face à trop de textes, de colloques et pas assez d'action. Il ne s'agit pas de baisser la garde sur les études de toxicologie pour détecter dès le début les risques d'un candidat-médicament, mais il faut s'assurer de la pertinence de ces études selon les différentes classes d'agents thérapeutiques, en évitant de faire des compilations de procédures. N'est-il pas surprenant de constater que les agences du médicament mettent en première ligne, dans certaines de leurs recommandations (les redoutées « guidelines »), la connaissance du mécanisme d'action du candidat-médicament, alors que les propriétés pharmacologiques ou toxicologiques ne viennent qu'ensuite ?



Cette statue, érigée en 1951 à l'angle du boulevard Saint-Michel et de la rue de l'Abbé-de-l'Épée à Paris, est une allégorie de la guérison du paludisme à l'aide de la quinine. DR.

Toutes les considérations soulevées ci-dessus sont très au-delà de la question soulevée dans le titre de cet article et dont la réponse ne dépend pas seulement des chimistes, mais surtout de l'ensemble formé par les décideurs et l'opinion publique dont l'avis est forgé par les informations lui parvenant à travers le filtre des médias.

Remerciements

L'auteur tient à remercier Anne Robert (LCC-CNRS, Toulouse) pour ses commentaires et ses relectures attentives.

Références

- [1] Munos B., Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation, *Nature Rev. Drug Disc.*, 2009, 8, p. 959.
- [2] Meunier B., Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality?, *Acc. Chem. Res.*, 2008, 41(1), p. 69.
- [3] Keasling J.D., Synthetic biology for synthetic chemistry, *ACS Chem. Biol.*, 2008, 3(1), p. 64.
- [4] Williams M., Paclitaxel production update, *Chem. Eng. News*, 2010, 88(45), p. 8.
- [5] Graham I.A. et al. The genetic map of artemisia annua L. identifies loci affecting yield of the antimalarial drug artemisinin, *Science*, 2010, 327, p. 328.
- [6] Jarvis L., *Chem. Eng. News*, 2010, 88(50), p. 22.
- [7] Kneller R., The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs, *Nature Rev. Drug Disc.*, 2010, 9, p. 867.



Bernard Meunier

est membre de l'Académie des sciences et co-fondateur de la société Palumed*.

* Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, 205 route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cedex 4.
Palumed, 3 rue de l'Industrie, F-31320 Castanet-Tolosan.
www.palumed.fr
Courriel : b.meunier@palumed.fr

Nouveaux matériaux pour la vectorisation des médicaments

Ruxandra Gref et Patrick Couvreur

Résumé

L'introduction des nanotechnologies en pharmacologie (« nanomédicaments ») a révolutionné la formulation pharmaceutique en permettant l'émergence de nouveaux traitements avec une spécificité accrue. Ces nanosystèmes sont maintenant exploités dans des buts thérapeutiques afin de transporter le médicament dans l'organisme, de manière contrôlée du site d'administration au site d'action pharmacologique. Les avantages thérapeutiques apportés par cette approche ont permis la mise sur le marché des premiers nanomédicaments mais ils restent encore peu nombreux car d'importants verrous technologiques demeurent (faible pouvoir de charge des systèmes nanoparticulaires, libération rapide du médicament encapsulé, difficulté d'obtenir des matériaux synthétiques peu toxiques, biodégradables et non immunogènes). Il est donc nécessaire de proposer de nouvelles idées et de nouveaux concepts susceptibles de permettre l'émergence de technologies de rupture dans le domaine du « drug delivery ». Cela passe aussi par l'introduction de nouveaux matériaux biocompatibles et plus efficaces. Cet article décrit le développement de deux concepts susceptibles de répondre à ce challenge. Le premier, appelé « squalénisation », consiste à coupler au squalène (un lipide naturel et biocompatible) des petites molécules à activité anticancéreuse ou antivirale. Le second est basé sur l'auto-association spontanée de deux polymères neutres permettant l'obtention de nano-objets dont la stabilité résulte de la formation de complexes d'inclusion avec un effet coopératif.

Mots-clés

Nanomédecine, nano-assemblages, nanoparticules, squalène, polymères auto-associatifs, activité anticancéreuse, activité antivirale, polycyclodextrines, dextran hydrophobe.

Abstract

New materials for drug delivery and targeting

Although the introduction of nanotechnology in pharmacology ("nanomedicine") has revolutionized the delivery of drugs, allowing the emergence of new treatments with improved specificity, it is certain that currently available nanomedicines have not been able to improve the activity of a large number of drugs used to fight cancer, infections or metabolic disorders. These failures are due to the poor drug loading, the rapid release of the encapsulated drug after administration and the difficulty of designing synthetic materials which combine low toxicity, lack of immunogenicity, biodegradability and do not accumulate in cells or tissues. There is therefore an urgent need for new ideas to revolutionize drug delivery. A key issue is the introduction of better and safer (bio)materials for drug targeting purposes. This article describes the development of two original nanotechnologies. The first is the so called « squalenoylation » concept which is based on the bioconjugation of various anticancer or antiviral compounds to the squalene, a natural and biocompatible lipid. The second is based on two neutral polymers which may completely associate together in water to spontaneously form supramolecular nanoassemblies of spherical shape.

Keywords

Nanomedicine, nanoassemblies, nanoparticles, squalene, self-assembled polymers, anticancer activity, antiviral activity, polycyclodextrins, hydrophobic dextran.

L' introduction des nanotechnologies en pharmacologie (« nanomédicaments ») a révolutionné la formulation pharmaceutique en permettant l'émergence de nouveaux traitements avec une spécificité accrue. Les nanotechnologies peuvent en effet être adaptées aux fonctions souhaitées grâce aux progrès réalisés dans la synthèse des colloïdes et la maîtrise de leurs caractéristiques physico-chimiques. Ces nanosystèmes sont maintenant exploités dans des buts thérapeutiques afin de transporter le médicament dans l'organisme, de manière contrôlée, du site d'administration au site d'action pharmacologique [1]. À ce jour, il n'y a cependant pas de plate-forme universelle pour la vectorisation des

médicaments. Au contraire, d'importants verrous technologiques demeurent, parmi lesquels il convient de citer :

- le faible pouvoir de charge (ou d'encapsulation) des systèmes nanoparticulaires qui ne dépasse généralement pas 5 % (exprimé en % du poids de principe actif par rapport au poids du matériau vecteur) ;
- la libération rapide du médicament encapsulé (« burst release »), résultant de la fraction de médicament simplement adsorbée à la surface du novecteur ;
- la difficulté d'obtenir des matériaux synthétiques peu toxiques, biodégradables, n'induisant pas de thésauris-moses⁽¹⁾ cellulaire ou tissulaire et non immunogènes⁽²⁾.

Il est donc nécessaire de proposer de nouvelles idées et de nouveaux concepts susceptibles de permettre l'émergence de technologies de rupture dans le domaine du « drug delivery ». Cela passe aussi par l'introduction de nouveaux (bio)matériaux biocompatibles et plus efficaces, comme le couplage de médicaments au squalène⁽³⁾, ou encore l'obtention de nanovecteurs par association de polymères hydro-solubles en milieu aqueux (galénique « verte »).

Le concept de « squalénisation » : couplage au squalène d'analogues nucléosidiques à activité anticancéreuse ou antivirale

Les analogues nucléosidiques ont un potentiel thérapeutique considérable tant dans le domaine du cancer (gemcitabine, Ara-C) que pour le traitement d'infections virales comme l'infection par le VIH (AZT, ddl, ddC, d4T, etc.). Cependant, ces molécules présentent un certain nombre d'inconvénients qui limitent parfois de manière importante leur efficacité thérapeutique. Ainsi, la plupart de ces dérivés sont relativement hydrophiles, ce qui réduit leur pénétration intracellulaire. Dans certains cas, ces analogues nucléosidiques diffusent mal à travers les barrières biologiques (épithéliums et endothéliums), ce qui limite leur biodisponibilité par voie orale (cas de la gemcitabine ou du ddl) et/ou les empêche de traiter efficacement les infections localisées dans des sanctuaires (comme le cerveau en raison d'un passage insuffisant à travers la barrière hémato-encéphalique). D'autre part, pour être actives, ces molécules doivent être phosphorylées par les kinases intracellulaires. Malheureusement, ce processus est souvent incomplet et il favorise l'émergence de résistances. Les dérivés triphosphorylés sont d'autre part trop hydrophiles pour pénétrer à l'intérieur de la cellule. Enfin, certains analogues nucléosidiques ont un temps de demi-vie plasmatique relativement court, en raison d'une métabolisation rapide.

Ces problèmes ont pu être surmontés par le couplage chimique de ces analogues nucléosidiques au squalène, un précurseur naturel de la biosynthèse du cholestérol présent en grande quantité dans le monde végétal et animal [2]. De manière étonnante, ce couplage a permis de conférer aux dérivés correspondants la propriété tout à fait exceptionnelle de former spontanément, en milieu aqueux, des nanoparticules d'une taille comprise entre 100 et 150 nm [2]. Ces nanosystèmes peuvent être administrés par voie intraveineuse ; ils favorisent la pénétration intracellulaire des nucléosides, facilitent leur passage transmembranaire et enfin les protègent de la dégradation/métabolisation. Lorsque les nanoparticules sont nanoprécipitées en milieu aqueux avec du polyéthylène glycol couplé au squalène, leur taille diminue pour atteindre des diamètres inférieurs à 100 nm, généralement compris entre 50 et 80 nm. Dans ce cas, les nano-objets sont « PEGylés », c'est-à-dire stabilisés par une couche de polyéthylène glycol [2].

Dans le but de mieux comprendre le surprenant mécanisme de l'auto-assemblage supramoléculaire de ces médicaments nucléosidiques couplés au squalène, les nanoparticules résultant du couplage du squalène avec la gemcitabine (le 4-(N)-trisnorsqualenoylgemcitabine, SQgem) ont d'abord été observées en cryomicroscopie (cryo-TEM) [3] (figure 1). Ces nanoparticules, qui présentent une taille (en nombre) variant de 27 à 125 nm, se caractérisent par une structure supramoléculaire organisée. Leur noyau est

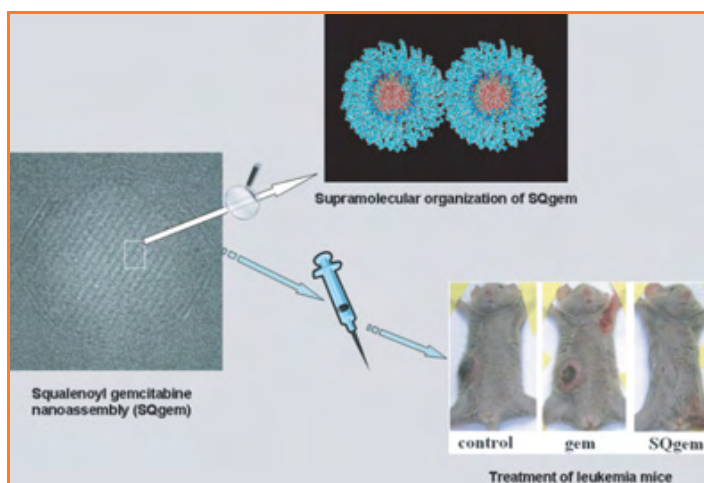


Figure 1 - Illustration du concept de « squalénisation » : cryomicroscopie (cryo-TEM) montrant l'aspect morphologique des nanoparticules de gemcitabine-squalène (SQgem) (gauche), l'organisation supramoléculaire des molécules de SQgem en modélisation moléculaire (droite, haut) et le traitement efficace d'une tumeur expérimentale transplantée par voie sous cutanée (« control » : souris non traitées ; « gem » : souris traitées par la gemcitabine sous forme libre ; « SQgem » : souris traitées par les nanoparticules de gemcitabine-squalène) (d'après [3]).

composé de plans réticulés (ou colonnes) parallèles, chaque particule étant entourée d'une coque externe d'une épaisseur d'environ 3,3 nm. Une étude en diffraction RX a clairement montré que les molécules de SQgem s'auto-associèrent pour former des phases hexagonales inverses, représentées par des colonnes à cœur hydrophile, la partie gemcitabine (hydrophile) étant orientée vers le centre de la colonne et la partie squalène (hydrophobe) vers l'extérieur [3]. La distance entre deux colonnes a été évaluée à 87 Å.

Ces structures formées par le squalène sont totalement nouvelles ; elles n'avaient jamais été observées antérieurement et expliquent pourquoi les molécules dérivées de ce lipide possèdent la propriété remarquable et unique de s'auto-assembler sous forme de nanoparticules en milieu aqueux. Une étude structurale similaire a été entreprise avec des nanoparticules formées par l'auto-association de bioconjugués résultant du couplage du ddC avec le squalène [4]. Dans ce cas, des nanoparticules d'une centaine de nanomètres sont à nouveau obtenues, mais les études de diffraction aux rayons X et de microscopie électronique à transmission après cryofracture ont montré la formation de phases cubiques très différentes des phases hexagonales inverses obtenues avec la gemcitabine-squalène, alors que le ddC ne diffère de la gemcitabine que par l'absence des deux atomes de fluor et d'un groupement hydroxyle au niveau du sucre.

Des études complémentaires devraient permettre de comprendre les relations existant entre la structure chimique du bioconjugué et l'organisation supramoléculaire qu'elle confère aux nanoparticules correspondantes. Nous avons montré que le concept de « squalénisation » pouvait s'appliquer à bien d'autres analogues nucléosidiques (cytarabine, AZT, ddl, ribavirine, etc.), ainsi qu'aux nucléosides naturels (thymidine).

Application du concept de squalénisation à la vectorisation de la gemcitabine

In vitro, les nanoparticules de SQgem ont montré un large spectre d'activité anticancéreuse sur le panel des soixante

lignées tumorales humaines du NIH. Pour la plupart d'entre elles, 50 % d'inhibition de croissance sont obtenus à des concentrations nanomolaires [5].

Sur le plan biopharmaceutique, il a été montré *in vitro* que, contrairement à la gemcitabine, les nanoparticules de gemcitabine-squalène (SQgem) n'étaient pas désaminées par les désaminases plasmatiques en difluoro-uracile inactif, mais qu'au contraire, elles restaient stables en milieu plasmatique. Au niveau intracellulaire, la gemcitabine est libérée suite à l'activation de la prodrogue par les cathepsines⁽⁴⁾ B et D, hyperexprimées dans les cellules cancéreuses. *In vivo*, après administration intraveineuse, les nanoparticules de SQgem induisent des concentrations plasmatiques très supérieures à celles de la gemcitabine (AUCgem/AUCSQgem = 0,12, AUC : aire sous la courbe) et l'apparition du métabolite inactif (difluorouracile) est très ralentie [6].

Des études *in vivo* ont été menées sur deux modèles de leucémies murines expérimentales (leucémies L1210 et P388) greffées par voie intraveineuse [7-8] et induisant l'apparition rapide de métastases. À dose équivalente, le taux de survie moyen est significativement allongé dans le groupe de souris traitées par les nanoparticules de SQgem (injection par voie intraveineuse) comparativement au groupe traité par la gemcitabine seule. Dans les deux modèles, des survivants à long terme sont seulement obtenus lorsque les animaux sont traités par les nanoparticules de SQgem, les groupes de souris traitées par la gemcitabine en solution n'enregistrant aucun survivant à long terme. D'autre part, l'examen de l'évolution du poids des animaux a montré que seuls les groupes d'animaux traités par les nanoparticules de SQgem ne subissaient pas de perte de poids due à l'apparition précoce des métastases ; les animaux traités par la gemcitabine libre enregistraient une perte de poids plus tardive que les animaux non traités. Comparativement au traitement par la gemcitabine libre, l'apoptose cellulaire est très fortement augmentée lorsque les souris sont traitées par les nanoparticules de SQgem, la majorité des cellules étant bloquées en phase S⁽⁵⁾ [7].

Des études réalisées sur les leucémies murines L1210 et P388 greffées par voie sous-cutanée avaient pour objectif de mesurer l'activité anticancéreuse des nanoparticules de SQgem sur des tumeurs solides, pour lesquelles l'endothélium vasculaire doit être franchi. À dose équivalente, ces nanoparticules se sont à nouveau révélées beaucoup plus actives que la gemcitabine sur ces modèles de tumeurs greffées par voie sous-cutanée, les traitements étant effectués par voie intraveineuse [3, 5]. Ces résultats sont importants car ils suggèrent que les nanoparticules de SQgem sont également beaucoup plus efficaces que la gemcitabine sur des tumeurs solides (inhibition accrue de la croissance tumorale avec le traitement SQgem, *figure 1*).

Par ailleurs, des essais toxicologiques (analyses biochimiques et hématologiques) ont permis de déterminer la dose maximale tolérée (MTD) après administration intraveineuse de SQgem ou de gemcitabine. Les traitements par les nanoparticules de SQgem ou par la gemcitabine libre ont ensuite été effectués à la MTD et par voie intraveineuse chez la souris leucémique. Les résultats obtenus sont spectaculaires : 75 % des animaux traités par les nanoparticules de gemSQ sont guéris (75 % LTS, LTS : « long term survivals »), alors qu'aucun animal traité par la gemcitabine sous forme libre ne survit (0 % LTS) [9].

Application du concept de squalénisation aux analogues nucléosidiques à activité antivirale

Le concept de squalénisation a été appliqué à d'autres analogues nucléosidiques à activité antivirale, comme le ddC et le ddl [2, 5]. Les deux dérivés squalénés se sont avérés deux à trois fois plus actifs que les molécules mères correspondantes en ce qui concerne leur capacité à inhiber la multiplication virale (ED 50 % : concentration d'antiviral qui inhibe 50 % de la multiplication virale) sur un modèle de lymphocytes infectés issus de trois donneurs. Dans cet essai, la 5'-trisonorsqualenoyl thymidine a été utilisée comme témoin négatif. En effet, bien que, comme expliqué précédemment, ce nucléoside naturel forme aussi des nanoparticules de 130 nm en milieu aqueux, il n'a aucune activité antivirale. De manière intéressante, lorsque le dérivé squaléné du ddC est mélangé avec du squalène PEGylé, les nanoparticules composites qui en résultent ont une activité anti-HIV encore plus importante.

Nanovecteurs par association de polymères hydrosolubles

La plupart des systèmes nanoparticulaires nécessitent, lors de leur fabrication, l'emploi de solvants organiques et d'agents tensioactifs difficiles à éliminer et potentiellement toxiques. Ces problèmes ont été surmontés grâce à la mise au point d'un procédé original conduisant à la formation spontanée de nanoparticules dans des conditions douces (galénique « verte »), en milieu aqueux, sans apport d'énergie et en l'absence de tout solvant organique [9-10]. Ce procédé consiste simplement à mélanger deux solutions aqueuses de polymères associatifs : un polysaccharide greffé avec des chaînons alkyles nommé DM, et un polymère de cyclodextrine (CD) nommé pCD. Dès la mise en contact de ces deux polymères dans l'eau, les chaînons alkyles forment spontanément des complexes d'inclusion avec certaines cyclodextrines, tout en laissant un grand nombre de cavités libres pour l'inclusion de molécules d'intérêt dans les domaines médical ou cosmétique (*figure 2*).

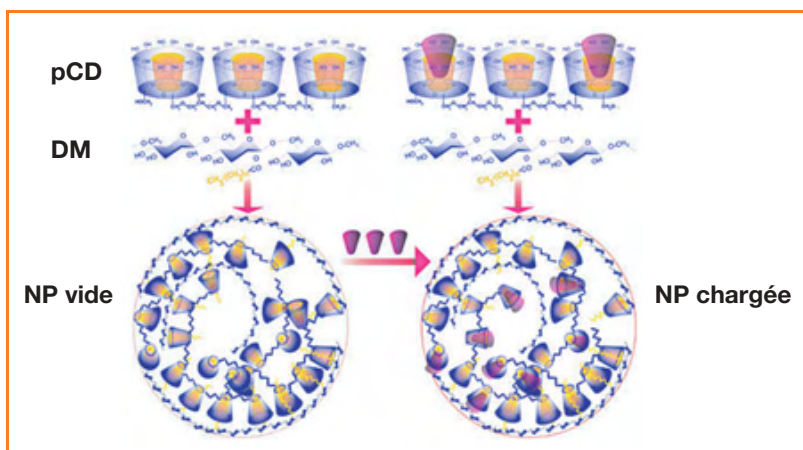


Figure 2 - Représentation schématique des nanoparticules NP obtenues par mélange de deux polymères associatifs, pCD et DM.

Les éléments hydrophobes (chaînons alkyles du DM, cavités des CD) sont représentés en jaune et les éléments hydrophiles (squelette du dextrane et partie extérieure des CD) en bleu. Les molécules actives hydrophobes (cyan) peuvent être encapsulées soit en formant des complexes d'inclusion avec les pCD avant mélange avec DM, soit en chargeant les particules préformées.

Ainsi, des filtres solaires comme la benzophénone et des principes actifs anticancéreux comme le tamoxifène ont pu être associés avec succès à ces nanoparticules, avec des rendements supérieurs à 60 % [11-12].

Un ensemble d'études physico-chimiques a permis d'appréhender le mécanisme de formation et la structure fine des nanoparticules chargées ou non en molécules hydrophobes. Par exemple, la spectroscopie RMN a permis de mettre en évidence que la quasi-totalité des chaînons alkyles, minoritaires, interagissaient avec les CD, majoritaires [9]. La spontanéité de cette interaction a été confirmée par modélisation moléculaire et par étude de la tension interfaciale de solutions de polymère [9]. Ainsi, les deux polymères pCD et DM s'associent selon un mécanisme de type « fermeture-éclair ». Par un effet de proximité, la formation des premiers complexes d'inclusion CD-chaînon alkyle favorise la formation des complexes suivants.

La microcalorimétrie isotherme à titration (ITC) a permis de déterminer les paramètres thermodynamiques de l'interaction entre les chaînons alkyles et les CD dans le pCD et d'accéder aux constantes d'association [13]. Les valeurs particulièrement élevées de ces constantes d'association ($3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) ont été également attribuées à l'existence d'effets coopératifs dus aux multiples inclusions (environ vingt chaînons alkyles sur le DM et plus de mille CD dans pCD). L'ensemble de ces caractérisations physico-chimiques a permis d'expliquer la remarquable stabilité de ces nanoparticules, dont la cohésion est uniquement basée sur la formation de complexes d'inclusion.

Une autre application de ces nanoparticules concerne l'encapsulation d'agents de contraste pour l'imagerie médicale [14]. Des complexes de gadolinium (agent de contraste positif permettant l'obtention d'images brillantes correspondant aux anomalies) modifiés avec l'adamantane ont été incorporés dans les nanoparticules par formation de complexes d'inclusion adamantane-CD. Des relaxivités, parmi les plus importantes dans la littérature, ont été obtenues et sont dues à la forte teneur en eau dans les nanoparticules (~ 70 % poids).

Conclusion

Ces travaux illustrent l'importance de la chimie dans la conception de nouveaux (bio)matériaux pour l'administration, le transport et la vectorisation des médicaments. La mise au point de nanomédicaments nécessite en effet d'avoir recours à des matériaux biocompatibles et non toxiques dont la mise en œuvre pour la préparation de nanovecteurs doit faire appel à des méthodologies de préparation n'utilisant pas d'excipients toxiques (agents tensioactifs, solvants toxiques difficiles à éliminer...). La « squalénisation » ainsi que l'utilisation de polymères associatifs constituent deux exemples d'approches novatrices dans le domaine de la nanogalénique « verte ».

Notes et références

- (1) *Thésaurismose* : affection due à l'accumulation dans les cellules de quantités anormalement élevées de substances normales ou pathologiques.
- (2) *Immunogène* : qui peut provoquer une réaction immunitaire.
- (3) *Squalène* : lipide naturellement produit par les plantes, les poissons et les mammifères, y compris l'homme, précurseur essentiel de la biosynthèse du cholestérol notamment.
- (4) Les *cathepsines* sont des protéases qui tiennent une place importante dans la dégradation des protéines par le lysosome. Elles forment une famille d'au moins onze membres, appelées cathepsine A, B, C, D, F, H, J, K, L, L2, S et Z.

- (5) Le cycle cellulaire des cellules des eucaryotes supérieurs comprend quatre phases. La *phase S* est celle de la réplication de l'ADN (S pour synthèse).
- [1] Brigger I., Dubernet C., Couvreur P., Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **2002**, *54*, p. 631.
- [2] Couvreur P., Stella B., Harivardhan Reddy L., Hillaireau H., Dubernet C., Desmaële D., Lepêtre-Mouelhi S., Rocco F., Dereuddre-Bosquet N., Clayette P., Rosilio V., Marsaud V., Renoir M., Cattel L., Squalenoyl nanomedicines as potential therapeutics, *Nano Letters*, **2006**, *6*, p. 2544.
- [3] Couvreur P., Reddy L.H., Mangelot S., Poupaert J.H., Desmaële D., Lepêtre-Mouelhi S., Pili B., Bourgaux C., Amenitsch H., Ollivon M., Discovery of new hexagonal supramolecular nanostructures formed by squalenoylation of an anticancer nucleoside analogue, *Small*, **2008**, *4*, p. 247.
- [4] Bekkara-Aounallah F., Gref R., Othman M., Reddy L.H., Pili B., Allain V., Bourgaux C., Hillaireau H., Lepêtre-Mouelhi S., Desmaële D., Nicolas J., Chafi N., Couvreur P., Novel PEGylated nanoassemblies made of self-assembled squalenoyl nucleoside analogues, *Adv. Funct. Materials*, **2008**, *18*, p. 3715.
- [5] Reddy L.H., Renoir J.-M., Marsaud V., Lepêtre-Mouelhi S., Desmaële D., Couvreur P., Anticancer efficacy of squalenoyl gemcitabine nanomedicine on 60 human tumor cell panel and on experimental tumor, *Molecular Pharmaceutics*, **2009**, *6*, p. 1526.
- [6] Reddy L.H., Khoury H., Paci A., Deroussent A., Ferreira H., Dubernet C., Declèves X., Besnard M., Chacun H., Lepêtre-Mouelhi S., Desmaële D., Rousseau B., Laugier C., Cintrat J.C., Vassal G., Couvreur P., Squalenoylation favorably modifies the *in vivo* pharmacokinetics and biodistribution of gemcitabine in mice, *Drug Metab. and Disposit.*, **2008**, *36*, p. 1570.
- [7] Reddy L.H., Dubernet C., Mouelhi S.L., Marque P.E., Desmaële D., Couvreur P., A new nanomedicine of gemcitabine displays enhanced anticancer activity in sensitive and resistant leukemia types, *J. Control Release*, **2007**, *124*, p. 20.
- [8] Reddy L.H., Marque P.E., Dubernet C., Lepêtre-Mouelhi S., Desmaële D., Couvreur P., Preclinical toxicology (sub-acute and acute) and efficacy of a new squalenoyl gemcitabine anticancer nanomedicine, *J. Pharm. Exper. Therapeut.*, **2008**, *325*, p. 484.
- [9] Gref R., Amiel C., Molinar K., Daoud-Mahammed S., Sébille B., Beloeil J.-C., Ringard C., Rosilio V., Poupaert J., Couvreur P., New self-assembled nanogels based on host-guest interactions: characterization and drug loading, *J. Contr. Release*, **2006**, *111*(3), p. 316.
- [10] Daoud-Mahammed S., Couvreur P., Gref R., Novel self-assembling nanogels: stability and lyophilisation studies, *Int. J. of Pharmaceutics*, **2007**, *332*(1-2), p. 185.
- [11] Daoud-Mahammed S., Couvreur P., Bouchemal K., Chéron M., Lebas G., Amiel C., Gref R., Cyclodextrin and polysaccharide-based nanogels: entrapment of two hydrophobic molecules, benzophenone and tamoxifen, *Biomacromolecules*, **2009**, *10*(3), p. 547.
- [12] Daoud-Mahammed S., Ringard-Lefebvre C., Rosilio V., Gillet B., Couvreur P., Amiel C., Gref R., Spontaneous association of hydrophobized dextran and poly- β -cyclodextrin into nanoassemblies: formation and interaction with a hydrophobic drug, *J. of Colloid and Interface Science*, **2007**, *307*(1), p. 83.
- [13] Othman M., Bouchemal K., Couvreur P., Gref R., Microcalorimetric investigation on the formation of supramolecular nanoassemblies of associative polymers loaded with gadolinium chelate derivatives, *Int. J. Pharm.*, **2009**, *379*, p. 218.
- [14] Battistini E., Gianolio E., Gref R., Couvreur P., Fuzerova S., Othman M., Aime S., Badet B., Durand P., High-relaxivity MRI-contrast agent based on supramolecular assembly between a gadolinium chelate, a modified dextran and poly- β -cyclodextrin, *Chemistry - A European Journal*, **2008**, *14*(15), p. 4551.



R. Gref

Ruxandra Gref est directeur de recherche au CNRS et **Patrick Couvreur** (auteur correspondant) est professeur et membre de l'Institut Universitaire de France, Université Paris-Sud 11*.



P. Couvreur

* UMR CNRS 8612, Université Paris-Sud 11, 5 rue Jean-Baptiste Clément, F-92296 Châtenay-Malabry Cedex.
Courriels : patrick.couvreur@u-psud.fr ; ruxandra.gref@u-psud.fr

Un nouvel espoir contre le paludisme

L'apport de la chimie bioorganométallique

Christophe Biot et Daniel Dive

Résumé Emblème de la bioorganométallique, la ferroquine est le candidat médicament organométallique le plus avancé dans son développement industriel et devrait achever des études cliniques de phase II comme traitement du paludisme non compliqué. Ce composé à base de ferrocène est extrêmement actif contre des isolats et/ou des clones de *Plasmodium falciparum* sensibles ou résistants à l'antipaludique le plus utilisé, la chloroquine, et contre *Plasmodium vivax*. Cet article résume la découverte de la ferroquine, son activité antipaludique, les hypothèses liées à son mode d'action et l'absence actuelle de résistance *in vitro*.

Mots-clés Paludisme, candidat médicament, ferroquine, mécanisme d'action, résistance.

Abstract **A new hope against malaria: the contribution of organometallic chemistry**
Emblem of bioorganometallics, ferroquine is the most advanced organometallic drug candidate and about to complete phase II clinical trials as a treatment for uncomplicated malaria. This ferrocene-containing compound is active against both susceptible and resistant *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* strains and/or isolates to the most used drug, chloroquine. This article sums up the discovery of ferroquine, its antimalarial activity, the hypothesis of its mode of action and the current absence of resistance *in vitro*.

Keywords Malaria, drug candidate, ferroquine, mechanism of action, resistance.

Le problème du paludisme

40 % de la population mondiale est située dans une zone infectée par le paludisme. Cette endémie atteindrait 300 à 500 millions de cas cliniques par an dont 90 % en Afrique [1], et près d'un million de décès lui seraient imputables, principalement chez les enfants de moins de cinq ans. Une telle incidence clinique a de très sérieuses conséquences pour les pays concernés. Le poids économique du paludisme se compte en points de PIB perdus, c'est une entrave au développement et un facteur important de pauvreté dans toutes les régions où il sévit particulièrement. Les pays situés en dehors des zones d'endémie sont également concernés par un « paludisme d'importation » : plus de 4 000 cas sont ainsi dénombrés chaque année en France métropolitaine, dont une vingtaine mortels.

Le paludisme est une parasitose aiguë ou chronique due à un protozoaire du genre *Plasmodium* qui est transmis à l'homme par un moustique, l'anophèle femelle. Cinq espèces de *Plasmodium* sont pathogènes pour l'homme. Si *Plasmodium falciparum* est la forme la plus fréquemment mortelle, *Plasmodium vivax* est la plus répandue et, en dehors de cas létaux reconnus mais peu fréquents, elle présente souvent des symptômes cliniques plus sévères et plus invalidants que ceux des accès simples⁽¹⁾ à *P. falciparum*. Le cycle du parasite est complexe et constitué de deux phases. Chez l'homme, les formes infectantes de *Plasmodium*, injectées par le moustique avec sa salive lors de la piqûre, circulent dans le sang pour infecter les cellules du foie où elles vont se multiplier, donner des formes capables d'envahir les hématies dans lesquelles elles se développent (figure 1), avant de les faire éclater. Certains



40 % de la population mondiale est située dans une zone infectée par le paludisme, maladie transmise à l'homme par un moustique, l'anophèle femelle.

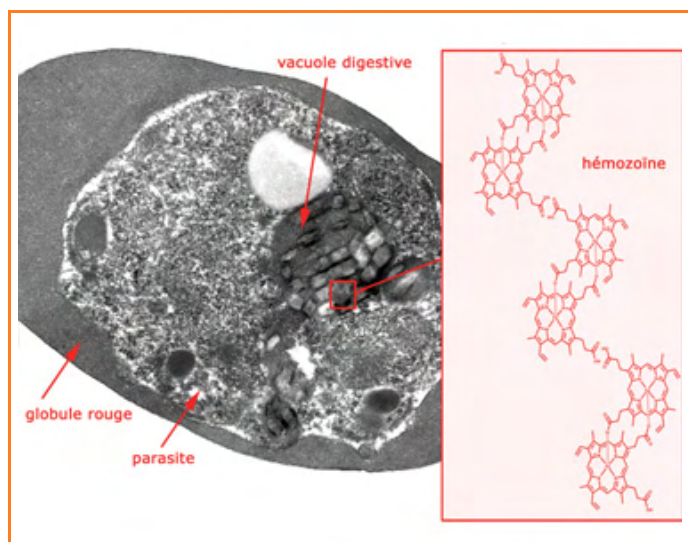


Figure 1 - Globule rouge infecté par *Plasmodium falciparum* vu en microscopie électronique à transmission. À droite : structure chimique de l'hémozoïne.

parasites envahissant les hématies vont se différencier en gamétocytes, qui vont être absorbés par le moustique lors d'un repas de sang. Chez l'anophèle, la phase sexuée aboutit à la formation d'un oocyste à l'origine de nombreuses formes infectantes pour l'homme, qui vont coloniser les glandes salivaires de l'insecte. La grande majorité des antipaludiques actuels, comme la chloroquine (figure 2), agissent sur les stades de « colonisation » et de « multiplication » dans les hématies de l'homme.

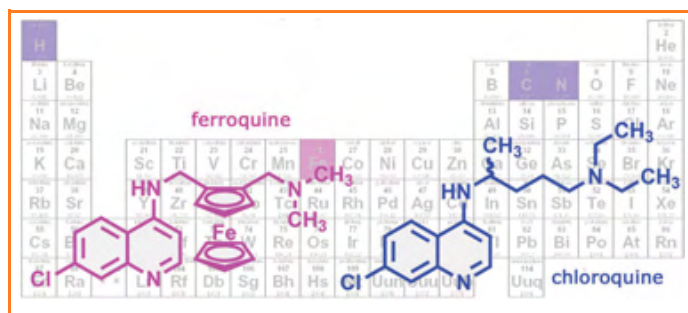


Figure 2 - De la chloroquine à la ferroquine.

Dans les années 40, l'introduction des insecticides organochlorés permettant de lutter contre les moustiques vecteurs et l'efficacité de la chloroquine ont fait naître l'espoir de pouvoir contrôler un jour le paludisme. Cependant, dès la fin des années 50, l'apparition de moustiques et de parasites résistant aux traitements a ruiné ces espérances. La résistance de *P. falciparum* est devenue un phénomène de santé publique d'autant plus préoccupant qu'elle concerne la chloroquine, antipaludique le plus utilisé et le moins cher. Ce problème de chloroquino-résistance est compliqué par l'émergence de la chimiorésistance aux autres antipaludiques introduits pour remplacer la chloroquine, conséquence à la fois des résistances croisées entre molécules, de la pression médicamenteuse consécutive à une utilisation des molécules en prophylaxie⁽²⁾ et en thérapeutique, et de la circulation de nombreuses contrefaçons insuffisamment dosées. Pour faire face à ces problèmes préoccupants, il est urgent de trouver de nouvelles molécules qui soient efficaces seules, ou mieux

en association, pour retarder les phénomènes d'apparition de résistance.

De la chloroquine à la ferroquine

Nos recherches ont débuté dans le milieu des années 90 sur ce constat. L'idée était de trouver une molécule différente de celles utilisées alors, plus active et dépourvue de leurs inconvénients. De nombreux travaux ayant cet objectif avaient été et sont encore consacrés à la recherche de nouvelles molécules purement organiques.

Une approche différente fondée sur l'introduction de groupements organométalliques dans un médicament avait été proposée par le professeur Gérard Jaouen pour des anticancéreux tels que le tamoxifène [2]. Depuis ces travaux fondateurs, l'incursion de la chimie organométallique en biosciences est devenue une discipline dite bioorganométallique. La similarité entre certains mécanismes de résistance du parasite avec ceux des cellules cancéreuses et l'ignorance à cette époque du mécanisme précis de résistance à la chloroquine chez *P. falciparum* nous ont amenés à appliquer cette stratégie innovante aux principales classes d'antipaludiques.

Le choix du ferrocène – pour lequel deux cycles à cinq carbones enserrant un atome de fer – comme organométallique a été dicté par ses propriétés physico-chimiques : sa lipophilie élevée et son comportement redox (dû au couple ferrocène/ferrocinium) le rendent très attractif pour la conception de médicaments.

Très rapidement, toute une série de molécules ont été synthétisées, en même temps qu'un ensemble de relations qualitatives entre leurs structures et leurs activités biologiques ont pu être établies. Parmi plus de cent molécules synthétisées et testées, la ferroquine (figure 2) s'est très vite imposée comme le meilleur candidat pour un développement industriel [3]. La synthèse de cette molécule est simple et d'un coût économique relativement faible, ce qui la rend d'autant plus attractive car elle est destinée essentiellement aux pays les plus pauvres du globe, parmi lesquels on relève précisément la plupart de ceux qui sont les plus directement touchés par le paludisme. La ferroquine est très efficace à très faible concentration (au niveau nanomolaire), non seulement sur des clones de *P. falciparum* sensibles, mais également sur ceux résistants à la chloroquine. Cette haute activité a été confirmée *in vitro* sur des isolats obtenus dans les zones endémiques. Testée *in vivo* sur plusieurs souches de *Plasmodium* de rongeurs dont une souche de *P. vinckei* résistante à la chloroquine, la ferroquine a montré une activité curative à la fois par voie sous-cutanée et par voie orale. Elle n'est pas toxique selon les critères établis dans les différents tests d'ADME (« Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion ») et de toxicologie dont elle a fait l'objet.

La ferroquine (nom de code SSR97193) est entrée en développement clinique de phase I chez Sanofi-Aventis en 2004. Conformément aux réglementations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), afin de limiter l'apparition des résistances, il a été choisi de développer la ferroquine en combinaison avec l'artésunate (un analogue semi-synthétique de l'artémisinine, antipaludique issu de la pharmacopée chinoise). Après des études cliniques de phase I sur des sujets sains ou des patients asymptomatiques, puis de phase IIa sur des patients adultes atteints de paludisme non compliqué, une étude clinique de phase IIb conduite dans sept pays africains, incluant plus de 400 adultes, adolescents et enfants atteints de paludisme non compliqué, a été lancée en octobre 2009. De plus, la ferroquine pourrait également remplacer la

chloroquine dans les cas d'infection à *P. vivax* résistant à la chloroquine [4].

Un mécanisme d'action original

Tout d'abord, il a été possible d'établir un parallèle entre les mécanismes d'action de la chloroquine et de la ferroquine : ces molécules exerceraient leur action en interférant avec le processus de détoxification de l'hème par le parasite [5]. Lors de la phase érythrocytaire, le parasite se développe à l'intérieur des globules rouges humains (figure 1). Il dégrade alors l'hémoglobine (constituant majeur des globules rouges), non seulement pour se fournir en acides aminés, mais aussi pour faire la place nécessaire à sa croissance et à sa division tout en maintenant la balance osmotique de la cellule-hôte. L'hème libéré lors de ce processus est dangereux pour le parasite à cause de son pouvoir oxydant puissant. *Plasmodium* est capable de provoquer une biominéralisation de l'hème en hémozoïne (figure 1), dont le dimère non toxique est le résultat de ce processus de détoxification. Les antipaludiques de type amino-4-quinoléine (dont font partie la chloroquine et la ferroquine) présentent à la fois des propriétés d'accumulation sélective dans l'hématie parasitée et une localisation préférentielle dans la vacuole digestive où s'effectue la biominéralisation de l'hème. Leur action inhibitrice sur la formation de l'hémozoïne a été démontrée [5].

Ensuite, et de façon tout à fait originale, la ferroquine pourrait également agir, *via* la chimie du ferrocène, en générant (directement ou indirectement) des radicaux libres [6] (figure 3). La vacuole digestive du parasite rassemble les conditions optimales (milieu acide et oxydant) pour catalyser la formation de radicaux hydroxyles à partir de l'eau oxygénée qui y est présente, par une réaction de Fenton catalysée par le fer du ferrocène. Cette production serait létale pour le parasite. En effet, ces radicaux sont connus pour engendrer de graves dommages sur toutes les molécules biologiques, en particulier la peroxydation extensive des acides gras polyinsaturés présents dans les membranes. Il a été également supposé que la ferroquine, en inhibant la formation de l'hémozoïne, conduirait à maintenir dans la vacuole digestive une concentration létale d'hème dont la nature amphiphile aurait pour conséquence de renforcer son action déstabilisante sur la membrane vacuolaire, conduisant à la lyse membranaire [7].

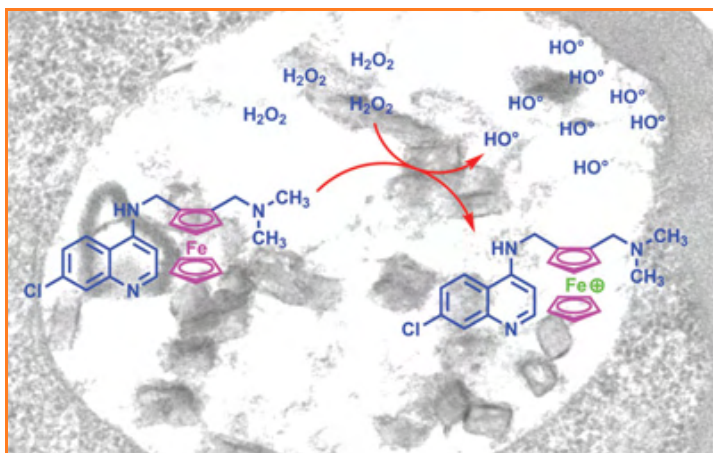


Figure 3 - Production de radicaux hydroxyles par la ferroquine.

L'importance de la liaison hydrogène intramoléculaire présente dans la ferroquine a été mise en évidence. Cette liaison offre à la ferroquine non seulement la possibilité d'un transport plus efficace, mais lui permet surtout d'échapper aux mécanismes de résistance aux aminoquinoléines [7].

Enfin, il a été suggéré que la présence du ferrocène hydrophobe permettait une localisation préférentielle au niveau du site de nucléation de l'hémozoïne, renforçant son action délétère sur le parasite.

Pour l'instant... pas de résistance !

Il est important de souligner la très nette différence entre les mécanismes de résistance potentielle à la ferroquine et à la chloroquine [8]. Au laboratoire, il n'a pas été possible d'obtenir un clone résistant à la ferroquine, alors que cette induction est possible avec la majorité des antipaludiques. La résistance à la ferroquine représente, pour *Plasmodium*, un coût biologique très élevé et s'accompagne d'une très forte baisse ou même d'une perte du pouvoir pathogène, sans pour autant pouvoir se transmettre par mécanisme génétique. De plus, la ferroquine n'interagit pas avec les protéines de transport connues pour conférer des résistances aux principaux antipaludiques. La probabilité de sélection et l'émergence, sur le terrain, de clones résistants à la ferroquine utilisée en chimiothérapie est très faible.

Un futur prometteur...

Par comparaison à la chloroquine, la présence du ferrocène engendre une modification : (i) de la forme, (ii) du volume, (iii) de la lipophilie, (iv) de la basicité, et (v) des propriétés électrochimiques, qui vont dès lors modifier le profil pharmacochimique de la ferroquine. Toutes ces propriétés pourraient expliquer la remarquable activité de ce nouvel antipaludique vis-à-vis des souches de terrain ou des clones résistants à la chloroquine.

Les développements futurs de la ferroquine constituent un énorme espoir pour les populations infectées par le paludisme.

L'état actuel de nos connaissances nous laisse supposer un comportement de la ferroquine qui la mettrait à l'abri d'une interaction avec les systèmes de transports impliqués dans la résistance, mécanisme que nous nous efforçons de démontrer. Si ce concept était vérifié, il pourrait trouver d'autres applications pour d'autres organismes pathogènes où des mécanismes semblables sont impliqués, et peut-être même pour certaines formes de cancer, si on peut adapter le ciblage du médicament au compartiment cellulaire impliqué.

Remerciements

Les auteurs remercient sincèrement tous ceux qui ont cru en ce projet scientifique et l'ont soutenu depuis 1994, tous les co-auteurs des articles et les doctorants qui ont contribué au projet. Ils remercient également leurs tutelles, ainsi que Pierre Fabre Médicament et Sanofi-Aventis pour leur soutien financier, et Christian Slomianny pour les photographies en microscopie électronique à transmission.

Notes et références

- (1) Il faut distinguer les accès simples des accès sévères pouvant conduire à la mort.
- (2) *Prophylaxie* : ensemble de moyens médicaux mis en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation ou l'extension des maladies.
- [1] *Guidelines for the treatment of malaria*, World Health Organization, **2010**. La seconde édition vient d'être publiée et elle est consultable librement sur http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf.
- [2] Top S., Tang J., Vessières A., Carrez D., Provot C., Jaouen G., Ferrocenyl hydroxytamoxifène: a prototype for a new range of oestradiol receptor site-directed cytotoxics, *Chem. Commun.*, **1996**, 8, p. 955.
- [3] Dive D., Biot C., Ferrocene conjugates of chloroquine and other antimalarials: the development of ferroquine, the new antimalarial, *ChemMedChem*, **2008**, 3, p. 383.
- [4] Leimanis M.L. et al., *Plasmodium vivax* susceptibility to ferroquine, *Antimicrobial Agents in Chemotherapy*, **2010**, 54(5), p. 2228.
- [5] Biot C. et al, Insights into the mechanism of action of ferroquine. Relationship between physicochemical properties and antiparasitoid activity, *Mol. Pharmaceutics*, **2005**, 2, p. 185.
- [6] Chavain N., Vezin H., Dive D., Touati N., Paul J.-F., Buisine E., Biot C., Investigation of the redox behavior of ferroquine, a new antimalarial, *Mol. Pharmaceutics*, **2008**, 5, p. 710.
- [7] Dubar F. et al., The antimalarial ferroquine: role of the metal and intramolecular hydrogen bond in activity and resistance, *ACS Chem. Biol.*, **2011**, 6(3), p. 275.
- [8] Daher W., Biot C., Fandeur T., Jouin H., Pelinski L., Viscogliosi E., Fraisse L., Pradines B., Brocard J., Khalife J., Dive D., Assessment of

Plasmodium falciparum resistance to ferroquine (SSR97193) on field isolates and in W2 strain under pressure, *Malaria Journal*, **2006**, 5, p. 11.



C. Biot

Christophe Biot (*auteur correspondant*)

est maître de conférences à l'Université de Lille 1*.

Daniel Dive

était directeur de recherche Inserm à l'Institut Pasteur de Lille** avant de prendre sa retraite il y a quelques mois.



D. Dive

* Université de Lille 1, Unité de Glycobiologie structurale et fonctionnelle, UMR CNRS 8576, Bâtiment C9, F-59650 Villeneuve d'Ascq Cedex.

Courriel : christophe.biot@univ-lille1.fr

** CIIL, Inserm U 1019, UMR CNRS 8024, Université Lille Nord de France, Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Pr Calmette, F-59019 Lille Cedex.

WE CAPTURE WHAT MOVES

MANE

Molecules

We interpret nature to deliver our vision of natural flavours & fragrances, using both biotechnologies and new synthetic molecules.

Des peptides cationiques pour une pharmacologie intracellulaire

Gérard Chassaing et Solange Lavielle

Résumé

Il y a une vingtaine d'années, il a été établi que des peptides cationiques, porteurs de plusieurs charges positives, pouvaient pénétrer dans une cellule et donc traverser la bicouche lipidique. Qui plus est, ces peptides, appelés peptides pénétrants, sont capables de véhiculer dans une cellule une autre molécule qui n'y pénétrerait pas par elle-même ; ces molécules transportées sont appelées cargos. Cette découverte, qui a bousculé le dogme de l'imperméabilité de la membrane plasmique aux espèces chargées, a ouvert la voie à une pharmacologie intracellulaire. Bien que le(s) mécanisme(s) de pénétration reste(nt) encore sujet à controverses, le potentiel de cette stratégie de vectorisation est explorée en parallèle de stratégies à base de nanoparticules (liposomes, polymères ou autres colloïdes...).

Mots-clés

Peptides, molécules cargos, pharmacologie intracellulaire, vectorisation, nanoparticules.

Abstract

Peptides for intracellular pharmacology

It was established some twenty years ago that cationic peptides, bearing several positive charges, could enter a cell meaning that they were capable to cross the lipid bilayer. Moreover, these peptides, called cell penetrating peptides (CPP), are able to convey in a cell another molecule, which by itself will not penetrate into the cell; these molecules are called cargoes. This discovery, which has knocked down the dogma on the impermeability of the plasma membrane to charged species, has opened an avenue to an intracellular pharmacology. While the penetration mechanism(s) is (are) still subject to controversy, the potential of this strategy is now explored in parallel to other vectorization strategies based on nanoparticles (liposomes, polymers or other colloids...).

Keywords

Peptides, cargoes molecules, intracellular pharmacology, vectorization, nanoparticles.

Pendant longtemps, la bicouche lipidique de la membrane plasmique a été considérée comme l'ultime rempart à l'entrée de molécules chargées dans une cellule. En 1978, il a été montré que la modification covalente de l'albumine et de la peroxydase du raifort par de la poly-L-lysine (30 acides aminés) augmentait considérablement leur internalisation dans des fibroblastes de souris [1]. Dix ans plus tard, il a été établi que la protéine tat (86 acides aminés) du virus de l'immunodéficience humaine VIH-1 [2] et l'homéodomaine d'*Antennapedia* (60 acides aminés) [3] étaient capables de pénétrer dans les cellules. Cette propriété a été associée à un domaine basique, bousculant non sans difficulté le dogme du rempart infranchissable. Ces domaines basiques varient d'une protéine à l'autre ; ils sont constitués de 13 à 16 acides aminés et contiennent majoritairement des acides aminés cationiques (protéine tat : GRKKRRQRRPPQ [4] et l'hélice III de l'homéodomaine d'*Antennapedia* : RQI-KIWFQNRMMKWKK, appelé pénétratine [5]). Qui plus est, ces domaines couplés par liaison covalente à une autre molécule « bioactive » permettent de convoier à l'intérieur d'une cellule la molécule, appelée cargo, incapable de traverser par elle-même. Depuis, de nombreux peptides pénétrants (ou CPP pour « cell penetrating peptides ») ont été proposés ; ce sont des fragments de protéines, des peptides de synthèse (par ex. la nonaarginine RRRRRRRRR [6]), des dérivés d'acides aminés, des sucres, des dendrimères ou des répartiteurs de fonctions projetant dans l'espace des fonctions guanidiniums [7]. Certains de ces dérivés, dont la structure de base dépasse largement le cadre de briques liées par des liaisons amide, sont cependant classés sous le terme générique de CPP. Ces découvertes ont ouvert la porte à une nouvelle pharmacologie intracellulaire, avec deux stratégies envisageables impliquant un couplage covalent résorbable à l'intérieur de la cellule entre les deux partenaires (par exemple un pont disulfure

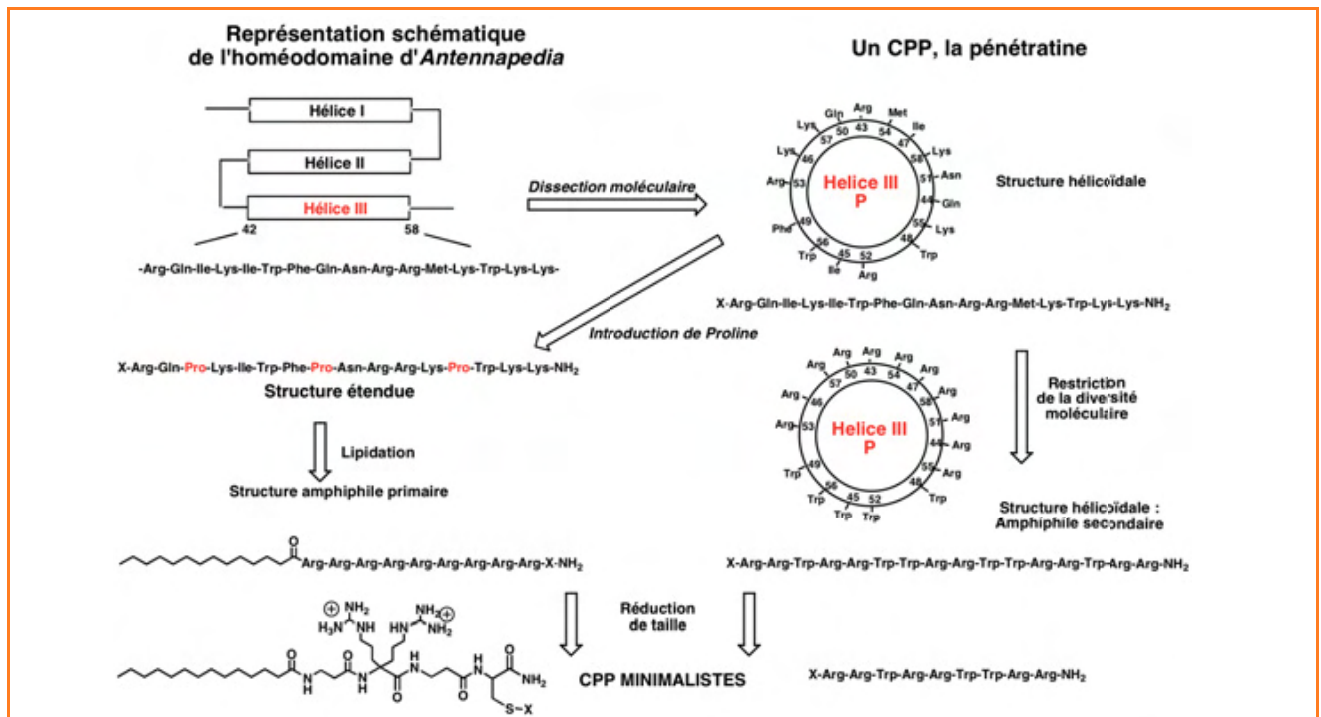
S-S) ou par assemblage non covalent des partenaires conduisant à des nanoparticules [8].

Dans cet article, nous décrivons la contribution de notre laboratoire dans le domaine des CPP, travaux initiés au début des années 90 en collaboration avec le groupe d'Alain Prochiantz.

Recherche de corrélations entre la structure des peptides pénétrants et leur capacité d'internalisation

Nous avons tout d'abord préparé différents analogues de la pénétratine incorporant tous une biotine pour permettre une détection sur gel d'électrophorèse par de la streptavidine couplée à de la peroxydase. Ce test, qualitatif mais de sensibilité limitée, nous a permis de révéler que l'internalisation n'était pas totalement bloquée à 4 °C. Notre démarche a alors consisté à moduler la structure des peptides en jouant sur la structure primaire (ordre des acides aminés pour introduire des domaines hydrophobes et basiques) et sur la structure secondaire (périodicité des acides aminés, chiralité des acides aminés, introduction de proline interrupteur de structure hélicoïdale).

Les propriétés structurales de ces analogues ont été analysées par RMN dans des milieux isotropes à faible constante diélectrique et avec des modèles membranaires simples (micelles de SDS). En utilisant différentes sondes paramagnétiques, nous avons montré que dans ces micelles, les peptides adoptent une orientation tangentielle à la surface de la sphère hydrophobe. Les peptides issus des hélices III de quatre homéoprotéines (*Antennapedia*, *Hox A2*, *Engrailed 2* et *Knotted*) se structurent en hélice sans forte auto-association (voir figure). Ils pénètrent peu dans la phase hydrophobe, le peptide correspondant à l'hélice III de *Knotted* restant le



Recherche de corrélations entre la structure des peptides pénétrants et leur capacité d'internalisation.

CPP : peptide pénétrant. X : biotine liée à une étiquette isotopique (forme isotopique H/D, glycine, α -diéthyl glycine) et/ou cystéine liée ou non à une molécule bioactive. Hélice III P : projection dans un axe perpendiculaire à l'axe de l'hélice qui permet de visualiser la répartition dans l'espace des chaînes latérales.

plus à la surface de la micelle. Paradoxalement, nous avons observé que les peptides qui pénètrent le moins dans la phase hydrophobe sont les mieux internalisés. Ces résultats peuvent être interprétés par la formation de phase hexagonale où le peptide resterait à l'interface durant le transport. De nombreuses études structure/internalisation sont reportées dans la littérature, mais l'utilisation dans de trop nombreux cas de protocole erroné ne permet pas d'identifier de règle(s) claire(s) d'internalisation.

Visualisation et quantification des peptides internalisés

La stratégie la plus rapide pour « estimer la quantité » de peptide internalisé et sa localisation intracellulaire est la fluorescence (FACS et microscopie confocale avec ou sans fixation des cellules). Cette méthode est à l'origine de nombreux résultats contradictoires qui nous ont conduits à développer une méthode de quantification basée sur la spectrométrie de masse MALDI-TOF qui permet de distinguer sans ambiguïté la fraction de peptide adsorbée à la surface de la cellule de celle réellement internalisée. Nous pouvons ainsi doser le peptide ou le cargo internalisé. Nous avons montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre la première étape d'adsorption à la surface externe de la cellule et la capacité d'internalisation du peptide [9]. Ce point est crucial, car résistant aux lavages, des quantités dix à cent fois plus importantes de peptide restent adsorbées en surface. Cependant, cette stratégie de quantification par spectrométrie de masse ne fournit aucune information sur la localisation subcellulaire, information importante si un compartiment intracellulaire et/ou une cible spécifique est visé. Seule la mesure d'une activité biologique associée au cargo internalisé permet d'apporter un élément de réponse. Dès 1996, nous avons montré que la pénétratine permettait d'internaliser dans des astrocytes en culture un inhibiteur spécifique de la protéine kinase C (PKC), conduisant à une inhibition sélective de phosphorylation d'une protéine dépendant de cette PKC [10].

Analyse des interactions peptides pénétrants/composants extracellulaires

Les oligosaccharides présents en surface de la cellule, tout particulièrement les saccharides sulfatés, jouent un rôle dans la fixation des peptides vecteurs cationiques en les concentrant par des interactions « guanidinium/sulfate » et participent à leur internalisation [11]. Les fonctions thiols des protéines de surface participent également à l'internalisation de conjugués vecteur-cargo liés par un pont disulfure [12]. Comment procède ce transfert à l'échelle moléculaire ? Cette question cruciale pour une meilleure utilisation de ces vecteurs reste entière, les très nombreuses études ayant conduit à des données souvent conflictuelles. À ce jour, il est admis que plusieurs mécanismes co-existent :

- formation d'endosomes qui dépend de l'énergie cellulaire (inhibition à 4 °C ou en présence de NaN₃) avec recrutement intracellulaire de différentes protéines (actine, cavéoline ou clathrine),
- processus de translocation directe qui sont énergie-indépendant (déstabilisation transitoire de l'organisation lamellaire des phospholipides, déformation des bicouches tubulation/vésiculation).

Le poids de ces mécanismes varie d'un peptide à l'autre, et probablement pour un même peptide est fonction du type cellulaire par la composition en phospholipides du feuillet externe de la membrane plasmique, de sa concentration locale et du cargo conjugué au vecteur.

Analyse des interactions des peptides pénétrants/bicouche lipidique

Dès 1996, nous avons postulé que l'internalisation de peptides cationiques pouvait passer par la formation transitoire de phase inverse en étudiant les effets de la pénétratine sur le polymorphisme lipidique par RMN du ³¹P [13]. L'analyse moléculaire des interactions CPP/lipides a ensuite été

réalisée par microcalorimétrie (ITC et DSC) et par résonance plasmonique de surface aux ondes guidées (PWR), un appareil unique en Europe, qui s'avère très bien adapté aux études d'interaction avec des bicouches lipidiques et qui a été installé dans l'UMR par Isabel Alves [14]. Avec des modèles de bicouche, il a été montré une spécificité de recrutement de lipides, les CPP préférant les phases désordonnées. Il a été aussi possible d'observer des déformations des bicouches lipidiques conduisant à la formation de tubules et de vésicules quand les phospholipides se trouvaient dans des phases désordonnées par microscopie à contraste de phase sur des GUV (« geant unilamellar vesicle ») [15]. Nous avons également observé que certains de ces CPP induisaient des courbures positives ou négatives de la membrane en fonction de la nature des têtes polaires des phospholipides, déformations qui peuvent être associées à la formation de pores transitoires. Il a aussi été mis en évidence une spécificité de recrutement de lipides chargés négativement porteurs de chaînes grasses courtes et d'insaturation(s) par des études de photomarquage entre ces peptides et des lipides [16]. En conclusion, suivant la nature des phospholipides recrutés par les CPP, différents types d'assemblages supramoléculaires CPP/phospholipides peuvent se former, conduisant à la formation de phase inverse, de tubules, de vésicules ou de pores.

Contrôle de l'internalisation et adressage cellulaire

Après avoir établi que des peptides cationiques peuvent pénétrer dans des cellules par plusieurs mécanismes, peut-on maintenant envisager d'en sélectionner un pour cibler un type cellulaire (par ex. cellule tumorale vs. cellule saine) ? Peut-on contrôler aussi sa localisation finale dans la cellule (par ex. mitochondries, vs. noyau vs. cytosol) ? Vingt ans après la découverte des CPP, il est acquis que le peptide vecteur universel n'existe pas. Il apparaît nécessaire d'en moduler les structures pour les adapter à l'internalisation de cargos aux propriétés physicochimiques très variées : des polymères hydrophobes (ex. peptides nucléiques acides, PNA), des polymères anioniques (ex. ARN, ADN), des polymères polaires (ex. oligosaccharides, peptides bioactifs), ou des protéines. Toutefois, les « propriétés » du cargo peuvent l'emporter sur les propriétés du peptide vecteur.

L'adressage cellulaire requiert un contrôle des propriétés d'internalisation qui a été observé soit par introduction d'un domaine acide capable de neutraliser les charges positives du domaine basique des peptides pénétrants, soit par glycosylation. Le groupe de Tsien a montré que l'introduction de séquences clivables par des métalloprotéase de la matrice (MMP) entre le domaine basique et un domaine basique « complémentaire » permettait un adressage tumoral spécifique [17]. Nous avons récemment montré que la glycosylation de certains CPP pouvait inhiber l'internalisation [18] ; la présence de glycosidase à la surface des cellules pourrait ainsi permettre un adressage spécifique. Il reste donc à introduire sur ces peptides vecteurs des éléments structuraux permettant de créer des spécificités d'adressages intra- et extracellulaires.

Perspectives

La frontière entre les peptides antibactériens et les peptides pénétrants est étroite, car certains peptides pénétrants présentent des activités antibactériennes. Les structures des peptides antibactériens ont été optimisées pour induire la lyse

plus ou moins spécifique des membranes d'un type de bactérie. Les CPP sont optimisés eux pour minimiser les effets lytiques sur les membranes de cellules de mammifères. Certains neurotransmetteurs amphiphiles basiques comme la substance P se lient fortement aux membranes tout en présentant des activités pénétrantes ou lytiques négligeables. Il existe probablement un continuum entre la fixation sur la membrane externe d'une cellule, l'apparition de propriétés pénétrantes et l'apparition de propriétés lytiques. Seule la synthèse de multiples analogues liés à des tests biologiques fiables et à des études biophysiques à l'échelle atomique et nanométrique permettront de comprendre les bases moléculaires de ces différentes propriétés biologiques.

Remerciements

Les auteurs remercient les permanents de l'UMR qui ont contribué au cours des années à ces travaux sur les CPP et qu'ils associent à cet article – I. Alves, G. Bolbach, A. Brunissen, F. Burlina, O. Convert, I. Correia, N. Goasdoué, O. Lequin, J.-M. Mallet, E. Sachon, S. Sagan –, les doctorants et post-doctorants – S. Aubry, B. Aussehat, S. Balayssac, J.-P. Berlose, D. Delaroche, L. Dutot, C.-Y. Jiao, P. Lécorché –, ainsi que A. Prochiantz et son groupe (D. Derossi, A. Joliot, E. Dupont), H. Chneiveiss, et G. Trugnan et son groupe (J. Ayala-Sanmartin, F. Illien, A. Lamazière) et dans le cadre de cette dernière collaboration, le Ministère de la Recherche pour le financement de l'ANR « Prob-DOM » (coord. : G. Trugnan).

Références

- [1] Shen W.-C., Ryser H.J.-P., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1978**, *75*, p. 1872.
- [2] Frankel A.D., Pabo C.O., *Cell*, **1988**, *55*, p. 1189.
- [3] Joliot A., Pernelle C., Deagostini-Bazin H., Prochiantz A., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1991**, *88*, p. 1864.
- [4] Vivès E., Brodin P., Lebleu B., *J. Biol. Chem.*, **1997**, *272*, p. 16010.
- [5] Derossi D., Joliot A.H., Chassaing G., Prochiantz A., *J. Biol. Chem.*, **1994**, *269*, p. 10444.
- [6] Rothbard J.B., Kreider E., Van Deusen C.L., Wright L., Wylie B.L., Wender P.A., *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, p. 3612.
- [7] Wender P.A., Gallier W.C., Goun E.A., Jones L.R., Pillow T.H., The design of guanidium-rich transporters and their internalization mechanisms, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **2008**, *60*, p. 452.
- [8] Heitz F., Morris M.C., Divita G., *British J. of Pharmacology*, **2009**, *157*, p. 195.
- [9] Burlina F., Sagan S., Bolbach G., Chassaing G., *Angewandte Chemie Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 4244.
- [10] Theodore L., Derossi D., Chassaing G., Chneiveiss H., Llibat B., Prochiantz A., *J. of Neurosciences*, **1995**, *15*, p. 7158.
- [11] Jiao C.-Y., Delaroche D., Burlina F., Alves I.D., Chassaing G., Sagan S., *J. Biol. Chem.*, **2009**, *284*, p. 33957.
- [12] Joanne P., Galanth C., Goasdoué N., Nicolas P., Sagan S., Lavielle S., Chassaing G., El Amri C., Alves I.D., *Biochim. Biophys. Acta-Biomembranes*, **2009**, *1788*, p. 1772.
- [13] Aubry S., Burlina F., Dupont E., Delaroche D., Joliot A., Lavielle S., Chassaing G., Sagan S., *FASEB J.*, **2009**, *23*, p. 2956.
- [14] Berlose J.-P., Convert O., Derossi D., Brunissen A., Chassaing G., *Eur. J. Biochem.*, **1996**, *242*, p. 372.
- [15] Lamazière A., Wolf C., Lambert O., Chassaing G., Trugnan G., Ayala-Sanmartin J., *PLoS One*, **2008**, *3*(4), p. e 1938.
- [16] Jiao C.-Y. et al., **à soumettre**.
- [17] Jiang T., Olson E.S., Nguyen Q.T., Roy M., Jennings P.A., Tsien R.Y., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, p. 17867.
- [18] Dutot L., Lécorché P., Burlina F., Marquant R., Point V., Sagan S., Chassaing G., Mallet J.-M., Lavielle S., *J. Chem. Biol.*, **2010**, *3*, p. 51.



Gérard Chassaing est directeur de recherche émérite et **Solange Lavielle** (auteur correspondant) est professeur des Universités et directrice du Laboratoire des BioMolécules, Université Pierre et Marie Curie*.



G. Chassaing

S. Lavielle

* Laboratoire des BioMolécules, UMR 7203 UPMC/CNRS/ENS, Département de Chimie, École Normale Supérieure, 24 rue Lhomond, F-75252 Paris Cedex 05.
Courriel : solange.lavielle@upmc.fr

La résonance magnétique nucléaire au service de la biologie structurale

Nicolas Birlirakis, François Bontems, Éric Guittet, Jean-Louis Leroy, Ewen Lescop, Alain Louis-Joseph, Nelly Morellet, Christina Sizun et Carine Van Heijenoort

Résumé La résonance magnétique nucléaire (RMN) est l'un des outils de base du chimiste, essentiellement utilisé pour définir la structure des molécules. Elle s'est aussi imposée à partir du milieu des années 80 comme une méthode incontournable pour l'étude des macromolécules biologiques. Les progrès considérables accomplis sur le plan technologique, méthodologique et dans le domaine de la préparation des échantillons permettent à la RMN d'aborder des questions très diverses concernant la conformation spatiale des macromolécules, leurs mouvements et déformations à toutes les échelles de temps, et leurs interactions au sein de complexes stables ou transitoires. De fait, l'usage de la RMN s'est révélé décisif dans de nombreux cas, telle l'étude des protéines amyloïdes ou des complexes transitoires, et a favorisé l'émergence de nouveaux concepts (le rôle de la dynamique des macromolécules et de leurs états faiblement peuplés, l'existence de protéines non structurées).

Mots-clés **RMN du liquide et du solide, biologie structurale, structure, dynamique et interactions des macromolécules.**

Abstract **Nuclear magnetic resonance: a tool for structural biology**
Nuclear magnetic resonance (NMR) is a standard tool in chemistry, essentially used to determine molecular structure. Since the middle of the 80's, NMR has been also widely used to study biological macromolecules. Huge progresses, technological, methodological and on the sample preparation field, has allowed NMR to answer very diverse questions concerning the spatial conformation of the macromolecules, their dynamic and movements at each timescale and their interactions in stable or transient complexes. The use of NMR has been decisive in many cases (the study of amyloid proteins or transient complexes for example) and has favored the emergence of new concepts (the role of the dynamics and the importance of the weakly populated states, the existence of natively unstructured proteins).

Keywords **Liquid or solid states NMR, structural biology, macromolecule structure, dynamic and interactions.**

La résonance magnétique nucléaire (RMN) a un peu plus de soixante-dix ans. On peut en faire remonter la fondation aux travaux d'Isidor Rabi (prix Nobel de physique en 1944) publiés en 1938. Elle a été formalisée dans les années 40 et 50 par Felix Bloch et Edward Purcell en particulier (tous les deux prix Nobel de physique en 1952). L'essentiel de ses bases théoriques est posé en 1961, au moment de la parution du livre d'Anatole Abragam, *Principles of nuclear magnetism* (Clarendon Press, Oxford).

En tant que technique, la RMN intéressa très tôt les chimistes et les biologistes et suscita très rapidement des applications fécondes. En biologie, le premier spectre d'une macromolécule (une protéine : la ribonucléase A) fut enregistré en 1957 [1]. Au début des années 60, on avait déjà constaté qu'un tel spectre ne pouvait se résoudre à la superposition de ceux des acides aminés composant la protéine. En d'autres termes, on avait découvert qu'au-delà de sa composition chimique, la structure tridimensionnelle d'une macromolécule influence son spectre, découverte à la base de nombreuses applications encore d'actualité dans le

domaine du repliement/dépliement des protéines ou de l'étude des interactions entre les macromolécules biologiques et leurs ligands. En 1967, Kurt Wüthrich, mettant à profit l'éclatement particulier du spectre d'un ferrocyclochrome dû à la présence d'un centre paramagnétique, identifia le ligand axial du fer, une méthionine, réalisant ainsi l'une des toutes premières études réellement structurales [2].

C'est cependant un peu plus tard que la RMN acquit toute sa puissance à la suite de deux percées majeures. La première fut la mise au point par Richard Ernst de la RMN dite « impulsionnelle par transformée de Fourier » [3], qui permit à la méthode de gagner considérablement en sensibilité et en rapidité, mais surtout ouvrit la voie au développement en 1975 de la RMN multidimensionnelle par le même Ernst (prix Nobel de chimie en 1991), à partir d'une idée de Jean Jeener [4-5]. La seconde fut l'introduction, en 1980, de l'expérience NOESY, permettant de mesurer des distances entre atomes d'hydrogène au sein d'une molécule, par Anil Kumar, Richard Ernst et Kurt Wüthrich [6].

Les applications furent immédiates et spectaculaires. En 1982, les équipes de Cornelis Hilbers et d'Alfred Redfield réussirent à identifier (attribuer) les fréquences de résonance des protons imino de l'ARN de transfert (tRNA^{Phe}) [7-8]. En 1984, l'équipe de Robert Kaptein réalisa la première attribution de l'ensemble des protons d'un oligonucléotide [9] et publia, en collaboration avec celle de Kurt Wüthrich, l'arrangement dans l'espace des trois hélices du domaine de liaison à l'ADN du répresseur *lac* [10]. En 1985, l'équipe de Kurt Wüthrich publia la première détermination par RMN de la structure tridimensionnelle d'une protéine [11], ce qui lui valut (avec la mise au point de l'expérience TROSY) de recevoir à son tour le prix Nobel de chimie en 2002.

Cependant, si à la suite des travaux de Wüthrich, la RMN devint l'une des deux techniques permettant de résoudre la structure tridimensionnelle des macromolécules biologiques à l'échelle atomique, ce n'est pas son seul apport à la biologie structurale. L'une de ses contributions majeures est certainement d'avoir popularisé l'idée que les macromolécules biologiques sont des objets profondément dynamiques, animés de mouvements à toutes les échelles de temps (de la picoseconde à la minute), et d'avoir donné à la biologie les moyens d'explorer ces mouvements avec une résolution atomique. Une autre contribution essentielle est d'avoir permis l'étude des propriétés structurales de nouvelles classes d'objets, en particulier d'objets labiles, qu'il s'agisse de complexes transitoires, d'états faiblement peuplés, ou plus récemment d'une classe de protéines particulièrement importantes, les protéines intrinsèquement désordonnées.

Les noyaux des atomes : des sondes très performantes

Champs magnétiques, structures et mouvements

La RMN repose sur le fait que les noyaux de certains atomes, à « nombre de spin » non nul, existent dans plusieurs états dont les énergies sont différentes en présence d'un champ magnétique. Le point intéressant, du point de vue de l'utilisation de la RMN en chimie et biochimie, est que la différence d'énergie entre ces états est proportionnelle au champ magnétique affectant le noyau et que ce champ est la somme du champ externe, créé par le spectromètre, et d'un champ local, créé par l'environnement du noyau. Or ce champ local dépend de la nature des substituants de l'atome, mais aussi de celle des groupements chimiques dans son voisinage immédiat, de la façon dont ils sont disposés et dont ils interagissent avec lui. Par ailleurs, la façon dont l'état énergétique du noyau évolue dépend des fluctuations du champ magnétique perçu. Là encore, les fluctuations peuvent être créées par le spectromètre (sous forme d'impulsions de champ), mais sont aussi dues aux mouvements et aux déformations de la molécule. Finalement, la différence d'énergie entre les états d'un noyau dépend aussi de l'état de spin des noyaux qui lui sont chimiquement liés et/ou qui lui sont spatialement proches (*figure 1*).

Chaque noyau magnétiquement actif constitue donc une sonde très sensible du champ magnétique et de ses

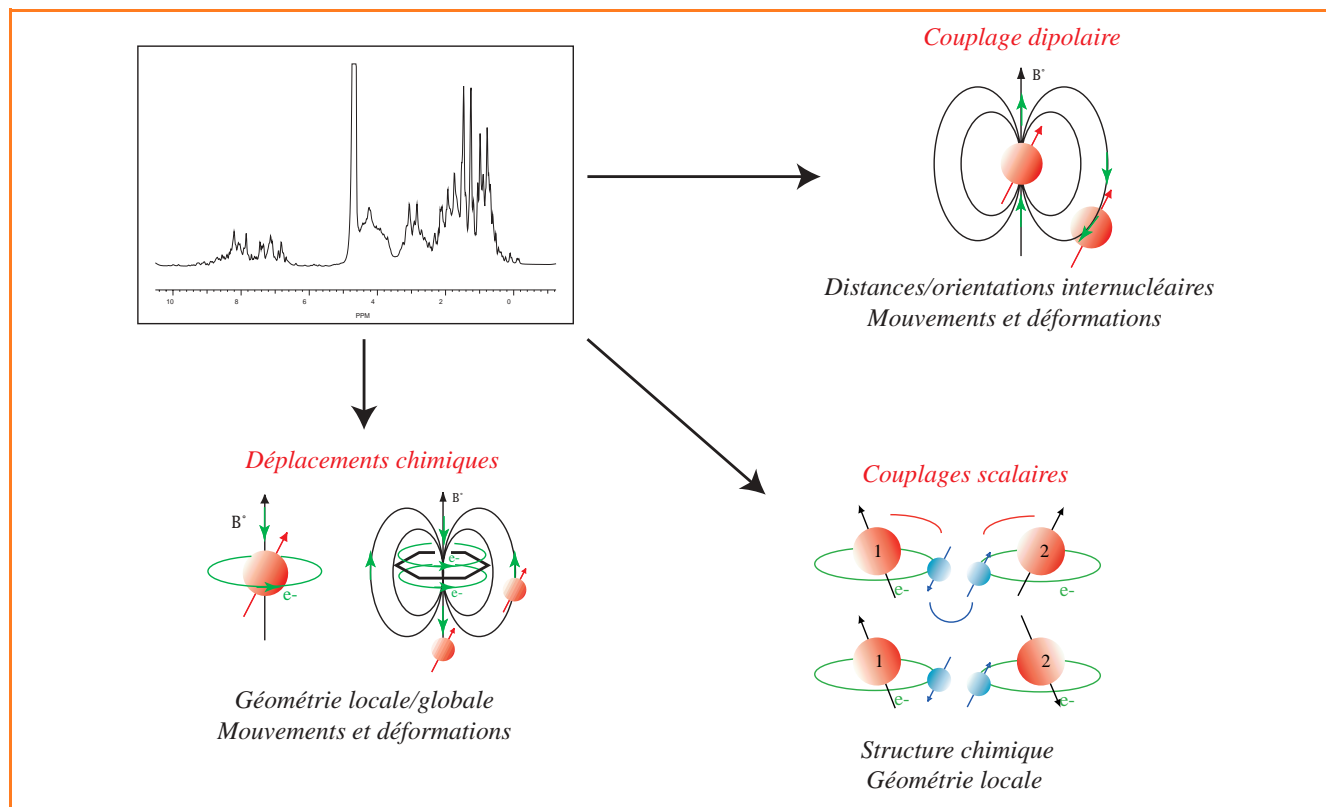


Figure 1 - Chaque raie d'un spectre RMN (ici un spectre proton enregistré à 600 MHz sur une protéine) renseigne sur l'environnement local d'un proton ou d'un groupe de protons.

Cet environnement dépend de la densité électronique autour du noyau et de la présence de courants de cycle dans son voisinage immédiat, qui affectent son déplacement chimique, ainsi que de l'état de spin des autres noyaux proches dans l'espace (couplages dipolaires) ou proches par les liaisons (couplages scalaires). Les déplacements chimiques, les couplages scalaires et les couplages dipolaires, en milieu anisotrope pour ces derniers, renseignent sur la géométrie du système. Par ailleurs, les variations de déplacement chimique et de couplage dipolaire induites par les fluctuations de la géométrie de la molécule vont affecter les processus de relaxation. L'analyse de ces processus va donc renseigner sur la dynamique du système et ce à différentes échelles de temps, selon la nature de l'interaction mise en jeu.

fluctuations dans son environnement proche, paramètres qui dépendent eux-mêmes de la géométrie et de la dynamique locale et globale de la molécule. De plus, le fait que les énergies associées aux états de spin d'un noyau soient affectées par celui des noyaux voisins permet de faire « communiquer » les noyaux et d'établir des relations entre eux (couplages scalaire ou dipolaire). La valeur et les effets des couplages entre deux noyaux sont modulés par leur disposition relative et par leurs mouvements respectifs. Ils renseignent donc eux aussi sur la topologie, la géométrie et la dynamique du système.

La RMN, une technologie en évolution permanente

La force de la RMN est d'autoriser la mesure de toute une série de grandeurs (fréquences de résonance, vitesses de relaxation, valeurs de couplages) dans toute une série de situations, l'analyse de ces grandeurs permettant d'accéder aux paramètres structuraux et dynamiques caractéristiques du système considéré. Pour ce faire, la RMN mobilise des compétences très variées (ce qui est un aspect non négligeable du plaisir qu'il y a à pratiquer cette discipline). Même si les bases fondamentales de la théorie de la RMN ont été posées il y a pratiquement cinquante ans, l'exploitation de cette théorie suscite toujours un travail considérable pour concevoir de nouvelles mesures et de nouveaux moyens d'extraire une information pertinente de ces mesures. D'autre part, les spectromètres de RMN sont des appareils versatiles. Leur fonction est de manipuler les états de spin des noyaux des atomes de façon à créer des configurations d'états particulières, à mesurer leurs énergies et à suivre leurs évolutions. Un aspect important du travail est la mise au point des expériences de mesure, sous forme de « séquences d'impulsions », au niveau du spectromètre. Enfin, la RMN a fait, et continue à faire, l'objet de développements technologiques majeurs. Ainsi, l'intensité des champs magnétiques des spectromètres de RMN à haute résolution, naguère de l'ordre du tesla (correspondant à des fréquences de résonance du proton de 40 à 60 MHz), a été multipliée par plus de 20 (figure 2), le premier spectromètre à 23,5 T (1 000 MHz) ayant été installé récemment en France. Ceci, combiné avec l'amélioration des sondes et, en particulier, avec l'utilisation des cryosondes (dont les bobines et les préamplificateurs sont refroidis à des températures de quelques dizaines de kelvins) a permis une augmentation considérable de la sensibilité. Il est maintenant possible d'étudier une macromolécule à partir d'une dizaine de nanomoles de produit. La RMN a aussi bénéficié de toutes les avancées de l'informatique, permettant ainsi l'enregistrement, le traitement et l'analyse d'expériences à deux, trois, voire quatre dimensions, « pesant » jusqu'à plusieurs centaines de mégaoctets (figures 3 et 4).

Le marquage isotopique, un outil irremplaçable

Un dernier point, essentiel, réside dans la préparation du système biologique que l'on veut étudier. Il peut « simplement » s'agir de la production et de la purification d'une macromolécule dont on veut étudier la structure, mais aussi de la mise en place de systèmes complexes (mélange de partenaires, systèmes réactionnels) dont on veut suivre les propriétés. De ce point de vue, un atout considérable de la RMN vient de ce que seuls certains isotopes des atomes



Figure 2 - En haut : trois des quatre spectromètres du Laboratoire de chimie et biochimie structurales de l'Institut de chimie des substances naturelles (ICSN, UPR 2301 du CNRS) : le 950 MHz, le 800 MHz et, au fond, le 500 MHz. Au milieu et en bas : le 950 MHz vu de face et de dessus.

Au pied de l'aimant, on observe la ligne de transfert d'hélium à 35 K servant à refroidir les bobines et les préamplificateurs de la cryosonde.

communément trouvés dans les molécules biologiques sont observables et qu'ils ont des fréquences de résonance et des caractéristiques spectroscopiques très différentes. On peut se servir de cette propriété pour réaliser des marquages (c'est-à-dire enrichir sélectivement une macromolécule, ou une position dans la macromolécule, en un isotope particulier) et donc suivre (ou effacer) sélectivement une macromolécule (ou une position dans la macromolécule) au sein d'un mélange complexe. On peut par exemple remplacer les protons (noyau le plus abondant de l'atome d'hydrogène, facilement observable en RMN) par des deutérons (observables dans une gamme de fréquences très différente) pour effacer une molécule du spectre proton. On peut aussi, à l'inverse,

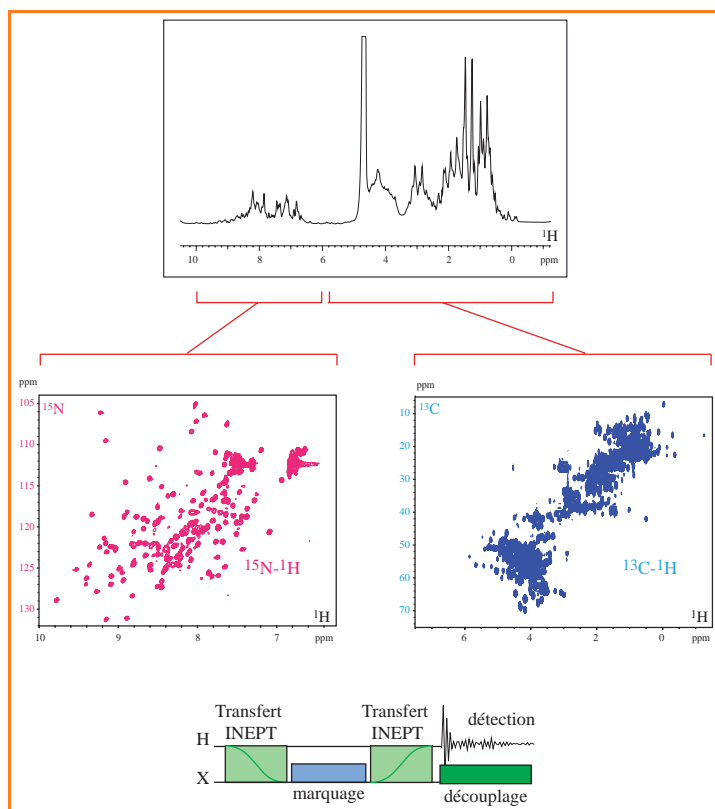


Figure 3 - Du spectre à l'expérience bidimensionnelle.

En haut, spectre typique d'une protéine. Le signal intense à 4,7 ppm est celui, incomplètement supprimé, de l'eau. En deçà de 6 ppm, on observe les protons amide (H-N du squelette et des chaînes latérales), ainsi que les protons portés par les cycles aromatiques. Au-delà, on observe les protons portés par les carbones non aromatiques. Ce spectre contient une très grande quantité d'information structurale, mais est très difficilement exploitable du fait du très grand nombre de signaux qu'il contient. En dessous sont représentés deux spectres HSQC (« heteronuclear single quantum coherence ») enregistrés sur cette protéine. Le premier est le spectre de corrélation proton-azote. Il corréle les fréquences de résonance des azotes du squelette et de certaines chaînes latérales (dimension verticale) avec les fréquences des protons qui leur sont liés (dimension horizontale). Le second est le spectre de corrélation proton-carbone aliphatique. L'expérience HSQC peut se décomposer, comme indiqué par le schéma du bas, en quatre blocs : un bloc de transfert (dit INEPT) de l'aimantation des protons vers les azotes/carbones (selon l'expérience réalisée) par l'intermédiaire des liaisons chimiques les reliant, un bloc de marquage, permettant d'encoder la fréquence des azotes/carbones, un second bloc de transfert permettant de ramener l'aimantation des azotes/carbones, toujours par l'intermédiaire des liaisons chimiques, et finalement un bloc de détection de l'aimantation portée par les protons.

remplacer les carbones 12 (non observables) et azotes 14 (difficilement observables) normalement trouvés dans les molécules biologiques par des carbones 13 et des azotes 15 (facilement observables) pour sélectionner une molécule particulière dans un mélange. La mise au point des stratégies de marquage est donc un aspect central de la préparation des expériences (figures 3 et 4).

Résoudre la structure des macromolécules et caractériser leurs interactions, surtout lorsqu'elles sont faibles

La RMN, une technique complémentaire de la radiocristallographie...

En 1985, l'équipe de Wüthrich démontrait qu'il était possible d'utiliser la RMN pour résoudre la structure atomique d'une protéine, le « bull seminal proteinase inhibitor IIA » (figure 5), offrant ainsi une alternative à la radiocristallographie. Il s'agissait d'une toute petite protéine (57 acides aminés) très stable et très soluble. Vingt-cinq ans

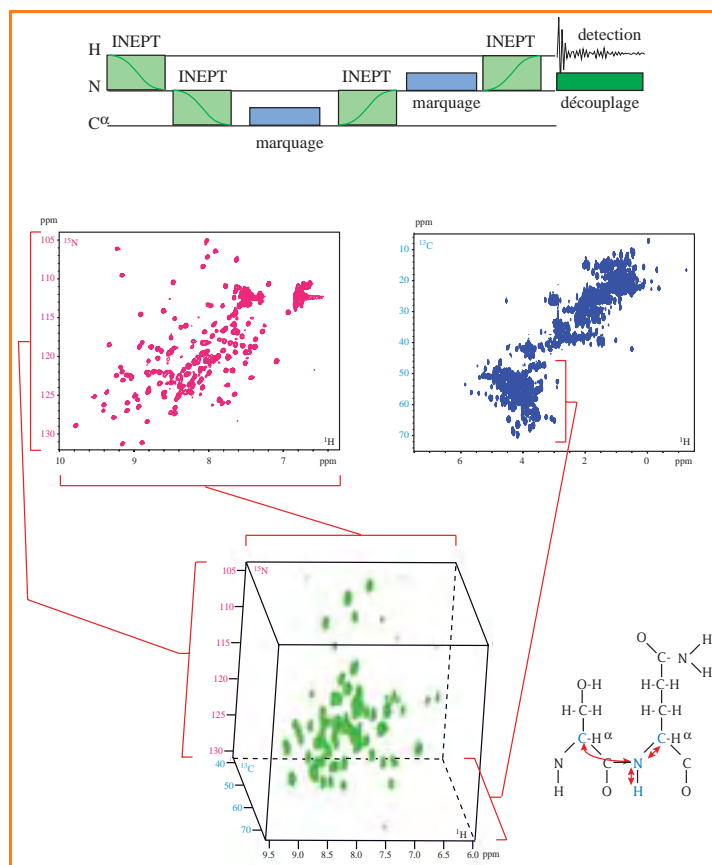


Figure 4 - De l'expérience bidimensionnelle à l'expérience tridimensionnelle.

L'expérience proposée est une HNCA. Elle permet de corréler trois fréquences entre elles : celles d'un proton amide, de l'azote qui lui est chimiquement lié et de l'un ou l'autre des deux carbones α liés à l'azote (soit le C^α du même acide aminé, directement lié à l'azote, soit le C^α de l'acide aminé précédent, lié à l'azote par l'intermédiaire du carbonyle). La séquence d'impulsion permettant de réaliser cette expérience est construite sur le même principe que celle de l'HSQC : l'aimantation est transférée, par des blocs INEPT, du proton vers l'azote auquel il est lié, puis de cet azote vers les deux C^α adjacents. Les fréquences des C^α sont encodées, l'aimantation est retransférée vers les azotes, dont les fréquences sont à leur tour encodées, puis vers les protons amides où l'aimantation est détectée. Après transformée de Fourier, le spectre obtenu se présente sous la forme d'un cube dont l'une des dimensions correspond aux fréquences des protons amides, la seconde à celle des azotes amides et la troisième aux C^α .

plus tard, environ cinq mille structures de macromolécules ont été déterminées par RMN et déposées à la « protein data bank » (PDB*) de Brookhaven. La plupart correspondent à de petites molécules (moins de 15 kDa), mais certaines correspondent à de gros objets (figures 5 et 6 p. 104).

Il est peu probable que la RMN puisse jamais conduire à la reconstruction de structures aussi impressionnantes que celle du ribosome, par exemple. Mais le progrès des spectromètres, des séquences d'acquisition et des programmes de traitement en font une technique extrêmement efficace dans le cas des petites protéines (moins de 15 kDa) en permettant d'en résoudre la structure en quelques semaines de travail. Par ailleurs, la RMN trouve toute sa justification dans le cas des objets peu ou pas structurés ou possédant une très forte dynamique interne (certaines protéines, les acides nucléiques ou les polysaccharides), mais aussi des complexes labiles ou des fibres amyloïdes par exemple.

... particulièrement adaptée à l'étude des complexes labiles...

Le cas des complexes labiles illustre bien la force de la RMN. Les complexes transitoires, où les partenaires

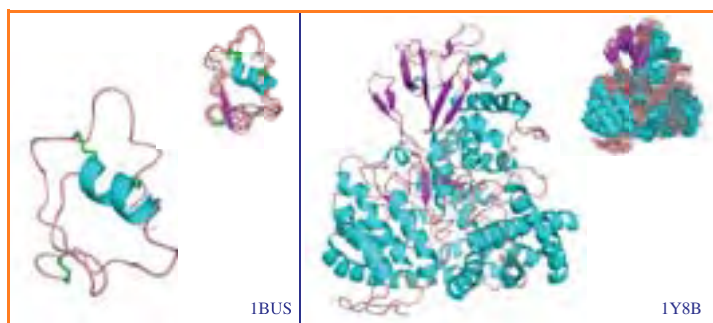


Figure 5 - Première structure de protéine résolue par l'équipe de Kurt Wüthrich en 1985 (1BUS) et structure de la « malate synthase G », une enzyme monomère de 82 kDa (723 acides aminés) résolue par l'équipe de Lewis Kay en 2004 (1Y8B). Nous avons utilisé une représentation schématique dite « en ruban » qui permet de mettre l'accent sur l'organisation de la molécule. Dans le cas des protéines, elle fait apparaître les hélices α en cyan, les brins β en mauve et les boucles en orange. Les chaînes latérales ne sont pas représentées. L'habitude en RMN est de calculer et de déposer dans les banques de données un ensemble de structures compatibles avec les données expérimentales. La plus ou moins grande variabilité observée entre les structures dans l'ensemble permet en effet d'apprécier la précision du résultat, reflet de la quantité d'informations dont on dispose sur chaque région de la molécule. Nous avons donc représenté, pour chaque molécule, une structure ainsi que la superposition des structures de l'ensemble déposé. Les structures sont désignées par leur code d'accèsion PDB* (« protein data bank »).

1BUS : il s'agit d'un inhibiteur de protéases, isolé du plasma séminale de taureau. Cette protéine est formée de 57 acides aminés. Sa structure est fortement rigidifiée par la présence de trois ponts disulfures (en vert sur la figure). La précision de la structure n'est pas très bonne, mais permet néanmoins de définir l'organisation globale de la molécule et de mettre en évidence la présence d'une hélice α et d'un petit feuillet β à deux brins. **1Y8B** : la taille de la molécule impose que les expériences de RMN soient enregistrées sur des échantillons ne possédant qu'un petit nombre de protons, typiquement les H^N du squelette ou les protons des méthyles des chaînes latérales, les autres étant remplacés par des deutérons. Dans ces conditions, le nombre de contraintes géométriques mesurables est faible, ce qui explique l'assez grande variabilité observée dans l'ensemble de structures. La qualité est néanmoins suffisante pour définir correctement la position de tous les éléments de structure (hélice et feuillet). Une structure plus précise de la même protéine a par ailleurs été obtenue en rajoutant des données de diffusion des rayons X en solution (SAXS).

n'interagissent que pendant une fraction du temps, sont généralement difficiles à cristalliser. Par ailleurs, une structure figée, telle qu'elle peut être stabilisée lors du processus de cristallogénèse, peut conduire à une surévaluation des contacts entre les partenaires. L'intérêt de la RMN réside dans ce qu'un échange rapide entre les formes libres et associées des partenaires facilite l'analyse de leurs interactions et dans ce que la technique peut, dans certains cas, fournir des informations précieuses sur les processus mis en œuvre lors de la formation du complexe, au-delà de sa structure.

La stratégie d'étude, dans le cas de deux macromolécules en interaction, est classiquement de marquer l'un des deux partenaires avec un isotope observable de l'azote (^{15}N) et/ou du carbone (^{13}C) et de mesurer la façon dont l'autre affecte son signal. Une analyse simple mais puissante est la « cartographie de déplacement chimique » (« chemical shift mapping »), qui consiste à suivre l'évolution des fréquences de résonance de la molécule marquée en présence de quantités croissantes de son partenaire. Comme l'avaient déjà mis en évidence les travaux des pionniers de la RMN, les fréquences de résonance sont très sensibles à l'environnement des atomes et permettent donc de localiser les régions de la molécule affectées par l'interaction (figure 7). Il faut cependant remarquer que la définition de ces expériences est faible. Un atome peut être affecté lors d'une interaction sans appartenir à la région de contact entre les partenaires du fait d'un changement structural induit à distance. Pour pallier ce problème, d'autres expériences plus sophistiquées peuvent être réalisées. Il est possible de faire du « transfert de saturation », ce qui impose cependant de deutérer complètement la molécule que l'on veut regarder,

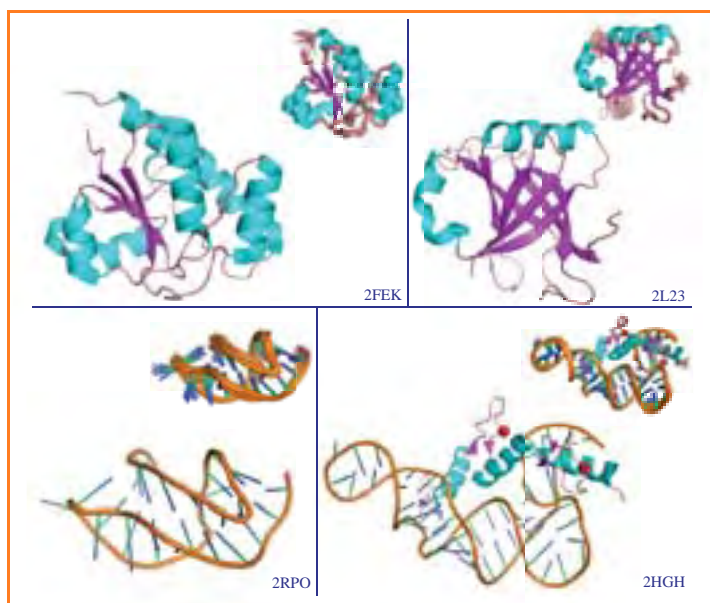


Figure 6 - Structures de macromolécules (deux protéines, un ARN, un complexe ARN/protéine) résolues par RMN.

2FEK et **2L23** : structures de deux protéines de 18 kDa, la tyrosine phosphatase WZB d'*E. coli* (167 acides aminés) et le tonneau β du domaine ACID de la protéine Med25 humaine (160 acides aminés). **2RPO** : structure d'un « pseudo-nœud » d'ARN de 27 bases impliqué dans le décalage de cadre de lecture programmé (« programmed ribosomal frameshifting ») d'un ARN messager du virus PEMV-1. S'il n'est pas aussi facile de produire des ARN que des protéines, les progrès accomplis par les différentes techniques disponibles (ici la transcription *in vitro*) permettent aujourd'hui d'obtenir des quantités d'ARN marqués à l'azote ^{15}N et/ou au carbone ^{13}C compatibles avec des études structurales poussées. **2HG** : structure du complexe formé par les trois « doigts à zinc » du facteur de transcription TFIIIA (87 acides aminés) et d'un fragment de l'ARN ribosomal 5S (55 bases). Là encore, l'obtention d'une structure de qualité est en grande partie due aux progrès réalisés dans le domaine du marquage des ARN.

Nous avons utilisé les mêmes conventions de représentation que dans la figure 5. Dans le cas des acides nucléiques, le squelette ribose-phosphate est représenté en orange, les bases en vert et bleu.

ou d'analyser l'influence de l'interaction sur les vitesses de relaxation dans la molécule étudiée. Une seconde difficulté vient de ce qu'en supposant que l'on ait parfaitement caractérisé les régions en contact dans les deux partenaires, cette information est fortement dégréinée : on ne connaît pas les points en vis-à-vis dans les deux surfaces. On peut essayer de contourner cette difficulté en utilisant des programmes de calculs qui vont rechercher les solutions les plus vraisemblables sur la base de la complémentarité des propriétés physico-chimiques des surfaces définies par la RMN, ou en essayant d'exploiter de façon plus complète l'information disponible (par exemple en essayant de recalculer les valeurs précises des perturbations de fréquences). On peut aussi essayer de mesurer quelques distances précises entre les deux molécules dans le complexe. La RMN fournit là encore des outils de choix. L'un des plus performants, qui nécessite cependant de faire un peu de biochimie, consiste à accrocher une sonde paramagnétique en un point d'un des partenaires (en liant cette sonde à une cystéine dans le cas d'une protéine ou en introduisant un nucléotide modifié dans le cas d'un acide nucléique). L'analyse des perturbations induites par cette sonde permet en effet de la positionner de façon précise dans le complexe (figure 8).

... et au criblage des interactions protéines-ligands

Un cas particulier de ces études est l'analyse des interactions entre macromolécules et petits ligands. La RMN fournit en effet des outils très puissants pour identifier le site

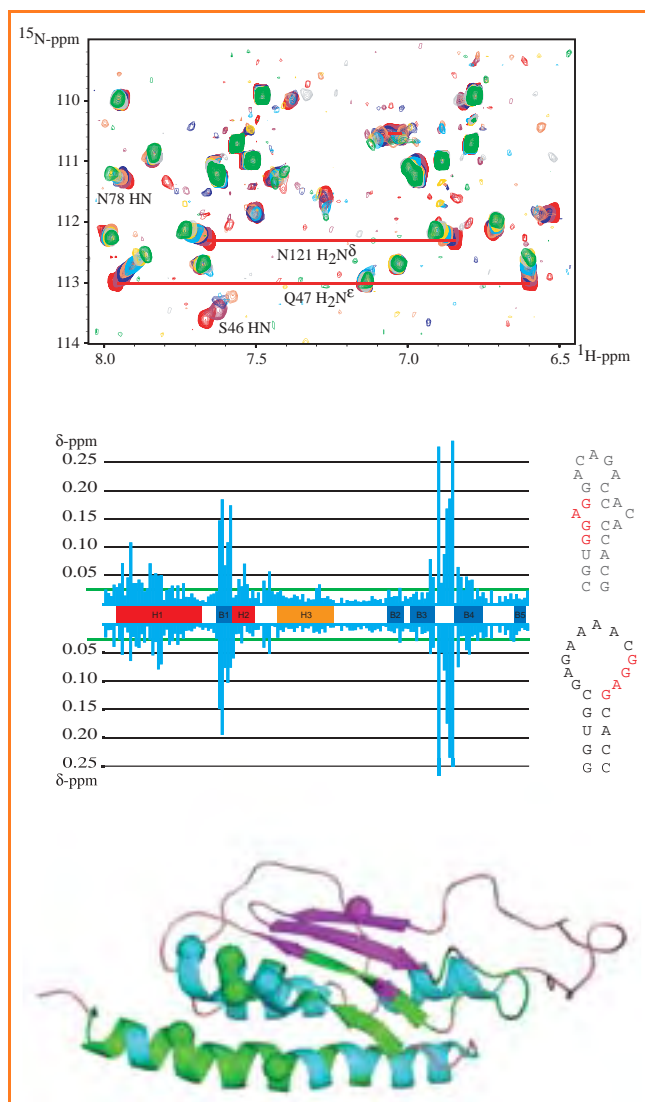


Figure 7 - Étude du site de liaison aux ARN de la ribonucléase RegB du bactériophage T4 [18].

Cette ribonucléase est capable de cliver les deux molécules d'ARN représentées au milieu de la figure avec des efficacités très différentes. La première n'est clivée qu'en présence d'un cofacteur (la protéine S1 du ribosome d'*E. coli*), tandis que la seconde est clivée par RegB seule. Le site de liaison a été caractérisé par cartographie des déplacements chimiques. Une série de spectres ^{15}N -HSQC a été enregistrée sur la protéine en présence de concentrations croissantes d'ARN. Un extrait de ces spectres est présenté en haut. Certaines corrélations restent rigoureusement identiques à elles-mêmes, tandis que d'autres se déplacent (ce qui est caractéristique d'un échange rapide). La quantification des variations observées, au centre, montre que l'effet des deux ARN est très semblable ce qui indique qu'ils lient l'enzyme de la même façon. La zone d'interaction des deux ARN, reportée en vert sur la protéine, coïncide avec la position de résidus dont la mutation entraîne l'inactivation de l'enzyme (sphères à la position de C $^{\alpha}$ des résidus concernés).

d'interaction d'une petite molécule à la surface d'une macromolécule ou pour identifier, au sein d'un mélange de petites molécules, celles qui sont susceptibles d'interagir, même avec une affinité faible, avec une protéine particulière. Or il s'agit là de deux enjeux considérables dans l'identification et/ou la conception rationnelle de molécules thérapeutiques (bioactives, de façon générale). L'identification de la région d'interaction d'une petite molécule sur une protéine se fait en employant les stratégies précédemment évoquées : essentiellement en suivant les variations des fréquences de résonance de la macromolécule en présence et en absence du ligand. Les efforts, dans ce cadre, portent sur la sensibilité et la rapidité des expériences utilisées de façon à pouvoir faire du criblage à haut débit. Les principales avancées sont venues



Figure 8 - Reconstruction du complexe transitoire pseudoazurine (en rouge, ion cuivre en bleu, 123 acides aminés), nitrite réductase (trimère en vert, cyan et mauve, ion cuivre en bleu, 3 x 339 acides aminés), d'après [19]. La constante d'affinité entre les deux protéines est faible (50 μM) et les deux partenaires sont en échange rapide. Le site de fixation de la nitrite réductase sur la pseudoazurine a été caractérisé par cartographie des déplacements chimiques (les résidus les plus affectés dans l'expérience sont en vert sur la représentation de la pseudoazurine). Trois sites de liaison au gadolinium ont été introduits sur chaque monomère de la nitrite réductase, en mutant deux résidus voisins en cystéine et en s'en servant pour fixer un chélatant des lanthanides, le CLaNP-1 (sphères jaunes, oranges et roses). Les vitesses de relaxation transverse (R_2) des protons de la pseudoazurine ont été mesurées en présence d'un ion gadolinium dans chacun des trois sites. La pseudoazurine a été positionnée de façon à mettre en contact chacun des acides aminés identifiés par la cartographie de déplacement chimique avec un acide aminé de la nitrite réductase et de façon à reproduire les vitesses de relaxation mesurées pour chaque site.

des sondes utilisées, refroidies à très basse température (cryosondes), de façon à améliorer la sensibilité de détection, permettant de travailler sur de tout petits échantillons (nano-sondes) ou de réaliser des mesures en flux continu.

De l'autre côté, lorsqu'il s'agit d'identifier le ou les ligands potentiels d'une macromolécule au sein d'un mélange complexe, toute une série de paramètres peuvent être suivis ou utilisés comme filtres, dans la mesure où leurs valeurs sont très différentes dans le cas d'une petite molécule libre ou en interaction avec la macromolécule. Les plus utilisés vont être la largeur de raie (plus précisément la vitesse de relaxation transverse), qui croît avec la taille des objets en solution, le coefficient de diffusion latérale, qui diminue avec la taille du complexe, ou le transfert d'aimantation depuis la macromolécule ou depuis des molécules d'eau associées à la macromolécule vers le ligand (figure 9). Il est possible aussi de réaliser des expériences dites de « NOE transféré » permettant de caractériser la structure géométrique du ligand à la surface de la macromolécule. Il est à signaler cependant que la plupart de ces techniques ne fonctionnent pas dans le cas d'interactions fortes. Elles vont donc être particulièrement bien adaptées à la recherche de ligand simple de faible affinité, pouvant constituer un point de départ à la mise au

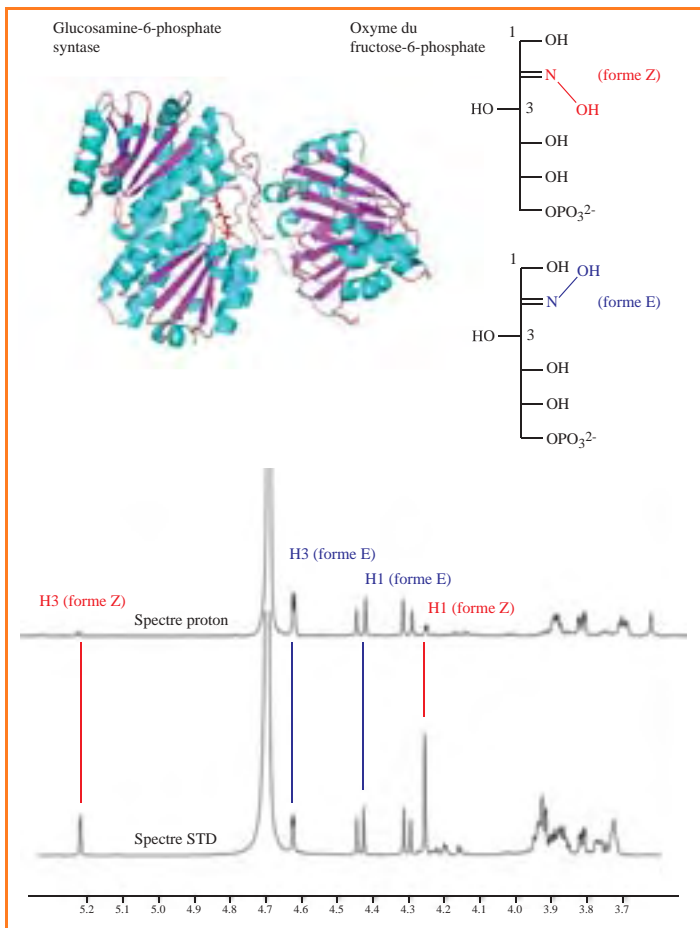


Figure 9 - Identification d'un inhibiteur potentiel de la glucosamine-6-phosphate synthase (thèse d'Olivier Serve, Université Paris 11, 2008, en collaboration avec Bernard Badet, ICSN).

La Glms (2BPL, représentée « en ruban ») catalyse la transformation du fructose-6-phosphate (en rouge dans le site actif de l'enzyme) en glucosamine-6-phosphate. Cette enzyme est une cible potentielle d'antibiotiques, mais aussi d'antidiabétiques. Les oxymes du fructose-6-phosphate présentés peuvent servir de point de départ à la synthèse de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme. La question se pose néanmoins de savoir si les deux isomères interagissent de la même façon avec la protéine. La protéine (50 μM) a été incubée en présence de cent équivalents du mélange des deux oxymes. Un spectre proton et un spectre « STD » ont été enregistrés. Le spectre STD est obtenu en faisant la différence entre un spectre pendant lequel les protons de la protéine sont sélectivement irradiés (à 0,8 ppm) et un spectre de référence où l'irradiation est réalisée loin des signaux attendus (à 28 ppm). La comparaison du spectre proton de l'oxyme et du spectre de différence montre que les protons H1 et H3 de la forme *cis* (Z) sont spécifiquement affectés. Seule cette forme semble donc interagir avec l'enzyme.

point de molécules plus affines. C'est ainsi que la RMN s'est imposée comme une technique incontournable dans le cas d'une méthode en plein développement, dite « approche par fragment », qui vise à rechercher des groupements fonctionnels simples de petites tailles interagissant avec une cible donnée, et à localiser leurs zones de contact à la surface de la cible de façon à s'en servir pour reconstituer des molécules plus complexes et plus affines.

La RMN du solide, une technique pour étudier les gros systèmes

Une technique destinée à pallier la réduction ou l'absence de mouvements

Les techniques de RMN en phase liquide permettent, comme nous venons de le voir, d'étudier de façon simple et performante les propriétés structurales des macromolécules et de leurs assemblages. L'efficacité de la méthode provient,

en grande partie, de ce que dans un liquide, la réorientation isotrope rapide des molécules (avec des temps caractéristiques inférieurs à quelques nanosecondes) limite ou annule certains effets des interactions entre atomes, ce qui permet d'avoir des spectres simples dont les raies sont fines et bien résolues. Une limite de la méthode tient *a contrario* en ce que le ralentissement de la réorientation des objets (lié à l'accroissement de leur taille par exemple) ou la restriction de leur mouvement (comme dans une membrane) s'accompagnent d'un élargissement des raies et/ou d'une complexification du spectre due à la réapparition des effets anisotropes. Il est cependant possible de supprimer ces phénomènes en faisant tourner l'échantillon autour d'un axe incliné à $54,7^\circ$ du champ magnétique (« l'angle magique ») à une fréquence de l'ordre de grandeur de celle des interactions que l'on souhaite moyennner. Des séquences de recouplage sont ensuite utilisées pour réintroduire sélectivement certaines interactions. Moyennant la résolution de « quelques » problèmes techniques, cette technique, appelée RMN MAS (« magic angle spinning »), permet donc de s'affranchir de la taille de l'objet.

Un exemple d'étude : les fibres impliquées dans les maladies neurodégénératives

La RMN du solide reste encore essentiellement une affaire de méthodologistes. Cela dit, l'apparition de spectromètres à haut champ dédiés à cette technique, l'amélioration substantielle des têtes de mesure tant sur le plan mécanique qu'au niveau de l'électronique et le développement de nombreuses séquences d'impulsions spécifiques ont considérablement favorisé le développement de ce domaine ces dix dernières années. En biologie, cette technique permet actuellement d'étudier la structure de petites protéines à l'état microcristallin, mais elle s'est surtout révélée un outil irremplaçable pour l'étude des protéines membranaires ou des fibrilles insolubles impliquées dans les maladies neurodégénératives.

De nombreuses protéines peuvent changer de structure et passer de leur conformation normale (native) à une conformation sous laquelle elles forment de longues fibres, dites fibres amyloïdes. La formation de ces fibres est associée à de nombreuses maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer), aux maladies à prion (Creutzfeldt-Jakob), mais aussi à certains diabètes, par exemple. Ces objets sont difficiles à étudier dans la mesure où ce sont des solides insolubles (donc inaccessibles à la RMN du liquide) possédant une structure organisée non cristalline (ne pouvant donc pas être étudiée en radiocristallographie). Dans ces conditions, la RMN du solide s'est révélée la technique d'analyse idéale. Elle permet d'accéder à des mesures assez semblables à celles obtenues en RMN du liquide (fréquence de résonance des atomes dans la molécule, mesure de distances et d'orientations) qui ont permis de reconstituer l'architecture d'un certain nombre de ces fibres, montrant par là même qu'elles partagent une même organisation (deux nappes superposées de brins étendus d'une dizaine d'acides-aminés) (figure 10), mais sont susceptibles de nombreuses variations. L'utilisation conjointe d'expériences de RMN du solide et du liquide a aussi permis de montrer que la formation des fibres ne mobilise qu'une région des protéines impliquées, le reste restant désorganisé et flexible. Une observation importante a été de remarquer que même si une protéine peut former différents types de fibres, une fibre semble toujours homogène, ce qui suggère un processus de nucléation suivi

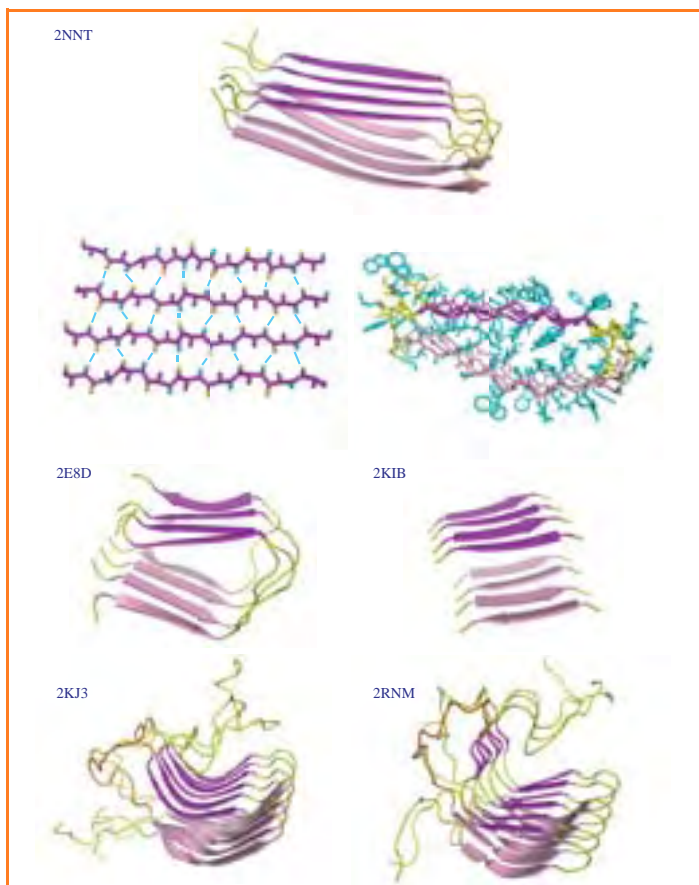


Figure 10 - Organisation de fibres amyloïdes déterminée par RMN du solide.

2NNT : une fibrille « classique » formée par le second domaine WW de la protéine humaine CA150, un activateur transcriptionnel impliqué, avec l' Huntingtine, dans la chorée d'Huntington. Chaque protéine contribue à la formation de la fibrille par l'intermédiaire de deux brins β non natifs (n'existant pas dans la structure normale de la protéine) empilés l'un sur l'autre et séparés par une boucle plus ou moins structurée (les deux brins sont en rose et en mauve, la boucle est en jaune dans la représentation en ruban adoptée en haut). Les paires de brins β s'associent entre elles pour former deux feuillets β parallèles, maintenus par un ensemble de liaisons hydrogènes entre les H^N et les O du squelette (en cyan et jaune sur la vue de gauche). La structure est stabilisée par les contacts hydrophobes entre les chaînes latérales des brins superposés et des brins adjacents (en cyan sur la vue de droite). **2E8D** : fibrille formée par le fragment K3 (Ser20-Lys41) de la β 2-microglobuline, protéine du système immunitaire impliquée dans l'amylose des patients hémodialysés. Cette fibrille possède la même architecture que celle formée par la protéine CA150 mais présente une structure différente. **1KJ3** et **2RNM** : deux structures de la fibrille formée par la région 218-289 de la protéine prion HET-s du champignon *Podospora anserina*. Sous sa forme prion, cette protéine joue un rôle dans les processus de reconnaissance de soi/non-soi. Les deux principales différences avec la structure canonique présentée précédemment sont d'une part que chaque protéine contribue pour deux paires successives de brin β , reliées par une longue boucle non structurée (en orange) et d'autre part par l'existence d'un décalage de phase au niveau du brin du dessous (en fait, deux brins séparés par deux résidus) correspondant à l'existence d'un cœur hydrophobe dense « en triangle ». **2KIB** : fibrille formée par un décapeptide de la protéine humaine iAPP impliquée dans le diabète de type 2. La caractéristique de cette structure est que chaque protéine est impliquée dans la formation d'un (et non de deux) brins β et que les différentes paires de brins sont disposées de façon antiparallèle les unes aux autres.

d'une élévation, cette élévation se faisant selon le schéma du nucléus. Il a là encore été possible d'identifier les intermédiaires de formation de ces fibres et de montrer que les espèces toxiques, responsables des pathologies, sont en réalité ces intermédiaires et non les fibrilles formées en fin de processus [12].

Un accès privilégié aux mouvements et à la dynamique des macromolécules

En 1975, Kurt Wüthrich et Gerhard Wagner analysèrent l'évolution en fonction de la température des fréquences de

résonance des protons des cycles aromatiques d'une petite protéine, le BPTI [13]. Ils montrèrent de cette façon que certains des noyaux aromatiques de cette protéine sont animés d'un mouvement de « flip-flop » à la température ambiante, résultat qui surprit dans la mesure où les données de radiocristallographie conduisaient plutôt à considérer ces chaînes latérales comme les mieux définies et les moins mobiles de la structure. Cette étude contribua à ouvrir la voie à l'idée que les macromolécules ne sont pas des objets rigides mais présentent des degrés de flexibilité non négligeables.

Les mouvements des macromolécules

Il est maintenant admis que les macromolécules sont animées de mouvements à toutes les échelles de temps (figure 11). Dans le cas des protéines, cela va des oscillations rapides des atomes ou de petits groupes d'atomes autour de leurs positions d'équilibre, dans la gamme de la picoseconde, aux processus du repliement, dans la gamme de la milliseconde à la minute, en passant par des mouvements concertés de groupes d'acides aminés, de régions ou de domaines les uns par rapport aux autres, dans la gamme de la nano-, micro- ou milliseconde. La mise en évidence de ces mouvements a conduit à de nombreuses questions, concernant en particulier leur rôle. Les mouvements rapides, par exemple, ont pu être considérés comme un simple bruit thermique (les atomes bougent parce que la mécanique du système l'impose, sans que cela ait le moindre effet sur l'activité biologique). Mais il est aussi possible que ces mouvements constituent un « réservoir d'entropie » permettant un ajustement fin de l'énergie libre de certains processus (de reconnaissance par exemple). Cette mise en évidence a surtout conduit à une redéfinition de la notion même de structure, qui a cessé d'être un état unique pour devenir une distribution d'états diversement peuplés. Cela s'est accompagné de la mise en place de nouveaux champs d'étude, comme celui des protéines ne possédant pas de structures bien définies (les « protéines intrinsèquement dépliées » ou PID), ou celui des états faiblement peuplés, pouvant jouer un rôle essentiel dans l'activité biologique d'une molécule, ainsi que de l'introduction de nouveaux concepts, comme l'idée que la participation de molécules structurées par fragments à une interaction permettait d'en ajuster indépendamment la spécificité et l'affinité.

Les mouvements en RMN

L'étude des mouvements par la RMN repose sur le fait, comme nous l'avons dit plus haut, que les valeurs des grandeurs mesurables en RMN dépendent non seulement du champ magnétique perçu par chaque atome, mais aussi des fluctuations de ce champ qui peuvent être induites par les mouvements et déformations des molécules. La grande force de la RMN vient de ce que les différentes grandeurs mesurables vont être différemment affectées en fonction des différentes échelles de temps auxquelles peuvent correspondre les fluctuations. Il est donc possible de construire des expériences permettant de caractériser plus ou moins simplement et plus ou moins directement ces différentes échelles de temps [14]. Par ailleurs, la plupart de ces techniques permettent de caractériser des fluctuations autour d'un état moyen ou de définir les paramètres cinétiques des transitions entre plusieurs états structuraux observables. Cependant, l'une d'entre elles est devenue incontournable ces dernières années dans la mesure où elle

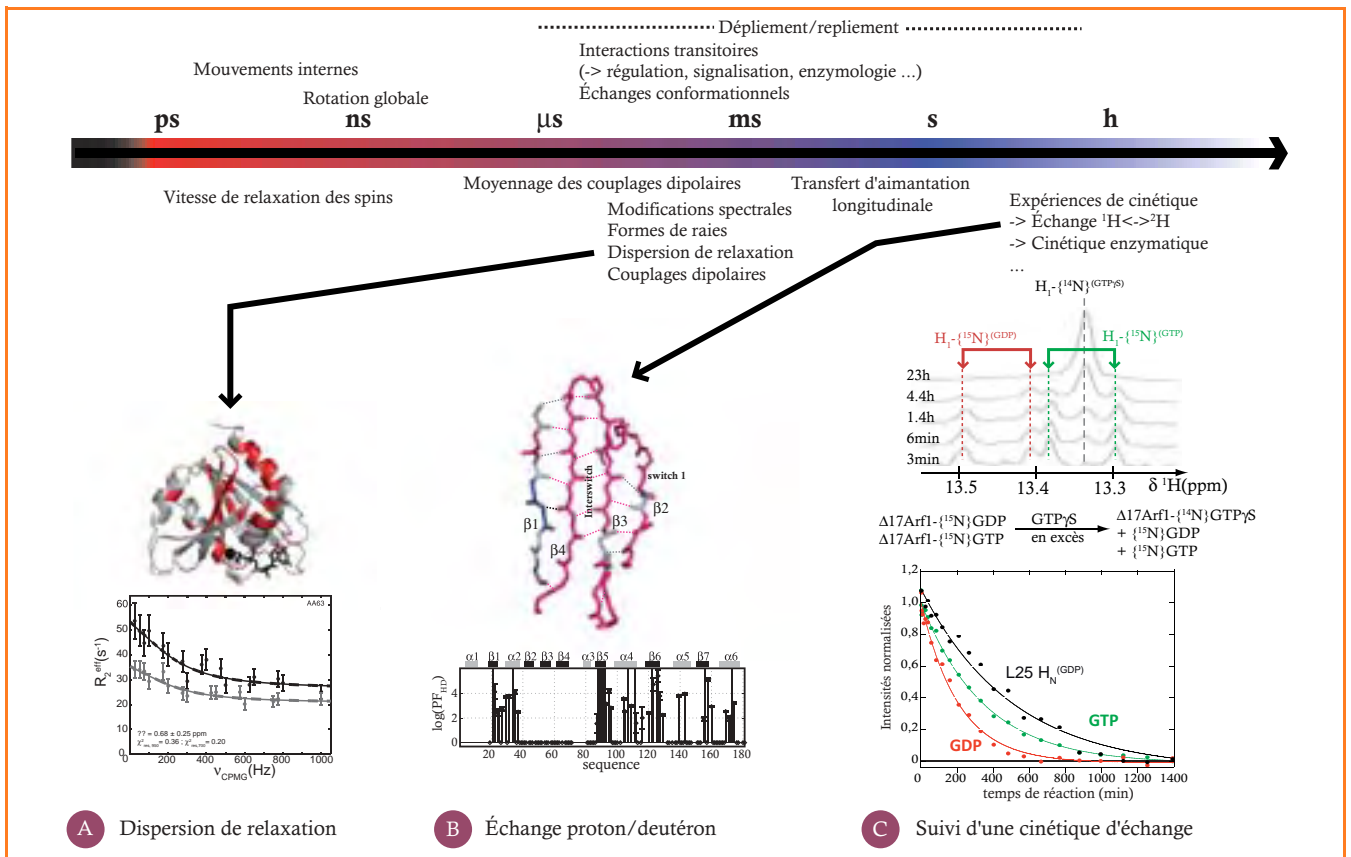


Figure 11 - Analyse des mouvements à différentes échelles de temps.

La gamme des échelles de temps des mouvements accessibles par RMN est montrée en haut de la figure. Quelques types de mouvements et de processus biologiques associés sont présentés au-dessus et quelques méthodes permettant de les caractériser sont indiquées au-dessous. Trois de ces méthodes sont illustrées dans le cas de la petite protéine G Arf1 [19], qui change de conformation selon qu'elle est liée au GTP ou au GDP. Ces changements impliquent, en particulier, un remaniement important du feuillet β présent dans la protéine.

A) Les expériences de dispersion de relaxation permettent de caractériser les mouvements à l'échelle de la milliseconde (de la centaine de microsecondes à quelques millisecondes). Dans le cas d'Arf1, les mesures réalisées sur les azotes ¹⁵N à 700 (courbes en gris) et 950 MHz (en noir) mettent en évidence la présence de mouvements importants le long des brins β de la protéine, suggérant l'existence de « voies de communication » entre les différentes régions affectées par le passage de la forme GTP à la forme GDP le long de ces brins.

B) La caractérisation de l'échange, sur quelques dizaines de minutes, entre les hydrogènes amides (¹H^N) labiles de la protéine et ceux du solvant est réalisée en dissolvant la protéine protonée dans de l'eau lourde (D₂O). On peut ainsi mesurer le facteur de protection de chaque hydrogène amide, défini comme le rapport de la vitesse d'échange de l'hydrogène dans la protéine à celui d'un hydrogène porté par le même type d'acide aminé dans un peptide non structuré. Les résultats obtenus sur Arf1 tronquée de son hélice N-terminale et liée au GDP (Δ17Arf1-GDP) montrent que les hydrogènes amides du feuillet formé par les brins β2-β3-β4-β1 ont des facteurs de protection faibles (s'échangent rapidement). Cela indique que les liaisons hydrogène entre les brins (en pointillés roses sur la figure) sont fragilisées et que le feuillet doit pouvoir s'ouvrir transitoirement.

C) Suivi de l'échange, sur plusieurs heures, entre les deux nucléotides (GDP et GTP) se liant à Arf1. L'état initial est un mélange des deux formes de la protéine (liée au GDP et au GTP). La protéine et les deux nucléotides sont marqués à l'azote 15. À t = 0, un excès de GTPγS (non marqué) est ajouté dans l'échantillon. Sur les extraits de spectres proton collectés au cours du temps, on constate la disparition de doublets caractéristiques des protons H1 couplés à l'azote ¹⁵N1 des nucléotides GDP et GTP liés à la protéine. Leur disparition est corrélée à l'apparition d'un singulet correspondant au H1 du nucléotide modifié GTPγS non marqué. L'échange de nucléotide est associé à un important changement de conformation d'Arf1, qui induit des modifications des déplacements chimiques des protons amides de la protéine pouvant être suivis soit sur le spectre proton (exemple de L25 sur la figure), soit sur une HSQC (¹H, ¹⁵N). Les résultats indiquent que le changement de conformation est plus lent que l'échange de nucléotide, ce qui suggère la présence d'états intermédiaires de haute énergie dans le mécanisme de changement de conformation de la protéine.

Globalement, l'ensemble des résultats obtenus montre que la protéine tronquée de son hélice N-terminale (forme mimant la protéine liée à la membrane) est douée de mouvements sur une gamme de temps très large. Ces mouvements mettent en place une communication entre la zone de la protéine proche de la membrane et le site d'échange du nucléotide. La caractérisation des mouvements sur différentes échelles de temps permet de mieux comprendre comment l'échange de nucléotide et le changement de conformation associé, conduisant la protéine dans sa conformation active liée au GTP, sont initiés par les facteurs d'échange nucléotidique.

permet d'accéder aux caractéristiques d'un état excité (peu peuplé) à partir de l'observation d'un état fondamental (majoritairement peuplé) lorsque ces deux états sont en équilibre (en échange conformationnel l'un avec l'autre) dans une gamme de temps adéquate.

Voir l'invisible

Il peut être important d'étudier les états structuraux minoritaires des macromolécules

Il est généralement admis aujourd'hui, et la RMN a largement contribué à établir ce résultat, qu'une

macromolécule en solution n'existe généralement pas dans un état structural unique, mais plutôt sous la forme d'une distribution d'états plus ou moins différents et plus ou moins peuplés. Une idée peut-être moins répandue, mais qui fait son chemin, est que les états minoritaires peuvent être importants, voire essentiels, pour l'activité biologique. Dans le cas des interactions protéines-ligands par exemple, deux modèles peuvent être envisagés : celui d'un « ajustement induit » et celui d'une « sélection conformationnelle ». Or si dans le premier cas, l'état biologique pertinent pour comprendre l'interaction est l'état majoritaire de la protéine, dans le second cas, il peut s'agir d'un état minoritaire. De même, dans le cas des protéines intrinsèquement dépliées, il est possible que la protéine se lie à sa cible dans une

conformation aléatoire avant d'acquiescer sa structure définitive, mais il est aussi possible qu'une faible proportion de la protéine, reconnue par la cible, préexiste dans la conformation finale. Dans le second cas, il s'agira, là encore, de mettre en évidence et d'analyser les propriétés d'un état minoritaire [15].

Un second problème, voisin, est l'étude des « complexes de rencontre ». De nombreux processus biologiques (reconnaissance d'une région « opérateur » à la surface de l'ADN par un effecteur transcriptionnel, transfert d'électrons entre protéines d'oxydo-réduction...) imposent de postuler l'existence de complexes de rencontre mal définis et hautement dynamiques au sein desquels les partenaires vont évoluer/diffuser rapidement entre de nombreuses conformations jusqu'à atteindre leur état actif. Là encore, l'étude des propriétés des nombreux états minoritaires, en équilibre avec l'état actif au sein du complexe, est essentielle à la compréhension du processus biologique.

L'étude des états minoritaires par RMN est un domaine en plein développement

On peut, bien sûr, chercher à mettre en évidence et à étudier les formes minoritaires en essayant de les stabiliser, mais cela va imposer de perturber, physiquement ou chimiquement, le système. On peut aussi, et il s'agit d'un champ expérimental en plein essor, essayer de suivre une molécule unique et donc son évolution entre ses différents états, mais cela reste limité à des observables ponctuelles. Des travaux récents tendent à montrer que la RMN peut fournir des outils permettant d'accéder à l'étude des populations d'états et, dans certains cas, à la caractérisation d'états minoritaires au sein de ces populations. Il s'agit encore de méthodes en développement, mais elles semblent très prometteuses.

Une première voie d'accès tire parti de ce que la précision de certaines mesures et la validité des équations décrivant ces mesures sont suffisantes pour permettre de valider (ou d'invalider) des modèles faisant intervenir des populations d'états. Un exemple typique est l'utilisation de sondes paramagnétiques pour l'étude des complexes de rencontre [16]. L'utilisation de telles sondes permet de mesurer avec précision un grand nombre de distances au sein d'un complexe. Par ailleurs, l'effet est suffisamment intense à faible distance et décroît suffisamment vite avec la distance pour que la présence de sous-populations influe sur les mesures sans que celles-ci soient affectées par les partenaires libres. Dans ces conditions, en utilisant plusieurs jeux de mesures et en combinant les résultats avec des données de modélisation moléculaire, il semble possible de caractériser, dans certains cas, des ensembles d'états.

Une autre façon d'aborder le problème est de remarquer que la plupart des grandeurs mesurables en RMN sont sensibles à l'existence d'équilibres et peuvent renseigner sur les états en équilibre, même lorsque ceux-ci ne peuvent être observés/distingués directement. Par ailleurs, certaines de ces grandeurs peuvent être affectées notablement, même lorsque l'un des deux états est très minoritaire (quelques %). C'est en particulier le cas de la vitesse de relaxation transverse (R_2). L'étude de l'évolution de cette vitesse de relaxation à travers les expériences dites de « dispersion de relaxation » permet dans certains cas favorables d'accéder à des paramètres structuraux (différences de déplacement chimique entre les états), thermodynamiques (populations des états) et cinétiques (constante d'échange entre les états)

de l'équilibre. L'exploitation de ces données a permis de caractériser des états très minoritaires dans des équilibres et, par exemple, de valider la théorie de la « sélection conformationnelle » dans le cas d'interactions enzymes/substrats ou d'étudier les caractéristiques d'intermédiaires structuraux dans les problèmes de dénaturation/renaturation [17].

Conclusion

Au cours des cinquante dernières années, la RMN a contribué à changer profondément nos conceptions sur la nature et le fonctionnement des macromolécules biologiques. Elle s'est révélée être un outil très versatile et très puissant en continuant son renouvellement. La RMN permet en effet de s'intéresser à de très nombreuses observables, constituant autant de voies d'accès aux propriétés physiques des macromolécules. Sa théorie est par ailleurs très bien comprise et très bien formalisée, ce qui permet une exploitation puissante des résultats obtenus. Même si certaines expériences ne peuvent être correctement réalisées (et interprétées) que par des équipes très spécialisées, d'autres sont accessibles en routine à un vaste public et leur réalisation peut être comparée à l'enregistrement d'un spectre de dichroïsme circulaire, tout en fournissant une masse considérable d'informations à l'échelle atomique.

Par ailleurs, la RMN participe d'un mouvement général dans les sciences de la vie en s'intégrant de plus en plus au sein de stratégies d'études pluridisciplinaires. Elle est complémentaire de la radiocristallographie pour la détermination de structures. Elle peut compléter une étude structurale (quelle que soit la technique de détermination utilisée) en fournissant des informations inégalables sur la dynamique et les interactions potentielles du système. Elle peut aussi être combinée à la diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS) pour étudier l'architecture de complexes supramoléculaires. Cependant, dans la mesure où la RMN permet par elle-même une étude et une description des macromolécules et de leurs interactions et assemblages selon une très grande diversité d'axes (structuraux, dynamiques, cinétiques, thermodynamiques), elle constitue, nous semble-t-il, un point de vue privilégié d'analyse des propriétés du vivant à l'échelle moléculaire et atomique. Les progrès constants de la RMN nous permettent d'envisager de lever rapidement le voile sur bien des mystères encore cachés des constituants cellulaires.

Note et références

- * PDB, « protein data bank » (www.pdb.org). Pour ne pas charger la liste des références, nous n'avons pas indiqué les publications correspondant aux structures présentées. Elles peuvent être trouvées dans les fichiers PDB (les codes d'accèsion PDB des structures sont indiqués en bleu dans le texte).
- [1] Saunders M., Wishnia A., Kirkwood J.G., The nuclear magnetic resonance spectrum of ribonuclease, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, p. 3289.
 - [2] Wüthrich K., High-resolution proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of cytochrome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1969**, *63*, p. 1071.
 - [3] Anderson W.A., Ernst R.R., Impulse resonance spectrometer including a time averaging computer and a Fourier analyzer, US patent N° 3.475.680, filed May 26, 1965, issued Oct 28, 1969.
 - [4] Jeener J., Ampere International Summer School, Basko Polje, Yougoslavie, **1971** (non publié).
 - [5] Aue W.P., Bartholdi E., Ernst R.R., Two-dimensional spectroscopy. Application to nuclear magnetic resonance, *J. Chem. Phys.*, **1976**, *64*, p. 2229.
 - [6] Kumar A., Ernst R.R., Wüthrich K., A two-dimensional nuclear Overhauser enhancement (2D NOE) experiment for the elucidation of complete proton-proton cross-relaxation networks in biological macromolecules, *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **1980**, *95*, p. 1.
 - [7] Heerschap A., Haasnoot C.A.G., Hilbers C.W., Nuclear magnetic resonance studies on yeast tRNA^{Phe} I. Assignment of the iminoproton resonances of the acceptor and D stem by means of nuclear Overhauser effect experiments at 500 MHz, *Nuc. Acid Res.*, **1982**, *10*, p. 6981.

- [8] Roy S., Redfield A.G., Assignment of the imino proton spectra of yeast phenylalanine transfer ribonucleic acid, *Biochemistry*, **1983**, *22*, p. 1386.
- [9] Scheek R.M., Boelens R., Russo N., van Boom J.H., Kaptein R., Sequential resonance assignments in ¹H NMR spectra of oligonucleotides by two dimensional NMR spectroscopy, *Biochemistry*, **1984**, *23*, p. 1371.
- [10] Zuiderweg E.R., Billeter M., Boelens R., Scheek R.M., Wüthrich K., Kaptein R., Spatial arrangement of the three alpha helices in the solution conformation of the *E. coli* lac repressor DNA-binding domain, *FEBS Lett.*, **1984**, *174*, p. 243.
- [11] Williamson M.P., Havel T.F., Wüthrich K., Solution conformation of proteinase inhibitor IIA from bull seminal plasma by ¹H nuclear magnetic resonance and distance geometry, *J. Mol. Biol.*, **1985**, *182*, p. 295.
- [12] Karpinar D.P., Balija M.B., Kügler S., Opazo F., Rezaei-Ghaleh N., Wender N., Kim H.Y. *et al.*, Pre-fibrillar alpha-synuclein variants with impaired beta-structure increase neurotoxicity in Parkinson's disease models, *EMBO J.*, **2009**, *28*, p. 3256.
- [13] Wüthrich K., Wagner G., NMR investigation of the dynamics of the aromatic amino acid residues in the basic pancreatic trypsin inhibitor, *FEBS Lett.*, **1975**, *50*, p. 265.
- [14] Palmer A.G. III, NMR characterization of the dynamics of biomacromolecules, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 3623.
- [15] Boehr D.D., Dyson J., Wright P.E., An NMR perspective on enzyme dynamics, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, p. 3056.
- [16] Clore G.M., Iwahara J., Theory, practice and applications of paramagnetic relaxation enhancement for the characterization of transient low-population states of biological macromolecules and their complexes, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, p. 4108.
- [17] Neudecker P., Lundström P., Key L.E., Relaxation dispersion NMR spectroscopy as a tool for detailed studies of protein folding, *Biophys. J.*, **2009**, *96*, p. 2045.
- [18] Odaert B., Saïda F., Aliprandi P., Durand S., Créchet J.B., Guérois R., Laalami S., Uzan M., Bontems F., Structural and functional studies of RegB, a new member of a family of sequence-specific ribonucleases involved in mRNA inactivation on the ribosome, *J. Biol. Chem.*, **2007**, *282*, p. 2019.
- [19] Buosi V., Placial J.P., Leroy J.L., Cherfields J., Guittet E., van Heijenoort C., *J. Biol. Chem.*, **2010**, *285*, p. 37987.
- [20] Vlasie M.D., Fernandez-Busnadiego R., Prudêncio M., Ubbink M., Conformation of pseudoazurin in the 152 kDa electron transfert complex with nitrite reductase determined by paramagnetic NMR, *J. Mol. Biol.*, **2008**, *375*, p. 1405.

PRC

Prévention du risque chimique



Substances dangereuses et
CMR, procédés, CLP, REACH...

Notre équipe vous
accompagne dans l'évolution
du contexte de la sécurité chimique.

Expertise et conseil
Appui scientifique et technique.

Formation
Inter et intra-entreprises, à la carte, initiale
et continue, à destination des secteurs
publics et privés.

Communication
Information sur le risque chimique,
conception de documents
spécifiques.

PRC est une unité de service
de l'Institut de chimie du CNRS

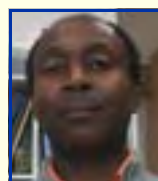
www.prc.cnrs-gif.fr



www.cnrs.fr



CNRS - PRC
Bât. 11 - Avenue de la Terrasse
91198 Gif-sur-Yvette cedex
Tél. : 01 69 82 32 67
Mail : secretariat@prc.cnrs-gif.fr



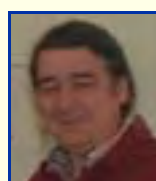
A. Louis-Joseph



N. Morellet



F. Bontems



E. Guittet



J.-L. Leroy



E. Lescop



C. Sizun



C. Van Heijenoort

Nicolas Birlirakis, Alain Louis-Joseph et Nelly Morellet sont ingénieurs de recherche au CNRS, François Bontems (auteur correspondant), Éric Guittet, Jean-Louis Leroy, Ewen Lescop, Christina Sizun et Carine Van Heijenoort sont chercheurs au CNRS, au Laboratoire de chimie et biologie structurales et fonctionnelles de l'ICSN*.

* Laboratoire de chimie et biologie structurales et fonctionnelles, Institut de chimie des substances naturelles, UPR 2301 CNRS, F-91190 Gif-sur-Yvette. Courriel : francois.bontems@icsn.cnrs-gif.fr

Dix ans de gastronomie moléculaire

Hervé This

Résumé

Créée en 1988, la discipline scientifique nommée gastronomie moléculaire se développe aujourd'hui dans de nombreux pays du monde, tant du point de vue des travaux scientifiques que de celui des applications. Un formalisme de description de la microstructure des systèmes colloïdaux a été proposé. Il a été complété par des études de la bioactivité des systèmes alimentaires, avec notamment des travaux de chimie verte. D'autre part, les applications ont été de deux types : technologiques et éducatives. Une invention par mois est introduite depuis 2000, en relation avec des grands chefs du monde entier, qui contribuent au développement de la « mode culinaire » qui a été nommée « cuisine moléculaire ». Dans les écoles et les universités, la gastronomie moléculaire est un outil efficace pour la promotion de la chimie en particulier et des sciences en général.

Mots-clés

Gastronomie moléculaire, formalisme CDS/NPOS, colloïdes, bioactivité.

Abstract

The last ten years of molecular gastronomy

Created in 1988, the scientific discipline called molecular gastronomy is being developed in many countries of the world, both scientifically, and with applications. First, formalisms were introduced in order to describe the microstructure of the studied systems. Then the bioactivity of food systems was investigated, which involved studies of green chemistry. Applications were of two kinds: technological and educational. One application of molecular gastronomy has been proposed every month since 2000, in relationship with starred chefs of the world, and the trend called "molecular cooking" is the most modern form of cooking. In schools and universities, molecular gastronomy has been used as a tool for the promotion of chemistry and physics, in particular.

Keywords

Molecular gastronomy, CDS/NPOS formalism, colloids, bioactivity.

Toute science a ses questions propres, d'une part, et ses applications, d'autre part, qui sont essentiellement de deux types : technologiques et pédagogiques. La gastronomie moléculaire, discipline scientifique qui explore les mécanismes des phénomènes survenant lors des transformations culinaires (à ne pas confondre avec la « cuisine moléculaire », qui est une forme de cuisine moderne fondée sur les avancées scientifiques), n'échappe pas à la règle. Nous allons examiner ici quelques exemples de travaux scientifiques effectués dans les dix dernières années, et des exemples des deux types d'applications.

Pour ce qui concerne les travaux scientifiques, la question des sauces – systèmes colloïdaux, prototypes de nombreux systèmes formulés (médicaments, cosmétiques, peintures...) – montrera l'utilité d'un formalisme de description qui a été mis au point en 2002 (et présenté dans ces pages) ; puis nous verrons que la « chlorophylle » des légumes verts reste bien mystérieuse, avant d'envisager la question essentielle des échanges entre les tissus végétaux ou animaux, d'une part, et leur environnement, qui est souvent une solution aqueuse, d'autre part.

Les applications technologiques seront montrées à partir de quelques-unes des innovations introduites mensuellement depuis dix ans, et aussi des modifications apportées dans les pratiques culinaires suite aux avancées de notre discipline.

Enfin la question pédagogique sera présentée à partir de l'actualité : les tout nouveaux programmes de collège et de

lycée introduisent un thème « science et cuisine », qui reprend des applications de la gastronomie moléculaire.

Premier pas

En mars 1988, Nicholas Kurti (1908-1998, alors professeur de physique à Oxford [1]) et moi-même avons « inventé » la discipline scientifique nommée « gastronomie moléculaire », parce que nous espérions à la fois explorer l'activité culinaire, la rénover, et trouver dans les transformations culinaires des phénomènes nouveaux, qui conduiraient à la découverte de mécanismes physico-chimiques inédits.

Un nouveau nom nous semblait indispensable pour décrire cette activité spécifique, en particulier parce que, à l'époque, les sciences des aliments se préoccupaient principalement de la composition des ingrédients alimentaires et de procédés industriels, négligeant les transformations culinaires, et notamment les phénomènes survenant lors de ces transformations.

Par exemple, des traités aussi réputés que le *Food Chemistry* donnaient très peu d'informations sur les transformations culinaires [2] : dans l'édition de 1999, moins de 0,5 % du chapitre consacré aux viandes examinait des phénomènes culinaires (la contraction du tissu animal lors du chauffage, en raison de la dénaturation du tissu collagénique), l'essentiel du chapitre étant consacré à la description du tissu musculaire animal ou à la production industrielle (saucisses, extraits de viande). Dans cette même édition, la proportion de texte

consacré aux transformations thermiques du vin, dans le chapitre consacré à ce produit, était nulle... alors que l'activité culinaire fait un très large usage du vin pour la préparation des sauces (par exemple, dans *L'art des sauces* [3], seules 79 sauces sur 194 ne contiennent pas de vin) et que des modifications chimiques notables ont lieu lors du traitement thermique de ce produit, surtout quand la concentration en eau diminue fortement au cours du traitement.

Pourquoi les sciences des aliments avaient-elles négligé les transformations culinaires ? On peut imaginer que la nécessité de nourrir les peuples, qui a été une préoccupation majeure jusqu'à notre siècle (n'oublions pas que nous sommes la première génération à ne pas avoir connu de famine... et encore, pas tous !), est la raison essentielle qui a conduit à des études de la valorisation des denrées, des procédés de conservation, mais on peut aussi supposer que les phénomènes originaux qui ont lieu lors de la production de mets quotidiens, tels que le cassoulet, la sauce hollandaise, la brandade de morue ou la choucroute, étaient jugés trop « vulgaires » : dans les années 1960, un article consacré à la sauce béarnaise dans la revue *Nature* a paru de la plus grande excentricité [4]. Pourtant, le grand Antoine Lavoisier n'avait-il pas lui-même montré l'exemple, dans un travail consacré aux bouillons de viande, où il écrivait : « On ne peut s'empêcher d'être surpris, toutes les fois qu'on s'interroge soi-même sur les objets qui nous sont les plus familiers, sur les choses les plus triviales, de voir combien nos idées sont souvent vagues et incertaines, et combien, par conséquent, il est important de les fixer par des expériences et par des faits » [5].

Ainsi, malgré quelques précurseurs, la situation au milieu des années 1980 était analogue à celle de la biologie moléculaire quelques décennies plus tôt. La terminologie « *molecular and physical gastronomy* » s'imposa donc pour désigner, identifier, la nouvelle activité qui consistait en réalité à partir de phénomènes observés lors des transformations culinaires afin de découvrir des phénomènes et des mécanismes inédits [6]. William Astbury n'avait-il pas défini la biologie moléculaire comme : « [...] *moins une technique qu'une approche, avec le point de vue des sciences physiques et l'idée force consistant à chercher des mécanismes moléculaires derrière les manifestations à grande échelle de la biologie classique ?* » [7-8].

Un mot de définition, enfin, parce que l'expérience prouve que le terme « gastronomie » fait très souvent penser – fautivement – à de la cuisine d'apparat. En réalité, la gastronomie est « *la connaissance raisonnée de tout ce qui se rapporte à l'être humain en tant qu'il se nourrit* » [9]. L'histoire de la cuisine est une branche de la gastronomie (gastronomie historique), tout comme la géographie de l'alimentation (gastronomie géographique), ou encore comme la littérature gourmande, etc. Dans notre cas, nous étions intéressés par l'exploration physico-chimique de la composante culinaire de l'alimentation. Aussi était-il légitime de nommer « gastronomie moléculaire » la science que nous envisagions.

Les travaux scientifiques

La question des sauces

Les dix premières années d'activité furent essentiellement consacrées à l'étude des dictons, tours de mains, proverbes, adages, trucs ou astuces culinaires (ce que nous nommons

des « précisions culinaires »), parce que nous supposions que ces objets culturels pouvaient faire apparaître des phénomènes et des mécanismes nouveaux [10]. À ce jour, plus de 25 000 précisions ont été recueillies, rien que dans le corpus culinaire français. La collection est disparate : il y a des précisions culinaires manifestement fausses, telle celle qui stipule que les règles féminines font tourner les sauces mayonnaises, ou des observations dont le statut de véracité est inconnu, telle celle qui indique que les sauces au vin montées au beurre sont moins « brillantes » quand elles sont fouettées que quand la casserole est simplement agitée (« vannée »), lors de l'ajout de beurre (figure 1).

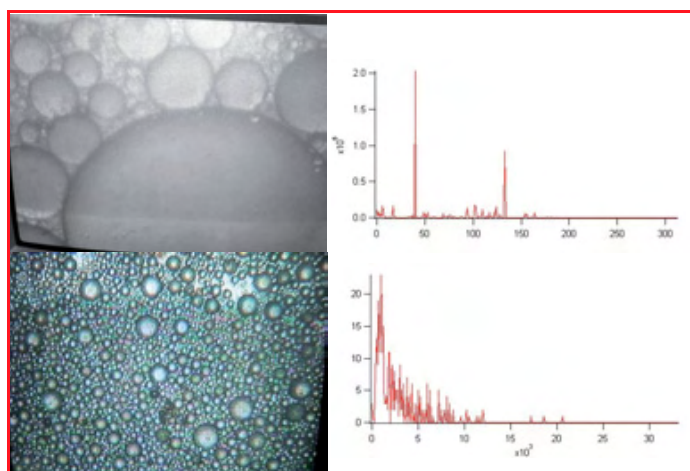


Figure 1 - Les micrographies de gauche montrent la différence considérable de microstructure pour des systèmes modèles de sauce au vin montées au beurre.

En haut, la sauce a été « vannée », et en bas, elle a été fouettée. À droite : les courbes de distribution des gouttelettes de matière grasse émulsionnée.

Amusement futile que l'examen de ces questions ? Ce serait une double erreur de le croire. D'abord, la science doit être évaluée à l'aune de sa production propre, et non selon des critères extérieurs. D'autre part, la question de la « brillance » d'un système colloïdal – pour ne prendre qu'un exemple – est scientifiquement difficile. De surcroît, l'avancée de la science conduit à des applications économiquement essentielles : non seulement la réputation de la cuisine française attire les touristes, mais aussi une part notable de la balance commerciale de la France est due à l'export de produits alimentaires industriels, et repose, de ce fait, sur la réputation culinaire du pays.

Enfin la fréquence élevée de la consommation de certains mets conduit à des constats économiques insoupçonnés *a priori*. Par exemple, il semble bien futile de se demander s'il est vrai que les salades de pommes de terre sont meilleures quand les pommes de terre (tubercules de *Solanum tuberosum* L.), après cuisson dans l'eau, sont mises dans la sauce vinaigrette alors qu'elles sont chaudes. Pourtant, dans l'hypothèse d'une véracité de cette « précision culinaire », résultant de l'absorption d'une quantité pourtant faible de sauce, le coût annuel total, pour toute l'industrie alimentaire (les salades de pommes de terre sont vendues dans tous les supermarchés, et encore plus dans les pays nordiques) est considérable : à raison d'un centime d'euro en plus ou en moins par portion, de cent portions vendues par semaine et par grande surface, il atteint 500 000 centimes, soit 10 000 € par an rien que pour notre pays, et cela chaque année !

De toute façon, il n'est pas illégitime de penser que c'est plutôt l'intuition d'un travail scientifique qui doit guider les

études scientifiques. Dans le cas des sauces, l'observation de leur nature colloïdale a conduit à une chaîne de travaux, qui ont commencé par la description des systèmes. Ainsi la physico-chimie des colloïdes s'est focalisée sur les interfaces et l'exploration des phases exotiques (phases éponge, microémulsions...), mais elle dispose, avec la cuisine, d'un champ remarquable, puisque quelque 450 sauces classiques sont recensées dans les livres de cuisine française.

Fautivement, la plupart sont considérées comme des « émulsions », à commencer par la sauce béarnaise précédemment évoquée... et qui est plutôt une suspension (dispersion de particules solides : les agrégats de protéines ayant coagulé) qu'une émulsion (dispersion de gouttelettes de matière grasse dans une phase non miscible à la première) (figure 2) [11].

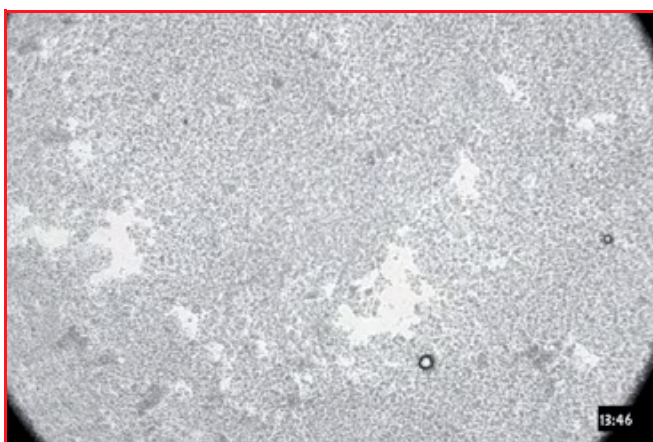


Figure 2 - La crème anglaise, la sauce hollandaise, la sauce béarnaise et les sauces voisines ou dérivées ne sont pas des émulsions (dispersion de gouttes d'huile dans une phase aqueuse), comme cela est encore indiqué dans les manuels de cuisine et aussi dans nombre de publications scientifiques, mais un système colloïdal mixte suspension/émulsion/mousse, puisque certaines protéines de l'œuf coagulent à la température de 82 °C qui est atteinte en cours de cuisson. Autrement dit, une crème anglaise réussie (macroscopiquement) est ratée microscopiquement, puisqu'elle est pleine de microgrumeaux.

Quant aux gels, leur statut était complexe puisque l'on confondait les gels du type des gels de gélatine, où la phase aqueuse, continue, est dispersée dans le réseau solide, également continu, formé par l'enchaînement des molécules de gélatine (du collagène dénaturé et partiellement dégradé), et des gels différents, tels ceux que constituent au premier ordre les tissus vivants, avec une phase aqueuse dispersée dans le réseau solide, continu.

Le formalisme CDS/NPOS (« complex disperse system/non periodical organization of space ») introduit en 2002 en vue de décrire les systèmes colloïdaux (présents dans les divers champs de la formulation : médicaments, peintures, cosmétiques...) a permis de distinguer ces systèmes [12]. À ce jour, tous les systèmes alimentaires ont été décrits par ce formalisme et de nouvelles questions scientifiques ont surgi des études. Par exemple, la « matière grasse » alimentaire est le plus souvent un mélange de divers types de triglycérides, ayant chacun une température de fusion spécifique, de sorte qu'à la température ambiante, un morceau de chocolat, une goutte de matière grasse dans du lait ou une plaquette de beurre contiennent à la fois une fraction liquide et une fraction solide : comment ces deux fractions sont-elles réparties ?

Ce mystère scientifique s'accompagne d'une question à la fois scientifique et technologique : toutes les formules engendrées mécaniquement par ce formalisme correspondent-elles à des systèmes possibles ? La question est difficile, parce que les systèmes dispersés sont le plus souvent métastables. Dans les émulsions ou dans les suspensions, par exemple, les vitesses de crémage dépendent de la taille des structures et de la nature des tensioactifs, mais ces systèmes ne sont pas stables ; leur obtention résulte d'un savoir-faire, pas d'une possibilité thermodynamique. Mieux, la question des relations structure/activité, en chimie thérapeutique, trouve avec le formalisme CDS/NPOS son pendant dans le champ de la galénique : peut-on prévoir les caractéristiques physiques, optiques, mécaniques, rhéologiques, électriques, de libération de composés hydrophobes, etc. à partir de la formule d'un système colloïdal ?

Si ces « graal » demeurent bien lointains, le formalisme CDS/NPOS a montré son utilité lors de l'étude des sauces classiques françaises, lesquelles ont été réalisées (de façon rigoureuse, évidemment, pas en vue d'une consommation) et analysées (essentiellement par microscopie optique). Il est d'abord apparu que toutes ces sauces relevaient de 23 types physico-chimiques [13]. Puis un examen des recettes de sauces dans les ouvrages culinaires du passé a montré que pour le corpus considéré, le nombre de types physico-chimiques a augmenté avec le temps. Pourquoi ? L'analyse semble montrer que l'empirisme culinaire n'a pas eu le temps d'identifier davantage de systèmes, laissant même des « trous » dans la liste des types physico-chimiques rangés par ordre de complexité. En outre, les diverses cultures culinaires n'ont pas toutes les mêmes types physico-chimiques de sauces.

Travail académique ? Sans doute pas : les sociétés qui produisent des cosmétiques savent combien l'innovation est importante ; or l'analyse des gammes de produits existantes peut conduire, comme pour les sauces, à des systèmes dont le type physico-chimique est resté inexploré. Cela vaut pour l'ensemble des activités de formulation.

Les pigments des végétaux

Si l'introduction du formalisme CDS/NPOS a donné un cadre d'étude de plus en plus utilisé par la communauté [14], des travaux qui ont été consacrés à des questions chimiques se sont accompagnés de la mise au point de méthodes d'analyse des systèmes alimentaires, notamment dans le cas des transformations culinaires des tissus végétaux. Pour la physico-chimie, les composés bioactifs des aliments (ceux pour lesquels il existe des récepteurs biologiques des systèmes sensoriels : olfactif, sapictif, trigéminéral, tactile, visuel, auditif...), et notamment des tissus animaux (viandes, poissons) ou végétaux (fruits, légumes), sont essentiellement des marqueurs, susceptibles de révéler soit des chemins que ces composés peuvent emprunter lors des transformations culinaires, soit des effets de matrice avec, notamment, des associations supramoléculaires.

Le monde végétal étant d'une diversité considérable, on a beaucoup étudié les transformations des tissus végétaux, notamment leurs pigments. Ainsi par exemple, l'évolution de la couleur des gousses immatures de *Phaseolus vulgaris* L. (haricots verts) a été suivie au cours de traitements thermiques.

À ce sujet, il est tout à fait extraordinaire que des décennies de travaux aient été consacrées à des broyats de tissus végétaux, alors que la « couleur » des haricots entiers évolue

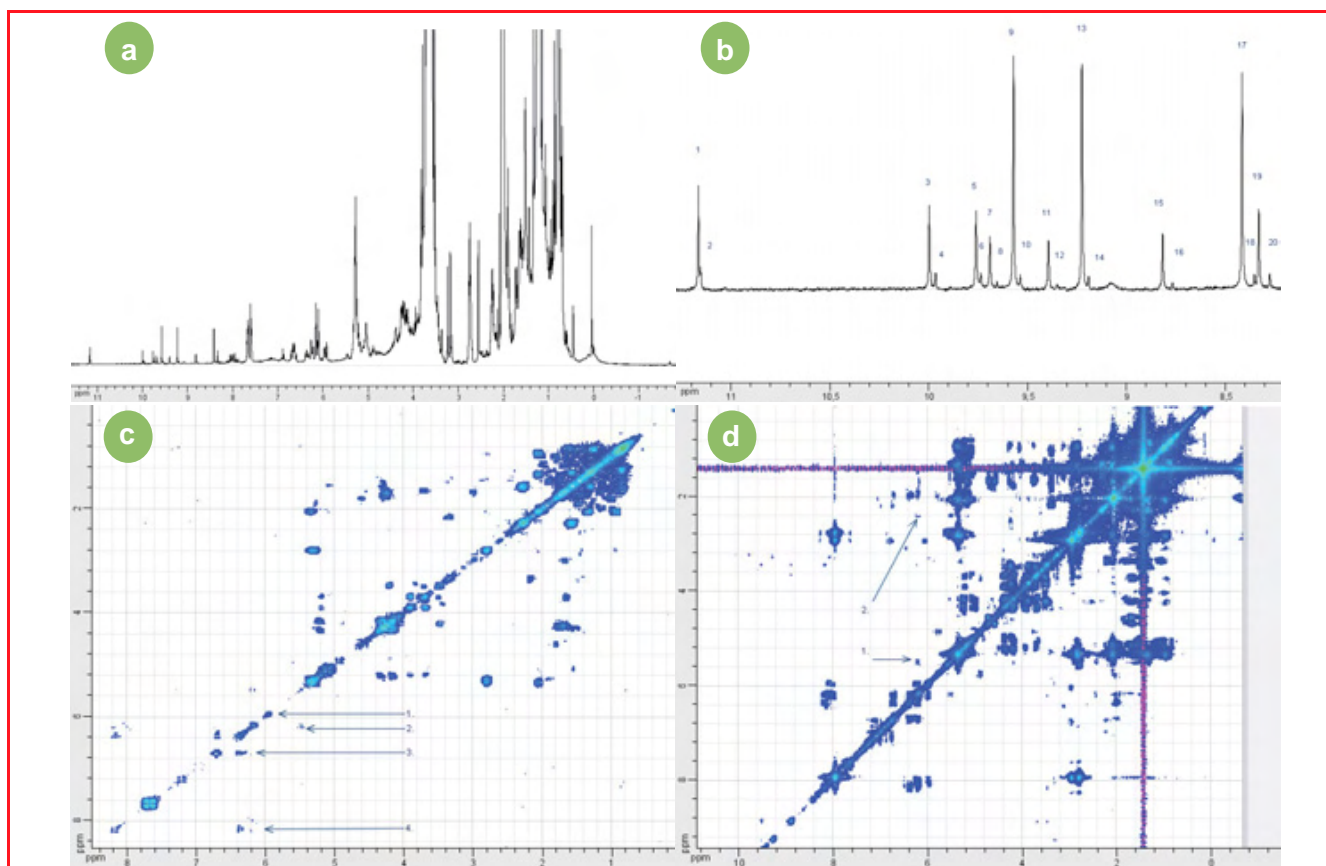


Figure 3 - a) Spectre de RMN du proton (300 MHz, δ [ppm]) à partir du HMDSO pour des extraits de haricots verts dans la d_6 -acétone ; b) Détail de la région δ 11,3-8,2 ppm, laquelle inclut des pics des chlorophylles et de leurs dérivés ; c) Spectre de RMN bidimensionnelle ^1H - ^1H COSY et d) Spectre de RMN bidimensionnelle ^1H - ^1H TOCSY des mêmes extraits.

différemment de celle de ces broyats. Pis encore, il est extraordinaire d'observer que nombre de travaux scientifiques (sans compter les sujets d'agrégation, les travaux pratiques, etc.) ont pour origine l'extraction des chlorophylles (profitons de l'occasion pour indiquer que « la » chlorophylle n'existe pas, mais qu'il existe « des » chlorophylles : a, a', b, b', c, etc.), des caroténoïdes ou de leurs dérivés, mais que les méthodes d'extraction n'avaient pas été correctement analysées. Il est vrai que la question est compliquée par la présence d'enzymes susceptibles de modifier les composés à extraire, ou d'instabilités chimiques de ces composés dans les solvants d'extraction [15].

Après une étude rationnelle de l'extraction, la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13 (mono- ou bidimensionnelle) a révélé l'évolution du contenu pigmentaire de tissus traités thermiquement, au cours du traitement dans diverses conditions (en fonction du temps de traitement, de la température, du pH du milieu, etc.) [16] (figure 3).

Malgré les résultats obtenus, beaucoup reste à faire pour identifier les mécanismes des transformations, notamment parce qu'il faut tenir compte d'associations supramoléculaires des chlorophylles et des caroténoïdes, lesquelles modifient les réactivités des pigments isolés et semblent protéger, *in vivo*, les chlorophylles des photodégradations. Toutefois l'outil mis au point dans ce cas devrait permettre de mieux suivre ces évolutions.

À noter également que, lors de ces études, un outil fondé sur l'utilisation de la chromatographie sur couches minces, en mode quantitatif, a été mis au point : cet outil permet d'explorer les contenus pigmentaires en champ [17].

Les échanges entre tissus animaux et végétaux et environnement aqueux

Le même type d'outils analytiques a été utilisé pour suivre les échanges entre des tissus vivants et l'environnement aqueux où ils sont traités. Ici, un outil complémentaire a été introduit : la RMN quantitative de tissus entiers [18]. Au cours de la mise au point de cette méthode d'analyse, l'extraction des saccharides à partir de racines de carotte (*Daucus carota* L.) par des méthodes préalablement publiées a été comparée à l'étude des tissus entiers, et des quantités significativement supérieures de glucose ont été trouvées dans les tissus entiers. Cette différence conduit soit à douter des méthodes d'extraction, soit à supposer que la RMN quantitative du proton « voit » des résidus de saccharides présents en nombre notable dans des composés qui pourraient être des composés phénoliques.

Quelle que soit l'hypothèse retenue, la formation de « bouillons » a été suivie, à l'aide la RMN quantitative du proton, et la théorie générale des échanges dans les tissus végétaux a été testée. Ces tissus comportent des parties différentes, avec notamment des tissus conducteurs (xylème et phloème), qui respectivement montent la sève brute vers les parties aériennes des plantes ou redescendent les composés organiques synthétisés dans les feuilles vers les tissus de stockage (racine, tubercule) [19] (figure 4).

La question essentielle est de savoir si les saccharides stockés dans le tissu parenchymateux (les saccharides sont des marqueurs hydrosolubles, importants lors de la

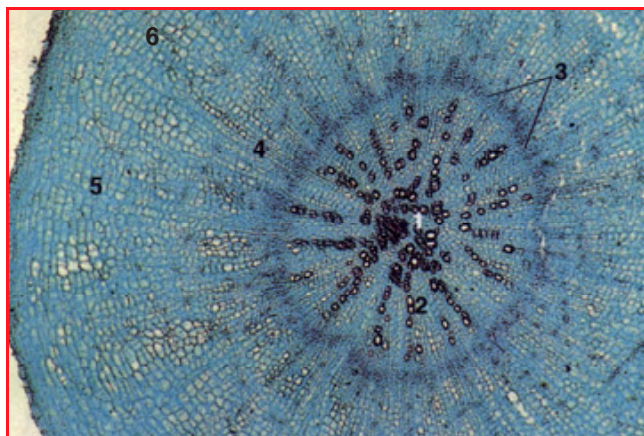


Figure 4 - Sur cette coupe transversale de racine de carotte, on voit le xylème primaire (1), le xylème secondaire (2), le cambium libéro-ligneux (3), le phloème secondaire (4), le cortex (5) et l'épiderme (6) [19].

consommation, parce qu'ils contribuent à la saveur) passent en solution, ou bien si seuls ceux qui sont dissous dans la sève élaborée sont récupérés, auquel cas le taux de récupération serait très faible. À ce jour, les travaux montrent que la seconde hypothèse est sans doute la bonne [20], bien que des études de microscopie confocale à balayage aient révélé que la diffusion de marqueur fluorescent se fasse aussi, dans un premier temps, par les espaces péricellulaires. Pour cette question, beaucoup de travail reste à faire parce que les tissus conducteurs, comme les tissus sanguins, ont la capacité de se fermer partiellement lorsqu'ils sont endommagés [21].

D'autres questions scientifiques passionnantes sont apparues, notamment sur les évolutions des composés organiques extraits, lors des traitements thermiques. Il est bien connu que des composés tels que la cystéine sont modifiés lors de traitements thermiques prolongés, libérant de l'hydrogène sulfuré. Toutefois, cette réaction, courante en cuisine, a été reconnue comme le prototype d'un groupe de réactions de « chimie verte » qui ont lieu lors des traitements culinaires. Il n'est pas nouveau que la « cuisine » s'accompagne de modifications des composés organiques présents dans les tissus végétaux ou animaux, et les réactions de Maillard, par exemple, sont de bons exemples de réactions qui s'effectuent dans ces conditions (et même à des températures aussi basses que celle de l'organisme : l'opacification du cristallin des diabétiques résulte sans doute de telles réactions) [22]. Toutefois, il est essentiel que des synthèses puissent être effectuées dans l'eau, à des températures de 100 °C, pendant des temps longs. Les mécanismes peuvent être originaux, tels ceux qui sont connus pour des acides aminés ou des saccharides (par exemple, la formation de 5-hydroxyméthylfurfural, obtenu par traitement thermique de fructose, est récemment apparue comme une cause de disparition des abeilles, aux États-Unis) [23-24].

Pour ces réactions, comme pour les évolutions des pigments, de nombreux mystères subsistent. Ainsi, pour les tissus végétaux, où les cellules sont cimentées par la paroi végétale – faite de cellulose, d'hémicelluloses et de pectines –, on pourrait admettre que le traitement thermique provoque principalement la bêta élimination des pectines (essentiellement des polymères de l'acide galacturonique, ou acide (2S,3R,4S,5R)-2,3,4,5-tétrahydroxy-6-oxohexanoïque), une réaction d'hydrolyse due à la dissociation des liaisons covalentes entre les résidus d'acide galacturonique.

Toutefois, les expériences montrent que bien d'autres phénomènes sont impliqués.

Expérimentalement, l'importance de la β -élimination sur la consistance des tissus végétaux a été étudiée, mais les résultats sont contradictoires. Par exemple, l'amollissement de racines de carottes (*Daucus carota* L.) a été décrit par des lois variées, mais même des modèles ne donnent pas des résultats cohérents (par exemple, étude de la viscosité de solution de pectines de citron *Citrus citus*). Bien sûr, les pectines ne sont pas les seuls polysaccharides à être hydrolysés pendant les traitements thermiques des transformations culinaires. Si la cellulose est très thermorésistante, l'amidon (amylose et amylopectine) ou les protéines se dissocient lentement au cours du temps, surtout en milieu acide, comme dans la viande ou dans la plupart des mets.

Les applications technologiques : innovations et rationalisation des outils et ingrédients

Ces quelques exemples ont été choisis parmi de nombreux autres, parce qu'ils montrent combien nos connaissances sont insuffisantes à propos de questions pourtant très familières. Passons à la question des applications, extrêmement nombreuses, notamment parce qu'elles ont été engendrées à l'aide d'une méthodologie d'innovation [25]. Parmi ces applications de la gastronomie moléculaire introduites chaque mois depuis 2000, certaines de ces innovations sont fondées sur des idées simples – tel le « sel glace », simple transposition du sucre glace –, mais d'autres sont plus complexes – tel le « pianocktail », système à base de microréacteurs et de pompes, piloté par ordinateur, qui matérialise les formules CDS/NPOS [26].

Beaucoup de systèmes nouveaux ont reçu le nom de chimistes du passé : Braconnot, Chaptal, Faraday, Gay-Lussac, Geoffroy, Gibbs, Kessel, Lavoisier, Liebig, Paré, Pasteur, Ourisson, Peligot, Priestley, Thenard, Vauquelin, Wurtz... [27]. Par exemple, on a nommé « gay-lussac » des émulsions foisonnées, et « gibbs » des émulsions piégées dans des gels chimiques – en pratique, ce type de systèmes s'obtient par dispersion d'huile dans un blanc d'œuf, par exemple, puis par chauffage de l'émulsion formée : le chauffage dénature les protéines globulaires qui composent le blanc d'œuf et conduit à leur association par des ponts disulfure, ce qui engendre le réseau du gel où l'émulsion reste piégée.

Ces systèmes nouveaux sont aujourd'hui utilisés par les cuisiniers du monde entier, et il ne se passe de jour sans que la presse ne fasse état de l'application des résultats de la gastronomie moléculaire, souvent en confondant celle-ci avec la « cuisine moléculaire ».

Plus précisément, on avait nommé « cuisine moléculaire » cette forme de pratique culinaire modernisée, qui fait usage de « nouveaux » ingrédients, méthodes, outils (les guillemets signalent que le « nouveau » des débuts de la gastronomie moléculaire est quasi classique aujourd'hui ; par « nouveau », on entendra « ce qui n'est pas présent dans les ouvrages de Paul Bocuse », par exemple).

Nouveaux outils ? Dès 1969, Kurti avait montré l'utilisation du froid et du vide en cuisine. Puis l'emploi de matériel de laboratoire de chimie a été proposé [28]. Depuis, les efforts en faveur d'une rénovation technique de la cuisine ont été fructueux puisque le monde culinaire s'équipe maintenant de siphons – où du dioxyde de carbone pousse des liquides afin

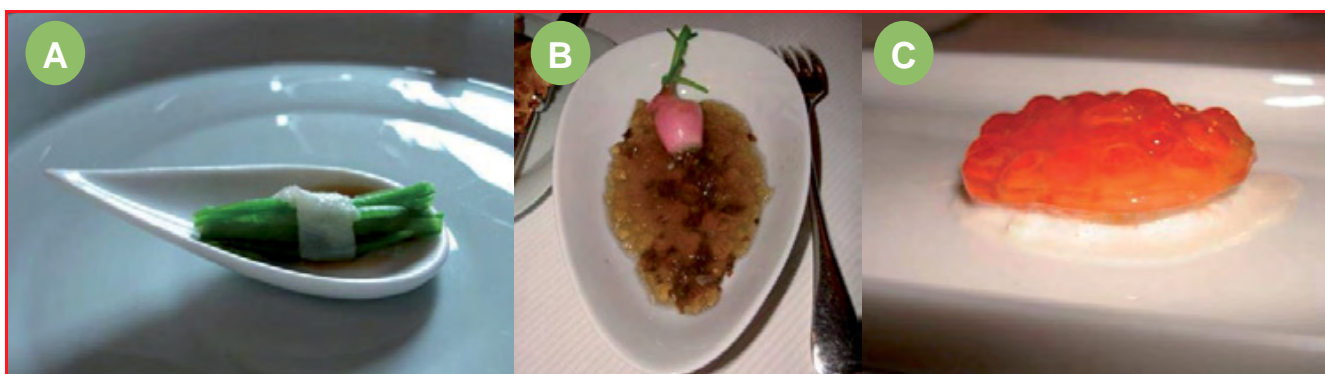


Figure 5 - Quelques exemples d'applications technologiques.

A) Ce « fibré » a la structure de la viande, puisqu'il est constitué de fibres emplies d'une solution aqueuse de protéines. Ici, il est fait de gousses immatures de haricots (*Phaseolus vulgaris* L.) qui ont été percées et emplies d'un gel nommé « foie gras Chantilly ». Dans le formalisme CDS/NPOS, sa formule est D_1/D_3 . B) Ce « liebig » a été réalisé par le cuisinier français Pierre Gagnaire, dans son restaurant parisien ; c'est une émulsion dispersée dans un gel physique. C) Cette « conglomèle » est une orange artificielle, puisque de formule D_0/D_3 dans le formalisme CDS/NPOS. Dans ce plat, le jus d'orange assaisonné a été enclos dans des perles obtenues par gélification d'alginate de calcium, puis les perles ont été collées entre elles par de la gélatine.

d'engendrer des mousses –, d'évaporateurs rotatifs afin de séparer des fractions ayant des goûts originaux, d'entonnoirs à verre fritté pour clarifier les bouillons, d'azote liquide pour faire des sorbets... On le voit, il s'agit ici d'applications simples dans le principe, mais qu'il a fallu une trentaine d'années avant d'imposer à un monde qui était resté très en retard techniquement.

Nouveaux ingrédients : là encore, il a fallu beaucoup d'énergie pour faire adopter l'usage d'agents gélifiants nouveaux ou classiques. Alors que la gélatine (et encore, surtout le pied de veau longuement traité thermiquement dans l'eau) était le seul agent utilisé pour les gelées (la pectine était utilisée, mais pas ajoutée), s'imposent aujourd'hui, chez les cuisiniers du monde entier, l'agar-agar, les alginates de sodium, les carraghénanes, les diverses pectines, etc. D'autres composés définis (acide tartrique, acide citrique, etc.) sont également utilisés, malgré une tendance conjoncturelle à une naturalité bien fantasmagique.

Nouvelles méthodes : la compréhension des transformations culinaires conduit évidemment à des propositions de rénovation des techniques anciennes et à l'emploi de méthodes nouvelles, pour obtenir des produits classiques ou nouveaux. Un bon exemple est le « chocolat chantilly » présenté il y a quelques années dans les pages de *L'Actualité Chimique*, et qui montre que le blanc d'œuf est inutile pour la confection de mousses au chocolat [29].

Les applications pédagogiques : de l'école à l'université

Les premières années du XXI^e siècle ont été des années charnières pour la gastronomie moléculaire, pour plusieurs raisons, mais surtout parce que l'on a cessé de confondre l'activité scientifique, d'une part, et les applications, technologiques et pédagogiques, d'autre part.

Jusqu'à vers 2000 environ, le programme affiché pour la gastronomie moléculaire comprenait cinq objectifs [30] : (1) explorer les recettes ; (2) recueillir et tester les tours de mains, proverbes, adages... culinaires ; (3) inventer des plats nouveaux (4) introduire en cuisine de nouveaux ingrédients, ustensiles, méthodes ; (5) utiliser les travaux précédents pour montrer au public les beautés de la science. Malgré d'innombrables présentations de la gastronomie moléculaire, en France et à l'étranger, dans des cercles scientifiques variés, ce programme initial était toutefois confus, puisqu'il

mêlait la science (objectifs 1 et 2), la technologie (objectifs 3 et 4) et la « communication » (objectif 5).

Or l'ambition de la gastronomie moléculaire, comme pour n'importe quelle science, est la découverte de phénomènes et de mécanismes, pas la technologie ni la communication. Bien sûr, les chercheurs intéressés par la discipline peuvent avoir à cœur de populariser en cuisine des techniques rationalisées, fondées sur les résultats de la physique et de la chimie, ce qui relève de la technologie ; bien sûr, depuis le début des années 1980, nous avons bien perçu que l'attrait du public pour la cuisine permettrait de faire venir à la science des publics variés, de l'école jusqu'au grand public, et nous comptons sur cet attrait pour lutter contre la désaffection commençante des études scientifiques. Toutefois, il demeurerait que la science est la science, pas la technologie ni la communication.

Dans le début du siècle, les réflexions sur les travaux de la discipline, d'une part, et la grande vogue médiatique qui entoura immédiatement les travaux, d'autre part, conduisirent à mieux distinguer la science qu'est la gastronomie moléculaire, la technologie qui peut se fonder sur les avancées de cette science, la technique qui découle des transferts technologiques, la communication qui peut être utilement faite à partir des travaux scientifiques ou technologiques.

Ainsi, au début des années 2000, le programme européen *Innicon* (5^e PCRD) fut l'occasion de placer l'activité scientifique de la gastronomie moléculaire au centre d'un dispositif comprenant des écoles de cuisine européennes et des cuisiniers parmi les plus réputés (Christian Conticini et Émile Jung, France ; Ferran Adrià, Espagne ; Heston Blumenthal, Royaume-Uni...). C'est à ce moment que, l'activité des cuisiniers qui utilisaient de nouveaux ingrédients, outils et méthodes n'étant pas de nature scientifique, la terminologie de « cuisine moléculaire » s'imposa, pour décrire leur travail qui se distingue entièrement de la gastronomie moléculaire.

Simultanément, alors que le Groupe INRA de gastronomie moléculaire se développait sous ma direction, au sein du Laboratoire de chimie des interactions moléculaires du Collège de France (dirigé par Jean-Marie Lehn), le Ministère de l'Éducation nationale demandait deux applications pédagogiques de la discipline : pour les écoles, d'une part, et pour les lycées hôteliers, d'autre part.

La première s'apparente aux actions de la *Main à la Pâte*, mais elle est centrée sur le « fait alimentaire » : les *Ateliers expérimentaux du goût* veulent ainsi « faire monter la

nourriture du ventre à la tête », en organisant, par exemple, des concours de blancs en neige, afin de montrer, par l'expérience, que les pratiques culinaires traditionnelles sont très largement irrationnelles et médiocres. Dans le premier atelier, consacré aux blancs en neige, on fait produire aux enfants plusieurs litres de blanc en neige à partir d'un seul œuf, et, surtout, on leur fait comprendre : pourquoi le blanc en neige est blanc, alors que le blanc d'œuf est jaune ; pourquoi le blanc en neige est ferme, alors qu'on a battu de l'air et un blanc d'œuf liquide ; la structure de la matière, et les liquides en particulier ; l'idée de molécules ; la réflexion de la lumière...

Depuis quelques années, ces *Ateliers expérimentaux du goût* ont été complétés par des *Ateliers Science & Cuisine*, établis par des inspecteurs et des professeurs de l'Éducation nationale (Académie de Paris). Ces nouveaux ateliers, mis en relation avec les programmes de chimie, de physique et de sciences de la vie et de la Terre, à divers niveaux scolaires, ont été intégrés dans les tout nouveaux programmes de collège.

La rénovation de l'enseignement culinaire, d'autre part, s'est fondée sur de nombreux tests expérimentaux effectués soit dans le cadre rigoureux du laboratoire, soit de façon préliminaire lors des *Séminaires INRA de gastronomie moléculaire*. Nombre de ces tests ont réfuté des interprétations données par les manuels d'enseignement culinaire à l'usage des élèves des lycées hôteliers. Par exemple, depuis environ un siècle, les manuels distinguaient classiquement trois types de cuisson qui étaient nommées « cuisson par concentration », « cuisson par expansion », et « cuisson mixte ». La cuisson qui était fautive dite « par concentration » a pour prototype le rôtissage de la viande de bœuf. Dans les manuels d'enseignement de la technique culinaire, on représentait un cercle (le périmètre du rôti) avec quatre flèches dirigées vers le centre du cercle, et l'on indiquait que les jus se concentraient dans la viande : « *Les viandes noires demandent à être saisies, c'est-à-dire soumises à l'action d'une chaleur assez vive pour se trouver rapidement enveloppées d'une couche rissolée et résistante qui forme barrière et s'oppose à la sortie du jus. [...] Dans un rôti bien conduit, il se produit le même phénomène que dans une viande grillée : la chaleur périphérique gagne en profondeur par étapes successives, refoulant le jus vers l'intérieur, jusqu'à ce que celui-ci, frappé de tous côtés, s'échauffe et devienne à son tour un agent de cuisson. Il n'en est pas de même en ce qui concerne les rôtis de viandes blanches, dont les sucs existent à peine ou se présentent sous forme de jus gélatineux* » [31].

Cependant la moindre connaissance physico-chimique, et aussi de simples observations, font douter de toutes ces descriptions : le jus ne peut pas s'accumuler à cœur, car le tissu musculaire est plein d'eau, incompressible. D'autre part, la sauteuse où se trouve le rôti contient, après la cuisson, un résidu brun formé par l'évaporation du jus qui est sorti de la viande au cours de la cuisson : chauffé, le tissu collagénique est contracté, ce qui a expulsé des jus dont l'eau s'est évaporée, et dont les molécules ont été chimiquement modifiées par la chaleur intense du four. D'ailleurs, pour montrer que les jus sortent de la viande en cours de cuisson, il suffit de peser la viande avant et après la cuisson : la perte de masse résulte de la perte de jus.

De même, la cuisson fautive dite « par expansion » était théorisée d'après le gastronome Jean-Anthelme Brillat-Savarin (qui n'était ni cuisinier ni scientifique, mais homme de loi, malgré le titre de docteur dont il se pare dans son



« C'est ça que je veux faire plus tard : chimiste moléculaire. C'est vraiment super ! », Quentin, 12 ans, très enthousiaste après avoir goûté la cuisine moléculaire et assisté à un atelier sur la gastronomie moléculaire au Futuroscope de Poitiers. Photo : S. Bléneau - Serdel. DR.

œuvre), qui stipule que, pour la confection des bouillons de viande, la viande doit être mise dans l'eau initialement froide, sans quoi « *l'albumine coagulant en surface empêcherait les jus de passer dans le bouillon, qui aurait peu de goût* ». Bien que l'albumine soit une notion chimiquement périmée, ou du moins réservée à une classe de protéines très particulières, il est symptomatique qu'on ait encore pu lire en 2002, sous la plume d'un cuisinier français triplement étoilé : « *Mettez toujours votre viande dans l'eau froide, car l'eau bouillante empêche les sucs contenus dans la viande de se marier à l'eau. [...] Au contact de l'eau bouillante, l'albumine coagule et emprisonne les sucs.* » Les expériences, elles, montrent que la viande se contracte quand elle est chauffée, en milieu aqueux, qu'elle ne se dilate pas. L'enseignement culinaire étant encombré d'idées fausses de ce type, une révision des « référentiels » du CAP fut entreprise dès 2002 par l'Inspection générale, sur la base des nombreuses études de détails qui avaient été effectuées depuis 1980. Aujourd'hui, la modernisation se poursuit, malgré les réticences de certains professionnels (cuisiniers ou enseignants) initialement mal formés, et qui s'accrochent à des notions réfutées. Lentement, par de nombreuses actions en relation avec les lycées hôteliers, en France ou à l'étranger, nous parvenons à modifier les divers enseignements.

Enfin, l'enseignement supérieur n'est pas épargné par la vogue (utile) de la gastronomie moléculaire. De nombreuses universités, en France et à l'étranger, ont introduit la gastronomie moléculaire dans les départements de chimie ou de science des aliments, après avoir observé l'attrait que la discipline exerçait sur les étudiants. Ce point important mérite d'être discuté.

Ainsi, si les beautés des convergences de séries ne sont perceptibles qu'à quelques élèves, l'importance de savoir mesurer une masse de matière sèche dans un échantillon d'un aliment s'impose à qui veut explorer les transformations culinaires (lesquelles ont généralement un attrait naturel, qui mériterait d'ailleurs d'être mieux analysé). Une « règle » enseignée dans le supérieur stipule que la masse de matière sèche est la masse de l'échantillon quand, après mise à l'étuve à la température de 95 °C, la masse ne varie plus

à trois mesures successives. Toutefois, cette règle est fautive, car si les écarts entre deux pesées successives sont de type $1/n$, la série des écarts diverge. Bien sûr, on sait la convergence, mais des mathématiques s'imposent alors à l'étudiant pour mieux effectuer ce geste élémentaire qu'est la détermination de la matière sèche.

Plus généralement, l'activité expérimentale, fondée sur la cuisine, a le pouvoir de conduire des étudiants à la maîtrise du calcul, indispensable pour l'exercice des métiers scientifiques et techniques. C'est notamment la raison pour laquelle les « Cours de gastronomie moléculaire » (cours publics et gratuits, analogues à ceux du Collège de France, mais donnés à l'AgroParisTech) ont pour sous-titre général « De l'expérience au calcul ».

Et demain ?

Si les applications technologiques et pédagogiques de la gastronomie moléculaire ont beaucoup intéressé le milieu professionnel ou pédagogique, l'ambition scientifique est restée constamment au cœur des activités du Groupe de gastronomie moléculaire et des autres équipes de la discipline, au Danemark, Brésil, États-Unis, en Espagne, Italie, Belgique...

Dans les années 2000, il est apparu que toute « recette » est composée de trois parties essentielles : une partie techniquement inutile, une « définition » et des « précisions », ce dernier terme désignant toute l'information technique qui ne relève pas de la définition, tels que trucs, astuces, adages, maximes, proverbes, tours de main... En outre, l'activité culinaire a trois composantes : sociale, artistique, technique. Ce qui a conduit au programme (qui semble aujourd'hui fixé) de la gastronomie moléculaire : (1) modéliser les recettes (définitions) ; (2) recueillir et tester les « précisions culinaires » ; (3) explorer (scientifiquement) la composante artistique ; (4) explorer (scientifiquement) la composante « sociale » de la cuisine.

Ce programme scientifique étant posé, quelle est la façon la plus rationnelle d'étudier le champ des phénomènes culinaires ? Comme les transformations culinaires sont des processus dynamiques portant sur des systèmes structurés [32], il semble naturel d'effectuer des analyses complémentaires de l'état physique, d'une part, et de l'état chimique, d'autre part. La bioactivité résulte de l'interaction des deux aspects.

Depuis dix ans, la gastronomie moléculaire s'est ainsi imposée progressivement dans le monde académique international, avec l'organisation de chaires (Corée, Danemark, Irlande...), de séminaires (États-Unis, Cuba, Brésil, Pays-Bas...), de groupes de recherche (Pays-Bas, Allemagne, Corée, États-Unis, Japon...). Ce développement résulte sans doute de l'intérêt intrinsèque de la discipline, mais aussi de l'intérêt qu'elle suscite chez les étudiants, souvent heureux de « comprendre à quoi sert » la science qu'ils étudient ou attirés par le fantasme de la gastronomie, qu'ils confondent avec de la cuisine. Malgré des efforts considérables, la gastronomie moléculaire reste souvent confondue avec la « cuisine moléculaire », entrée en 2009 dans le dictionnaire *Robert*, et qui est la première application culinaire de la gastronomie moléculaire.

Vive la chimie !

Références

- [1] This H., Froid, magnétisme et cuisine : Nicholas Kurti (1908-1998, membre d'honneur de la SFP), *Bull. de la Société Française de Physique*, **1999**, 119(5), p. 24.

- [2] Belitz H.-D., Grosch W., *Food Chemistry* (2nd ed.), Springer, **1999**.
- [3] Académie des gastronomes et Académie culinaire de France, *L'art des sauces*, Éditions J. Lanore, Malakoff, **1991**.
- [4] Perram C.M., Nicolau C., Perram J.W., Interparticle forces in multiphase colloid systems: the resurrection of coagulated *sauce béarnaise*, *Nature*, **1977**, 270, p. 572.
- [5] Dans ses *Expériences de novembre 1783*, Lavoisier publie un *Mémoire sur le degré de force que doit avoir le bouillon, sur sa pesanteur spécifique et sur la quantité de matière gélatineuse solide qu'il contient*. Lavoisier A.L., *Œuvres complètes*, **1783**, t. III, p. 563.
- [6] This H., *La Gastronomie Moléculaire et Physique*, Thèse de l'Université Paris 6, **1996**.
- [7] Astbury W.T., Molecular biology or ultrastructural biology?, *Nature*, **1961**, 190, p. 1124.
- [8] http://en.wikipedia.org/wiki/Molecular_biology, consulté le 13/06/2011.
- [9] This H., *Brillat-Savarin J.A.*, in *Molecular Gastronomy*, Columbia University Press, New York, **2006**.
- [10] This H., Les Précisions Culinaires, *Cours de Gastronomie Moléculaire N° 2*, Belin/Quae, Paris, **2010**.
- [11] This H., L'œuf dur : un festin de réactions chimiques, *L'Act. Chim.*, **2008**, 316, p. 5.
- [12] This H., Molecular gastronomy, a chemical look to cooking, *Accounts of Chemical Research*, **2009**, 42(5), p. 575.
- [13] This H., Formal descriptions for formulation, *Int. J. of Pharmaceutics*, **2007**, 344(1-2), p. 4.
- [14] Van der Sman R.G.M., Van der Goot A.J., The science of food structuring, *Soft Matter*, **2009**, 5, p. 501.
- [15] Valverde J., This H., ¹H NMR quantitative determination of photosynthetic pigments from green beans (*Phaseolus vulgaris* L.), *J. of Agricultural and Food Chemistry*, **2008**, 56(2), p. 314.
- [16] Valverde J., Study of the modifications induced by various culinary and industrial treatments of pigments systems from immature pods of green beans (*Phaseolus vulgaris* L.), Introduction of new analytical methods for the study of these systems, Thèse CIFRE avec le Groupe Marie UNIQ, Université Paris 6, **2009**.
- [17] Valverde J., This H., Quantitative determination of photosynthetic pigments in green beans using thin-layer chromatography and a flatbed scanner as densitometer, *J. of Chemical Education*, **2007**, 84(9), p. 1505.
- [18] Cazor A., Deborde C., Moing, A., Rolin D., This H., Sucrose, glucose and fructose extraction in aqueous carrot root extracts prepared at different temperatures by means of direct NMR measurements, *J. of Agricultural and Food Chemistry*, **2006**, 54, p. 4681.
- [19] Bowes B.G., La racine, *Structure des Plantes*, INRA (ed.), Paris, **1996**, p. 144.
- [20] Tardieu A., Guerez A., Phana S., de Man W., This H., Quantitative nuclear magnetic resonance (qNMR) analysis of mono- and disaccharides in aqueous solutions obtained by soaking raw or fried dice of onion bulbs (*Allium cepa* L.), *J. of Food Science*, **2009**, 74(4), p. C319.
- [21] Scheenen T.W.J., Vergeldt F.J., Heemskerck A.M., Van As H., Intact plant magnetic resonance imaging to study dynamics in long-distance sap flow and flow-conducting surface area, *Plant Physiology*, **2007**, 144, p. 1157.
- [22] *The Maillard Reaction in Food and Medicine*, H. O'Brien, H. Nursten, M.J.C. Crabbe, J.M. Ames (eds), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.
- [23] LeBlanc B.W., Eggleston G., Sammatarot D., Cornett C., Dufault R., Deeby T., St Cyr T., Formation of hydroxymethylfurfural in domestic high-fructose corn syrup and its toxicity to the honey bee (*Apis mellifera*), *J. of Agricultural and Food Chemistry*, **2009**, 57(16), p. 7369.
- [24] This H., Cazor A., Trinh D., Color evolution of aqueous solutions obtained by thermal processing of carrot (*Daucus carota* L.) roots: influence of light, *J. of Food Science*, **2008**, 73(4), p. E176.
- [25] This H., Science, technologie, techniques... culinaires : quelles relations ?, *Cours de Gastronomie Moléculaire N° 1*, Éditions Quae/Belin, Paris, **2009**.
- [26] This H., La gastronomie moléculaire, *Sciences des Aliments*, **2003**, 23(2), p. 187.
- [27] This H., www.pierre-gagnaire.com/francais/cdthis.htm.
- [28] This H., La gastronomie moléculaire, *L'Act. Chim.*, **1995**, (5-6), p. 42.
- [29] This H., Dans la famille mousses au chocolat..., *L'Act. Chim.*, **2008**, 319, p. 5.
- [30] Société des Cuisiniers de Paris, *La Cuisine à l'Usage des Familles* (le livre de la profession), Eyrolles, Paris (sans date), p. 414.
- [32] Dickinson E., Colloid science of mixed ingredients, *Soft Matter*, **2006**, 2, p. 642.



Hervé This

est professeur consultant à AgroParisTech, chimiste à l'INRA* et directeur scientifique de la Fondation « Science & Culture Alimentaire » (Académie des sciences).

* Équipe de gastronomie moléculaire, UMR 1145, INRA/Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement (AgroParisTech), 16 rue Claude Bernard, F-75005 Paris.
Courriel : herve.this@paris.inra.fr

Du défi analytique aux interprétations archéologiques

Caractérisation des substances organiques piégées dans les poteries préhistoriques

Martine Regert

Résumé Malgré leur exploitation importante pendant les périodes préhistoriques, les substances naturelles d'origine organique demeurent difficiles à étudier en raison de leur faible degré de conservation. Les recherches menées ces dernières années sur des résidus lipidiques piégés dans des poteries anciennes montrent néanmoins que la combinaison d'approches isotopique et moléculaire est un outil efficace pour identifier la nature de vestiges porteurs d'informations primordiales sur les modes de vie et de fonctionnement des sociétés qui nous ont précédés. Après avoir brossé un tableau des récents développements analytiques dans le domaine de l'archéologie biomoléculaire pour la caractérisation des archéomatériaux organiques, cet article montre comment il est maintenant possible d'accéder à la longue histoire de matériaux méconnus en archéologie tels que les produits laitiers, les résines et goudrons végétaux, ou encore les produits de la ruche. Ces recherches interdisciplinaires permettent également de mieux comprendre les fonctions des poteries archéologiques, qu'elles soient liées à des préparations culinaires ou à d'autres usages.

Mots-clés **Archéologie biomoléculaire, résidus organiques archéologiques, poteries préhistoriques, lipides, graisses animales, cire d'abeille, résines et goudrons végétaux, spectrométrie de masse.**

Abstract **From analytical challenge to archaeological interpretations: characterisation of organic substances preserved in prehistoric pottery vessels**

Although organic natural substances were largely exploited by ancient societies, their study is rather difficult due to their low degree of preservation. Recently, specific analytical strategies based on the combination of molecular and isotopic approaches allowed the identification of lipid residues trapped into ancient pottery vessels. This paper shows how research developed in the field of biomolecular archaeology for the study of organic archaeomaterials opened up new avenues to understand the long history of organic substances such as dairy products, plant resins and tars, and beehive products. Identifying the organic content of archaeological ceramic vessels also provides evidence for pottery function, whatever vessels were used as culinary or non-culinary utensils.

Keywords **Biomolecular archaeology, archaeological organic residues, prehistoric ceramic vessels, lipids, animal fats, beeswax, plant resins and tars, mass spectrometry.**

La chimie des archéomatériaux

Les vestiges matériels sont les témoins privilégiés des activités humaines du passé sur lesquels la recherche archéologique s'appuie pour reconstituer les modes de vie, pour comprendre l'évolution des groupes humains et pour appréhender l'emprise sur l'environnement des sociétés qui nous ont précédés. Constitués de matériaux très diversifiés, les objets et biorestes archéologiques ont enregistré au niveau de leur surface, de leur morphologie, de leur structure cristalline et de leur composition élémentaire, isotopique et moléculaire, un ensemble d'informations sur leur histoire naturelle et anthropique [1]. De ce fait, une science des archéomatériaux s'est construite récemment à l'instar de la science des matériaux. Par essence largement interdisciplinaires, les travaux menés à l'interface de l'archéologie, ou plus largement du patrimoine culturel, et des sciences physico-chimiques nécessitent une organisation propre qui

transcende les découpages disciplinaires classiques. C'est afin de structurer et dynamiser ce type de recherche qu'un groupement de recherche ChimArt a été créé il y a quelques années [2], auquel a succédé le GdR ChimARC en 2008⁽¹⁾. Ce GdR a pour objectif de développer et fédérer des recherches interdisciplinaires à l'interface de la chimie, de l'archéologie et du patrimoine culturel. Il permet de mettre au point de nouvelles méthodologies analytiques afin d'appréhender les techniques de fabrication des objets archéologiques et de musée, d'identifier les sources de matière première, de définir les routes commerciales et les réseaux d'échange des matériaux anciens, mais aussi d'étudier les processus d'altération et les procédés de traitement, de restauration et de conservation en contexte muséal.

Dans ce numéro spécial, il n'était pas possible de brosser en un seul article un tableau de l'ensemble des recherches menées en « archéo-chimie », tant elles sont larges et diversifiées. Nous avons décidé de focaliser notre propos sur

des matériaux relativement mal connus car mal conservés en contexte archéologique, à savoir les matériaux organiques issus de substances naturelles, dont la caractérisation nécessite des développements analytiques pointus et spécifiques. Une fois identifiés, ces matériaux permettent de dévoiler de larges pans des activités des populations du passé, qu'elles soient liées aux habitudes alimentaires (résidus organiques conservés dans des céramiques culinaires), aux savoir-faire techniques (exploitation de certaines ressources pour leurs propriétés adhésives, imperméabilisantes et/ou odoriférantes), au fonctionnement économique des sociétés considérées (acquisition de certains matériaux par échange ou voie commerciale) ou encore aux relations hommes/milieu (gestion des produits de la ruche, des résines végétales, etc.). L'étude de ces biomatériaux relève d'un champ d'investigation qui se développe depuis la fin du XX^e siècle, notamment dans les pays anglo-saxons. Connue sous le nom d'archéologie biomoléculaire [3], il ouvre des perspectives inespérées dans de nombreux domaines de la connaissance des sociétés du passé, comme l'illustre cet article.

Au sein du vaste ensemble des substances naturelles susceptibles de se conserver en contexte archéologique, nous centrerons notre propos sur les matériaux organiques amorphes, en particulier de nature lipidique, qui se conservent particulièrement bien au sein de la matrice argileuse des récipients en céramique dont l'origine remonte au début du Néolithique⁽²⁾.

Les vestiges organiques conservés dans les poteries archéologiques

Qui aurait cru il y a seulement deux décennies, que l'on serait un jour à même de déterminer la nature du contenu de récipients en céramique datant de plusieurs millénaires ? Il est en effet resté longtemps illusoire de pouvoir retrouver et identifier des produits laitiers, des huiles végétales, de la cire d'abeille, de l'encens ou encore des matières adhésives dans des poteries archéologiques. Même si dès le XIX^e siècle, des savants ont remarqué que des résidus visibles à la surface de récipients pouvaient témoigner de leur contenu et de leur fonction, aucun moyen n'était alors disponible pour étudier ce type de vestige. En outre, on ne soupçonnait pas à l'époque que des matières organiques aient pu être absorbées à l'intérieur même des parois poreuses des récipients (*figure 1*).

C'est seulement à partir du début des années 1990 que les recherches ont fait des progrès considérables dans l'étude des résidus organiques d'origine archéologique grâce

à trois avancées majeures [4] : la systématisation de l'utilisation de la CPG-SM dans le domaine de l'archéologie dès 1990 [5], rapidement suivie par le développement conjoint des méthodes isotopiques [6-7], auxquelles est venue s'ajouter à partir des années 2000 l'exploitation des méthodes d'ionisation douce en spectrométrie de masse [8-9].

Jusqu'à présent, ces développements analytiques se sont focalisés sur la recherche de matières lipidiques même si récemment quelques incursions dans la connaissance des matières protéiques sont à signaler [10-11]. Ceci s'explique par le fait que les recherches menées dans le champ de la géochimie organique ont montré que les lipides sont parmi les constituants les mieux conservés en contexte sédimentaire. La variété de leurs structures moléculaires (cycliques, linéaires, ramifiées, etc.), leur ubiquité dans le monde vivant, alliées à leur hydrophobicité à l'origine de leur bonne conservation, en font des constituants de choix pour remonter à une partie des substances naturelles exploitées durant les périodes anciennes. D'un point de vue analytique, l'enjeu était de taille en raison de la complexité des matériaux considérés et de la faible quantité de matière généralement conservée. En outre, les résidus organiques piégés dans les céramiques peuvent être extrêmement variés (résines, produits laitiers, boissons fermentées, cire d'abeille, etc.). Ils contiennent un grand nombre de constituants moléculaires répartis sur une large gamme de masse molaire et de volatilité ; ils peuvent avoir été transformés par l'homme sous l'effet de diverses actions, notamment du traitement thermique, et ils ont été soumis à un ensemble de processus naturels d'altération au cours de leur séjour en contexte sédimentaire. Lorsqu'ils imprègnent la paroi poreuse des récipients en céramique, les résidus organiques doivent être extraits d'une matrice complexe et hétérogène avant de pouvoir être analysés.

Les recherches menées ces dernières années ont permis de dépasser ces difficultés et la combinaison des approches moléculaire et isotopique apparaît maintenant comme un outil puissant pour comprendre la nature des matériaux conservés dans une grande diversité de récipients anciens [12].

Prouesses analytiques pour la détermination du contenu des céramiques archéologiques

Les matériaux concernés ici étant systématiquement constitués de mélanges moléculaires complexes, il va de soi que les techniques de choix permettant leur étude sont les techniques séparatives. Cependant, leur mise en œuvre est nécessairement précédée de phases de préparation des échantillons (extraction, dépolymérisation, fractionnement,



Figure 1 - Différents types de résidus dans des céramiques néolithiques.

De gauche à droite : encroûtement carbonisé typique d'une préparation alimentaire ; résidu de réparation d'un récipient en céramique ; vase sans aucun résidu visible mais qui a pu piéger de la matière organique au sein de sa matrice poreuse.

purification, dérivation, etc.), fortement dépendantes de la nature des matériaux à étudier. Face à des résidus de constitution totalement inconnue, un ensemble d'analyses micro-destructives, notamment spectroscopie infrarouge et spectrométrie de masse après introduction directe, nécessitant un simple prélèvement, donnent lieu à l'obtention d'empreintes spectrales fournissant des informations préliminaires sur la gamme des matériaux conservés [13]. Il est alors possible de déterminer les conditions chromatographiques et le type de préparation idoine pour le traitement et l'analyse des échantillons.

Dans la majorité des cas, les chromatogrammes obtenus sur l'extrait lipidique total sont caractérisés par la présence d'acides gras auxquels sont parfois associés des stérols, des mono-, di- et triglycérides (figure 2). Les biomarqueurs moléculaires identifiés ainsi que leur distribution montrent qu'il s'agit de matières grasses, la plupart du temps d'origine animale. Cependant, ce niveau de détermination demeure peu informatif en termes archéologiques et il est primordial d'appréhender la nature (graisses sous-cutanées ou produits laitiers) et l'origine spécifique (ruminants, non-ruminants, etc.) de ces substances.

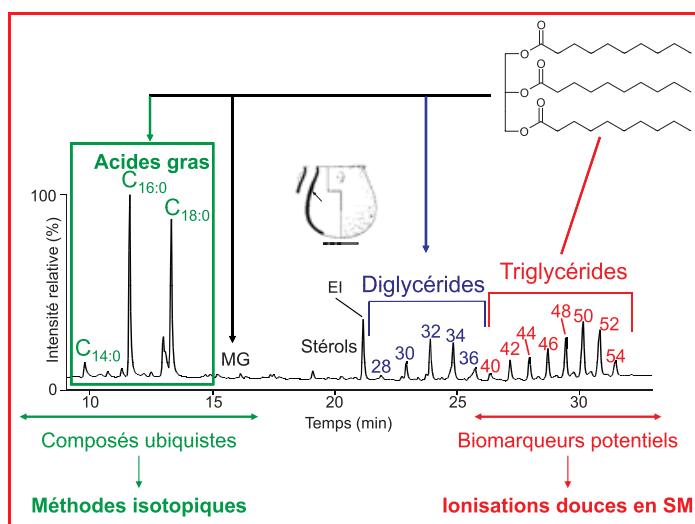


Figure 2 - Chromatogramme obtenu en CPG-FID avec des conditions particulières (colonne capillaire courte de 15 m de longueur, injecteur « on-column », programmation haute température jusqu'à 350 °C) d'un résidu organique provenant d'une céramique néolithique de produit laitier dégradé (large distribution des triglycérides de C₄₀ à C₅₄). En fonction du degré de conservation des résidus dans les céramiques, il est possible d'exploiter le potentiel informatif des acides gras grâce aux mesures isotopiques et, lorsque les triglycérides sont conservés, de déterminer les caractéristiques et la distribution de ces composés grâce aux développements en spectrométrie de masse en utilisant des méthodes douces d'ionisation et en particulier l'electrospray.

Dans la majorité des cas, seuls les acides gras, parfois accompagnés de certains de leurs produits d'altération, ont survécu aux millénaires d'enfouissement. L'ubiquité de ces constituants dans la nature a d'abord laissé peu d'espoir quant au pouvoir informatif des résidus organiques dans les céramiques. La possibilité de mesurer les rapports des isotopes stables du carbone, non plus de façon globale, mais sur chaque constituant moléculaire conservé, en exploitant le potentiel de la GC-C-IRMS (« gas chromatography-combustion-isotope ratio mass spectrometry »), a démultiplié nos capacités interprétatives, ouvrant notamment la voie à l'identification de produits laitiers et de matières grasses animales [7, 14].

Parallèlement à ces développements sur les mesures isotopiques, initialement menés en Angleterre et maintenant mis en œuvre dans plusieurs laboratoires, nous avons eu la chance de travailler sur des restes extrêmement bien conservés provenant de sites néolithiques lacustres [9]. La plupart des récipients étudiés contenaient encore des quantités conséquentes de triglycérides, caractérisés par trois types de distributions différentes. La confrontation de ces données à celles obtenues sur des échantillons actuels vieilliss artificiellement en laboratoire a permis de conclure que les larges distributions de C₄₀ à C₅₄ étaient caractéristiques de produits laitiers dégradés, que les distributions étroites signaient la présence de matières grasses sous-cutanées, tandis que les distributions intermédiaires demeuraient difficiles à interpréter. Cela étant, les données obtenues en CPG-SM par impact électronique permettent simplement de classer les échantillons en fonction de leur distribution en triglycérides sans qu'il soit possible de déterminer avec précision les caractéristiques de ces composés (position des acides gras sur le squelette glycérol, longueur de la chaîne hydrogène-carbonée des acides gras, nombre et position des doubles liaisons). En l'absence de ces informations, aucune donnée ne pouvait être obtenue à partir des triglycérides sur l'origine spécifique des matières grasses détectées. L'étude détaillée de la fraction triglycérides d'échantillons de référence et de matériaux archéologiques a permis d'aller plus loin et de discriminer l'origine des matières grasses animales en fonction de l'espèce en distinguant notamment les produits de bovins⁽³⁾ de ceux issus de petits ruminants (mouton/chèvre) [9].

À l'issue des recherches menées par différentes équipes au niveau moléculaire et isotopique, nous disposons ainsi d'un arsenal de méthodes – dont la combinaison devra être mise en œuvre plus systématiquement – permettant de dépasser les interprétations initiales sur les matières grasses identifiées dans les récipients archéologiques. La combinaison de plusieurs critères aboutit à des niveaux interprétatifs inespérés il y a seulement quelques années (voir tableau p. 123).

Cela étant, si les matières grasses animales sont prépondérantes dans des céramiques anciennes, probablement en raison de leur consommation répandue mais aussi de leur conservation préférentielle, ce ne sont pas les seules matières organiques susceptibles de se conserver. Cire d'abeille, huiles végétales et, dans le cas de céramiques non culinaires, résines et goudrons végétaux sont également régulièrement identifiés grâce à des assemblages moléculaires spécifiques.

Au-delà des matériaux organiques qu'il est maintenant possible d'identifier en contexte archéologique grâce à des développements analytiques novateurs, c'est maintenant tout un champ de connaissances insoupçonné qui s'ouvre à nous dans le domaine de l'archéologie, en particulier pour les périodes sans écriture, comme l'illustrent les trois exemples qui suivent.

La longue histoire des produits laitiers

Depuis quand les sociétés humaines ont-elles tiré le lait des animaux qui les entouraient (figure 3) ? Quelle place ont occupé les produits laitiers dans le processus de domestication des espèces animales ? Quel était le rôle de la production laitière dans les économies néolithiques ? Autant de questions auxquelles il est resté longtemps difficile de répondre en l'absence de témoin direct des produits laitiers eux-mêmes. Des témoins indirects permettaient néanmoins d'aborder ces questions, que ce soit à travers la



Figure 3 - Iconographie égyptienne montrant une scène de traite au cours de laquelle le veau est attaché à la mère pour stimuler la lactation.

découverte de certains types de récipients percés interprétés comme des faisselles, ou encore grâce à l'étude d'ossements animaux par la reconstitution des courbes d'abattage⁽⁴⁾.

La possibilité de mettre en évidence des produits laitiers dans des poteries a redynamisé les recherches sur ces questions [15]. Des produits laitiers ont été mis en évidence dans différents sites en Angleterre, sur le continent européen, aussi bien en Europe de l'ouest qu'en Europe centrale, ainsi que dans des récipients très anciens au Proche-Orient. Malgré un faible degré de conservation de la matière organique dans les céramiques, ces recherches ont montré, essentiellement grâce à la signature isotopique des acides gras conservés, que les produits laitiers ont été consommés dans le nord-ouest anatolien dès le 7^e millénaire avant notre ère [15]. Ces données sont à mettre en regard avec celles obtenues sur la faune qui font remonter l'exploitation des produits laitiers aux toutes premières phases de la domestication animale au Proche-Orient, suggérant que la traite des animaux a pu être un des moteurs du processus de domestication [16].

Si pour le début du Néolithique, les lipides ne sont pas informatifs sur le type d'espèces exploitées pour leur lait en raison de leur faible degré de conservation, pour des périodes plus récentes, et notamment sur des sites lacustres, les premières hypothèses peuvent être émises. Ainsi, sur le site de Clairvaux XIV dans le Jura remontant au 4^e millénaire avant notre ère, la très bonne conservation des triglycérides a permis de déterminer la présence de lait, ou de produits dérivés, de bovins et de petits ruminants [9]. En outre, la diversité des récipients dans lesquels les produits laitiers ont été identifiés, et leur association ou non avec des traces de chauffe, ont conduit à proposer des hypothèses quant aux modes d'utilisation de certains récipients (figure 4).

Ainsi, malgré la grande sensibilité des produits laitiers aux processus bio- et physico-chimiques d'altération, la signature moléculaire et isotopique de ces substances est capable d'être conservée pendant plusieurs millénaires. Deux décennies de développements analytiques ont été nécessaires pour mettre au point des méthodes de caractérisation de ces produits largement dégradés en contexte archéologique. Nous disposons maintenant d'une source d'information directe pour mettre en évidence l'exploitation laitière. Outre la nécessité de poursuivre les recherches,

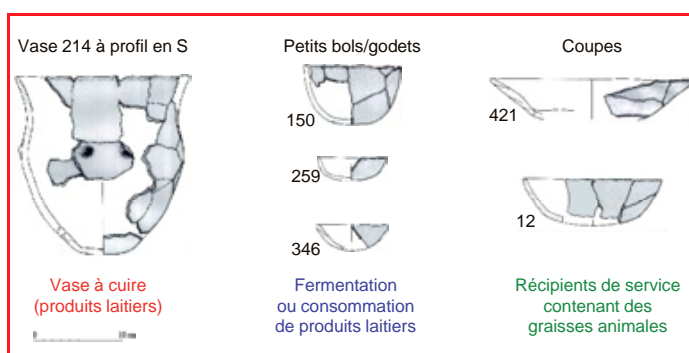


Figure 4 - Vases néolithiques du site de Clairvaux XIV (dessins de A.-M. et P. Pétrequin) montrant la fonction des récipients déterminée à partir de la combinaison du contenu organique, de la morphologie des vases et des traces de chauffe.

Les numéros indiqués en bas à gauche des vases correspondent à leur référence archéologique. Pour les coupes 421 et 12, le contenu a été identifié avec précision, respectivement matière grasse sous-cutanée de petits ruminants et mélange de matière grasse sous-cutanée de bovins/cire d'abeille [9].

notamment au niveau de la détermination spécifique des matériaux conservés ou encore de leur état (lait ou produits dérivés), tout l'enjeu des recherches à venir consiste à articuler les résultats obtenus à partir des différentes archives archéologiques (typologie des récipients, ossements, caractérisation chimique des résidus lipidiques dans les céramiques). C'est en effet lorsque l'ensemble de ces approches seront mises en œuvre conjointement sur un même site qu'elles montreront toute leur force et leur pouvoir heuristique pour une meilleure compréhension de la gestion des cheptels au Néolithique.

L'exploitation des résines et des goudrons végétaux

La majorité des céramiques archéologiques dont le contenu a été étudié s'est révélée correspondre à des récipients culinaires contenant des préparations riches en matières grasses animales ou en produits laitiers. Certains résidus organiques sont cependant de toute autre nature comme en témoignent les marqueurs terpéniques décrits par plusieurs auteurs qui révèlent la présence de résines ou goudrons végétaux. Dans le cas où ces matériaux ont été récoltés, fabriqués ou stockés dans les récipients étudiés, ils

Tableau – Liste des critères utilisés pour discriminer les lipides d'origine animale dans les céramiques archéologiques [4].

		Triglycérides	Acides gras	Autres constituants	Signatures $\delta^{13}\text{C}$ et $\Delta^{13}\text{C}$
GRAISSES SOUS-CUTANÉES DE RUMINANTS	Bœuf	- Distribution de C_{42} à C_{54}	- Faible quantité d'acides gras linéaires à nombre impair d'atomes de carbone, particulièrement $\text{C}_{15:0}$ et $\text{C}_{17:0}$	- Cétones à nombre impair d'atomes de carbone de C_{29} à C_{35} , avec C_{33} majoritaire	- Acides palmitique et stéarique enrichis en ^{13}C par rapport aux matières grasses de ruminants
		- Rapport P:S pour position sr-2 de $\approx 60:40$	- Faible quantité d'acides gras ramifiés ($\text{C}_{15:0}$ et $\text{C}_{17:0}$)	- Acides gras mono-insaturés avec 33 et 35 atomes de carbone	- $\Delta^{13}\text{C} > -1 \text{ ‰}$
		- Distribution de C_{44} (trace) à C_{54}	- Plusieurs isomères de l'acide octadécénoïque (double liaison en position 9, 11, 13, 14, 15 et 16)	- Ces cétones proviennent de la condensation des acides gras sous l'effet d'un traitement thermique	
GRAISSES SOUS-CUTANÉES DE RUMINANTS	Chèvre	- Rapport P:S pour position sr-2 de $\approx 60:40$	- Mêmes acides gras que pour les graisses sous-cutanées de ruminants	- Mêmes cétones que pour les graisses sous-cutanées de suidés	- $\Delta^{13}\text{C}$ de -3 à -1 ‰
		- Distribution de C_{44} (trace) à C_{54}			
		- Rapport P:S pour position sr-2 de $\approx 60:40$			
GRAISSES SOUS-CUTANÉES DE RUMINANTS	Mouton	- Distribution de C_{44} (trace) à C_{54}	- Mêmes acides gras que pour les graisses sous-cutanées de ruminants	- Mêmes cétones que pour les graisses sous-cutanées de suidés	- $\Delta^{13}\text{C} < 3,3 \text{ ‰}$
		- Rapport P:S pour position sr-2 de $\approx 60:40$			
		- Large distribution de C_{40} à C_{54}			
PRODUITS LAITIERS	Lait vache	- Moindre abondance de $\text{C}_{10:0}$ dans tous les triglycérides par rapport au lait de chèvre			- $\text{C}_{18:0}$ appauvri en ^{13}C par rapport aux graisses sous-cutanées
		- Large distribution de C_{40} à C_{54}			- $\Delta^{13}\text{C} < 3,3 \text{ ‰}$
		- Abondance plus importante de $\text{C}_{10:0}$ par rapport au lait de vache, dans tous les triglycérides			
PRODUITS LAITIERS	Lait mouton	- Large distribution de C_{40} à C_{54}			
		- Abondance plus importante de $\text{C}_{10:0}$ par rapport au lait de vache, dans tous les triglycérides			
		- Mêmes acides gras que pour les ressources marines			
PRODUITS LAITIERS	Lait chèvre	- Large distribution de C_{40} à C_{54}			
		- Abondance plus importante de $\text{C}_{10:0}$ par rapport au lait de vache, dans tous les triglycérides			
		- Mêmes acides gras que pour les ressources marines			
RESSOURCES AQUATIQUES	Poissons marins	- Non conservés	- Acide palmitique plus abondant que l'acide stéarique	- Présence d'acide phytanique et d'acide 4,8,12-triméthyltridécanoïque en faible quantité	- Acides palmitique et stéarique enrichis en ^{13}C par rapport à ceux des animaux terrestres, même si les données sont proches de celles des graisses sous-cutanées des suidés
		- Non conservés	- Acides gras à longue chaîne hydrogène-carbonée avec plus de 18 atomes de carbone	- Séries d'isomères avec 16, 18 et 20 atomes de carbone d'acides alcanoïques ω -(<i>o</i> -alkylphényl) avec une large variété d'isomères, formés par dégradation des acides gras	
		- Mêmes acides gras que pour les ressources marines			
RESSOURCES AQUATIQUES	Poissons d'eau douce	- Non conservés	- Mêmes acides gras que pour les ressources marines	- Mêmes constituants que pour les ressources marines	- Poissons d'eau douce appauvris en ^{13}C pour $\text{C}_{16:0}$ et $\text{C}_{18:0}$ par rapport aux ressources marines
		- Non conservés			
		- Mêmes acides gras que pour les ressources marines			

permettent de mettre en évidence leur fonction artisanale et d'appréhender la gestion de ces produits au cours du temps. Pour la période néolithique, force est de constater que c'est le brai de bouleau, une matière adhésive fabriquée par traitement thermique contrôlé d'écorce de bouleau, qui est le matériau terpénique prédominant dans les céramiques [17]. Constitué de triterpènes pentacycliques de la famille des lupanes, ce matériau demeure énigmatique dans la mesure où nous disposons de très peu d'informations sur la façon dont il a été fabriqué, sur ses utilisations potentielles et sur les raisons qui en font une substance omniprésente au Néolithique, depuis les contrées les plus septentrionales jusqu'aux latitudes méditerranéennes.

Plusieurs hypothèses peuvent néanmoins être avancées (figure 5). D'après les profils chromatographiques obtenus sur les différents échantillons étudiés, il semblerait que la production de ce matériau n'obéissait pas toujours à une même organisation et, en fonction des sites étudiés, nous avons pu mettre en évidence différents modes de production, depuis une production en masse à partir d'un matériau probablement importé jusqu'à une production artisanale au gré des besoins du groupe. Il demeure surprenant que les résines de conifère aient été nettement moins utilisées au Néolithique, tant leur récolte est aisée et leurs propriétés adhésives évidentes. L'origine du choix systématique du brai de bouleau est peut-être à rechercher dans les propriétés de ce matériau. Le brai est en effet caractérisé par des propriétés multiples et notamment son caractère adhésif, imperméabilisant et odoriférant. Sur

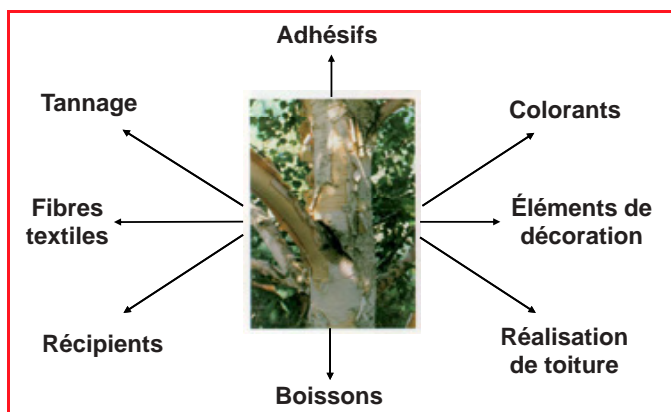


Figure 5 - Différentes utilisations potentielles du bouleau (écorce et sève pour les boissons fermentées).

les vases archéologiques, il est essentiellement lié à leur réparation et au traitement de leur surface pour les imperméabiliser ou les décorer (figure 6). Par ailleurs, les utilisations multiples que peuvent recouvrir les produits dérivés du bouleau laissent supposer que l'exploitation d'écorce dans la fabrication d'adhésif fait partie d'un système technique complexe : si l'écorce a été utilisée comme adhésif après chauffage, elle a aussi servi à décorer des céramiques ou à fabriquer des objets ou des récipients et a pu être employée comme matière première pour la couverture de toits ou encore la confection de fibres. C'est un matériau qui peut aussi être utilisé dans le tannage des peaux et pour obtenir un colorant. Enfin, la sève de bouleau est connue pour être à la base d'une boisson fermentée. La maîtrise du savoir-faire lié à la fabrication du brai et aux propriétés de l'écorce de bouleau, probablement associée à une certaine valeur symbolique, qui puisent leur racine dans des temps reculés au Paléolithique moyen, voire inférieur, sont aussi des éléments permettant d'expliquer la longévité et le caractère quasi unique et systématique du brai de bouleau comme adhésif pendant la Préhistoire.

Les produits de la ruche : une histoire plurimillénaire

À l'instar du lait et de ses dérivés, les produits de la ruche (miel, cire d'abeille, propolis) ne laissent que peu de traces en contexte archéologique. Mais contrairement au lait produit par des mammifères dont les ossements se conservent et qui peuvent fournir des indices sur le mode d'exploitation des espèces, les espèces à l'origine de la production de miel ou de cire, les abeilles, ne se conservent pas dans les sites anciens, ou seulement dans des cas exceptionnels. En outre, l'exploitation des produits de la ruche a commencé par celle des ruches sauvages et, par la suite, une bonne partie des ruchers « domestiques » ont été réalisés en matériaux périssables. Que reste-t-il donc comme vestige lié à l'exploitation des produits de la ruche en l'absence d'écrit ? La réponse est : pas grand-chose. Les témoins les plus spectaculaires sont iconographiques, même s'ils sont mal datés. Il s'agit de peintures rupestres du Levant espagnol qui montrent des populations de chasseurs de miel, pour le dire comme le photographe Éric Valli, dont les modalités opératoires sont à rapprocher des activités de populations himalayennes qui récoltaient encore la cire et le miel de façon traditionnelle dans des ruches sauvages il y a quelques années (figure 7). À quand remontent ces activités



Figure 6 - Exemples de matière adhésive utilisée pour (a) réparer, (b) décorer ou (c) imperméabiliser des récipients anciens. Les clichés sont respectivement de J.-D. Strych, D. Bosquet et M. Regert.

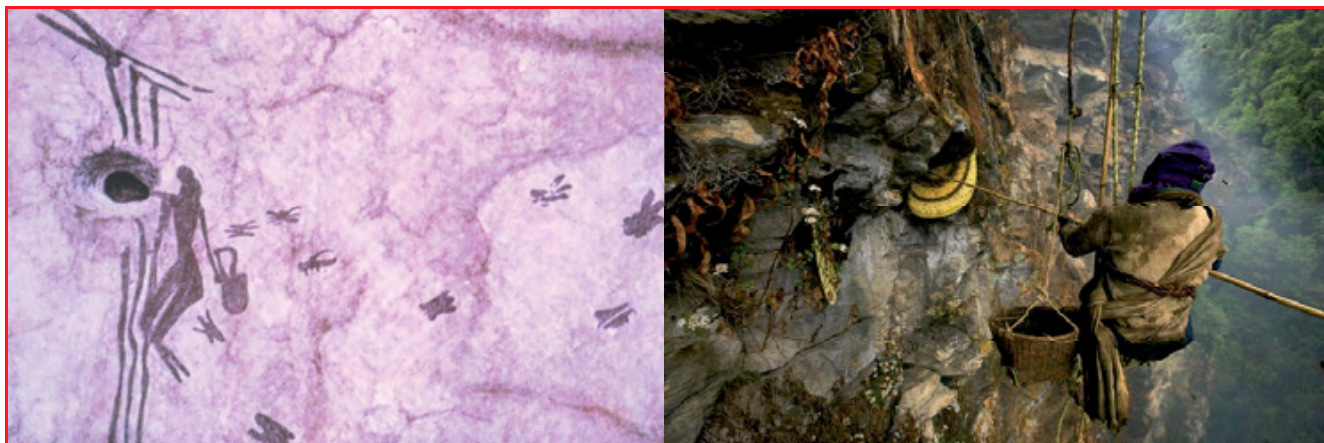


Figure 7 - Peinture rupestre du Levant espagnol représentant un individu avec un panier montant sur une échelle de corde le long d'une paroi pour atteindre une ruche sauvage (cliché Stefan Bogdanov) et l'équivalent contemporain photographié par Éric Tourneret au Népal.

dans nos contrées ? Difficile à dire. Les peintures rupestres ne sont pas datées directement et les hypothèses quant à leur ancienneté oscillent entre le début du Néolithique, voire le Mésolithique, et la fin du Néolithique. D'autres indices ont été utilisés pour mettre en évidence l'exploitation de miel sur des sites archéologiques, mais de façon très ponctuelle, et généralement pour des périodes post-néolithiques : il s'agit des associations polliniques qui peuvent être caractéristiques de produits de la ruche.

Ainsi, malgré l'importance de ces produits pour les populations humaines jusqu'à la consommation de sucre de canne et au développement de l'industrie chimique qui a permis de remplacer la cire, la quasi-absence d'archives naturelles ou archéologiques liées à ces substances n'a pas permis de les considérer à leur juste valeur dans le domaine de l'archéologie.

Une fois encore, l'extraction de matière organique de récipients en céramique a ouvert un nouveau pan de recherche sur l'histoire de ces matériaux. En effet, la plupart des séries de céramiques étudiées pour leur contenu organique ont livré, dans quelques récipients, des assemblages moléculaires particuliers. L'association de *n*-alcanes, d'acides gras et d'esters linéaires avec des distributions spécifiques s'est révélée caractéristique de la présence de cire d'abeille, faisant remonter l'histoire de ce produit au 6^e millénaire av. J.-C. en Grèce [18]. Si aucune trace de miel n'a encore été retrouvée, probablement en raison de sa grande sensibilité aux processus d'altération, la cire d'abeille est régulièrement identifiée, que ce soit sous forme pure, ou associée à divers autres matériaux (graisses animales, brai de bouleau), témoignant de ses multiples utilisations.

Même s'il demeure difficile d'appréhender les modalités d'acquisition des produits de la ruche pendant la Préhistoire, la prise en considération des données ethnologiques tend à faire penser que le système d'exploitation de ces ressources était relativement complexe et reposait non seulement sur une bonne connaissance des ressources de la forêt, mais aussi sur un savoir-faire spécialisé.

Quoi qu'il en soit, la découverte systématique de cire d'abeille dès le 6^e millénaire av. J.-C. tend à faire penser que cette exploitation devait être importante et déjà revêtir un caractère symbolique élevé, tout en étant hautement fonctionnelle puisqu'elle permettait de se procurer du miel, dont les qualités nutritives ne sont plus à démontrer, et de la cire, dont les fonctions sont multiples.

Conclusions et perspectives

L'intérêt des chimistes pour l'archéologie est ancien et remonte à la fin du XVIII^e et au début du XIX^e siècle. À cette époque cependant, les liens entre chimie et archéologie reposaient sur l'intérêt ponctuel de quelques savants, parmi lesquels on peut citer Martin Heinrich Klaproth pour les métaux anciens et Eugène Chevreul pour ses études sur des ossements archéologiques. C'est dans la seconde moitié du XX^e siècle que ces deux disciplines ont pleinement interagi, tout d'abord outre-Manche où les Anglo-Saxons ont été les fers de lance des recherches en archéométrie et en sciences archéologiques avec le développement de laboratoires spécifiques. En France, les recherches dans ce domaine sont structurées grâce à divers réseaux (RTP archéométrie, GdR ChimARC, Archéométrie CAI-RN⁽⁵⁾, etc.). Les interactions entre les sciences physico-chimiques et les sciences archéologiques sont maintenant tellement fortes et fécondes que l'on parvient à une réelle intégration interdisciplinaire, parfois sans solution de continuité entre les différentes échelles d'approche, du site archéologique – ou au-delà, depuis le paysage – jusqu'aux composés moléculaires ou élémentaires.

Ainsi, pour le sujet que nous avons décidé de traiter ici, les recherches commencent bien souvent sur le terrain archéologique par la définition des problématiques à l'interface de la chimie et de l'archéologie, le choix des matériaux à étudier et la mise en place de modalités de prélèvement et de stockage adaptées.

La complexité des matériaux considérés, notamment lorsqu'il s'agit de substances organiques mal conservées, ne saurait être appréhendée sans le développement constant de méthodologies analytiques. De nouveaux signaux moléculaires et isotopiques sont ainsi explorés à l'heure actuelle par différentes équipes, qu'il s'agisse du signal D/H ou de la recherche de protéines. Enfin, pour aborder la question de la fonction des récipients en céramique, l'intégration des données chimiques à une démarche plus large prenant en considération les récipients dans leur globalité (morphologie, volume, traces d'utilisation, contenu organique, etc.) est maintenant primordiale.

C'est grâce à ces intégrations interdisciplinaires qu'il est maintenant possible, au-delà de l'identification de substances naturelles conservées dans des récipients en céramique, d'appréhender la gestion des ressources naturelles au cours du temps, l'évolution des savoir-faire, les habitudes alimentaires

et les systèmes de production et d'utilisation de certains matériaux.

Remerciements

L'auteur remercie Corinne Nicolas-Cabanne et Pierre-Alain Gillioz pour leur aide efficace dans la recherche iconographique qui a été nécessaire pour illustrer cet article, Paul Rigny et Pierre-Alain Gillioz pour leur relecture, ainsi qu'Éric Tournet et Stefan Bogdanov pour leur aimable autorisation à présenter ici leurs photographies sur l'exploitation des produits de la ruche.

Le GdR ChimARC, groupement de recherche cofinancé par l'Institut de Chimie du CNRS et par le Ministère de la Culture et de la Communication, représente un support important pour la réalisation des recherches menées en France à l'interface des sciences archéologiques et des sciences chimiques. Enfin, l'ANR finance depuis fin 2010 le programme EXSUDARCH sur les résines et les goudrons archéologiques.

Notes et références

- (1) Voir www.cepam.cnrs.fr/spip.php?rubrique158
 - (2) *Néolithique* : période préhistorique qui s'étend de 6 000 à 2 000 av. J.-C. dans nos contrées, qui voit la sédentarisation des populations humaines, la mise en place de la production de récipients en céramique et pendant laquelle se développent l'agriculture et l'élevage.
 - (3) Les *bovinés* sont une sous-famille des bovidés comprenant le bœuf.
 - (4) La *courbe d'abattage* est obtenue en reportant sur un graphique le nombre ou le pourcentage d'animaux abattus en fonction de leur classe d'âge. Ces courbes sont différentes selon que les espèces sont préférentiellement exploitées pour leur lait (nombre important d'animaux abattus jeunes) ou pour leur viande.
 - (5) CAI-RN (Compétences Archéométriques Interdisciplinaires – Réseau National) est un nouveau réseau créé en 2010 par la MRCT (Mission des Ressources et des Compétences Technologiques) du CNRS qui regroupe les laboratoires de recherche français travaillant dans le domaine des sciences archéologiques (<http://archeometrie.cnrs.fr>).
- [1] Regert M., Guerra M.-F., Reiche I., Physico-chimie des matériaux du patrimoine culturel – Parties 1 et 2, *Techniques de l'Ingénieur*, **2006**, P 3780, p. 1 ; P 3781, p. 1 et P 3782 pour la bibliographie.
 - [2] Regert M., Le GdR ChimArt – Un réseau interdisciplinaire à l'interface de la chimie, de l'archéologie et du patrimoine culturel, *L'Act. Chim.*, **2007**, 312-313, p. 10.
 - [3] *Handbook of Archaeological Sciences*, D.R. Brothwell, A.M. Pollard (eds), John Wiley & Sons, **2001**.
 - [4] Regert M., Analytical strategies for discriminating archeological fatty substances from animal origin, *Mass Spectrometry Reviews*, **2011**, 30(2), p. 177.
 - [5] Evershed R.P., Heron C., Goad L.J., Analysis of organic residues of archaeological origin by high-temperature gas chromatography/mass spectrometry, *Analyst*, **1990**, 115, p. 1339.
 - [6] Evershed R.P., Amot K.I., Eglinton G., Charters S., Application of isotope ratio monitoring gas chromatography-mass spectrometry to the analysis of organic residues of archaeological origin, *Analyst*, **1994**, 119, p. 909.

- [7] Evershed R.P., Mottram H.R., Dudd S.N., Charters S., Stott A.W., Lawrence G.J., Gibson A.M., Conner A., Blinkhorn P.W., Reeves V., New criteria for the identification of animal fats preserved in archaeological pottery, *Naturwissenschaften*, **1997**, 84, p. 402.
- [8] Garnier N., Cren-Olivé C., Rolando C., Regert M., Characterization of archaeological beeswax by electron ionization and electrospray ionization mass spectrometry, *Analytical Chemistry*, **2002**, 74, p. 4868.
- [9] Mirabaud S., Rolando C., Regert M., Molecular criteria for discriminating adipose fat and milk from different species by nanoESI MS and MS/MS of their TAGs: application to archaeological remains, *Analytical Chemistry*, **2007**, 79, p. 6182.
- [10] Solazzo C., Fitzhugh W.W., Rolando C., Tokarski C., Identification of protein remains in archaeological potsherds by proteomics, *Analytical Chemistry*, **2008**, 80, p. 4590.
- [11] Heaton K., Solazzo C., Colins M.J., Thomas-Oates J., Bergstrom E.T., Towards the application of desorption electrospray ionisation mass spectrometry (DESI-MS) to the analysis of ancient proteins from artefacts, *Journal of Archaeological Science*, **2009**, 36, p. 2145.
- [12] Evershed R.P., Organic residue analysis in archaeology: the archaeological biomarker revolution, *Archaeometry*, **2008**, 50, p. 895.
- [13] Regert M., Devière T., Le Hô A.-S., Rougeulle A., Reconstructing ancient Yemeni commercial routes during the Middle-Ages using structural characterisation of terpenoid resins, *Archaeometry*, **2008**, 50, p. 668.
- [14] Evershed R.P., Compound-specific isotopes in organic residue analysis in archaeology, *Organic Mass Spectrometry in Art and Archaeology*, M.-P. Colombini, F. Modugno (eds), Wiley, **2009**, p. 391.
- [15] Evershed R.P., Payne S., Sherratt A.G., Copley M.S., Coolidge J., Urem-Kotsu D., Kotsakis K., Özdoğan M., Özdoğan A.E., Nieuwenhuys O., Akkermans P.M.M.G., Bailey D., Andeescu R.-R., Campbell S., Farid S., Hodder I., Yalman N., Özbaşaran M., Biçakci E., Garfinkel Y., Levy T., Burton M.M., Earliest date for milk use in the Near East and south-eastern Europe linked to cattle herding, *Nature*, **2008**, 455, p. 528.
- [16] Vigne J.-D., Helmer D., Was milk a "secondary product" in the Old World Neolithisation process? Its role in the domestication of cattle, sheep and goats, *Anthropozoologica*, **2007**, 42, p. 9.
- [17] Regert M., Investigating the history of prehistoric glues through gas chromatography-mass spectrometry, *Journal of Separation Science*, **2004**, 27, p. 244.
- [18] Regert M., Colinart S., Degrand L., Decavallas O., Chemical alteration and use of beeswax through time: accelerated ageing tests and analysis of archaeological samples from various environmental contexts, *Archaeometry*, **2001**, 43, p. 549.



Martine Regert

est directrice de recherche CNRS au CEPAM (Centre d'Études Préhistoire, Antiquité, Moyen Âge), UMR 6130 CNRS/Université de Nice Sophia Antipolis*.

* CEPAM, UMR 6130 CNRS/Université de Nice Sophia Antipolis, Pôle universitaire Saint-Jean-d'Angély 3, 24 avenue des Diables-Bleus, F-06357 Nice Cedex 4. Courriel : regert@cepam.cnrs.fr

Ressources nationales de chimie

www.educnet.education.fr/rnchimie



RNChimie (Ressources nationales de chimie) est un site destiné aux enseignants des lycées généraux et technologiques, des BTS et des CPGE. Vous y trouverez plus de 600 protocoles de travaux pratiques, des recommandations pédagogiques, des cours, des exercices, des présentations sous forme de diaporamas télé-chargeables, des fiches techniques de TP, des informations relatives à la sécurité mais aussi de l'histoire des sciences, des informations et des données sur les techniques spectroscopiques et chromatographiques dont des données expérimentales directement utilisables. Vous y trouverez également des cours, TD et applications sur les plans d'expérience (mathématiques), des cours et exercices de génie chimique, des exemples de TP basés sur la démarche d'investigation.

**RNChimie, c'est 600 pages web,
700 fichiers doc/zip, 930 documents pdf
et des dizaines de diaporamas à votre disposition !**

Le béton, un produit chimique composite



© Roman Milert-Fotolia.com

De nombreux ouvrages en béton aux fonctions variées font parti de notre vie quotidienne : habitat, infrastructures (ponts, tunnels, parkings, ports...), production, stockage et distribution de biens y compris l'énergie (centrales hydrauliques, nucléaires...)...

Actuellement, environ dix milliards de tonnes de béton sont fabriqués dans le monde chaque année, et cette quantité augmente régulièrement, compte tenu en particulier du développement urbain rapide (50 % de la population mondiale réside aujourd'hui en ville et cette proportion pourrait atteindre 70 % d'ici vingt ans).

Mais pourquoi le béton, et notamment le béton de ciment Portland, est-il le matériau le plus utilisé au monde ?

Le béton de ciment Portland, comment ça marche ?

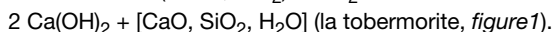
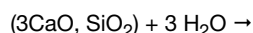
Rappelons d'abord ce qu'est le béton : un matériau synthétique, constitué principalement pour les deux tiers de sable, de cailloux (les agrégats), de poudre de ciment Portland et d'adjuvants.

Le ciment Portland

Après hydratation, la poudre de ciment Portland se solidifie en créant des liaisons entre les agrégats, formant ainsi un matériau monolithique.

Le ciment Portland est obtenu en chauffant un mélange d'argile (silico-aluminates) et de calcaire (carbonate de calcium) à 1450 °C. La roche artificielle (« clinker ») ainsi obtenue se compose principalement (à 70 %) de silicate tricalcique (3CaO, SiO₂). Ce clinker est broyé en une poudre fine 100 % < 50 μ.

On peut représenter l'hydratation du silicate tricalcique par la réaction suivante :



À cette eau à utilisation « chimique » destinée à hydrater le silicate tricalcique, on doit ajouter une eau « mécanique » de façon à obtenir un mélange suffisamment malléable permettant de le couler dans un moule. On peut alors écrire :

béton = sable + cailloux + ciment + eau chimique + eau mécanique + adjuvant

Les adjuvants chimiques

Un adjuvant (du latin *adjuvare*, aider) est un produit chimique qui, même à faible dose, peut sensiblement modifier les

propriétés physiques du béton frais et/ou durci. C'est un domaine où la chimie a beaucoup apporté et peut sans nul doute encore beaucoup apporter.

• **Les fluidifiants plastifiants** : leur rôle est d'augmenter la fluidité d'un béton, toutes conditions égales par ailleurs, ce qui permet de diminuer la proportion d'eau à usage mécanique dans le mélange. En effet, l'évaporation ultérieure de cette eau provoquerait une porosité nuisible aux résistances mécaniques.

Des lignosulfonates d'ammonium, de calcium et de sodium – sous-produits de la fabrication de la pâte à papier – sont les adjuvants dont on a la plus longue expérience. Ils agissent comme des dispersants de nature électrocinétique. Étant adsorbés par les particules des agrégats, les lignosulfonates, qui sont anioniques, apportent une charge négative sur ces particules, amenant des interactions répulsives qui sont à l'origine de la diminution de la viscosité du système. Plus récemment, on a utilisé des éthers polycarboxyliques modifiés qui jouent le même rôle.

• **Autres adjuvants** : d'autres types de molécules sont capables de modifier sensiblement les propriétés d'un béton frais et/ou durci, comme par exemple :

- des accélérateurs de prise, tel le chlorure de calcium qui permet d'obtenir des résistances mécaniques élevées à court terme (intéressant par temps froid) ;
- des tensio-actifs entraîneurs d'air, permettant la création de pores ouverts qui améliorent la protection contre les cycles gel/dégel ;
- des agents moussants pour préparer des bétons légers, présentant un coefficient d'isolation thermique amélioré ;
- des retardateurs de prise, utilisés dans le bétonnage par temps chaud pour le transport de béton sur de longues distances.

Aspects granulométriques

Ces aspects concernent les dimensions et les formes des granulats utilisés pour confectionner du béton : plus les granulats seront rapprochés, plus faible sera la quantité de ciment nécessaire à remplir les vides pour obtenir ultérieurement un matériau monolithique et moins coûteux.

Ces objectifs doivent être compatibles avec la nécessité de disposer d'un béton facile à homogénéiser par malaxage, à transporter sans ségrégation appréciable et à mettre en place.

La figure 2 apporte des précisions sur la granulométrie d'un ciment Portland, d'un sable et d'un gravillon mélangés avec de l'eau et le béton en résultant. Les fines particules que l'on observe proviennent principalement du ciment Portland et du sable.

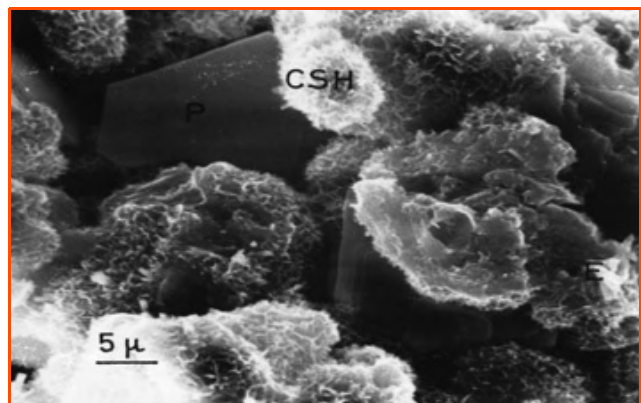


Figure 1 - Tobermorite (CSH) vue au microscope électronique à balayage.

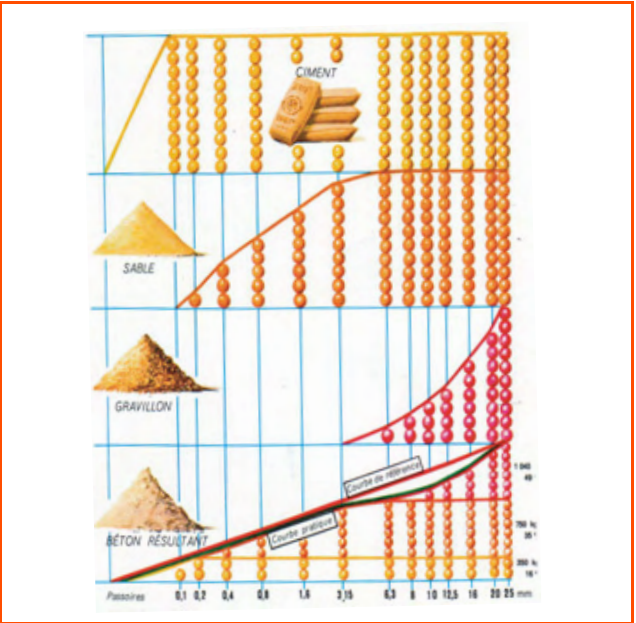


Figure 2 - Quelques exemples de granulométrie.

Performances du béton

Le béton couramment obtenu a une résistance à la compression de 20-50 MPa, pouvant atteindre la centaine de MPa. 70 % des performances sont obtenues généralement au bout de 28 jours.

Un autre paramètre important pour l'utilisation d'un matériau est sa résistance à la flexion : le béton doit donc souvent être renforcé par des tiges d'acier (les fers à béton), des fibres d'acier, de polymères organiques... La chaux Ca(OH)₂ formée avec la tobermorite lors de l'hydratation du silicate tricalcique peut protéger l'acier contre la corrosion pendant quelques dizaines d'années en neutralisant le gaz carbonique présent dans l'air.

Aux propriétés mécaniques du béton, s'ajoutent d'autres propriétés : résistance aux agents atmosphériques (gaz carbonique de l'air, eau, gel, soleil...), isolation thermique (1,75 W.m⁻¹.K⁻¹) – certes moins bonne que celle du bois –, ininflammabilité et bonne tenue au feu, isolation phonique (bruits aériens...), aspects variés...

En résumé, il n'existe pas du béton mais un grand nombre de types de bétons adaptés à leur utilisation et à leur environnement. Par exemple sur le plan de la densité, on peut remplacer le sable et les cailloux par des agrégats légers tels que la vermiculite [(Mg,Fe,Al)₃(Al,Si)₄O₁₀(OH)₂.4H₂O] expansée par chauffage. Les bétons ainsi obtenus auront des propriétés de légèreté et d'isolation thermique améliorées par rapport à celles d'un béton classique.

Enjeux économiques

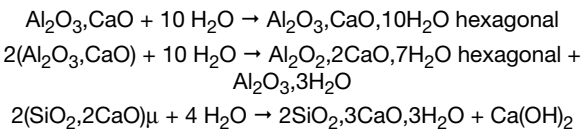
Le tableau suivant donne un aperçu du prix indicatif des différents composants du béton :

Agrégats	Ciment Portland	Eau	Adjuvants
7-20 €/t	100 €/t	1-4 €/m ³	800 €/t

Une formulation classique compte 500 kg de cailloux, 500 kg de sable, 300 kg de ciment et 150 L d'eau. On obtient ainsi un béton prêt à l'emploi, ayant une densité moyenne de 2,3, au prix d'environ 80 €/m³ – par comparaison, l'acier coûte environ 500 €/t. Le béton de ciment Portland présente donc un rapport performances/coût compétitif pour de nombreux usages du BTP.

Le béton de ciment alumineux

On peut aussi fabriquer des bétons avec du ciment alumineux obtenu par fusion de calcaire et de bauxite, d'où son nom courant de « fondu » donné en France où il a été fabriqué pour la première fois. Ce ciment renferme principalement 70-80 % d'aluminate monocalcique Al₂O₃.CaO et du silicate bicalcique SiO₂.2CaOβ. Les réactions de prise peuvent être représentées par les équations suivantes :



Cette chaux se combine avec l'alumine hydratée produite (2^e équation).

Ce type de béton bénéficie des propriétés spécifiques à ce type de liant alumineux par rapport au ciment Portland : une prise plus rapide et à une température plus basse, même lorsqu'il gèle, et une meilleure tenue vis-à-vis de certains agents chimiques, du fait de l'absence de chaux libre ; en effet la solubilité de la chaux dans l'eau n'est pas négligeable (1,85g/L à 20 °C).

Certains ouvrages en béton ont pour vocation d'être soumis à des températures élevées (un four par exemple). Or l'hydroxyde de calcium formé par l'hydratation du ciment Portland commence à perdre de l'eau de constitution vers 400 °C. Il est donc nécessaire de faire appel à un autre type de liant dont l'hydratation se fait sans dégagement de chaux : le ciment alumineux répond aussi à ce besoin. Les granulats doivent être adaptés à ces conditions d'emploi : brique concassée entre 350 et 800 °C et chamotte, une argile fortement cuite entre 800 et 1 200 °C...

Lorsque le béton a pour vocation de supporter des températures atteignant 1 800 °C, on utilise des ciments contenant encore davantage d'alumine que précédemment (70 %) et des granulats encore plus réfractaires : corindon (Al₂O₃), zircon (ZrO₂). Ces bétons ont un rôle important, par exemple dans la production d'énergie électrique.

Conclusion

L'élaboration d'un béton, qu'il soit de ciment Portland ou de ciment alumineux, implique d'abord une approche de physicien mécanicien afin d'obtenir un mélange d'agrégats présentant le minimum de vides ; lui seront ajoutés de l'eau, du ciment, ainsi qu'un adjuvant. La physique et la chimie – que ce soit à l'échelle microscopique, macroscopique ou macrométrique – jouent un rôle déterminant dans sa production et son utilisation.

Pour aller plus loin

- Pichat P., Dix milliards de tonnes par an de béton : de la chimie à l'ouvrage, *L'Act. Chim.*, **2008**, 315, p. 12.
- Remond S., Gallias J.L., A 3D semi-digital model for the placing of granular materials, *Powder Technology*, Elsevier Science, **2004**, 148(1), p. 56.
- Chapitre « Pierres, mortiers et bétons » du numéro thématique « Chimie et patrimoine culturel », *L'Act. Chim.*, **2007**, 312-313, p. 11-28.

Cette fiche a été préparée par **Philippe Pichat**, expert national agréé par la Cour de Cassation (2000-2007) et directeur technique de la société ADT, 18 rue des Tournelles, F-75004 Paris. Courriel : philippe.pichat@wanadoo.fr
 Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon, Véronique Nardello-Rataj et Michel Quarton (contact : bleneau@lactualitechimique.org).



Nominations et distinctions

Régis Réau, nouveau directeur de l'Institut de chimie



© Photothèque CNRS.

Régis Réau a été nommé directeur de l'Institut de chimie du CNRS par Alain Fuchs, président de l'organisme, à compter du 1^{er} mai 2011. Âgé de 49 ans, ce professeur de l'Université de Rennes 1 remplace

Gilberte Chambaud, appelée à d'autres fonctions.

Régis Réau a obtenu sa thèse à l'Université de Toulouse en 1988 suite à des travaux sur l'utilisation de nouveaux ligands phosphorés pour la catalyse homogène au Laboratoire de Chimie de Coordination. Après un stage post-doctoral en Allemagne (catalyse asymétrique), il entre au CNRS en 1990 comme chargé de recherche du Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse. Ses travaux ont porté sur la synthèse de composés phosphorés anti-aromatiques, de catalyseurs acides pour la polymérisation d'hétérocycles et de dipôles 1,3 réputés instables. En 1995, il devient également responsable de la filière chimie organique du CNAM de Toulouse.

Il quitte Toulouse en 1997 pour l'Université de Rennes 1 où il est nommé professeur. Il y crée le groupe de recherche « Phosphore et matériaux moléculaires ». Ses thématiques principales concernent l'utilisation des composés hétéroatomiques ou organométalliques, et plus particulièrement du phosphore, afin de préparer des matériaux organiques pour l'opto-électronique, et l'assemblage de systèmes π -conjugués par chimie de coordination. Entre 2002 et 2004, il est responsable du DEA puis du Master « Chimie moléculaire », avant d'être nommé directeur adjoint du laboratoire « Organométallique et Catalyse ».

Depuis 2009, Régis Réau est directeur du Laboratoire International Associé « Matériaux Organophosphorés Fonctionnels » (CNRS/Université de Zhengzhou/Université de Rennes) et membre du bureau du Conseil scientifique de l'Université de Rennes 1. Il est également délégué scientifique adjoint à l'Agence de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (sections Unités de Recherche et Formations et Diplômes) depuis 2007. Membre junior de l'Institut Universitaire de France, membre de la Société

Chimique de France, Régis Réau a signé à ce jour plus de 120 publications scientifiques et déposé une dizaine de brevets.

L'Actualité Chimique se joint à la SCF pour lui présenter toutes ses félicitations pour cette nomination et remercie Gilberte Chambaud pour le soutien continu qu'elle a accordé à l'association, où elle a notamment été présidente de la division Enseignement-Formation, et à la revue.

• Sources : communiqué CNRS du 26/04/11 et site de l'UMR 6226 « Sciences Chimiques de Rennes ».

Clément Sanchez élu membre de l'Académie des sciences

Le 15 mars dernier, l'Académie des sciences a élu quinze nouveaux membres, dont le chimiste Clément Sanchez, actuellement directeur du Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée (UPMC/CNRS/ENSCP/Collège de France). Spécialiste des méthodes sol-gel, dites de « chimie douce », il enrichit le domaine par sa culture et ses connaissances en chimie organique et lance les matériaux « hybrides » mêlant réseau organique et réseau minéral. Ses résultats touchant à la méso-organisation d'oxydes sur des interfaces organiques organisées, aux nouveaux matériaux hybrides nano- et mésostructurés, aux structures organisées et hiérarchisées, ont débouché sur de nombreuses applications, grâce aux études des propriétés optiques, électriques et mécaniques de ces nouvelles familles d'objets.

Sa production scientifique comprend plus de 380 publications dans des revues internationales avec un nombre de citations supérieur à 18 000, plus de 270 conférences invitées dans des congrès internationaux, 126 séminaires sur invitation dans des universités ou groupes industriels.

Le 21 juin dernier, il a rejoint Philippe Sautet, élu en novembre 2010, sous la Coupole de l'Institut de France pour la séance solennelle de réception des nouveaux membres.

• Sources : sites de l'Institut de chimie et de l'Académie des sciences.

Jean-Marie Tarascon, ENI Award 2011

Le 19 avril dernier à Milan, le professeur Jean-Marie Tarascon, directeur de l'Institut de Chimie de l'Université de Picardie Jules Verne, a reçu l'ENI Award 2011 « Protection de

l'environnement ». Ce prix récompense ses travaux dans le domaine des batteries lithium-ion, dont il est l'un des leaders mondiaux. Ses études d'avant-garde permettent de produire des batteries de plus en plus sûres à plus bas coût et avec un impact environnemental réduit.

Créés en 2007, les ENI Awards sont devenus au fil des années une référence mondiale pour la recherche dans les domaines de l'énergie et de l'environnement.

À (re)lire, son article « Stockage électrochimique de l'énergie : l'apport des nanomatériaux », co-écrit avec Patrice Simon et paru en 2009 dans nos pages*.

• www.eni.com/eni-award/eng/vincitori-2011.shtml

* En téléchargement libre sur : www.lactualitechimique.org/larevue_article.php?cle=2113

Chimie 2.0 : un nouveau regard sur la discipline

Maîtriser l'énergie, respecter l'environnement, améliorer la santé, préserver le patrimoine : c'est autour de ces quatre grands thèmes que le CNRS a lancé le 15 juin dernier Chimie 2.0*. Au fil de l'actualité scientifique des laboratoires, Chimie 2.0 est le premier site du CNRS qui propose aux internautes un dialogue avec les chercheurs.

Librement inspiré du web 2.0, le concept Chimie 2.0 véhicule un double message. D'une part, la chimie d'aujourd'hui n'est plus celle d'hier, intégrant notamment les principes fondateurs d'une chimie « verte » et durable. De plus, la chimie doit être le point de départ d'un dialogue sur les enjeux au cœur de la société. C'est dans ce contexte que le CNRS a lancé ce nouveau site qui rassemble l'actualité des recherches menées en chimie dans les laboratoires du CNRS sous quatre grandes thématiques (énergie, environnement, santé et patrimoine). Sa particularité : un dialogue possible entre chercheurs et non-scientifiques, un partage de savoirs et des regards croisés. Pour chaque article, un forum de discussion est proposé.

Ce site est étroitement associé à l'exposition itinérante du CNRS « Chimie 2.0 », en ligne sur le site et qui a été présentée pour la première fois en juin dernier à la bibliothèque universitaire de la Faculté des sciences d'Orsay.

* www.cnrs.fr/chimie2_0

• Source : communiqué CNRS du 15/06/11.

Livres



European women in chemistry

J. Apotheker, L.S. Sarkadi (eds)

256 p., 27 €

Wiley-VCH, 2011

Dans le numéro de janvier-février*, Danielle Fauque, présidente du club Histoire de la chimie de la SCF, nous a fait une présentation de cet excellent ouvrage, préfacé par Nicole Moreau, présidente de l'IUPAC, préparé et édité à l'occasion de l'Année internationale de la chimie, en traitant particulièrement de nos consœurs françaises.

Outre la saga de Marie Curie et celle des cinq grands noms de la chimie française, toutes actrices éminentes de la science du XX^e siècle et reconnues comme telles par leurs pairs masculins, quoique aucune des cinq n'ait eu l'honneur d'être membre de l'Académie des sciences (pas même Marie Curie, non plus que sa fille Irène Joliot-Curie, malgré leur prix Nobel de chimie), ce livre raconte – car il s'agit dans chaque cas d'une histoire singulière – la vie et l'œuvre d'une cinquantaine de femmes hors du commun.

Il commence avec Marie la Juive et Cléopatra, deux alchimistes du tout début du premier millénaire chrétien, et Perenelle au XIV^e siècle, dont le mari Nicolas Flamel est resté dans les mémoires orales. Vient ensuite une princesse, Grande Électrice de Saxe, qui créa au XVI^e siècle un remarquable laboratoire dans lequel on trouva, après sa mort, 181 ingrédients : princesse de Norvège et de Danemark, Anna ne fut pas inquiétée pour son activité, peu recommandée à cette

époque surtout pour une femme, dont tout le monde sait que plus que les hommes, elles sont la proie des démons, comme le fut Ève, notre mère à toutes et tous.

La Marquise du Châtelet, au XVIII^e siècle, fut une de ces femmes réellement savantes, amie de Voltaire, connue et reconnue pour sa traduction des *Principia Mathematica* de Newton, qui s'adonna avec succès aussi bien à la science qu'à la philosophie et la poésie. Marie Lavoisier la suivit à quelques décennies près, et il semble bien qu'elle fut beaucoup plus qu'une secrétaire scientifique dévouée. Jane Haldimand Marcet, soutenue par son mari, lui-même médecin et chimiste, écrivit un excellent ouvrage, *Conversations on Chemistry*, qui fut un succès de librairie. Julia Lermontova clôt cet épisode de deux siècles : également née dans une famille cultivée et aristocratique, elle entra dans le laboratoire de Bunsen (connu pour sa misogynie militante !) à Heidelberg, puis ayant soutenu ses travaux non sans difficulté à Göttingen en 1874, retourna en Russie... et abandonna la chimie où elle excellait à l'âge de 35 ans.

La brochette de femmes chimistes nées dans la dernière moitié du XIX^e siècle est impressionnante : pas moins de vingt-deux sont connues et répertoriées dans ce livre, dont Marie Curie et Irène Joliot-Curie, et la troisième à avoir reçu un prix Nobel, de médecine cette fois quoiqu'étant chimiste, Gerty Theresa Cori. Impossible de les citer toutes, actives et très professionnelles dans tous les domaines de la chimie : chimie organique, physico-chimie, matériaux, chimie biologique... Beaucoup eurent des vies difficiles dans ces années où les guerres se succédèrent en Europe et beaucoup également firent des « premières » : première professeure en Allemagne,

Margaret von Wrangell, et en Suisse, Gertrud Johanna Woker ; première à rejoindre comme scientifique General Electric, Katharine Burr Blodgett, etc. Beaucoup eurent du mal à s'imposer dans les cercles scientifiques institutionnels, en Europe et aux États-Unis ; et n'oublions pas Clara Immerwahr, épouse de Fritz Haber, qui se suicida en 1915, ne supportant pas l'implication de son mari dans le développement et la production des gaz de combat.

Quant à celles nées depuis 1900 (vingt-trois) dont les découvertes, la vie, les joies et les difficultés nous sont livrées, la simplicité et la justesse de ton des divers écrits décrivent bien l'exemplarité de ces destins, mais tout autant l'humanité de ces femmes. Les photos qui illustrent les courts chapitres sont particulièrement remarquables : ces femmes étaient des femmes comme les autres, bien qu'elles fussent des femmes d'exception. Et si ce n'était pas un paradoxe et qu'il suffisait de leur donner leur place, « the right woman in the right place » ? Mais il fallut attendre quarante-cinq ans après que Dorothy Crowfoot Hodgkin eut reçu son prix Nobel de chimie pour qu'en 2009, une autre femme, la cristallographe Ada Yonath, le reçoive ; tandis que Rosalind Franklin, morte à 37 ans, ne fut pas associée au prix Nobel de Watson, Crick et Wilkins qui, en 1962 lors de leur conférence, ne la citèrent pas une seule fois, alors que sans ses données, ils n'auraient peut-être pas découvert la structure de l'ADN...

Ce livre, qui n'a rien d'un mausolée austère et glaçant, bien au contraire, nous rappelle tout ce que nous devons à ces femmes qui ne se sont jamais découragées dans l'adversité quelle que fût sa nature, et dont nous devons nous remémorer les noms et travaux.

R. Agnès Jacquesy

*L'Act. Chim., 2011, 348-349, p. 128.

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° 934 (mai 2011)

- Peut-on encore parler d'enseignement de spécialité ?, par le Bureau national.
- Transmission du poids : de la mécanique à la thermodynamique, par S. Olivier.
- De la bonne utilisation de la flèche en chimie organique, par V. Pellegrin.
- Élément 117, par A. Mathis.
- La microchimie en TP au lycée : un petit geste pour l'environnement et pour l'optimisation des moyens, par B. Bouil.



N° 935 (juin 2011)

- De l'avenir d'un enseignement intégré de science et technologie, par C. Amatore, P. Lena, Y. Queré, B. Salviat.
- Les mille vies de l'énergie (premier épisode), par R.-E. Eastes, B. Lelu, C. Darrigan, M. Fauray.
- Évaluation de l'incertitude de mesure du titre hydrotimétrique d'une eau de boisson, par F. Marchal, P. Rabier.
- AIC 2011 : La classification périodique, un dossier par semaine, par M. Izbicki.

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

31 août-3 septembre 2011

4ECCLS

4th European conference
on chemistry for life sciences

Budapest (Hongrie)

• www.4eccls.mke.org.hu

4-8 septembre 2011

Brno 2011

XIVth Conference on heterocycles
in bio-organic chemistry

Brno (Rép. tchèque)

• <http://bioheterocycles.chemi.muni.cz>

4-9 septembre 2011

59th International congress on medicinal plants and natural products

Antalya (Turquie)

• www.ga2011.org

5-7 septembre 2011

European congress on plant- based chemistry for 2020

Paris

• www.plantbasedchemistry.com

5-8 septembre 2011

ACC 2011

14th Asian chemical congress 2011

Bangkok (Thaïlande)

Thème : « Contemporary chemistry for
sustainability and economic sufficiency ».

• www.14acc.org

6-9 septembre 2011

4th International symposium on advanced micro- and mesoporous materials

Varna (Bulgarie)

• <http://micro2011.innoslab.com>

10 septembre 2011

Colloque « Recherche- Enseignement 2011 »

Paris

• www.societechimiquedefrance.fr/fr/colloque-de-la-recherche-a-l-enseignement.html

11-14 septembre 2011

ACIN 2011

International symposium
on advanced complex inorganic
nanomaterials

Namur (Belgique)

• www.fundp.ac.be/acin2011

11-14 septembre 2011

FJS 2011

22nd French-Japanese symposium
of medicinal and fine chemistry

Rouen

• <http://fjs.crihan.fr/FJS22-Rouen/Home.html>

11-15 septembre 2011

EuroAnalysis 2011

European conference
on analytical chemistry

Belgrade (Serbie)

• www.euroanalysis2011.rs

11-15 septembre 2011

ICCE 2011

EuCheMS international conference
on chemistry and the environment

Zurich (Suisse)

• www.icce2011.org

12-13 septembre 2011

Conference on chemical safety and security

La Hague (Pays-Bas)

• www.opcw.org

12-14 septembre 2011

Summer school on homogeneous catalysis and fine chemicals

Anvers (Belgique)

• <http://aether.cmi.ua.ac.be/catalysis>

12-15 septembre 2011

Euromat 2011

Materials science and its applications

Montpellier

• <http://euromat2011.fems.eu>

14-16 septembre 2011

ICHC 2011

8th International conference
on the history of chemistry

Rostock (Allemagne)

• www.gdch.de/ichc2011

22-25 septembre 2011

5th IDECAT conference on catalysis

Bologne (Italie)

• www.eric-aisbl.eu/conferences/j-cat

25-29 septembre 2011

ECCE 2011

European congress of chemical engi-
neering and applied biotechnology

Berlin (Allemagne)

• www.ecce2011.de

26 septembre 2011

Forum ADEME des innovations

Paris

• www2.ademe.fr/servlet/getDoc?id=76306&ref=17205&p1=1&p2

26-29 septembre 2011

6th European conference Paul Sabatier on catalysis

Strasbourg

Thème : « Catalytic materials for energy ».

• <http://sabatier2011.alsace.cnrs.fr>

27-29 septembre 2011

Chemrawn 2011

IUPAC international conference
on chemical research applied
to world needs

Kuala Lumpur (Malaisie)

• www.ikm.org.my/chemrawn2011.html

29-30 septembre 2011

JEP 2011

2nd European symposium
on photocatalysis

Bordeaux

• www.photocatalysis-federation.eu/jep2011

29-30 septembre 2011

La chimie au lendemain des révolutions

Gay-Lussac et l'après-Lavoisier

Palaiseau

www.sabix.org

3-7 octobre 2011

MNPC11

Colloque Matériaux et
nanostructures π -conjugués

Obernai

• <http://mnpc11.alsace.cnrs.fr>

7-10 novembre 2011

Alg'n' Chem 2011

Montpellier

Thème : « Algae, new resources for
industry? »

• www.ffc-asso.fr/algncchem

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : www.societechimiquedefrance.fr, rubrique Manifestations.

Prochaines manifestations

22 septembre 2011

Colloque « Enseignement de la chimie pour un développement industriel durable »

Paris

Ce colloque de réflexion sur l'évolution de l'enseignement de la chimie, organisé par les divisions Enseignement-Formation et Chimie industrielle, rassemblera le monde industriel placé devant la nécessité d'une évolution technologique, économique et sociétale, et le monde académique, préoccupé par une bonne adéquation de son offre d'enseignement à la demande des industries, autour de quatre thèmes :

- L'évolution des métiers et les opportunités d'emplois pour le futur vues par le monde industriel et les experts.
- Comment adapter les enseignements de la chimie au contexte du développement durable.
- L'enseignement de la chimie industrielle en Europe.
- La situation actuelle de l'enseignement de la chimie en France.

• www.scf-colloque-enseignement-industrie.fr

5 octobre 2011

Seconde « Soirée Chimie »

Lille

La division Chimie industrielle et le magazine *Info Chimie* ont lancé un cycle de conférences thématiques sur « Les évolutions de la chimie vers l'économie durable ». Après la première soirée à Paris le 30 mai dernier chez Total, rendez-vous est pris début octobre à Lille sur le thème : « Vers une chimie de formulation verte ». Réservez votre soirée !

- À partir de 17 h 30 à l'École nationale supérieure de chimie de Lille.
veronique.rataj@univ-lille1.fr



La SCF et ChemPubSoc Europe

Sous cet acronyme se cache le consortium de sociétés savantes qui ont mis en commun leurs journaux scientifiques pour les transformer en un ensemble cohérent de publications européennes de niveau international. Après la création, sous l'impulsion de Jean-Marie Lehn, du porte-étendard *Chemistry-*

A European Journal, parurent les *European Journal of Inorganic* et *of Organic Chemistry* qui absorbèrent le *Bulletin de la Société Chimique de France*, puis la série des *ChemXChem*. Celle-ci débuta par *ChemPhysChem*, relais européen du *Journal de Chimie Physique*, et *ChemBioChem*, qui fêtèrent leurs dix ans lors d'un colloque mémorable tenu à la Maison de la Chimie en mai 2010 et, plus récemment, *ChemMedChem*, *ChemSusChem* et *ChemCatChem*, dédiés à la chimie médicinale, à la chimie durable et à la catalyse.

Tous ces journaux sont édités par Wiley-VCH qui reverse des royalties aux sociétés savantes propriétaires des titres, ce qui fait qu'en droit allemand, ils sont regroupés en quatre entités légales présidées respectivement par Christian Amatore (France), Francesco De Angelis (Italie), Wolfram Koch (Allemagne) et Luis A. Oro (Espagne). La dernière réunion du consortium ChemPubSoc Europe s'est tenue à Varsovie les 27 et 28 mai dernier, en présence de nombreux représentants de Wiley-VCH, au siège de la Société Chimique de Pologne (PTC) qui se trouve dans la maison natale de Marie Skłodowska-Curie. Au cours de cette réunion, il a été décidé :

- la parution d'un journal électronique en accès libre (« open access ») intitulé « ChemistryOpen »,
- la nomination de Greta Heydenrych* comme éditrice en chef de *ChemPhysChem*,
- la nomination de Guido Kemeling* comme éditeur en chef de *ChemSusChem*.

Ces deux jeunes éditeurs en chef succèdent à Peter Göllitz, promoteur infatigable de la saga des *ChemXChem*. Vous pouvez dès à présent les contacter pour les inviter à des manifestations organisées en France et concernant les domaines disciplinaires couverts par ces journaux... Tous ces journaux, « made in Europe for the world », aux facteurs d'impact supérieurs à 3, sont vos journaux et peuvent dignement recevoir vos meilleurs manuscrits !

Igor Tkatchenko
Secrétaire général

*gheydenrych@wiley.com ; gkemelin@wiley.com

• www.societechimiquedefrance.fr/fr/presentation.html

17-21 octobre 2011

JFJPC 12

12^e Journées francophones des jeunes physico-chimistes

Saint-Nectaire

Organisées tous les ans sous l'égide de la division Chimie-physique (DCP), ces journées sont l'occasion de découvrir les travaux de recherche réalisés dans la communauté française de chimie physique.

Au programme : conférences plénières, présentations orales et posters, et en ouverture, une conférence (sur le campus universitaire des Cégeaux) du climatologue **Jean Jouzel**, Médaille d'or du CNRS 2002 et prix Nobel de la Paix 2007 avec le GIEC, aujourd'hui directeur de recherche au CEA et vice-président du GIEC.

- <http://ubpweb.univ-bpclermont.fr/CONGRES/jfjpc12>



Photo : © Séverine Bléneau-Serdel/SCF.

De gauche à droite : C. Rolando, G. Bertrand, O. Homolle, M.-C. Hennion, M. Antonietti, C. Najera, M. Drillon, B. Chaudret, V. Vidal et P. Knauth.

Retour sur la Journée des Grand Prix SCF

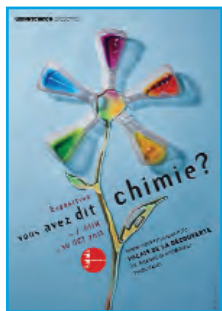
Le 2 mai dernier à Marseille, sur le site Saint-Charles, l'équipe de la section régionale PACA* autour de son président Philippe Knauth, avait organisé la cérémonie de remise des Grands Prix 2010 de la SCF, qui fut un succès.

En plus des exposés de Markus Antonietti (Prix franco-allemand G. Wittig-V. Grignard), Guy Bertrand (Prix A.-J. Le Bel), Bruno Chaudret (Prix P. Süe), Marie-Claire Hennion (Prix A.-J. Le Bel) et Carmen Najera (Prix franco-espagnol), le professeur Uwe Meierhenrich (Université Nice Sophia Antipolis) a prononcé une conférence sur « *Les acides aminés et l'asymétrie de la vie* ». Ces différents exposés nous ont emmenés de la chimie interstellaire à la chimie analytique, en passant par la chimie des carbènes et la chimie organométallique. Chaque lauréat a été présenté par le président de la division scientifique qui l'avait proposé, à savoir Virginie Vidal (chimie organique), Marc Drillon (chimie du solide) et Christian Rolando (chimie analytique). Un bel aperçu de la chimie contemporaine, et un bel événement SCF. Olivier Homolle, président de la SCF, a remis son prix à chacun des lauréats à l'issue de leur conférence respective.

* La section PACA, qui compte près de 200 membres, organise et subventionne de nombreux colloques et conférences – avec au moins une conférence grand public (chimie durable, arômes et parfums...) – et en particulier tous les deux ans les journées franco-italiennes de chimie (avril 2012 à Marseille). Depuis cette année, elle décerne deux prix : le Grand prix – en 2011 : **Jean-François Gal** (Université de Nice Sophia Antipolis), pour ses travaux sur les interactions entre acides et bases de Lewis – et le prix du doctorant – en 2011 : **Maria del Mar Sanchez Duque** (Université Paul Cézanne-Aix-Marseille 3), pour son travail sur la synthèse énantiosélective de molécules complexes. N'hésitez pas à rejoindre ou à faire rejoindre cette section dynamique ! Ouverture des candidatures pour les prix 2012 à partir d'octobre : www.societechimiquedefrance.fr/fr/provence-alpes-cote-d-azur.html
Contact : philippe.knauth@univ-provence.fr

À voir, à faire découvrir...

« Vous avez dit chimie ? »



Le Palais de la découverte propose d'explorer de façon originale la chimie sous toutes ses facettes, de la matière brute jusqu'aux formes les plus élaborées et les plus innovantes,

à travers une exposition Universcience interactive. Réalisée par les équipes du Palais et de la Cité des sciences et de l'industrie, cette exposition est coproduite par l'Espace des sciences de Rennes et bénéficie du partenariat du CEA, de l'Union des Industries Chimiques (UIC) et de l'Université de Strasbourg.

Conçue pour un public familial et de scolaires collégiens (à partir de 13-14 ans), l'exposition propose un voyage au cœur de la matière de façon didactique et ludique. Le visiteur pourra ainsi découvrir des expériences de chimie simple mais étonnantes : la distillation de la lavande, l'électrolyse de l'eau, une réaction d'oxydoréduction, la luminescence... ou jouer sur écran au « choc des molécules », mener une « enquête moléculaire », et suivre les étonnantes évolutions de la chimie moderne en réponse aux enjeux sociétaux (énergie, médecine, alimentation, transports, textiles...).

De nombreux ateliers et exposés sur des thèmes de la vie courante (couleur, odeurs, eau, lumière...) viennent

enrichir l'exposition (horaires annoncés sur le site).

Cette exposition est accompagnée par la parution de l'ouvrage *Vous avez dit chimie ?*, dans lequel les auteurs, deux enseignants en chimie, invitent en termes simples à découvrir la chimie à travers l'habitat, expliquant pourquoi les bonbons piquent, les parfums embaument, les crèmes hydratent ou les écrans brillent...

À noter, vous pouvez coupler votre visite avec celle du deuxième cycle de « **Étonnante chimie !** », en partenariat avec Arkema : « Les plastiques, ça se cultive » (jusqu'au 28 août 2011).

• Exposition à découvrir jusqu'au 30 octobre 2011 à Paris (au Palais de la découverte) et à retrouver de novembre 2011 à février 2012 à Strasbourg (au jardin des sciences), en mars 2012 à Rennes (Espace des sciences, aux Champs libres), puis à Alès (au CCSTI) d'octobre à fin décembre 2012. www.palais-decouverte.fr



Vous avez dit chimie ?

De la cuisine au salon, des molécules plein la maison

Y. Verchier,
N. Gerber
168 p., 14,90 €

Universcience/Dunod, 2011

La chimie au XXI^e siècle Nouveaux concepts et outils face aux enjeux du développement durable

15-16 septembre, Paris

À l'occasion de l'AIC, l'Université Pierre

et Marie Curie (UPMC) et la Fondation Maison des Sciences de l'Homme (FMSH) organisent sur le Campus Jussieu un colloque Entre-Sciences de deux jours axé sur les percées récentes de la chimie, ses impacts sociaux, environnementaux et culturels, et le rôle clé qu'elle va jouer au service du développement durable.

Interviendront dans ce colloque, placé sous la présidence de Jacques Livage (professeur UPMC et Collège de France), des personnalités scientifiques de premier plan, chimistes et spécialistes des sciences humaines et sociales. L'exposé inaugural sera donné par le professeur Yuan Tseh Lee, président de l'International Council for Science, prix Nobel de chimie 1986. Le public attendu rassemblera des scientifiques, des enseignants du secondaire et du supérieur, des ingénieurs et consultants d'entreprise, des citoyens intéressés par les sciences...

• Programme et inscription en ligne (obligatoire) : www.entre-sciences.msh-paris.fr
www.anneechimie.upmc.fr

Regards d'enfants sur Marie Curie

À découvrir en septembre et octobre au Musée de la chimie de Jarrie, puis lors de l'exposition itinérante sur l'agglomération grenobloise et le sud grenoblois, les travaux d'enfants franco-polonais sur le travail scientifique de Marie Curie.

• Musée de la chimie, 100 Montée de la Creuse, 38560 Jarrie. Tél. : 04 76 68 62 18. www.ville-jarrie.fr/musee-de-la-chimie_fr_2683.html



Fluor : Collège du Lac de l'Uby (Cazaubon, Gers).
Vanadium : Collège l'Impèrnal (Luzech, Lot).
© Françoise Viala (IPBS/CNRS-Université de Toulouse).

Des collégiens de Toulouse à l'origine d'une « œuvre d'art chimique »

Le projet « un élément, une classe » a permis à des élèves de 3^e de l'Académie de Toulouse d'approfondir leurs connaissances en chimie. Partant de la découverte du tableau périodique, chaque classe a travaillé toute l'année scolaire sur la représentation artistique de deux éléments. Des chercheurs et chercheurs-doctorants se sont rendus dans les classes participantes pour aider les élèves à découvrir les propriétés des éléments qui leur avaient été attribués. À travers un travail interdisciplinaire (physique, chimie, arts plastiques), chaque classe a illustré les deux éléments sur un châssis entoilé, fruit d'un partenariat avec l'enseigne Cultura.

C'est ainsi que 53 classes de 3^e, soit 1 600 collégiens, ont pu participer à cette initiative organisée dans le cadre de l'AIC. Le tableau issu de cette initiative pédagogique inédite, une véritable œuvre d'art, a été présenté le

31 mai dernier à l'École nationale supérieure d'ingénieurs en arts chimiques et technologiques de Toulouse (INP-ENSIACET). Les œuvres rassemblées lors de cette journée ont permis de reconstituer le tableau périodique, en présence d'Olivier Dugrip, recteur de l'Académie. Photographié, le tableau sera diffusé dans les collèges. Pour les classes n'ayant pu se rendre à la manifestation, des visites d'entreprises avaient été organisées en liaison avec la chimie dans la région Midi-Pyrénées.

À noter qu'une mallette pédagogique a été remise à chaque classe par Roland Morancho, délégué régional à la recherche et à la technologie (ouvrages sur la vie de Marie Curie, sur les éléments du tableau périodique, « Petit chimiste illustré »...).

Jean Tiroufflet (1922-2011)



Jean Tiroufflet est décédé le 12 avril dernier. Sa disparition soudaine a suscité auprès de tous ceux qui l'ont connu une profonde tristesse. Nous souhaitons, par ces quelques lignes qui se veulent résumer une carrière scientifique brillante, rendre un hommage respectueux et affectueux à celui qui fut un ami, un collègue ou un maître.

Retracer la vie du professeur Jean Tiroufflet, c'est retracer la vie d'un honnête homme au sens le plus noble, d'un homme de sciences, d'un enseignant dévoué à ses élèves, qu'ils soient étudiants ou doctorants, d'un chercheur innovant et créatif toujours au fait de l'évolution des sciences, d'un chimiste de renommée internationale.

Jean Tiroufflet naît en 1922 dans un petit village de Mayenne (Saint-Hilaire du Maine). Après avoir effectué ses études supérieures à Rennes, il prépare sa thèse dans le Laboratoire de chimie organique dirigé par le professeur Salmon-Legagneur sous la direction du professeur Vene. Il soutient sa thèse en Sorbonne sur un sujet de chimie organique pure puisque consacré à l'étude de la réactivité du groupement carbonyle dans la série des phtalides et anhydrides phtaliques. Au cours de ses travaux de recherche, il est nommé successivement préparateur en physique en 1942, assistant de chimie en 1946 et chargé de travaux en 1953 à la Faculté des sciences de Rennes, et la même année, il est également nommé chef de travaux adjoint à l'École de médecine et de pharmacie de Rennes.

En 1954, il intègre la Faculté des sciences de Dijon sur un poste de chargé d'enseignement dans la Chaire de chimie générale ; il poursuit toute sa carrière dans cette faculté, successivement comme maître de conférences, professeur titulaire de la Chaire de chimie organique, puis professeur de classe exceptionnelle. Il prend sa retraite en 1986 mais continue, durant de nombreuses années, à s'impliquer fortement dans des travaux de recherche au titre de professeur émérite.

Jean Tiroufflet fut un enseignant remarquable ; ses cours étaient clairs, précis et toujours adaptés aux acquis les plus récents de la chimie. Sa passion et son fort investissement pour l'enseignement l'ont conduit, très tôt, à participer à la rédaction d'un ouvrage de chimie physique générale sous la direction du professeur Jean Vene, mais son œuvre majeure, *Problèmes de chimie organique*, fut longtemps, sans conteste, un ouvrage de référence en France et dans les pays francophones.

Il a par ailleurs très rapidement compris l'importance de la formation permanente comme nécessaire à la promotion sociale. C'est ainsi qu'il mit en place, à Dijon, un Institut de promotion supérieure du travail qui connut un essor remarquable sous sa direction.

Dès son arrivée à Dijon, il créa une équipe de recherche, et ses premiers collaborateurs furent Étienne Laviron, Pierre Fournari et René Dabard. Dans les locaux vétustes de la « faculté de la rue Monge », il mit en place trois axes majeurs de recherche : la polarographie organique, la chimie des hétérocycles et la chimie organométallique. Mais c'est à l'évidence le ferrocène, molécule « sandwich » synthétisée pour la première fois par Pauson en 1951, puis plus généralement la famille des métallocènes qui ont le plus contribué à la notoriété internationale de Jean Tiroufflet et de son laboratoire. Il a été à l'origine d'une École et a su transmettre à ses élèves et à de nombreux chercheurs sa passion pour la chimie organométallique.

Plusieurs faits majeurs illustrent bien la réputation nationale et internationale acquise par Jean Tiroufflet et son laboratoire : tout d'abord, l'organisation de deux écoles d'été en 1975 et 1977 dédiées à l'enseignement de la chimie organométallique. Ces écoles ont eu un impact considérable sur l'essor de la chimie organométallique dans notre pays et sur la vision que pouvaient en avoir les jeunes chimistes à cette époque.

Jean Tiroufflet a de plus accueilli à Dijon la IX^e Conférence internationale de chimie organométallique en 1979, avec plus de 900 participants, dont les deux prix Nobel de chimie 1973. Puis en 1983, l'organisation, en partenariat avec l'Université de Lausanne, d'un symposium de chimie organométallique orienté vers la synthèse en chimie organique (OMCOS II) réunira 500 chercheurs.

La communauté scientifique a su reconnaître ses mérites. Son laboratoire de chimie organique générale en 1966 a été l'un des premiers laboratoires associés au CNRS sous le nom de Laboratoire de Polarographie Organique. En 1953, la Société Chimique de France le distingue par le prix Le Bel, et en 1975, l'Académie des sciences lui décerne le prix Emile Jungfleisch pour ses travaux sur les métallocènes. Il deviendra membre correspondant de l'Académie des sciences en 1988. Il était officier dans l'Ordre national du Mérite et commandeur des Palmes académiques.

À ses qualités professionnelles remarquables, Jean Tiroufflet a toujours associé de grandes qualités humaines : une disponibilité de tous les instants, une écoute et une compréhension permanentes, un goût avéré pour les discussions, quelquefois animées, mais toujours amicales et constructives... Ses élèves se souviennent avec émotion de l'admiration, du respect et de l'affection qu'il avait su susciter. Que cet hommage soit la marque de leur reconnaissance.

René Dabard, Bernard Gautheron, Roger Guilard et Claude Moïse

Abonnement 2011 (numéros spéciaux inclus)
Cochez la case qui correspond à l'abonnement auquel vous voulez souscrire :

	Abonnement papier + électronique*		Abonnement électronique seul*		Abonnement multiple**
	France	Étranger	France / Étranger	France / Étranger	(pour les lycées et les institutions)
Particuliers	<input type="checkbox"/> 95 €	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 55 €	<input type="checkbox"/> 400 €	
Lycées	<input type="checkbox"/> 110 €	<input type="checkbox"/> 130 €	<input type="checkbox"/> 70 €	<input type="checkbox"/> 400 €	
Institutions	<input type="checkbox"/> 195 €	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 155 €	<input type="checkbox"/> 400 €	

* Courriel obligatoire ** Adresse IP obligatoire (cet abonnement correspond à un abonnement papier + dix abonnements électroniques + l'accès aux archives de la revue)

Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site <http://www.lactualitechimique.org>

Les numéros spéciaux

Les numéros spéciaux sont disponibles en **version électronique** sur le site à un tarif préférentiel

- La chimie prépare notre avenir, vol. 2 (juin-juil.-août 2011) : 32 €
- La chimie prépare notre avenir, vol. 1 (janv.-fév. 2011) : 32 €
- La chimie mène l'enquête (juin-juillet-août 2010) : 32 €
- Chimie et développement durable. L'engagement des écoles de la Fédération Gay-Lussac (fév.-mars 2010) : 32 €
- Adolphe Pacault, un acteur majeur dans la renaissance de la chimie physique en France (décembre 2009) : 24 €
- Electrochimie & Art, Environnement, Santé, Nanosciences... (fév.-mars 2009) : 32 €
- Les cosmétiques. La science au service de la beauté (oct.-nov. 2008) : 15 €
- Chimie organique physique. Hommage à Jacques-Émile Dubois (juin-juil. 2008) : 15 €
- Chimie et patrimoine culturel, vol. II (avril 2008) : 15 €
- La photochimie pour transformer la matière (mars 2008) : 15 €
- Chimie et patrimoine culturel, vol. I (oct.-nov. 2007) : 15 €
- La photochimie pour mieux vivre (mai-juin 2007) : 15 €
- Fluor et produits fluorés à l'aube du XXI^e siècle (oct.-nov. 2006) : 15 €
- Les matériaux carbonés (mars-avril 2006) : 15 €
- Chimie moléculaire et nanosciences (oct.-nov. 2005) : 15 €
- Sciences chimiques et déchets radioactifs (avril-mai 2005) : 15 €
- Le chimiste et le profane (2004) : 15 €
- Chimie et environnement (2004) : 15 €
- La chimie dans les sciences médicales (2003) : 15 €
- Les isotopes stables (2003) : 15 €
- Quoi de neuf en chimie organique ? (2003) : 15 €
- La chimie des substances renouvelables (2002) : format papier épuisé
- La catalyse enzymatique (2002) : 15 €
- Quoi de neuf en catalyse ? (2002) : 15 €
- Les matériaux (2002) : 15 €
- L'hydrogène, carburant propre ? (2001) : 15 €
- Magnétisme moléculaire (2001) : 15 €
- La femtochimie (2001) : 15 €
- Nourrir les hommes, hier et demain (2000) : 15 €
- La chimie combinatoire (2000) : 15 €
- Chimie et vie quotidienne (1999) : 15 €



Achat à l'unité hors numéros spéciaux

11 € pour les numéros avant 2010 ; 20 € à partir de 2010
 (à partir de 2005, ces numéros sont également disponibles en version électronique sur le site)

Numéro(s) souhaité(s) :

Hors-séries "L'Actualité Chimique - Livres", co-édités et diffusés par EDP Sciences

- La chimie et le sport (janv. 2011) : 24 €
- La chimie et l'alimentation (oct. 2010) : 24 €
- La chimie et l'art (juin 2010) : 24 €
- La chimie et la santé (janv. 2010) : 19 €
- La chimie et la mer (sept. 2009) : 24 €
- Radiation chemistry (mai 2008) : 59 €

À commander chez votre libraire
 ou directement sur <http://livres.edpsciences.org>



Bon de commande

Nom Prénom

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

Code Postal Ville Pays

Tél Fax Courriel

Adresse IP (pour l'abonnement multiple)

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

Mode de règlement

- sur facturation (joindre obligatoirement le bon de commande)
- par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SCF souhaite recevoir une facture acquittée
- par virement bancaire ou postal

France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90
 Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp

par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard) Validité /

Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos)