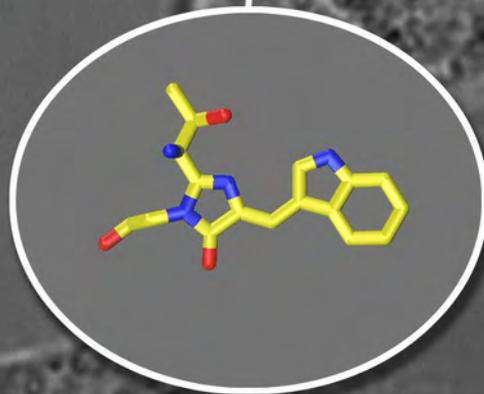
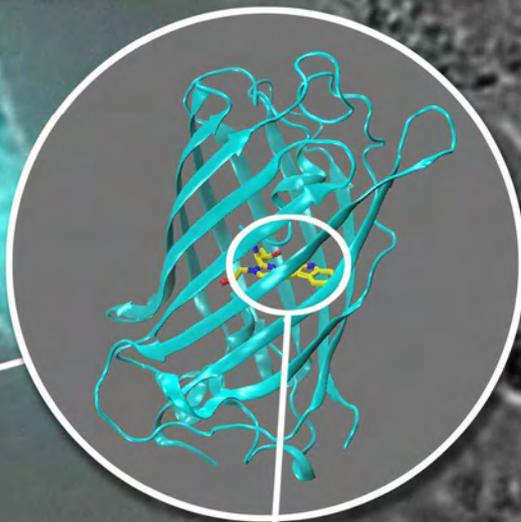


# l'actualité chimique

Mensuel - Mai 2012 - N° 363

## La chimie et le vivant Retour sur les MIEC-JIREC 2011

Et aussi :  
Le Viagra® : les clés du succès



Société Chimique de France





# PÔLE CHIMIE BALARD

## Une chimie au service de l'homme et de son environnement.

Les Universités Montpellier 1 et 2, l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, le CNRS et le CEA unissent leurs compétences et savoir-faire en Formation, Recherche, et Transfert de technologies au sein du Pôle chimie Balard et autour de trois axes de développement :

- Energie, matériaux et vecteurs,
- Valorisation des ressources naturelles et procédés de la chimie durable,
- Santé et protection de l'homme.

Une offre de formation variée tournée vers la recherche, l'innovation et les entreprises : Universités, Ecoles d'Ingénieurs, Ecole Doctorale.

Une recherche développant les outils d'une chimie nouvelle, durable, économe en atomes et en énergie : Fédération de Recherche CNRS 3105, Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), Institut Charles Gerhardt de Montpellier (ICGM), Institut Européen des Membranes (IEM) et Institut de Chimie Séparative de Marcoule (ICSM).

Une pratique forte du partenariat industriel au bénéfice de la Société : Institut Carnot CED2 (Chimie, Environnement et Développement Durable), et ChemSuD (Chemistry for a Sustainable Development).



### Pôle chimie Balard

ENSCM Villa Balard  
8, rue de l'Ecole Normale  
34296 Montpellier cedex 5

Tel : +33 (0)4 67 14 72 70

[contact@polechimie-balard.fr](mailto:contact@polechimie-balard.fr)

### Chiffres clés

- 300 chercheurs et enseignants-chercheurs, 150 ingénieurs et techniciens, plus de 300 visiteurs, post doctorants et doctorants
- 1 700 étudiants (LMD)
- Fédération de Recherche CNRS - FR 3105
- 600 publications de rang A / an
- 30 brevets internationaux / an
- Contrats partenariaux : 8 millions d'euros / an
- Fondation Universitaire
- LabEx CheMISyst
- Institut Carnot CED2
- Plateau d'analyse et de caractérisation

# [www.polechimie-balard.fr](http://www.polechimie-balard.fr)

Pôle d'Excellence de l'Université Montpellier Sud 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 : Katia Fajerweg, 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. 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 2012 - Tous droits réservés

Dépôt légal : mai 2012

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 1<sup>er</sup> 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 2012 - 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 : 20 € (port inclus)



<b>Éditorial</b>	<b>2</b>
La longue marche vers les « universités » du XXI <sup>e</sup> siècle, par <b>P. Rigny</b>	2
<b>Chroniques</b>	<b>4</b>
L'innovation est-elle encore possible ?, par <b>J.-C. Bernier</b>	4
<b>Recherche et développement</b>	<b>5</b>
Viagra®, les clés du succès, par <b>W. Erb</b> et <b>L. Chausset-Boissarie</b>	5
<b>Industrie</b>	<b>13</b>
<i>Nouvelles stratégies d'innovation</i>	
Comment développer la compétitivité de la R & D européenne. III – La contribution du monde académique, par <b>R. Poisson</b>	13
<b>Enseignement et formation</b>	<b>18</b>
<i>Prix de la division Enseignement-Formation</i>	
Pourquoi est-il si délicat d'introduire la thermodynamique en biochimie ?, par <b>V. Hornebecq</b> , <b>F. Boulc'h</b> et <b>F. Rouquérol</b>	18
<i>MIEC-JIREC 2011 : La chimie et le vivant (coord. : K. Fajerweg)</i>	
La chimie et le vivant : retour sur les MIEC-JIREC 2011, par <b>G. Doisneau</b> , <b>K. Fajerweg</b> et <b>I. Lampre</b>	23
Nanotechnologies et médicaments : quelques notes issues de la conférence de Patrick Couvreur, par <b>J.-P. Foulon</b>	29
De la chimie du milieu interstellaire à la chimie prébiotique : l'évolution de la matière organique vers le vivant ?, par <b>G. Danger</b> et <b>L. Le Sergeant d'Hendecourt</b>	31
Approche chimique de la sélectivité en radiotoxicologie : l'exemple de l'interaction protéine-uranium, par <b>E. Quéméneur</b>	36
Chimie « vivante » et « chimie et vivant » : les nouveaux programmes du lycée, par <b>M.-B. Mauhourat</b> et <b>M. Vigneron</b>	40
Bientôt dans votre amphithéâtre, la chimie fera son cinéma ! De la bonne utilisation des ressources informatiques pour l'enseignement : visualisation moléculaire, illustration de processus chimiques et de modèles physiques, par <b>M. Chavent</b> , <b>M. Baaden</b> , <b>E. Hénon</b> et <b>S. Antonczak</b>	42
Utiliser les technologies pour favoriser l'apprentissage des étudiants. Quels sont les apports potentiels de la plate-forme WIMS ? Application à l'enseignement de la chimie, par <b>J.-M. Duffault</b> , <b>N. Rabasso</b> et <b>M.-J. Ramage</b>	47
<b>Histoire de la chimie</b>	<b>51</b>
Deux savants japonais et la famille Curie, Nobuo Yamada et Toshiko Yuasa, par <b>K. Kawashima</b>	51
<b>En bref</b>	<b>56</b>
<b>Livres et médias</b>	<b>59</b>
<b>Agenda</b>	<b>61</b>
<b>Actualités de la SCF</b>	<b>62</b>
<b>Un point sur</b>	<b>63</b>
Les nouveaux aciers pour l'industrie automobile, par <b>F. Mudry</b>	63



## Couverture :

Superposition des images en transmission et en fluorescence de cellules HEK. Les cellules cyan expriment la « cyan fluorescent protein », ou CFP, dont la structure en tonneau et son chromosome sont donnés en encart.

© Marie ERARD/LCP, UMR 8000.



## La longue marche vers les « universités » du XXI<sup>e</sup> siècle

Le Centre d'analyse stratégique (CAS)<sup>(1)</sup> s'est livré à un séminaire sur « la recherche à l'université en 2025 ». Cette pause de réflexion intervient à mi-parcours d'un formidable plan de réformes, initié au début des années 2000, qui a de quoi étourdir : les nouveaux textes administratifs se sont succédés en rafales et superposés, attirant l'expression « mille-feuille organisationnel » qu'il ne faut pas trop vite considérer comme péjorative. On en trouve le résumé et l'analyse dans la livraison 2011 de l'excellent événement annuel que constitue le bilan de FutuRIS<sup>(2)</sup>. Assez avancée pour qu'apparaissent clairement les évolutions demandées par le politique et pour que leur mise en œuvre soit enclenchée, la période actuelle permet de tirer quelques enseignements et d'identifier quelques écueils à éviter dans la poursuite de cette titanesque transformation du système français de recherche. Car il s'agit d'aboutir à la constitution d'ensembles « universitaires » nouveaux, puissants et moteurs pour le pays en matière de recherche – les guillemets étant là pour souligner la différence en matières de mission, de structure, de financement, de recrutement avec les universités d'aujourd'hui. Plus précisément, on voit s'avancer des typologies diversifiées pour les établissements : universités « complètes », pluridisciplinaires, d'autres « universités spécialisées » dans un domaine scientifique, d'autres accrochées à un réseau territorial.

Deux remarques peuvent être faites à ce stade : l'intense participation des acteurs à « jouer le jeu » et se définir une place dans le paysage institutionnel complexe et plein d'interconnexions qui est en train de se créer, en respectant les mécanismes d'évaluation, pas toujours d'emblée populaires, qui leur sont proposés d'une part et, d'autre part, l'intensité des conflits auxquels, dans certains cas, ce processus a pu donner lieu – illustrée par exemple par la surprise de voir la Fondation « Université Paris Saclay » s'y reprendre à deux fois pour être reconnue « Idex<sup>(3)</sup> ». En parallèle, stratèges et penseurs en organisation se mobilisent : le foisonnement est annonciateur d'anarchie et de catastrophe pour les uns, de richesse et de créativité pour les autres – qui mettent tout de même en avant un « impératif des 4 C » pour éviter l'échec : continuité, cohérence, coordination, culture. Chacun des mots est une exigence systémique, le dernier étant évidemment le plus délicat : quand une composante de l'« Université Paris Saclay » se vivra-t-elle « Saclay » avant de se vivre dans sa personnalité d'origine – institution, école, laboratoire ? La réussite du plan appelle aussi maintenant pour certains une pause dans le rythme des nouveaux textes – une phase d'assimilation – et

l'approfondissement, à tous niveaux, du pilotage stratégique de la recherche – pratiques dont on sait justement qu'elles sont « contre-culture ».

Si la mission de l'université, naguère, était de formation avant tout, elle devient maintenant triple et avec ses trois composantes toutes aussi importantes et de plus en plus entremêlées : de formation, de recherche et d'innovation. C'est ce point en particulier qu'analyse Régis Poisson dans la série « Comment développer la compétitivité de la R & D européenne » publiée dans nos colonnes. Après deux articles sur la contribution des entreprises et sur celle des politiques<sup>(4)</sup>, il met l'accent dans le présent numéro sur celle du monde académique et sur l'importance pour la réussite des objectifs d'innovation de ses activités de formation, souvent sous-estimées devant les activités des laboratoires de recherche.

Le séminaire du CAS, après d'autres, re-situe bien l'énergique mutation des universités françaises en cours dans le contexte européen et même mondial. Les analyses des crises et des concurrences actuelles entre pays sont plus ou moins partagées au sein de l'Europe et tous, la France avec un certain retard, affrontent les nécessités de sociétés plus technologiques et plus interactives en agissant sur le système universitaire (au sens large).

Tout ce vaste mouvement organisationnel, un rien technocratique, pourrait donner le tournis et faire oublier les dévouements, les efforts concrets et créatifs qui, heureusement, continuent à se déployer dans les laboratoires et les écoles à tous niveaux. Ils assureront le succès. Comme chaque année, *L'Actualité Chimique* est heureuse de présenter ainsi le dossier des MIEC-JIREC (Multimédias et informatique dans l'enseignement de la chimie-Journées de l'innovation et de la recherche dans l'enseignement de la chimie), avec dans ce numéro le compte rendu des journées de 2011 sur la chimie et le vivant et sur les logiciels libres pour l'enseignement de la chimie, qui se sont tenues en mai dernier à Orsay – comme elle l'est de remercier vivement Katia Fajerweg pour la réussite répétée de ces dossiers.

**Paul Rigny**  
Rédacteur en chef

(1) Voir [www.strategie.gouv.fr](http://www.strategie.gouv.fr)

(2) *FutuRIS 2011, La recherche et l'innovation en France*, J. Lesourme, D. Randet (eds), Odile Jacob, 2011.

(3) Idex : initiative d'excellence. C'est l'un des dispositifs des opérations « investissements d'avenir » lancées dans le cadre du « Grand emprunt ». Il vise à faire émerger 5 à 10 campus d'excellence, la première phase consistant en appels d'offres qui se sont déroulés en 2011 et 2012.

(4) Voir *L'Act. Chim.*, 2012, 360-361, p. 90 et 362, p. 40.

### Index des annonceurs

BASF	4 <sup>e</sup> de couv.	EuCheMS	encart
Chromacim	p. 17	Idenix	p. 3
CIRIMAT	p. 35	Institut Lavoisier	p. 12
CNRS Formation Entreprises	p. 30	Lhoist	p. 39
EDP Sciences	p. 3	Pôle Chimie Balard	2 <sup>e</sup> de couv.



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](mailto:edition@edif.fr) - <http://www.edif.fr>



## L'innovation est-elle encore possible ?

C'est la question que se sont posée les députés et sénateurs de l'OPECST<sup>(1)</sup> en déposant sur le bureau des assemblées fin 2011 le rapport intitulé « L'innovation à l'épreuve des peurs et des risques ». Et l'arrivée dans la campagne électorale du thème compétitivité de l'industrie par l'innovation incite à la réflexion sur ce sujet.

Qu'est-ce que l'innovation ? C'est l'art d'intégrer le meilleur état des connaissances à un moment donné dans un produit ou un service afin de répondre à un besoin exprimé par les citoyens ou la société. On admet que c'est un moteur de croissance, et un atout qualitatif d'amélioration du mode et du niveau de vie. L'innovation place donc l'homme en son centre ; on parle de solutions « human centric », même si l'image du « progrès » a quelque peu été écornée au cours du XX<sup>e</sup> siècle. Sur le processus de l'innovation, on consultera avec profit l'excellent article de Régis Poisson publié récemment<sup>(2)</sup>. Sur l'aspect social, on peut dire que l'innovation doit établir un lien fort entre deux mondes : celui de la technologie et celui du citoyen. Ce qui n'est pas facile, car l'innovation n'est populaire que lorsqu'elle améliore la vie réelle par un vrai progrès. À côté du vaccin qui anticipe la maladie, des rayons X qui la dépistent, on trouve aussi le téléphone portable et les lampes basse consommation qui, dans des secteurs très différents, ont apporté un progrès certain. Les Français, toujours râleurs, et nos médias vont évidemment monter en épingle les inconvénients : l'alumine des vaccins, les taux d'irradiation des rayons, les ondes électromagnétiques des portables et le mercure des lampes basse consommation. Car quand on les interroge, les Français ne sont pas demandeurs d'innovation et ont tendance à préférer l'ancien temps.

On cite l'exemple des vingt-cinq produits de haute technologie les plus vendus dans l'hexagone en 2011, ni conçus ni fabriqués en France, alors que dans la génération précédente, plus de 40 % de ces produits étaient conçus et fabriqués chez nous. En ce début du XXI<sup>e</sup> siècle, dix millions de chercheurs travaillent dans le monde, cinq millions d'articles sont publiés dans 110 000 revues scientifiques et un million de brevets sont déposés par an ; les citoyens ne perçoivent pas en quoi cette activité scientifique améliore leur condition. En effet, l'innovation n'a de valeur que par « la valeur ajoutée utilisateur » ; il faut donc connaître leurs désirs, leurs besoins, leurs rêves... – « Vous l'avez rêvé, Sony l'a fait »... – et respecter leur sensibilité, leur culture. Un autre point aussi essentiel, oublié en France et parfois

en Europe, c'est que sans entreprises, il n'y a pas de passage de la recherche à l'application. Cela veut dire qu'à côté des chercheurs et des ingénieurs, il faut aussi avoir des entrepreneurs.

À l'issue d'une enquête de plus d'un an très fouillée, nos députés et sénateurs de l'OPECST s'inquiètent de savoir si les peurs et risques réels ou irréels de l'innovation peuvent freiner celle-ci. Ils distinguent des causes structurelles et des causes culturelles.

Pour les freins structurels :

- L'enseignement des sciences au collège et au lycée avec des programmes qui, par exemple, ne laissent que 10 h hebdomadaires en 1<sup>ère</sup> S (18 h en Corée) et des bases négligées au profit d'applications plus ou moins ludiques.

- Le millefeuille universitaire avec des structures multiples : grandes écoles, universités esseulées, pôles de recherche et d'enseignement supérieur (PRES), universités fusionnées, des gouvernances incertaines et des formations éclatées où sont mobilisés cinq enseignants pour cinq étudiants, mais où on est incapable de mobiliser trente professionnels dans un service de valorisation efficace comme dans certaines universités étrangères (Louvain, Twente, MIT).

- Un dispositif d'aide à la valorisation performant, mais dispersé aussi dans un millefeuille d'organismes – services valo, SAIC, SATT, OSEO, FUI... – et un maquis de réglementations peu stables. S'y ajoute une frilosité des investisseurs qui ne soutiennent pas les start-up innovantes dans « la vallée de la mort » qui suit les aides à la création et précède l'arrivée nécessaire des investissements de production. La conséquence désolante est le rachat de neuf entreprises innovantes sur dix par des capitaux étrangers. Pour les freins culturels :

- Alors qu'aux États-Unis, l'échec est vécu comme une façon de rebondir – comme l'illustre l'exemple de la société Apple, considérée comme très innovante, qui a connu six véritables succès mais aussi dix-huit échecs ou succès moyens –, en France, l'échec est montré du doigt : handicap qui conduit à la non-prise de risques.

- Des comportements nationaux imprévisibles et divers qui dépendent de l'éducation, de la culture et de la sociologie des populations : rejet du nucléaire en Allemagne, plus faible en France ; rejet des OGM en France, acceptation aux États-Unis et au Brésil ; recherche sur les cellules souches acceptée en Europe du Nord, rejet dans certains États américains pour des motifs religieux ; drames à propos des nanotechnologies en

France, développement aux États-Unis, au Canada et en Australie ; pétitions d'horreur des Conseils généraux du sud de la France sur les gaz de schiste, développement insolent de l'exploitation aux États-Unis, qui passent d'importateurs à exportateurs et tirent la sortie de crise.

Alors que faire ? À côté de recommandations pertinentes comme la rénovation de l'enseignement, la professionnalisation du doctorat, la stabilisation juridique, fiscale et réglementaire de l'entrepreneur, des financements équilibrés entre appels d'offres et récurrents..., nos élus proposent plusieurs pistes intéressantes sur l'aspect sociétal, dont la mise en œuvre ne sera sans doute pas facile et prendra du temps, mais dont nous, chimistes, pouvons nous inspirer :

- usage massif des NTIC (nouvelles technologies de l'information et de la communication) par des sites thématiques intéressants, assurant un suivi des actualités scientifiques (vive les sites de la SCF et de *L'Actualité Chimique* !)

- créer au sein des organismes scientifiques des cellules de veille des réseaux sociaux pour prendre le pouls et répondre aux interrogations de nos concitoyens ;

- développer l'évaluation et la labellisation européenne de l'expertise pour diminuer la publicité faite aux études d'experts autoproclamés ;

- mettre en place des doubles cursus initiaux et de formation continue pour les journalistes, la haute administration et les juges, en épistémologie et méthodes de raisonnement scientifique et concepts de la découverte...

Bien d'autres recommandations sont écrites, que nous ne pouvons toutes citer.

Chimistes, continuons ce que nous avons fait en 2011 – conférences, expositions, villages de la chimie, bâches sur les découvertes, articles dans les journaux –, soyons présents dans les nouveaux moyens électroniques de communication. Pour ma part, je me charge de trouver de joyeux collègues volontaires pour enseigner quelques idées de chimie amusante – iodure d'azote, fulmicoton et volcan au bichromate de potassium – à la rédaction du *Canard* qui en serait charmée !

Jean-Claude Bernier,  
le 27 mars 2012

(1) Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques ([www.senat.fr/opecest](http://www.senat.fr/opecest)).

(2) Poisson R., Comment développer la compétitivité de la R & D européenne. 1 - La réponse du monde industriel, *L'Act. Chim.*, 2012, 360-361, p. 90.

# Viagra® , les clés du succès

William Erb et Laëticia Chausset-Boissarie

**Résumé** Le sildénafil, plus connu sous son nom commercial Viagra®, est le premier traitement médicamenteux des troubles de l'érection à avoir percé sur le marché. Son efficacité a permis de traiter des milliers de patients dans le monde, tout en ouvrant la voie à d'autres traitements aujourd'hui massivement prescrits. Après plus de dix ans d'exploitation, nous vous proposons d'en apprendre un peu plus sur l'histoire de cette molécule et sur son développement.

**Mots-clés** Sildénafil, Viagra®, troubles de l'érection, phosphodiesterase, chimie médicinale.

**Abstract** **The success story of Viagra®**

Sildenafil, well known under its trade name Viagra®, is the first oral treatment against erectile dysfunction. Its efficiency helps thousands of patients, paving the way to other treatments prescribed all around the world. This article briefly recalls the story of this molecule, its mode of action and the different steps of its commercial manufacturing.

**Keywords** Sildenafil, Viagra®, erectile dysfunction, phosphodiesterase, medicinal chemistry.

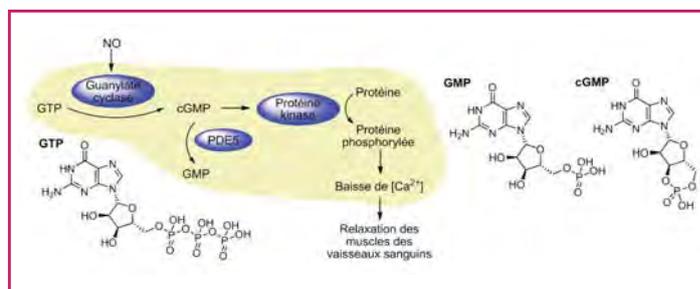


Figure 1 - Action de la cGMP et de la PDE5.

Le Viagra®, cette fameuse petite pilule bleue qu'il serait presque inutile de présenter tant elle est connue, prescrite, et surtout tant elle a pu améliorer le confort de vie d'un grand nombre de personnes souffrant de troubles de l'érection. Quelles sont les clés de ce succès planétaire qui dure depuis plus de dix ans ? Nous vous proposons de revenir sur la découverte « fortuite » du Viagra® (citrate de sildénafil), sur son mode d'action et les différentes étapes qui ont marqué son développement, ainsi que sur ses différentes applications.

## Développement médicinal du sildénafil

L'origine du Viagra® se trouve dans un programme de recherche mené par l'entreprise pharmaceutique Pfizer pour le traitement des maladies cardiovasculaires. Une partie des scientifiques impliqués dans ce programme s'intéressait en effet à une cible biologique précise : la guanosine monophosphate cyclique (cGMP). Il s'agit d'un nucléotide cyclique formé à partir de la guanosine triphosphate (GTP) sous l'action d'une enzyme, la guanylate cyclase (figure 1) [1]. Une fois formée, la cGMP amorce une série de réactions dont la finalité est la baisse du taux de calcium intracellulaire engendrant la relaxation des muscles composant les vaisseaux sanguins, et donc la reperfusion des zones ischémiques du cœur (dont l'apport en sang artériel est diminué). Il existe cependant une réaction d'hydrolyse de la

cGMP en guanosine monophosphate (GMP) sous l'action d'une enzyme : la phosphodiesterase 5 (PDE5).

Trouver un moyen d'augmenter la quantité de cGMP permettrait donc de traiter les angines de poitrine en favorisant l'irrigation du cœur. Deux possibilités s'offrent alors : favoriser l'action de la guanylate cyclase (rôle du monoxyde d'azote NO), ou réduire l'action de la PDE5. C'est cette seconde voie qu'ont décidé de suivre les chercheurs de Pfizer au milieu des années 1980.

À l'époque, peu d'informations étaient disponibles sur cette enzyme et son mode d'action. Il était cependant connu que la zaprinast (une molécule initialement développée pour le traitement de l'asthme) était un inhibiteur de la PDE5, bien que peu actif (voir figure 2, entrée 1 du tableau). Faisant

Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nm)					
			PDE1	PDE2	PDE3	PDE4	PDE5	PDE6
1	Zaprinast		9 400	/	> 10 000	/	2 000	/
2	Me	H	3 300	/	> 10 000	/	330	/
3	n-Pr	H	790	/	> 10 000	/	27	/
4 (1)	n-Pr	X	260	> 30 000	65 000	7 680	3,6	37

Figure 2 - Relation structure-activité du sildénafil 1 et sélectivité par rapport aux autres PDE.

également preuve de propriétés vasodilatatrices, ce composé fut choisi comme point de départ pour développer une molécule possédant une meilleure activité [2].

Parmi les différents substrats préparés pour les études préliminaires, le cycle pyrazolopyrimidinone a montré une amélioration d'un facteur 6 de l'activité sur la PDE5 ainsi qu'une meilleure sélectivité ; il fut donc gardé pour la suite des études (entrée 2 du tableau).

Une comparaison entre cette molécule et le substrat naturel de la PDE5 (la cGMP) fut ensuite entreprise afin d'identifier les modifications envisageables. Il est apparu que la densité électronique des cycles guanidine de la cGMP et de la pyrazolopyrimidinone étaient globalement équivalentes, et que ce dernier cycle pourrait donc mimer la cGMP dans le site actif de l'enzyme. Il a également été supposé qu'allonger la chaîne alkyle en position 3 pourrait remplir l'espace occupé par le ribose et que placer un substituant en position 5' du cycle aromatique pourrait mimer le rôle du groupe phosphate.

En position 3, le groupe propyle fut identifié comme le plus prometteur (gain d'un facteur 10 de l'activité – entrée 3 du tableau), et en position 5', c'est un groupe *N*-méthylpipérazine sulfonamide qui a montré la meilleure combinaison entre activité et solubilité (entrée 4). Le composé ainsi développé en 1989 sous le nom UK-92480 (1) fait également preuve d'une bonne à excellente sélectivité vis-à-vis des autres phosphodiésterases (PDE1 à 4), mais seulement d'un facteur 10 par rapport à la PDE6, pouvant expliquer certains effets secondaires d'ordre visuel rencontrés par les patients. UK-92480 fut ainsi choisi pour les études cliniques sous le nom de sildénafil.

## Essais cliniques et changement d'orientation

Les premières études cliniques débutèrent en 1991 avec l'administration de doses uniques allant jusqu'à 200 mg [3]. Les premiers résultats étaient encourageants, les doses étant bien tolérées avec assez peu d'effets secondaires et une demi-vie dans le plasma assez courte (4 h). Il a été montré que le sildénafil ne pouvait cependant être administré aux personnes prenant déjà un traitement à base de nitrate en raison des risques de potentialisation des effets [4]. Au-delà de 150 mg, il fut également noté des perturbations transitoires des couleurs résultantes de l'interaction du sildénafil avec la PDE6\*.

En 1992, les études de pharmacocinétique, pharmacodynamique et de tolérance furent entreprises avec des volontaires en bonne santé. Lors de l'administration répétée de sildénafil, plusieurs effets secondaires furent notés : maux de tête, indigestion, douleurs musculaires et érection. Ce dernier effet étant rapporté après plusieurs jours consécutifs de traitement, il fut cependant jugé peu significatif. Mais courant 1993, les études montrèrent que le sildénafil était moins prometteur pour le traitement des maladies cardiovasculaires que ne le laissaient supposer les résultats *in vitro*. La nécessité de plusieurs prises par jour et l'interaction avec les traitements à base de nitrate étant les principaux freins à son développement.

L'analyse des résultats des études cliniques de phase I révéla que l'érection était finalement un effet secondaire couramment rapporté par les patients ; les chercheurs de Pfizer envisagèrent alors de réorienter le programme de recherche dans ce sens. Ce changement de direction allait de pair avec l'intérêt croissant que portait la communauté

scientifique au monoxyde d'azote caractérisé par son effet activateur de la guanylate cyclase impliquée dans la formation de cGMP. Il possède de plus un rôle spécifique dans le mécanisme de l'érection. En effet, lors de la stimulation sexuelle, ce médiateur est émis par les cellules endothéliales présentes dans le corps caverneux du pénis, favorisant la production de cGMP, le relâchement des muscles lisses des artères péniennes et du tissu du corps caverneux, conduisant à l'engorgement du pénis, et donc à l'érection. Bloquant le mécanisme de destruction de la cGMP par la PDE5, le sildénafil est susceptible de potentialiser les effets du NO et pourrait donc être employé en traitement des troubles de l'érection.

Les essais cliniques en ce sens débutèrent fin 1993 et il fut rapidement établi qu'une seule dose améliorait l'érection lors d'une stimulation sexuelle dans plus de 70 % des cas. 4 500 patients et 21 études cliniques plus tard, le citrate de sildénafil recevait son autorisation de mise sur les marchés américains et européens, respectivement en mars et septembre 1998, pour le traitement des troubles de l'érection sous l'appellation Viagra®. Avec environ 150 millions de personnes souffrant de troubles de l'érection dans le monde [5], les ventes s'envolèrent et en seulement six mois, plus de cinq millions de prescriptions avaient été rédigées. Deux ans plus tard, ce médicament avait conquis 98 % du marché des traitements des troubles de l'érection avec plus de six millions de patients traités [6].

## La synthèse de chimie médicinale

Il est important de faire la distinction entre la synthèse de chimie médicinale et la synthèse industrielle commerciale. La première permet d'accéder à un produit donné de façon rapide tout en permettant, autant que possible, la synthèse d'analogues pour les études biologiques. Elle doit également permettre la préparation des premiers lots de produit pour les études toxicologiques et éventuellement les premières études cliniques.

La synthèse industrielle doit être capable de préparer les quantités de principe actif nécessaires pour satisfaire le marché en respectant certains impératifs : si possible synthèse convergente, utilisation de réactifs/solvants de faible dangerosité, pas de purification par chromatographie, déchets limités... C'est pourquoi la synthèse de chimie médicinale est souvent retravaillée pour l'adapter à l'échelle industrielle.

La synthèse médicinale du sildénafil est décrite en 1992 par Bell, Brown et Terrett [2, 7]. Elle débute avec la synthèse du pyrazole **2** (figure 3). Dans un premier temps, le pentan-2-one réagit avec le diéthylmalonate en présence d'éthoxyde de sodium pour former le sel de sodium du diétoester **3a**. Ce

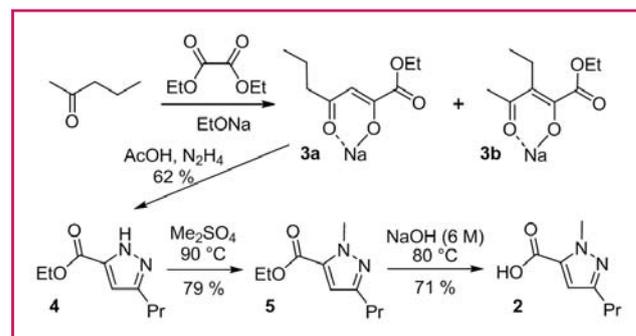


Figure 3 - Formation du pyrazole 2.

composé étant le produit thermodynamique de la réaction, il est nécessaire de la laisser s'équilibrer pour obtenir un bon rapport **3a/3b** (initialement de 8/1, il augmente à 98/2 après plusieurs heures à 40 °C) [8]. Une réaction de Knorr entre **3a** et l'hydrazine dans l'acide acétique fournit le pyrazole **4** avec un rendement de 62 % [9]. Une réaction de méthylation de la position *N*-1 par le diméthylsulfate permet l'obtention de **5** avec un rendement de 79 %. Finalement, **2** est obtenu après saponification de l'ester avec un rendement de 71 %.

Le pyrazole **2** est ensuite nitré par le mélange oléum/acide nitrique à 60 °C pour former **6** qui est transformé en amide **7** par réaction de l'ammoniaque sur le chlorure d'acide **8** formé intermédiairement (figure 4a). Le groupe nitro est finalement réduit en amine correspondante sous l'action du chlorure d'étain au reflux de l'éthanol pour former le premier partenaire de couplage **9**.

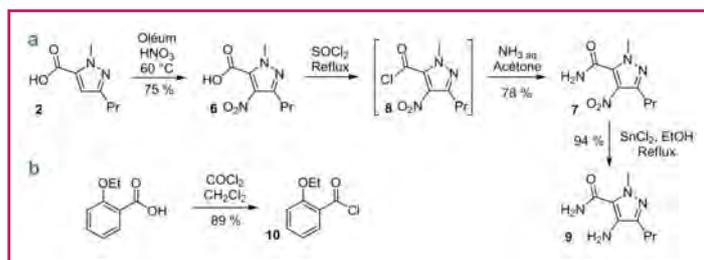


Figure 4 - Formation du pyrazole **9**.

Le chlorure d'acide **10**, préparé à partir de l'acide carboxylique correspondant et de chlorure d'oxalyle  $\text{COCl}_2$  (figure 4b) réagit avec l'amide **9** en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine (DMAP) pour former **11** (figure 5). La cyclisation de **11** en présence de soude et de peroxyde d'hydrogène dans l'éthanol à reflux conduit ensuite à la pyrimidinone **12** avec un rendement de 72 %. Le composé **13** est alors préparé via une réaction de substitution électrophile aromatique entre le groupe phényle de **12** et l'acide chlorosulfonique  $\text{HSO}_3\text{Cl}$  (qui sert ici à la fois de réactif et de solvant). **13** est un intermédiaire potentiellement toxique qui est isolé sous forme solide. La réaction du chlorosulfonate **13** avec la *N*-méthylpipérazine conduit ensuite à **1** avec un rendement de 88 % et le citrate de sildénafil **14** (Viagra®) est finalement obtenu par ajout d'acide citrique suivi d'une recrystallisation dans un mélange acétone/eau.

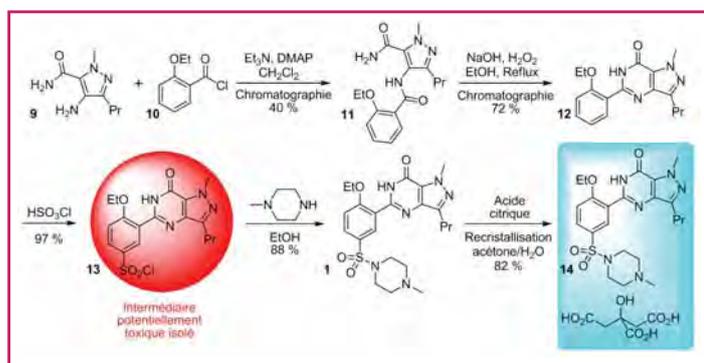


Figure 5 - Fin de la synthèse médicinale du citrate de sildénafil **14**.

Les premières centaines de milligrammes de citrate de sildénafil ont été préparées selon cette synthèse avec un rendement global de 9,8 %. Plusieurs modifications ont alors

été apportées pour fournir les premiers lots destinés aux études cliniques :

- s'affranchir de l'utilisation du chlorure d'étain, toxique et polluant, lors de la réduction du groupe nitro en amine (**7** à **9**) ;
- utiliser une quantité stœchiométrique de chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$  dans un solvant plutôt que  $\text{SOCl}_2$  en tant que solvant (**6** à **8**) ;
- éliminer le peroxyde d'hydrogène, irritant, inflammable et délicat à transporter à une échelle industrielle, lors de la cyclisation de **11** à **12** ;
- éliminer le chlorure d'oxalyle (qui entraîne la formation de monoxyde de carbone, toxique en tant que produit secondaire) employé pour former le chlorure d'acide **10** ;
- réduire ou supprimer les purifications par chromatographie.

En 1990, les chimistes médicaux avaient choisi d'employer le chlorure d'étain comme réducteur de **7** car l'hydrogénation catalytique n'avait pas donné de résultats concluants [10]. Une étude de la réaction a montré que des impuretés soufrées dérivées du chlorure de thionyle utilisé à l'étape précédente empoisonnaient le catalyseur. Ainsi la réduction de la quantité de  $\text{SOCl}_2$  employée lors du passage de **6** à **8** a permis de réduire la quantité d'impuretés formées et donc de mettre en place une réduction catalytique quantitative (figure 6a). Le rendement de formation de **7** est également amélioré (de 78 à 92 %).

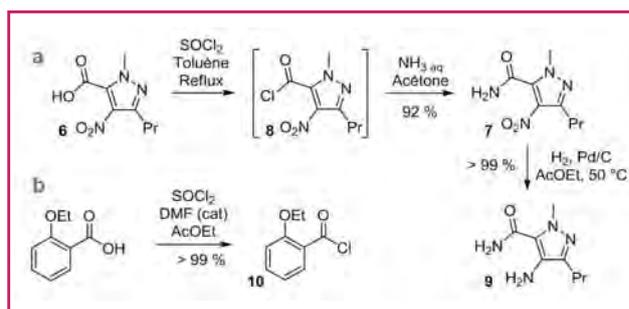


Figure 6 - Synthèse médicinale optimisée du pyrazole **9**.

Dans le même ordre d'amélioration, le chlorure d'oxalyle employé pour former **10** peut être remplacé par du chlorure de thionyle et une quantité catalytique de diméthylformamide [11]. De cette façon, le produit attendu est obtenu avec un rendement quantitatif, sans formation de monoxyde de carbone toxique (figure 6b).

Le rendement de la réaction permettant de former **11** peut être grandement amélioré par l'utilisation de pyridine dans l'acétate d'éthyle au lieu du mélange triéthylamine/DMAP dans le dichlorométhane (figure 7). La cyclisation est ensuite réalisée en milieu anhydre (mélange de *tert*-butoxyde de potassium *t*BuOK dans le *tert*-butanol *t*BuOH) pour former **12** de façon quantitative sans aucune purification, tout en s'affranchissant du peroxyde d'hydrogène. Comme précédemment, une réaction de substitution électrophile aromatique permet de former **13**. Le traitement est cependant modifié afin que l'intermédiaire toxique soit gardé en solution et jamais isolé. Ainsi l'excès de réactif est tout d'abord hydrolysé, puis **13** est extrait avec du dichlorométhane. On ajoute du toluène à la phase organique et le dichlorométhane est ensuite évaporé. Il suffit alors de rajouter la *N*-méthylpipérazine à la solution de **13** pour former **1** avec un rendement de 57 % sur deux étapes. Le citrate de sildénafil **14** est finalement formé comme précédemment.

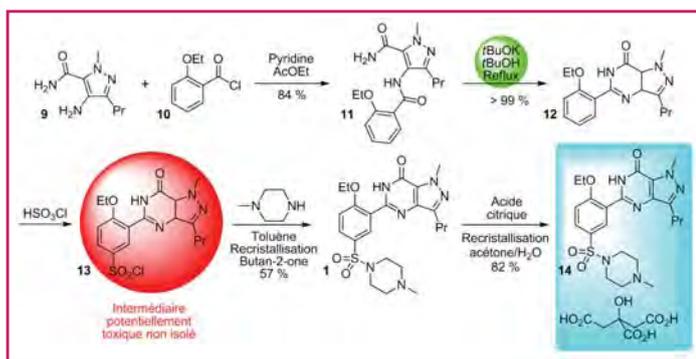


Figure 7 - Synthèse médicale optimisée du citrate de sildénafil 14.

Cette nouvelle synthèse s'affranchit donc du chlorure d'étain toxique, du chlorure d'oxalyle générant du monoxyde de carbone, des larges quantités de chlorure de thionyle (SOCl<sub>2</sub>) et du peroxyde d'hydrogène. Les purifications par chromatographie ont de plus été supprimées et le rendement global a été porté à 35,9 %. Les premiers lots de citrate de sildénafil 14 ont ainsi pu être préparés pour les études cliniques, mais les chimistes de Pfizer ont continué à optimiser le procédé industriel.

### La synthèse commerciale

Jusqu'à présent, la voie de synthèse développée reste très linéaire et contient toujours quelques limitations. Des intermédiaires potentiellement toxiques tels le chlorosulfonate 13 se retrouvent ainsi dans les dernières étapes, tandis que la réaction de cyclisation propre et quantitative permettant de former 12 à partir de 11 est placée en milieu de synthèse.

Pour la synthèse industrielle, les étapes ont donc été réorganisées de façon à faire intervenir les réactifs/produits potentiellement toxiques en milieu de synthèse, tandis que la réaction de cyclisation se trouve désormais à la fin (figure 8). L'approche développée est donc plus convergente que précédemment [10, 12].

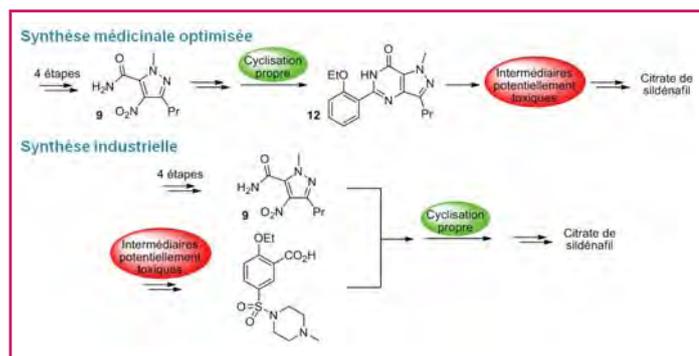


Figure 8 - Réorganisation des étapes pour la synthèse commerciale.

Concernant la synthèse du pyrazole 9, le principal changement par rapport à la synthèse de chimie médicale tient dans les conditions de nitration permettant le passage de 2 à 6 (figure 9). Des études de stabilité par calorimétrie menées sur 6 ont révélé la présence de deux exothermes : un premier à 130 °C, libérant 16,2 kJ par mole de produit et correspondant à la décarboxylation de 6 pour former 15 ; le second à 295 °C et libérant quand à lui 294 kJ/mol. S'il a été montré que la chaleur libérée par la première réaction n'était

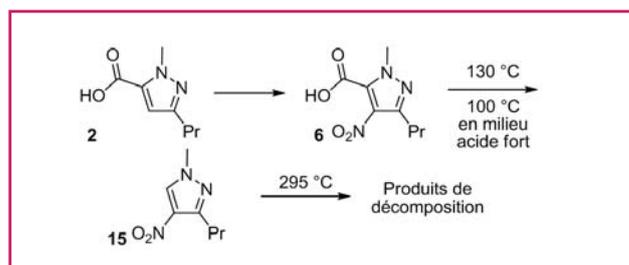


Figure 9 - Décomposition du nitropyrazole 6.

pas suffisante pour amorcer la seconde décomposition, il a en revanche été découvert qu'en milieu acide fort, la première réaction de décarboxylation débutait aux environs de 100 °C et non plus à 130 °C.

Or les conditions de nitration développées en chimie médicale impliquent d'introduire 2 dans un mélange d'acide nitrique fumant et d'oléum à 50 °C. La réaction de nitration qui a alors lieu libère une énergie de 249 kJ/mol, ce qui est suffisant pour augmenter la température de 50 à 127 °C, bien au-delà de la température de décarboxylation de 6 en 15.

De nouvelles conditions ont donc été développées pour éliminer tout risque d'élévation incontrôlée de la température pouvant engendrer la décomposition du pyrazole. Dans un premier temps, 2 est dissous dans l'acide sulfurique concentré et d'autre part, l'acide nitrique fumant et l'acide sulfurique sont mélangés pour former le mélange nitrant. Ensuite seulement, un tiers du mélange nitrant est ajouté à la solution de 2 et l'avancement de la réaction est suivi par HPLC avant chaque nouvelle addition de mélange nitrant. Dans ces nouvelles conditions, l'exotherme maximum est de 21 °C, correspondant donc à une température maximale de 71 °C (bien en dessous des 100 °C où la décomposition peut s'amorcer).

Une importante modification a été apportée à la réaction de sulfonylation. Dans la synthèse de chimie médicale, cette réaction était réalisée sur un intermédiaire avancé de haute masse moléculaire (312 g/mol). L'importante quantité d'acide chlorosulfonique employé (20 équivalents) pose problème lors de l'hydrolyse de l'excès de réactif et génère de grandes quantités de solution aqueuse acide qu'il faut alors neutraliser.

D'un point de vue mécanistique, cette réaction se déroule en deux temps : il y a tout d'abord une réaction de substitution électrophile aromatique totale et irréversible pour former l'intermédiaire 16 (figure 10). La seconde étape permettant de former 17 est une réaction équilibrée d'échange de chlore entre deux chlorures d'acides. On comprend donc que pour favoriser la formation de 17, un excès d'acide chlorosulfonique doit être employé. Dans ce

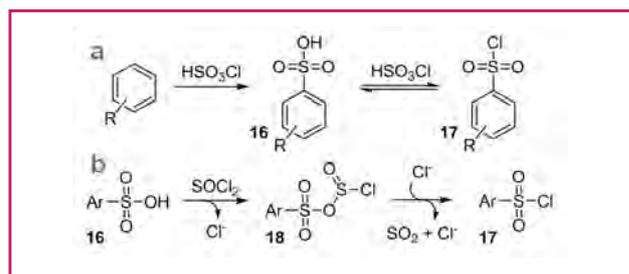


Figure 10 - Mécanisme de la chlorosulfonation.

même but, les chimistes ont proposé d'utiliser du chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$ . Ce dernier réagit avec **16** pour former l'intermédiaire **18**, qui conduit à **17** par élimination de  $\text{SO}_2$  gazeux qui tire l'équilibre vers la formation du produit souhaité. Avec cette modification, il n'est donc plus nécessaire d'employer un excès d'acide chlorosulfonique, diminuant la quantité d'eau pour l'hydrolyse ainsi que la quantité de chaleur dégagée.

Enfin, la chlorosulfonylation a été placée en amont de la synthèse, sur un produit de faible masse moléculaire : l'acide 2-éthoxybenzoïque **19** (figure 11a). Ce composé possède de plus un bas point de fusion ( $19-20^\circ\text{C}$ ), ce qui permet de l'employer fondu, réduisant ainsi le volume de mélange sulfonylant utilisé comme solvant. Ainsi en employant respectivement 2 et 1 équivalents de  $\text{HSO}_3\text{Cl}$  et  $\text{SOCl}_2$ , le produit **20** précipite lors de l'hydrolyse finale et une simple filtration permet de l'isoler. Il suffit ensuite de le placer en suspension dans de l'eau et d'ajouter la *N*-méthylpipérazine pour obtenir, après ajustement du pH, le composé **21** sous forme solide avec un rendement de 68 % sur deux étapes, sans employer aucun solvant organique.

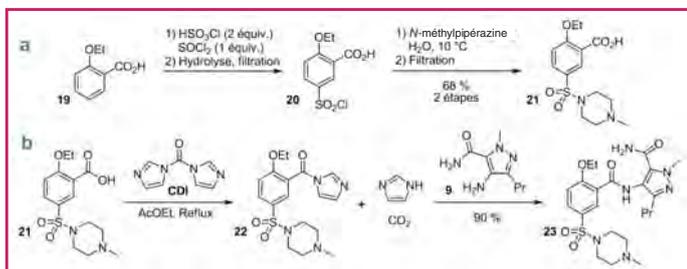


Figure 11 - Formation de la sulfonamide **21** et couplage de **9** et **21**.

Il faut désormais réaliser le couplage du pyrazole **9** et de la sulfonamide **21**. Précédemment, cette réaction était faite avec activation de la fonction acide carboxylique sous forme d'un chlorure d'acide. Malgré les bons résultats obtenus pour la synthèse de chimie médicinale optimisée, il a été décidé d'employer un autre agent d'activation : le carbonyldiimidazole (CDI, figure 11b). Dans un premier temps, **21** réagit avec le CDI pour former l'imidazolide **22** et une molécule d'imidazole, la libération de  $\text{CO}_2$  rendant la réaction irréversible. À ce mélange est alors ajouté le pyrazole **9** et le milieu réactionnel est agité pendant 70 h pendant lesquelles le produit attendu **23** cristallise.

Certes le CDI est un réactif un peu plus cher que le chlorure de thionyle employé précédemment pour activer l'acide, mais il présente un certain nombre d'avantages contrebalançant son coût :

- il est possible d'enchaîner trois étapes dans le même solvant (l'acétate d'éthyle) : réduction de la fonction nitro du pyrazole (**7** à **9**), activation de la fonction acide (**21** à **22**), couplage (**22** à **23**) ;
- aucun traitement aqueux n'est nécessaire, d'où un faible impact environnemental ;
- le procédé est très simple à mettre en œuvre puisqu'il suffit de mélanger l'imidazolide **22** et le pyrazole **9** pour que le produit **23** cristallise. Le principal produit secondaire de la réaction (l'imidazole) reste en solution dans l'acétate d'éthyle ;
- le procédé est robuste : le milieu réactionnel peut être laissé au reflux pendant plusieurs jours sans que la qualité du produit isolé n'en pâtisse ;
- les risques potentiels liés à l'emploi et au stockage du chlorure de thionyle dans l'acétate d'éthyle sont écartés.

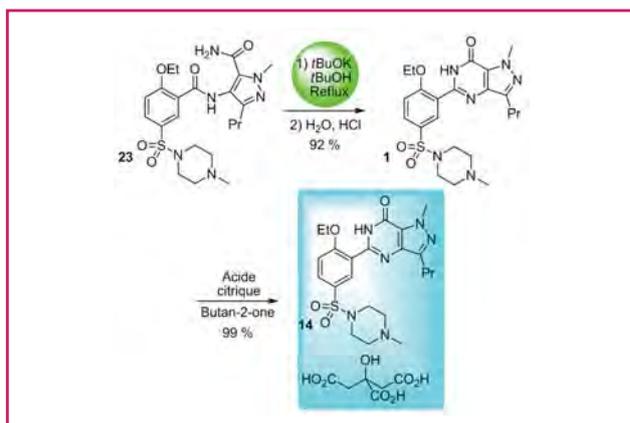


Figure 12 - Fin de la synthèse commerciale du citrate de sildénafil.

L'étape finale de cyclisation a alors lieu (figure 12). Le composé **23** est mis en solution dans le *tert*-butanol et le *tert*-butoxyde de potassium est alors ajouté. Après 8 h au reflux, il suffit de diluer le milieu réactionnel avec de l'eau, puis d'ajouter de l'acide chlorhydrique jusqu'à un pH de 7,5 pour que le sildénafil **1** précipite directement avec une qualité « clinique » et un rendement de 92 %. Selon la chimie médicinale, le citrate de sildénafil **14** était obtenu par ajout d'acide citrique à **1** suivi d'une recristallisation dans un mélange acétone/eau. Ce système de solvants étant difficilement recyclable, il a été remplacé par le butan-2-one qui peut être facilement récupérée.

## Impact environnemental

Comme nous avons pu le constater, de nombreuses améliorations ont été apportées par les chercheurs de Pfizer entre la toute première synthèse du Viagra® et la synthèse industrielle actuelle. L'évolution des rendements globaux est d'ailleurs éloquente (en partant du nitropyrazole **6**) : 9,8 % pour la chimie médicinale, 36 % pour la chimie médicinale optimisée, 75 % pour la synthèse commerciale, et les recherches qui se poursuivent actuellement visent à les faire passer à 82 % [13].

Au-delà de l'amélioration plus que significative des rendements, un important travail a été réalisé sur le choix et les quantités de solvants employés (figure 13). Ainsi la synthèse de chimie médicinale nécessitait 1 300 L de solvants pour former 1 kg de citrate de sildénafil, tandis que la synthèse commerciale ne nécessite plus que 22 L pour

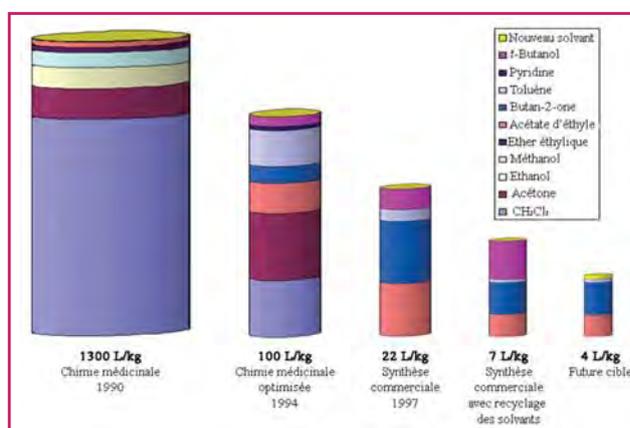


Figure 13 - Consommation des solvants à différentes étapes du développement du Viagra®.

arriver au même résultat ! En 1998, le recyclage de l'acétate d'éthyle et du toluène fut introduit, suivi par celui de la butan-2-one, faisant passer la quantité de solvants sous la barre des 10 L. L'une des dernières limitations de la synthèse industrielle réside dans l'emploi de *tert*-butanol, un solvant miscible à l'eau en toutes proportions, lors de l'étape finale de cyclisation. Des essais fructueux ont cependant été menés sur le site de production du Viagra® à Ringaskiddy en Irlande visant à remplacer ce dernier solvant ; une fois le procédé implanté dans toutes les usines, il permettra de n'utiliser que 4 L de solvants organiques par kg de citrate de sildénafil produit.

Depuis la définition du concept de chimie verte en 1998 par Paul Anastas et John Warner [14], plusieurs unités de mesure de l'efficacité des procédés ont été proposées, tel le facteur environnemental (facteur E, ou « E-factor ») qui correspond au rapport entre la masse des déchets et la masse de composé formé lors d'un procédé [15]. Ce facteur est généralement compris entre 25 et 100 pour l'industrie pharmaceutique, mais une fois les dernières améliorations implantées dans les sites de production, le facteur E du Viagra® sera seulement de 6, proche des chiffres obtenus pour la chimie lourde (facteur E < 1 - 5). En récompense de ces efforts, Pfizer s'est vu remettre en 2003 le « Crystal Faraday Green Chemical Technology Award » pour le développement de la synthèse commerciale du citrate de sildénafil.

### Autres inhibiteurs de la PDE5

Lancé en 1998, le Viagra® a été pendant plusieurs années le principal traitement médicamenteux des troubles de l'érection. Cependant en 2003, deux nouvelles molécules sont mises sur le marché respectivement par les laboratoires Bayer/GlaxoSmithKline et Icos/Eli Lilly : l'hydrochlorure de vardénafil (Levitra®) et le tadalafil (Cialis®) (figure 14) [16].

	Sildénafil	Vardénafil	Tadalafil
IC <sub>50</sub> – PDE5 (nM)	3,0	0,7	0,9
Apparition des effets (min)	30 - 60	30 - 60	60 - 120
Durée des effets (h)	12	8 - 12	36
Sélectivité pour la PDE5 comparé à :			
PDE1	> 80	> 200	> 10 000
PDE2	> 1 000	> 14 000	> 10 000
PDE3	4 000	> 3 000	> 10 000
PDE4	> 1 000	> 5 000	> 10 000
PDE6	9	> 200	780

Figure 14 - Comparaison du sildénafil, du vardénafil et du tadalafil.

Structurellement proche du sildénafil, le vardénafil présente globalement les mêmes caractéristiques que son parent en termes de rapidité et de durée d'action. On peut en revanche noter une amélioration de son activité sur la PDE5 ainsi qu'une meilleure sélectivité vis-à-vis des autres phosphodiesterases. Le tadalafil a en revanche une structure de type tétrahydro-β-carboline qui présente une meilleure activité sur la PDE5, une durée d'action pouvant aller jusqu'à 36 h et une bien meilleure sélectivité par rapport aux autres PDE, limitant certains effets secondaires.

Les recherches sur les inhibiteurs de la PDE5 se poursuivent actuellement avec le développement d'analogues des

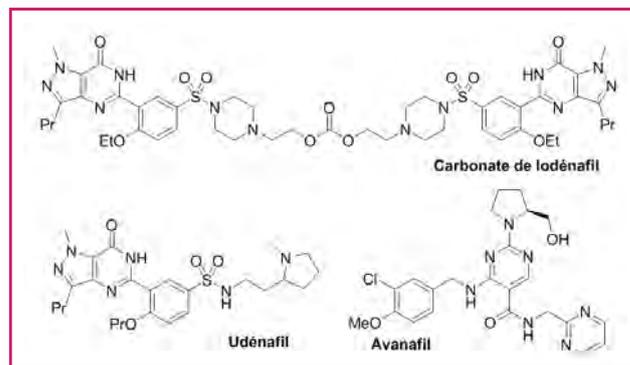


Figure 15 - Nouveaux inhibiteurs de la PDE5 en développement.

structures précédentes [17], et plusieurs molécules sont ainsi à différents stades des essais cliniques telles que le carbonate de lodénafil, l'udénafil ou encore l'avanafil (figure 15) [18].

Le développement, la vente et le suivi de ces différentes molécules sont actuellement bien encadrés, mais bon nombre d'analogues échappent à ce contrôle. De nombreux « aphrodisiaques naturels » à base de plantes en vente libre dans des magasins spécialisés ou sur Internet peuvent renfermer des molécules agissant comme inhibiteur de la PDE5 (figure 16) [19]. Échappant à toute régulation, l'emploi de ces aphrodisiaques « dopés » pose un grave problème sanitaire : la présence de ces molécules n'étant pas signalée, les consommateurs ignorent ce qu'ils ingèrent et quels peuvent être les effets secondaires ou de potentialisation avec d'autres traitements [20].

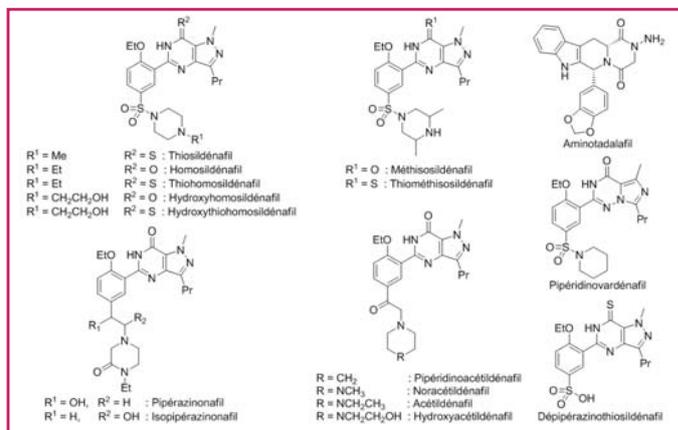


Figure 16 - Liste non exhaustive d'inhibiteurs de la PDE5 identifiés dans les « aphrodisiaques naturels ».

### Nouvelles indications du citrate de sildénafil

Si le citrate de sildénafil est principalement connu en tant que traitement des troubles de l'érection, il peut également trouver des applications en traitement d'autres maladies mettant en jeu la guanosine monophosphate cyclique et/ou la phosphodiesterase 5.

Ainsi dès 1998, une étude est lancée par les chercheurs de Pfizer pour évaluer l'efficacité du sildénafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il s'agit d'une maladie rare caractérisée par une élévation de la pression sanguine au niveau des artères pulmonaires résultant de la vasoconstriction, d'un remodelage vasculaire et de thromboses. Ces manifestations physiologiques

peuvent être rattachées à la diminution de la production de monoxyde d'azote endothélial et à l'augmentation de la production de PDE5 dans les muscles des artères pulmonaires et dans le ventricule droit du myocarde. Un inhibiteur de la PDE5 permettrait donc de contrer ces effets et pourrait constituer un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Pour cette indication, le citrate de sildénafil a ainsi reçu son autorisation de mise sur les marchés américains et européens en 2005 sous l'appellation Revatio® [21].

Toujours dans le domaine des maladies cardiovasculaires, le citrate de sildénafil (tout comme d'autres inhibiteurs de la PDE5) pourrait trouver des applications dans le traitement de la maladie de Raynaud (diminution du flux sanguin vers les extrémités lors d'exposition à des changements de température) [22] ou dans certains cas d'insuffisance cardiaque. Il a en effet été montré que le sildénafil peut atténuer l'hypertrophie cardiaque tout en améliorant les fonctions du cœur [23].

Plusieurs études font également mention d'un effet bénéfique du sildénafil sur la neurogenèse, la plasticité synaptique ou encore la mémoire [24]. De possibles applications en traitement des troubles du système nerveux central, telle la maladie d'Alzheimer, sont ainsi à envisager [25]. Il a également été montré un effet bénéfique sur le réalignement des cycles circadiens (type de rythme biologique d'une durée de 24 h environ) [26]. Précisons toutefois qu'il s'agit principalement de résultats préliminaires et que des études plus poussées restent encore à réaliser.

## Conclusion

Lancé en 1986 par Pfizer, le programme de recherche sur le sildénafil n'est toujours pas arrivé à son terme. Initialement développé pour le traitement des angines de poitrine, ce sera finalement sous l'appellation mondialement connue de Viagra® qu'il acquerra ses lettres de noblesse en traitement des troubles de l'érection. Véritable chef de file des inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase 5, il trouve un second souffle en 2005 avec la mise sur le marché du Revatio® contre l'hypertension artérielle pulmonaire. L'histoire aurait pu s'arrêter sur ce « retour aux sources », mais le potentiel thérapeutique de cette molécule n'en finit pas de surprendre et de potentielles applications sont à prévoir en traitement de l'insuffisance cardiaque et de maladies du système nerveux central. Il est cependant probable que le succès du citrate de sildénafil n'aurait pas été le même sans le remarquable travail des chimistes qui ont développé un procédé de synthèse rapide, performant, et surtout environnementalement viable, récompensé en 2003 par le Crystal Faraday Award et qui constitue désormais un cas d'école.

## Note et références

- \* L'œil contient des photorécepteurs dont l'activation par la lumière entraîne la formation d'un signal converti par le cerveau en une image. Le mécanisme de formation de ce signal implique la modification des niveaux de cGMP présent dans ces récepteurs et la PDE6 est le principal régulateur de ces niveaux. Le sildénafil étant un inhibiteur de cette enzyme, le niveau de cGMP rétinien peut se retrouver affecté, expliquant certains effets secondaires visuels rencontrés par les patients. Voir : Cote R.H., Characteristics of photoreceptor PDE (PDE6): similarities and differences to PDE5, *Int. J. Impot. Res.*, **2004**, 16, p. S28.
- [1] Corbin J.D., Francis S.H., Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil, *J. Biol. Chem.*, **1999**, 274, p. 13729 ; Turko I.V., Ballard S.A., Francis S.H., Corbin J.D., Inhibition of cyclic GMP-binding cyclic GMP-specific phosphodiesterase (type 5) by sildenafil and related compounds, *Mol. Pharmacol.*, **1999**, 56, p. 124 ; Menniti F.S., Faraci W.S., Schmidt

- C.J., Phosphodiesterases in the CNS: targets for drug development, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2006**, 5, p. 660 ; Claire L., Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents, *Pharmacol. Ther.*, **2006**, 109, p. 366.
- [2] Terrett N.K., Bell A.S., Brown D., Ellis P., Sildenafil (Viagra<sup>TM</sup>), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, p. 1819 ; Campbell S.F., Science, art and drug discovery: a personal perspective, *Clin. Sci.*, **2000**, 99, p. 255.
- [3] Ghofrani H.A., Osterloh I.H., Grimminger F., Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2006**, 5, p. 689.
- [4] Webb D.J., Freestone S., Allen M.J., Muirhead G.J., Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist, *Am. J. Cardiol.*, **1999**, 83, p. 21.
- [5] Aytac I.A., McKinlay J.B., Krane R.J., The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences, *BJU Int.*, **1999**, 84, p. 50.
- [6] McCullough A.R., Four-year review of sildenafil citrate, *Rev. Urol.*, **2002**, 4(suppl. 3), p. S26.
- [7] Bell A.S., Brown D., Terrett N.K., *Pyrazolopyrimidinone antianginal agents*, Brevet US 5250534 et brevet EP 0463756A1, Pfizer Inc., **1992**.
- [8] Dunn P.J., Synthesis of commercial phosphodiesterase(V) inhibitors, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, p. 88.
- [9] Pour une discussion du mécanisme de cette réaction, voir : Knorr pyrazole synthesis, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, J.-J. Li, E.J. Corey, John Wiley & Sons, **2005**, p. 292.
- [10] Dale D.J., Dunn P.J., Golightly C., Hughes M.L., Levett P.C., Pearce A.K., Searle P.M., Ward G., Wood A.S., The chemical development of the commercial route to sildenafil: a case history, *Org. Process Res. Dev.*, **1999**, 4, p. 17.
- [11] Giles P.R., Marson C.M., Dimethylchloromethyleammonium chloride, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, L.A. Paquette, D. Crich, P.L. Fuchs, G. Molander (eds), John Wiley & Sons, **2009**, p. 4115.
- [12] Dunn P.J., Wood A.S., Brevet US 6066735, Pfizer Inc., **1999**.
- [13] Dunn P.J., Galvin S., Hettenbach K., The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra<sup>TM</sup>) and its assessment by Green Chemistry metrics, *Green Chem.*, **2004**, 6, p. 43.
- [14] Anastas P.T., Warner J.C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**.
- [15] Sheldon R.A., *Chem. Ind.*, **1992**, p. 903 ; Sheldon R.A., The E Factor: fifteen years on, *Green Chem.*, **2007**, 9, p. 1273.
- [16] Renaud R.C., Xuereb H., Erectile-dysfunction therapies, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, 1, p. 663 ; Neumeyer K., Kirkpatrick P., Tadalafil and vardenafil, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004**, 3, p. 295.
- [17] Rotella D.P., Phosphodiesterase 5 inhibitors: current status and potential applications, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, 1, p. 674.
- [18] Gina S., Fonseca G.N., Bertero E.B., Damião R., Rocha L.C.A., Jardim C.R.F., Cairoli C.E., Teloken C., Torres L.O., Faria G.E., Da Silva M.B., Pagani E., Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial, *J. Sex. Med.*, **2010**, 7, p. 1928 ; Salem E.A., Kendirci M., Hellstrom W.J.G., Drug evaluation: udenafil, a long-acting PDE5 inhibitor for erectile dysfunction, *Curr. Opin. Invest. Drugs*, **2006**, 7, p. 661 ; Ma L., Johnsen N., Hellstrom W.J.G., Avanafil, a new rapid-onset phosphodiesterase 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, *Expert Opin. Invest. Drugs*, **2010**, 19, p. 1427.
- [19] Gratz S.R., Gamble B.M., Flurer R.A., Accurate mass measurement using Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry for structure elucidation of designer drug analogs of tadalafil, vardenafil and sildenafil in herbal and pharmaceutical matrices, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2006**, 20, p. 2317 ; Reepmeyer J.C., Woodruff J.T., Use of liquid chromatography-mass spectrometry and a chemical cleavage reaction for the structure elucidation of a new sildenafil analogue detected as an adulterant in an herbal dietary supplement, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2007**, 44, p. 887 ; Li L., Low M.Y., Aliwarga F., Teo J., Ge X.W., Zeng Y., Bloodworth B.C., Koh H.L., Isolation and identification of hydroxythiohomosildenafil in herbal dietary supplements sold as sexual performance enhancement products, *Food Addit. Contam.: Part A*, **2009**, 26, p. 145 ; Gryniowicz C.M., Reepmeyer J.C., Kauffman J.F., Buhse L.F., Detection of undeclared erectile dysfunction drugs and analogues in dietary supplements by ion mobility spectrometry, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2009**, 49, p. 601 ; Balayssac S., Trefi S., Gilard V., Malet-Martino M., Martino R., Delsuc M.-A., 2D and 3D DOSY 1H NMR, a useful tool for analysis of complex mixtures: application to herbal drugs or dietary supplements for erectile dysfunction, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2009**, 50, p. 602 ; Wollein U., Eisenreich W., Schramek N., Identification of novel sildenafil-analogues in an adulterated herbal food supplement, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2011**, 56, p. 705 ; Vaysse J., Gilard V., Balayssac S., Zedde C., Martino R., Malet-Martino M., Identification of a novel sildenafil analogue in an adulterated herbal supplement, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2012**, 59, p. 58.
- [20] Poon W.T.L.Y.H., Lai C.K., Chan A.Y.W., Mak T.W.L., Analogues of erectile dysfunction drugs: an underrecognised threat, *Hong Kong Med. J.*, **2007**, 13, p. 359 ; Venhuis B.J., Blok-Tip L., de Kaste D., Designer drugs in herbal aphrodisiacs, *Forensic Sci. Int.*, **2008**, 177, p. E25.
- [21] Croom K.F., Curran M.P., Sildenafil: a review of its use in pulmonary arterial hypertension, *Drugs*, **2008**, 68, p. 383 ; Montani D., Chaumais M.-C., Savale L., Natali D., Price L., Jais X., Humbert M., Simonneau G.,

Sitbon O., Phosphodiesterase type 5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension, *Adv. Ther.*, **2009**, 26, p. 813 ; Archer S.L., Michelakis E.D., Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension, *N. Engl. J. Med.*, **2009**, 361, p. 1864.

- [22] De LaVega A.J., Derk C.T., Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of Raynaud's: a novel indication, *Expert Opin. Invest. Drugs*, **2009**, 18, p. 23.
- [23] Takimoto E., Champion H.C., Li M., Belardi D., Ren S., Rodriguez E.R., Bedja D., Gabrielson K.L., Wang Y., Kass D.A., Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy, *Nat. Med.*, **2005**, 11, p. 214 ; Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Rokkas K., Stefanadis C., Cardiovascular effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors, *J. Sex. Med.*, **2009**, 6, p. 658.
- [24] Puzzo D., Sapienza S., Arancio O., Palmeri A., Role of phosphodiesterase 5 in synaptic plasticity and memory, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **2008**, 4, p. 371 ; Wang L., Gang Zhang Z., Lan Zhang R., Chopp M., Activation of the PI3-K/Akt pathway mediates cGMP enhanced-neurogenesis in the adult progenitor cells derived from the subventricular zone, *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, **2005**, 25, p. 1150.
- [25] Cuadrado-Tejedor M., Hervias I., Ricobaraza A., Puerta E., Pérez-Roldán J.M., García-Barroso C., Franco R., Aguirre N., García-Osta A., Sildenafil restores cognitive function without affecting  $\beta$ -amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease, *Br. J. Pharmacol.*, **2011**, 164, p. 2029 ; Puzzo D., Staniszewski A., Deng S.X., Privitera L., Leznik E., Liu S., Zhang H., Feng Y., Palmeri A., Landry D.W., Arancio O., Phosphodiesterase 5 inhibition improves synaptic function, memory, and amyloid- $\beta$  load in an Alzheimer's disease mouse model, *J. Neurosci.*, **2009**, 29, p. 8075 ; Sabayan B., Zamiri N., Farshchizarabi S., Sabayan B., Phosphodiesterase-5 inhibitors: novel weapons against Alzheimer's disease?, *Int. J. Neurosci.*, **2010**, 120, p. 746.
- [26] Agostino P.V., Plano S.A., Golombek D.A., Sildenafil accelerates reentrainment of circadian rhythms after advancing light schedules, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2007**, 104, p. 9834.



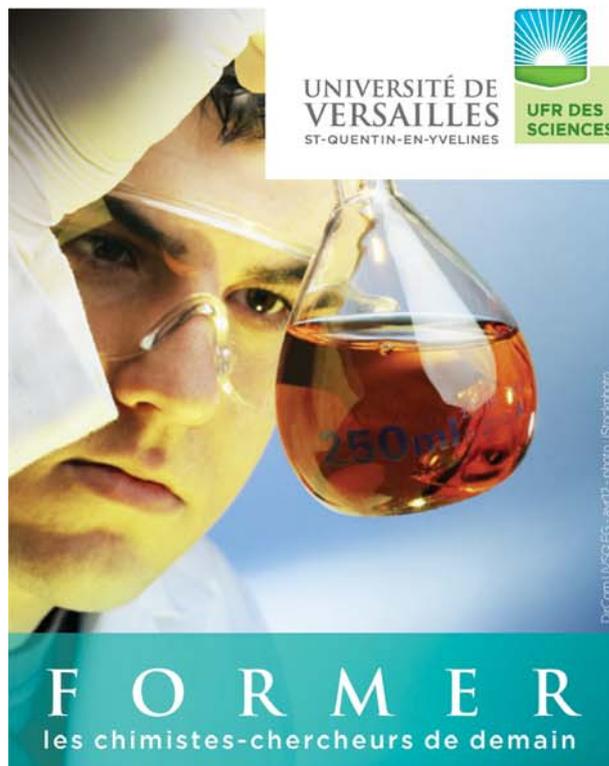
W. Erb

**William Erb et Laëtitia Chausset-Boissarie** sont post-doctorants à la School of Chemistry de Bristol\* (Royaume-Uni).

\* School of Chemistry, Cantock's Close, Bristol, BS8 1TH (UK).  
Courriels : w.erb@exchem.fr ;  
Laëtitia.Chausset-Boissarie@bristol.ac.uk



L. Chausset-Boissarie



## L'institut Lavoisier de Versailles

Unité mixte CNRS-UVSQ, l'ILV assure une mission de recherche fondamentale dans tous les domaines de la chimie et s'associe à de nombreux partenaires industriels.

### Ses atouts

- tous les chimistes de l'université regroupés en un lieu pour plus de synergie
- 3 pôles de compétitivité partenaires (Mov'Eo, Cosmetic Valley, Medicen Paris Région, Advancity)
- une plateforme technique d'analyse performante (analyse de surface, diffractomètres, RMN, masse haute résolution...)
- une expertise analytique forte (surfaces, RMN du solide, diffractométrie)

### Des thématiques privilégiées

- chimie des matériaux poreux hybrides organiques/inorganiques
- synthèse en chimie organique et inorganique moléculaire
- électrochimie et la physicochimie des surfaces semiconductrices et métalliques
- RMN du solide

# Comment développer la compétitivité de la R & D européenne

## III – La contribution du monde académique

Régis Poisson

### Résumé

D'une manière générale, en Europe, l'enseignement supérieur et la recherche fondamentale sont d'une grande qualité. Il n'en reste pas moins qu'au regard de la globalisation et de la crise, les universités européennes ont du pain sur la planche. Sans remettre en question l'importance de la recherche et la mission de la diffusion de la culture et de l'information scientifique et technique, la mission d'éducation « professionnalisante » doit être sérieusement prise en compte. Un point clé est notamment de dispenser des enseignements en relation avec la demande. Les universités doivent s'ouvrir aux entreprises autant en matière de conception des formations que dans leur enseignement. Elles doivent user de leur autonomie de recrutement pour mettre en place les structures et le personnel enseignant adéquat (interne ou venant du milieu professionnel). C'est particulièrement le cas pour la licence. En France, la loi LRU a pris en compte cet aspect. En matière de recherche, les universités sont confrontées à un triple défi : i) la recherche fondamentale doit rester au meilleur niveau. Compte tenu de la fragmentation des profils des universités, elles doivent faire des choix de thèmes porteurs et créer un maillage des entités porteuses de ces thèmes pour optimiser l'utilisation des moyens ; ii) elles doivent être à la source des inventions de rupture du futur. Cela suppose de contribuer à des programmes ambitieux en relation avec l'Europe, les États et les entreprises ; et enfin iii) elles doivent rester au contact des réalités dans le cadre de leur recherche appliquée et de la valorisation de leurs résultats de recherche sous forme de propriété industrielle ou de start-up. Par ailleurs, on ne peut pas faire l'économie d'universités de réputation mondiale pour créer des territoires de recherche d'excellence capables de sortir des sentiers battus et d'attirer les meilleures compétences venant du monde entier. Les relations entre entreprises et universités sont globalement bonnes, mais la fragmentation des profils des universités les rendent complexes. Les entreprises doivent interagir avec plusieurs d'entre elles selon leurs besoins. Ceci pose un problème crucial au niveau des PME et PMI qui n'ont pas forcément les moyens de cerner le potentiel des universités.

### Mots-clés

**R & D, innovation, recherche, universités, politique, entreprises, Europe.**

### Abstract

**How to foster the competitiveness of the European R&D. III - The answer of the academic world**

European higher education and fundamental research are in average excellent. However, the globalization coupled with the budgetary crisis is changing the rules of the game. There is a shifting balance between research excellence and teaching relevance. As regards to education, professionalization will become central both at the bachelor and master levels. To deliver the appropriate teaching, curricula must be co-designed with industries, industry actors must be involved in teaching, and academic careers should be reshaped to reward the teaching involvement. It is particularly the case of professional bachelor education as 70% of the students stop at this level. As regards to research, universities are facing three challenges. Fundamental research must be kept at the highest level. Because of their size, the universities must carefully make the choice of attractive fast growing fields in science and create networks with other entities to reach the critical mass. They must also be at the source of breakthrough inventions for the future. This means they have to be involved in ambitious programs at the European state or industry level. At last, they should keep in contact with real issues through problem solving focused research and its valorisation by co-research with large firms, creation of industrial properties or spin-off firms. In addition to that, we need world leading universities to create territories of societally oriented multidisciplinary research centres focused on long term research and with powerful doctoral schools attractive for foreign students coming from all over the world. Relationship between industries and universities are mainly good. But the fragmentation of the universities' profiles makes this relationship complex. This is a real difficulty for the SME or SMI which, very often, do not have the necessary resources to identify the potential of the universities.

### Keywords

**R&D, innovation, research, university, politics, industries, Europe.**

De longue date, industriels, politiques et universitaires se sont interrogés sur la situation dans le futur proche, l'attitude à avoir et les actions à entreprendre. La crise a mis l'accent sur l'évolution de notre positionnement concurrentiel. L'interrogation majeure concerne son évolution au regard des pays en voie de développement, et notamment les BRIC (pour Brésil, Russie, Inde et Chine)<sup>(1)</sup>.

Un des maillons de la compétitivité est l'innovation, elle-même sous tendue notamment par la R & D. *L'Actualité Chimique*, à l'instar de la SCF, est très tournée vers la recherche et s'est intéressée à la façon de développer la compétitivité de la R & D européenne dans cette période de globalisation et d'émergence forte de nouvelles puissances. Après avoir évoqué la réponse des industriels [1a] et des politiques [1b], nous abordons ici celle du monde académique.

Cet article, comme les deux précédents, repose sur des réunions auxquelles nous avons assisté<sup>(2)</sup>, ainsi que sur des éléments trouvés dans la littérature. Dans le cas présent, nous nous sommes notamment appuyés sur des présentations que nous avons trouvées pertinentes faites par le professeur Larédo<sup>(3)</sup>.

Cela peut paraître paradoxal à certains de nos lecteurs de parler de la « contribution des universitaires » dans le développement de la compétitivité de la R & D européenne. Certains pensent encore qu'il suffit d'accroître la recherche académique pour améliorer notre compétitivité. La compétitivité des universités renvoie au rapport de la qualité et de la pertinence de leurs activités au regard de leurs coûts, et ceci en comparaison avec les autres puissances. Cela relève d'une approche différente de celle dont on a l'habitude.

Si on revient aux bases, les universités ont traditionnellement une mission d'enseignement et de recherche articulée sur quatre points : la formation initiale et continue ; la recherche scientifique et technique ainsi que la valorisation de ses résultats ; la diffusion de la culture et l'information scientifique et technique ; la coopération internationale.

Aujourd'hui, elles sont confrontées à trois facteurs de changement :

- la globalisation induisant une éventuelle perte de compétitivité de l'Europe, de sa recherche et de son enseignement ;
- une crise budgétaire qui dure, avec des effets plus importants dans les pays où le financement public est élevé (75 % en moyenne générale) [2] ;
- le rôle central des « undergraduates » (licence) : 70 % des étudiants s'arrêtent à ce niveau !

Il apparaît ainsi nécessaire de revoir le positionnement des missions de l'université. D'une part, l'équilibre entre l'excellence de la recherche et la pertinence de l'enseignement doit être réévalué ; cette situation impose de l'avis général une nouvelle explicitation de la mission des enseignants entre leur rôle de chercheur et celui d'enseignant. D'autre part, il faut intégrer la notion d'enseignement professionnalisant au niveau maîtrise et au niveau licence. Enfin, l'équilibre entre la recherche appliquée ou applicable et la recherche fondamentale doit être revu.

Ceci vient d'être intégré en France à travers la loi relative aux libertés et responsabilités des universités (LRU) [3] où deux missions sont ajoutées aux missions traditionnelles : l'orientation et l'insertion professionnelle ; la participation à la construction de l'espace européen de l'enseignement supérieur et de la recherche.

Nous aborderons dans un premier temps les activités de base des universités et leurs évolutions. Nous verrons ensuite dans quelle mesure l'Europe présente un bon équilibre entre les universités de niveau mondial et celles à caractère régional. Nous regarderons enfin les relations entre les entreprises et l'université et le rôle des politiques.

## Retour sur les trois activités de l'université et leurs nécessaires évolutions

Au regard des défis auxquels elles sont confrontées, on peut considérer pour simplifier que les universités ont trois missions de base.

### L'éducation tertiaire de masse

Le monde occidental a favorisé l'augmentation du nombre de personnes d'une classe d'âge ayant accès aux études supérieures, mais 70 % d'entre eux arrêtent leurs études au niveau licence. Les entreprises et les administrations embauchent dans ce gisement la plupart de leurs cadres intermédiaires ou de leurs employés. Pour toutes ces raisons, la mission de l'université s'est décalée par rapport au passé. Il lui échoit la responsabilité de former ses étudiants pour répondre à la demande, et donc de leur donner une formation professionnelle au niveau licence (bac + 3 ou « professional bachelor »). À ce stade, le recrutement et le placement se font plutôt au niveau local, ce qui n'exclut pas le niveau national.

Ceci existe dans la plupart des pays mais compte tenu du nouvel environnement, certaines évolutions sont à prendre en compte – de nombreux IUT en France se sont déjà positionnés à bac + 3.

La performance de ces formations se mesure en premier lieu par le nombre d'étudiants formés et par la proportion de ceux qui trouvent rapidement un emploi. La qualité des connaissances d'application prime sur la qualité de la science de base et ceci requiert l'implication des professionnels des entreprises dans la définition du programme, l'enseignement et l'intégration des étudiants dans l'entreprise (à travers les stages et les formations en alternance). Le personnel d'encadrement doit, de son côté, résulter d'un recrutement adapté à la situation et se voir doté d'un reformatage des carrières qui prend en compte l'implication dans ce type d'enseignement. Les programmes doivent rester au fait des technologies, ce qui demande d'être attentif à leur évolution. L'équilibre est à trouver entre licences générales et licences professionnelles.

La France, dans le cadre de la loi LRU, a intégré cet équilibre et le concept de la licence professionnelle [4].

### L'éducation niveau maîtrise spécialisée

Le centrage est cette fois sur les métiers ou l'industrie. Le recrutement et l'emploi sont aux niveaux national et international. Le rôle de l'accréditation européenne est de plus en plus important. L'attractivité de ces formations se mesure par le nombre et par la qualité des emplois offerts, ainsi que par leur niveau de rémunération qui les différencie de formations semblables.

Les relations avec le milieu professionnel permettent un riche mélange de modalités : stages, césures [5], formation continue, voire même formation en alternance. Voir la journée du 22 mars de la « semaine de l'industrie » qui vient de se tenir sur ce sujet [6].

La France délivre des diplômes de master général et professionnel. Mais elle se caractérise par le fait que l'enseignement professionnel est pour l'essentiel prodigué par ses écoles d'ingénieurs. Ces dernières remplissent tous les critères énoncés plus haut. Un certain nombre d'entre elles sont sous la tutelle de Ministères autres que celui de l'Enseignement supérieur. La loi LRU ouvre la possibilité aux universités de mettre en place des formations professionnelles. L'équilibre devrait cependant être facile à trouver. En effet, un grand nombre de ces écoles sont des composantes de l'université. Les autres écoles ne peuvent s'abstenir de s'appuyer sur des moyens importants de recherche qui relèvent pour l'essentiel de l'université [7].

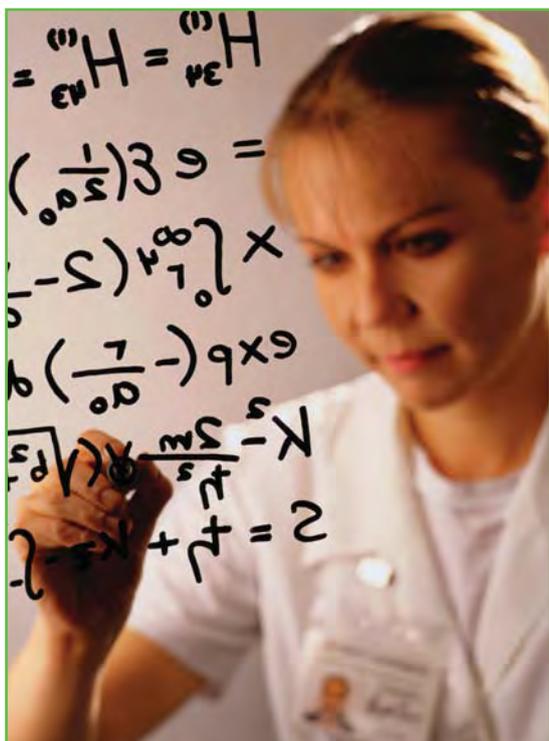
### La recherche et la formation académiques

L'Europe doit continuer à porter une recherche et une formation académiques au meilleur niveau pour rester une référence mondiale et apporter dans les formations qu'elle dispense les éléments de science et de technologie les plus récents.

Les communautés scientifiques sont définies au niveau mondial. D'une manière générale, la réputation d'une entité est à l'aulne de sa reconnaissance et de son influence au sein de sa communauté.

Les deux produits clés sont les publications et les doctorats. Les critères de performance sont, pour les premières, leurs citations et la qualité de l'éditeur, et pour les seconds, les prix, leur position dans la communauté, les perspectives de carrière.

À l'intérieur des universités, l'espace de production de recherche évolue. L'équilibre recherche/enseignement est remis en cause, ainsi que celui entre les départements et les



laboratoires. On assiste à un rôle grandissant des réseaux scientifiques sur la base de projets communs et à la naissance d'entrepreneurs de recherche « autonomes ».

En ce qui concerne le développement d'une recherche de qualité, la plupart du temps, les universités doivent faire des choix de domaines où elles peuvent aspirer à l'excellence. Il se pose pour elles un double problème de masse critique dans le domaine lui-même et dans celui d'autres disciplines avec lesquelles il est nécessaire d'interagir.

La valorisation des résultats dans le secteur économique prend en gros trois formes : recherche en relation avec les entreprises, dépôts de brevet et start-up.

En dehors de quelques exceptions comme celle de Caltech, en deçà d'une taille globale, une université ne peut accéder à l'excellence [8].

## Quels types d'universités a-t-on et veut-on ?

Il faut arbitrer entre deux finalités : comment les entreprises peuvent ou pourraient s'appuyer sur les différentes universités à différents niveaux (recherche et formation) d'une part et comment les universités peuvent maintenir ou créer des domaines de recherche d'excellence. On ne prend pas en compte dans cette revue les organismes de recherche technique comme le CNRS, l'INRA, l'INSERM, le CEA en France, les Fraunhofer, Max Planck, Silicate Forschung Institutes en Allemagne, etc.

### Les universités de réputation mondiale [9]

Pour le moment, ce sont plutôt des universités anglo-saxonnes. En 2007, les dix premières étaient : Harvard University (E.-U.), California Institute of Technology (E.-U.), Massachusetts Institute of Technology (E.-U.), Stanford University (E.-U.), Princeton University (E.-U.), University of Cambridge (G.-B.), University of Oxford (G.-B.), University of California, Berkeley (E.-U.), Imperial College of London (G.-B.), Yale University (E.-U.).

### Quelles sont leurs caractéristiques essentielles ?

Le volume d'étude au niveau licence est limité, les masters sont au cœur du système, à destination de la recherche ou enrichis par cette dernière et orientés vers les masters professionnels. Elles disposent d'écoles doctorales puissantes (500 candidats à l'année, plus de cinq spécialités dans un couplage lâche) et de plus en plus de pôles de recherche multidisciplinaires orientés sur des questions **sociétales** et concentrés sur des **recherches de rupture à long terme**. Elles sont payantes.

### Quels sont les facteurs clés de réussite ?

Il y a un facteur historique : ce genre d'université ne se crée pas en un an.

La pérennité est assurée par un bon équilibre des ressources humaines. Le danger des « étoiles » (« stars ») isolées est soigneusement évité. Une pyramide des âges équilibrée et des installations de haut niveau sont maintenues dans le temps. L'accès à un marché du travail très large, la grande variété de postes offerts aux masters à la fin des études et aux doctorants à la fin de leur thèse assurent une demande durable des étudiants. Enfin, il existe en permanence la volonté et la possibilité de faire évoluer le profil de l'université en ce qui concerne les thèmes de recherche, les ressources, les recrutements, les bâtiments et les laboratoires.

Par ailleurs, ces universités maintiennent de fortes relations avec le monde extérieur. En premier lieu, elles s'appuient sur des relations durables avec les agences de financement publiques et des fondations sans but lucratif.

La relation avec le milieu professionnel s'établit à travers le recrutement des étudiants qui recherchent un label de qualité.

La relation avec l'industrie est établie seulement sur la base d'un intérêt commun à long terme.

Les autres formes de relations sont basées sur la création de propriété intellectuelle et de start-up issues des laboratoires de recherche.

### Les universités européennes

Il y a de nombreuses universités en Europe, mais dans le top 40 mondial, hors universités anglo-saxonnes, on n'en retrouve que quelques unes. Le processus est en cours de faire émerger quelques universités de réputation mondiale autres que celles du Royaume-Uni. Les universités se déclinent selon le poids relatif qui est mis sur leurs trois activités : la recherche et la formation académique, l'éducation au niveau maîtrise spécialisée, l'éducation de masse tertiaire.

La forme dominante des universités est celle des universités régionales, avec quelques créneaux d'excellence dans l'éducation professionnelle et en recherche.

La recherche est plutôt fragmentée avec des chercheurs de haut niveau dans différents domaines, couplés à des centres de recherche externes clés *via* des projets. La plupart ont leurs centres d'excellence et un degré d'articulation plus ou moins établi avec les industries locales ou nationales clés.

## Les relations entre les entreprises et l'université

Ces relations sont généralement bonnes. Vu du côté des entreprises, la clé du succès des partenariats public/privé est de bien connaître le positionnement des universités et de

s'engager sur des voies qui sont gagnantes pour les deux parties. Cela va conduire, plus que jamais, à une approche sous plusieurs angles des relations entre les entreprises et les pôles académiques : l'entreprise travaillera avec plusieurs types d'institutions pour répondre à différents besoins comme la formation, l'éducation continue, les recherches fondamentales ou appliquées.

Cela pose le problème des PME/PMI qui n'ont pas forcément les moyens de cerner le potentiel des universités.

Vu du côté de l'innovation, les universités doivent se mettre en position de créer les conditions de recherche de rupture. À cet égard, il faut sortir des assertions fausses, comme par exemple : « *La recherche publique européenne est bonne en recherche et mauvaise en application.* » Non, en fait, elle est forte en recherche d'amélioration, faible en recherche de rupture. Ou encore : « *La recherche ne génère pas assez de start-up sur la base de leurs résultats.* » Non, en fait, elle est génératrice de start-up mais le système, même s'il progresse de façon notable avec la mise en place des incubateurs et les pôles de compétitivité, a souvent de la peine à les faire grossir.

Ceci a été abordé dans l'article précédent [1]. Le problème du développement des start-up vient du fait que les « systèmes » financent la partie invention, le développement technique, voire des études de marché, mais pas la partie « new business development ». Or l'art du développement d'entreprise réside dans l'identification de la demande et dans sa compréhension pour ajuster son offre et nouer au plus tôt des partenariats, même si le produit ou le service n'est pas parfaitement au point. Ceci doit se faire sur le terrain et prend du temps. Il est plus long de prendre un rendez-vous avec la bonne personne que d'extraire des informations de Google...

## Les actions des politiques

Au départ, les instances européennes au fil des programmes cadres de recherche ont encouragé la participation des équipes universitaires aux projets et ont eu une politique scientifique dédiée à la recherche fondamentale ou appliquée. Suite au rapport Aho [10], les partenariats public/privé ont pris la suite des actions précédentes associant la recherche publique à la recherche privée.

A été mise en place récemment (2008), une nouvelle structure institutionnelle, l'EIT (« European Institute of Innovation and Technology »), associée à des communautés d'innovation et de savoir (KIC) [11-12]. Ce sont des actions « bottom up » pour rendre la recherche plus efficacement tournée vers le marché. Ceci correspond à l'ANR mise en place en France en 2005 [13].

L'EIT incite le changement dans les institutions d'enseignement supérieur, facilite une plus forte implication du business dans le développement des programmes, récompense des formations au master ou doctorat avec le label EIT.

Les KIC comprennent des acteurs de l'enseignement supérieur et du business. Ils ont pour mission de faire la promotion de la production, de la dissémination et de l'exploitation des nouveaux et des meilleurs produits de connaissance, de transformer les résultats des activités de l'enseignement supérieur et de la recherche en des innovations commercialement exploitables, de s'assurer de la délivrance et de la diffusion de résultats applicables. On compte aujourd'hui trois KIC : « Information and

communication technologies », « Sustainable energy » et « Climate change mitigation and adaptation ».

Un nouveau niveau d'institution, l'ERC (« Excellent Research Capability »), a été mis en place en 2007 pour favoriser les propositions de recherche de rupture chez les jeunes chercheurs par l'attribution de bourses et de budgets de fonctionnement. Elle obtient un grand succès et voit son budget augmenter.

À l'instar des initiatives de la France (plan campus), de l'Allemagne (initiative excellence) et d'autres, un autre instrument stratégique a été installé (2008-2010) : l'ESFRI, « the European Strategy Forum on Research Infrastructures » [14]. Son but est de favoriser la mise en place de meilleures infrastructures de recherche « robustes » et compétitives capables de développer une meilleure intégration scientifique en Europe et une meilleure audience internationale.

## Conclusion

D'une manière générale, en Europe, l'enseignement supérieur et la recherche fondamentale sont d'une grande qualité. Il n'en reste pas moins qu'au regard de la globalisation, il faut revoir le positionnement des missions de l'université, notamment en ce qui concerne d'une part l'équilibre entre l'excellence de la recherche et la pertinence de l'enseignement, d'autre part la nécessité d'intégrer la notion d'enseignement « professionnalisant » aux niveaux licence et maîtrise, et enfin l'équilibre entre la recherche appliquée ou applicable et la recherche fondamentale.

**En matière d'enseignement**, un point clé est le fait que 70 % des étudiants s'arrêtent au niveau licence. Les universités doivent s'attacher à donner à ces étudiants une formation qui les prépare à un métier en mettant en place des licences professionnelles (« professional bachelor »). Les professionnels doivent y être plus présents, le recrutement et la reconnaissance des personnels de l'université doivent évoluer. Cette mission de formation professionnelle a été prise en compte par la France dans le cadre de la loi LRU.

**En matière de structure d'université**, l'Europe dispose de nombreuses universités largement réparties sur le territoire avec des positions professionnelles et de recherche reconnues. Mais il y a nécessité à mettre en place des universités de réputation mondiale pour créer des territoires de recherche d'excellence qui permettront de sortir des sentiers battus et d'attirer les meilleures compétences venant du monde entier. Ce mouvement est en cours en Europe (le plan campus en France).

**En matière de valorisation**, contrairement à ce que l'on dit souvent, les universités sont à l'origine de propriété industrielle et de start-up. La difficulté vient de leur développement.

**Vu du côté des entreprises**, la clé du succès des partenariats public/privé est de bien connaître le positionnement des universités et de s'engager sur des voies qui sont gagnantes pour les deux parties. Les entreprises travaillent avec plusieurs types d'institutions pour répondre à leurs différents besoins. Cela pose le problème des PME/PMI qui n'ont pas forcément les moyens de cerner le potentiel des universités.

**Les politiques** sont mobilisés depuis plusieurs années sur la mise en place d'actions « bottom up » destinées à rendre la recherche plus efficacement tournée vers le marché. Ceci correspond à l'ANR mise en place en France en 2005. Dans cette perspective, l'Europe a créé une

structure institutionnelle, l'EIT (« European Institute of Innovation and Technology »), associée à des communautés d'innovation et de savoir (KIC).

Un autre niveau d'institution, l'ERC (« Excellent Research Capability »), a été mis en place en 2007 pour favoriser les propositions de recherche de rupture chez les jeunes chercheurs par l'attribution de bourses et de budgets de fonctionnement.

**On reste avec quelques questions** : vu la faiblesse de l'impact des instances européennes (15 % du financement), dans quelle mesure les actions des pays sont-elles suffisamment coordonnées ? Dans cette quête d'excellence en recherche et en enseignement, comment vont s'articuler les sciences humaines et les sciences dures ? Égoïstement, en tant que chimistes, toutes ces modifications seront-elles favorables au maintien d'une science forte ainsi qu'à la formation de chercheurs et cadres techniques en nombre suffisant et bien formés ? L'Europe avec sa forte imprégnation dans l'histoire et les traditions, saura-t-elle attirer les ressortissants des pays en développement ?

### Notes et références

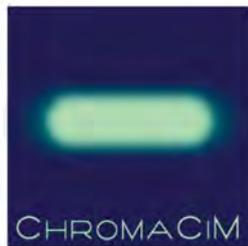
- (1) BRIC : acronyme désignant le Brésil, la Russie, l'Inde et la Chine, <http://en.wikipedia.org/wiki/BRIC>
- (2) Réunion dans le cadre de l'EIRMA (European Industrial Research Management Association), 27-28 janvier 2011 ; colloque Futuris, 4 mars 2011 ; les Ateliers de compétitivité (DGCI et IGPDE), le 19 mai 2011 ; Assemblée générale des ingénieurs et scientifiques de France, 25 mai 2011.
- (3) Philippe Larédo est directeur de recherche à l'École Nationale des Ponts et Chaussées, au Laboratoire Territoires, Techniques et Sociétés (LATTS), et professeur à l'Université de Manchester (Manchester Business School, Institute of Innovation Research). Ses recherches portent sur les innovations radicales, la dynamique des collectifs de recherche et les interventions publiques en matière de recherche et d'innovation. Sur ce dernier domaine, il a édité avec P. Mustar une analyse comparative internationale (*Research and Innovation Policies in the New Global Economy: an International Comparative Analysis*, Edward Elgar Publishing, 2003) et il a coordonné le réseau d'excellence européen « policies for research and innovation in the move towards the ERA » (PRIME NoE, 2004-2008). Il a contribué à l'écriture de plusieurs livres et de nombreux articles et a donné de nombreuses conférences.
- [1] Poisson R., Comment développer la compétitivité de la R & D européenne, *L'Act. Chim.*, 2012, a) I – La réponse du monde industriel, 360-361, p. 90 ; b) I – La réponse des politiques, 362, p. 40.
- [2] [www.time.com/time/world/article/0,8599,1976724,00.html](http://www.time.com/time/world/article/0,8599,1976724,00.html) ; [www.sciencebusiness.net/news/74664/Economic-crisis-hits-at-Europe%E2%80%99s-higher-education](http://www.sciencebusiness.net/news/74664/Economic-crisis-hits-at-Europe%E2%80%99s-higher-education)
- [3] [http://guilde.jeunes-chercheurs.org/newsletter/doc/loi\\_univ\\_comparatif.pdf](http://guilde.jeunes-chercheurs.org/newsletter/doc/loi_univ_comparatif.pdf) ; [www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=54CCAE9740C0391A5A311E5B54DB2605.tpdjo01v\\_1?cidTexte=JORFTEXT00000824315](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=54CCAE9740C0391A5A311E5B54DB2605.tpdjo01v_1?cidTexte=JORFTEXT00000824315)
- [4] [www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid56610/nouvelle-licence-une-nouvelle-formation-pour-un-nouveau-diplome.html](http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid56610/nouvelle-licence-une-nouvelle-formation-pour-un-nouveau-diplome.html)
- [5] [www.letudiant.fr/etudes/ecole-de-commerce/reussir-son-annee-de-cesure-10849.html](http://www.letudiant.fr/etudes/ecole-de-commerce/reussir-son-annee-de-cesure-10849.html)
- [6] [www.cnisf.org/page\\_dyn.php?page\\_id=MDAwMDAwMDI3MA](http://www.cnisf.org/page_dyn.php?page_id=MDAwMDAwMDI3MA)
- [7] [http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2008/37/5/rapportPhilip\\_38375.pdf](http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2008/37/5/rapportPhilip_38375.pdf)
- [8] Bonaccorsi A., Explaining poor performance of European science: institutions versus policies, *Science and Public Policy*, 2007, 34(4), p. 303 ; [www.eurosfair.pr.fr/7pc/doc/1253886607\\_rd\\_specialisation\\_jrc51665.pdf](http://www.eurosfair.pr.fr/7pc/doc/1253886607_rd_specialisation_jrc51665.pdf) ; <http://arp.unipi.it/listedoc.php?ide=006889&ord=C> ; <http://cippa.paris-sorbonne.fr>
- [9] <http://portal.unesco.org/education/en/files/55825/12017990845Salmi.pdf/Salmi.pdf>
- [10] [http://ec.europa.eu/dgs/information\\_society/evaluation/data/pdf/fp6\\_ict\\_expost/ist-fp6\\_panel\\_report.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/information_society/evaluation/data/pdf/fp6_ict_expost/ist-fp6_panel_report.pdf)
- [11] [http://eit.europa.eu/fileadmin/Content/Downloads/PDF/Background\\_Information/eit\\_brochure\\_en.pdf](http://eit.europa.eu/fileadmin/Content/Downloads/PDF/Background_Information/eit_brochure_en.pdf)
- [12] <http://eit.europa.eu/kics1/what-is-a-kic.html>
- [13] [www.gouvernement.fr/gouvernement/l-anr-devient-l-un-des-principaux-operateurs-pour-les-investissements-d-avenir](http://www.gouvernement.fr/gouvernement/l-anr-devient-l-un-des-principaux-operateurs-pour-les-investissements-d-avenir)
- [14] [http://ec.europa.eu/research/infrastructures/index\\_en.cfm?pg=esfri](http://ec.europa.eu/research/infrastructures/index_en.cfm?pg=esfri) ; [http://ec.europa.eu/research/infrastructures/pdf/esfri/home/esfri\\_inspiring\\_excellence.pdf#view=fit&pagemode=none.pdf](http://ec.europa.eu/research/infrastructures/pdf/esfri/home/esfri_inspiring_excellence.pdf#view=fit&pagemode=none.pdf)



**Régis Poisson**, retraité, a consacré sa carrière à la R & D et à l'innovation dans l'industrie chimique. Membre de l'EIRMA (à titre individuel), il dirige la société de conseil en innovation AETV-Balard\*.

\* Courriel : [Regis.poisson@aetv-balard.com](mailto:Regis.poisson@aetv-balard.com)  
[www.aetv-balard.com](http://www.aetv-balard.com)

**+ simple**  
**+ fiable**  
**+ rapide**



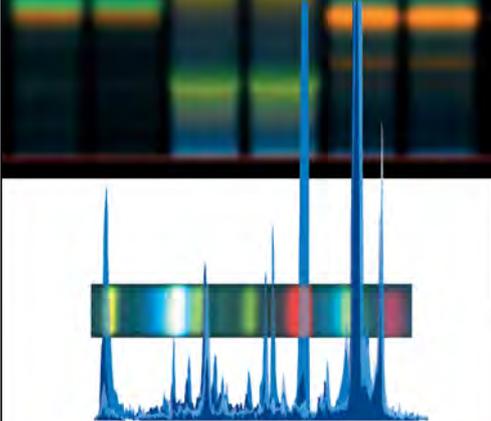
**L'HPTLC, la chromatographie liquide sur plaque de silice est une méthode actuelle.**

Elle permet, directement sur la plaque :

- L'analyse quantitative
- La caractérisation par spectrométrie de masse
- L'objectivation d'activité biologique

**Matériel et méthodes :**  
[www.chromacim.com](http://www.chromacim.com)  
Distributeur exclusif CAMAG  
en France depuis 2002





# Pourquoi est-il si délicat d'introduire la thermodynamique en biochimie ?

Virginie Hornebecq, Florence Boulc'h et Françoise Rouquérol

**Résumé** L'application de la thermodynamique au monde vivant est facilement victime de quelques pièges, son enseignement aussi. Que penser en effet de l'affirmation fréquente selon laquelle le deuxième principe de la thermodynamique ne s'appliquerait pas au monde vivant ? Ce point de vue s'appuie sur le fait que le deuxième principe, habituellement associé à l'évolution irréversible de tout système isolé vers une augmentation du désordre, semble incompatible avec la vie qui, sans arrêt, organise la matière. Cet article décrit une démarche montrant aux étudiants de première année de licence de biochimie comment thermodynamique et monde vivant sont en réalité compatibles.

**Mots-clés** Thermodynamique, monde vivant, enseignement.

**Abstract** Why is it so tricky to introduce thermodynamics in biochemistry?

Applying thermodynamics to the living world is a task that hardly avoids a few traps, its teaching also. What should we think indeed about the frequent statement that the second principle of thermodynamics does not apply to the living world? Such a statement is due to the fact that the second principle usually connected to the irreversible change of any isolated system towards an increasing disorder, looks inconsistent with life which, on the contrary, continuously increases the order of matter. This paper describes an approach showing to the first year students in biochemistry how thermodynamics and the living world are in reality consistent with each other.

**Keywords** Thermodynamics, living world, teaching.

L'apprentissage de la thermodynamique en elle-même n'est pas facile ; les enseignants et les étudiants sont confrontés à la rigueur du vocabulaire nécessaire pour introduire des concepts fondamentaux simples en apparence. Par ailleurs, le monde vivant possède ses propres spécificités, caractéristiques de la vie. La compréhension de la thermodynamique appliquée au monde vivant nécessite donc d'appréhender les connaissances propres à deux disciplines. Nous avons souhaité partager ici les solutions que nous avons proposées pour résoudre les difficultés que nous avons rencontrées dans cet enseignement.

L'enseignement proposé aux étudiants de première année de licence de biochimie ne diffère pas fondamentalement de l'enseignement traditionnel de thermodynamique à l'équilibre proposé aux chimistes. Toutefois, ces derniers ont déjà eu un enseignement de physique et de mathématiques qui les a préparés à comprendre un enseignement abstrait et rigoureux, contrairement aux étudiants de première année de biochimie, qui abordent, le plus souvent pour la première fois, un enseignement de thermodynamique reposant sur des raisonnements mathématiques auxquels ils ne sont pas habitués. Il semble préférable de présenter ces raisonnements de façon plus concrète et d'insister sur le caractère explicite et non ambigu du langage utilisé.

Un sondage effectué auprès des étudiants de première année de licence de biochimie nous a révélé qu'ils trouvent souvent ennuyeux le premier cours dans lequel sont généralement abordés le vocabulaire propre à la thermodynamique, ainsi que les définitions et les notions de base. Ils ne mesurent pas à quel point cette introduction à la thermodynamique est

indispensable pour comprendre sans ambiguïté les concepts fondamentaux qui seront développés par la suite. Et de notre côté, sans exemple à l'appui, il nous est difficile de leur faire comprendre cette nécessité. Le premier principe de la thermodynamique ne semble pas leur poser trop de difficultés. Les étudiants l'énoncent aussi bien de manière phénoménologique qu'en langage mathématique. Par contre, le deuxième principe révèle toute la difficulté de l'apprentissage de la thermodynamique.

Le problème principal que nous avons rencontré est un problème de communication : les mots utilisés par l'enseignant ne sont pas toujours compris comme il le souhaiterait. C'est pourquoi nous commencerons par montrer combien il est important de définir très clairement les mots utilisés dans la présentation des notions de thermodynamique de base. Puis nous tenterons de répondre à différentes questions que se posent les étudiants sur le deuxième principe. Pourquoi faut-il un deuxième principe en thermodynamique et quelle est sa signification ? Quelle est la relation entre l'entropie et le désordre ? Enfin, nous aborderons le critère de spontanéité des transformations chimiques que nous appliquerons aux constituants du monde vivant et à la notion de couplage de réactions.

## Définitions et notions de thermodynamique de base

Lors du premier cours, il nous semble souhaitable de présenter l'objectif de la thermodynamique chimique qui est de prévoir les transformations les plus probables à partir de



Sources images : Wikimedia Commons (photo escargot : Michael Gäbler, oursins : Nina Aldin Thune).

la relation qui existe entre la matière qui se transforme et l'énergie échangée.

Il nous paraît indispensable d'insister sur la nécessité de définir avec précision le « système » que nous voulons étudier, qui contient les réactifs choisis, et de le séparer nettement de son environnement. L'ensemble « système + environnement » a été souvent appelé « univers » dans le passé. Nous disons que ce mot est toutefois ambigu car il désigne alors un univers fermé et bien défini, peu compatible avec la notion actuelle d'un univers en expansion.

Nous expliquons alors que la méthode thermodynamique demande à décrire le plus soigneusement possible le système à étudier (nature et quantité des espèces qui le constituent) à l'aide d'un vocabulaire strictement défini. Nous ajoutons qu'on ne peut caractériser l'état final d'un système à partir de son état initial que si la transformation subie est bien caractérisée.

Nous expliquons ainsi que différents types de systèmes sont définis selon qu'ils échangent ou non, pendant leur transformation, de la matière et de l'énergie avec leur environnement : *système isolé* qui n'a pas la possibilité d'échanger de la matière ou de l'énergie avec son environnement, *système fermé* qui n'échange que de l'énergie mais pas de matière, et *système ouvert* qui échange matière et énergie. Différents types de transformations sont aussi définis selon la variable d'état qui reste constante (transformation *isotherme* ou *isobare*), ou qui retrouve sa valeur initiale après la transformation (transformation *monotherme*, où la température du système est la même avant et après la transformation ; transformation *monobare*, où c'est la pression qui est la même).

Il faut souligner ici que l'enseignement de la thermodynamique chimique, appliquée à la matière inerte, commence d'abord par l'étude des systèmes fermés qui se transforment et atteignent un équilibre chimique, c'est-à-dire des systèmes dont la composition ne varie plus au cours du temps et qui n'ont plus aucun échange avec leur environnement.

### Qu'en est-il des constituants du monde vivant ?

Nous commençons par préciser que le métabolisme des organismes vivants implique un échange de matière et d'énergie entre ses constituants et leur environnement pour permettre aussi bien le fonctionnement et le renouvellement incessant des cellules qui se transforment que l'élimination des produits formés. Les constituants du monde vivant sont donc, par nécessité, des systèmes ouverts. Lorsque la vitesse de consommation des réactifs présents dans les cellules est compensée par leur vitesse d'introduction et

lorsque les produits sont éliminés à la vitesse où ils sont formés, toutes les concentrations restent constantes : on dit que les constituants du monde vivant sont dans un état stationnaire. Nous soulignons bien sûr la différence entre l'état stationnaire de ces constituants qui se transforment en permanence et l'état d'équilibre chimique d'un système dans lequel la constance des concentrations est due à l'arrêt de toute transformation chimique. De plus, nous faisons remarquer que, puisque les quantités de chaque constituant de ces organismes vivants en état stationnaire restent constantes, ils ont bien certaines caractéristiques des systèmes fermés (qui sont fondamentalement différentes des systèmes ouverts, comme nous l'avons dit dès le début). Nous notons également que la stationnarité du système n'est pas atteinte instantanément mais seulement au bout d'un temps suffisant.

Nous insistons alors sur le fait que, pour appliquer la thermodynamique à des constituants du monde vivant, il faut prendre soin de ne pas les séparer de leur environnement. L'environnement que la thermodynamique doit alors prendre en compte est tout simplement celui qui est indispensable pour maintenir la vie, c'est-à-dire l'environnement avec lequel le constituant échange matière et énergie. Cette vision bien délimitée de l'environnement qui nous est nécessaire nous amène à remplacer le mot « univers » par l'expression « système vivant » pour désigner l'ensemble formé par le constituant impliqué et son environnement immédiat qui vient d'être défini. C'est ce système vivant et non pas le constituant du monde vivant que nous allons pouvoir considérer comme un système isolé. En somme, si nous nous intéressons à un poisson rouge, le système vivant qu'il est commode de considérer est le bocal (supposé, par simplification, isolé de son propre environnement) avec tout son contenu, y compris le poisson rouge (*figure 1*). Par la suite, nous utiliserons l'expression « système vivant » avec le sens que nous venons de définir.



Figure 1 - Illustration du système vivant : le poisson rouge et son bocal avec tout son contenu.

## Pourquoi faut-il un deuxième principe en thermodynamique et quelle est sa signification ?

Le premier principe de la thermodynamique est relativement bien accepté par les étudiants dans son affirmation que toute transformation d'un système se fait à énergie constante : l'énergie se conserve, elle ne fait que se transformer d'une forme en une autre et toutes les formes d'énergie sont équivalentes, sans qu'aucune ne soit privilégiée. Toutefois, nous soulignons que ce principe ne donne aucune condition nécessaire à la réalisation d'une transformation. Ceci nous amène à introduire le deuxième principe qui permet de prévoir le sens dans lequel un système se transforme spontanément. Pour cela, nous introduisons la fonction d'état, entropie du système, notée  $S_{\text{syst}}$ , qui est une grandeur extensive dont la variation  $dS_{\text{syst}}$  est égale au rapport de la chaleur échangée réversiblement par le système avec son environnement à la température  $T$ , soit  $dS_{\text{syst}} = dQ_{\text{rev}}/T$ . Cet échange de chaleur ne peut se faire réversiblement que si la température du système est égale à celle de l'environnement. À la différence de l'énergie, l'entropie n'est pas une grandeur conservative<sup>(1)</sup>. En effet, lorsque le système se transforme spontanément en échangeant de façon irréversible la chaleur  $\delta Q_{\text{irr}}$  avec son environnement qui est à la température  $T$ , la variation d'entropie du système est supérieure au rapport  $\delta Q_{\text{irr}}/T$ . On peut alors écrire que celle-ci est égale à la somme de deux termes ( $dS_{\text{syst}} = d_e S + d_i S$ ) : un terme d'échange<sup>(2)</sup>, noté  $d_e S$ , relié à la chaleur  $\delta Q_{\text{irr}}$  échangée entre le système et son environnement qui est à la température  $T$  (selon l'équation  $d_e S = \delta Q_{\text{irr}}/T$ ) et un terme appelé « terme source », noté  $d_i S$  par Ilya Prigogine [1], relié à ce qui se passe *dans* le système et qui ne peut être que positif ( $d_i S > 0$ ) lorsque le système subit une transformation spontanée irréversible ; on dit aussi que  $d_i S$  correspond à une création d'entropie au sein du système.

Pour l'ensemble système + environnement, la variation d'entropie est égale à la somme de la variation d'entropie du système ( $d_e S + d_i S$ ) et de la variation d'entropie de l'environnement  $dS_{\text{env}}$  qui a cédé, à la température  $T$ , la chaleur  $\delta Q_{\text{irr}}$  reçue par le système (soit  $dS_{\text{env}} = -\delta Q_{\text{irr}}/T$ ). La variation totale d'entropie de l'ensemble système + environnement ( $dS_{\text{tot}} = dS_{\text{syst}} + dS_{\text{env}}$ ) est donc simplement égale à  $d_i S$  et, comme elle, positive pour toute transformation spontanée irréversible du système. L'entropie de cet ensemble, considéré comme isolé, ne peut donc qu'augmenter au cours de sa transformation spontanée irréversible.

Cependant, pour nous rapprocher de ce qui se passe dans le monde vivant, nous devons alors insister sur le fait que l'entropie d'un système, *pris indépendamment de son propre environnement*, peut diminuer au cours d'une transformation exothermique ; pour cela, il suffit que l'entropie créée à l'intérieur du système ( $d_i S$ ) soit inférieure, en valeur absolue, à l'entropie perdue par le système par l'échange de chaleur avec son environnement ( $d_e S$ ).

### Application du deuxième principe de la thermodynamique aux systèmes vivants

Prenons une substance que les étudiants connaissent bien en licence de biochimie : l'hémoglobine, protéine dont la principale fonction est de transporter le dioxygène dans l'organisme humain et chez les autres vertébrés. Pour les

étudiants biologistes, la structure secondaire de l'hémoglobine, qui correspond à un enroulement de chaînes d'acides aminés, est plus ordonnée que celle qui correspondrait à un amas de chaînes d'acides aminés appelé pelote statistique [2]. La formation de la structure secondaire de l'hémoglobine leur semble donc contradictoire avec le deuxième principe de la thermodynamique, souvent associé au désordre dans la littérature. Il est donc primordial, pour ces étudiants en biologie ou biochimie, de donner la signification physique de l'entropie qui peut être créée lors d'une transformation irréversible. L'étude thermodynamique macroscopique d'un système ne permet pas de trouver la solution. Il faut alors faire appel à la thermodynamique statistique. Nous n'en retiendrons qu'un seul résultat essentiel donné par Boltzmann qui introduit la notion de probabilité thermodynamique qui ne peut être considérée que dans une description microscopique du système. Cette probabilité est exprimée par le nombre de « micro-états » microscopiques ( $W$ ) qui permet de réaliser l'état macroscopique d'un système. La relation de Boltzmann,  $S = k \ln W$ , indique que la valeur de l'entropie d'un état est d'autant plus élevée que le nombre de micro-états permettant de le réaliser est élevé. Ainsi l'entropie d'une substance gazeuse est-elle plus élevée que l'entropie de cette substance dans son état solide. Dans ce sens, nous pouvons dire que l'état solide est un état plus ordonné que l'état gazeux et que la probabilité thermodynamique est liée au désordre dans lequel se trouve le système ; le deuxième principe a souvent été énoncé en associant les transformations spontanées des systèmes isolés à une augmentation du désordre.

Nous reprenons alors l'exemple de la structure de l'hémoglobine afin de mettre en évidence les deux erreurs qui peuvent être commises. D'une part, lorsque le mot *désordre* est associé au contraire d'*ordre* et non à la notion probabiliste, cette erreur de sens entraîne la confusion entre l'*ordre* et la *structure* de la matière. Nous préférons alors qualifier l'hémoglobine par le terme *organisée*. D'autre part, les étudiants oublient ici que l'augmentation d'entropie n'est associée qu'au système *isolé*. Dans le cas de l'hémoglobine, le système isolé, que nous avons défini précédemment comme « système vivant », est formé de l'hémoglobine et de son environnement. Le choix rigoureux du système permet de montrer que la formation de la structure secondaire de l'hémoglobine est bien associée à une augmentation d'entropie du système vivant, comme le prévoit effectivement la thermodynamique.

### Critère de spontanéité des transformations chimiques

Il nous paraît intéressant de souligner que l'inégalité introduite par le deuxième principe en thermodynamique ( $d_i S = dS_{\text{syst}} - d_e S > 0$ ) revient à introduire une flèche pour indiquer le sens dans lequel un système se transforme spontanément.

Dans le cas particulier où la transformation du système est effectuée de façon monotherme et monobare, la chaleur échangée par le système avec son environnement, à la température  $T$ , peut être exprimée par sa variation d'enthalpie,  $dH_{\text{syst}}$ . Pour la transformation spontanée du système étudié, nous pouvons écrire le deuxième principe selon :

$$d_i S = dS_{\text{syst}} - dH_{\text{syst}}/T > 0$$

À la suite de Gibbs, la fonction d'état, « enthalpie libre » ou « énergie de Gibbs »  $H - TS$ , notée  $G$ , peut être introduite. Pour la transformation spontanée effectuée de façon monotherme et monobare, nous pouvons dire que la variation de l'enthalpie libre d'un système fermé, qui s'écrit simplement  $dG_{T,p} = dH_{T,p} - TdS_{T,p}$ , ne peut être que négative. Nous pouvons alors conclure qu'un système se transforme spontanément, de façon monotherme et monobare, dans le sens où son enthalpie libre peut diminuer.

L'application du deuxième principe peut alors plus facilement s'appliquer à partir de cette constatation qui donne tout son intérêt à l'enthalpie libre d'un système qui, de ce fait, est appelée « potentiel thermodynamique » pour la transformation envisagée [3], par analogie avec la notion d'énergie potentielle développée en mécanique classique.

La fonction enthalpie libre  $G$  est une fonction de la température, de la pression et de l'avancement caractérisant une transformation chimique du système ; on peut alors écrire :

$$dG = (\partial G/\partial T)_{p,\xi} dT + (\partial G/\partial p)_{T,\xi} dp + (\partial G/\partial \xi)_{T,p} d\xi$$

Ceci est applicable sans difficulté à toute transformation chimique monotherme et monobare qui se fait, avec un avancement  $\xi$ , spontanément dans un sens tel que son enthalpie libre puisse diminuer :  $dG = (\partial G/\partial \xi)_{T,p} < 0$ . La valeur de la dérivée partielle, qui est égale à l'enthalpie libre molaire de réaction,  $\Delta_r G_{m,T,p}$ <sup>(3)</sup>, peut être calculée à partir des tables de données expérimentales [4] selon la relation  $(\Delta_r G_m)_{T,p} = (\Delta_r G_m^\circ)_T + RT \ln(Q)$ , dans laquelle  $(\Delta_r G_m^\circ)_T$  est l'enthalpie libre molaire standard de réaction<sup>(4)</sup> et  $Q$  est le quotient de réaction.

La figure 2 montre qu'il est alors possible de prévoir le domaine d'avancement dans lequel les transformations peuvent se faire spontanément sans apport d'énergie extérieure. Les transformations pour lesquelles  $(\Delta_r G_m)_{T,p} < 0$  sont appelées transformations exergoniques. Pour une valeur donnée de l'avancement,  $\xi_{eq}$ , le potentiel thermodynamique ne peut plus diminuer : la transformation s'arrête et le système est dans un état d'équilibre chimique. Pour les valeurs d'avancement supérieures à  $\xi_{eq}$ , la transformation du

système nécessite un apport d'énergie (sous une autre forme que la chaleur) pour se réaliser. Ces transformations pour lesquelles  $(\Delta_r G_m)_{T,p} > 0$  sont appelées transformations endergoniques.

## Application de la notion de potentiel thermodynamique au monde vivant

### Conditions biologiques de référence

À ce stade du cours, il nous semble intéressant de comparer les conditions biologiques de référence aux conditions thermodynamiques de référence. Nous rappelons que l'état standard (ou de référence) pour toute grandeur thermodynamique caractérisant une espèce chimique est un état d'agrégation (noté  $z$ ) de cette espèce pure, sous la pression standard<sup>(5)</sup>  $p^\circ$  à une température  $T$ . Ces conditions thermodynamiques de référence sont symbolisées à l'aide de l'exposant  $^\circ$  ( $\Delta_r G_m^\circ$ ,  $\Delta_r H_m^\circ$  et  $\Delta_r S_m^\circ$ ). L'expression de l'enthalpie libre molaire standard de réaction, utilisée pour caractériser les transformations chimiques se produisant en solution aqueuse, est basée sur l'hypothèse que les solutions sont diluées : dans ces conditions, l'eau peut être traitée comme un solvant pur et son activité est prise égale à 1. Il nous paraît nécessaire de dire que, même si en biologie les solutions aqueuses ne peuvent plus être supposées infiniment diluées, cette référence à l'état de l'eau est, en première approximation, encore utilisée. Par ailleurs, de nombreuses réactions biochimiques mettent en jeu des protons : le quotient réactionnel de ces réactions est alors fonction de la concentration des ions  $H^+$ . Le pH de la plupart des milieux biologiques étant souvent proche de 7, l'état biologique de référence est défini pour les solutions aqueuses dont le pH est égal à 7 et l'activité de l'eau égale à 1. Les conditions biologiques de référence sont symbolisées à l'aide de l'exposant  $^\circ$  ( $\Delta_r G_m^\circ$ ,  $\Delta_r H_m^\circ$  et  $\Delta_r S_m^\circ$ ).

### Couplage des réactions

Nous commençons cette partie en soulignant que le fonctionnement des cellules implique des transformations chimiques dont certaines sont endergoniques, c'est-à-dire des transformations qui ont besoin d'un apport d'énergie pour pouvoir se réaliser. Nous arrivons ainsi à la notion fondamentale en biologie qui est celle du couplage entre deux transformations. Le couplage entre une transformation exergonique ( $\Delta_{r,A} G_{m,T,p} < 0$ ), dite « couplante », et une transformation endergonique ( $\Delta_{r,B} G_{m,T,p} > 0$ ), dite « couplée », n'est possible, sur le plan thermodynamique, que si la transformation issue du couplage est exergonique ( $\Delta_r G_{m,T,p} = \Delta_{r,A} G_{m,T,p} + \Delta_{r,B} G_{m,T,p} < 0$ ) (figure 3 page 22). De plus, le couplage entre transformations exergonique et endergonique n'existe que s'il y a un ou plusieurs intermédiaires communs aux transformations mises en jeu, produits et consommés à la même vitesse (leur concentration peut être considérée comme quasi stationnaire).

Prenons l'exemple de la synthèse de l'urée  $CO(NH_2)_2$  couplée à la combustion du glucose. Cette synthèse peut être schématiquement considérée comme issue du couplage des deux transformations suivantes [5] :

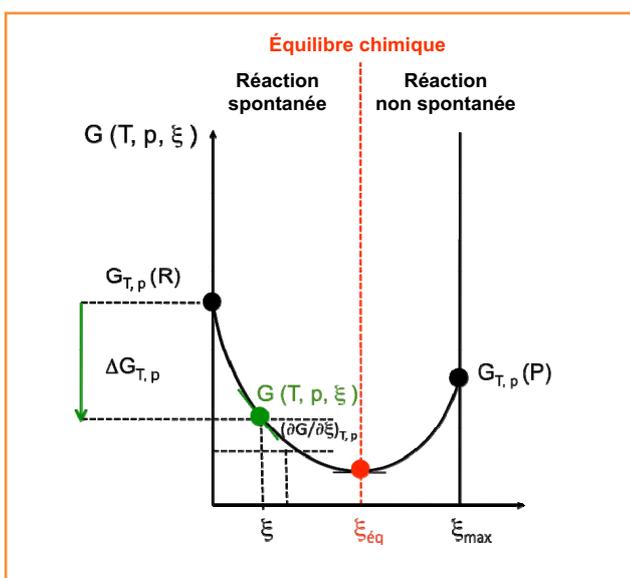
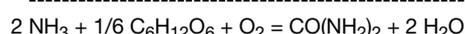
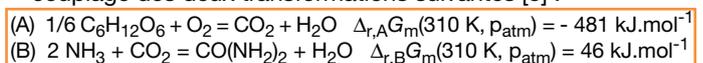


Figure 2 - Allure de la courbe  $G(T,p,\xi)$  d'un système qui se transforme chimiquement en fonction de l'avancement  $\xi$  de réaction.

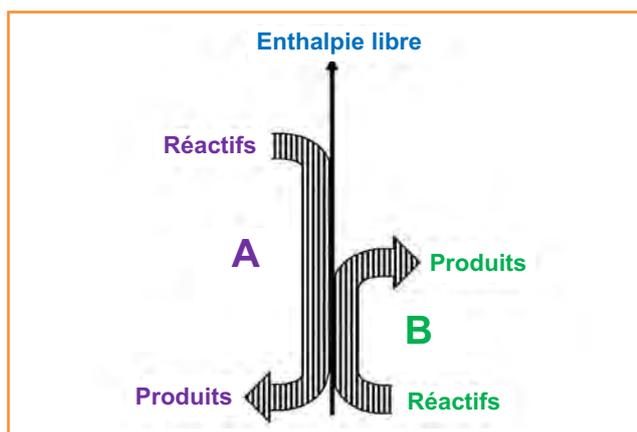


Figure 3 - Représentation schématique du couplage de deux transformations : la transformation A est dite couplante et la transformation B est dite couplée (d'après [2]).

La réaction de couplage est bien exergonique puisque  $\Delta_r G_{m,T,p} = \Delta_r A G_{m,T,p} + \Delta_r B G_{m,T,p} = -435 \text{ kJ.mol}^{-1}$  et le composé  $\text{CO}_2$  est l'intermédiaire commun.

Nous concluons ce cours en expliquant qu'au sein des organismes vivants, l'ATP (adénosine triphosphate) joue un rôle central dans les échanges d'énergie. En effet, elle est consommée et produite en permanence par le couplage de réactions : sa concentration est stationnaire [6].

## Conclusion

Nous avons tenté d'évoquer simplement les difficultés rencontrées dans l'enseignement des bases de la thermodynamique à des étudiants de première année de licence de biochimie. Nous avons insisté sur la nécessité d'utiliser un vocabulaire rigoureux, souvent abstrait pour les étudiants, et indispensable pour appliquer les principes de la thermodynamique chimique au monde vivant. Cela oblige à reprendre dès le début toute description d'un système et tout raisonnement et à se méfier notamment des non-dits sur des notions qu'un enseignant de thermodynamique traditionnelle a tendance à supposer acquises.

Il nous est apparu nécessaire de souligner que le fonctionnement des systèmes vivants ne remettait pas en cause le deuxième principe de la thermodynamique. Ce fonctionnement conduit les systèmes dans des états permanents hors d'équilibre, ayant des propriétés originales et nécessitant, pour une description dynamique détaillée, des outils différents de la thermodynamique qui ne peuvent être abordés que dans la suite des études de biochimie.

## Notes et références

- (1) Pour introduire cette notion de grandeur non conservative, Marc Laffitte prend l'exemple du nombre d'habitants d'une ville qui varie du fait que,

d'une part, certains habitants quittent la ville et d'autres s'y installent, et que, d'autre part, des naissances et des décès s'y produisent [Laffitte M., Rouquérol F., *La réaction chimique, Tome 1. Aspects structuraux et thermodynamiques*, Masson, 1990]. Le nombre  $N$  d'habitants peut varier d'une quantité  $dN$  constituée de deux termes : le premier, noté  $d_e N$ , provient d'échanges avec l'extérieur de la ville qui sont « réversibles » (ceux qui quittent la ville peuvent y revenir et ceux qui s'y installent peuvent repartir) ; le second, noté  $d_i N$ , caractérise une variation irréversible (les naissances ou les décès) qui peut être positive ou négative selon les cas. Nous pouvons alors écrire :  $dN = d_e N + d_i N$ . Le nombre  $N$  n'est pas conservatif pour l'échange à cause de l'existence du terme  $d_i N$  qui caractérise ce qui se passe à l'intérieur de la ville. On pourrait citer aussi une autre grandeur non conservative, familière aux chimistes : le nombre de molécules dans un système réactionnel.

- (2) Le terme d'échange  $d_e S$  peut être positif ou négatif selon que la chaleur est reçue ou donnée par le système.
- (3) Notre choix didactique a consisté à définir systématiquement les concepts utilisés, le symbolisme et le vocabulaire nécessaires à partir des recommandations de l'IUPAC (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée) [Cohen E., Cvitas T., Frey J.G., Holmström B., Kuchitsu K., Marquardt R., Mills I., Pavese F., Quack M., Stohner J., Strauss H.L., Takami M., Thor A.J., *Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry*, 3<sup>e</sup> ed., RSC Publishing, IUPAC, 2007]. Toutefois, il nous paraît très important de noter l'indice  $m$  pour indiquer qu'il s'agit de la variation  $\Delta_r G$  correspondant à une mole d'avancement.
- (4) L'enthalpie libre molaire standard de réaction peut être aussi appelée enthalpie libre molaire de réaction de référence.
- (5) La valeur de la pression standard, prise comme pression de référence par l'IUPAC, a été fixée en 1982 à 100 kPa (= 1 bar). Notons toutefois que la plupart des données reportées dans les tables ont été calculées pour la valeur de la pression standard d'avant 1982, fixée à 101 325 Pa (= 1 atmosphère de référence).
- [1] Prigogine I., La thermodynamique de la vie, *La Recherche*, 1972, 24, p. 547.
- [2] Atkins P.W., Chaleur et désordre, le deuxième principe de la thermodynamique, *Pour la Science*, 1999.
- [3] Prigogine I., Defay R., *Thermodynamique chimique conformément aux méthodes de Gibbs et de Donder. Tome I*, Gauthiers-Villars, 1944.
- [4] Rouquérol F., Chambaud G., Lissillour R., Boucekine A., Bouchet R., Boulc'h F., Hornebecq V., *Chimie Physique, Les cours de P. Arnaud*, 6<sup>e</sup> éd., Dunod, 2007.
- [5] Defay R., *Éléments de Chimie Physique*, Éditions de la Revue de l'École Polytechnique, Bruxelles, 1956.
- [6] Boitard E., Faure D., Faure Y., Venaut A., *Bioénergétique : l'ATP dans la Cellule*, Hachette, 1991.



V. Hornebecq



F. Boulc'h



F. Rouquérol

Virginie Hornebecq et Florence Boulc'h sont maîtres de conférences, et Françoise Rouquérol, professeure émérite de l'Université d'Aix-Marseille, Laboratoire MADIREL, Marseille\*. Virginie Hornebecq et Florence Boulc'h ont reçu le **prix 2011 de la division Enseignement-Formation de la SCF**, auquel elles ont associé Françoise Rouquérol.

\* Laboratoire MADIREL, UMR 7246 CNRS/Aix-Marseille Université, Centre de Saint-Jérôme, F-13397 Marseille Cedex 20.  
Courriels : Virginie.Hornebecq@univ-amu.fr ;  
Florence.Boulc'h@univ-amu.fr ; Françoise.Rouquerol@univ-amu.fr



# La chimie et le vivant

## Retour sur les MIEC-JIREC 2011

Gilles Doisneau, Katia Fajerweg et Isabelle Lampre



Les participants des MIEC-JIREC 2011 à Orsay devant le château de Breteuil (78).

Photo : J. Pezzotta/ICMMO, DR.

En 2011, Année internationale de la chimie, les 27<sup>e</sup> Journées de l'innovation et de la recherche dans l'enseignement de la chimie (JIREC) et les 14<sup>e</sup> journées Multimédias et informatique dans l'enseignement de la chimie (MIEC) se sont déroulées du 24 au 27 mai à l'Université Paris-Sud sur le campus de la Faculté des sciences d'Orsay, site verdoyant classé jardin botanique. Ces journées étaient organisées par le Département de Chimie de la Faculté des sciences d'Orsay (UFR Sciences) et la division Enseignement-Formation de la Société Chimique de France (DEF-SCF). Elles ont réuni une centaine de participants de différentes nationalités, enseignants, enseignants-chercheurs, chercheurs, des lycées, universités, grandes écoles et organismes de recherche, ainsi que des représentants d'entreprises.

Pour les JIREC, le thème retenu était « **La chimie et le vivant** », qu'il s'agisse de chimie du vivant, de chimie pour le vivant ou encore de chimie inspirée du vivant. Ce thème, pas encore abordé au cours de ces journées, a été choisi car il est représentatif de diverses activités d'enseignement et de recherche présentes à l'UFR Sciences, mais aussi dans d'autres composantes de l'Université Paris-Sud (Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, Faculté de médecine du Kremlin-Bicêtre) et dans des établissements voisins (CNRS à Gif-sur-Yvette, CEA Saclay...). L'objectif était de montrer les diverses interactions existant entre la chimie, la biologie, la médecine, mais aussi la physique, et leur intégration au niveau de l'enseignement. En effet, la chimie joue un rôle

essentiel dans la mise au point, la fabrication et l'administration de médicaments, dans la compréhension de l'origine de la vie et des mécanismes biologiques. Elle s'inspire également de la nature pour créer de nouveaux systèmes et apporter des solutions novatrices à des problématiques dans le domaine de l'énergie ou de l'environnement.

Pour la partie MIEC, le thème était « **Logiciels et ressources libres pour l'enseignement de la chimie** ». Le logiciel libre, né dans un contexte universitaire (MIT) dans les années 80, a connu un formidable essor ces dernières années et il est devenu plus accessible aux utilisateurs non-informaticiens. Ces journées ont été l'occasion de faire le point sur les ressources disponibles pouvant être utiles à l'enseignement de la chimie, comme Wikipédia, Wims, UNISCIEL...

Globalement, le programme des MIEC-JIREC 2011 (voir encadré 1) comprenait huit conférences plénières de 45 min, quatorze communications orales de 20 min, une séance de communications par affiches et six ateliers. Une visite de SOLEIL, le centre de rayonnement synchrotron français, était proposée le jeudi après-midi. Les résumés des conférences et la plupart des présentations sont disponibles sur le site de la manifestation [1].

L'objectif de cette présentation générale n'est pas de détailler l'ensemble des conférences, communications et ateliers, dont un certain nombre se retrouvent dans les

## Encadré 1

## Programme des MIEC-JIREC 2011

Les conférences suivies d'un astérisque\* font l'objet d'un article dans ce numéro.

## Conférences plénières

« De l'utilité de l'imbrication enseignement et recherche : un exemple à l'interface chimie-biologie », par David Bonnaffé, enseignant-chercheur à l'Université Paris-Sud (UFR Sciences, Orsay).

« De la chimie du milieu interstellaire à la chimie prébiotique : à la recherche des molécules du vivant »\*, par Grégoire Danger, enseignant-chercheur à l'Université de Provence (Marseille).

« Radiotoxicologie, radiobiologie : bases moléculaires des effets des radionucléides »\*, par Éric Quéméneur, directeur de recherche au CEA-Direction des Sciences du Vivant (Fontenay-aux-Roses).

« Nanotechnologies et vectorisation des médicaments »\*(1), par Patrick Couvreur, enseignant-chercheur à l'Université Paris-Sud (UFR de Pharmacie, Châtenay-Malabry).

« Récents développements en chimie atmosphérique : application aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) », par Éric Villenave, enseignant-chercheur à l'Université de Bordeaux 1.

« De la lumière et des couleurs : le chimiste Michel Eugène Chevreul (1786-1889) »\*(2), par Virginie Fonteneau, enseignante-chercheuse à l'Université Paris-Sud, membre du Groupe d'Histoire et de Diffusion des Sciences d'Orsay (UFR Sciences, Orsay).

« La chimie fait son cinéma en visualisation moléculaire »\*, par Marc Baaden, chercheur au CNRS (IBPC, Paris).

« Le mouvement mondial du logiciel libre et de l'accès libre aux publications scientifiques et aux ressources pédagogiques numériques : origine, enjeux, avenir », par Bernard Lang, ancien directeur de recherche à l'INRIA, membre fondateur de l'AFUL (Association Francophone des Utilisateurs de Logiciels Libres, Paris).

(1) Captage de la conférence : [www.crdp.ac-versailles.fr/Ressources-numeriques/Podcasts-audios/Nanotechnologies-et-vectorisation-25](http://www.crdp.ac-versailles.fr/Ressources-numeriques/Podcasts-audios/Nanotechnologies-et-vectorisation-25)

(2) Captage de la conférence : [www.crdp.ac-versailles.fr/Ressources-numeriques/Podcasts-audios/Le-chimiste-Michel-Eugene-Chevreul-24](http://www.crdp.ac-versailles.fr/Ressources-numeriques/Podcasts-audios/Le-chimiste-Michel-Eugene-Chevreul-24)

## Communications orales

« Chimie et vivant dans les nouveaux programmes de chimie »\*, par Marie-Blanche Mauhourat, inspectrice générale de l'Éducation nationale, Ministère de l'Éducation nationale, de la Jeunesse et de la Vie associative (Paris).

« En direct de la cellule en action : protéines fluorescentes et chimie au cœur du vivant », par Fabienne Mérola, chercheuse au CNRS (LCP, Orsay).

« Imagerie par spectrométrie de masse : vers un microscope à lipide ? », par David Touboul, chercheur au CNRS (ICSN, Gif-sur-Yvette).

« Enseigner la chimie théorique en licence ou comment profiter des ressources numériques et computationnelles en la matière »\*, par Serge Antonczak, enseignant-chercheur à l'Université de Nice Sophia-Antipolis.

« Du laboratoire à l'amphithéâtre : la modélisation moléculaire, un outil pour tous », par Éric Hénon, enseignant-chercheur à l'Université de Reims Champagne-Ardenne.

« Wikipédia et l'enseignement en chimie » (voir encadré 3 p. 27), par David Bérardan, enseignant-chercheur à l'Université Paris-Sud (UFR Sciences, Orsay).

« Des logiciels libres pour enseigner la chimie » (voir encadré 2 p. 26), par Georges Khaznadar, professeur au lycée Jean Bart (Dunkerque).

« Qu'est-ce que WIMS et quels sont ses apports potentiels ? »\*, par Marie-Joëlle Ramage, enseignante-chercheuse à l'Université Paris-Sud (UFR Sciences, Orsay).

« UNISCIEL : l'UNiversité des Sciences En Ligne », par Isabelle Ramade, professeure agrégée à l'Université Paris-Sud (UFR Sciences, Orsay).

« Prémamanip : application flash pour préparer ses travaux pratiques de cinétique chimique », par Ahmet Ozgümüs, enseignant-chercheur à l'Université Paris-Sud (UFR Sciences, Orsay).

« Enseigner la programmation au chimiste : démarche rétrograde ou pédagogie efficiente ? », par Jean-Charles Mougénel, enseignant-chercheur à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse.

« Le poids des implicites dans la résolution des problèmes de chimie », par Pauline Slosse, enseignante-chercheuse à l'Université libre de Bruxelles.

« HPTLC, la nouvelle chromatographie sur couche mince : un outil performant, didactique et ouvert », par Laura Zekiecki, Chromacim (Moirans).

« Imagerie infrarouge haute résolution dans l'étude des films multicouches », par Karine Heitz, PerkinElmer (Villebon-sur-Yvette).

## Ateliers

« Nouvelles approches pour l'enseignement de la chimie au lycée »\*, animé par Michel Vigneron, inspecteur d'académie, inspecteur pédagogique régional de physique-chimie dans l'Académie de Versailles.

« Cuisine moléculaire : lorsque la chimie physique s'invite en cuisine », animé par Raphaël Haumont, enseignant-chercheur à l'Université Paris-Sud (UFR Sciences, Orsay).

« Animations cinétique organique et WII pour la visualisation 3D de molécules », animé par Éric Hénon, enseignant-chercheur à l'Université de Reims Champagne-Ardenne.

« WIMS : un outil pour l'apprentissage des bases en chimie organique »\*, animé par Nicolas Rabasso et Jean-Marc Duffault, enseignants-chercheurs à l'Université Paris-Sud (UFR Sciences, Orsay).

« UNISCIEL », animé par Isabelle Ramade, professeure agrégée à l'Université Paris-Sud (UFR Sciences, Orsay).

« Wikipédia et la banque d'images libres Wikimedia Commons », animé par David Bérardan, enseignant-chercheur à l'Université Paris-Sud (UFR Sciences, Orsay).



La salle et le public lors d'une conférence.  
Photo : J. Pezzotta/ICMMO, DR.



Visite du synchrotron SOLEIL.

Photo : S. Bléneau-Serdel/L'Actualité Chimique, DR.

articles qui suivent, mais de donner un aperçu et souligner quelques temps forts de ces journées.

Elles ont débuté par la conférence de David Bonnaffé qui, au travers de son expérience personnelle à l'interface chimie-biologie, a montré non seulement comment la recherche pouvait nourrir l'enseignement, mais inversement comment l'enseignement pouvait enrichir et influencer sur la recherche.

Marc Baaden, Éric Hénon et Serge Antonczak nous ont ensuite captivés par les techniques actuelles de visualisation moléculaire, l'utilisation d'animations 3D et les possibilités d'exploration et de dynamique : un véritable cinéma ! Le recours à ces outils permet une nouvelle approche de l'enseignement de la chimie, une nouvelle façon d'appréhender les systèmes moléculaires. Les participants à l'atelier d'Éric Hénon ont aussi pu « jouer » avec les molécules *via* la Wiimote.

En compagnie de Grégoire Danger, nous avons fait un voyage passionnant dans le milieu interstellaire à la recherche des molécules du vivant et des processus chimiques prébiotiques. Le domaine de la chimie atmosphérique, de plus en plus concerné par l'étude des polluants, a été illustré par la conférence d'Éric Villenave sur la présence des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans l'air.

En relation directe avec l'actualité nucléaire, mais aussi avec le développement croissant de l'usage de la radioactivité dans le domaine médical, Éric Quéméneur nous a parlé de radiotoxicologie, radiobiologie et des effets des radionucléides sur la santé. Dans le domaine de la santé et de la médecine, la chimie intervient de façon considérable dans la fabrication et l'administration des médicaments. Patrick Couvreur a illustré cet apport et présenté les derniers progrès liés à l'essor des nanotechnologies. Mais qui dit santé, dit aussi nourriture ! L'atelier de Raphaël Haumont sur la cuisine moléculaire a apporté quelques réponses scientifiques à des questions culinaires, ravissant le palais des participants avec plusieurs dégustations.

Des communications très intéressantes sur l'apport de la chimie et des techniques d'imagerie et d'analyse nous ont permis d'aller sonder et mieux comprendre le monde vivant. Les techniques d'imagerie biologique, par exemple, connaissent un grand essor depuis une vingtaine d'années, en particulier l'imagerie de fluorescence. Le prix Nobel de chimie a été décerné en 2008 à Osamu Shimomura, Martin Chalfie et Roger Tsien, pour la découverte et les applications de la « green fluorescent protein » (GFP). Fabienne Mérola

a présenté comment l'utilisation de biosenseurs fluorescents calibrés et spécifiques permettait d'obtenir des informations localisées dans le temps et l'espace au sein de cellules ou d'organismes. David Touboul a montré comment la spectrométrie de masse, par sa sensibilité et sa capacité à analyser des mélanges complexes, était une alternative intéressante pour cartographier une surface ou un tissu biologique et ainsi obtenir sa composition chimique locale.

Deux communications ont été faites par des industriels pour présenter les avancées technologiques de deux méthodes d'analyse bien connues des chimistes et s'appliquant maintenant à des problématiques biologiques. Ces méthodes peuvent être exploitées facilement dans l'enseignement de la chimie au niveau master ou L3 de la licence. La conférence de Laura Zekiecki (Chromacim) concernait la chromatographie sur couche mince et les gains obtenus en sensibilité, économie, rapidité par HPTLC (« high-performance thin-layer chromatography »). Celle de Karine Heitz (PerkinElmer) portait sur l'imagerie infrarouge (IR) haute résolution pour l'étude de films multi-couches et montrait l'apport du couplage de la technique ATR (« attenuated total reflectance ») et d'un microscope IR.

Un petit retour dans l'histoire a été effectué avec Virginie Fonteneau qui nous a fait découvrir Michel Eugène Chevreul (1786-1889) dont les nombreux travaux ont été diffusés bien au-delà de la chimie. Par exemple, sa réflexion sur la méthode expérimentale a marqué des chercheurs tels que Claude Bernard et ses recherches sur les couleurs ont influencé des peintres comme Georges-Pierre Seurat ou Robert Delaunay.

Avec le développement du numérique, l'accès et la transmission des connaissances et des savoirs sont fortement modifiés : accès libre à des logiciels, des données, des publications scientifiques... Bernard Lang (Association Francophone des Utilisateurs de Logiciels Libres) parle de « révolution » : il nous a donné quelques aspects de ces changements et des effets sur l'information scientifique. Cette évolution numérique se traduit aussi par la création, à l'initiative du Ministère, d'universités numériques thématiques (UNT). Les possibilités offertes par l'UNT dédiée aux sciences, UNISCIEL (UNIversité des SCIences En Ligne), ont déjà fait l'objet de présentations lors des journées de 2007 [2]. Son évolution et ses nouveaux développements ont été exposés par Isabelle Ramade. Par la suite, Georges Khaznadar a proposé une sélection de logiciels libres pour l'enseignement de la chimie (voir *encadré 2* p. 26) et David



L'atelier de cuisine moléculaire animé par Raphaël Haumont.

Photo : S. Bléneau-Serdel/L'Actualité Chimique, DR.

## Encadré 2

## Logiciels libres : ça bouge, en chimie

La mobilité, l'adaptabilité sont les fils conducteurs, pour trois sujets différents présentés ici, tous en rapport avec des logiciels libres : un serveur d'exercices de chimie ; des visionneuses de molécules ; divers logiciels libres de chimie régulièrement améliorés dans le monde académique.

## Un serveur d'exercices de chimie « qui bouge »

Le service web **Wims**<sup>(1)</sup> permet de donner aux étudiants des exercices dont les contenus sont *variables et tirés au hasard*. Les enseignants peuvent créer des exercices nouveaux après une courte formation. La méthode de création d'exercices fait appel à un langage de très haut niveau, OEF (« open exercise format »), dont les objets primitifs sont : énoncé, réponses, types d'analyses de réponses, méthodes de feedback, etc. Comme Wims permet d'insérer des objets *LaTeX*, il est facile de présenter les formules avec une typographie pertinente.

Depuis quelques années, Wims intègre un analyseur de syntaxe chimique nommé **Chemeq**, qui permet : lecture et reconnaissance de formules chimiques au clavier, combinaison et calculs basés sur les formules de chimie, rendu en *LaTeX* des formules. Voici des exemples de ce que **Chemeq** peut faire pour un enseignant de chimie :

- l'étudiant tape «  $C_2H_4O_2 \rightarrow C_2H_3O_2^- + H^+$  », **Chemeq** sait typographier :  $C_2H_4O_2 \rightarrow C_2H_3O_2^- + H^+$

- Wims prend les demi-réactions suivantes dans une base de données :  $r1="Fe^{3+} + e^- \rightarrow Fe^{2+}"$  et  $r2="MnO_4^- + 8H^+ + 5e^- \rightarrow Mn^{2+} + 4H_2O"$ , puis forme (avec l'aide des nombres d'électrons que **Chemeq** sait extraire), la formule spéciale "\$r2 ~ 5\*\$r1". **Chemeq** sait interpréter cette formule de la façon suivante :  $5 Fe^{2+} + 8 H^+ + MnO_4^- \rightarrow 5 Fe^{3+} + 4 H_2O + Mn^{2+}$ . Conséquence : si la base de données contient 33 demi-réactions d'oxydoréduction, Wims saura proposer aléatoirement plus de mille questions différentes dans des exercices.

- **Chemeq** sait reconnaître que les équations  $2 H_2 + O_2 \rightarrow 2 H_2O$  et  $H_2 + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow H_2O$  modélisent la même transformation chimique ; il est intégré dans Wims comme un des systèmes possibles d'analyse de réponses.

En 2011, on trouve quelques dizaines d'exercices pour l'enseignement de la chimie dans les services Wims, et les outils de développement permettent d'en créer de nouveaux aisément. Chaque exercice autorise des centaines de variantes.

## Des modèles moléculaires « qui bougent »

Les étudiants doivent, un jour au moins, *tenir* des modèles moléculaires faits de tiges et de billes *dans leurs mains* : la mémoire tactile est très importante. Cependant, les modèles moléculaires en matière plastique n'ont pas que des avantages : on n'en modifie pas les couleurs, ils sont limités en degrés de liberté en vibration et en rotation, ils sont macroscopiques et font oublier le mouvement brownien, et on ne peut pas construire de très grands modèles.

Logiciel	Licence	Création de modèles	Mesures sur les modèles	Scénarios et animations	Dynamique moléculaire en direct
Avogadro	GPL-2	OUI	oui	non	???
Ghemical	GPL-2+	oui	oui	non	OUI
Pymol	Libre <sup>(2)</sup>	???	oui	OUI	non

Dès le lycée, il peut être intéressant d'utiliser des « visionneuses » de molécules, que chacun peut installer facilement et sans souci légal (leurs licences sont libres !). On recommandera les logiciels **Ghemical**, **Avogadro** et **Pymol**, qui sont complémentaires.

Ces logiciels libres permettent de travailler vite et bien avec des modèles moléculaires. Ce qu'on perd en sensation tactile, on le gagne en richesse de l'information.

À ces trois logiciels, on ajoutera l'applette **Jmol**, aussi distribuée sous licence libre. Son principal intérêt est d'intégrer dans les pages web une visionneuse interactive, qui fonctionne grâce au langage Java.

Depuis peu, le serveur Wims autorise l'usage interactif de Jmol pour certains types de réponses, où est analysée la capacité d'un étudiant à reconnaître et qualifier telle ou telle partie d'une molécule, dans un modèle tridimensionnel.

## Des bibliothèques de molécules pour l'enseignant

Les bibliothèques de molécules sont nombreuses, cependant toutes ne sont pas faciles à prendre en main par des débutants. Jérôme Pansanel a publié sous licence libre (GPL-2) un service nommé **Chemical Structures**, qui s'intègre facilement dans les sites web. Il offre aujourd'hui plus de 500 structures chimiques, bien classées et accessibles en plusieurs langues. Il est très facile de récupérer ces molécules au format CML (ce qui provoque l'ouverture immédiate de la visionneuse Avogadro si celle-ci est bien installée), ou à une vingtaine d'autres formats courants, grâce au convertisseur OpenBabel qui sait collaborer avec **Chemical Structures**.

## Trouver d'autres ressources libres, pour les chimistes

Les noms cités ci-dessus (Wims, Chemeq, Avogadro, Ghemical, Pymol, Jmol, Chemical Structures, OpenBabel) se déclinent très bien en mots-clés pour les moteurs de recherche. Il faut seulement penser à ajouter le mot « download » ou encore « télécharger » dans votre requête : les liens pertinents apparaîtront aussitôt en tête de liste. Dans le doute, il convient de toujours vérifier les informations de licence avant de distribuer aux étudiants.

Un grand nombre de logiciels libres ont été réalisés par des chimistes, pour des chimistes. La qualité est au rendez-vous. Dans une université, c'est important que les étudiants aient accès aux codes sources et puissent participer à améliorer encore cette qualité : seuls les logiciels libres permettent « que ça bouge », de cette façon-là.

On recommande de visiter le projet **DebianScience/Chemistry**<sup>(3)</sup> : il recense plusieurs dizaines de logiciels libres, que l'on peut installer en quelques minutes sans frais, principalement sur des machines à l'abri des virus (système basé sur GNU/Linux). Plusieurs des logiciels recensés par ce projet peuvent aussi être installés sous Windows®.

(1) Voir <http://wimsedu.info/>, <http://wims.auto.u-psud.fr/wims>. Wims a été écrit par Xiao Gang, professeur de mathématiques à l'Université de Nice ; ce serveur est diffusé sous licence libre GPL-2, il est maintenu par plusieurs contributeurs sur le site web de SourceSup. Il est passé en version 4.0 en 2011, avec quelques dizaines de milliers d'exercices divers.

(2) Pour Pymol, voir le texte de la licence particulière. Les caractéristiques des logiciels libres sont présentes.

(3) Voir <http://wiki.debian.org/DebianScience/Chemistry>. À ce propos, l'auteur a le statut de « Debian developer » et maintient de nombreux paquets logiciels pour cette distribution. Si vous souhaitez que votre logiciel soit diffusé dans les distributions Debian et Ubuntu, prenez contact !

## Georges Khaznadar

est professeur de sciences physiques et chimiques au lycée Jean Bart, Dunkerque.

Courriel : [georges.khaznadar@ac-lille.fr](mailto:georges.khaznadar@ac-lille.fr), [georgesk@debian.org](mailto:georgesk@debian.org)

Bérardan a montré comment utiliser Wikipédia et Wikimedia Commons dans des projets pédagogiques (voir encadré 3). La plateforme WIMS (Web Interactive Multipurpose Server) qui propose des exercices variés en accès libre, nous a été présentée par Marie-Joëlle Ramage et un atelier a permis de montrer son utilisation pour l'enseignement de la chimie. Avec le numérique, des expériences sur ordinateur peuvent être créées ; ainsi, Ahmet Ozgümüs a développé une « prémanip » qui permet aux étudiants d'apprendre les bons gestes à réaliser en travaux pratiques.

Par ailleurs, la réforme en cours dans l'enseignement secondaire modifie l'enseignement des sciences en incluant des problématiques actuelles, comme « sciences et santé », « sciences et sport », et propose des enseignements d'exploration tels que « sciences et alimentation », « sciences et cosmétologie »... Le thème choisi en 2011 pour les JIREC, « la chimie et le vivant », étant proche de ces thématiques, il nous paraissait important d'avoir un exposé sur la réforme du lycée et la place de la chimie dans les

enseignements scientifiques. La communication de Marie-Blanche Mauhourat et l'atelier animé par Michel Vigneron sur les nouveaux programmes de chimie au lycée ont été très fructueux et ont donné lieu à de nombreux échanges et discussions.

Deux communications nous ont également fait réfléchir sur les méthodes et les finalités de l'enseignement de la chimie : « Le poids des implicites dans la résolution des problèmes en chimie », par Pauline Slosse, et « Enseigner la programmation au chimiste : démarche rétrograde ou pédagogie efficiente ? », par Jean-Charles Mougénel.

Comme cela est de tradition, la remise du **prix DEF-SCF** a eu lieu lors de ces journées. Cette année, le prix a été décerné à **Florence Boulc'h et Virginie Hornebecq**, enseignantes-chercheuses à l'Université de Provence, pour leur implication dans des actions de vulgarisation scientifique et leur investissement dans l'enseignement de la thermodynamique appliquées aux processus biochimiques

### Encadré 3

## Wikipédia et l'enseignement de la chimie

Dix ans après sa création, l'encyclopédie en ligne Wikipédia est devenue l'un des sites web les plus consultés au monde (5<sup>e</sup> rang mondial et 7<sup>e</sup> en France d'après le classement publié par Alexa.com). Si « tout le monde » connaît Wikipédia, les autres projets du mouvement Wikimedia sont beaucoup moins populaires. Et paradoxalement, si la plupart des enseignants sont conscients que Wikipédia est couramment utilisée par les étudiants comme source d'information, peu le sont de l'usage qu'eux-mêmes peuvent faire des projets Wikimedia dans leur enseignement, soit pour y trouver des ressources documentaires, soit pour utiliser cette encyclopédie collaborative pour des projets pédagogiques.

### Historique des projets Wikimedia et principes fondateurs

Le premier projet d'encyclopédie en ligne publiée sous licence libre, Nupédia, voit le jour en 2000. Il ne s'agit pas alors de créer un projet collaboratif, mais de faire rédiger les articles par des experts afin de concurrencer les encyclopédies de référence. Un an plus tard, Wikipédia voit le jour en tant que « pépinière » d'articles pour Nupédia : le projet collaboratif est alors un sas d'entrée pour l'encyclopédie rédigée par des experts. En 2003, à sa disparition, Nupédia compte 24 articles, quand Wikipédia en compte plus de 100 000 en anglais, 20 000 en français. En 2011, Wikipédia compte plus de trois millions d'articles dans la version anglophone et plus d'un million dans la version francophone.

Wikipédia est régie par quelques règles. En premier lieu, il s'agit d'une encyclopédie *libre* et *collaborative*. Tous les contenus peuvent donc être librement modifiés (voir « Introduction à Wikipédia, comment contribuer » en *annexe\**) et redistribués (la licence choisie est CC-BY-SA 3.0 [1]). Par ailleurs, tous les articles se doivent de respecter la *neutralité de point de vue* : chaque point de vue doit donc être présenté en tenant compte de son importance relative. Enfin, tous les contenus doivent être vérifiables : si les rédacteurs ne sont pas tenus d'être des experts, les articles doivent être basés sur des sources fiables.

### Projets Wikimedia et ressources documentaires

En dehors de Wikipédia, les autres projets de la Wikimedia Foundation comprennent également une banque d'images : Wikimedia Commons. Contrairement aux autres banques d'images, elle a la particularité de n'héberger que des images dans le domaine public ou publiées sous licence libre CC-BY-SA, donc

librement réutilisables, notamment dans des livres, photocopiés ou supports de cours (il n'est pas légal en effet d'utiliser une image « prise sur Internet » hors du cadre privé, ce qu'une salle de cours n'est pas). La seule condition pour la réutilisation est de citer l'auteur de l'image et la licence sous laquelle elle est publiée. À ce titre, Wikimedia Commons constitue donc une source iconographique inégalable pour la préparation de supports de cours. Ce sont ainsi plusieurs milliers d'images sur des sujets variés relatifs à la chimie qui sont disponibles et librement réutilisables (voir « Utilisation de Wikimedia Commons » en *annexe\**).

### Utilisation de Wikipédia pour des projets pédagogiques

Récemment, des projets pédagogiques utilisant l'aspect collaboratif de Wikipédia comme support ont été initiés. Dans le domaine de la chimie, une expérience réussie a ainsi été menée à l'Université du Michigan, Ann Harbor, auprès d'étudiants de niveau Master [2]. Sur quatorze semaines, les étudiants en chimie macromoléculaire devaient identifier des articles à créer et améliorer, collecter des sources, puis rédiger un article à intégrer dans l'encyclopédie après évaluation. Les points forts de ce projet étaient la formation à la vulgarisation, au travail en équipe, et à l'identification et la compilation de sources.

Quoi que l'on puisse en penser, Wikipédia est et sera utilisée par les étudiants. Aux enseignants de leur apprendre à s'en servir intelligemment... et à s'emparer des possibilités apportées par les projets Wikimedia pour leur enseignement.

\* Annexes téléchargeables librement sur [www.lactualitechimie.org](http://www.lactualitechimie.org), page liée à l'article.

[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>

[2] Moy C.L. *et al*, Improving science education and understanding through editing wikipedia, *J. Chem. Educ.*, **2010**, *87*, p. 1159.

### David Bérardan

est maître de conférences à l'Université Paris-Sud<sup>1-2</sup>.

- 1 Laboratoire d'Étude des Matériaux Hors Équilibre, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (UMR 8182), Université Paris-Sud, F-91405 Orsay.
- 2 Association Wikimedia France, 26-28 rue de Londres, F-75009 Paris. Courriel : david.berardan@u-psud.fr



Remise du prix de la DEF-SCF 2011 à Florence Boulc'h par Patrick Chaquin, président de la DEF-SCF.  
Photo : J. Pezzotta/ICMMO, DR.

(voir article p. 18). Les lauréates ont associé à ce prix Françoise Rouquérol, professeure émérite à l'Université de Provence.

Les journées se sont clôturées avec le passage de témoin symbolisé par la maquette du « phare du bout du monde », emblème des JIREC, à Katia Fajerweg, organisatrice des **JIREC 2012** à Toulouse sur le thème « **Matériaux et quotidien** » avec Bénédicte Garreau de Bonneval.



Passage de l'emblème des JIREC à Katia Fajerweg.  
Photo : J. Pezzotta/ICMMO, DR.

## Remerciements

Les organisateurs des journées remercient pour leur soutien financier : la Société Chimique de France et sa section Île-de-France, l'Université Paris-Sud, la Faculté des sciences d'Orsay, le CNRS, le Laboratoire de Chimie Physique, l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, les Laboratoires Servier, le groupe VWR. Ils ont également apprécié que les éditeurs Dunod et De Boeck, les sociétés Bioritech, Secomam, Heito, Carlo Erba, Bioserv, PerkinElmer, Chromacim, et aussi la Casden et la MGEN soient venus animer un stand. Ils remercient aussi l'Académie de Versailles et son Centre régional de documentation pédagogique pour l'intérêt porté sur ces journées et l'enregistrement vidéo de deux conférences.

Les auteurs remercient vivement Françoise Rouquérol et Bernard Monfort pour leurs commentaires et suggestions.

- [1] [www.miec-jirec-2011.u-psud.fr](http://www.miec-jirec-2011.u-psud.fr)  
[2] MIEC-JIREC 2007, ateliers animés par Jérôme Randon, Christophe Batier et Nora Van Reeth (Université Claude Bernard-Lyon 1), [www.univ-lr.fr/MIEC-JIREC\\_2007](http://www.univ-lr.fr/MIEC-JIREC_2007) ; Eskenazi C., Chimie et développement durable : retour sur les MIEC-JIREC 2007, *L'Act. Chim.*, **2008**, 325, p. 14.

**22-25 mai 2012**

**28<sup>e</sup> JIREC**

Toulouse-Mondonville

Thème : « **Matériaux et quotidien** »

• [www.lcc-toulouse.fr/jirec2012](http://www.lcc-toulouse.fr/jirec2012)



**G. Doisneau**



**I. Lampre**



**K. Fajerweg**

**Gilles Doisneau**<sup>1</sup> est maître de conférences et **Isabelle Lampre**<sup>2</sup> est professeure à l'Université Paris-Sud. Ils sont vice-présidents du Département de Chimie de la Faculté des sciences d'Orsay et co-organisateurs des MIEC-JIREC 2011.

**Katia Fajerweg**<sup>3</sup> est maître de conférences à l'Université Paul Sabatier (Toulouse). Elle assure la coordination des dossiers MIEC-JIREC publiés dans *L'Actualité Chimique* depuis les JIREC de 2007, et elle est également chargée de la rubrique Enseignement-Formation.

<sup>1</sup> Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, Bât. 430, F-91400 Orsay.

Courriel : [gilles.doisneau@u-psud.fr](mailto:gilles.doisneau@u-psud.fr)

<sup>2</sup> Laboratoire de Chimie Physique, Université Paris-Sud, Bât. : 349, F-91400 Orsay.

Courriel : [isabelle.lampre@u-psud.fr](mailto:isabelle.lampre@u-psud.fr)

<sup>3</sup> Laboratoire de Chimie de Coordination, 205 route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cedex 04.

Courriel : [katia.fajerweg@lcc-toulouse.fr](mailto:katia.fajerweg@lcc-toulouse.fr)

**Rejoignez le réseau des chimistes : votre association !**  
**[www.societechimiquedefrance.fr](http://www.societechimiquedefrance.fr)**

Société Chimique de France

# Nanotechnologies et médicaments

## Quelques notes issues de la conférence de Patrick Couvreur

Jean-Pierre Foulon

**D**ans les années 1970, l'apparition des nanotechnologies a révolutionné la pharmacie galénique : la vectorisation de suspensions nanoparticulaires vers des tissus ou cellules malades est devenue possible. Tous ces nanovecteurs sont généralement constitués d'un cœur et d'une couronne, susceptibles d'être fonctionnalisés de manière spécifique.

### Le cœur des médicaments

Le cœur permet par exemple d'encapsuler des molécules biologiquement actives pour les rendre « invisibles » vis-à-vis des protéines d'efflux (protéines de détoxification de la cellule cancéreuse) qui développent des mécanismes de résistance de cellules cancéreuses [1]. Ainsi en encapsulant la doxorubicine – un agent anticancéreux intercalant de l'ADN – dans des nanoparticules obtenues à partir d'un polymère (le polyalkylcyanoacrylate), on a pu traiter l'hépatocarcinome (essai clinique de phase III en cours).

Il permet aussi d'encapsuler des molécules fragiles. L'injection *in vivo* intratumorale de « siRNA »\* véhiculés par des nanocapsules polycyanoacryliques a permis d'inhiber la croissance des cellules du carcinome papillaire de la thyroïde.

Deux molécules peuvent être associées dans une même nanostructure : ainsi un nanomédicament composé de combrestatine (un agent angiogénique) et de doxorubicine s'est révélé efficace à la fois sur les cellules de l'endothélium vasculaire tumoral et sur les cellules cancéreuses. La combrestatine agit sur la perméabilisation de la barrière endothéliale tumorale, ce qui permet le passage de la doxorubicine.

On utilise aussi des matériaux « intelligents » permettant de contrôler la libération du principe actif en fonction de l'environnement :

- des polymères tels que le *N*-isopropylacrylamide sont capables de relarguer le médicament si le pH extérieur diminue ;
- des lipides à température voisine de 40 °C permettent de libérer un principe actif si l'organisme est soumis à une hypothermie locale ;
- on peut équiper le cœur avec des particules d'oxyde de fer à propriété magnétique connue. Des nanoparticules magnétiques ont été ainsi piégées par un lipide naturel, le squalène, couplé à un anticancéreux, la gemcitabine ; l'injection intraveineuse est réalisée sous influence d'un champ magnétique extracorporel focalisé sur le nodule tumoral, et l'inhibition de la croissance tumorale peut parallèlement être suivie de manière spectaculaire par RMN (la présence d'oxyde de fer au sein du lipide induit une diminution d'un signal caractéristique).

### La couronne des nanomédicaments

Après administration intraveineuse, les nanovecteurs présentent une surface spécifique considérable – de l'ordre de  $100 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  –, qui induit l'adsorption spécifique de protéines plasmatiques, en particulier les opsonines (anticorps). Il s'agit d'une réponse immunologique, qui entraîne la reconnaissance de ces nanomédicaments par des cellules du foie, ce qui permet par ailleurs le traitement de l'hépatocarcinome.

Si on veut atteindre des tissus autres qu'hépatiques, on devra empêcher l'opsonisation ; c'est dans ce but que l'on équipe la couronne de polymères hydrophiles et flexibles comme les PEG (polyéthylène glycols) qui, par répulsion stérique, vont empêcher l'adsorption des protéines plasmatiques sur la surface des nanovecteurs :

- Ces nanosystèmes « PEGylés » ont une durée de circulation plasmatique augmentée, ce qui donne un caractère « furtif » aux nanovecteurs (car non reconnus par les cellules de Kupffer du foie) !
- Ces vecteurs furtifs sont capables de traverser l'endothélium vasculaire tumoral : c'est ce que l'on appelle l'effet « EPR » (« enhanced and permeability retention effect ») ; on a ainsi pu traiter un gliome cérébral.
- Les nanovecteurs furtifs peuvent être équipés de ligands capables de reconnaître des récepteurs spécifiques afin de transporter le principe actif à l'intérieur de la cellule visée. Ainsi la construction d'immunoliposomes contenant de la doxorubicine, recouverts d'anticorps antinucléosomes, est efficace pour le ciblage de l'adénocarcinome mammaire humain.

### Développements récents [2]

Il existe encore de nombreuses difficultés technologiques à surmonter : le faible pourcentage d'encapsulation (inférieur à 5 %), la libération trop rapide du principe actif encapsulé (quelques minutes), et la difficulté de synthétiser des nanovecteurs biodégradables et peu toxiques par exemple.

On a pensé à tirer profit de la structure conformationnelle compacte moléculaire du squalène (lipide naturel précurseur de la biosynthèse du cholestérol) en le couplant à des analogues nucléosidiques anticancéreux ou antiviraux : c'est la technologie de « squalénisation » [3-4] :

- Cette méthode a été appliquée à la gemcitabine (anticancéreux perturbant la synthèse de l'ADN en s'incorporant au niveau des bases pyrimidiques) qui a pu être « embarquée » jusqu'à une concentration de 41 % !
- Par cryomicroscopie (cryoTEM), on a montré que ces nanoparticules étaient formées d'un surprenant autoassemblage supramoléculaire, correspondant à des structures

hexagonales inverses (colonnes positionnées aux angles d'un hexagone).

- La modélisation moléculaire a indiqué que les colonnes sont à cœur hydrophile : la partie gemcitabine (hydrophile) est orientée vers le centre de la colonne et la partie squalène (hydrophobe) est orientée vers l'extérieur ; par conséquent, la distance entre deux colonnes est de 8,7 nm.

Cela a permis de traiter efficacement plusieurs modèles de tumeurs expérimentales *in vitro* et *in vivo*.

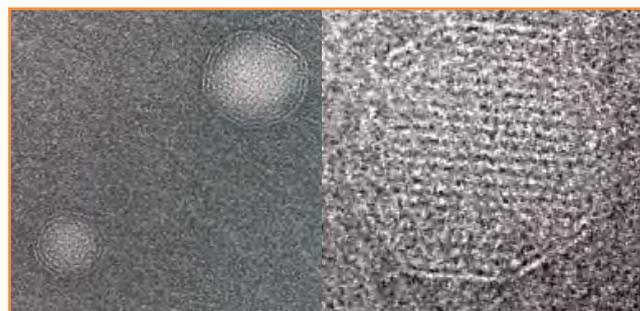
On a aussi envisagé récemment la synthèse de nanoparticules dans des conditions douces : sans solvant et sans tensioactifs.

Ainsi le mélange en solution aqueuse de polysaccharides greffés par des groupes alkyles avec des polycyclodextrines donne des composés d'inclusion, mais aussi des cages. Celles-ci sont susceptibles d'inclure des molécules pharmaceutiques (ex. : le tamoxifène, un anticancéreux) ou cosmétologiques (ex. : la benzophénone, utilisée dans les filtres solaires).

La formulation de nanomédicaments permet donc d'augmenter dans de nombreux cas l'index thérapeutique des médicaments (augmentation de l'efficacité et réduction de la toxicité).

Les coordinateurs de ce dossier remercient vivement **Jean-Pierre Foulon** pour la rédaction de cet article à partir de la leçon inaugurale du Collège de France et de la conférence donnée par Patrick Couvreur lors des MIEC-JIREC 2011.

- \* siRNA : « small interfering RNA », petit ARN interférent.
- [1] Brigger I., Dubernet C., Couvreur P., Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2002, 54, p. 631.
- [2] Voir aussi Gref R., Couvreur P., Nouveaux matériaux pour la vectorisation des médicaments, *L'Act. Chim.*, 2011, 353-354, p. 88, et Horcajada P., Serre C., Férey G., Couvreur P., Gref R., Matériaux poreux, stockage et



Vue en cryoTEM montrant la structure hexagonale inverse de nanoparticules de gemcitabine-squalène (Couvreur P. *et al.*, *Small*, 2008, 4, p. 247).

libération de médicaments antitumoraux et antiviraux, 2011, *L'Act. Chim.*, 348-349, p. 58

- [3] Couvreur P., Stella B., Reddy L.H., Hillaireau H., Dubernet C., Desmaele D., Lepêtre-Mouelhi S., Rocco F., Derreudre-Bosquet N., Clayette P., Rosilio V., Marsaud V., Renoir J.M., Cattel L., Squalenoyl nanomedicines as potential therapeutics, *Nanoletters*, 2006, 6, p. 2544.
- [4] Reddy L.H., Renoir J.M., Marsaud V., Lepêtre-Mouelhi S., Desmaele D., Couvreur P., Anticancer efficacy of squalenoyl gemcitabine nanomedicine on 60 human tumor cell panel and on experimental tumor, *Molec. Pharm.*, 2009, 6, p. 1526.



#### Patrick Couvreur

est professeur et membre de l'Institut Universitaire de France, Université Paris-Sud 11\*.

\* UMR CNRS 8612, Université Paris-Sud 11, 5 rue Jean-Baptiste Clément, F-92296 Châtenay-Malabry Cedex.  
Courriel : patrick.couvreur@u-psud.fr



[Le CNRS](#) | [Annuaire](#) | [Mots-Clefs CNRS](#) | [Autres sites](#)

## CNRS Formation Entreprises

du 4 au 7 juin 2012 à ORSAY CEDEX (91) **Chimie éco-compatible. Milieux réactionnels et méthodes d'activation non classiques en synthèse**

du 17 au 19 septembre 2012 au MANS (72) **Introduction à la rhéologie et à la rhéométrie : module viscoélasticité linéaire**

du 20 septembre au 8 novembre 2012 à GIF-SUR-YVETTE (91) **RMN des macromolécules biologiques** (7 jeudis dans la période indiquée)

du 24 au 28 septembre 2012 à TOULOUSE (31) **Techniques chromatographiques HPLC**

du 24 au 28 septembre 2012 à TOULOUSE (31) **Formation avancée en RMN pour la chimie et la biochimie**

du 1 au 5 octobre 2012 à VILLEURBANNE (69) **Analyse quantitative de gaz par spectrométrie de masse**

du 4 au 5 octobre 2012 à GIF SUR YVETTE (91) **Le risque chimique : connaissance et prévention niveau I**

du 8 au 12 octobre 2012 à VILLEURBANNE (69) **Principes de la spectrométrie de masse et application aux couplages**

**Centre de ressources en formation**  
Un besoin de formation particulier ?  
Contactez-nous au 01.69.82.44.96

**Catalogue, programmes et inscriptions : 01 69 82 44 55 - <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr>**

# De la chimie du milieu interstellaire à la chimie prébiotique

## L'évolution de la matière organique vers le vivant ?

Grégoire Danger et Louis Le Sergeant d'Hendecourt

### Résumé

La formation et l'évolution de la matière organique commencent en grande partie au sein des nuages moléculaires denses. Ces nuages sont principalement formés de gaz ( $H_2$  et diverses molécules) et de grains interstellaires pouvant inclure une partie importante de la matière organique du milieu interstellaire piégée dans des glaces constituées de molécules simples ( $H_2O$ ,  $CH_3OH$ ,  $NH_3$ ...). Lors de l'évolution de ces grains au sein d'un nuage, ces molécules simples se transforment en matière organique en subissant de nombreuses modifications chimiques dues aux processus énergétiques (photons ultraviolets, protons énergétiques...) pour aboutir progressivement à une complexification de la glace originale vers une matière organique mal précisée mais probablement sous une forme macromoléculaire. Dans certaines zones, le nuage moléculaire va s'effondrer sous son propre effet gravitationnel pour former une nébuleuse préstellaire qui évoluera vers la formation d'une étoile, d'un disque d'accrétion protoplanétaire et potentiellement vers un système planétaire tel que le système solaire. Au cours de cette évolution, les grains interstellaires vont s'agglomérer pour former de petits objets incluant la matière organique originelle qui, suivant leur évolution autour de l'étoile, pourront être qualifiés de comètes ou d'astéroïdes. Ces petits objets pourront servir de réservoir de matière organique et d'eau pour le développement d'une chimie prébiotique à la surface de planètes telluriques telle que la planète Terre, prélude à l'émergence de biosystèmes, au moins dans un cas connu, celui de notre planète.

### Mots-clés

**Astrophysique, astrochimie, chimie prébiotique, milieu interstellaire, matière organique, endogène, exogène, MIEC-JIREC 2011.**

### Abstract

**From interstellar chemistry to prebiotic chemistry: organic matter evolution toward the life**

The formation and evolution of organic matter starts mostly in dense molecular clouds. These clouds are mainly composed of interstellar grains, including most of the organic matter of the interstellar medium embedded in molecular ices. During the evolution of these grains, this organic matter will undergo many chemical changes (ion bombardment, UV irradiations, and thermal effects) to achieve a true complexity of the organic matrix. In some areas, the cloud will collapse gravitationally on itself to form a "solar nebula" that will evolve into a protostar and potentially to a planetary system like our own. During this evolution, the interstellar grains will agglomerate to form small objects including the original organic matter, which from their evolution around the star can be described as comets or asteroids. These small objects can serve as a reservoir of organic matter for the development of prebiotic chemistry on the surface of terrestrial planets like the Earth, a prelude to the emergence of biosystems as it has indeed been the case on the Earth.

### Keywords

**Astrophysics, astrochemistry, prebiotic chemistry, interstellar medium, organic matter, endogenous, exogenous, MIEC-JIREC 2011.**



Un organisme vivant pourrait être défini comme un ensemble de processus chimiques lui permettant de se maintenir hors équilibre par des échanges de matière et d'énergie avec son environnement, ainsi que de se reproduire et d'évoluer au sein de ce même environnement. L'interaction entre un ensemble de molécules et un environnement donné est donc à la base du fonctionnement d'un organisme vivant. Le vivant ne peut exister et évoluer sans processus chimiques, alors qu'une réaction chimique peut avoir lieu sans la nécessité du vivant. La chimie peut être considérée comme « universelle », toutefois les connaissances actuelles de notre galaxie ne semblent pas montrer que l'émergence de la vie soit un phénomène vraiment répandu et inéluctable. Actuellement, les seules formes de vie connues ne résident que sur le seul astre qu'est la planète Terre. Pour déterminer si d'autres systèmes

planétaires pourraient mener à l'émergence d'une biochimie, il semble important de retracer l'histoire de l'évolution chimique de la matière. Ceci permettra de comprendre quels processus chimiques ont pu être mis en place, dans quels environnements et à partir de quelles sources de matière et d'énergie. La connaissance de cette évolution chimique permettra d'apporter des indices sur la possibilité de trouver d'autres environnements susceptibles de mener à une émergence de biosystèmes, car c'est au sein de cette histoire de l'évolution de la matière qu'ont pu émerger des systèmes biochimiques à la surface de la Terre [1].

## L'astrochimie : étude de l'évolution de la matière organique dans le milieu interstellaire

L'histoire qui nous intéresse commence au sein des nuages moléculaires denses ( $10^3$  à  $10^5$  molécules d'hydrogène par  $\text{cm}^3$ ), qui sont constitués de gaz et de poussières (figure 1). Ces dernières ne représentent que 1 % de la masse totale de ces nuages, mais elles portent la majeure partie des espèces moléculaires qui se trouvent en leur sein. Ces poussières sont formées d'un noyau réfractaire froid de silicates et/ou de matière carbonée dont la taille est inférieure au micromètre. Ces noyaux qui baignent dans le gaz interstellaire froid (10 à 50 K) vont pouvoir accrêter<sup>(1)</sup> à leur surface un ensemble de molécules pour former un manteau de « glaces », un phénomène observé dans la plupart des nuages moléculaires.

L'ensemble noyau + glaces forme un grain interstellaire. Les observations par spectrométrie infrarouge, essentiellement à l'aide de satellites, ont permis de déterminer que ces glaces interstellaires sont majoritairement formées d'eau, de méthanol, de monoxyde et de dioxyde de carbone, ainsi que d'ammoniac et de molécules organiques comme le formaldéhyde et l'urée [2]. Ces grains interstellaires ont une importance considérable dans les processus d'évolution chimique de la matière organique interstellaire qui nous intéresse, car à la différence de la phase gaz où les éléments moléculaires sont extrêmement dilués, la formation de ces glaces permet une concentration des molécules organiques à la surface des grains, ce qui facilite la réactivité et la complexification de la matrice organique originelle. Ces grains interstellaires peuvent être ainsi considérés comme des réacteurs chimiques, car suivant l'évolution stellaire, ces glaces interstellaires vont pouvoir subir de nombreuses évolutions chimiques.

Dans certaines zones du nuage moléculaire dense, celui-ci va s'effondrer sur lui-même pour mener à la formation d'une protoétoile. Cette protoétoile va évoluer et émettre divers rayonnements qui vont irradier l'enveloppe protostellaire, c'est-à-dire les grains interstellaires et le gaz entourant la zone de formation de la protoétoile. Ces rayonnements, associés aux rayonnements cosmiques (ions énergétiques chargés), vont altérer les molécules constitutives des glaces interstellaires. Les rayonnements ultraviolets ( $> 4$  eV) vont activer les molécules en cassant les liaisons chimiques, permettant ainsi leur recombinaison, qui sera d'autant plus importante que la diffusion de ces

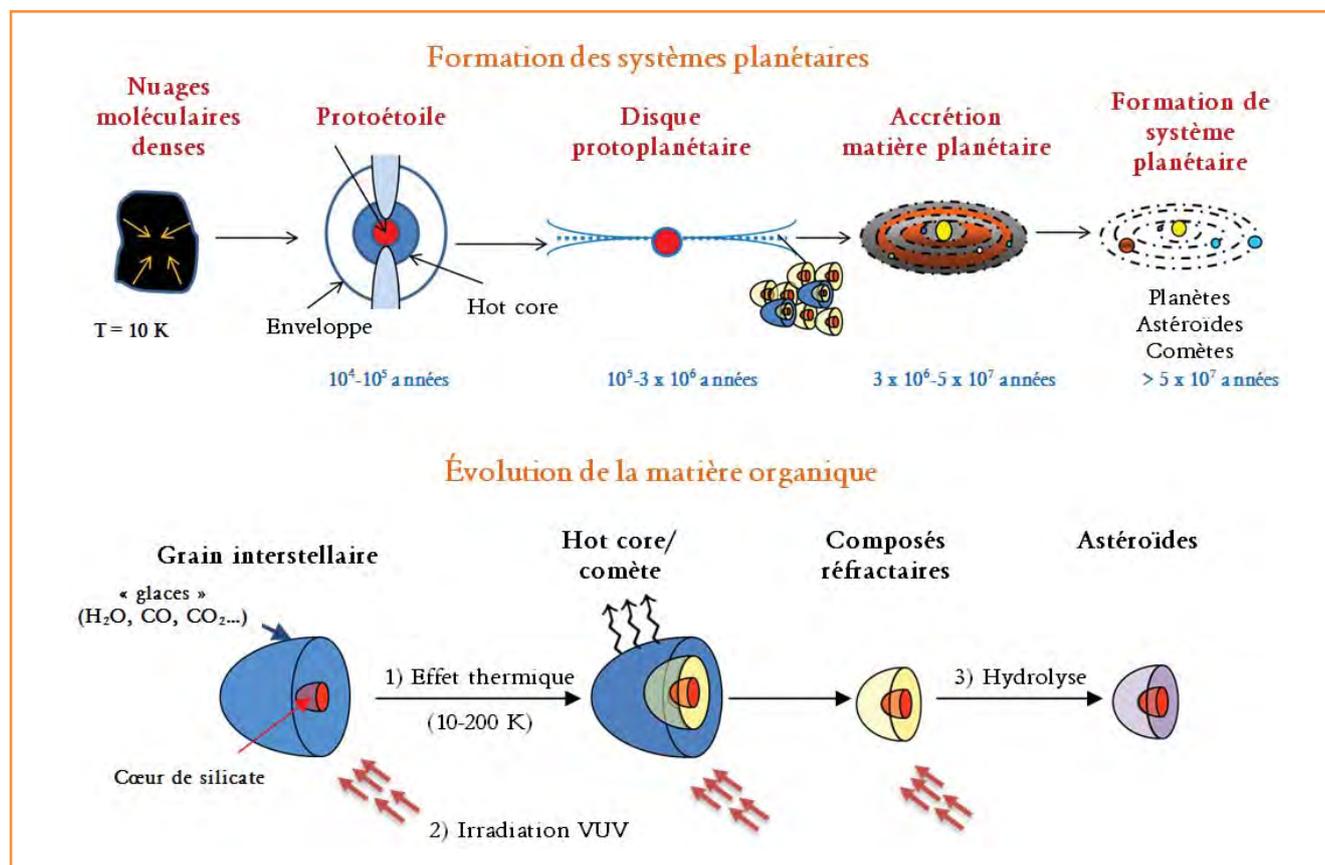


Figure 1 - Représentation schématique de l'évolution de la matière organique portée par les grains interstellaires lors de l'évolution stellaire. Dans le nuage moléculaire dense, les grains interstellaires sont entourés d'une glace de composés qui vont être activés par irradiation UV et réchauffés sous l'effet du rayonnement infrarouge lors de la formation de la protoétoile. Par la suite, ces grains plus ou moins évolués vont s'agglomérer pour aboutir *in fine* à la formation d'un système planétaire.

molécules à la surface des grains sera facilitée par le réchauffement occasionnel de ceux-ci sous l'effet des rayonnements des étoiles environnantes et du constant transport de matière dans de tels nuages. Ainsi, l'altération et la recombinaison des molécules se trouveront majoritaires au sein de zones dites de « cœurs chauds », où les températures peuvent atteindre 200 K. Il faut d'ailleurs noter que dans ces cœurs chauds, la radioastronomie détecte un plus grand nombre de molécules dans la phase gazeuse dont l'origine semble bien provenir de l'évaporation partielle des grains.

Par la suite, les grains interstellaires qui auront été plus ou moins altérés vont se retrouver dans le plan moyen de la protoétoile pour former un disque protoplanétaire. Suivant la position de ces grains vis-à-vis de la protoétoile, les molécules constitutives vont pouvoir continuer à être altérées. De plus, ils pourront perdre une partie de leurs espèces volatiles pour aboutir à la formation de composés réfractaires. Les grains vont entrer en collision au sein de ce disque protoplanétaire et s'agglomérer pour aboutir à la formation de planétésimaux<sup>(2)</sup> et d'autres petits corps permettant de faire évoluer le disque protoplanétaire vers la formation d'un système planétaire tel que le système solaire. Ce processus d'évolution se produit sur plusieurs centaines de milliers d'années.

Au sein de ce système planétaire, la matière organique originelle va principalement se retrouver constitutive des comètes et d'astéroïdes, petits objets formés loin de la protoétoile et donc peu altérés. Ces objets sont principalement formés de glace d'eau, de silicates et de composés organiques présumés représentatifs des grains interstellaires originels. La récente mission *Stardust* de la NASA a montré que certains astéroïdes partagent beaucoup de propriétés avec les comètes dont ils constituent probablement un stade évolutif plus tardif où la glace s'est évaporée en partie. Les astéroïdes carbonés (riche en carbone) ont en outre subi une altération plus importante. Dans la plupart des cas, ils ont en effet subi des processus thermiques plus importants ayant mené à une perte d'espèces volatiles telles que l'eau, ainsi qu'à la présence d'une phase aqueuse liquide en leur sein. Il en découle que la matière organique qu'ils portent a été plus altérée que celle présente au sein des comètes. Enfin, la matière organique la plus altérée va se trouver à la surface des planètes, et notamment à la surface de planètes telluriques, dont la planète Terre est le meilleur exemple. En présence d'eau liquide et d'une atmosphère primitive, et grâce à des temps d'évolution très longs, ces surfaces constituent des lieux favorables à une chimie plus complexe que l'on peut réellement nommer « prébiotique ». Si ce scénario n'est pas définitivement admis, il n'en reste pas moins l'un des plus élaborés compte tenu de nos connaissances de plus en plus précises de la Terre primitive, et de l'indéniable fait que la vie s'y est développée.

## L'astrochimie expérimentale : l'exemple des excès énantiomériques météoritiques

L'étude de l'évolution chimique de la matière organique dans les milieux astrophysiques est une des principales préoccupations de l'astrochimie [3]. Les recherches en astrochimie peuvent se faire sur la base d'observations d'objets astrophysiques qui sont de plus en plus associées à

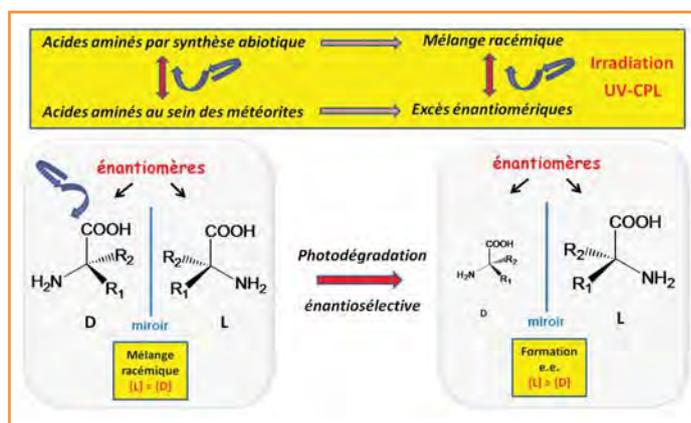


Figure 2 - Utilisation d'un rayonnement ultraviolet circulairement polarisé pour expliquer la détection d'acides aminés présentant des excès énantiomériques au sein des météorites.

Un acide aminé peut exister sous deux formes nommées énantiomères, qui ont la particularité d'absorber de manière différente une lumière circulairement polarisée. Si un mélange racémique d'acides aminés est soumis à un tel rayonnement dans le domaine de l'ultraviolet, suivant la polarisation de la lumière, l'un des deux énantiomères sera dégradé préférentiellement, aboutissant à la formation d'un excès énantiomérique.

des simulations expérimentales effectuées en laboratoire, et que l'on nomme « astrochimie expérimentale ». Un exemple de recherche récemment publié dans ce domaine concerne l'origine des excès énantiomériques des acides aminés détectés après hydrolyse de la phase soluble des météorites chondritiques<sup>(3)</sup> [4]. Pourquoi le fait de détecter des excès énantiomériques au sein des météorites est-il intéressant ?

En laboratoire, une synthèse abiotique utilisant les composés les plus abondants au sein des glaces interstellaires (eau, méthanol, dioxyde de carbone, ammoniac), composés ne présentant pas de caractères d'asymétrie chirale, soumis à un rayonnement ultraviolet linéairement polarisé, mène uniquement à la formation d'un mélange racémique d'acides aminés [5]. Or les analyses des acides aminés météoritiques ont montré qu'il est indéniable que ces acides aminés sont d'origine abiotique [6]. Ils ne devraient donc pas présenter d'excès énantiomérique (figure 2). Dans ces conditions, le seul moyen de former un excès énantiomérique est d'ajouter lors de la synthèse un facteur physique ou chimique extérieur permettant d'induire une asymétrie. Dans un scénario astrophysique, une hypothèse pour mener à la formation d'excès énantiomérique est l'utilisation d'un rayonnement ultraviolet circulairement polarisé [7-8]. En effet, deux énantiomères absorbent différemment une lumière circulairement polarisée [9-10]. Si un mélange initialement racémique est soumis à un tel rayonnement dans l'ultraviolet à une longueur d'onde permettant de casser des liaisons chimiques (Lyman  $\alpha$ ), l'énantiomère qui absorbera préférentiellement ce rayonnement sera détruit. Il y aura une photodégradation énantiosélective et la formation d'un excès énantiomérique (figure 2).

Le système solaire aurait ainsi pu se former dans une région proche d'une étoile massive, cette dernière étant à l'origine de la formation d'un rayonnement circulairement polarisé effectivement observé, par exemple dans la nébuleuse d'Orion. Ce scénario a été testé expérimentalement en laboratoire dans des conditions proches des milieux astrophysiques [11-12]. Sur la ligne DESIRS du synchrotron SOLEIL, un mélange de méthanol, d'eau et d'ammoniac a été déposé à 77 K sous un rayonnement ultraviolet circulairement

polarisé durant 48 h, formant ainsi un analogue de glace interstellaire. Cet analogue a ensuite été réchauffé lentement pendant 24 h, toujours sous rayonnement ultraviolet circulairement polarisé, pour aboutir à la formation à température ambiante d'un résidu réfractaire. Ce résidu est ensuite hydrolysé en utilisant un protocole identique à ceux utilisés pour l'hydrolyse de la matière organique météoritique. L'analyse montre la présence d'acides aminés présentant des excès énantiomériques dépendant de la polarisation de la lumière utilisée. Ces simulations montrent donc la possibilité dans des conditions astrophysiques de former des excès énantiomériques à partir d'un mélange de molécules symétriques.

Un autre point intéressant concernant ces excès énantiomériques météoritiques réside dans le fait qu'ils sont de même configuration que l'homochiralité (configuration L pour les acides aminés) observée au sein des protéines des organismes vivants. En tenant compte de phénomènes d'amplification de ces excès énantiomériques qui auraient pu avoir lieu sur Terre, cette asymétrie présente au sein de la matière organique extraterrestre aurait pu servir de support asymétrique pour l'émergence de l'homochiralité à la surface de la Terre [13].

### La chimie prébiotique : la transition de l'abiotique au biotique

Une fois le système planétaire formé, deux réservoirs de matière organique peuvent être distingués : l'un exogène, l'autre endogène. Le réservoir exogène inclut la matière organique extérieure aux planètes, c'est-à-dire celle qui est la moins altérée et que l'on peut retrouver au sein des objets interplanétaires que sont les comètes et les astéroïdes. Cette matière organique exogène aurait pu être délivrée à la surface des planètes telluriques par l'impact de comètes, d'astéroïdes ou de poussières interplanétaires à leur surface. La meilleure preuve de cet apport réside dans la récupération de météorites à la surface de la Terre, qui sont les résultantes d'astéroïdes ayant traversé l'atmosphère terrestre. L'analyse de la composition de ces météorites a montré, notamment pour les chondrites carbonées, qu'elles présentent une quantité importante de matière organique abiotique plus ou moins évoluée, suivant qu'elle soit soluble ou insoluble, et que cette matière organique est constituée de molécules et macromolécules intéressantes pour la formation de systèmes biochimiques [14-15]. Par exemple, l'hydrolyse de la phase soluble de ces météorites mène à la formation d'un grand nombre d'acides aminés ainsi qu'à d'autres molécules pouvant jouer un rôle dans l'émergence de systèmes biochimiques, puisque la biochimie telle que nous la connaissons sur Terre est pour une part basée sur la condensation d'acides aminés pour former des protéines.

L'autre réservoir de matière organique est dit endogène et comprend la matière organique qui peut être formée au sein des planètes par des processus atmosphériques et géochimiques. L'expérimentation la plus connue pour démontrer la possibilité de former des molécules organiques complexes dans une atmosphère de type Terre primitive est l'expérience célèbre connue sous le nom de Miller-Urey [16]. En soumettant un mélange gazeux de méthane, d'ammoniac, d'eau et de dihydrogène à des décharges électriques, S. Miller a pu détecter la formation d'acides aminés. Même si le mélange gazeux initial est actuellement remis en question, il n'en reste pas moins que même en conditions plus oxydantes, la formation d'acides aminés est aussi observée [17].

La matière organique provenant de ces deux réservoirs va donc pouvoir être utilisée au sein des planètes pour développer une chimie plus complexe qui, suivant les conditions chimiques et physiques du milieu, va mener à l'émergence de systèmes biochimiques. Cependant, la transition de systèmes abiotiques, tels que représentés par l'astrochimie ou l'expérience de Miller, vers les systèmes biochimiques est loin d'être triviale. Cette transition de processus chimiques abiotiques, tels qu'ils peuvent être observés actuellement sur Titan, vers une chimie de plus en plus complexe, que ce soit au niveau de la composition moléculaire ou des réseaux de réactions chimiques, caractérise la chimie prébiotique, c'est-à-dire les processus chimiques qui, partant d'environnements abiotiques, ont permis d'aboutir au développement d'environnements biotiques.

Cette chimie prébiotique ne peut se développer que dans des environnements spécifiques, c'est-à-dire présentant des conditions physico-chimiques permettant le développement de réseaux réactionnels dynamiques et hors équilibres, alimentés par un flux constant de matière et d'énergie. La Terre primitive a été, il y a 4,5 Ga, un exemple de réacteur chimique prébiotique qui a permis cette transition d'une Terre primitive abiotique vers l'apparition de premiers biosystèmes, il y a 3,8 Ga environ. Cependant, il est difficile de généraliser l'environnement de la Terre primitive comme unique environnement permettant le développement d'un système biochimique, même s'il est vrai que la présence d'eau à l'état liquide, de par ses propriétés physico-chimiques spécifiques, semble primordiale pour le développement d'une chimie prébiotique efficace, et à terme d'une biochimie. Il est par contre admissible que les environnements exogènes, même s'ils sont potentiellement riches en matière organique, soient peu propices au développement d'une chimie dite prébiotique du fait des conditions de température, de pression et de concentration moléculaire qui y règnent. En d'autres termes, les contraintes imposées aux systèmes chimiques peuvent s'avérer très nombreuses et sont, à l'heure actuelle, loin d'être toutes recensées.

### Conclusion

La matière organique a longtemps été considérée, notamment à travers la théorie vitaliste, comme preuve de la présence de systèmes biochimiques. Mais comme nous avons pu le voir, tout au long de l'évolution stellaire, la matière organique peut être formée de manière abiotique, détruite ou disponible un peu partout dans l'Univers, sous des formes plus ou moins complexes. Ainsi la chimie basée sur le carbone, l'hydrogène, l'azote et l'oxygène en est universelle et non restreinte aux simples organismes vivants. Et ceci peut s'expliquer par les abondances cosmiques de ces quatre éléments, qui sont en fait les éléments réactifs parmi les plus abondants et les plus disponibles de l'Univers. Disposer de matière organique ne signifie donc pas l'émergence systématique d'une biochimie. La matière organique prend naissance au sein des nuages moléculaires denses et va pouvoir évoluer tout au long de la formation d'étoiles qui s'accompagne dans certains cas de la formation de systèmes planétaires. Au sein de ces systèmes planétaires, la matière organique originelle va se répartir entre les comètes, les astéroïdes et les planètes, et continuer ainsi ses processus d'évolution abiotique.

Comme nous le montre notre propre présence sur la planète Terre, dans certains environnements restreints capables de réunir les conditions favorables à l'apparition d'une chimie prébiotique, certains processus thermodynamiques et cinétiques ont permis la transition de l'abiotique au biotique. Une chimie du vivant va pouvoir émerger et donner naissance à une grande diversité d'espèces dont il faut cependant rappeler que toutes sont issues d'un ancêtre phylogénique commun, ce qui en soi constitue probablement l'extrême spécificité des réseaux chimiques à l'œuvre sur la Terre primitive. Ainsi la matière organique originelle, présente initialement dans les nuages moléculaires denses, se retrouve transformée au sein de systèmes et de réseaux chimiques extrêmement complexes que peuvent représenter les organismes vivants tels que l'être humain. Notre étoile, le Soleil, va continuer son évolution qui la mènera dans plusieurs milliards d'années à son expansion sous forme d'une géante rouge, puis à sa contraction sous forme d'une naine blanche. Quelle en sera l'évolution induite sur les biosystèmes encore présents à cette époque ?

### Notes et références

- (1) L'accrétion désigne en astrophysique, en géologie, en médecine et en météorologie la constitution et l'accroissement d'un corps, d'une structure ou d'un objet par apport et/ou agglomération de matière, généralement en surface ou en périphérie de celui-ci (Wikipédia).
- (2) *Planétésimal* : corps céleste constitué dans un disque protoplanétaire ou un disque de débris (Wikipédia).
- (3) Les *chondrites* sont des météorites non différenciées, formées il y a 4,5 milliards d'années, et sont la mémoire du système solaire ([http://www.carionmineraux.com/meteorite\\_chondrites.htm](http://www.carionmineraux.com/meteorite_chondrites.htm)).
- [1] Pascal R., Martin H., Gargaud M., Purificacion L.-G., Montmerle T., *Le Soleil, la Terre... la vie : la quête des origines*, Belin, 2009, p. 304.
- [2] d'Hendecourt L., Dartois E., Interstellar matrices: the chemical composition and evolution of interstellar ices as observed by ISO, *Spectrochim. Acta. A*, 2001, 57(4), p. 669.
- [3] Chiavassa T., Borget F., Aycard J.-P., Dartois E., d'Hendecourt L., La chimie des glaces interstellaires : à la recherche des molécules du vivant ?, *L'Act. Chim.*, 2005, 283, p. 12.
- [4] Glavin D.P., Dworkin J.P., Enrichment of the amino acid L-isovaline by aqueous alteration on CI and CM meteorite parent bodies, *PNAS*, 2009, 106(14), p. 5487.
- [5] Bernstein M.P., Dworkin J.P., Sandford S.A., Cooper G.W., Allamandola L.J., Racemic amino acids from the ultraviolet photolysis of interstellar ice analogues, *Nature*, 2002, 416, p. 401.
- [6] Engel M.H., Macko S.A., Isotopic evidence for extraterrestrial non-racemic amino acids in the Murchison meteorite, *Nature*, 1997, 389(6648), p. 265.
- [7] Bailey J., Astronomical sources of circularly polarized light and the origin of homochirality, *Origins Life Evol. Biosphere*, 2001, 31(1-2), p. 167.
- [8] Bailey J., Chrysostomou A., Hough J.H., Gledhill T.M., McCall A., Clark S., Ménard F., Tamura M., Circular polarization in star-formation regions: implications for biomolecular homochirality, *Science*, 1998, 281, p. 672.
- [9] Balavoine G., Moradpour A., Kagan H.B., Preparation of chiral compounds with high optical purity by irradiation with circularly polarized light, a model reaction for the prebiotic generation of optical activity, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96(16), p. 5152.
- [10] Kagan H.B., Balavoine G., Moradpour A., Can circularly polarized light be used to obtain chiral compounds of high optical purity?, *J. Mol. Evol.*, 1974, 4(1), p. 41.
- [11] de Marcellus P., Danger G., Nahon L., Meierhenrich U., d'Hendecourt L., A possible astrophysical pathway to the origin of enantiomeric excess in primitive meteorites: laboratory simulations, *Origins Life Evol. Biosphere*, 2009, 39(3-4), p. 287.
- [12] de Marcellus P., Meinert C., Nuevo M., Filippi J.J., Danger G., Deboffle D., Nahon L., Le Sergeant d'Hendecourt L., Meierhenrich U.J., Non-racemic amino acid production by ultraviolet irradiation of achiral interstellar ice analogs with circularly polarized light, *Astrophys. J.*, 2011, 727, p. L27.
- [13] Bada J.L., Enhanced: extraterrestrial handedness?, *Science*, 1997, 275, p. 942.
- [14] Cronin J.R., Chang S., Organic matter in meteorites: molecular and isotopic analyses of the Murchison meteorite, *The Chemistry of Life's Origin*, J.M. Greenberg, C.X. Mendoza-Gómez, V. Pirronello (eds), Kluwer Academic Publishers, 1993.
- [15] Herd C.D.K., Blinova A., Simkus D.N., Huang Y.S., Tarozo R., Alexander C.M.O., Gyngard F., Nittler L.R., Cody G.D., Fogel M.L., Kebukawa Y., Kilcoyne A.L.D., Hiltz R.W., Slater G.F., Glavin D.P., Dworkin J.P., Callahan M.P., Elsila J.E., De Gregorio B.T., Stroud R.M., Origin and evolution of prebiotic organic matter as inferred from the Tagish lake meteorite, *Science*, 2011, 332(6035), p. 1304.
- [16] Miller S.L., Production of some organic compounds under possible primitive Earth conditions, *Science*, 1953, 117(3046), p. 2351.
- [17] Cleaves H.J., Chalmers J.H., Lazcano A., Miller S.L., Bada J.L., A reassessment of prebiotic organic synthesis in neutral planetary atmospheres, *Origins Life Evol. Biosphere*, 2008, 38(2), p. 105.



G. Danger

#### Grégoire Danger

est maître de conférences au laboratoire PIIM, Aix-Marseille Université\*.

#### Louis Le Sergeant d'Hendecourt

est directeur de recherche CNRS, Équipe « Astrochimie et origines », Institut d'Astrophysique Spatiale et Université Paris-Sud, Orsay\*\*.



L. Le Sergeant d'Hendecourt

\* Physique des Interactions Ioniques et Moléculaires (PIIM), Centre de Saint-Jérôme, UMR CNRS 7345, Avenue Escadrille Normandie-Niemen, F-13397 Marseille Cedex 20.  
Courriel : gregoire.danger@univ-provence.fr

\*\* Équipe « Astrochimie et origines », Institut d'Astrophysique Spatiale et Université Paris-Sud, UMR CNRS 8617, Campus d'Orsay, Bât. 121, F-91405 Orsay Cedex.  
Courriel : louis.lesergeantdhendecourt@ias.u-psud.fr



## Centre Interuniversitaire de Recherche et d'Ingénierie des Matériaux (UMR CNRS-UPS-INPT) Toulouse - [www.cirimat.cnrs.fr](http://www.cirimat.cnrs.fr)

Un éventail de compétences pluridisciplinaires en Science et l'Ingénierie de (nano)matériaux (élaboration, réactivité, instrumentation...) au service de nombreux secteurs socio-économiques

### Conception, modélisation, élaboration, mise en forme, propriétés d'usage, durabilité des matériaux :

- poudres, nanomatériaux, nanocomposites,
- couches fonctionnelles, revêtements de protection, traitement de surface,
- microstructure-mécanique en environnement sévère,
- physique des polymères et composites organiques.

### Principaux domaines d'application :

- Transport (aéronautique, spatial, terrestre),
- Énergie (stockage et conversion, nucléaire),
- Électronique et technologies de l'information,
- Environnement (corrosion, catalyseurs supportés),
- Santé (biomatériaux, ingénierie tissulaire, vectorisation).

# Approche chimique de la sélectivité en radiotoxicologie

## L'exemple de l'interaction protéine-uranium

Éric Quéméneur

Complément de la conférence donnée lors des 27<sup>e</sup> JIREC (24-27 mai 2011, Orsay).

**Résumé** Les interactions moléculaires conditionnent la distribution et le mécanisme d'action des radionucléides, expliquant une grande partie de leurs effets toxicologiques en plus de leurs propriétés ionisantes. L'étude des interactions de l'uranyle avec une grande diversité de protéines montrent une physico-chimie particulièrement riche dont il faudra intégrer la complexité dans la construction des modèles biocinétiques ou la conception de molécules décorporantes.

**Mots-clés** **Uranyle, interaction moléculaire, affinité, toxicocinétique, relation structure/activité, MIEC-JIREC 2011.**

**Abstract** **Chemical approach of selectivity in radiotoxicology: the protein-uranium interaction as an example** Molecular interactions control the distribution of radionuclides and their mechanisms of action. They explain most of their toxicological properties in addition to ionizing properties. The study of uranyl interactions with a large variety of proteins displays a rich physicochemistry of which the complexity has to be considered when elaborating biokinetic models or when designing novel decorporating molecules.

**Keywords** **Uranyl, molecular target, affinity, toxicokinetics, structure-activity relationship, MIEC-JIREC 2011.**

L' accident survenu à la centrale de Fukushima Dai'ichi en mars 2011 est venu cruellement nous rappeler l'importance de la préparation aux crises, même les plus imprévisibles. À l'instar d'Aristote, qui conseillait au tragédien de « *préférer les impossibilités vraisemblables aux possibilités improbables* », les spécialistes du nucléaire doivent désormais intégrer une palette de scénarios élargie dans leur approche des risques. Une grande partie de la réponse à court terme se trouvera certes dans l'amélioration des standards et pratiques en sûreté/sécurité [1], mais les enjeux resteront également forts pour les spécialités connexes comme la toxicologie. L'interaction renforcée avec les chimistes permettra de progresser dans la caractérisation des interactions entre radionucléides et biomolécules, éléments essentiels de l'innovation en diagnostic ou en thérapeutique.

### L'apport de la chimie en toxicologie

Alors que l'approche générique se restreint à l'analyse des causes et des conséquences, l'incorporation d'informations chimiques dans les modèles d'évaluation du risque, comme l'étude des mécanismes d'action ou la modélisation biocinétique basée sur la physiologie, les rendent plus spécifiques et plus prédictifs [2]. Schématiquement, le parcours d'un composé toxique dans un système biologique passe par une phase toxicocinétique (TK), où se déterminent la fraction et la dose qui joueront un rôle biologique, puis par une phase toxicodynamique (TD), où se manifestent les effets biologiques proprement dits (figure 1). Au cours de ce transport dans un milieu intracellulaire sur-encombré [3], diverses interactions et équilibres vont se produire avec des biomolécules « cibles ».

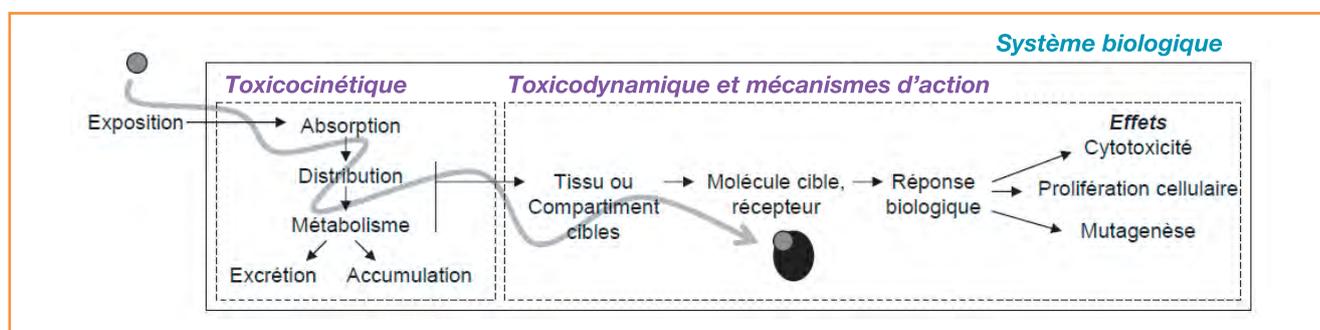


Figure 1 - Rôle central des protéines cibles dans le parcours biologique d'un composé toxique.

Le schéma rappelle les phases toxicocinétique et toxicodynamique dites TK et TD. L'interaction physique avec sa cible moléculaire est le déterminant principal de la réponse biologique consécutive à l'atteinte de l'organe cible.

Les identifier et les caractériser sera le principal objectif du biochimiste car elles conditionnent le type, la vitesse et l'intensité des réponses induites par le composé toxique. C'est à ce prix que l'on pourra ensuite construire un mécanisme fiable et prédictif.

La toxicologie nucléaire considère essentiellement des ions métalliques. À la différence des cations essentiels ( $\text{Fe}^{2+/3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ...) dont la biocoordination est très étudiée, celle des métaux non essentiels (on évitera l'emploi du terme inapproprié de « métaux lourds » [4]) mériterait de l'être plus car elle ne répond pas toujours aux règles simples de l'analogie chimique. C'est notamment le cas pour l'uranium ; sa spéciation riche et complexe ou ses propriétés à longue portée en font un ion encore difficile à comprendre sur le plan toxicologique.

## La toxicologie de l'uranium

Cet élément métallique est naturellement assez abondant sur la Terre : 2 à 3 g/t dans la croûte terrestre et  $\sim 3 \text{ mg/m}^3$  dans l'eau de mer. Les sites uranifères ont été exploités dès le début du XIX<sup>e</sup> siècle, d'abord pour extraire le radium à partir de la pechblende ( $\text{UO}_2$ ), puis l'uranium lui-même car ses multiples propriétés ont intéressé l'industrie : pigment jaune-orangé pour la céramique ou la faïence, composé fluorescent pour la verrerie ou les cadrans de montres, blindage de char ou agent de lest pour l'aéronautique (densité de  $18,9 \text{ g/cm}^3$ ) et, finalement, émetteur alpha dans les combustibles ou les armes nucléaires. Hormis les régions présentant naturellement une teneur très élevée (e.g. région de Rompas en Finlande ou Athabasca au Canada), la principale source d'uranium dans l'environnement est liée à l'utilisation d'engrais car il accompagne les phosphates. Le contenu moyen du corps humain en conditions normales est d'environ 90  $\mu\text{g}$ . L'apport journalier en uranium est estimé à 0,9-1,5  $\mu\text{g}$  par ingestion et 0,001-0,01  $\mu\text{g}$  par inhalation. Cet apport peut être multiplié par cinq dans les situations naturelles exceptionnelles mentionnées précédemment et par cent lors d'une contamination accidentelle.

L'uranium existe sous plusieurs formes chimiques et isotopiques qui conditionnent fortement son comportement *in vivo*. On peut simplifier en le considérant principalement comme un toxique chimique, notamment par l'aptitude de l'uranium U(IV) et U(VI) à interférer avec plusieurs mécanismes biochimiques. Le spectre isotopique de l'uranium naturel (99,3 % d' $^{238}\text{U}$  et 0,7 % d' $^{235}\text{U}$ ) lui confère une radioactivité spécifique modérée ( $\sim 25 \text{ kBq/g}$ ). Seul l'enrichissement en  $^{235}\text{U}$  dans les processus de préparation de combustible civil (3,5 %) ou de matériau d'arme (97,3 %) accroît sa radiotoxicité à des niveaux respectivement égaux à 81,5 et 1 850  $\text{kBq/g}$ , ce qui peut faire craindre un risque radiologique. Nous n'approfondirons pas ici les effets toxicologiques de l'uranium, mais le lecteur intéressé pourra se référer à plusieurs revues récentes [5-7].

Nous insisterons ici principalement sur l'oxocation uranyle ( $\text{UO}_2^{2+}$ ), l'espèce majeure en solution dont la solubilité favorise sa diffusion et ses interactions au sein des systèmes biologiques. La CIPR (Commission internationale de protection contre les rayonnements) a établi un modèle consensuel de distribution des actinides après ingestion [8]. Il prévoit que les actinides comme le Th(IV), le Pu(IV) ou l'Am(III) se lieraient en quasi-totalité à la transferrine, la protéine de transport du fer dans le sérum, en raison de leurs analogies avec le Fe(III). La situation est plus complexe pour

l'uranyle qui présente une distribution sérique plus variée : 50 % sous forme de carbonates, principalement  $[\text{UO}_2(\text{CO}_3)_3]^{4-}$  ( $\log K \sim 4,3$ ), 20 % en interaction avec les globules rouges ( $\log K \sim 9$ ), et 30 % en liaison avec les protéines, dont la transferrine ( $\log K \sim 16$ ) ou l'albumine ( $\log K \sim 10-11$ ) [9-10]. Le complexe  $[\text{UO}_2(\text{CO}_3)_2]^{2-}$  a également une certaine propension à l'interaction avec les peptides, les protéines ( $\log K \sim 3,1$ ) ou les acides nucléiques ( $\log K \sim 9,7$ ). Ce manque de spécificité apparente n'est pas sans rappeler que l'on a longtemps utilisé l'uranyle comme agent de contraste en microscopie électronique ou pour le phasage en cristallographie. Grâce à cette dernière propriété, on dispose d'ailleurs de nombreuses structures protéiques contenant de l'uranium dans la *Protein Data Bank* (PDB). L'analyse statistique des géométries de coordination témoigne d'une grande diversité dans les modalités de l'interaction protéine-uranium [10-11].

## À la quête des règles de la spécificité de l'interaction protéine-uranium

Diverses molécules comme les acides nucléiques ou des hétérocycles ont de l'affinité pour l'uranyle et ont déjà montré leurs potentiels en biodétection [12]. Néanmoins, ce sont les protéines qui concentrent l'attention car elles jouent un rôle majeur dans la distribution et la rétention *in vivo*. C'est donc à leur niveau qu'il faut agir pour prévenir les conséquences d'une contamination interne, cette action devant être la plus spécifique possible.

L'uranyle peut-il occuper un site protéique conçu pour un autre cation ?

La liaison de l'uranyle à la transferrine (TF) a été évoquée précédemment. Par une large palette de méthodes physico-chimiques, nous avons pu montrer que la liaison se situe au niveau du site Fe(III) [13]. Néanmoins, la structure du complexe formé diffère de celle de l'holo-TF (la forme liée au fer) ; elle semble plutôt analogue à celle de l'apo-TF (la forme démétallée) (*figure 2*).

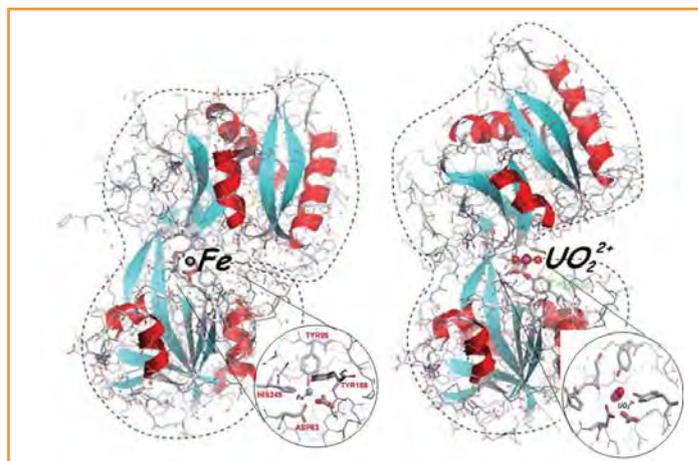


Figure 2 - Comparaison entre le complexe TF-Fe(III), lobe N, fichier PDB 1A8E, et un modèle sous contrainte expérimentale de l'interaction avec  $\text{UO}_2^{2+}$ .

De minimes différences locales de coordination ont d'importantes conséquences globales qui peuvent expliquer une perte relative de fonction [13].

L'uranyle se lie également à la sérualbumine (hSA), une protéine connue pour se lier à une grande variété de cations. Montavon *et coll.* proposent la liaison au niveau d'un site Ca(II), impliquant comme pour la TF un ion carbonate

additionnel pour former un complexe ternaire  $\text{hSA-UO}_2^{2+}\text{-CO}_3^{2-}$  [14].

Un criblage informatique s'appuyant sur la structure des complexes protéine-uranium a identifié la CRP, la « C-reactive protein », comme ligand potentiel de l'uranyle [15]. Nous avons observé qu'il se lie au site du  $\text{Ca(II)}$  et, comme celui-ci, requiert la présence d'un groupe phosphate dans le site actif. L'interaction entre uranyle et phosphate est aussi responsable de la liaison spécifique à l' $\alpha$ -caséine [16].

Un éclairage nouveau sur la liaison dans les sites métalliques a été apporté par l'ingénierie des protéines. Il est possible de convertir le site  $\text{Ni(II)}$  de la protéine NikR d'*E. coli* en un site liant l'uranyle avec une haute affinité ( $K_d$  53 nM) par seulement trois mutations au niveau du plan équatorial [17].

Ainsi l'uranyle peut s'adapter à un grand nombre de sites, pourvu qu'il y trouve des ligands de coordination équatoriale positionnés de façon adéquate. Le processus semble plus permissif quant aux contraintes stériques et électrostatiques.

Les anticorps monoclonaux sont des outils classiques pour explorer les déterminants structuraux et énergétiques d'une interaction moléculaire spécifique. Notre équipe et celle de Diane Blake à l'Université Tulane (Nouvelle Orléans, États-Unis) ont, toutes deux, produit des anticorps de haute affinité pour l'uranyle sous forme chélatée [18-19]. L'analyse des profils de liaison et des modèles structuraux de liaison montre bien qu'une liaison forte et spécifique est possible sans que tous les ligands équatoriaux de l'uranyle soient engagés dans l'interaction avec la protéine [20-21].

Le criblage à plus grande échelle, par deux stratégies chromatographiques et dans deux systèmes biologiques distincts, a permis d'identifier un grand nombre de protéines capables de lier l'uranyle [22-23]. Les contrôles par compétition avec d'autres cations et les mesures des énergies d'interaction confirment toutefois que ces liaisons impliquent des sites bien définis sur le plan structural.

## De la coordination biologique à la toxicologie et à la thérapeutique ?

Les informations structurales et énergétiques dont nous disposons sur l'interaction de l'uranyle avec ses cibles permettent-elles de comprendre sa biodistribution et de concevoir des molécules prévenant son accumulation ?

Pour que deux molécules puissent établir une forte interaction entre elles, elles doivent se rencontrer et développer une complémentarité géométrique et électronique adéquates. L'analyse d'une dizaine de complexes protéine-uranyle de la PDB a permis de calculer les distances et la géométrie de coordination (figure 3). Les sites de liaison sont les plus fréquemment localisés à la surface des protéines, dans des zones flexibles ou des interfaces entre domaines protéiques que l'uranyle semble pouvoir stabiliser. Le caractère acide de Lewis dur de l'ion uranyle favorise sa liaison aux groupes oxygénés (aspartates ou glutamates) ou phosphatés des protéines. C'est le cas le plus fréquent, mais on trouve aussi de nombreux exemples de liaison aux ligands azotés (imidazoles des histidines), comme dans la protéine NikR ou le facteur von Willebrand (complexe 1AUQ dans la PDB).

En complément des mécanismes survenant dans la première sphère de coordination de l'uranium, des interactions à longue distance, comme les effets électrostatiques ou les liaisons hydrogène, doivent être

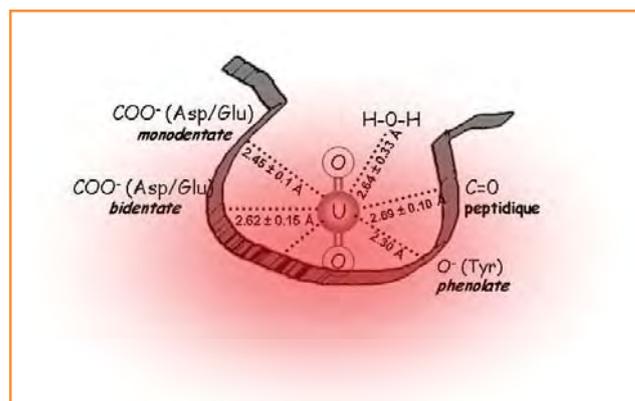


Figure 3 - Vision schématique d'un site de liaison à l'uranyle au sein d'une protéine.

La coordination implique cinq à six ligands équatoriaux, préférentiellement des ligands oxygénés mais sans exclusivité. Les cavités contiennent fréquemment une molécule d'eau ou un ion synergique, comme le carbonate. L'uranyle est très polarisé, l'environnement électrostatique est particulièrement important.

considérées. On prendra également en compte la stabilité des ligands équatoriaux (carbonates par exemple) qui, dans certains cas, restent associés au sein de complexes ternaires avec les protéines.

## Conclusions et perspectives

L'étude de l'interaction protéine-uranyle a révélé un champ riche et pluridisciplinaire. Des complexes peuvent se former, mais les équilibres en milieu biologique sont particulièrement complexes et les cinétiques parfois lentes. L'analyse cinétique *in vivo* doit prendre en compte les nombreuses compétitions de faible affinité et les processus multiphasiques. Des résultats préliminaires sur la transferrine suggèrent une contribution forte de la réduction d'entropie dans le bilan d'énergie libre d'interaction. Malgré les difficultés de mesure (interférence des réactions d'hydrolyse), il sera important de poursuivre l'étude thermodynamique sur plusieurs protéines issues des criblages de cible. Si ce mécanisme de formation de complexes très stables se confirmait, il faudra que les molécules décorporantes puissent déstabiliser les complexes protéine-uranyle : une tâche délicate !

Malgré le progrès des connaissances biochimiques, on est encore loin de pouvoir rationaliser le comportement toxicocinétique de l'uranyle ou de concevoir le décorporant spécifique qui nous manque encore. Il y a de la place pour les chimistes ambitieux !

## Références

- [1] Bunn M., Heinonen O., Preventing the next Fukushima, *Science*, **2011**, 333, p. 1580.
- [2] Clewell H.J.III, Andersen M.E., Blaauboer B.J., On the incorporation of chemical-specific information in risk assessment, *Toxicol. Lett.*, **2008**, 180, p. 100.
- [3] Goodsell D.S., Inside a living cell, *Trends Biochem. Sci.*, **1991**, 16, p. 203.
- [4] Duffus J.H., "Heavy metals" - a meaningless term?, *Pure Appl. Chem.*, **2002**, 74, p. 793.
- [5] Paquet F., Adam-Guillermin C., Ansoborlo E., Beaugelin-Seiller K., Carrière M., Dublineau I., Taran F., Vidaud C., Uranium, Chap. 23, *Toxicologie nucléaire environnementale et humaine*, M.-T. Ménager, J. Garnier-Laplace, M. Goyffon (eds), Tec & Doc/Lavoisier, **2009**, p. 411.
- [6] *ATSDR - Toxicological profile for uranium*, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, **2011**.
- [7] Souidi M., Tissandie E., Racine R., Ben Soussan H., Rouas C., Grignard E., Dublineau I., Gourmelon P., Lestaevl P., Gueguen Y., Uranium :

- propriétés et effets biologiques après contamination interne, *Ann. Biol. Clin.*, **2009**, *67*, p. 23.
- [8] ICRP Publication 69, Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides – Part 3 : Ingestion doses coefficients, *Ann. ICRP*, **1995**, *25(1)*.
- [9] Ansoborlo E., Prat O., Moisy P., Den Auwer C., Guilbaud P., Carrière M., Gouget B., Duffield J., Doizi D., Vercouter T., Moulin C., Moulin V., Actinide speciation in relation to biological processes, *Biochimie*, **2006**, *88*, p. 1605.
- [10] Van Horn J.D., Huang H., Uranium(VI) bio-coordination chemistry from biochemical, solution and protein structural data, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, *250*, p. 765.
- [11] Pible O., Guilbaud P., Pellequer J.-L., Vidaud C., Quéméneur E., Structural insights into protein-uranyl interaction: towards an *in silico* detection method, *Biochimie*, **2006**, *88*, p. 1631.
- [12] Garcia D., Lecomte-Pradines C., Quéméneur E., Biodétecteurs environnementaux, *Biofutur*, **2009**, *295*, p. 24.
- [13] Vidaud C., Gourion-Arsiquaud S., Rollin-Genetet F., Torne-Celer C., Plantevin S., Pible O., Berthomieu C., Quéméneur E., Structural consequences of  $UO_2^{2+}$  binding to apotransferrin: can this protein account for uranium entry into human cells?, *Biochemistry*, **2007**, *46*, p. 2215.
- [14] Montavon G., Apostolidis C., Bruchertseifer F., Repinc U., Morgenstern A., Spectroscopic study of the interaction of U(VI) with transferrin and albumin for speciation of U(VI) under blood serum conditions, *J. Inorg. Biochem.*, **2009**, *103*, p. 1609.
- [15] Pible O., Vidaud C., Plantevin S., Pellequer J.-L., Quéméneur E., Predicting the disruption by  $UO_2^{2+}$  of a protein-ligand interaction, *Protein Science*, **2010**, *19*, p. 2219.
- [16] Kristensen L.H., Nielsen P.E., Jorgensen C.I., Kragelund B.B., Mollegaard N.E., Phosphate selective uranyl photo-affinity cleavage of proteins - Determination of phosphorylation sites, *ChemBiochem*, **2008**, *9*, p. 2377.
- [17] Wegner S.V., Boyaci H., Chen H., Jensen M.P., He C., Engineering a uranyl-specific binding protein from NikR, *Angew Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 2339.
- [18] Reisser-Rubrecht L., Torne-Celer C., Averseng O., Plantevin S., Quéméneur E., Bellanger L., Vidaud C., High affinity uranyl specific antibodies suitable for cellular imaging, *Chem. Res. Toxicol.*, **2008**, *21*, p. 349.
- [19] Blake R.C., Pavlov A.R., Khosraviani M., Ensley H.E., Kiefer G.E., Yu H., Li X., Blake D.A., Novel monoclonal antibodies with specificity for chelated uranium(VI): isolation and binding properties, *Bioconj. Chem.*, **2004**, *15*, p. 1125.
- [20] Zhu X., Kriegel A.M., Boustany C.A., Blake D.A., Single-chain variable fragment (scFv) antibodies optimized for environmental analysis of uranium, *Anal. Chem.*, **2011**, *83*, p. 3717.
- [21] Odorico M., Teulon J.M., Bessou T., Vidaud C., Bellanger L., Chen S.W., Quéméneur E., Parot P., Pellequer J.L., Energy landscape of chelated uranyl-antibody interactions by dynamic force spectroscopy, *Biophys. J.*, **2007**, *93*, p. 645.
- [22] Vidaud C., Dedieu A., Basset C., Plantevin S., Dany I., Pible O., Quéméneur E., Screening of human serum proteins for uranium binding, *Chem. Res. Toxicol.*, **2005**, *18*, p. 946.
- [23] Dedieu A., Berenguer F., Basset C., Prat O., Quéméneur E., Pible O., Vidaud C., Identification of uranyl binding proteins from human kidney-2 cell extracts by immobilized uranyl affinity chromatography and mass spectrometry, *J. Chromatogr. A*, **2009**, *1216*, p. 5365.



### Éric Quéméneur

est directeur du programme de toxicologie du CEA et adjoint scientifique au directeur des Sciences du Vivant\*.

\* CEA, Direction des Sciences du Vivant, Route du Panorama, BP 6, F-92265 Fontenay-aux-Roses Cedex.  
Courriel : eric.quemeneur@cea.fr

## Internships Engineers

**THE CORPORATE RESEARCH CENTER OF LHOIST**, one of the leaders in the production of lime and dolomite for the industry, based in Nivelles (Belgium), is made up of approximately 42 people, structured primarily by industrial application, each type of application, typically representative of an industry served by the group. R&D Engineers work in close interaction with their equivalent in Product Development. The Corporate Research Center includes a Laboratory / Technical Assistance team and a Documentation, Patents & Licensing team, both providing support across all applications / industries. In addition, the Nivelles center interacts closely with smaller research units, one based in Germany, the others in the US and Brazil.

Over the last few years a series of improvement initiatives have been defined and implemented in order to evolve towards a more modern, innovative and entrepreneurial R&D organization.

**We are looking at offering internship opportunities to scientific students especially coming from abroad so as to enhance multicultural exchanges.**

Interested? All cvs should be addressed to [marie-france.weichselbaum@lhoist.com](mailto:marie-france.weichselbaum@lhoist.com)  
You will find more information on the group on [www.lhoist.com](http://www.lhoist.com)



# Chimie « vivante » et « chimie et vivant »

## Les nouveaux programmes du lycée

Marie-Blanche Mauhourat et Michel Vigneron

Résumé	Lors des MIEC-JIREC 2011, une conférence et un atelier ont eu lieu sur la rénovation des programmes de chimie au lycée, vers une chimie « vivante », plus contemporaine, et comprenant par ailleurs des thématiques liées à la chimie du vivant. En effet, en 2010, une réforme est entrée en vigueur en France dans les lycées généraux et technologiques et de « nouveaux » étudiants se présenteront en 2013 dans l'enseignement supérieur. Pour favoriser la transition lycée-enseignement supérieur, cet article évoque les enjeux de cette réforme, les objectifs des programmes de physique et de chimie, les contenus des programmes de chimie, les démarches préconisées et les compétences à développer chez les élèves.
Mots-clés	Réforme du lycée, nouveaux programmes, compétences, chimie et vivant, MIEC-JIREC 2011.
Abstract	“Living chemistry” and “chemistry of life”: the high school French reform in chemistry teaching During the MIEC-JIREC 2011, a lecture and a workshop took place about the new French high school chemistry curriculum. A reform began in 2010 in general and technological secondary school, and in 2013 “new” students will register at University. To facilitate the transition between secondary and higher education, this paper discusses the stakes of this reform, the objectives of the new curriculum in physics and chemistry, the contents of the chemistry curriculum, the pedagogical approaches advocated and the skills to develop.
Keywords	Teaching, French reform, curriculum, ability, chemistry and living world, MIEC-JIREC 2011.

### La réforme du lycée : éléments de contexte et objectifs

La réforme du lycée général et technologique est entrée en vigueur à la rentrée 2010 en classe de seconde ; elle s'est poursuivie à la rentrée 2011 en première et s'achèvera en 2012-2013 en terminale. De « nouveaux » bacheliers se présenteront donc à l'entrée des différentes formations supérieures à la rentrée 2013 [1].

Cette réforme s'est fixée comme objectifs de favoriser la réussite de tous les élèves, d'offrir à chacun d'eux une perspective d'avenir et de leur permettre de s'adapter à leur époque. Une amélioration de l'orientation des élèves est visée avec comme levier des enseignements d'exploration en seconde, une meilleure information sur les filières et les métiers, et la possibilité de réorientation en classe de première grâce à un tronc commun correspondant à 60 % des horaires d'enseignement et grâce à des stages passerelles. Un accompagnement personnalisé, en dehors du temps d'enseignement, propose des aides ou des approfondissements adaptés aux besoins des élèves. Un soutien scolaire, par le biais d'un tutorat, peut être mis en place, ainsi que des stages de remise à niveau pendant les vacances scolaires. Par ailleurs, pour donner aux élèves la capacité de s'adapter et pour mieux les préparer à la transition vers l'enseignement supérieur, il est recherché un développement de leur autonomie et de leurs prises d'initiative.

La réforme s'accompagne d'une rénovation des programmes scolaires.

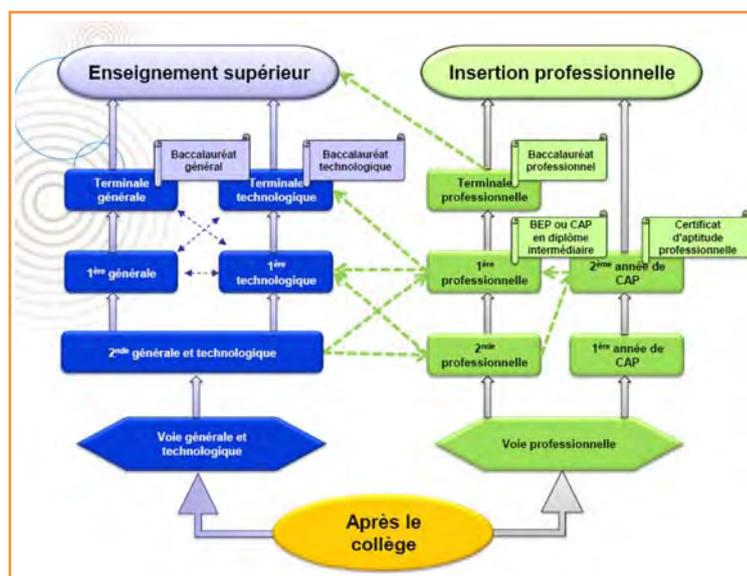
### Les nouveaux programmes de physique-chimie au lycée

Pour la physique-chimie, les nouveaux programmes concernent la voie générale – filières S, L et ES – et la voie technologique – STI2D<sup>(1)</sup> et STL<sup>(2)</sup>. La voie technologique affiche désormais comme ambition de permettre les poursuites d'études supérieures (voir les horaires annuels dans l'annexe 1\*), la voie professionnelle étant chargée, quant à elle, de l'insertion professionnelle à l'issue du baccalauréat.

### Objectifs généraux

La rédaction des nouveaux programmes s'est attachée à répondre à plusieurs objectifs :

- former à la pratique de la démarche scientifique ;
- faire acquérir des connaissances et compétences fondamentales (scientifiques ou non), que l'élève choisisse ou non d'étudier les sciences ;
- proposer des contenus motivants et modernes pour donner une image attractive des sciences, et de la chimie en particulier (chimie « vivante », relation chimie et vivant), pour attirer davantage de lycéens vers les poursuites d'études scientifiques et pour donner à chacun une culture scientifique susceptible d'éclairer le citoyen ;
- mieux préparer la transition vers le supérieur.



Le nouveau lycée.



Photo : Freddy Minc, DR.

### De la démarche scientifique au développement de compétences

La science n'étant pas faite de vérités, mais de questionnements, de recherches et de réponses qui évoluent avec le temps, plus qu'une accumulation de faits, l'accent dans l'enseignement est mis sur la pratique de la démarche scientifique à laquelle les élèves sont initiés depuis le collège. Celle-ci permet le développement d'un grand nombre de compétences, comme par exemple : identifier un problème ; formuler des hypothèses ; proposer une démarche de résolution en mobilisant des connaissances, en recherchant et exploitant de l'information, en proposant et en mettant en œuvre des protocoles expérimentaux ; confronter les résultats ; exercer son esprit critique ; raisonner, argumenter ; communiquer à l'oral ou à l'écrit ; travailler en équipe.

Dans le cadre de cette démarche, l'expérience revêt une place privilégiée, davantage pour résoudre un problème que pour acquérir des techniques ou illustrer des propriétés.

### Des thèmes sociétaux aux contenus scientifiques : une chimie « vivante »

Pour éviter une présentation trop dogmatique des contenus, il a été choisi, depuis le collège jusqu'en terminale, de rendre concrètes les notions scientifiques par des approches thématiques relatives à des problématiques sociétales ou à des activités scientifiques (voir *annexe 2\**).

Outre des notions traditionnellement enseignées au lycée (cinétique, synthèse, acides, oxydants...), des sujets très modernes sont abordés, comme l'analyse structurale par spectroscopie IR, UV et RMN, la chimie verte, la nanochimie (voir *annexe 3\**).

Présentée comme science et comme industrie, la chimie aborde notamment les enjeux de la chimie durable avec la recherche de réactifs chimiosélectifs et l'optimisation des procédés de synthèse. Cette présentation d'une chimie moderne au service des grandes causes sociétales, soucieuse de s'engager dans des démarches éco-compatibles pour relever les défis du XXI<sup>e</sup> siècle, contribue à changer positivement et dans la durée la perception qu'en ont la société et notamment les élèves.

### La « chimie et le vivant » dans les nouveaux programmes

Une place plus importante qu'auparavant est accordée à la chimie pour le vivant et à la chimie du vivant. Ces deux problématiques sont apparues de nature à motiver davantage de

jeunes, notamment des filles, pour les sciences. Par ailleurs, ces deux thématiques correspondent à des interfaces actuelles très fécondes de la chimie avec la biologie dans le cadre de la recherche et de l'industrie : recherche des processus chimiques intervenant dans le vivant (neurosciences, médicaments vectorisés) et des nouvelles voies de synthèse mettant en jeu des organismes vivants (carburants de 4<sup>e</sup> génération).

Quelques exemples de sujets abordés autour de « chimie et vivant » :

- Seconde : dans le thème santé, les diagnostics médicaux et les médicaments, et dans le thème du sport, les besoins de l'organisme ;
- Première S : dans les défis du XXI<sup>e</sup> siècle, synthèses ou hémisynthèses de molécules biologiquement actives ;
- Terminale S : dans les modélisations, l'étude des stéréoisomères corrélée à leurs propriétés biologiques ;
- Première et terminale STL : la place du vivant est très importante puisqu'il existe un enseignement intégré de « chimie biochimie science du vivant » et un module « chimie et développement durable » qui traitent des voies de synthèse utilisant des organismes vivants ou d'hémisynthèse partant d'espèces chimiques extraites du vivant.

### Conclusions

Cet article reprend les grandes lignes de la conférence et de l'atelier proposés au MIEC-JIREC en mai 2011 à l'Université d'Orsay sur la rénovation du lycée et des programmes de physique-chimie et sur la place du vivant dans les programmes de chimie. Pour préparer les élèves à l'enseignement supérieur, leur autonomie est développée au travers d'activités, comme les tâches complexes, les démarches d'investigation, les résolutions de problèmes.

L'accueil de ces « nouveaux » bacheliers à l'université, et dans toutes les autres formations post-bac, nécessite de bien connaître les contenus et méthodes qui leur ont été proposés en amont. Des rencontres entre universitaires et enseignants du second degré seraient certainement fructueuses, afin de mieux cerner les enjeux de la formation des jeunes, du lycée à l'université.

Pour favoriser la réussite de ces étudiants succéderont à cet article plusieurs autres abordant de manière plus approfondie certaines spécificités<sup>(3)</sup> de l'enseignement de chimie au collège et au lycée.

\* Les *annexes* sont téléchargeables librement sur le site [www.lactualitechimie.org](http://www.lactualitechimie.org), page liée à l'article.

- (1) Sciences et techniques industrielles et développement durable.
- (2) Sciences et techniques de laboratoire.
- (3) Démarches d'investigation, tâches complexes et résolution de problèmes, acquisition et évaluation des compétences expérimentales, constitution de la matière du collège au lycée, transformation de la matière du collège au lycée, énergie au collège et au lycée, enseignement de chimie et socle commun de connaissances et de compétences au collège, enseignements scientifiques intégrés au collège et au lycée...

[1] Voir aussi Cheymol N., Vigneron M., L'enseignement de la chimie au lycée général et technologique : horizon bac 2013, *L'Act. Chim.*, 2011, 351, p. 39.



M.-B. Mauhourat

Marie-Blanche Mauhourat\* est Inspectrice générale de l'Éducation nationale, et Michel Vigneron\*\* est Inspecteur d'Académie et Inspecteur pédagogique régional.



M. Vigneron

\* Inspection générale de l'Éducation nationale, 107 rue de Grenelle, F-75007 Paris.

Courriel : [marie-blanche.mauhourat@education.gouv.fr](mailto:marie-blanche.mauhourat@education.gouv.fr)

\*\* Rectorat de Versailles, 3 boulevard de Lesseps, F-78000 Versailles.

Courriel : [michel.vigneron@ac-versailles.fr](mailto:michel.vigneron@ac-versailles.fr)

# Bientôt dans votre amphithéâtre, la chimie fera son cinéma !

## De la bonne utilisation des ressources informatiques pour l'enseignement : visualisation moléculaire, illustration de processus chimiques et de modèles physiques

Matthieu Chavent, Marc Baaden, Éric Hénon et Serge Antonczak

**Résumé** La chimie traite du monde moléculaire, abstrait à notre échelle. La représentation d'un objet chimique, du simple trait à la réalité augmentée, est devenue un outil pédagogique essentiel. Ces illustrations statiques ou dynamiques, indispensables en recherche, s'appuient sur des données expérimentales ou issues de calculs. Elles forment un pont idéal entre les connaissances accumulées en recherche et un contenu pédagogique, donnant l'occasion de mettre en lumière de manière efficace, au-delà des objets eux-mêmes, les modèles physiques qui gouvernent leur comportement. L'intégration de toutes ces ressources numériques au sein de l'enseignement supérieur est importante dès la première année. Au-delà de la simple mise à disposition, l'interaction encadrée de l'étudiant avec ces ressources et l'utilisation, même basique, des outils de calcul qui les ont générées, renforcent la compréhension des notions apprises et l'intérêt de l'étudiant pour la discipline.

**Mots-clés** Visualisation moléculaire, processeur graphique (GPU), chimie théorique, contenu pédagogique numérique, MIEC-JIREC 2011, enseignement.

**Abstract** **Soon in your lecture halls, chemistry will go to Hollywood. On the appropriate use of computational resources for teaching: molecular visualization, illustrating chemical processes and physical models** Chemistry describes the molecular world, an abstract entity at the human scale. The representation of a chemical object, from a simple sketch to augmented reality, is an essential tool to stimulate the senses, learning and understanding of fundamental mechanisms. Such static or dynamic illustrations, essential for research, build upon experimental or computational data. They represent an ideal bridge between accumulated research findings and educational contents, opening the possibility to efficiently depict – beyond the objects themselves – physical models that govern their behavior. Integrating these numerical resources within higher education is crucial from the very beginning. Beyond simply providing access to such data, guided interaction of the student with these resources and the use – even in a basic form – of the computational tools that generated them, reinforce the understanding of previously acquired fundamentals and the interest of the student for the topics.

**Keywords** **Molecular visualization, graphics processing unit (GPU), theoretical chemistry, numerical pedagogic materials, MIEC-JIREC 2011, teaching.**

### Visualisation moléculaire

La représentation visuelle de la structure d'une molécule et de ses propriétés est centrale dans l'enseignement de la chimie ainsi qu'en recherche. Cette première partie illustre l'évolution récente en visualisation scientifique de systèmes moléculaires, que ce soit avec des dispositifs très courants ou par des technologies de l'industrie du jeu vidéo.

#### Bref historique

La représentation visuelle de macromolécules biologiques trouve ses origines au début des années 1960 quand Sir John Kendrew fabriquait des modèles en fil de fer ou en pâte à modeler comme outils de recherche. Quelques années plus tard, en 1964, l'utilisation des ordinateurs démarra avec Cyrus Levinthal et ses collègues du MIT qui, à l'aide d'un oscilloscope, animèrent des modèles moléculaires également « en fil de fer », décrits par de simples lignes. Depuis cette

époque, les progrès techniques ont considérablement amélioré la visualisation moléculaire et les illustrations de molécules dans les articles scientifiques abondent. Les modèles dessinés « à la main » ont laissé la place aux images de synthèse que tout le monde peut aisément créer, même sur des ordinateurs de configuration modeste (voir *figure 1*).

#### De la visualisation de maillages au lancer de rayons sur cartes graphiques

Ces dernières années semblent marquer un tournant dans les possibilités de visualisation scientifique, notamment sur le plan du réalisme et de la performance [1]. Par exemple, il est possible de visualiser de manière interactive des édifices moléculaires de taille croissante. Pour cela, il faut souvent combiner différents types de représentations et de données pour mieux appréhender ces systèmes moléculaires. En ce qui concerne la performance, les moyens informatiques à notre disposition n'ont cessé

## Glossaire

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

**Avatar** : personnage ou objet virtuel (dans un jeu vidéo, sur Internet ou plus généralement dans un environnement virtuel) représentant un utilisateur ou un objet réel.

**Chimie computationnelle** : il s'agit d'une branche de la chimie et/ou de la physico-chimie qui utilise les lois de la chimie théorique exploitées dans des programmes informatiques spécifiques afin de calculer structures et propriétés d'objets chimiques.

**Coordonnées cartésiennes** : valeurs réelles  $x$ ,  $y$  et  $z$  permettant de déterminer la position d'un point dans l'espace défini par un repère cartésien.

**Dispositif haptique** : l'haptique, du grec *haptomai* qui signifie « je touche », désigne la science du toucher, par analogie avec l'acoustique ou l'optique. Un dispositif haptique permet donc de toucher un objet virtuel par l'intermédiaire de bras à retour de force par exemple.

**État de transition** : « point haut » le long du chemin d'énergie minimum, ou plus précisément, point de selle d'ordre un sur la surface d'énergie potentielle.

**Lancer de rayons sur cartes graphiques** : le lancer de rayons (en anglais « ray tracing ») est une technique de rendu en image de

synthèse simulant le parcours inverse de la lumière ; on calcule les éclairages de la caméra vers les objets, puis vers les lumières, alors que la lumière va de la scène vers l'œil. L'approche peut être utilisée pour calculer des surfaces afin de diminuer le temps de calcul (on parle alors de « ray casting »). Ces techniques sont particulièrement adaptées aux calculs sur la carte graphique.

**Méthode VSEPR** (« valence shell electron pair repulsion ») : méthode permettant de prédire qualitativement la géométrie de molécules en minimisant les répulsions des paires d'électrons de la couche de valence des atomes constituant cette molécule.

**Modèles physiques** : objets 3D réels, en général en bois ou en plastique, permettant de représenter les atomes par des sphères et les liaisons interatomiques par des cylindres.

**Réaction de type Diels-Alder** : réaction de cycloaddition concertée de type [4+2], qui permet d'obtenir un motif cyclohexadiène à partir d'un alcène et d'un diène.

**Réalité augmentée** : désigne les systèmes informatiques qui rendent possible la superposition d'un modèle virtuel 3D ou 2D à la perception que nous avons naturellement de la réalité, et ceci en temps réel.

**Triangulation de surface** : technique informatique permettant d'approximer la surface de l'objet par des milliers, voire des millions de triangles, ce qui est parfois coûteux.

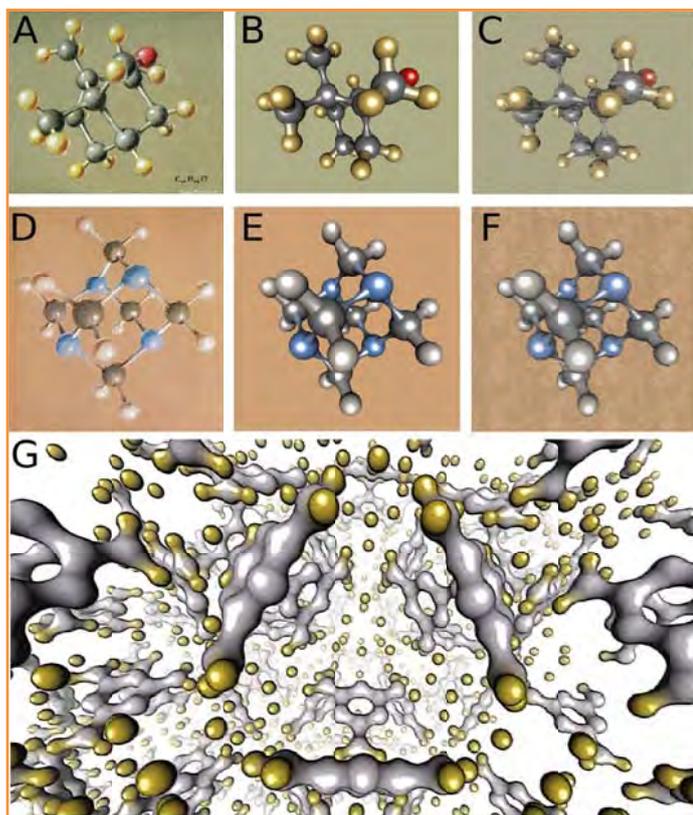


Figure 1 - Les deux premières images en haut à gauche sont des dessins au pastel de Roger Hayward (1964) : la molécule de camphre (image A) et celle d'hexaméthylènetétramine (image D), Courtesy Special Collections & Archives Research Center, Oregon State University Libraries. Ces dessins sont à comparer avec les représentations informatiques disponibles de nos jours (images B et E). Après l'utilisation d'un logiciel de retouche d'image, il est possible d'obtenir des effets assez comparables aux dessins (images C, F et G). Image G : représentation du MIL-96 [20], matériau microporeux développé à l'Institut Lavoisier. Logiciel utilisé : HyperBalls [2, 21].

d'évoluer, ce qui a grandement aidé les chercheurs à mieux comprendre leurs sujets d'étude.

De même, les techniques de visualisation sont passées ces dernières années de méthodes comme la triangulation de surface\* à des approches comme le lancer de rayons sur cartes graphiques\* qui permet d'avoir un rendu efficace (*i.e.* un affichage rapide d'un grand nombre d'images mesuré en termes d'images par seconde) pour des milliers d'atomes avec une qualité d'image excellente (*i.e.* une très grande résolution en nombre de pixels) [1-2]. Ceci a été permis par l'efficacité accrue des cartes graphiques (poussée par le marché du jeu vidéo) qui peut être exploitée au maximum par des techniques telles que le lancer de rayons. La quantité croissante de logiciels disponibles gratuitement permet à tout le monde d'accéder à ces techniques [3].

Lorsqu'il s'agit de rendre visible l'invisible, l'analogie avec des objets macroscopiques est très utile : différentes techniques d'éclairage permettent de « mettre en lumière » les molécules et leurs formes complexes. Ceci est d'autant plus important que les récentes avancées technologiques ont permis de déterminer les structures de macromolécules de plus en plus grosses, et donc de plus en plus complexes.

Du fait de ces avancées technologiques et scientifiques, les données ne sont plus seulement statiques, mais aussi dynamiques : grâce aux simulations numériques de la modélisation moléculaire, il est possible de produire de véritables films illustrant l'évolution des systèmes moléculaires. Ces simulations vont générer des quantités importantes de données qu'il sera nécessaire de traiter et de simplifier afin de les analyser. Cette simplification des données peut passer par le biais de l'abstraction en ne représentant que certains éléments pertinents pour faire, par exemple, la différence entre les mouvements oscillatoires aléatoires et les mécanismes moléculaires importants.

## Sur la route d'Hollywood

Il est également possible d'utiliser des outils ordinairement dédiés à d'autres domaines comme l'industrie des jeux vidéo ou du cinéma afin de renforcer le caractère

réaliste d'une animation ou de permettre une meilleure interaction avec le modèle [4-5]. Plusieurs équipes de recherche à travers le monde utilisent des logiciels dédiés à la création de films d'animation en 3D pour réaliser, entre autres, des courts-métrages permettant aux non-spécialistes de mieux appréhender des phénomènes biologiques. Un certain nombre de ces films sont d'ailleurs visibles sur Internet [6]. Ce type d'outils peut également être utilisé au sein d'équipes de recherche pour mieux saisir les propriétés des molécules que les chercheurs étudient en les manipulant, ou en les regardant sous différents angles et en testant des hypothèses très simples comme des contraintes de distance, de forme, etc. Ainsi ces outils qui étaient, dans un premier temps, destinés à un tout autre but prennent peu à peu place au sein des laboratoires scientifiques.

### Mélanger le réel, le virtuel et l'art : une chance à saisir pour l'enseignement

Les premières illustrations réalisées dans les années 60 montrent comment l'art du dessinateur était mis au service de la science à une époque où il n'était pas possible de réaliser ces figures sur ordinateur (voir les dessins en pastel de Roger Hayward *figure 1*) [7]. De nos jours, les masses de données issues des simulations numériques requièrent des approches artistiques et pédagogiques afin de les rendre compréhensibles, et parfois, entre science et art, il n'y a qu'un petit pas [8]. Les illustrations de systèmes moléculaires font fréquemment la une des journaux spécialisés où le caractère artistique est alors pris en compte. Les formes de ces assemblages moléculaires peuvent être sources d'inspiration pour les artistes. Certains chercheurs ont même réalisé des illustrations pour des articles scientifiques qui finirent par se retrouver dans les musées ou les galeries (par exemple David S. Goodsell [9] ou Axel Kohlmeyer [10]). De plus, grâce à la réalité augmentée\*, les modèles physiques\* utilisés depuis des décennies pourraient retrouver une seconde jeunesse en leur ajoutant de petits capteurs permettant de manipuler les avatars\* correspondants sur l'écran de l'ordinateur [11]. Ceci ouvre la porte à un nouveau type d'interactivité entre l'étudiant et le logiciel, directement inspiré des dernières avancées réalisées par l'industrie des jeux vidéo. L'évolution de la visualisation scientifique des systèmes moléculaires en chimie et en biologie crée de nouvelles perspectives et l'enseignement peut en bénéficier grandement.

### Du laboratoire à l'amphithéâtre

Ces représentations statiques ou dynamiques d'objets chimiques (ou même biochimiques) sont un pont idéal entre la recherche et la pédagogie, donnant l'occasion de mettre en lumière de manière efficace, au-delà des objets eux-mêmes, les modèles physiques qui gouvernent leur comportement. Cette seconde partie montre comment on peut s'appuyer sur des articles scientifiques pour clarifier l'enseignement des réactions chimiques, grâce à une animation 3D accompagnée d'un commentaire pédagogique [12].

### Un contenu pédagogique puisant directement dans les résultats de recherche

La notion de réaction chimique est enseignée au lycée dès la classe de seconde et son importance n'est pas à

démontrer. Elle est traditionnellement basée sur une représentation symbolique et 2D dévoilant les changements survenant au cours de la transformation du(des) réactif(s) – essentiellement la formation et la rupture de liaisons chimiques. Mais en chimie, l'appréhension tridimensionnelle des objets est indispensable, notamment l'arrangement spatial des atomes au sein d'un système en cours de réaction. En recherche, l'étude théorique d'un mécanisme réactionnel élémentaire passe par la détermination d'une géométrie caractéristique « clé » de la réaction appelée « état de transition\* », souvent fournie en appendice du journal après publication. Cette donnée numérique (disponible sous forme de coordonnées cartésiennes\*) recèle de véritables trésors pour l'enseignement, pour peu que l'on fasse l'effort de la valoriser. En effet, partant de cette structure géométrique, il est possible, grâce aux outils de chimie quantique, de reconstituer le chemin réactionnel, c'est-à-dire un ensemble de structures géométriques qui représentent les déplacements successifs des atomes au cours de la réaction, chacune étant associée à une énergie. L'animation visuelle finale consiste à faire défiler les images du système chimique « prises » régulièrement au cours de sa transformation.

### Des données numériques au contenu pédagogique, la route est encore longue...

Outre la recherche bibliographique et l'extraction des données numériques initiales depuis un journal scientifique, la fabrication d'une ressource pédagogique ne se limite pas à des calculs de modélisation moléculaire et à la création d'une « image animée ». Comme mentionné plus haut, la scénarisation et l'intégration du contenu pédagogique à un support numérique nécessitent des compétences complémentaires dans les domaines de l'imagerie, de l'infographie, du « design », du web..., réclamant un effort collaboratif entre scientifiques et spécialistes du rendu d'images. Le fruit de ce travail doit être doté d'un environnement convivial, encapsulant les données codifiées de façon simple et complété d'informations comme l'échelle des longueurs, mais offrant aussi une interactivité à l'utilisateur (*figure 2*).

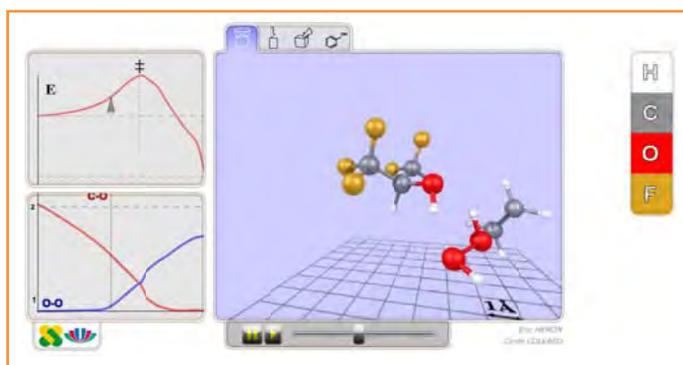


Figure 2 - Cliché extrait d'une banque d'animations de réactions chimiques [12] : époxydation acido catalysée de l'éthène.

Ces ressources numériques ne sont toutefois pas des images de synthèse, mais bel et bien le résultat de calculs reflétant le comportement des molécules au cours d'une réaction, une sorte de « chimie augmentée » pour l'enseignement.

Ainsi, l'accompagnement visuel du schéma 2D de la réaction par sa trajectoire animée 3D apporte une mine d'informations précieuses (impossible à reproduire ici sur papier !) à l'étudiant, offrant un support complémentaire à l'enseignant. Une animation 3D courte et simple permet une compréhension approfondie du processus et une meilleure mémorisation par l'élève, un surcroît d'intérêt de sa part aussi. Dans le cas d'une réaction de type Diels-Alder\* par exemple, l'accent pourra être mis sur le mode d'approche des réactifs en relation avec la stéréochimie des produits obtenus. Fort heureusement, les nombreuses réactions chimiques suivent un nombre limité de mécanismes, réduisant ainsi le contenu numérique à quelques « réactions types », le contenu pédagogique devant, lui, être adapté au public d'élèves ou d'étudiants visé. Les journaux scientifiques abondent maintenant en résultats théoriques dans tous les domaines de la chimie et autour de la chimie, permettant potentiellement d'illustrer une multitude de processus (effet de solvant, catalyse, action enzymatique...), preuve, s'il en est, que la complémentarité enseignement/recherche portée par les universitaires n'est pas une vue de l'esprit.

Durant ces dernières années, l'usage des TIC (technologies de l'information et de la communication) dans la pratique enseignante et étudiante s'est fortement structuré. Néanmoins, si la mise à disposition d'une banque numérique d'animations 3D de réactions chimiques [13] est souhaitable pour les étudiants, sa diffusion nécessite un encadrement pédagogique rigoureux.

## De la bonne utilisation des ressources numériques et computationnelles en enseignement de chimie

L'intégration de toutes ces représentations, scénarisations et ressources numériques au sein des unités d'enseignement à dominante chimie ou biochimie devient alors naturelle dans le cadre de nouvelles démarches pédagogiques [14]. Elles permettent une mise en perspective des concepts théoriques parfois arides, et comme elles s'appuient sur des fondements scientifiques démontrés et validés, attestent auprès des étudiants de l'intérêt à plus ou moins long terme de leur apprentissage. Savamment dosées et pertinemment placées, l'effet « cinéma » est minoré et l'impact pédagogique s'en retrouve renforcé. Comme il est intéressant de montrer, en première année des sciences de la vie, la structure et le comportement dynamique d'une enzyme, il l'est tout autant, au cours d'une séance de chimie organique, de visualiser le profil énergétique d'une réaction chimique de long d'une coordonnée réactionnelle.

Réponse pragmatique aux deux exigences pédagogiques : i) intéresser et impliquer l'étudiant et ii) le mener à la réussite, la chimie computationnelle\* sous toutes ses formes a aussi pour vertu de susciter sa curiosité. Une fois le processus enclenché, il est étonnant de voir le degré d'implication des étudiants dans cet exercice de style et de noter avec plaisir leur envie de réussir, comme en attestent leurs comptes-rendus.

Durant les deux ou trois premières années universitaires, tant que les cours fondamentaux ne sont pas suffisamment développés pour expliquer tous les concepts de ces programmes de calculs, la chimie computationnelle peut alors être considérée comme un outil pour l'enseignement de la chimie, au même titre que les appareillages complexes

mis à la disposition des étudiants durant les séances de travaux pratiques (pHmètre, conductimètre, spectromètres UV-visible ou IR, densimètres numériques...). La tendance s'inverse généralement au moment de l'entrée en master. L'appropriation par les étudiants des concepts fondamentaux finit de « désacraliser » les programmes utilisés dont ils deviennent en quelque sorte des utilisateurs avisés.

Si la théorie n'est pas totalement maîtrisée au cours des première et deuxième années universitaires, l'utilisation de cet outil permet, autour de l'analyse des résultats obtenus, un échange constructif menant à un renforcement de la culture « chimique » et de la culture scientifique en général. Ainsi, en proposant dès la première année universitaire d'optimiser une structure géométrique pour vérifier la méthode VSEPR\*, des discussions peuvent s'engager sur la définition d'une surface d'énergie potentielle, sur l'existence de charges partielles et sur des notions de réactivité [15-16]. À un autre niveau, la création par les étudiants d'un programme de champs de forces permet l'appropriation de concepts tels que les énergies d'interactions, le calcul de propriétés électrostatiques, la visualisation de moments dipolaires.

La progression des étudiants dans l'acquisition de la théorie est alors facilitée du fait de ces discussions (voir *tableau* ci-dessous). Il n'est alors pas rare que l'étudiant, réalisant que l'outil computationnel peut lui apporter plus que les travaux effectués durant les séances sur ordinateurs, n'hésite pas à demander à l'enseignant comment il serait possible d'obtenir plus de propriétés analysables. Les étudiants repoussent ainsi d'eux-mêmes les limites des programmes pédagogiques qui leur sont imposés.

Ressenti des étudiants de 3<sup>e</sup> année de licence de chimie (Université de Nice) à l'issue des séances de chimie computationnelle.

La prise en main des logiciels utilisés est considérée comme facile (53 %) ou gérable (47 %).

### Estimez-vous que les TD de chimie computationnelle

- apportent une aide significative à la compréhension des concepts	18,4 %
- apportent une aide à la compréhension de certains concepts	72,4 %
- apportent une aide limitée à un ou deux concepts	9,2 %
- n'apportent pas de contribution/rendent les concepts plus obscurs	0 %

### Les concepts abordés vous paraissent-ils

- plus clairs qu'après les seuls TD classiques	71,2 %
- pas plus, pas moins clairs	28,8 %
- moins clairs qu'après les seuls TD classiques	0 %

## Conclusion

Les images ont un pouvoir sans égal pour faire naître des représentations mentales, supports irremplaçables de la pensée. Le modèle moléculaire matériel en bois de von Hofmann [17] inspiré du jeu de croquet et représentant pour la première fois en 1865, non pas l'arrangement spatial moléculaire mais plutôt l'enchaînement des atomes dans la molécule, constitue un exemple frappant de nouveau support grâce auquel la génération suivante de chimistes a pensé et travaillé en 3D. Ce nouveau langage visuel donnant une image mentale 3D des structures chimiques est aujourd'hui encore utilisé (modèle « boules et bâtons ») et a

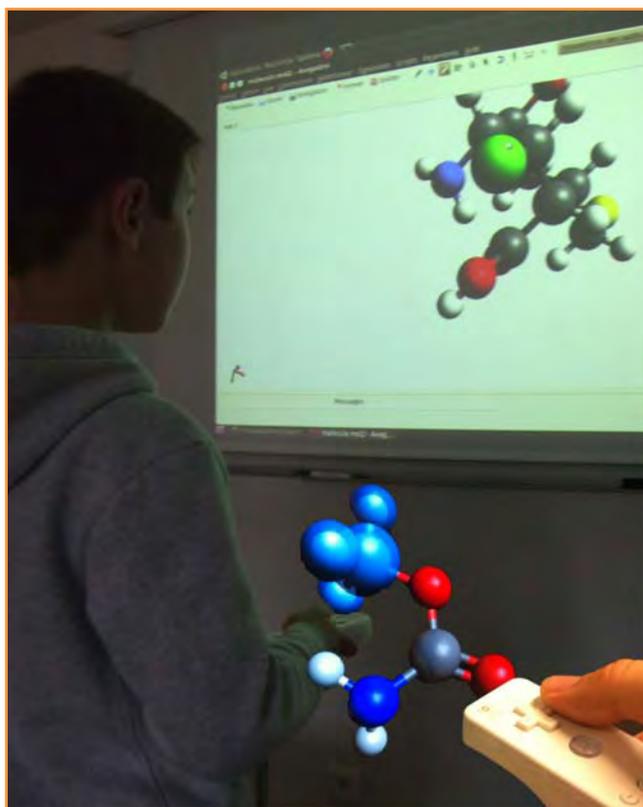


Figure 3 - Utilisation de la manette de jeu « Wiimote » couplée à un logiciel d'édition et visualisation de structures chimiques (projet WiiChem [18]).

de plus permis de renforcer le lien entre l'expert et le public. Aujourd'hui, la démocratisation des techniques de visualisation 3D ouvre grand la porte à la réalité virtuelle pour l'enseignement en chimie. Ces approches permettent une démarche pédagogique plus complète, plus moderne et plus motivante pour apprendre et enseigner. Il reste que ces nouvelles ressources doivent toutefois être utilisées lors de séances très encadrées pour que la « boîte noire » puisse dévoiler le maximum de ses « secrets ». Si la représentation 3D d'objets virtuels a bénéficié de progrès récents (lunettes actives 3D, écrans 3D...), la manipulation 3D par l'action directe de l'utilisateur est encore très limitée en raison du nombre restreint de périphériques 3D génériques. Cependant, l'apparition de dispositifs modernes comme la « Wiimote » ou la « Kinect » laisse envisager de nouveaux modes immersifs de création et manipulation par ordinateur de modèles moléculaires (figure 3) et, pourquoi pas, dotés d'interaction avec la simulation elle-même [18-19]. Dans ces nouvelles approches, éventuellement complétées par un dispositif haptique\*, la souris est abandonnée, le rôle de la main redevient central : un retour aux sources du modèle moléculaire proposé par von Hofmann en 1865...

Marc Baaden et Matthieu Chavent remercient l'ANR pour son soutien dans le cadre des projets FvNano (ANR-07-CIS7-003) et ExaViz (ANR-11-MONU-003) ainsi que les équipes de ces projets. La Région Champagne-Ardenne est ici remerciée pour l'aide financière apportée aux projets pédagogiques en chimie : 3DChem et WiiChem. Éric Hénon est particulièrement reconnaissant envers ses collaborateurs Cyrille Collard, Mickaël Gadroy et Michaël Krajecki pour leur aide et implication dans ces projets. Serge Antonczak tient à remercier ses collègues Jérôme Golebiowski et Sébastien Fiorucci sans lesquels cette progression pédagogique à l'aide de calculs et de programmation n'aurait pu se faire.

## Références

- [1] Chavent M., Lévy B., Krone M., Bidmon K., Nominé J.-P., Ertl T., Baaden M., GPU-powered tools boost molecular visualization, *Brief. Bioinform.*, **2011**, 12(6), p. 689.
- [2] Chavent M., Vanel A., Tek A., Lévy B., Robert S., Raffin B., Baaden M., GPU-accelerated atom and dynamic bond visualization using HyperBalls, a unified algorithm for balls, sticks and hyperboloids, *J. Comput. Chem.*, **2011**, 32, p. 2924.
- [3] [www.baaden.ibpc.fr/projects/fvnano/gputools](http://www.baaden.ibpc.fr/projects/fvnano/gputools)
- [4] McGill G., Molecular movies... coming to a lecture near you, *Cell*, **2008**, 133(7), p. 1127.
- [5] Isawa J., Animating the model figure, *Trends in Cell Biology*, **2010**, 20(12), p. 699.
- [6] [www.molecularmovies.com](http://www.molecularmovies.com) (rubrique « Showcase »).
- [7] Perkins J., Illustrating atoms and molecules, *2011 Journal of Natural Science Illustration* ([www.gnsi.org/journal/illustrating-atoms-and-molecules](http://www.gnsi.org/journal/illustrating-atoms-and-molecules)).
- [8] Goodsell D., *La machinerie de la vie*, EDP Sciences, **2010**.
- [9] <http://mg1.scripps.edu/people/goodsell>
- [10] <http://sites.google.com/site/akohlmeiy/news-and-announcements/sciencevsart>
- [11] Gillet A., Sanner M., Stoffer D., Olson A., Tangible interfaces for structural molecular biology, *Structure*, **2005**, 13(3), p. 483.
- [12] Collard C., Hénon E., [www.univ-reims.fr/3DChem](http://www.univ-reims.fr/3DChem), [www.unisciel.fr](http://www.unisciel.fr)
- [13] Chouchan D., La modélisation moléculaire là où on ne l'attend pas, *La Recherche*, **2009**, 432, p. 22.
- [14] Venkataraman B., Visualization and interactivity in the teaching of chemistry to science and non-science students, *Chem. Educ. Res. Pract.*, **2009**, 10, p. 62.
- [15] Linenberger K.J., Cole R.S., Sarkar S., Looking beyond Lewis structures: a general chemistry molecular modeling experiment focusing on physical properties and geometry, *J. Chem. Educ.*, **2011**, 88(7), p. 962.
- [16] McNaught I.J., Testing and extending VSEPR with WebMO and MOPAC or GAMESS, *J. Chem. Educ.*, **2011**, 88, p. 421.
- [17] von Hofmann A.W., On the combining power of atoms, *Proceedings of the Royal Institution of Great Britain*, **1865**, 4, p. 401.
- [18] Gadroy M., Hénon E., Chemistry with Wiimote, [www.univ-reims.fr/WiiChem](http://www.univ-reims.fr/WiiChem)
- [19] Delalande O., Férey N., Grasseau G., Baaden M., Complex molecular assemblies at hand via interactive simulations, *J. Comput. Chem.*, **2009**, 30, p. 2375.
- [20] Volkringer C., Loiseau T., Férey G., Morais C.M., Taulelle F., Montouillout V., Massiot D., Synthesis, crystal structure and <sup>71</sup>Ga solid state NMR of a MOF-type gallium trimesate (MIL-96) with 3-oxo bridged trinuclear units and a hexagonal 18-ring network, *Microporous and Mesoporous Materials*, **2007**, 105(1-2), p. 111.
- [21] <http://hyperballs.sourceforge.net> (rubrique « Software – Downloads »).



M. Chavent

M. Baaden

E. Hénon

S. Antonczak

### Matthieu Chavent

est chercheur associé à l'Université d'Oxford (Department of Biochemistry)<sup>1</sup>.

### Marc Baaden (auteur correspondant)

est chargé de recherche au CNRS à l'Institut de Biologie Physico-Chimique, Université Paris Diderot<sup>2</sup>.

### Éric Hénon

est professeur à l'Université de Reims Champagne-Ardenne<sup>3</sup>.

### Serge Antonczak

est professeur à l'Université de Nice-Sophia Antipolis<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Structural Bioinformatics and Computational Biochemistry, Department of Biochemistry, University of Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3QU (Royaume-Uni).

<sup>2</sup> Institut de Biologie Physico-Chimique, Laboratoire de Biochimie Théorique, UPR CNRS 9080, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 13 rue Pierre et Marie Curie, F-75005 Paris. Courriel : baaden@smplinux.de

<sup>3</sup> Institut de Chimie Moléculaire de Reims, Équipe « Biomolécules : synthèse et mécanismes d'action », UMR CNRS 7312, Université de Reims Champagne-Ardenne, Moulin de la Housse, F-51687 Reims Cedex 2.

<sup>4</sup> Institut de Chimie de Nice, Équipe « Modélisation et reconnaissance moléculaire », UMR CNRS 7272, Faculté des Sciences, Université de Nice-Sophia Antipolis, F-06108 Nice Cedex 2. Courriel : Serge.Antonczak@unice.fr

# Utiliser les technologies pour favoriser l'apprentissage des étudiants

## Quels sont les apports potentiels de la plate-forme WIMS ? Application à l'enseignement de la chimie

Jean-Marc Duffault, Nicolas Rabasso et Marie-Joëlle Ramage

### Résumé

La plate-forme WIMS (« Web interactive multipurpose server ») génère, en utilisant les fonctionnalités de logiciels libres, des exercices originaux, à variables aléatoires, corrigés automatiquement et notés, dans de nombreux domaines scientifiques ou non, et pour des niveaux d'apprentissage divers. Elle offre également une « classe virtuelle » où le travail et la progression de l'étudiant pourront être évalués. Ce dispositif favorise la motivation, l'apprentissage par l'interaction entre les étudiants et un retour régulier sur leur progression. Enfin, WIMS peut aider à la gestion des grands groupes hétérogènes. Au travers d'une présentation générale de quelques possibilités offertes par l'application, l'apprentissage de la chimie en premier cycle universitaire est présenté.

### Mots-clés

**Plate-forme WIMS, chimie, chimie organique, apprentissage, technologie, pédagogie universitaire, MIEC-JIREC 2011.**

### Abstract

#### Using WIMS platform for chemistry teaching purpose

The WIMS ("Web Interactive Multipurpose Server") is an open source, e-learning platform which hosts exercises with random variables. The numerous exercises available concern all fields of study, from the sciences to the humanities and languages, at all educational levels. The exercises are corrected and marked automatically. Virtual classes on the platform provide the users with a personal space. The rich and varied available resources contribute to student motivation, lend themselves to pair and group work and provide continuous feedback on student's progress. WIMS is the perfect tool for the management of large mixed level groups of learners. By presenting the main features of the platform, this article illustrates how it is used in teaching organic chemistry to undergraduate students.

### Keywords

**Platform WIMS, chemistry, organic chemistry, learning, technology, pedagogy, university studies, MIEC-JIREC 2011.**

La plate-forme WIMS (« Web interactive multipurpose server » [1]) a été créée en 1997 par Xiao Chang, professeur de mathématiques de l'Université de Nice Sophia Antipolis [2]. Comme toutes les plates-formes de formation, elle fournit des « classes virtuelles », espace de travail dans lequel le formateur compose des feuilles d'exercices, des documents et des tests à la disposition de ses étudiants et où il suit la leur progression.

WIMS permet également d'inventer des exercices à variables aléatoires, pouvant être rejoués plusieurs fois avec des paramètres différents. Par exemple, pour un exercice simple de calcul de pression par application de la loi des gaz parfaits, la masse ( $M$ ) et la température ( $T$ ) sont tirées aléatoirement alors que la pression ( $P$ ) est calculée par le logiciel. Ces exercices sont corrigés automatiquement par comparaison entre la valeur de la pression calculée par le logiciel et celle entrée par l'étudiant. Les réponses des étudiants sont alors notées.

La base d'exercices WIMS comporte plusieurs milliers d'exercices sur 38 thématiques (biologie, chimie, mathématiques, physique, langues, français...) pouvant couvrir les niveaux du primaire à l'enseignement supérieur. La liste des

modules (ensemble cohérent d'exercices sur un thème donné) publiés est disponible sur le wiki [3] de l'association des utilisateurs de WIMS, WIMS EDU [4]. La bibliothèque d'exercices est en constante évolution : chaque auteur qui le désire peut publier ses « modules » pour l'ensemble de la communauté. Dans le domaine de la chimie plus particulièrement, on y trouve des modules de niveau licence en atomistique, chimie théorique (OM), thermodynamique, chimie organique, et de nombreux modules de niveau lycée.

### Comment favoriser les apprentissages ?

#### *L'erreur comme levier pour comprendre*

Reprenons notre exercice sur la loi des gaz parfaits. Dans le cas d'une séance de travaux dirigés (TD) traditionnelle, si l'étudiant est en difficulté, il peut demander de l'aide à son voisin qui lui fournira la réponse numérique à la question posée. Lors d'une séance WIMS en revanche, ce même voisin ne devra plus lui donner la valeur numérique mais expliquer le raisonnement (ici  $PV = nRT$ ). Par ailleurs, si la

réponse de l'étudiant est fautive, WIMS l'avertit. C'est la confrontation entre sa réponse et le retour de l'application qui va lui permettre de prendre conscience qu'il n'a pas compris le raisonnement. Il s'agit bien là d'utiliser « l'erreur » de l'étudiant comme le signal d'une incompréhension. Lorsque l'on remplace une séance de TD par une séance d'exercices en utilisant WIMS, chaque étudiant n'a pas d'autre choix que de proposer une réponse pour obtenir un retour du logiciel. Il ne lui est pas possible d'obtenir la « bonne » réponse auprès de son voisin puisque celui-ci doit résoudre le même exercice mais avec des variables différentes. La réponse qu'il va fournir va bien refléter sa compréhension de la situation. En cas d'erreur, la discussion entre l'étudiant et l'enseignant ou l'étudiant et son voisin portera sur la manière de résoudre l'exercice (par exemple comment faire un calcul) et non pas sur le résultat. De plus, après la discussion, l'étudiant pourra relancer cet exercice avec des variables initiales différentes, et s'assurer ainsi que son raisonnement est correct. Le fait qu'un étudiant réussisse régulièrement un exercice peut également être l'indice de sa bonne compréhension.

### Des retours sur les apprentissages

#### Des retours pour les étudiants

Les retours fréquents sur la progression des étudiants favorisent leur apprentissage [5]. En utilisant WIMS, chaque réponse proposée par l'étudiant est automatiquement évaluée et un commentaire peut être programmé. Par exemple, la *figure 1* présente un retour automatisé à une réponse fautive. Le retour insiste sur le point de cours à utiliser pour résoudre l'exercice. L'étudiant peut alors relancer l'exercice et tenter de le résoudre en s'aidant de ce point de cours.

Figure 1 - Retour programmé en cas de réponse non attendue. L'étudiant peut « rejouer » l'exercice avec une autre molécule.

Si les étudiants sont encadrés par un enseignant, celui-ci interviendra uniquement en cas de difficulté réelle de l'étudiant. Ces retours individualisés sont moins fréquents lors des séances traditionnelles car la correction donnée au groupe est souvent privilégiée par rapport à un retour particulier.

#### Des retours automatiques : cas particulier de la chimie organique

L'une des particularités de la chimie organique, et c'est peut-être la raison pour laquelle elle est aimée ou détestée

des étudiants, est d'être essentiellement axée sur la représentation des molécules. Le développement d'un logiciel capable de corriger les données graphiques transmises par l'utilisateur est un véritable plus pour l'auto-évaluation et l'apprentissage de cette matière.

L'étudiant dessine la molécule dans la conformation de son choix et quelle que soit cette conformation, checkmol interprète cette représentation, en déduit la position relative des atomes dans l'espace et compare cette proposition à la molécule attendue.

Ainsi WIMS, couplé au logiciel checkmol développé par Norbert Haider [6], permet d'interpréter les réponses graphiques soumises par l'étudiant (*figure 2*).

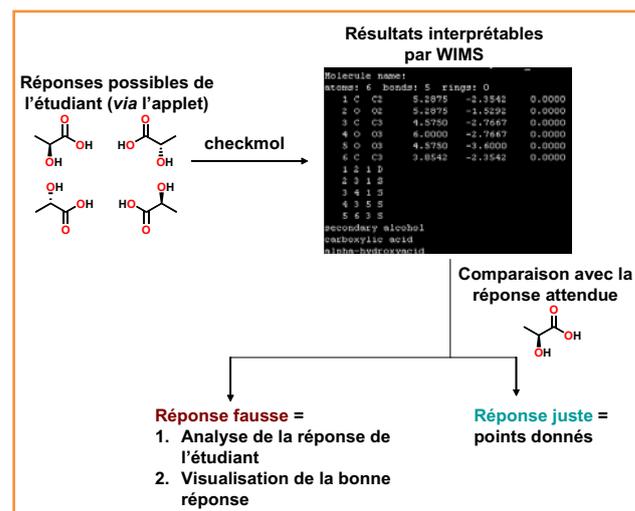


Figure 2 - Principe de l'utilisation couplée de WIMS et checkmol.

Une base d'exercices interactifs offre la possibilité d'évaluer les connaissances de l'étudiant de première année. Ces exercices abordent les acquis nécessaires à la poursuite d'études en chimie et plus particulièrement en chimie organique. Ainsi par exemple, un module de nomenclature permet, pour une structure donnée, de déterminer son nom en nomenclature IUPAC. De même, il est possible de faire l'inverse et de dessiner la structure du composé *via* une applet dédiée (*figure 3*).

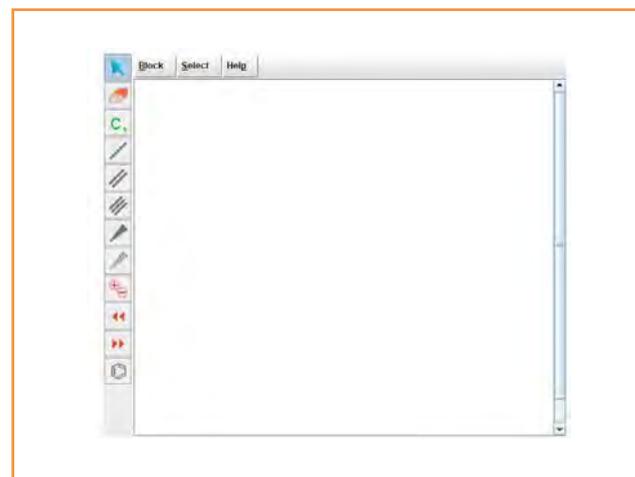


Figure 3 - Applet de dessin de molécule organique développée pour WIMS par Joke Evers (Pays-Bas).

D'autres exercices (hybridation, degrés d'insaturation...) permettent de poser des questions ouvertes ou de type QCM. De plus, il est possible de prévoir des « feuilles » d'exercices qui pourront ensuite être transformées en examen et permettront ainsi d'évaluer le travail de l'étudiant.

Enfin, WIMS propose un outil d'auto-évaluation de la progression de l'étudiant à travers un livret de compétences. Ce livret, configuré par l'enseignant, est constitué de *compétences* à acquérir. L'enseignant définit le nombre de paliers représentant une compétence. La compétence sera considérée comme acquise si tous les paliers ont été réussis. Le palier sera réussi si l'étudiant obtient un certain score à tous les exercices proposés dans ce palier, score choisi par l'enseignant. Un code couleur permet à l'étudiant de se situer par rapport aux compétences attendues et il pourra ainsi suivre sa propre progression.

### Retour pour les enseignants

L'enseignant peut suivre la progression individuelle de l'étudiant, mais également celle du groupe, WIMS fournissant une analyse globale des résultats. La *figure 4* présente un tableau généré automatiquement par WIMS à partir des résultats du groupe d'étudiants inscrits dans une « classe virtuelle ». L'indice de difficulté traduit les points difficiles pour le groupe : plus cet indice est élevé et plus l'exercice est difficile pour le groupe. Il est calculé par le logiciel à partir du nombre d'essais, de la durée et des résultats obtenus. Seule la durée des exercices terminés est comptabilisée. La colonne « nouveau » donne le nombre de fois où l'exercice a été lancé, la colonne « score », celui où l'exercice a été terminé. L'enseignant peut ainsi repérer les points incompris par la majorité du groupe et éventuellement y revenir.

Feuille 4. Chap 1 : Spectroscopie des hydrogénoïdes (Durée théorique 49 min.)						
Exercice	points requis	indice de difficulté	moyenne/participant			
			nouveau	score	points	durée
1 Domaines de longueur d'onde	10	0.2	17.8	16.8	119.4	3
2 Niveaux d'énergie d'un hydrogénoïde	20	0.6	4.5	3.7	25.6	3.5
3 Raie d'absorption d'un hydrogénoïde 1	10	1.4	5.1	4.2	22.1	12.6
4 Raie d'absorption d'un hydrogénoïde 2	10	1.1	2.9	2.4	13.8	4.9
5 Excitation d'un hydrogénoïde	10	1.5	1.3	0.9	5.6	3.5
6 Ionisation d'un hydrogénoïde	10	3.1	3.6	2.8	10.1	16.9
7 Emission lumineuse d'un hydrogénoïde	10	1.8	3.1	2.1	10.9	7.9
8 Irradiation d'un hydrogénoïde	10	1.1	2.3	1.9	12.4	5.3
9 Nombre de transitions possibles	10	1.0	1.5	1.1	6.3	1.6
<b>Somme</b>	<b>100</b>	<b>12.4</b>	<b>41.9</b>	<b>35.7</b>	<b>226.1</b>	<b>59.3</b>

Figure 4 - Analyse des statistiques d'activité du groupe pour une série d'exercices.

### Augmenter la motivation des étudiants

Lors d'une séance traditionnelle de TD, l'étudiant peu motivé ou en difficulté peut se contenter de copier la correction. Il s'agit d'une attitude passive par rapport aux apprentissages. En utilisant WIMS comme support, l'étudiant prend obligatoirement une part active puisqu'aucune correction ne lui sera fournie tant qu'il n'aura pas proposé une réponse. Il n'est pas obligé de suivre le rythme du groupe, c'est-à-dire de fournir une solution avant que la correction ne soit proposée, car la réponse sera donnée par le logiciel. L'apprentissage utilisant l'interaction entre les étudiants est favorisé, comme mentionné plus haut : chaque étudiant ayant ses propres variables initiales pour un même exercice, la discussion entre lui et son voisin

va porter sur la résolution du problème (comment obtenir la valeur/la formule que je dois donner) et non pas sur une éventuelle valeur numérique.

### Gérer les groupes hétérogènes

En choisissant convenablement les variables initiales, l'enseignant peut composer des feuilles d'exercices de difficulté croissante. Ainsi, il pourra fournir du matériel adapté à chaque étudiant suivant son profil. Par exemple, depuis 2003, l'UFR des sciences de l'Université Paris-Sud organise une séance de TD d'atomistique offrant deux feuilles d'exercices distinctes sur le modèle de Slater, qui portent sur la configuration électronique fondamentale et l'énergie totale des atomes, les constantes d'écran, les calculs d'énergie d'ionisation. La première feuille est obligatoire et doit être entièrement terminée. Elle comporte des exercices dans lesquels les calculs d'énergie sont détaillés étape par étape. Les atomes sont choisis parmi les éléments des trois premières périodes de la classification périodique. La seconde feuille propose des exercices sans étape et les atomes sont choisis sur les quatre premières périodes de la classification périodique (introduction des orbitales *d*). Si l'étudiant termine la première feuille durant la séance WIMS, il doit travailler la seconde. Il peut également travailler sur ces feuilles en dehors des séances. À titre indicatif, pour le premier semestre 2011, les exercices de la feuille obligatoire ont été lancés 5 500 fois (colonne « nouveau » des statistiques d'activités de cette feuille pour toute la population concernée, soit environ 150 étudiants), tandis que ceux de la feuille facultative ont été lancés 1 000 fois.

Bien qu'il n'y ait pas d'étude précise récente de l'impact de WIMS sur la motivation des étudiants, nous pouvons présenter des éléments convergents : dans le cadre de l'évaluation des enseignements et des formations, les étudiants se déclarent majoritairement satisfaits des séances WIMS, certains allant jusqu'à demander des feuilles d'exercices dans des disciplines n'en proposant pas encore. Les premières séances en chimie (atomistique) ont été organisées en 2003 en L1 physique-chimie-sciences de la Terre. À l'époque, une séance de TD traditionnelle avait été remplacée par une séance WIMS. Aujourd'hui, quatre séances sont incluses dans le cursus et des exercices sur de nouvelles thématiques sont en réflexion. À la même époque, des séances ont été organisées en biologie sur la thématique de la reconnaissance de tissus : les exercices proposent chaque étape conduisant à l'identification du tissu. Les étudiants doivent réussir plusieurs fois les mêmes exercices en tirant à chaque fois des tissus différents. En 2011, l'usage de WIMS a été étendu à l'apprentissage des cours en biologie pour les étudiants inscrits en L1 biologie-chimie-sciences de la Terre : les étudiants doivent travailler en dehors des cours, sur des feuilles d'exercices avant les séances de TD ; 70 % des étudiants (sur un effectif d'environ 350) travaillent effectivement ces feuilles. Tous les témoignages des enseignants convergent : les étudiants s'investissent plus lorsqu'ils utilisent WIMS.

### Comment créer ses propres exercices ?

WIMS est également un logiciel de programmation : cette application, sous licence GNU GPL, interagit avec de nombreux logiciels tiers [7] et possède son propre langage.



Figure 5 - Interface de programmation WIMS en mode « createxo ». Le menu situé à gauche de la fenêtre pointe vers les différents modes de programmation possibles : modèles préparés (développeur débutant), createxo et modtool (développeur confirmé).

L'interface de programmation est accessible à partir de chaque « classe virtuelle ».

L'enseignant qui souhaite programmer lui-même ses propres exercices peut utiliser des modèles « préparés » [8], pour lesquels il va spécifier le jeu de variables initiales, le texte de l'exercice et le calcul éventuel de la réponse.

L'enseignant plus expérimenté peut programmer des exercices en utilisant l'interface « createxo » (figure 5), car les requêtes aux logiciels tiers sont déjà programmées et disponibles. Enfin, les experts désirant créer des exercices plus complexes peuvent demander un compte de développement « modtool ».

Les formateurs peuvent donc composer des feuilles d'exercices constituées soit à partir d'exercices piochés dans la base WIMS, soit créés par eux-mêmes.

## Notes et références

- [1] WIMS : plate-forme d'apprentissage en ligne avec banque d'exercices interactifs et à données aléatoires (en ligne), Projet PLUME, Unité Réseaux du CNRS (consulté le 03/04/2012), [www.projet-plume.org/fr/fiche/wims](http://www.projet-plume.org/fr/fiche/wims)
- [2] Serveur historique de WIMS : <http://wims.unice.fr>
- [3] <http://wiki.wimsedu.info>
- [4] WIMS EDU, le site des utilisateurs de WIMS (en ligne) (consulté le 03/04/2012), <http://wimsedu.info>, référence l'ensemble des modules disponibles.

- [5] Astolfi J.-P., *L'erreur, un outil pour enseigner*, ESF, 1997 ; Saint-Onge M., *Moi j'enseigne, mais eux apprennent-ils ?* (4<sup>e</sup> éd.), Beauchemin Chenelière Éducation, 2008.
- [6] Norbert Haider, Department of Drug and Natural Product Synthesis, Faculty of Life Sciences, University of Vienna, Althanstraße 14, A-1090 Vienna (Autriche). E-mail : [norbert.haider@univie.ac.at](mailto:norbert.haider@univie.ac.at)
- [7] Logiciels libres de calcul (Pari/GP, Octave, Maxima), de dessin (Gnuplot, Povray) et de typographie (TeX), checkmol (liste non exhaustive).
- [8] [www.cetice.u-psud.fr/WIMS/Atelier\\_Chimie\\_Orga\\_MIEC2011.pdf](http://www.cetice.u-psud.fr/WIMS/Atelier_Chimie_Orga_MIEC2011.pdf) (consulté le 03/04/2012).

## Pour aller plus loin...

- Serveur WIMS de l'Université Paris-Sud (ouvert à tous) : <http://wims.u-psud.fr/wims>
- Module de chimie organique : <http://tinyurl.com/WIMS-ChimieOrga>
- Pour consulter les modules d'atomistique ou de thermodynamique, placez-vous sur le serveur WIMS de votre choix et recherchez-les grâce au moteur de recherche interne à WIMS en utilisant les mots-clés : atome, molécule et thermodynamique.



J.-M. Duffault



N. Rabasso



M.-J. Ramage

Jean-Marc Duffault<sup>1</sup>, Nicolas Rabasso<sup>2</sup> et Marie-Joëlle Ramage<sup>3</sup> sont maîtres de conférences à l'Université Paris-Sud\*.

\* Université Paris-Sud, 15 rue Georges Clemenceau, F-91405 Orsay Cedex.

<sup>1</sup> Laboratoire Physico-Chimique de l'État Solide (LPCES), Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO).  
Courriel : [jean-marc.duffault@u-psud.fr](mailto:jean-marc.duffault@u-psud.fr)

<sup>2</sup> Laboratoire de Synthèse Organique et Méthodologie (LSOM), Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO).  
Courriel : [nicolas.rabasso@u-psud.fr](mailto:nicolas.rabasso@u-psud.fr)

<sup>3</sup> Laboratoire de Didactique des Sciences d'Orsay (DiDaScO).  
Courriel : [marie-joelle.ramage@u-psud.fr](mailto:marie-joelle.ramage@u-psud.fr)



## www.lactualitechimique.org

Connaissez-vous bien le site de l'AC ?

**Vous y trouverez :**

- le sommaire et l'éditorial du dernier numéro
- des actualités
- un moteur de recherche

**Et aussi :**

- les articles en ligne (certains accessibles gratuitement, d'autres au prix de 4€)
- les archives des numéros thématiques (depuis 1999) ou à rubriques (depuis 2000)

**Sans oublier que vous pouvez également :**

- acheter un numéro en pdf
- vous abonner à la version électronique

Alors vite, à votre souris !



# Deux savants japonais et la famille Curie, Nobuo Yamada et Toshiko Yuasa

Keiko Kawashima

Cet article présente deux savants japonais, un homme et une femme, qui travaillaient avec la famille Curie. Le premier, Nobuo Yamada, est encore peu connu, même au Japon, bien qu'il fût le premier chercheur japonais à l'Institut du Radium. Les relations entre les deux scientifiques et la famille Curie sont représentées dans l'encadré 1.

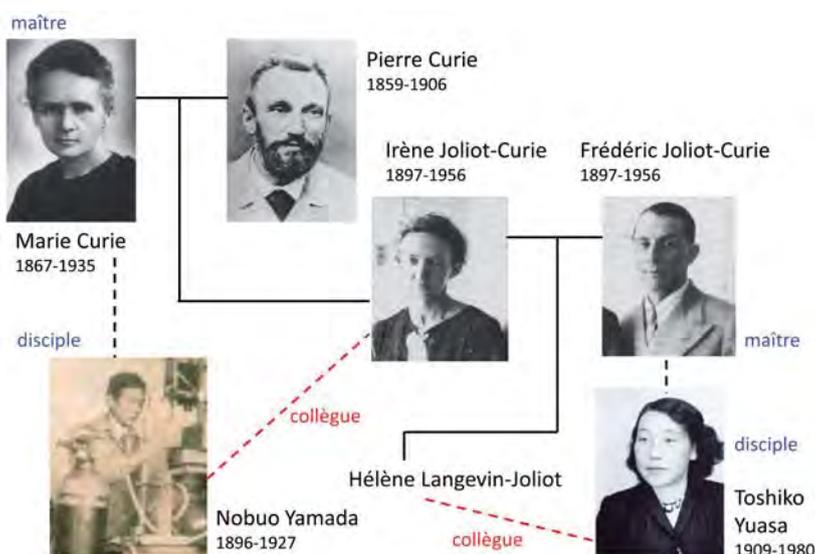
Dans son livre sur Marie Curie, Jean-Pierre Poirier a publié une courte biographie de Yamada [3]. Pour cet ouvrage, je l'ai aidé en interviewant le fils unique de Yamada qui a recherché les traces de son père lorsqu'il fut à la retraite.

Yamada était connu au Japon pour être un spécialiste de la recherche d'hélium naturel. L'hydrogène utilisé dans les dirigeables, alors en pleine expansion, présentait un réel danger ; aussi recherchait-on un gaz de substitution, et l'hélium, gaz inerte, était considéré comme beaucoup plus sûr. La découverte d'une source d'hélium exploitable dans les puits de pétrole du Kansas en 1903 avait laissé espérer l'existence d'autres sources naturelles, d'où des recherches géologiques dans ce sens. Professeur associé à l'Université impériale de Tokyo, Yamada travaillait dans le laboratoire de l'Institut de recherches aéronautiques créé le 18 avril 1918 dans le cadre de cette université, et en relation étroite avec les autorités militaires. Il analysait les gaz présents dans diverses sources, comme les gaz des puits de pétrole, des sources minérales ou des mines de charbon. Mais le taux d'hélium détecté était extrêmement faible, quelques millièmes de pourcent, rendant impossible l'idée même d'une exploitation rentable [4] (voir encadré 2 page 52).

En 1924, alors âgé de 27 ans, Nobuo Yamada fut envoyé à l'Institut du Radium par le gouvernement japonais pour travailler sur la radioactivité. À l'époque, le Japon souhaitait devenir aussi puissant que les pays occidentaux

## Encadré 1

### Yamada, Yuasa et la famille Curie



## Nobuo Yamada (1896-1927), premier chercheur japonais à l'Institut du Radium

Né en 1896, Nobuo Yamada disparaît très jeune, à 31 ans – et nous devinons pourquoi il est inconnu, même au Japon –, à la suite de lésions dues à son exposition à la radioactivité, celle du polonium notamment. À l'époque, personne ne connaissait l'origine de l'affection dont il souffrait et on la considérait comme une maladie rare et inexplicable dont on avait peur. En conséquence, la famille de Yamada jeta presque tous ses biens provenant de France pour éviter une supposée contamination et faire cesser les rumeurs menaçantes envers eux. L'existence de ce savant plongea donc dans l'oubli.

Lorsqu'elle écrivit la biographie de Marie Curie, Susan Quinn fut la première à remarquer ce curieux personnage [1]. Le nom de Yamada se trouve aussi dans une lettre d'Irène Curie [2], qui était alors sa collègue à l'Institut du Radium.



Nobuo Yamada utilisant une chambre de Wilson (1924).  
© Musée Curie (Coll. ACJC).

## Encadré 2

**Nobuo Yamada,  
un spécialiste des recherches sur l'hélium**

Avant son départ pour la France, à l'Institut de recherches aéronautiques de Tokyo au début des années 1920, Yamada analysait les gaz extraits des sources minérales, des sources pétrolifères, ainsi que des mines de charbon. L'Institut avait été créé en avril 1918 dans le cadre de l'Université impériale, et les recherches dans le domaine aéronautique étaient sous la responsabilité des professeurs des départements de sciences et d'ingénierie. Mais les équipements et le personnel restaient trop insuffisants pour que de véritables recherches pussent débuter dès la fondation. Les quatorze premières publications parurent de février 1921 à mars 1926 et constituèrent le premier volume des *Reports of the Aeronautical Research Institute* (Tokyo Imperial University), rédigé en anglais, avec un résumé en japonais à la fin de chaque mémoire. L'étude de Yamada, « On the contents of helium and other constituents in Japanese natural gas », parut en octobre 1923.

Au Japon, les recherches sur l'hélium naturel avaient été initiées par les professeurs K. Terazawa et T. Kobayasi dès l'ouverture de l'Institut. Ils confièrent la suite de l'étude à Yamada en avril 1922. Les travaux de référence auxquels se réfère Yamada étaient ceux du Français Charles Moureu, plus tard assisté de R. Biquard et de A. Lepape, et des Américains Hamilton Cady et David McFarland. Yamada choisit d'utiliser la méthode de séparation par cryogénie des chimistes américains. Les résultats de l'analyse de nombreux échantillons furent décevants, le taux d'hélium présent dans les sources japonaises était le plus souvent à l'état de traces, au mieux de l'ordre du cent-millième, trop faible pour être exploité. Il fallait poursuivre la recherche, ce qui fut entrepris par d'autres chercheurs, guidés par Yamada avant son départ pour l'Europe. Cette nouvelle étude, « On the contents of helium and other constituents in the natural gases of Japan », par Y. Kano et B. Yamaguti, confirmant les conclusions de Yamada, fut publiée en février 1926, n° 13 de ce même volume de mémoires. Pourquoi donc Yamada fut-il envoyé étudier la radioactivité à Paris, dans un champ éloigné de ses recherches en cours ? Des recherches dans les archives diplomatiques permettraient peut-être de trouver une réponse...

Danielle Fauque

dans tous les domaines, notamment dans le domaine scientifique. Yamada était un jeune homme brillant très prometteur, dont le génie était reconnu dans son pays qui habituellement accorde plus d'attention à l'âge qu'au talent. Cependant, les raisons pour lesquelles il a été envoyé à l'Institut du Radium restent obscures. Marie Curie lui proposa de travailler avec Irène, et ces deux jeunes chercheurs publièrent ensemble trois articles. Yamada, pour sa part, publia en plus trois articles indépendants [5].

Yamada quitta la France par bateau transatlantique et traversa les États-Unis avec le train transaméricain, écrivait-il en 1926 à Irène Joliot-Curie. Tombé malade à bord du bateau qui le ramenait au Japon, il fut hospitalisé à Tokyo dès son arrivée, en mars 1926. Il quitta l'hôpital en juillet, espérant reprendre ses activités à l'université, mais trop fatigué, il ne le put. Les affections dues à la radioactivité étaient alors inconnues des médecins japonais, qui se trouvaient dans l'incapacité de le soigner.

À son retour au Japon, il fut reçu docteur de l'Université de Tokyo. Dans sa lettre à Irène, il remerciait Marie Curie et écrivait : « Grâce à travaux que j'ai publié jusqu'à présent, j'ai obtenu le titre de docteur ès science de Japon. Je remercie infiniment à Mme Curie et à vous pour cela. Chez nous, ce titre est très difficile à obtenir. Il n'y a pas beaucoup qui ont

le titre à notre âge » (il avait alors 30 ans) [6]. Cependant, ses recherches parisiennes ont diminué son espérance de vie.

La photo présentée page 51 est la seule que nous possédons de Yamada dans son laboratoire à Paris. Presque rien n'était prévu à l'Institut du Radium comme protection contre la radioactivité. Le passeport de Yamada était encore radioactif récemment. Ni Marie Curie ni ses collègues des deux pays n'ont établi de relation entre la radioactivité et sa maladie, Yamada cependant la soupçonnait. En effet, il écrivait dans la même lettre : « la cause de la maladie n'est pas encore claire. Il est certain que j'ai été très fatigué à la fin de long séjour à l'étranger, mais aussi il y avait intoxication par les émanations. Chez nous, nous n'avons pas assez de quantité de substances radioactives et par conséquent nous n'avons aucune description sur intoxication par ces substances. Je pense qu'il est intéressant de comparer le cours de ma maladie avec celui de précédents. Si vous [Irène] savez par hasard quelques exemples de cours des malades en France, vous serez très gentille de m'informer les noms et les numeros des journaux sur lesquels les symptômes des intoxiqués sont décrit » [6].

Yamada avait raison. Il est décédé le 1<sup>er</sup> novembre 1927, un an après cette lettre. La veille de sa mort, le gouvernement japonais lui décernait une décoration, mais il était déjà inconscient. Ni Yamada, ni le gouvernement japonais n'ont pu atteindre le but envisagé, c'est-à-dire profiter de ces recherches effectuées en France pour développer le Japon. Yamada est, comme l'a été aussi Sonia Cotelle [7], une des premières victimes d'empoisonnement au polonium. Ajoutons que sa vie représente un côté de l'époque de Meiji et Taisho, l'aube du Japon moderne.

C'est en 1934, sept ans après la mort de Yamada, que son ancienne collègue, Irène, et son mari, Frédéric Joliot, découvraient la radioactivité artificielle.

**Toshiko Yuasa (1909-1980), première scientifique japonaise ayant obtenu un poste permanent en France**

Sur Toshiko Yuasa, nous disposons de nombreux documents, consultables tant en France qu'au Japon, car elle a travaillé longtemps comme maître de recherche au CNRS, à l'Institut de physique nucléaire à Orsay. Le Centre des recherches de genre à l'Université Ochanomizu pour les filles, ancienne Université de Yuasa, a rassemblé également des archives et des documents sur les études de cette femme, première scientifique japonaise internationale [8].



Yuasa est née le 11 décembre 1909 dans une famille très lettrée de samouraïs bien connue à Tokyo. Sa grand-mère paternelle excellait dans les arts mathématiques traditionnels japonais, et son père était ingénieur et inventeur. La famille de sa mère descendait d'une famille de poètes, dont le poète Moribe Tachibana (1781-1844), spécialiste des Waka au XVIII<sup>e</sup> siècle, est considéré comme un des quatre classiques japonais de cette époque [9]. Depuis son enfance, la jeune fille était attirée par les sciences, et à cette époque au Japon, il y avait quelques

universités où les filles pouvaient les étudier. Elle poursuivit donc des études à l'Université féminine d'Ochanomizu. Si Yuasa était née quelques années plus tôt, elle n'aurait pas pu devenir scientifique. Rappelons le cas exceptionnel de Marie Curie qui a ouvert le chemin à la première génération des étudiantes en sciences à l'Université en France.

Après Ochanomizu, Yuasa a continué d'étudier dans une université mixte cette fois (l'Université de Tokyo Bunrika), où elle fut la première étudiante en physique ; elle se spécialisa en spectroscopie. Elle est devenue ensuite enseignante à Ochanomizu. Vers 1937, elle fut très fortement marquée par la lecture d'un article d'Irène et Frédéric Joliot-Curie sur la radioactivité artificielle [10]. Cette « rencontre » la décida à aller étudier en France.

C'est donc Yuasa elle-même qui choisit la France, contrairement à Yamada qui, quant à lui, avait été rémunéré et envoyé en mission en quelque sorte à l'Institut du Radium par le gouvernement japonais. Les études de Yamada participaient dès le début à une sorte de programme politique gouvernemental, tandis que celles de Yuasa dépendaient plutôt de sa passion personnelle. Cette situation était aussi une conséquence de l'inégalité des sexes au Japon à cette époque. En effet, le gouvernement japonais considérait qu'un projet scientifique appartenait au domaine masculin par excellence, et jamais aux femmes. Yuasa n'avait donc pas la possibilité d'effectuer une carrière de chercheur au Japon.

Après un examen d'aptitude pour effectuer des études comme boursière du gouvernement français, Yuasa obtint un billet qui aurait dû la faire partir le 6 septembre 1939. Mais la guerre venait d'être déclarée, annulant *de facto* le voyage. Yuasa, dotée d'une force de caractère peu commune dont elle fit preuve toute sa vie, finit par partir d'elle-même le 26 janvier 1940 par bateau et arriva à Marseille le 1<sup>er</sup> mars. Dans ses souvenirs, elle se rappelle la découverte des marronniers couverts de jeunes feuilles vertes [11]. Elle arriva à Paris le 2 mars et rencontra Irène le 12 mars, qui lui dit qu'étant données les circonstances, il ne lui était pas possible d'accueillir des étrangers dans son laboratoire de l'Institut du Radium, et lui proposa de rencontrer le professeur Joliot au Collège de France. Mais Yuasa dut attendre, et c'est seulement à la suite d'une rencontre avec Paul Langevin qui lui fit une lettre de recommandation le 27 mars que Joliot lui donna une réponse positive. Joliot réussit à lui obtenir une autorisation de résidence sous condition qu'elle prépare une thèse. Le 19 avril, elle entra au Laboratoire de chimie nucléaire du Collège de France. Frédéric Joliot-Curie devint son directeur d'études ; c'est donc la France qui a payé les études de cette scientifique japonaise.

Ils commencèrent à travailler immédiatement. Haynes, un chercheur américain, les rejoignit. Yuasa souligne combien Joliot insistait sur l'importance des échanges personnels entre chercheurs, seul moyen d'une entente internationale [12]. Yuasa assista au dernier séminaire donné par Paul Langevin, très impressionnant écrit-elle. Joliot prépara du thé et une discussion libre s'engagea. Elle était la seule femme au laboratoire. Hans Halban, venu d'Allemagne, posait plus de questions que les autres. Francis Perrin, incorporé, était en uniforme militaire. Après ce séminaire, la situation française s'est beaucoup dégradée. À la mi-mai, Joliot lui conseilla de retourner au Japon pour sa propre sécurité. Elle dut partir pour Bordeaux se mettre à l'abri. Au bout de dix mois, elle demanda à Joliot de la rappeler, ce qu'il accepta. À Paris, elle participa à la fabrication de la chambre

de Wilson et à d'autres équipements. Pour Yuasa, Joliot portait beaucoup d'attention au Japon et à sa culture, peut-être, écrivait-elle, parce qu'un chercheur japonais avait travaillé avec Marie Curie [13]. Yuasa fut formée par Joliot lui-même durant ces années difficiles. Joliot insistait aussi sur les qualités manuelles qu'elle devait acquérir pour devenir un bon expérimentateur. Elle inventa un dispositif pour le calcul de la décroissance radioactive pour lequel Joliot lui conseilla de prendre un brevet, et construisit un spectroscope de masse en plexiglas. Sa thèse, sur le spectre continu des rayons  $\beta$  des radioéléments artificiels, soutenue le 6 décembre 1943 à la Sorbonne, était dédiée au professeur F. Joliot-Curie et à ses parents. Irène faisait partie du jury (voir *encadré 3* page 54).

Dans l'introduction, Yuasa remerciait F. Joliot-Curie de l'avoir accueillie dans son laboratoire dans une atmosphère de compréhension et de camaraderie, ce qui lui avait fourni un réel réconfort moral et intellectuel [14], et Irène, toujours intéressée par son travail et encourageante. Elle exprimait sa gratitude envers le gouvernement français pour lui avoir accordé, en 1940, une bourse lui permettant d'entreprendre des études en France, et envers les professeurs de son pays natal qui l'avaient orientée vers la recherche scientifique. Ce travail, ajoutait-elle, était publié grâce à l'aide offerte par le Service des œuvres françaises à l'étranger, l'Institut des études japonaises et l'Ambassade du Japon en France [15].

À partir de 1940, l'occupation allemande désorganisa en temps le travail du laboratoire. La jeune équipe constituée par Joliot-Curie dès 1937 se trouvait en partie dispersée et se réduisait à cinq chercheurs dont Yuasa. Un cyclotron en construction permettrait d'obtenir des sources radioactives intenses. Malgré le contexte (le Japon était un des pays alliés de l'Allemagne nazie), il ne semble pas qu'il y eût d'inégalité parmi les chercheurs étrangers dans ce laboratoire. Des chercheurs allemands y travaillaient également. S'ils n'étaient pas mis dans toute la confiance du laboratoire, ils essayaient cependant de se faire oublier.

De plus, Frédéric était disciple de Marie Curie et mari de sa fille Irène, deux femmes décidées et grandes scientifiques ; son laboratoire était exceptionnellement accueillant pour les chercheuses, même en France [16] qui, comme le Japon, était assez misogyne à l'époque. Rappelons par exemple que les femmes n'avaient le droit de vote ni au Japon ni en France ; il ne leur sera accordé qu'après la guerre, soit plus de 25 ans après les États-Unis. Yuasa, chanceuse japonaise, a trouvé en France, pour la première fois, un maître idéal.

Le 7 juin 1944, ordre fut donné à tous les Japonais résidant en France de rentrer dans leur pays. Yuasa dut quitter Paris avec les autres Japonais pour Berlin où elle essaya de poursuivre ses recherches. Otto Hahn dont le laboratoire avait été détruit en février 1944 la dirigea vers Christian Gerthsen [17]. Ce professeur de l'Université de Berlin, ancien élève de Geiger, reconnu comme expérimentateur spécialiste du rayonnement protonique, l'accueillit dans son laboratoire à partir du 16 décembre 1944. Yuasa y construisit un spectromètre à double foyer pour le rayon  $\beta$ . Elle eut alors l'occasion de rencontrer Geiger lui-même dans sa maison près de la gare de Postdam [18].

Le 24 avril 1945, les troupes soviétiques entraient dans Berlin. Le 8 mai, l'armistice était signé. Mais l'Union soviétique et le Japon étaient toujours en guerre. Les Soviétiques ordonnèrent aux Japonais d'aller à Moscou. Yuasa partit en camion avec un groupe de 150 de ses concitoyens le 19 mai 1945. Arrivés à Moscou le 25 mai, ils

## Encadré 3

### Toshiko Yuasa, Contribution à l'étude du spectre continu des rayons $\beta^-$ émis par les corps radioactifs artificiels (1943)

Yuasa soutint ses deux thèses de doctorat le 6 décembre à la Faculté des sciences de Paris. La première, de 67 pages avec schémas et diagrammes incorporés, fut publiée par Gauthier-Villars en 1944. La seconde, *Chocs anormaux des rayons  $\beta^-$  le long de leur trajectoire, observés dans la chambre de Wilson*, n'a pas été publiée.

Le jury était constitué des professeurs Jean Cabannes, président, professeur chargé des recherches physiques, Irène Joliot-Curie, examinatrice, professeur chargée de la physique générale et de la radioactivité, et M. Lucas, examinateur. La thèse était dédiée à Frédéric Joliot-Curie, « *en hommage à ma profonde reconnaissance* », à son père « *en souvenir de sa compréhension parfaite de mes études* », et à sa mère en « *témoignage d'affection de sa fille* ».

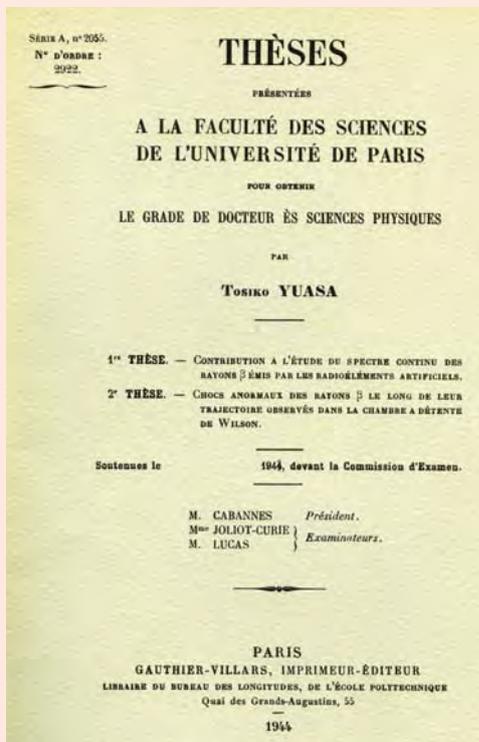
La thèse elle-même est précédée d'un avant-propos et d'une introduction. Dans l'avant-propos, Yuasa précise que ses recherches faisaient partie d'un programme de travail plus étendu proposé au Laboratoire de chimie nucléaire du Collège de France par Joliot-Curie. Ce programme consistait à déterminer, avec toute la précision possible, l'ensemble des caractéristiques nucléaires de certains radioéléments artificiels pouvant être choisis comme substance de référence pour la détermination éventuelle des constantes de nouveaux autres radioéléments (constantes de désintégration, énergie maximum des spectres continus des rayons  $\beta$ , de l'énergie des rayons  $\gamma$ , des sections efficaces de capture des neutrons). Ces éléments pourraient être aussi choisis comme détecteurs-étalons pour la comparaison de l'intensité des sources de neutrons de natures diverses. Deux radioéléments étaient retenus dont le radiovanadium V (52,23) en raison de la simplicité de son rayonnement, de l'ordre de grandeur de sa période et de la facilité d'obtention, peu étudiés jusqu'à cette date (p. 1).

Il s'agissait d'étudier le spectre continu émis par un radioélément se transformant en un corps stable. La continuité du spectre suggérait, disait-elle, l'existence du neutrino (voir Fermi, 1934). Mais ses calculs ne correspondaient pas aux résultats de l'expérience. La théorie de Fermi avait été modifiée par Konopinski et Uhlenbeck (1935), par Kurie, Paxton et Richardson (1936), puis par d'autres chercheurs sans donner de satisfactions complètes. Quand Yuasa commença ses recherches, il n'existait donc pas de

théorie complète du spectre continu  $\beta$ . Il était donc nécessaire d'avoir de nouveaux résultats expérimentaux.

Trois méthodes pouvaient être envisagées (p. 6) : 1. La méthode d'absorption des rayons  $\beta$  dans la matière. 2. La méthode du spectrographe magnétique. 3. La chambre de Wilson. La première, peu précise, n'est pas retenue. La seconde donnait d'excellents résultats (précision, rapidité, grand nombre de rayons dont on fait la statistique) avec un spectrographe bien construit comme celui de Lawson et Tyler (1940). La troisième, très précise, demandait beaucoup de travail et le nombre de rayons pouvait ne pas suffire. Ce désavantage était diminué par l'utilisation d'une forte source de rayons  $\beta$  produite par un cyclotron et d'une chambre de Wilson à grand temps d'efficacité. Le cyclotron du Collège de France répondait bien à cette exigence (il constituait la source de neutrons), et la chambre de Wilson du laboratoire avait un temps d'efficacité dix fois supérieur à une chambre ordinaire. Pour compléter, on pouvait utiliser en même temps un spectrographe magnétique et on comparait les résultats des deux méthodes. Cet appareil était en construction au moment de sa soutenance. Yuasa commençait par décrire la méthode expérimentale employée, puis dans les deux parties suivantes, elle présentait les résultats bruts obtenus avec deux radioéléments, As (76,33) et V (52,23) [produits par capture radiative de neutrons lents par As (75,33), pour l'un et V (51,23) pour l'autre]. Dans le dernier chapitre, elle discutait les résultats, résumait son travail puis présentait ses conclusions : « *L'application des théories de Fermi et K-U fait intervenir des formules approchées dépendant du numéro atomique de l'élément et de l'énergie des rayons  $\beta$ . Ces formules ne sont pas toujours valables pour un spectre pour tout le domaine d'énergie. Il est nécessaire d'utiliser les formules approchées en tenant compte de leur validité suivant le numéro atomique et la région d'énergie envisagée* » (fin du texte, p. 63).

Danielle Fauque



durent prendre immédiatement un train à destination de la Sibérie. Ils arrivèrent en Mandchourie, alors occupée par les Japonais, le 3 juin [19]. Yuasa avait emporté avec elle le spectromètre construit à Berlin, caché dans son sac à dos durant tout le voyage [20]. Le 30 juin, elle était au Japon, auprès de sa mère gravement malade [21].

Les conséquences des bombes atomiques lâchées sur Hiroshima et Nagasaki la choquèrent profondément. Si les recherches sur la radioactivité, auxquelles elle s'était dévouée, menaient à un tel résultat ! Après la guerre, elle enseigna comme autrefois à Ochanomizu, mais son cœur était toujours à Paris. Yuasa, qui avait goûté la vie intellectuelle et académique parisienne, en restait très frustrée. De plus, dans un Japon maintenant occupé par les États-Unis, les scientifiques, notamment spécialistes de la

radioactivité, ne pouvaient plus travailler, car toutes les recherches sur l'énergie atomique étaient interdites. Par exemple, un cyclotron japonais avait été détruit en novembre 1945 par les soldats américains.

Frédéric Joliot-Curie lui obtint finalement un poste en France, et Yuasa fut de retour à Paris en 1949. En 1955, elle donnait officiellement sa démission à Ochanomizu et décidait de vivre définitivement à Paris. Elle commença par travailler au Collège de France comme chargée de recherche. Puis en 1957, elle fut nommée maîtresse de recherches au CNRS, où elle resta 31 ans. C'est peut-être la première fois, qu'une (ou un) scientifique japonais(e) trouvait un poste permanent en France. En 1972, elle était nommée directeur de recherche à l'Institut de physique nucléaire d'Orsay (IPN).

Toujours en respectant l'esprit scientifique de la famille Curie, Yuasa gardait aussi l'esthétisme japonais en tant que descendante d'une famille de lettrés. Elle écrivait non seulement des articles scientifiques, mais aussi de nombreux essais sur d'autres sujets portant sur la science, la culture, la politique [22]. À la fin de sa carrière, Yuasa a fait beaucoup d'efforts pour mettre en place la coopération en recherche scientifique entre la France (CNRS) et le Japon (JSPS, Japan Society for the Promotion of Science). Souffrant d'un cancer, elle refusa d'être hospitalisée jusqu'à deux jours avant sa mort ; elle attendait la réponse du CNRS. L'accord fut obtenu en 1980, le jour même de son décès à Paris. Les funérailles eurent lieu au Cimetière du Père Lachaise. Une partie de ses cendres est gardée au columbarium ; l'autre partie est conservée dans sa famille à Tokyo. « Jusqu'au bout est la devise que Yuasa aimait le plus » dit une de ses disciples.

Grâce à la direction de Frédéric Joliot-Curie et à la culture française, le génie de Yuasa a pu s'épanouir parfaitement. Cette première physicienne japonaise a été honorée non seulement par les Japonais, mais aussi par les Français. Après sa mort, plusieurs cérémonies d'hommage lui ont été dédiées au Japon ; à deux d'entre elles, Hélène Langevin-Joliot, une de ses collègues à Orsay, petite-fille de Marie Curie et fille de Frédéric et Irène Joliot-Curie, a été invitée. Le 24 novembre 2008, l'Université d'Orsay et le CNRS organisaient une journée en sa mémoire, « Hommage à Toshiko Yuasa » [23].

Toshiko Yuasa reste aujourd'hui encore un brillant modèle pour les jeunes Japonaises qui veulent devenir des scientifiques.

## Remerciements

Cet article a fait l'objet d'une conférence donnée dans le cadre des journées du Club d'histoire de la chimie, le 31 mars 2011, au siège de la Société Chimique de France. Je voudrais remercier tous les amis et les collègues français, notamment Danielle Fauque, qui m'ont accueillie avec amitié et affection et apporté leur soutien moral pour le drame qui a traversé le Japon le 11 mars 2011. Leur amitié m'a beaucoup encouragée et j'ai ainsi pu finir de préparer cette conférence et achever cet article.

Depuis cette tragédie, notamment après l'accident terrible de la centrale nucléaire de Fukushima, je me suis demandé ce qu'en auraient dit Frédéric Joliot-Curie et Toshiko Yuasa s'ils avaient vu ce drame. Frédéric et sa femme Irène ont découvert la radioactivité artificielle, et Frédéric avait aussi prédit la réaction en chaîne. Tous les trois voulaient l'utilisation pacifique de l'énergie nucléaire pour la paix. Et le Japon, le seul pays atomisé à cause de la guerre, a toujours été fidèle à cet idéal depuis 1945.

D'un autre côté, ce drame me rappelle aussi le Candide de Voltaire traitant du tremblement de terre de Lisbonne (1755). Candide, en renonçant à l'optimisme enseigné par son maître Pangloss, concluait à la fin : « il faut cultiver notre jardin ». Oui, le plus important est de cultiver notre jardin. Ce jardin ne doit pas, cependant, être notre « petit » jardin fermé.

Personnellement, je ne trouve pas encore ma conclusion à ce drame. Mais je suis sûre que, comme Voltaire, qui a continué à se battre contre les ennemis de l'humanité sans perdre espoir, même après la publication de Candide, nous devons cultiver notre « grand » jardin commun. Je vais continuer à réfléchir sur la question, donnée peut-être par la nature, avec les esprits de Yuasa et de Yamada.

## Notes et références

- [1] Quinn S., *Marie Curie, A Life*, Simon & Schuster, New York, 1996, p. 414-5.
- [2] Lettre d'Irène à Marie Curie, juillet 1924, Curie M., Joliot-Curie I., *Correspondance*.

- Choix des lettres (1905-1934)*, Présentation par G. Ziegler, Les Éditeurs français réunis, Paris, 1974, p. 244.
- [3] Poirier J.-P., Biographie de Nobuo Yamada, *Marie Curie et les Conquistadors de l'Atome*, Pygmalion, 2006, p. 353-6.
  - [4] Yamada N., On the contents of helium and other constituents in Japanese natural gas, *Reports of the Aeronautical Research Institute*, Tokyo Imperial University, oct. 1923, 1(6), p. 171-186.
  - [5] Curie I., Yamada N., Sur la distribution de longueur des rayons  $\alpha$  du polonium dans l'oxygène et dans l'azote, *Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences (CRAS)*, 1924, t. 179 ; Yamada N., Sur les particules de long parcours du polonium, *CRAS*, 1925, t. 180 ; Curie I., Yamada N., Sur les particules de long parcours émises par le dépôt actif du thorium, *CRAS*, 1925, t. 180 ; Curie I., Yamada N., Études des particules  $\alpha$  de long parcours émises par divers corps radioactifs, *Journal de Physique et Le Radium*, 1925, t. 6 ; Yamada N., Sur les particules de long parcours émises par le dépôt actif du radium, *CRAS*, 1925, t. 181.
  - [6] Musée Curie, archives de l'Institut du Radium : Dossier Yamada, lettre de Yamada à Irène Joliot-Curie du 30 novembre 1926, manuscrit n. 001183-1, 2, 3. Nous avons conservé l'orthographe et la syntaxe originales.
  - [7] Sonia Cotelle était une jeune chimiste d'origine polonaise présente à l'Institut du Radium à la même époque. Elle a commencé à souffrir de lésions dues à la radioactivité en 1927 et est morte en 1934.
  - [8] *Catalog of Toshiko Yuasa's (1909-1980) archives*, Institute for Gender Studies of Ochanomizu University, Tokyo, 2009. Pour la biographie de Yuasa, voir aussi Yuasa T., *Ma vie à Paris*, extrait du journal de T. Yuasa (en japonais), M. Yamazaki (ed), Misuzu-Shobo, Tokyo, 1995 ; Yamazaki M., *Une scientifique qui a vécu en France : Toshiko Yuasa* (en japonais), Iwanami Shoten, Tokyo, 2002 ; *Ibid.*, *Un portrait de Toshiko Yuasa, une physicienne* (en japonais), Goto-Shoin, Tokyo, 2009 ; Ito K., Gender and physics in early 20<sup>th</sup> century Japan: Yuasa Toshiko's case, *Historia Scientiarum*, 2004, 14-2, p. 118-136. *Historia Scientiarum* est le journal de la Société japonaise d'histoire des sciences.
  - [9] Ito K., *op. cit.*, p. 121.
  - [10] Il s'agit peut-être de l'article écrit par Irène Curie et Frédéric Joliot : Un nouveau type de radioactivité, *CRAS*, 1934, t. 198, p. 254-6.
  - [11] Dans son étude du laboratoire de chimie nucléaire, M. Pinault écrit que Yuasa arriva en août 1939, ce qui est inexact : voir Pinault M., *Frédéric Joliot-Curie*, Odile Jacob, 2000, p. 207. Yuasa elle-même écrit qu'elle dut retarder son voyage et qu'elle arriva au printemps 1940. Voir *Archives du Musée Curie*, Dossier T. Yuasa, chemise « Écrits non-scientifiques », pages photocopiées d'un cahier manuscrit (trad. du livre de souvenirs de Yuasa, *Trace d'éternité*, 1965), rédigé en anglais (*Cahier* par la suite), ici p. 3. Nous remercions vivement Natalie Pigeard, pour son aide dans notre recherche sur les archives du Musée Curie.
  - [12] Yuasa T., *Cahier*, p. 7.
  - [13] Yuasa T., *Cahier*, p. 22. Yuasa fait sans doute allusion à Yamada.
  - [14] Tous les témoins s'accordent sur l'ambiance de camaraderie qui régnait dans ce laboratoire. Ambiance chaleureuse que Yuasa soulignera aussi dans ses écrits ultérieurs. Voir Pinault M., *op. cit.* in note 11, p. 208.
  - [15] Yuasa T., *Contribution à l'étude du spectre continu des rayons  $\beta^-$  émis par les corps radioactifs artificiels*, thèse soutenue en vue de l'obtention du doctorat ès sciences physiques (Gauthier-Villars, 1944), 67 p., enregistrée en série A, n° 2922. La transcription du prénom de Yuasa était Tosiko lors de son premier séjour en France. Voir introduction p. 2. Yuasa utilise indifféremment  $\beta^-$  et  $\beta$ .
  - [16] À l'Institut du Radium, grâce à Marie Curie, il y avait de nombreuses chercheuses. Ainsi depuis sa jeunesse, Frédéric Joliot, ancien chercheur de l'Institut, avait été habitué à considérer une collègue femme comme son égal. Voir Boudia S., Marie Curie and women in science, *Chemistry Intern.*, 2011, 33(1), p. 12-15.
  - [17] Nous remercions vivement le professeur Carsten Reinhardt pour son aide sur la situation des laboratoires de recherche atomique à Berlin et la position de C. Gerthsen à cette époque. La situation de Yuasa est exceptionnelle car les ressortissants japonais, environ 400, devaient rester confinés au château de Mahlsdorf, dans la partie est de Berlin, sans rien faire.
  - [18] Yuasa T., *Cahier*, p. 37.
  - [19] Voir Niizeki K., *Les derniers jours à Berlin* (en japonais), NHK, Tokyo, 1989, p. 158-188. Il semble ne pas y avoir de traces dans les archives de l'ère soviétique ; nous remercions vivement le professeur Elena Zaitseva (Moscou) pour ses recherches sur cet aspect.
  - [20] Souvenirs de Yuasa ; voir [8] : Yuasa T., 1995, *op. cit.*, p. 140-145 ; Yamazaki M., 2002, p. 88 et 94 ; *Ibid.*, 2009, p. 111.
  - [21] Sa mère est morte juste après son arrivée. Son père, toujours favorable à ce que sa fille si brillante poursuive des études scientifiques, était décédé alors qu'elle était à Paris. En 1941, lorsque Yuasa annonça la mort de son père à Irène Joliot-Curie, celle-ci lui offrit un livre, *Pierre Curie* de Marie Curie, lui rappelant qu'elle avait aussi perdu son père. Yuasa a traduit cet ouvrage en japonais après la guerre [voir Curie M., *Pierre Curie*, traduction japonaise par T. Yuasa, Choryusya, Tokyo, 1946]. Plus tard, elle a aussi traduit les ouvrages et une biographie de F. Joliot-Curie : Joliot-Curie F., *Textes choisis de Frédéric Joliot-Curie*, Éditions sociales, Paris, 1959, trad. japonaise par T. Yuasa, Presses universitaires de Houssei, 1961 ; Biquard P., *Frédéric Joliot-Curie et l'énergie atomique*, Pierre Seghers, Paris, 1961 (biographie et textes choisis de F. Joliot-Curie, dans la collection *Savants du monde entier*), trad. japonaise par T. Yuasa, Kawaide-Shobo Shinsya, Tokyo, 1970. L'ouvrage de P. Biquard a été réédité (L'Harmattan, 2003).
  - [22] Les trois *Essais de Paris* sont les ouvrages les plus connus de Yuasa pour le public général. Voir Yuasa T., *Essai de Paris*, 1973, *Suite de l'essai de Paris*, 1977, *Essai de Paris 3*, 1980, publiés chez Misuzu Shobo, Tokyo (en japonais).
  - [23] [www.th.u-psud.fr/YUASA150/Yuasa\\_event/entrance.html](http://www.th.u-psud.fr/YUASA150/Yuasa_event/entrance.html)



### Keiko Kawashima

est historienne et philosophe des sciences au Nagoya Institute of Technology (École Polytechnique de Nagoya)\*.

\* Nagoya Institute of Technology, Faculty of Engineering, Gokiso-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8555 (Japon).  
Courriel : kawashima.keiko@nitech.ac.jp

L'exposition « Regards sur la chimie » poursuit sa route !



© Jardin des Sciences de l'Université de Strasbourg.

Après Paris, Mulhouse et Clermont-Ferrand, l'exposition portée par le Comité Ambition Chimie avec le soutien du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche dans le cadre de l'Année internationale de la chimie poursuit son tour des régions de France ! Depuis le 16 avril

et jusqu'au 15 juin 2012, elle s'installe sur les grilles extérieures de l'Université de Strasbourg (arrêt de tram Observatoire Boulevard de la Victoire).

Elle doit aussi aller à Toulouse, Lyon et Gardanne (dans le cadre de « Chimie et terroir »). Précisions à suivre sur le site\*.

Cette exposition particulière est composée de dix triptyques de photos imprimées sur des bâches mettant en scène la chimie et les chimistes. Le projet est issu d'une collaboration entre deux photographes d'art, Aldo Soares et Nicolas Guerbe, et le Comité Ambition Chimie, qui mobilise tous les chimistes, tant du monde académique qu'industriel.

« Regards sur la chimie » est une invitation à la réflexion et au dialogue entre la communauté des chimistes et la société autour de thèmes aussi variés que la santé, l'environnement, l'énergie ou les transports.

\*www.regards-sur-la-chimie.fr

Contact pour l'obtenir dans votre région : marie-claude.vitorge@societechimiquedefrance.fr

Recherche et développement

Précipiter et redissoudre à souhait grâce à la lumière

Dissoudre ou précipiter une substance dans un solvant est une action fréquente en chimie, mais aussi dans la vie quotidienne. Différents moyens existent pour passer d'une solution limpide où tout est dissous à une solution turbide<sup>(1)</sup> où des solides se déposent au

fond du récipient : changement de température, ajout d'un acide ou d'une base pour faire varier le pH, ajout d'un ion pour former un sel ou un complexe insoluble... Des chercheurs du laboratoire de Photophysique et de Photochimie Supramoléculaires et Macromoléculaires (CNRS/ENS Cachan) en collaboration avec l'Institut de Chimie Moléculaire et de Matériaux d'Orsay (CNRS/Université Paris-Sud) se sont servis de la lumière pour précipiter et dissoudre réversiblement une molécule organique photochrome dans une solution aqueuse contenant du tensioactif [1].

Le photochromisme se définit comme une transformation réversible entre deux formes moléculaires (notées A et B sur la figure 1). En général, cette propriété s'accompagne d'un changement de couleur, ici entre le jaune et le rouge, et la réaction est induite par une irradiation UV dans un sens et une irradiation de lumière visible dans l'autre. Dans le cas présenté, la solubilité entre les formes A et B se retrouve significativement modifiée. Cette différence conduit à la précipitation de la forme rouge lors de l'irradiation UV de la solution jaune, et donc au changement d'aspect de la solution. L'originalité de la réaction est sa réversibilité : le précipité peut être dissous à nouveau par de la lumière visible.

Ce n'est pas la première fois que la lumière induit la dissolution ou la précipitation, mais rares sont les cas où la

réversibilité peut être mise en avant de manière si significative. Le changement de coloration ou encore l'obtention du précipité sous forme de nanofibres (figure 2) méritent également d'être soulignés. De plus, cet exemple montre la possibilité de manipuler les molécules organiques dans l'eau grâce à la lumière en présence d'un tensioactif (ici le dodécylsulfate de sodium). Le précipité contient exclusivement la forme B. Une fois récupérées par filtration, les particules solides rouges voient leur couleur et leur morphologie transformées sous irradiation visible, à l'état solide et toujours de manière réversible.

Même si sa disponibilité varie d'un endroit à l'autre de la planète, la lumière est une source d'énergie naturelle inépuisable. Elle pourrait donc constituer un moyen « peu coûteux » sur le plan environnemental pour déclencher la précipitation (en particulier la cristallisation) d'un composé, puis le redissoudre à souhait, de manière réversible et contrôlée. Cela pourrait permettre d'imaginer de nouvelles méthodes de purification, de séparation ou encore de dépollution.

(1) La turbidité désigne la teneur d'un liquide en matières qui le troublent.

[1] Patra A., Métivier R., Brisset F., Nakatani K., Photochromic one-dimensional nanostructures based on dithienylethene: fabrication by light-induced precipitation and reversible transformation in the nanoparticle state, *Chem. Commun.*, 2012, 48, p. 2489-2491.

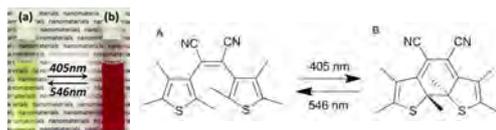


Figure 1 : Changement de couleur et apparition d'une turbidité sous irradiation UV (405 nm). Le chemin inverse s'effectue sous irradiation visible (546 nm). À la base, la réaction photochrome entre les formes A et B.

© Photophysique et de Photochimie Supramoléculaires et Macromoléculaires.

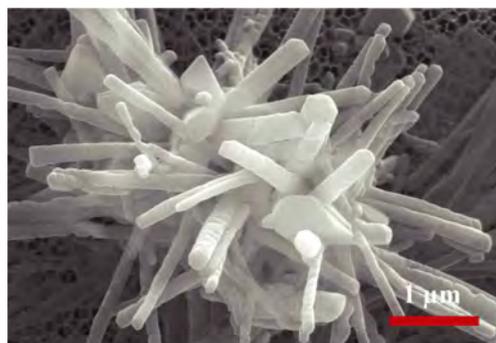


Figure 2 : Vue au microscope électronique des nanofibres insolubles de la forme B.

© Photophysique et de Photochimie Supramoléculaires et Macromoléculaires.

Industrie

Réorganisation de la chimie chez Total



Opératrice travaillant à la fabrication de panneaux photovoltaïques dans l'usine Tenesol Technologies de Toulouse.

© BOYMOND Xavier/Total.

Le groupe a affiché en 2011 un CA de 184 693 M€ (+ 16 %), avec un résultat net en hausse de 11 % par rapport à 2010 (+ 17 % en dollars). Le résultat opérationnel net par secteurs indique + 21 % pour l'amont, mais - 7 % pour l'aval et - 10 % pour la chimie. Dans le contexte actuel, cela reste une performance solide (production stable,

amélioration du raffinage malgré les difficultés persistantes en Europe, bonne rentabilité de la chimie de spécialités).

Pour consolider les activités existantes et renforcer leurs perspectives de croissance, Total a décidé de réorganiser (sans plan social) le secteur aval-chimie qui sera recentré autour de deux grandes compétences : l'une industrielle, en créant une **branche Raffinage Chimie**, l'autre commerciale, avec la **branche Supply Marketing** (stations service, lubrifiants, GPL, bitume, carburant aviation...).

La nouvelle branche Raffinage Chimie constitue ainsi un grand pôle industriel : 2,1 Mb/j de capacité de raffinage mondial ; au top 10 des producteurs de polyéthylène, polypropylène et polystyrène ; trois activités de chimie de spécialités (Hutchinson, Bostik, Atotech) ; de grandes plates-formes intégrant raffinerie et complexe pétrochimique (Normandie en France, Port-Arthur aux États-Unis, Anvers en Belgique, Jubail et Qatar au Moyen-Orient, Daesan en Chine). Le groupe attend de cette réorganisation, effective au 1<sup>er</sup> janvier 2012, une rentabilité en hausse de 5 % entre 2010 et 2015.

Par ailleurs, soucieux de diversifier son offre pour répondre à la demande d'énergie solaire photovoltaïque (dont on prévoit un taux de croissance annuel moyen de + 17 %), le groupe s'est rapproché en juin dernier de la société américaine SunPower par une OPA amicale. Le rapprochement de Tenesol (groupe Total), dont le CA évolue de + 25 %/an depuis plus de trois ans, et de SunPower, n° 3 mondial du solaire, est une étape majeure dans la mise en œuvre de la **stratégie solaire** du groupe qui prend ainsi appui sur des compétences existantes et des efforts conjugués en R & D pour créer un acteur mondial du solaire, solide et performant, avec une forte base européenne.

En France, Total finalise la construction d'une usine de fabrication et d'assemblage de panneaux solaires photovoltaïques sur le site du Composite Park en Moselle. Intégrée au nouvel ensemble SunPower-Tenesol, l'usine produira dès cette année des panneaux intégrant la technologie performante de SunPower.

**Roselyne Messal**

• Sources : Communiqués 2011 et dossier de presse 10/02/12.

## Enseignement et formation

### Les 28<sup>e</sup> Olympiades nationales de la chimie : un cru exceptionnel !



Trois heureux lauréats ! De gauche à droite : Dorian Canham (2<sup>e</sup>), Morgan Kazmierczak (1<sup>er</sup>) et Camille Souchet (3<sup>e</sup>). © UIC.

C'est à la Maison de la Chimie, le 30 mars dernier, que s'est déroulée la sympathique cérémonie de remise des prix des 28<sup>e</sup> ONC autour du thème « **Chimie et eau** ». L'occasion pour Gérard Férey, Médaille d'Or du CNRS 2010, de rappeler en ouverture que « *sans la chimie, il n'y a pas d'avenir pour la planète* » et pour le groupe Dow de donner quelques chiffres significatifs : 1,1 Md d'êtres humains n'ont pas encore accès à l'eau, 2 Md n'ont pas accès à de l'eau « propre », et la population mondiale devrait atteindre 9 Md en 2050... ; seuls 3 % de l'eau destinée à l'eau potable proviennent des rivières ou des glaciers, le reste doit donc être traité (dépollution, désalinisation, recyclage...). Un enjeu majeur pour lequel « *les chimistes ont des solutions* [car] *la chimie irrigue tous les secteurs* » a déclaré Olivier Homolle, président de l'Union des Industries Chimiques et des Olympiades, invitant les jeunes participants à s'investir dans l'industrie pour créer l'avenir.

Mais avant de connaître le palmarès, retour à l'an passé avec la lauréate 2011, Marie Muhr, qui poursuit ses études en prépa PCSI au lycée Sainte-Geneviève de Versailles, et souhaite se consacrer à la recherche ou à l'enseignement. Notons qu'elle venait tout juste de terminer les épreuves de présélection des Olympiades internationales. Puis l'impatience des candidats et de leurs professeurs grandissant, place aux résultats, entrecoupés de reportages : purification de l'eau potable à Venise avec du charbon actif à partir de noix de coco (Ceca, filiale d'Arkema), canon à électrons et la dépollution des effluents par ozonation catalytique (CNRS), séparation solide/liquide et les polymères réticulés (BASF), avion Solar Impulse (Solvay)...

## Chimie et senteurs...



Luc Ronat a réalisé deux courts métrages produits par CNRS Images qui traitent des parfums avec des scientifiques de l'ICN (Institut de chimie de Nice).

Dans « **Quand la chimie a du nez** »<sup>(1)</sup> (2011), une équipe explique comment on analyse la composition des parfums et comment on recherche de nouvelles molécules odorantes... « **Le parfum retrouvé** »<sup>(2)</sup> (2012) met en images la saga d'une équipe de chimistes et d'archéologues qui ont étudié la reconstitution de parfums antiques. Ces recherches ont été publiées dans nos colonnes en janvier dernier [1]. Une ligne de produits cosmétiques (crèmes, savons...) issus de ces travaux pourrait être commercialisée très bientôt.

(1) Notice du film et vidéo :

[http://videothèque.cnrs.fr/index.php?urlaction=doc&id\\_doc=2819](http://videothèque.cnrs.fr/index.php?urlaction=doc&id_doc=2819)

(2) Notice du film et extrait :

[http://videothèque.cnrs.fr/index.php?urlaction=doc&id\\_doc=2855&rang=1](http://videothèque.cnrs.fr/index.php?urlaction=doc&id_doc=2855&rang=1)

[1] Castel C., Fernandez X., Filippi J.-J., Brun J.-P., Les parfums antiques dans le bassin méditerranéen, *L'Act. Chim.*, 2012, 359, p. 42.

En présentant l'épreuve « communication » réservée aux classes de 1<sup>ère</sup>, Monique Schwob en a rappelé l'objectif : imaginer un projet, centré sur l'aspect scientifique, y réfléchir et savoir en expliquer les enjeux. Parmi les huit projets, le 1<sup>er</sup> prix revient à « Lorsque la chimie s'invite au Maroc » présenté par Houssam Benhallam et Kenza Arhzaf (lycée Paul Valéry de Meknès) – venus avec leur professeur visiblement très ému, qui a rappelé que dans son pays, il était nécessaire de faire passer certains messages, notamment par la science. Le 2<sup>e</sup> prix a été attribué au projet « Recyclage des plastiques et bioplastiques » (lycée Jean Perrin de Marseille) et une mention spéciale au lycée professionnel Latécoère d'Istres, 3<sup>e</sup> pour « Atelier de la potabilisation de l'eau ».



Marie Muhr, lauréate 2011, a reçu la médaille des Olympiades des mains d'Alain Carpentier, président de l'Académie des sciences, le 11 octobre dernier sous la Coupole de l'Institut de France. © B. Eyman/Académie des sciences.

## Rencontre avec Dan Shechtman



Début février, le prix Nobel de chimie 2011, Dan Shechtman, a donné plusieurs conférences à Paris lors d'une tournée organisée par Technion France<sup>(1)</sup> : à l'ESPCI, à la Maison de la Chimie (en présence notamment de Denis Gracias dont il a rappelé le rôle fondamental pour la validation de sa découverte) et au Palais de la découverte. Ces interventions ont été passionnantes, à la fois par leur contenu scientifique et par la façon qu'il a eue de nous faire revivre avec humour cette saga qu'a été la découverte des quasi-cristaux (voir [1]) : un véritable parcours du combattant de plusieurs années pour faire reconnaître leur existence par ses pairs, grâce notamment aux progrès réalisés à cette époque en microscopie électronique à transmission ! En 1987, les résultats présentés au Congrès des Houches permettent de dire que « *some symmetries are not periodic and they are allowed.* » À partir de là, le nombre de publications consacrées aux quasi-cristaux explose. Dan Shechtman n'a pas hésité à aller dans une direction qui semblait impossible et qui rencontrait une grande résistance de la part de la communauté scientifique, faisant preuve de courage et d'une grande ténacité. C'est d'ailleurs ce qu'il conseille : « *You must have some tenacity! You find something interesting, continue! Don't let it go like a Rottweiler.* » Si les quasi-cristaux n'ont pas beaucoup d'applications concrètes, c'est une vraie source d'inspiration pour d'autres champs scientifiques.

Au Palais de la découverte, deux classes étaient invitées à le rencontrer : du lycée Galilée de Genevilliers et du lycée Louis le Grand de Paris. Les étudiants de Genevilliers avaient préparé un cadeau avec leur professeur Freddy Minc<sup>(2)</sup> : une série de toiles peintes avec du bleu indigo et du noir de galles de chêne (pigments préparés au laboratoire) qui reproduisaient le nom du lauréat en « langage Mendeleïev » :  ${}_{16}\text{S} {}_2\text{He} {}_6\text{C} {}_1\text{H} {}_{69}\text{Tm} {}_7\text{N} {}_7\text{N}$  (voir photo). Le A n'étant relié à aucun élément, ils avaient peint un « aleph », le « a » de l'alphabet hébreu.

Séverine Bléneau-Serdel

[1] Bernier J.-C., Daniel Shechtman, prix Nobel de chimie 2011 : la saga des quasi-cristaux, *L'Act. Chim.*, 2011, 358, p. 4.

(1) [www.technionfrance.org](http://www.technionfrance.org)

(2) <http://atelierdechimie.free.fr>

Pour le concours scientifique, 2 080 élèves venus de 230 centres ont participé aux sélections ; ils n'étaient plus que 42 à « monter » à Paris pour les épreuves finales (entretien collectif, questionnaire écrit et manipulation). Comme chaque année, un film retraçant les deux jours d'épreuves\* a été diffusé pendant la cérémonie et nous a permis de partager un peu de ce moment de compétition, qui reste bien convivial !

Le lauréat 2012 est **Morgan Kazmierczak** (lycée Saint-Paul de Lens, Acad. de Lille), un charmant jeune homme dont les professeurs n'ont fait que des éloges : c'est « *un élève exceptionnel, passionné par la chimie, curieux de tout. Il a la soif d'apprendre et a déjà fait un grand chemin par lui-même.* » Il faut souligner que l'épreuve de manipulation dont il est sorti également premier était du niveau licence, voire master 1, et que Morgan, âgé de 16 ans, n'est qu'en 1<sup>ère</sup> S ! **Dorian Canham** (TS, lycée Paul Constans de Montluçon, Acad. de Clermont-Ferrand), qui a reçu le 1<sup>er</sup> prix

de l'épreuve écrite, arrive second, et **Camille Souchet** (TS, lycée Jean Monnet de Mortagne au Perche, Acad. de Caen) s'est classé troisième. Le 1<sup>er</sup> prix « entretien collectif » est revenu à Emma Gendre (TS, lycée d'Arsonval de Saint-Maur, Acad. de Créteil).

Un grand merci aux équipes pédagogiques, professeurs et techniciens, tous bénévoles, qui œuvrent pour la réussite des Olympiades, ainsi qu'aux organisateurs (l'UIC) et aux nombreux partenaires, parmi lesquels l'Académie des sciences, le CNRS, la Fondation de la Maison de la Chimie, le Ministère de l'Éducation nationale, la SCF, l'Union des professeurs de physique et de chimie, et les partenaires industriels qui se sont notamment engagés à accompagner les dix premiers lauréats tout au long de leur cursus

(Arkema, BASF, Bayer, Dow, ExxonMobil, LANXESS, Roquette et Solvay).

Les candidats ont reçu de nombreux cadeaux (dont 1 500 € pour le lauréat) et, bien sûr, un abonnement à *L'Actualité Chimique* (ainsi que pour les professeurs des cinq premiers).

Enfin, comme l'a rappelé Gérard Férey, l'Académie des sciences a décidé depuis plusieurs années de donner un lustre particulier aux Olympiades et les deux premiers lauréats seront reçus en juin prochain sous la Coupole.

Rendez-vous l'année prochaine pour les 29<sup>e</sup> Olympiades sur le thème du sport !

Roselyne Messal

\* [www.olympiades-chimie.fr](http://www.olympiades-chimie.fr)

\* À (re)voir sur :

[www.dailymotion.com/video/xpslm1\\_olympiades-de-la-chimie-2012\\_tech](http://www.dailymotion.com/video/xpslm1_olympiades-de-la-chimie-2012_tech)

## Guide pratique des allégations environnementales

Pour mieux comprendre les termes employés, tels que durable, responsable, bio, naturel, biodégradable..., le **Conseil national de la consommation (CNC)** publie un **guide pratique à l'usage des professionnels et des particuliers**. Cette nouvelle édition 2012 s'enrichit de huit nouvelles thématiques : compostable, conforme à la réglementation, éco, éco-conçu, écologique, écotoxicité réduite, recyclable, renouvelable.

\* Téléchargeable gratuitement sur : [www.economie.gouv.fr/files/guide\\_allégat\\_environ.pdf](http://www.economie.gouv.fr/files/guide_allégat_environ.pdf)

## Livres



### Le canard à bascule Une vie tourmentée (!) d'enseignant-chercheur

J.-R. Lalanne  
358 p., 29,50 €  
L'Harmattan, 2011

J'ai lu avec délectation ce livre de mon collègue bordelais Jean-René Lalanne\*, chimiste-physicien bien connu des premiers lasers, l'un des fidèles « lieutenants » de mon regretté confrère Adolphe Pacault.

C'est d'abord un roman, autobiographique certes, qui colle tellement à la peau de cet enseignant-chercheur dont les tribulations professionnelles quasi aventureuses, avec ses incertitudes, ses rebondissements, ses succès ou ses échecs, ses rencontres... en font presque un livre d'action.

C'est la vie, racontée avec talent, de ce fils unique, arrivé très tard, d'un cantonnier landais, maquisard des années 40 après avoir été héros de la Grande guerre, et dont la modeste condition prédestinait le fils à devenir un simple apprenti mécanicien. Le canard à bascule, jouet de son enfance, symbolise par ses gaucheries et ses dandinements le chemin difficile et semé d'embûches d'une vie handicapée de surcroît par un bégaiement précoce. C'est donc aussi une leçon de courage tout au long de sa montée vers Bordeaux – et vers bien d'autres horizons, parisiens ou étrangers –, jusqu'au plus haut de la hiérarchie universitaire ; une illustration parfaite de cet ascenseur social de l'école républicaine...

Ce livre est bien sûr un témoignage sur l'évolution de nos valeurs, un hymne à la fonction d'enseignant, de « l'instit » à l'université, une fresque de son milieu aux rouages hélas de plus en plus compliqués et stérilisants. Mais c'est aussi un album de personnages, surnommés avec humour, peints souvent avec tendresse et affection, parfois avec l'humour piquant d'un Guityr, voire jusqu'au trait acide et grinçant d'un Daumier...

Et puis c'est un poème dédié à sa campagne natale où il vient de se retirer, son village d'Orthevielle, là où les eaux déjà sages de l'Adour se mêlent à

celles plus torrentueuses des gaves de Pau et d'Oloron, un peu à l'image des hauts de sa propre vie, et la peinture de ses « barthes » fait alors penser à cette Loire chère à Maurice Genevoix. Le livre de Jean-René Lalanne – JR pour ses proches – est d'ailleurs construit autour du fil rouge de nos quatre saisons, des couleurs et de l'atmosphère changeantes de son fleuve, de ses rives, décrites en contrepoint des saisons de sa vie, aujourd'hui hivernale.

Vous refermerez comme moi avec regret ce livre où l'humour omniprésent habille à chaque ligne l'authenticité des faits, des sentiments et des détails qui feront ressurgir, pour beaucoup d'entre nous, des séquences oubliées de notre propre vie.

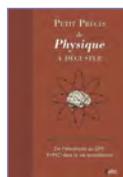
**Michel Pouchard**

\*Jean-René Lalanne est par ailleurs l'auteur de plusieurs ouvrages scientifiques ou didactiques ayant trait aux lasers ou à la mécanique quantique, ainsi que d'une centaine de publications dans des revues internationales. Il a aussi écrit plusieurs ouvrages dédiés à ses gaves pyrénéens, leurs prestigieux saumons ou les oiseaux de leurs rives (Atlantica, 2003 ; Pyrémonte 2006 et 2009).



### Petit précis de chimie à déguster

J. Levy  
176 p., 16 €  
Belin, 2011



### Petit précis de physique à déguster

I. McPhee  
176 p., 16 €  
Belin, 2011

Les Éditions Belin viennent de nous offrir quatre « Petits précis » craquants : deux en mathématiques (algèbre et géométrie) et deux de plus, pour la physique et pour la chimie. Sous-titrés « *Pour les curieux qui veulent tout comprendre* », ils allient une bonne dose d'histoire des sciences avec une lecture didactique de quelques grands principes, des anecdotes et des problèmes, pas toujours si élémentaires qu'il y paraît au premier abord. Quelques citations, par exemple de Paracelse, agrémentent le texte et les illustrations sont simples, claires et attrayantes. Au centre des couvertures trône un cerveau, inclus dans un modèle moléculaire pour la chimie, dans une structure atomique pour la physique. Les ouvrages sont d'excellentes traductions de *The bedside books of...*, publiés par Quid Publishing en 2010.

Le *Petit précis de chimie à déguster* précise sur la couverture : « Des molécules aux éléments : la chimie de la vie de tous les jours ». On y évoque effectivement la chimie de la cuisine avec la réaction de Maillard et un encart intitulé « Le primate cuisinier » qui rapporte les hypothèses récentes sur la relation entre cuisson et « humanisation » de nos ancêtres. On y décrit la genèse du maquillage, des soins, de la poterie... La chimie préhistorique sert de chapitre introductif ; on peut se féliciter qu'il rappelle, à nos collègues et amis pétris de culture gréco-latine et égyptienne, la trempe des lances en bois, la pyrotechnologie (par exemple la calcination de l'ocre) et l'alchimie chinoise...

La notion d'acides et de bases, liaisons covalentes et ioniques, etc., la matière et l'énergie, la nomenclature systématique et la notation chimique, mais aussi l'air, l'oxygène comme poisons et empoisonnements sont traités plaisamment, quoique avec rigueur. Tous les grands principes, valence, théorie et structure atomiques, tableau périodique et leurs applications concrètes, sont abordés en s'appuyant sur la méthode scientifique : comment s'est-elle construite ? Comment l'appliquer en acceptant la remise en question de théories supposées définitivement acquises et en faisant preuve d'imagination dans la conception d'expériences ? Tableau périodique, spectroscopie et spectrométrie notamment font le lien entre chimie et physique, dont le « petit précis à déguster » est sous-titré « *De l'électricité au GPS : E = MC² dans la vie quotidienne* ». C'est en physique que l'on trouvera les notions de thermodynamique que les chimistes doivent impérativement s'approprier (se réapproprier ?), comme la cinétique des gaz, etc. À côté de ces notions de base, on lit avec délectation les chapitres sur les trous noirs, la nouvelle cosmologie, l'antimatière, l'électrodynamique quantique... On y découvre comment et par qui ces notions ont été inventées, les controverses qu'elles ont provoquées, et la richesse des concepts qui sous-tendent la physique contemporaine, jusqu'au Graal, la théorie du tout !

Ces petits livres, destinés aux curieux, scientifiques, et pourquoi pas spécialistes (nous avons tous nos trous plus ou moins sombres à combler), sont décidément recommandables. Ils sont d'ailleurs relativement bien vendus dans les librairies généralistes.

Un regret cependant : les Éditions Belin ne prévoient pas, pour l'instant, de dégustation en biochimie et en biologie,

des domaines cependant auxquels nombre de chimistes, organiciens ou non, se frottent avec succès. Les matériaux et polymères mériteraient également une telle approche, à la fois sérieuse et plaisante.

**R. Agnès Jacquesy**



**Introduction à l'écochimie  
Les substances chimiques  
de l'écosphère à l'homme**

F. Ramade

828 p., 120 €

Tec & Doc, Lavoisier, 2011

François Ramade est professeur émérite d'écologie à l'Université Paris-Sud. Il a déjà écrit de nombreux livres sur l'écologie ou les pollutions, mais ce dernier *opus* est un véritable ouvrage de référence, écrit par un spécialiste du domaine. En effet, au fil de plus de 800 pages, ce livre, assorti de références réglementaires, ambitionne une approche exhaustive des problèmes liés à la pollution de l'écosphère et de l'environnement de l'homme, des risques qui en découlent, ainsi que des moyens scientifiques et techniques qui permettraient d'y remédier. Ainsi l'ouvrage aborde à la fois le problème des polluants artificiels, substances de synthèse créées par l'industrie moderne, et celui des substances naturelles

(organiques ou inorganiques) par lesquelles l'homme contamine l'écosphère en modifiant, par ses activités, leur flux et leur distribution dans les écosystèmes terrestres et aquatiques.

Après un premier chapitre dédié à la définition et aux rappels historiques des concepts d'écologie et de sciences de l'environnement, le chapitre 2 est consacré à une mise au point très complète sur la composition chimique de la Terre et de son atmosphère, faisant ainsi des rappels forts intéressants de géologie et d'astronomie qui servent de fondement aux chapitres suivants. Le chapitre 3 est dédié à des rappels d'écologie structurale et fonctionnelle, depuis les cycles de l'énergie et de la matière jusqu'à la biodiversité. Les chapitres 4 et 5 dressent un état des lieux très complet des pollutions chimiques dans l'environnement, depuis leurs origines (agricoles, industrielles, énergétiques, déchets...) jusqu'à leur dispersion et leur circulation dans l'environnement en tenant compte des processus de transfert, de bioconcentration, de bioaccumulation et de dégradation. Le chapitre 5 intitulé « L'atmosphère » est une mine d'informations sur l'ensemble des polluants présents dans l'atmosphère, leur traduction en impacts environnementaux, les réglementations afférentes et les moyens de lutte envisagés contre la pollution. Les chapitres 6 et 7 sont tout aussi intéressants, respectivement focalisés sur les sols et les eaux continentales et marines. Le chapitre 9 est consacré aux cycles biogéochimiques tels que celui du carbone, de l'azote, du phosphore et s'attache à étudier les conséquences

de la perturbation de ces cycles (impact climatique des gaz à effets de serre...). Mais ce chapitre étudie également le cycle écologique de polluants organiques persistants, de métaux lourds et leurs impacts. Le chapitre 10 est un excellent condensé de connaissances sur l'impact des radionucléides dans l'environnement. Les deux derniers chapitres passent rapidement en revue des alternatives aux combustibles fossiles et présentent la « chimie verte », mais ils sont peu exemplifiés et souffrent d'un manque d'approfondissement.

Le cœur de l'ouvrage est réellement constitué des chapitres 4 à 10 qui présentent un réel concentré d'informations, distillées avec un vocabulaire précis et assorties d'exemples bien décrits. Cet ouvrage permettra au lecteur moins initié de se mettre à niveau dans le domaine des pollutions chimiques et de leurs impacts environnementaux, ou à l'expert de posséder un ouvrage de référence. On pourra cependant regretter quelques erreurs dans des formules chimiques. Mais il n'en demeure pas moins que cet ouvrage est réellement monumental et nécessaire à tout chimiste, chercheur, étudiant, enseignant ou décideur concerné par la prévention de l'environnement.

**Sylvain Caillol**

Nous vous invitons à lire sur [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org) (fichier pdf en téléchargement libre *via* le sommaire en ligne de ce numéro) l'analyse du livre **Asymmetric organocatalysis** (B. List), par F. Agbossou-Niedercorn.

**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° 941 (février 2012)**

- Le principe de la résonance magnétique nucléaire illustré par une expérience de cours, par P. Chaquin.
- NoChim : logiciel d'apprentissage de la nomenclature en chimie organique, par J.-M. Allée, V. Viossat.
- La lente introduction de la classification périodique dans les programmes d'enseignement en France, par C.-H. Vigouroux.



**N° 942 (mars 2012)**

- Modèles et interprétations en spectroscopie de RMN, par J.-N. Dumez.
- Détermination du nombre d'Avogadro par une modélisation *ansatz* de la disposition des molécules d'acide gras dans une tache d'huile, par B. Bouilil, G. Schodet, D. Thellier.
- Exploitation d'une échelle de teintes par analyse d'une photographie numérique, par S. Boulonnais.
- Aqueduc dessalinisateur solaire pour le transport et le dessalement de l'eau de mer, par G. Olive.
- Évaluation statistique d'une incertitude : justesse et précision d'une mesure, par S. Larbaud, M. Profeta, M. Sanquer, N. Sand.



**N° 943 (avril 2012)**

- Quelques nouvelles des chantiers annoncés en janvier, par L. Izbicki.
- Les barrettes pour mieux comprendre ce qui se passe en chimie, par P. Schmitt.
- Vous avez beaucoup de choses en commun avec Newton, par A. Perroud.
- Un essai d'enseignement par compétences, par D. Ducourant.

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

29 mai 2012

## Journée des données de la recherche

Paris

- [communication@inist.fr](mailto:communication@inist.fr)

5-7 juin 2012

## FFM 2012

Journées de la Fédération Française des Matériaux

Grenoble

- <http://vide.org/FFM2012>

7-8 juin 2012

## SFST

2<sup>e</sup> Symposium francophone de synthèse totale

Paris

- <http://sfst2.sciencesconf.org>

14 juin 2012

## Détection des fraudes

Journée scientifique de la Société des Experts Chimistes de France

Paris

- [www.chimie-experts.org](http://www.chimie-experts.org)

14-15 juin 2012

## RCOM-7

7<sup>e</sup> Rencontre de chimie organique de Marseille

Marseille

- [www.cinam.univ-mrs.fr/site/RCOM7](http://www.cinam.univ-mrs.fr/site/RCOM7)

21-22 juin 2012

## Journées Grignard

Cent ans de modernité d'un prix Nobel

Villeurbanne

- <http://lavande.cpe.fr/grignard>

27-29 juin 2012

## COFrRoCA 7

7<sup>e</sup> Colloque franco-roumain de chimie appliquée

Bacau (Roumanie)

- <http://cisapm.inginerie.ub.ro/evenimente>

1-6 juillet 2012

## ICC 2012

15<sup>th</sup> International congress on catalysis

Munich (Allemagne)

- <http://events.dechema.de/icc2012>

2-4 juillet 2012

## Analytical research forum

Durham (Royaume-Uni)

- <http://rsc.org/ConferencesAndEvents/RSCConferences/ARF12/index.asp>

3-6 juillet 2012

## MolMat 2012

5<sup>th</sup> International conference on molecular materials

Barcelone (Espagne)

- [www.molmat2012.com](http://www.molmat2012.com)

4-6 juillet 2012

## RICT 2012

48<sup>e</sup> Rencontres internationales de chimie thérapeutique

Poitiers

- [www.ldorganisation.com/produits.php?langue=english&cle\\_menus=1238915469&cle\\_data=1238740783](http://www.ldorganisation.com/produits.php?langue=english&cle_menus=1238915469&cle_data=1238740783)

9-13 juillet 2012

## 21<sup>st</sup> International radiocarbon conference

Paris

- [www.radiocarbon2012.com](http://www.radiocarbon2012.com)

12-16 juillet 2012

## ESOF 2012

5<sup>th</sup> Euroscience open forum

Dublin (Irlande)

- [www.esof.eu/index.php?section=21-esof2012](http://www.esof.eu/index.php?section=21-esof2012)

15-17 juillet 2012

## Colloids and nanomedicine 2012

Amsterdam (Pays-Bas)

- [www.colloidsandnanomedicine.com](http://www.colloidsandnanomedicine.com)

15-20 juillet 2012

## BOSS XIII

13<sup>th</sup> Belgian organic synthesis symposium

Louvain (Belgique)

- [www.ldorganisation.com/produits.php?langue=english&cle\\_menus=1238915415](http://www.ldorganisation.com/produits.php?langue=english&cle_menus=1238915415)

15-20 juillet 2012

## ICCECRICE 2012

22<sup>nd</sup> International conference on chemistry education and 11<sup>th</sup> European conference on research in chemical education

Rome (Italie)

- [www.iccecrice2012.org](http://www.iccecrice2012.org)

15-20 juillet 2012

## XXIV IUPAC symposium on photochemistry

Coimbra (Portugal)

- [www.photoiupac2012.com](http://www.photoiupac2012.com)

19-22 juillet 2012

## ISACS8

Challenges in inorganic and materials chemistry

Toronto (Canada)

- [www.rsc.org/ConferencesAndEvents/ISACS/ISACS8/index.asp](http://www.rsc.org/ConferencesAndEvents/ISACS/ISACS8/index.asp)

22-27 juillet 2012

## ICS 2012

26<sup>th</sup> International carbohydrate symposium

Madrid (Espagne)

- [www.ics2012madrid.com](http://www.ics2012madrid.com)

23-27 juillet 2012

## ISSP 2012

15<sup>th</sup> International symposium on solubility phenomena and related equilibrium processes

Xining (Chine)

- <http://issp2012.csp.escience.cn>

25-29 août 2012

## 4<sup>th</sup> International IUPAC conference on green chemistry

Foz do Iguaçu (Brésil)

- <http://congresscentral.com.br/sbq/ufscar/icgc4/index.php>

26-30 août 2012

## 4<sup>th</sup> EuCheMS chemistry congress

Prague (Rép. Tchèque)

- [www.euchems-prague2012.cz](http://www.euchems-prague2012.cz)

26-31 août 2012

## GECO 53

Groupe d'étude de chimie organique Sévrier

- <http://geco53.univ-lyon1.fr>

12-15 septembre 2012

## JCO 2012

5<sup>e</sup> Journées de chimie organique Hammamet (Tunisie)

- [www.sctunisie.org/JCO\\_2012/index.html](http://www.sctunisie.org/JCO_2012/index.html)

17-21 septembre 2012

## Génie des réacteurs catalytiques

Fréjus

École thématique du CNRS

- [www.lgpc.fr/Ecoles-thematiques/2012/informations-214.html](http://www.lgpc.fr/Ecoles-thematiques/2012/informations-214.html)

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : [www.societechimiquedefrance.fr](http://www.societechimiquedefrance.fr), rubrique **Manifestations**.

## Rappel des prochaines manifestations

22-25 mai 2012

### 28<sup>e</sup> JIREC

*Journées de l'innovation et de la recherche dans l'éducation en chimie*

Toulouse

Thème : Matériaux et quotidien.

• [www.lcc-toulouse.fr/jirec2012](http://www.lcc-toulouse.fr/jirec2012)

24-26 mai 2012

### Chimie & Terroir 2012

Gardanne

• [h.bitar@univ-amu.fr](mailto:h.bitar@univ-amu.fr)

29-30 mai 2012

### 15<sup>e</sup> Journées du groupe Formulation

Bordeaux

• <http://15emes-journees-formulation.crpp-bordeaux.cnrs.fr>

30 mai 2012

### Réunion du Club Histoire de la chimie

Paris

Thème : Autour d'Edme Freymy (1814-1894).

• [danielle.fauque@u-psud.fr](mailto:danielle.fauque@u-psud.fr)

31 mai-1<sup>er</sup> juin 2012

### Journée de printemps du GFP2P

*(Groupe français de photochimie, photophysique et photosciences)*

Bordeaux

• [a.del-guerzo@ism.u-bordeaux1.fr](mailto:a.del-guerzo@ism.u-bordeaux1.fr)

3-8 juin 2012

### Gecom-Concoord 2012

Métabief

• <http://gecom2012.u-bourgogne.fr>

4-7 juin 2012

### SyCOCAL VIII

*8<sup>e</sup> Symposium de chimie organique en Centre-Auvergne-Limousin*

Orléans

• [www.univ-orleans.fr/sycocal8](http://www.univ-orleans.fr/sycocal8)

7-8 juin 2012

### JNOEC 2012

*Journées nord-ouest européennes des jeunes chercheurs*

Lille

• [claudine.follet@univ-valenciennes.fr](mailto:claudine.follet@univ-valenciennes.fr)

7-8 juin 2012

*Journées de printemps de la section régionale Rhône-Alpes*

Villeurbanne

**Le 8 juin : remise des Grands prix et Prix binationaux 2011 de la SCF.**

• [www.societechimiquedefrance.fr/fr/rhone-alpes.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/fr/rhone-alpes.html)

## Suites du second séminaire SCF

Lors de sa réunion du 2 avril, le Conseil d'administration a noté la création de cinq groupes de travail dont il attend des propositions et encore plus des résultats :

- A - Structuration (animatrice : E. Bordes-Richard)
- B - Accueil – Fidélisation – Publicité (animatrice : M.-C. Vitorge)
- C - Réunions et distinctions scientifiques (animateur : J.-C. Bernier)
- D - Augmentation du nombre d'adhérents (animateur : M. Che)
- E - Évolution de la politique éditoriale de *L'Actualité Chimique* (animateur : P. Rigny)

## Renouvellement du Conseil d'administration de la SCF

Au cours de cette même réunion, le Conseil d'administration a entériné le calendrier des opérations en vue de son renouvellement, son mandat prenant fin en novembre 2012 :

- Semaine 27 (2-7 juillet) : lancement de l'appel à candidatures.
- 15 septembre : date limite de réception des dossiers de candidature (curriculum vitae et profession de foi).
- Semaine 42 (15-20 octobre) : envoi du matériel de vote aux adhérents de la SCF.
- Lundi 5 novembre, 12 h : date limite de réception des bulletins de vote par correspondance.
- Mardi 6 novembre, 9 h-10 h 30 : vote au siège social de la SCF, suivi du dépouillement et de l'annonce des résultats (10 h 30-12 h 30).
- Mardi 20 novembre, 10 h 30 : première réunion du nouveau Conseil d'administration avec l'élection du Président et des membres du Bureau national.

Cette réunion sera suivie à partir de 14 h par le 3<sup>e</sup> séminaire SCF, en présence de l'ancien Conseil d'administration et des membres invités.

**Le Bureau de la SCF**

Le Club d'histoire de la chimie (groupe thématique de la SCF) a le regret de vous annoncer le décès brutal du professeur **Claude Viel**, le mercredi 4 avril. Les obsèques ont eu lieu à Tours le mardi 10 avril.

Claude Viel a été président du Club d'histoire de la chimie de 1995 à 2000. Il a œuvré pour l'intégration du Club à la SCF, ce qui fut effectif en 1997. Au sein du Club, il a présidé le colloque *Nourrir les hommes aujourd'hui et demain*, qui s'est déroulé en 1999 à l'ENCPB, et a toujours eu à cœur d'animer de nombreuses réunions, favorisant ainsi la diffusion de l'histoire de la discipline auprès des chimistes. Il intervenait volontiers aux séances communes du Club d'histoire de la chimie et de la Société d'histoire de la pharmacie. Il intervenait encore le 19 mai 2010 dans le cadre de la célébration du bicentenaire de la mort d'Antoine Fourcroy, sur le thème « Fourcroy et les Lycées ».

Homme de grande culture, chimiste, historien de la pharmacie et de la chimie, bibliophile, il était, entre autres, spécialiste du savant Henri Moissan sur lequel il a publié de nombreux travaux, dont *Henri Moissan (1852-1907), pharmacien, premier Français prix Nobel de chimie* (Pharmathèmes, 2006), à l'occasion de la célébration du centenaire de cette distinction, qu'il avait contribué à organiser comme membre du Comité « Célébrations Moissan 2006 ».

Il avait activement participé à la réalisation du dictionnaire des présidents de la Société chimique, *Itinéraires de chimistes*, en rédigeant huit notices. Claude Viel, professeur honoraire des universités, avait été professeur de pharmacognosie à la Faculté de pharmacie de Tours. Il était chevalier de la Légion d'honneur et dans l'ordre des Palmes académiques.

Nous voudrions ici présenter nos plus sincères condoléances à toute sa famille.

**Danielle Fauque**

Présidente du Club d'histoire de la chimie

La SCF et la Rédaction de *L'Actualité Chimique* (Claude Viel fut membre de son Comité éditorial pendant de nombreuses années) s'associent à la peine de sa famille, de ses amis et anciens collègues.

**8 septembre 2012**

## 2<sup>e</sup> Colloque « De la recherche à l'enseignement »

Paris

• [www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/colljpf\\_12-programmepreliminaire.pdf](http://www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/colljpf_12-programmepreliminaire.pdf)

# Les nouveaux aciers pour l'industrie automobile



Les nuances d'aciers qui composent la structure de la Porsche Panamera (© Motor Trend).

## Objectif

La Commission européenne, souhaitant lutter contre le changement climatique, a fixé des objectifs d'émissions – exprimées en grammes de CO<sub>2</sub> émis par kilomètre : gCO<sub>2</sub>/km – aux constructeurs automobiles. L'objectif pour 2015 est de 120 gCO<sub>2</sub>/km pour un poids de 1 500 kg. Pourtant jugé modeste par certains, il est très difficile à atteindre. L'industrie automobile étudie plusieurs réponses, et l'industrie sidérurgique contribue à relever ce défi en proposant de nouveaux aciers permettant un allègement très significatif des carrosseries et des organes mécaniques.

Les constructeurs automobiles envisagent d'autres matériaux tels que les alliages d'aluminium, les plastiques techniques et les composites. Cependant, au cours des années précédentes, les principaux gains d'allègement ont été encore obtenus en changeant d'acier plutôt qu'en recourant à d'autres matériaux.

## Quelques rappels de métallurgie

Comme chacun sait, les aciers sont des alliages fer-carbone avec quelques éléments d'addition tels que le manganèse, le silicium, l'aluminium, etc. Les deux formes allotropiques du fer ont des énergies relativement proches : l'austénite ( $\gamma$ ), cubique à faces centrées, de 912 à 1 394 °C, et la ferrite ( $\alpha$ ), cubique à faces centrées, au-dessous de 912 °C et au-dessus de 1 394 °C (ferrite  $\delta$ ). En conséquence, de nombreux facteurs peuvent avoir une influence importante sur leur stabilité relative. En particulier, le carbone est très peu soluble dans la ferrite. La transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  se fait donc à plus basse température et conduit à une transformation eutectoïde<sup>(1)</sup> à 727 °C. Celle-ci donne un mélange de très fins alignements de fer et de carbure de fer (ou cémentite, Fe<sub>3</sub>C) : la perlite. Cette transformation s'effectue en phase solide

et à relativement basse température. La vitesse de refroidissement, les contraintes mécaniques, les autres éléments d'alliage et l'hétérogénéité du carbone conduisent à l'apparition de nouvelles phases hors d'équilibre : la martensite ( $\alpha'$ ), une espèce de maille  $\gamma$  déformée coinçant le carbone, et la bainite, intermédiaire entre perlite et martensite. Dans certains cas, la concentration locale de carbone dans  $\gamma$  est suffisante pour la stabiliser à température ambiante : on parle d'austénite résiduelle ( $\gamma_{res}$ ).

En définitive, les nouveaux aciers sont basés sur la maîtrise de ces différentes phases en jouant sur leur proportion, leur taille et leur répartition. Pour simplifier : la martensite et la cémentite sont dures et fragiles, tandis que la ferrite est douce et ductile. La bainite est un composé complexe, faisant encore l'objet de débats académiques, dont les propriétés mécaniques peuvent être assez variables selon la façon dont elle est obtenue. La martensite est parfois adoucie par un réchauffage à température modérée : on parle alors de martensite revenue, dont la structure est finalement assez proche d'une bainite obtenue à température plus faible.

## Les nouveaux aciers à haute résistance dans l'automobile

Pour alléger les structures, il faut durcir l'acier afin de diminuer les épaisseurs, tout en maintenant le cahier des charges des constructeurs en termes de rigidité, de résistance aux chocs ou à la fatigue. Suivant la pièce considérée, c'est l'un ou l'autre de ces objectifs qui dicte les propriétés de l'acier à optimiser. Ici, nous parlerons surtout des pièces devant résister aux chocs ou à la fatigue. Il faut pouvoir les mettre en forme et les assembler, et donc conserver une déformabilité et une soudabilité suffisantes. Très classiquement, on représente les différents aciers dans le diagramme résistance mécanique<sup>(2)</sup> (Rm) et allongement réparti (Ag %). Ce deuxième paramètre donne une idée de la possibilité de mise en forme sans rupture. C'est ce compromis que l'on cherche à optimiser, tout en gardant une bonne soudabilité. Cette dernière contrainte oblige à utiliser de bas « carbonés équivalents »<sup>(3)</sup>. Les principaux types de métallurgies qui ont été développés dans ce but sont représentés sur la figure 1 :

- *Aciers « dual phase » (DP)* : il s'agit d'aciers avec une matrice ferritique à grains fins, avec une proportion variable de phase dure (martensite, martensite revenue ou bainite). Ces aciers ont un bon compromis déformabilité/résistance avec un ajout relativement limité d'éléments d'alliage.

- *Aciers « complex phases » (CP)*, où l'on retrouve toutes les phases possibles, avec des compromis de propriétés intéressants.

- *Aciers martensitiques revenus (MART)* : ces aciers ont une proportion élevée de martensite obtenue par trempe suivie d'un revenu, de façon à les adoucir un peu pour retrouver une capacité de déformation suffisante permettant de fabriquer certaines pièces pas trop difficiles. Dans cette catégorie, il faut citer le cas des aciers au Mn-B qui sont mis en forme par

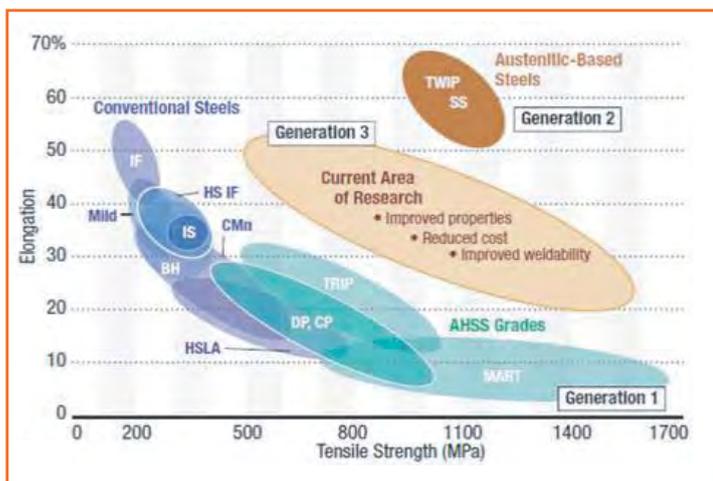


Figure 1 - En abscisse : la résistance mécanique en MPa ; en ordonnée : l'allongement réparti en %. Les nouveaux aciers pour l'automobile sont répartis en trois générations : la première, en vert clair, les « advanced high strength steels » déjà commercialisés ; la seconde, en marron foncé, les aciers TWIP ; et la troisième, en marron clair, les aciers en cours de développement. En bleu, ce sont les aciers courants : aciers très déformables, presque du fer pur, dits « interstitial free » (IF), aciers doux (Mild), aciers IF renforcés (HS IF), aciers isotropes (IS), aciers dits « bake hardening » (BH) qui durcissent pendant la cuisson peinture, aciers HSLA (« high strength low alloyed ») qui sont durcis par de très faibles additions de niobium ou de titane. Source ArcelorMittal.

emboutissage à chaud. L'acier est transformé en martensite au cours de l'étape de mise en forme chez le client. On peut ainsi atteindre des déformations importantes à chaud, tout en gardant une grande résistance après refroidissement.

- Aciers dits « TRIP » (pour « transformation induced plasticity ») : ces aciers comportent une proportion importante d'austénite résiduelle en utilisant des éléments

d'addition. Celle-ci se transforme en martensite sous l'effet de déformations importantes en consommant beaucoup d'énergie. Ces aciers ont un excellent comportement lors d'un choc. Les aciers dits « TWIP » (« twinning induced plasticity ») de 2<sup>e</sup> génération utilisent une philosophie assez proche : la teneur en manganèse est ici beaucoup plus élevée pour être austénitique à température ambiante. Cette austénite se déforme par des cisaillements localisés appelés maclage (« twinning » en anglais) consommant également beaucoup d'énergie. Les aciers de 3<sup>e</sup> génération ont une teneur en manganèse intermédiaire et utilisent surtout les phases bainite, martensite revenue et austénite résiduelle. Ils présentent de bons compromis mais sont plus alliés, plus difficiles à réaliser, et donc plus onéreux. Les nuances commercialisées actuellement ont plutôt des résistances entre 600 et 1 000 MPa. Les nouvelles nuances cherchent à aller encore plus loin : 1 100, 1 300, voire même 1 500 MPa. Néanmoins, à ces très fortes résistances, les risques de rupture avec de faibles déformations (rupture par clivage) ainsi que de sensibilité à l'hydrogène deviennent importants et doivent être maîtrisés. Pour les prendre en compte, de nouvelles techniques de caractérisation et de calcul des pièces doivent être utilisées. Ceci justifie de gros efforts de reconception des pièces pour pouvoir tirer, sans risque, tout le parti des très hautes résistances, comme le montre l'exemple de la figure 2 : les gains de masse sont, à sécurité et confort équivalents, d'une vingtaine de pourcents.

Réaliser ces aciers sur des lignes industrielles demande beaucoup de mise au point en usine. Outre la maîtrise de la chimie, celle des traitements thermiques est primordiale. De petits écarts génèrent des dispersions importantes sur les caractéristiques. La présence de silicium, d'aluminium et de manganèse complique le soudage, mais rend également le revêtement anticorrosion par passage dans un bain de zinc liquide très délicat, des oxydes de surface perturbant l'adhérence.

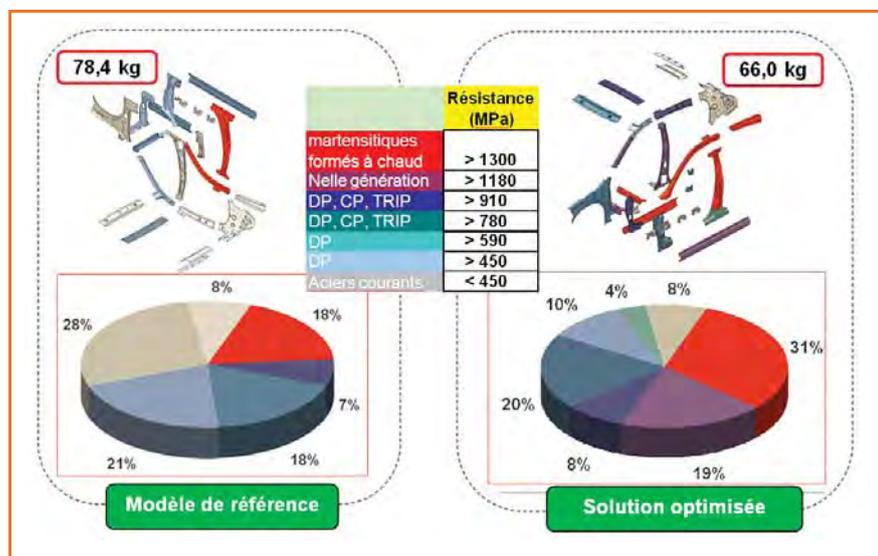


Figure 2 - Exemple de gain de poids réalisable avec des aciers très récents sur un modèle de référence actuel (projet « S-in motion »). Source ArcelorMittal.

Pour en savoir plus

- Béranger G., *The Book of Steel*, Tec & Doc/Lavoisier, 1995.
- Bouaziz O., *Aciers avancés pour applications automobiles : forces motrices et logique de développement*, Les Techniques de l'Ingénieur, Dossier M4620, 2012.

Notes

- (1) Comme la réaction se passe entre trois phases solides  $\gamma \rightarrow \alpha + Fe_3C$ , on parle d'eutectoïde et non d'eutectique.
- (2) La résistance mécanique se mesure en déformant un acier jusqu'à la rupture et en divisant la charge maximale atteinte par la surface de l'échantillon normale à l'effort de traction (en mégapascal, MPa). L'allongement réparti mesure l'allongement de l'échantillon à ce moment (en % d'allongement).
- (3) Formules calées à partir d'essais, utilisées pour évaluer la soudabilité en fonction de la composition chimique où le carbone « pèse » 1. Il y en a beaucoup. Exemple :  $C_{eq} (\%) = [\% C] + 0,0146 [\% Mn] - 0,0027 [\% Si]$ , etc.



Cette fiche a été préparée par François Mudry, directeur scientifique chez ArcelorMittal, 5 rue Luigi Chérubini, F-93212 La Plaine Saint-Denis Cedex (francois.mudry@arcelormittal.com). 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).



## Abonnement 2012 (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		
Particuliers	<input type="checkbox"/> 95 €	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 55 €		(pour les lycées et les institutions)		
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 [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)

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

- Fibres et textiles chimiques : matériaux du XXI<sup>e</sup> siècle (fév.-mars 2012) : 32 €
- Le rayonnement synchrotron, une lumière pour comprendre la chimie (oct.-nov. 2011) : 32 €
- Chimie et société : construire un dialogue (sept. 2011) : 24 €
- 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-juil.-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 (déc. 2009) : 15 €
- Electrochimie & Art, Environnement, Santé, Nanosciences... (fév.-mars 2009) : 15 €
- 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<sup>e</sup> 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 €

Liste complète des numéros thématiques sur [www.lactualitechimique.org/tarifs.php#numero](http://www.lactualitechimique.org/tarifs.php#numero)



### Achat à l'unité hors numéros spéciaux

11 € pour les numéros avant 2011 ; 20 € à partir de 2011  
(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 l'habitat (oct. 2011) : 24 €
- 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  
[www.edition-sciences.com](http://www.edition-sciences.com)**



## 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
- par virement bancaire ou postal
- souhaite recevoir une facture acquittée

France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90

Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp

par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard)   Validité /

Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos)

### L'Actualité Chimique

**SCF, Service Abonnement, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61.**  
[adhesion@societechimiquedefrance.fr](mailto:adhesion@societechimiquedefrance.fr) - [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)

## les enfants **aiment** la chimie

Donner envie aux nouvelles générations de faire de la chimie est important pour notre avenir. C'est pourquoi nous avons créé dans 15 pays le « Kid's Lab », un laboratoire où les enfants découvrent la chimie et la science en s'amusant à faire des expériences. Et si nous réconcilions les enfants avec les tubes à essai ? Chez BASF, nous créons de la chimie. [www.basf.fr/chimie](http://www.basf.fr/chimie)



 **BASF**

The Chemical Company